HAL
open science

Nouvelles voies de synthèse énantiosélective pour l'accès à des composés difluorométhylés

Chloé Batisse

To cite this version:

Chloé Batisse. Nouvelles voies de synthèse énantiosélective pour l'accès à des composés difluorométhylés. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAF041 . tel-02082914

HAL Id: tel-02082914

https://theses.hal.science/tel-02082914

Submitted on 28 Mar 2019

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042

THÈSE

présentée par :

Chloé BATISSE

soutenue le : **7 Décembre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Nouvelles voies de synthèse énantiosélective pour l'accès à des composés difluorométhylés

THÈSE dirigée par :

Dr Frédéric LEROUX	Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg
Dr Gilles HANQUET	Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr Stéphane PERRIO	Maître de Conférences, Université de Caen Normandie
Prof. Thomas POISSON	Professeur, INSA de Rouen

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr Nicolas BLANCHARD	Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg
Dr Géraldine MASSON	Directrice de Recherche CNRS, ICSN, Gif-sur-Yvette

---

INVITES :

Prof. Irene IZZO	Professeure associée, Università degli Studi di Salerno, Italie
Dr Armen PANOSSIAN	Chargé de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

A mes parents,

‘‘The secret of success is the capacity to survive failure’’

Sir Noël Peirce Coward

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury, les rapporteurs, le Dr Stéphane Perrio et le Professeur Thomas Poisson, et examinateurs, le Dr Nicolas Blanchard et le Dr Géraldine Masson, d'avoir accepté de lire ce manuscrit et de participer à ma soutenance de thèse afin de discuter des résultats obtenus au cours de ces trois années de doctorat tout en apportant un regard nouveau sur ce projet. Merci également au Professeur Irene Izzo pour sa présence au sein du jury en tant que membre invité et pour la collaboration que nous avons eu au cours des quatre dernières années.

Je remercie également la fondation pour la recherche en chimie pour la bourse icfrc qui a été attribuée à ce projet et qui m'a permis d'être financée pendant ces trois années de thèse. Merci à l'Université de Strasbourg et à l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques d'engager de nombreux efforts humains et financiers afin que chaque doctorant réalise son projet de thèse dans les meilleures conditions possibles ainsi que pour les nombreuses formations transversales très appréciables qui nous sont proposées au cours de notre parcours.

Je remercie très chaleureusement mes deux directeurs de thèse, le Dr Frédéric Leroux et le Dr Gilles Hanquet de m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce doctorat au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications, ainsi que le Dr Armen Panossian pour l'encadrement de ce projet.

Merci **Frédéric**, de m'avoir recrutée au sein de cette belle équipe COHA qui m'a fait grandir tant d'un point de vue scientifique, qu'humain. J'ai tout particulièrement apprécié ta franchise, ta droiture, ta rigueur (allemande !) et le fait que tu souhaites en permanence faire régner une bonne atmosphère au sein de ton groupe. Merci pour toute la confiance que tu n'as cessé de me témoigner au cours de ces trois années, pour tes conseils et ton soutien permanent. J'ai été très touchée par la conversation que nous avons eue après ma mi-thèse pendant laquelle j'ai pris conscience que l'épanouissement présent et futur de tes jeunes ''padawans'' te tient vraiment à cœur. Je pense que cette discussion m'a permis de prendre davantage confiance en moi, même s'il reste encore beaucoup de travail à faire dans ce domaine ! Je n'oublierai également pas de sitôt les weekends COHA que tu nous as offerts et pendant lesquels nous avons vécu de très belles expériences qui n'ont fait que renforcer cette cohésion d'équipe que tu cultives avec tant d'attention.

Gilles. Remontons le temps un instant… 2013. TP projet de deuxième année. Je me retrouve sous la supervision du ''Dr Hanquet'', enseignant de l'ECPM, très impressionnant à mes yeux (mais pas seulement !), bible de la chimie (mais pas seulement !), qui n'a cessé de me prodiguer de précieux conseils tout au long de ces trois semaines de travaux pratiques. 2014. Dilemme cornélien pour savoir laquelle des propositions de stage qui me sont proposées je dois choisir. Vous êtes encore là…. 2015. Stage de master II. Sur vos recommandations, Irene m'accueille au sein de son laboratoire salernitain, ce qui me permet de vivre une des plus belles expériences de ma vie, tant personnellement que professionnellement. Puis, quelques mois plus tard, je commence mon doctorat sous votre direction. Alors merci infiniment de m'avoir accordé votre

confiance depuis le début. Je ne cesserai de vous être reconnaissante pour votre soutien et pour m'avoir permis de vivre toutes ces expériences plus enrichissantes les unes que les autres. Je ne serais sans doute pas là aujourd'hui sans votre aide. Mille mercis également pour vos précieux conseils scientifiques sans lesquels ce projet n'aurait sans doute pas été aussi fructueux.

Armen ! Quelle chance que le destin t'ait mis sur mon chemin ! Tu es une personne formidable, pleine de sympathie et d'empathie. Merci pour ton enthousiasme permanent, ton humour ''*Armen*ien'', ta disponibilité et ton soutien de chaque instant. Ta présence lors de mes quelques moments de doutes m'a été d'un grand secours, surtout sur la fin ! Je suis ravie de t'avoir eu comme superviseur sur ce projet que tu as encadré de manière si (hyper !?) active. Merci pour ta vivacité d'esprit, ta curiosité scientifique et tes idées débordantes. Ne change rien ! Enfin si !... Pense un peu plus à toi avant de t'occuper du bien-être des autres ! Je vous souhaite du fond du cœur plein de belles choses pour la suite, à toi, Anne-Sof et ''mini-Armen''.

Qui de mieux placé pour la suite de ces remerciements que la ''best sulfhappy partner ever'' (Marie Fernande Gazon !) ?!... **Maria** ! Merci pour ta joie de vivre et ta folie contagieuse. Nous formons un beau duo ayant cette capacité inouïe de se comprendre quand bien même personne ne parviendrait à analyser ne serait-ce que le sujet de notre (de nos ?) conversation(s) ! Merci pour ta générosité, tes expressions franco-colombiennes qui me font tant rire, ta spontanéité, ta créativité et ton rire contagieux. Et garde en tête que je compte bien te rendre visite ''dans ton pays'' dans les années à venir !

J'en arrive à mes fidèles compagnons du labo 2. **Julien** ! Mon binôme de paillasse et de bureau pour cette aventure de trois ans ! Je te remercie de m'avoir toujours montré ton soutien et d'avoir cru en moi quelles que soient les circonstances. Tu es une personne (ultra)spontanée, politiquement pas toujours correcte (et c'est peu de le dire !), tantôt ronchon, tantôt rayonnant mais toujours alsacien au grand cœur (qui s'acharne à vouloir le cacher ! ...) fier de sa belle région (ou plutôt de son beau département !). Je suis très contente que nos chemins se soient croisés ! Merci infiniment pour ta générosité et ton humour décalé !

Thomsguégué ! Sacré personnage ! Je me demande encore comment tu fais pour être quelqu'un de si calme, posé et réfléchi, tout en ayant des moments d'intense folie, d'hyperactivité maximale et d'exagération poussée à l'extrême ! … Merci pour ce ''double caractère'' qui a su me rassurer ou me conseiller par moment et d'autres fois me faire tellement rire. Bravo à l'athlète que tu es et surtout au champion d'air haltérophilie qui sommeille en toi ! Dommage que des compétitions n'existent pas dans ce domaine. Tu raflerais toutes les médailles ! Bientôt le JACS, je croise les doigts !

Jordanounet, l'artiste du labo 2 ! Guitariste et chanteur de talent – à la voix suave ! , esprit curieux, jeune homme réfléchi et oreille attentive lorsqu'il s'agit de m'écouter parler pendant de loooongues minutes… Merci pour la sérénité que tu dégages, pour ton calme apparent et pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Et vivement la prochaine soirée jeux de société !

Je n'oublie pas les instigateurs de cette bonne ambiance, le Dr Schmitt et le Dr Aribi ! Merci **Etienne** pour ton caractère posé (au labo tout du moins !) et ta culture impressionnante. Tantôt

scientifique talentueux, tantôt reporter animalier passionné qui nous fait revivre les péripéties du crapaud buffle, tu as su nous accueillir dans l'équipe avec beaucoup de sympathie et je t'en suis très reconnaissante. Merci **Fallia** pour ta personnalité rocambolesque et attachante. Merci d'avoir joué les conseillères d'orientation et les coachs quand j'en avais besoin. Je retiendrai avant tout tes expressions et tes histoires ''Falliesques'' qui ont toujours apporté une atmosphère joviale au sein de cette ''famille chimique''. Ta voix roque des matins difficiles restera aussi à jamais gravée dans ma mémoire !

Dr **Soufyan** ! Premier diplômé de la cuvée 2015 ! Merci pour ta curiosité et pour ta générosité. Je te remercie sincèrement pour l'intérêt que tu as porté à mon projet et pour tes conseils avisés. Merci pour tous les bons moments que nous avons passés tous les quatre, pour les belles randos, les weekends placés sous le signe de la bonne humeur, les après-midis jeux de société, j'en passe et des meilleurs !

Jérémy, toujours prêt à faire la fête ! Merci d'être en permanence force de proposition pour passer un bon moment qu'il s'agisse d'aller boire un verre ou d'organiser une soirée jeux de société. Je ne te remercie pas pour ta voix désenchanteresse audible jusqu'au fin fond du campus de Cronenbourg et qui a illuminé notre période de rédaction (la concurrence avec notre voisin italien a été rude !), mais le cœur y est ! Merci pour ta personnalité attachante et ton humour décalé.

Cette aventure a été émaillée de très belles rencontres et il me faudrait un demi manuscrit supplémentaire pour vous dire tout le bien que je pense de vous. Je vais donc tâcher d'être brève et concise pour la suite. Merci à **David**, colocataire de bureau des derniers instants, pour ton calme et la motivation que tu m'as donnée pendant ces dernières semaines de rédaction (accepte mes excuses pour ma cleptomanie inconsciente passagère !) ; **Bruno**, Monsieur Fromton, merci pour ta maturité et pour la bonne humeur normande que tu as apportée au labo 2 ; **Paul**, merci pour ta personnalité exubérante, ta bonne humeur et ton rire contagieux ; Merci **Lucie**, pour ton caractère affirmé et tendre à la fois ; Merci **Ayyoub**, pour ta timidité attachante et ton grand cœur ; **Aabid**, merci pour ton empathie et ta sagesse ; **James**, merci d'avoir cru en mon projet depuis le début ; **Didier**, merci pour ta bonté et ta bienveillance ; **Maëva**, ma partenaire de sport (quand j'avais le courage d'y aller !), merci pour ta douceur, ta sérénité appaisante et ton oreille bienveillante ; **Sandrine**, merci pour ta justesse et ta sympathie ; **Sabine**, merci pour ta douceur, ton sourire réconfortant, tes conseils et nos petites discussions sympathiques inter-bureaux ; **Virginie**, la grande bavarde du Lima ! Merci pour ton caractère jovial et ta bonne humeur permanente ; Merci **Arlette** pour ton sourire et la peace-and-love-attitude qui t'accompagnent ; **Morgan**, je suis ravie que tu aies rejoint cette belle équipe, merci de nous avoir accueillis dans ton bureau pour cette fin d'aventure, pour ta bonne humeur, tes conseils avisés et tes anecdotes toujours plus intéressantes et drôles les unes que les autres ; Merci **Alberto** pour tes conseils précieux et ta bienveillance ; **Johanna**, merci pour ta fragilité touchante et ton caractère attachant ; **Lucas**, je te souhaite de trouver l'équilibre que tu recherches, merci de m'avoir fait rire et d'apporter tant de bonne humeur pendant nos repas et sorties ; **Nicolas Kern**(Finder !), merci pour tous tes conseils, qu'ils concernent la chimie ou mon futur professionnel ; Merci **Mickael**, pour ta personnalité exubérante ; **Karima**, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre ;

Françoise, merci pour vos conseils et votre intérêt pour mon projet ; **Pierre**… Jean Jacques ! nouvelle recrue que j'aurais aimé connaître un peu plus, merci pour ton accent alsacien à couper au couteau, ta gentillesse et ta serviabilité ; Merci **Marie** pour ta bonne humeur et ta chef-attitude lors du Burger Contest ; Merci **Mary-Ambre**, pour ta droiture et d'avoir défendu ma cause avec ferveur quand le moment s'est présenté, merci pour ta spontanéité et pour la graine de folie qui sommeille en toi ; Merci **Joanna** pour tes conseils en chimie et pour ton dynamisme ; **Gaspard**, merci pour ta sympathie et ton franc-parler ; Merci **Augustin** pour ta bonne humeur et ta simplicité.

Je n'oublie pas de remercier chaleureusement **Anne**, **Antonio**, **Alalleh**, **Bouchra**, **Clémence**, **Coleen** et **Fanny** (les +1 indispensables pour passer un bon moment !), **Damien** (x2), **Emeric**, **Francesco**, **Giorgio** et **Irene**, **Isabel**, **Koichi Mikami**, **Laura**, **Marco**, **Marine**, **Matthieu**, **Matus**, **Norbert Cléry** et la clique du NCT, **Nicolas**, **Pauline**, **Peter**, **Phillipe**, **Quentin**, **Rahul**, **Rajesh**, **Stefania**, la team Sanofi, **Thibaut**, **Volker**, **Yan** et plein d'autres… ainsi que tous les membres du LIMA pour les moments que nous avons partagés ensemble.

Je dis souvent que je n'aurai pas pu mieux tomber. Alors merci à vous tous pour cette expérience enrichissante qui s'achèvera bientôt mais qui restera à jamais gravée dans ma mémoire.

Merci à mes amis, **Aliénor**, **Carole**, **Stéphanie**, **Kasma**, **Valérie**, **Nicolas**, le club des Mich-Mich, **Michel** et **Mickael**, **Eugénie**, **Nic**(h)**olas**, **Rosaria**, **Anna**, **Fede** et **Yusi** qui m'ont toujours soutenue et pour tous les bons moments passés ensemble. Merci à ceux qui ont pu se libérer, d'avoir répondu positivement à l'invitation en traversant les mers, fleuves et frontières pour venir me soutenir le grand jour et fêter ces trois années par la suite.

Je souhaite te remercier, **Richard**, pour tout le soutien que tu m'apportes jour après jour, de croire en moi plus que moi-même et de m'apprendre à relativiser les choses avec ton caractère si posé. Car il en faut de la patience et de la bonne volonté ! pour compenser mon caractère pas toujours si facile que tu es l'un des seuls à connaître ! Alors merci de m'accepter telle que je suis et merci de partager ma vie.

Merci à ma petite **Mémé**, qui n'a peut-être pas encore bien compris en quoi consiste mon doctorat et ce qu'est la chimie mais qui est sans doute l'une de mes plus ferventes admiratrices. Je pense également très fort à vous, **Pépé** et **Mamy**, pour votre bienveillance et les moments de joie que nous avons partagés.

Pour finir. **Maman**, **Papa**. Je vous dédie ce travail. Je ne pourrais jamais vous remercier assez pour le soutien inconditionnel et pour tout l'amour que vous m'avez témoigné au cours de ces 26 années. Merci d'avoir mis toutes les chances de mon côté depuis le début, d'être à mes côtés dans mes moments de doute et de stress, et de m'avoir permis d'en arriver là. Merci d'être mes piliers, ma plus grande force.

Table des matières

Introduction ……21

1. Le fluor 25
   A. Un peu d'histoire 25
   B. Propriétés du fluor 26
      a. L'atome de fluor 26
      b. Isotopes du fluor 26
      c. La liaison carbone-fluor 26
      d. Effets électroniques et conformationnels remarquables 27
   C. Le fluor à l'état naturel et ses diverses applications 29
   D. L'apport du fluor en chimie pharmaceutique et en agrochimie 31
      a. Impact sur le pKa 31
      b. Impact sur la lipophilie 32
      c. Impact sur la conformation 33
      d. Impact sur la stabilité métabolique 34
      e. Formation de liaisons hydrogène 35
2. Le groupement -CHF_2 35
   A. Lipophilie 36
   B. Liaison hydrogène 36
   C. Bioisostérie 38
3. Description du projet de thèse 39

Chapitre 1 ……43

Nouvelles voies d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques et énantiopurs

1. Les sulfoxydes énantiopurs en synthèse organique 49
   A. Généralités sur les sulfoxydes 50
   B. Voies d'accès à des sulfoxydes énantiopurs 50
      a. Oxydations énantiosélectives catalytiques de sulfures 51
      b. Oxydations énantiosélectives non catalytiques de sulfures 57
      c. Utilisation de précurseurs soufrés chiraux 59
   C. Un exemple d'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en synthèse asymétrique – Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes 64
   D. Conclusions et objectifs de ce projet 65

2. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques 66
3. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – Etat de l'art 68
A. Travaux de Yagupolskii 68
B. Travaux de Bravo 68
4. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – La quête d'une nouvelle méthodologie 70
A. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 71
a. Complexe de titane – Méthode de Kagan 71
b. Complexes de fer – Base de Schiff 71
B. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 73
a. Complexe de titane – Méthode de Kagan 73
b. Complexes de fer – Bases de Schiff et salens 74
c. Complexes de vanadium – Bases de Schiff et salen 75
C. Oxydation stœchiométrique énantiosélective d'un thioéther pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 76
D. Synthèse diastéréosélective d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 78
E. Réactions de type Reformatsky sur des sulfinates diastéréopurs pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 80
a. Méthode d'Andersen – Utilisation du (S_S)-*p*-toluene sulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle 80
b. Méthode d'Evans – Utilisation d'une sulfinyloxazolidinone diastéréopure et énantiopure 81
F. Accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 83
G. Autres voies testées pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 84
a. Utilisation d'un complexe de zinc bisdifluorométhylé pour l'accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 84
b. Utilisation du $TMSCHF_2$ en catalyse à transfert de phase 85
H. Résumé et conclusions 86

Chapitre 2 91

Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux

1. Nouvelle méthodologie d'accès à des alcools α,α-difluorés énantiopurs 97
A. Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis – Etat de l'art 97
a. Dédoublement cinétique 97
b. Réductions asymétriques de cétones 98

c. Alkylation réductrice 101
d. Difluorométhylations nucléophiles énantiosélectives 102
e. Conclusions 103
B. Description du projet 104
2. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par condensation d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur sur des dérivés carbonylés 108
A. Etat de l'art en série non fluoré 108
a. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes non fluorés par condensation de sulfoxydes sur des carbonyles – Premières constatations 108
b. Différentes études réalisées pour optimiser la diastéréosélectivité de la condensation ... 110
c. Conclusions 115
B. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés – Résultats préliminaires 115
C. Optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-fluorés 119
a. Diversification au niveau du noyau aromatique du sulfoxyde 119
b. Addition d'agents chélatants 120
c. Variations autour de la base 121
D. Synthèse d'une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés en utilisant P_4*t*-Bu comme base 129
a. Optimisation des conditions réactionnelles 129
b. Utilisation de P_4*t*-Bu pour l'accès à une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés 133
c. Observations et aspects mécanistiques 133
E. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis 140
F. Résumé de l'optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés 140
3. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs 142
A. Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes non fluorés – Etat de l'art 142
a. Réduction par le DIBAL 144
b. Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant 144
B. Réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés 146
a. Accès à un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré 146
b. Essai préliminaire de réduction par DIBAL 147
c. Autres voies d'accès à des β-cétosulfoxydes α,α-difluorés 149
C. Conclusions et perspectives 153
4. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis 154
A. Etat de l'art des réactions de désulfinylation et désulfonylation 154
a. Désulfinylation en série non fluorée 155
b. Désulfonylation en série non fluorée 158

B. Vers l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs 162
5. Conclusions et perspectives du projet 163

Chapitre 3 167

Etude préliminaire pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes

1. Catalyse à transfert de phase et cyclopeptoïdes 171
A. Principe de la catalyse à transfert de phase – brève introduction..... 171
B. Catalyse à transfert de phase asymétrique..... 173
C. Les cyclopeptoïdes : une famille émergente de catalyseurs à transfert de phase 175
D. Des cyclopeptoïdes chiraux pour la synthèse énantiosélective d'alcools α,α-difluorométhylés – Description du projet..... 178
2. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux..... 179
A. Résultats préliminaires – Accès à des alcools trifluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral 179
B. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral ... 184
3. Conclusions et perspectives 187

Conclusions et perspectives 191

Contribution scientifique 201

Experimental part 203

1. Experimental part – Chapitre 1 – Nouvelles voies d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques et énantiopurs 210
A. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides 210
a. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfanylesters I.55a-d..... 210
b. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfinylacetates I.56a-d..... 212
c. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides I.57a-d 215
B. Access to enantiopure α,α-difluoromethyl sulfoxides 218
a. Synthesis of a α,α-difluoromethyl sulfide I.65a 218
b. Enantioselective catalytic oxidations 218
c. Enantioselective stoichiometric oxidation – Use of a chiral oxaziridine on sulfide I.65a ... 220

d. Diastereoselective access to an enantiopure sulfoxide 221

e. Reformatsky-type reactions on a sulfinyloxazolidinone I.(R_S,R)-48b 223

f. Decarboxylation of enantioenriched I.(S_S)-56d 227

g. Other strategies to access highly enantioenriched *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d..... 229

2. Experimental part – Chapitre 2 – Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux 231

A. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – First strategy – Condensation of an enantiopure α,α-difluoromethylated sulfoxide on carbonyl derivatives..... 231

a. Procedure 1 – Preliminary results – Use of *t*-BuOK..... 232

b. Procedure 2 – Use of chelating agents or crown ethers with *t*-BuOK..... 232

c. Procedure 3 – Use of different bases 233

d. Analyses of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides 235

e. Analyses of one α-monofluoro-β-ketosulfoxide 249

B. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – Second strategy – Diastereoselective reduction of α,α-difluoro-β-ketosulfoxides..... 250

a. Access to highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides through oxidation of the previously synthesised highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides..... 250

b. Reduction of I.(S_S)-63a with DIBAL 250

c. Other pathways tested to access highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides.. 251

C. Access to highly enantioenriched α,α-difluoromethylated alcohols through desulfinylation or desulfonylation reactions..... 253

a. Method 1 – Desulfonylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfone II.(S)-99a 253

b. Method 2 – Direct desulfinylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxide II.(S_S,S)-21a 254

3. Experimental part – Chapitre 3 – Etude préliminaire pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux 255

A. Trifluoromethylation 255

B. Difluoromethylation 256

Références bibliographiques ……259

Abréviations

12-C-4 – éther couronne 12-couronne-4

18-C-6 – éther couronne 18-couronne-6

AIBN – azobisisobutyronitrile

CCM – chromatographie sur couche mince

CHP – hydroperoxyde de cumène

DET – tartrate de diéthyle

DCE – dichloroéthane

DIBAL – hydrure de diisobutylaluminium

DIC – *N*,*N'*-Diisopropylcarbodiimide

DIPEA – *N*,*N*-diisopropyléthylamine

DME – diméthyléther

DMF – *N*,*N'*-diméthylformamide

DMPU – *N*,*N*'-diméthylpropylène urée

DMSO – diméthyl sulfoxyde

e.d. – excès diastéréoisomérique

e.e. – excès énantiomérique

ESI – ionisation par électronébuliseur

Fc – ferrocényl

HAUT – (2-(7-aza-1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate)

HMDS – hexaméthyldisilazane

HPLC – chromatographie en phase liquide à haute performance

HRMS – spectroscopie de masse haute résolution

IR – infra-rouge

LDA – diisopropylamidure de lithium

m-CPBA – acide métachloroperbenzoïque

MsOH – acide méthanesulfonique

MW – micro-ondes

n.d. – non déterminé

NMP – *N*-méthyl-2-pyrrolidone

NFSI – *N*-fluorosuccinimide

PDC – dichromate de pyridinium

r.d. – ratio diastéréoisomérique

RMN – résonnance magnétique nucléaire

t.a. – température ambiante

TBAB – bromure de tétra-*n*-butyl ammonium

TBAF - fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBDPS – *t*-butyldiphénylsilyle

TBHP – hygrogénoperoxyde de *tert*-butyle

Tf – trifluorométhanesulfonyle

TFA – acide trifluoroacétique

TMAF – fluorure de tétraméthylammonium

TMEDA – *N*,*N*,*N*',*N*'-tétraméthyléthylène diamine

TMS – triméthylsilyle

TOF – spectrométrie à temps de vol

Ts – tosyle

Introduction

Table des matières

Introduction

1. Le fluor 25
A. Un peu d'histoire 25
B. Propriétés du fluor 26
a. L'atome de fluor 26
b. Isotopes du fluor 26
c. La liaison carbone-fluor 26
d. Effets électroniques et conformationnels remarquables 27
C. Le fluor à l'état naturel et ses diverses applications 29
D. L'apport du fluor en chimie pharmaceutique et en agrochimie 31
a. Impact sur le pKa 31
b. Impact sur la lipophilie 32
c. Impact sur la conformation 33
d. Impact sur la stabilité métabolique 34
e. Formation de liaisons hydrogène 35
2. Le groupement $-CHF_2$ 35
A. Lipophilie 36
B. Liaison hydrogène 36
C. Bioisostérie 38
3. Description du projet de thèse 39

1. Le fluor

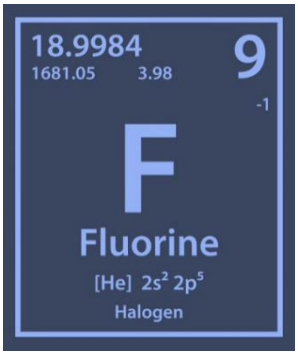
Au cours des dernières décennies, un grand nombre de livres et de revues scientifiques d'excellente qualité ont été rédigés dans l'objectif de fournir des informations détaillées sur le fluor, sur ses nombreuses propriétés et sur les applications innovantes qui en découlent, notamment au sein des industries pharmaceutique et agrochimique.[1-25] Les informations disponibles dans ce chapitre sont, pour la grande majorité, tirées de ces ouvrages.

A. Un peu d'histoire

Le fluor fut mentionné pour la première fois au début du XVIème siècle par Valentin puis Agricola qui le décrivent comme une substance capable de promouvoir la fusion des métaux et des minéraux.[26] Il fut par la suite utilisé par de nombreux verriers pour graver le verre grâce à de l'acide fluorhydrique, obtenu en chauffant un mélange constitué d'acide sulfurique et de fluorine (CaF_2).[27]

De nombreux scientifiques parmi lesquels Lavoisier, Gay-Lussac ou Davy travaillèrent sur l'isolement du fluor au cours du XIXème siècle. Les études engagées à cette époque se révélèrent très difficiles en raison de l'extrême réactivité de l'atome tant convoité. De plus, les expérimentations se soldèrent dans la plupart des cas par de graves brûlures ou par des intoxications graves allant parfois jusqu'à la mort des scientifiques impliqués dans ces recherches en raison de la formation d'acide fluorhydrique.[28] Ces scientifiques méritants furent par la suite surnommés les martyrs du fluor.

Ce n'est qu'en 1886 qu'Henri Moissan parvint à isoler cet élément par électrolyse du fluorure de potassium.[29] Cette découverte, ainsi que l'élaboration du four à arc électrique, lui permirent d'obtenir le prix Nobel de Chimie 20 ans plus tard, en 1906.



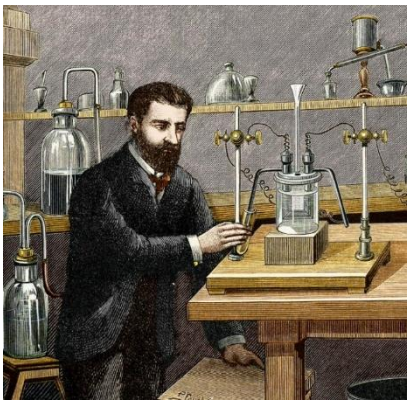


Figure 1 – Henri Moissan, premier scientifique à isoler le fluor par électrolyse

B. Propriétés du fluor

a. L'atome de fluor

Le fluor est l'élément chimique de numéro atomique 9 et symbolisé par la lettre F. Il possède la structure électronique suivante : $1s^2$, $2s^2$, $2p^5$. Son rayon de Van der Waals (1,47 Å) est compris entre celui de l'atome d'hydrogène (1,20 Å) et celui de l'oxygène (1,52 Å). Le fluor est l'atome le plus électronégatif de la classification périodique avec une électronégativité s'élevant à 3,98 sur l'échelle de Pauling. Il possède également un haut potentiel d'ionisation (401,8 kcal/mol) et une affinité électronique (79,5 kcal/mol) très élevée ainsi qu'une faible polarisabilité (0,557 $Å^3$).

b. Isotopes du fluor

Le fluor possède dix-huit isotopes mais seul l'isotope ^{19}F, possédant dix neutrons et neuf protons, est stable. Son abondance sur Terre est donc estimée à 100%. Concernant les autres isotopes du fluor, le moins instable est le fluor ^{18}F possédant une demi-vie d'environ 110 minutes. Cet isotope, fréquemment utilisé en médecine nucléaire, notamment en tomographie par émission de positon,[30] n'existe cependant pas à l'état naturel puisqu'aucun processus naturel n'est impliqué dans sa formation.

c. La liaison carbone-fluor

La liaison carbone-fluor, C-F, est une liaison covalente polaire entre un atome de carbone et un atome de fluor.[15] Cette liaison est fortement polarisée en raison de la grande électronégativité et de la petite taille de l'atome de fluor ainsi que de l'excellent recouvrement orbitalaire entre les orbitales 2s et 2p de l'atome de fluor et celles du carbone. Ce paramètre associé à la faible polarisabilité de l'atome de fluor implique que la liaison carbone-fluor a un caractère ionique prononcé faisant d'elle une des liaisons les plus fortes en chimie organique, avec une énergie de dissociation légèrement inférieure à celles des liaisons bore-fluor, silicium-fluor et hydrogène-fluor (***Tableau 1***).

Tableau 1 – Les quatre liaisons simples les plus fortes en chimie organique

Liaison	B-F	Si-F	H-F	**C-F**
Energie de dissociation (kJ/mol) Pour une coupure homolytique	732	576	570	**514**

Concernant la longueur de la liaison carbone-fluor, celle-ci est relativement courte (1,39 Å pour CH_3F par exemple). Ceci est dû en grande partie au caractère ionique de cette liaison, ainsi qu'aux interactions électrostatiques présentes entre les atomes de carbone (δ^+) et de fluor (δ^-, ***Tableau 2***).

Tableau 2 – Longueurs de différentes liaisons

Liaison	**C-F**	C-O	C-N	C-C
Longueur de la liaison (pm)	**135**	143	147	154
Liaison C-F	H_3**CF**	H_2**CF_2**	H**CF_3**	**CF_4**
Longueur de la liaison (pm)	1,39	1,36	1,33	1,32

Il est à noter que plus le nombre d'atomes de fluor substituant le carbone est grand, plus l'énergie de dissociation (coupure homolytique) de la liaison C-F est élevée et plus cette liaison est courte (***Tableau 2***).

d. Effets électroniques et conformationnels remarquables

i. Effets inductifs et mésomères

Le fluor est un élément électroattracteur par effet inductif. Il peut également être donneur par effet mésomère.

ii. Influence sur la stabilité de carbocations et des carbanions

Un atome de fluor aura un impact différent sur la stabilité d'un carbocation selon qu'il est situé en position α ou en position β de ce dernier (***Figure 2***). Lorsque l'atome de fluor est situé en position α d'un carbocation, ce dernier est stabilisé par effet mésomère donneur du fluor. Dans cette configuration, il y a en effet stabilisation par rétro-donation (''*back donation*'' en anglais) d'un des doublets non liants du fluor dans l'orbitale vacante du carbocation. On parle alors d'effet ''*push*''. L'effet inductif attracteur est, dans cette configuration, négligeable. En revanche, lorsque l'atome de fluor est situé en position β, le carbocation est fortement déstabilisé en raison du caractère électroattracteur du fluor qui prévaut. On parle dans ce cas-là d'effet ''*pull*''.

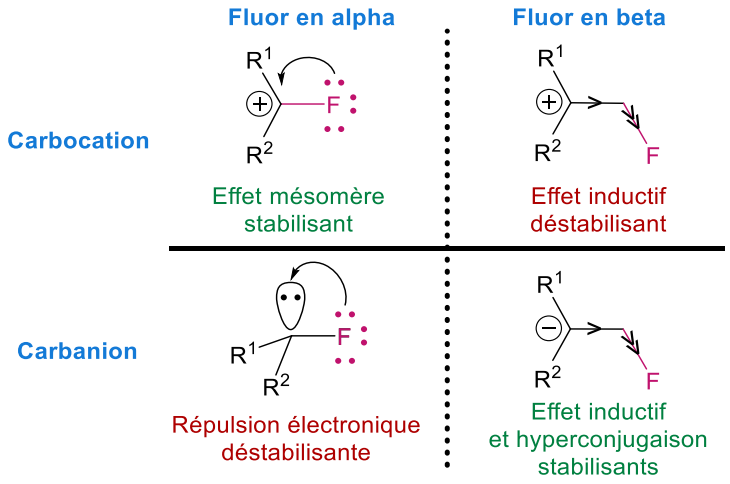


Figure 2 – Effet de la fluoration sur la stabilité de différents carbocations et carbanions

L'effet exercé par la présence d'un atome de fluor sur un carbanion varie également en fonction de la position du fluor par rapport au carbone (***Figure 2***). Dans le cas d'un carbanion, on pourrait penser que la présence d'un atome de fluor en position α stabilise l'espèce anionique par effet inductif attracteur. En pratique, la présence de l'atome de fluor en α du carbanion va plutôt avoir tendance à le déstabiliser en raison de la répulsion électronique entre la charge négative portée par le carbone et les doublets d'électrons non liants de l'atome de fluor. Le carbanion pourra alors subir une α-élimination du fluor pour conduire à un carbène. En revanche, lorsqu'un atome de fluor est situé en position β d'un carbanion, celui-ci est stabilisé à la fois par effet inductif en raison de la présence de l'atome de fluor et par hyperconjugaison négative.

iii. Influence du fluor sur la conformation

La présence d'atomes de fluor au sein d'une molécule peut modifier drastiquement sa conformation. La taille d'un atome de fluor ainsi que la longueur de la liaison carbone-fluor génèrent en effet des contraintes stériques au sein de molécules polyfluorocarbonées. Par exemple, contrairement à l'octadécane qui adopte préférentiellement une conformation zig-zag, le perfluorooctadécane s'organise plutôt selon une conformation hélicoïdale (***Figure 3***).[31]

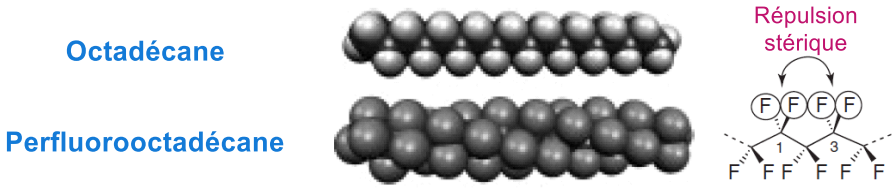


Figure 3 – Effet de la présence d'atomes de fluor sur la conformation de l'octadécane[31]

iv. Effet gauche

Dans le cas d'atomes de fluor vicinaux situés sur une chaîne alkyle, c'est le conformère de conformation gauche qui est en général majoritairement observée comme c'est le cas pour la molécule de difluoroéthane (***Schéma 1***). On parle alors d'effet gauche.[5, 32] En l'absence d'atome de fluor, c'est en général la conformation *anti* qui est majoritairement observée puisque la gêne stérique au sein de la molécule est ainsi minimisée.

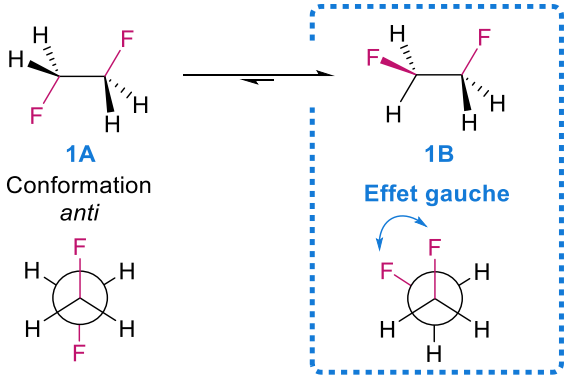


Schéma 1 – Effet gauche observé au sein d'une molécule portant des atomes de fluor vicinaux

La conformation gauche préférentiellement observée dans le cas de composés porteurs d'atomes de fluor vicinaux peut-être expliquée par la présence de deux facteurs :

- Par hyperconjugaison entre l'orbitale liante σ de la liaison C-H et l'orbitale antiliante σ* de la liaison C-F. En adoptant la conformation gauche, le recouvrement orbitalaire est optimal.
- Par formation de liaison banane, en raison de l'augmentation du caractère p de la liaison C-F due à la forte électronégativité du fluor.

C. Le fluor à l'état naturel et ses diverses applications

Le fluor est le 13ème élément le plus abondant de la croûte terrestre et le 24ème si on élargit ce genre de considérations à l'univers. D'après les calculs concernant l'abondance relative du fluor sur notre planète, celui-ci représenterait 0,027% de la masse de la croûte terrestre. A titre indicatif, ses parents halogénés, le chlore et le brome, représentent respectivement 0,19% et 6,0.10^{-4}% de la croûte terrestre.[31] La concentration en fluor dans l'eau de mer est quant à elle

très faible puisque celui-ci est essentiellement présent sous forme de fluorure de calcium, CaF_2, quasiment insoluble dans l'eau.[33]

Sur Terre, le fluor est majoritairement présent sous forme de minéraux, parmi lesquels la fluorine, composé comprenant majoritairement du fluorure de calcium CaF_2 qui présente également des traces d'yttrium, de cérium, de silicium, d'aluminium ou encore de fer.[2] On rencontre également d'autres minéraux fluorés tels que la cryolite, de formule Na_3AlF_6, utilisée dans la production d'aluminium, ou la fluorapatite, de formule $Ca_5(PO_4)_3F$, également présente sur l'émail dentaire et efficace pour lutter contre la formation de caries.

Le fluor étant très présent sur Terre sous forme de minerai, celui-ci est fréquemment utilisé dans l'industrie. Il est par exemple employé dans l'industrie du nucléaire et notamment dans le processus d'enrichissement de l'uranium. Il est également présent dans de nombreux polymères tels que le téflon, ainsi que dans divers détergents et agents tensioactifs. Il est aussi utilisé sous la forme de fluor ^{18}F dans des applications médicales comme la tomographie par émission de positons. Il y a quelques années, il était également fréquemment employé dans les agents de refroidissement des réfrigérateurs tels que le fréon.

Malgré l'abondance de fluor sous forme de minerais, seuls une douzaine de métabolites fluorés ont été découverts à ce jour, parmi lesquels l'acide fluoroacétique, que l'on rencontre dans de nombreuses plantes. Cette molécule fluorée est très toxique puisqu'elle est capable de bloquer le cycle de Krebs, processus essentiel au mécanisme respiratoire des organismes aérobies, en empêchant l'isomérisation du citrate en isocitrate. A titre de comparaison, plus de 3000 produits naturels contiennent au moins un atome halogéné (Cl, Br ou I).

Différentes raisons permettent d'expliquer la rareté du fluor au sein de composés naturels et des processus biologiques. La faible solubilité du fluorure de calcium, qui constitue la source majoritaire de fluor sur la planète, pourrait être une des causes majeures de ce phénomène. De plus, l'enthalpie d'hydratation de l'ion fluorure étant très élevée en milieu aqueux, celui-ci se retrouverait essentiellement sous forme hydratée dans les organismes vivants, ce qui limiterait drastiquement sa nucléophilie et la possibilité de générer de nouvelles liaisons carbone-fluor et par conséquent de nouvelles espèces fluorées. Des mécanismes biologiques radicalaires permettant d'accéder à des composés naturels fluorés seraient également envisageables. Cependant, la formation de radicaux fluorés étant relativement difficile et leur réactivité étant

très élevée, il est difficile d'envisager que ceux-ci puissent intervenir dans des réactions chimio-, régio- ou stéréosélectives.

Malgré la rareté du fluor au sein des organismes vivants et des processus biologiques, celui-ci est de nos jours incorporé de manière récurrente au sein de composés pharmaceutiques et agrochimiques de synthèse. De nombreuses études ont en effet mis en lumière les propriétés chimiques, physiques et biologiques intéressantes qu'apporte un atome de fluor ou un groupement fluoré à une molécule biologiquement active. Ces propriétés sont évoquées dans la section suivante.

D. L'apport du fluor en chimie pharmaceutique et en agrochimie

La présence d'un atome de fluor ou d'un groupement fluoré sur une molécule impacte drastiquement ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. Au cours des dernières décennies, cet atome, qu'il soit introduit tel quel ou bien sous la forme d'un groupement fluoré plus imposant, s'est révélé être un fragment de choix permettant de moduler différents paramètres au sein de composés biologiquement actifs tels que des composés pharmaceutiques ou agrochimiques.[3-7, 11-12, 14, 16-20, 22-25, 34-37] Certains de ces paramètres sont discutés dans cette partie.

a. Impact sur le pKa

L'introduction d'un groupement fluoré permet de modifier le pKa global de la molécule porteuse de ce fragment. Pour rappel, le fluor possède un caractère fortement électroattracteur. Ainsi, lorsqu'un composé organique acide est porteur d'un groupement fluoré, celui-ci voit en général son acidité augmenter et par conséquent son pKa diminuer (***Tableau 3***).[16, 25, 31]

Tableau 3 – Variations de pKa après ajout d'atomes de fluor sur des dérivés acides[16, 25, 31]

	pKa – R = H	pKa – R = F
CR_3CO_2H	4,76	0,52
$C_6R_5CO_2H$	4,21	1,75
CR_3CH_2OH	15,9	12,4
$(CR_3)_2CHOH$	16,1	9,3
$(CR_3)_3COH$	19,0	5,4
C_6R_5OH	10,0	5,5

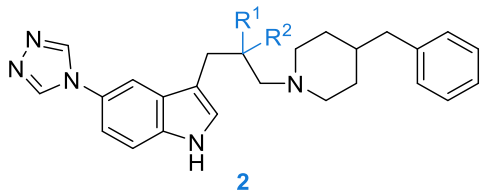
De façon similaire, la présence d'atomes de fluor sur un composé organique basique aura tendance à diminuer son caractère basique et donc à diminuer le pKa de l'acide conjugué de cette entité (***Tableau 4***).[16, 25, 31]

Tableau 4 – Variations du pK_{BH+} après ajout d'atomes de fluor sur des dérivés basiques[16, 25, 31]

	pKa (BH^+/B) – R = H	pKa (BH^+/B) – R = F
$CR_3CH_2NH_2$	10,7	5,9
$C_6R_5NH_2$	4,6	-0,36

La modification du pKa d'un composé biologiquement actif permet alors d'envisager de nouvelles interactions entre ce substrat et les éléments qui l'entourent. Ainsi, la présence d'un groupement $-CF_3$ en α d'un alcool rendra cette fonction plus acide permettant au substrat porteur du groupement -OH d'engager plus facilement son proton dans des liaisons hydrogène. Ces liaisons pourraient par exemple être utilisées pour améliorer l'affinité d'un composé biologiquement actif avec sa cible biologique. Si on prend l'exemple d'une base telle qu'une amine, à laquelle on ajouterait un groupement $-CF_3$ en position β, celle-ci verrait le pKa de son acide conjugué diminuer. Une telle fonction basique, si elle est présente au sein du principe actif d'un médicament serait donc plus difficilement protonable en milieu physiologique.

Tableau 5 – Evolution du pKa en fonction du nombre d'atomes de fluor [16]

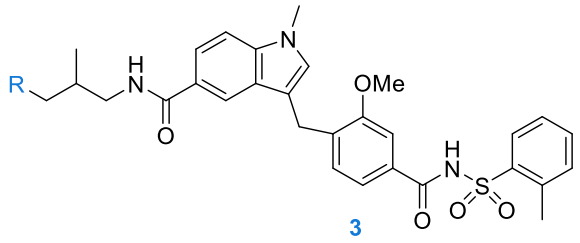
	2	pKa
	$(R^1,R^2) = (H,H)$	9,7
	$(R^1,R^2) = (H,F)$	8,7
	$(R^1,R^2) = (F,F)$	6,7

b. Impact sur la lipophilie

La lipophilie d'un composé pharmaceutique est un facteur clé qui doit être étudié avec minutie. En effet, le composé doit être suffisamment lipophile pour être en mesure de traverser les membranes cellulaires et ainsi atteindre sa cible biologique. En parallèle, il doit être suffisamment hydrophile pour être soluble dans le sang et ne pas rester piégé à l'intérieur de ces membranes.

L'addition de groupements fluorés au sein d'une molécule biologiquement active est un moyen efficace de moduler cette lipophilie (***Tableau 6***).[16]

Tableau 6 – Evolution du la lipophilie lors du remplacement d'un groupe méthyle par un groupement trifluorométhyle[16]

	3	Log P
	R = CH_3	5,85
	R = CF_3	6,18

Par exemple, la fluoration de fragments alkylés saturés permet, dans certains cas, de diminuer la lipophilie des composés portant ces groupements (***Tableau 7***).[16]

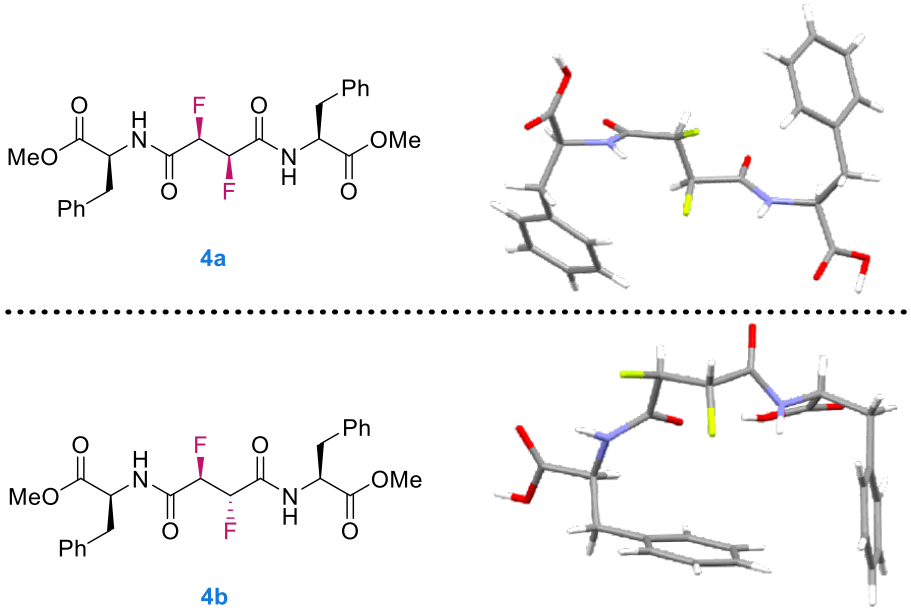
Tableau 7 – Variation de la lipophilie observée lors de l'ajout d'atomes de fluor sur différents dérivés organiques[16]

	Log P – R = H	Log P – R = F
CH_3CHR_2	1,81	0,75
$CH_3(CH_2)_3CH_2R$	3,11	2,33

En revanche, la substitution d'un noyau aromatique par un atome de fluor ou encore la perfluoroalkylation voisine d'un atome engagé dans des liaisons π aura en général l'effet inverse et permettra dans la plupart des cas, d'augmenter la lipophilie du composé. Cette augmentation en termes de lipophilie est due au bon recouvrement orbitalaire entre les orbitales non liantes du fluor et celles du carbone rendant la liaison C-F non-polarisable.

c. Impact sur la conformation

Comme évoqué précédemment, les propriétés du fluor impactent grandement la conformation des molécules portant cet atome (conformation hélicoïdale du perfluorooctadécane, effet gauche en présence d'atomes de fluor vicinaux, etc., ***Figure 3***, ***Schéma 1***, ***Figure 4***). Ces variations conformationnelles, liées à la fois à des facteurs stériques et électroniques, peuvent être bénéfiques et permettre une reconnaissance plus aisée entre le substrat fluoré et sa cible biologique.



Effet gauche - Atomes de fluor en position antipériplanaire par rapport aux carbonyles adjacents dans le cas des deux diastéréoisomères **4a** et **4b**

Figure 4 – Influence du fluor sur la conformation de pseudopeptides[15, 38-39]

d. Impact sur la stabilité métabolique

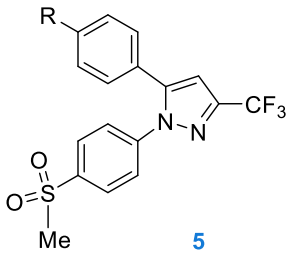
Pour le corps humain, l'administration d'un médicament est avant tout considérée comme l'intrusion d'un corps étranger potentiellement nocif. Sa réaction instantanée consiste donc à essayer d'éliminer le principe actif soit directement, soit en le métabolisant. Les cytochromes P_{450} constituent une des familles principales d'enzymes ayant recours à divers processus d'oxydation afin de métaboliser toute molécule étrangère présentant des sites métaboliquement labiles.

Lors de la conception d'un médicament, il est donc primordial de minimiser les positions métaboliquement labiles et potentiellement oxydables qui pourraient conduire à l'élimination prématurée du composé biologiquement actif et par conséquent à son inefficacité.

Pour lutter contre ce phénomène, il est possible de remplacer les sites métaboliquement labiles du composé biologiquement actif par des groupements fluorés, plus stables vis-à-vis des processus oxydants (***Tableau 8***).[18, 23, 40] Des groupements fluorés peuvent également être incorporés sur des positions proches des fonctions pouvant être attaquées. Cette stratégie permet de stabiliser les sites métabolisables par effets inductifs, par résonnance ou grâce à des effets électrostatiques ou conformationnels stabilisants.

L'introduction d'atomes de fluor peut également être utilisée pour lutter contre des réactions d'hydrolyse ou contre la racémisation *in situ* de composés biologiquement actifs énantiopurs.

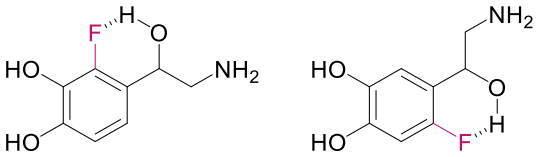
Tableau 8 – Temps de demi-vie chez le rat d'un inhibiteur de cyclo-oxygénase porteur ou non d'un groupement fluoré[18, 23, 40]

	5	$t_{1/2}$
 5	R = CH_3	3,5 h
	R = F	221 h

e. Formation de liaisons hydrogène

Du fait de sa forte électronégativité, le fluor peut également être incorporé dans des composés biologiquement actifs dans le but de permettre la création de liaisons hydrogène en s'engageant en tant qu'accepteur de liaison hydrogène. Grâce à son caractère inductif, il peut également être utilisé pour activer un groupe vicinal donneur de liaison hydrogène.

Dans le cas de la création de liaisons hydrogène intramoléculaires, celles-ci peuvent avoir un impact sur la conformation du substrat (***Figure 5***).[16, 18, 41]



6a beta agoniste — **6b** alpha agoniste

Figure 5 – Conformations différentes de deux dérivés fluorés de la norépinéphrine en raison de la présence de liaisons hydrogène[16, 18, 41]

La création de liaisons hydrogène intermoléculaires peut également permettre d'améliorer l'affinité d'un composé biologiquement actif fluoré pour sa cible biologique.

2. Le groupement -CHF_2

Le groupement -CF_3 a été utilisé de manière récurrente en chimie pharmaceutique et en agrochimie au cours des dernières décennies. En revanche, le groupement -CHF_2, qui possède des propriétés additionnelles intéressantes, n'est devenu un groupement de choix pour la synthèse

de composés biologiquement actifs que plus récemment.[42-46] Ce groupement partage certaines des propriétés communes à de nombreux groupes fluorés mais possède également des propriétés additionnelles qui lui sont propres.[13, 47-52]

A. Lipophilie

L'introduction du fragment -CHF_2 permet, tout comme dans le cas de l'introduction d'autres groupements fluorés, de moduler la lipophilie d'une molécule (***Figure 6***).

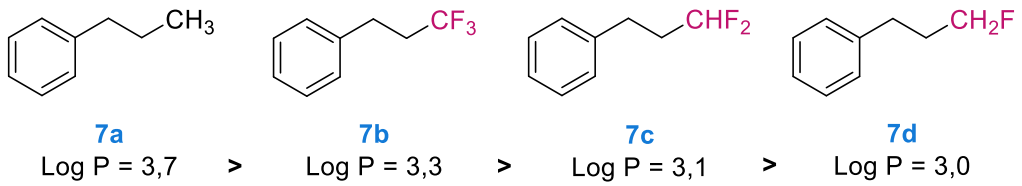


Figure 6 – Variation de la lipophilie en fonction du degré de fluoration[50]

Il a notamment été montré que, de manière générale, la lipophilie de molécules porteuses de fragments difluoroanisoles est comprise entre celles des analogues non fluorés et celle des dérivés trifluorométhylés correspondants.[49, 53] L'introduction du groupement -CHF_2 est donc dans ce cas-là une bonne alternative à l'utilisation du groupement -CF_3 et permet de moduler la lipophilie de ce genre d'entité afin d'obtenir des composés biologiquement actifs possédant une perméabilité membranaire adéquate.

B. Liaison hydrogène

Différentes études RMN, radio-cristallographiques, infra-rouge ainsi que des études informatiques ont permis de montrer que le groupement -CHF_2 peut également être considéré comme un donneur de liaison hydrogène.[47-48, 51, 54-55] Ces liaisons, lorsqu'elles sont intramoléculaires, permettent notamment de stabiliser des conformations généralement non privilégiées dans le cas des dérivés trifluorométhylés correspondants ou dans le cas des analogues non fluorés.[5, 51, 56-57] Lorsque les liaisons hydrogène sont intermoléculaires, celles-ci peuvent faciliter dans certains cas la reconnaissance et l'affinité entre un composé potentiellement biologiquement actif porteur du fragment difluorométhyle et sa cible biologique.[54, 58-59]

Prakash et son groupe ont montré la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire au sein de l'analogue difluorométhylé de la caféine **8** (***Figure 7***).[60]

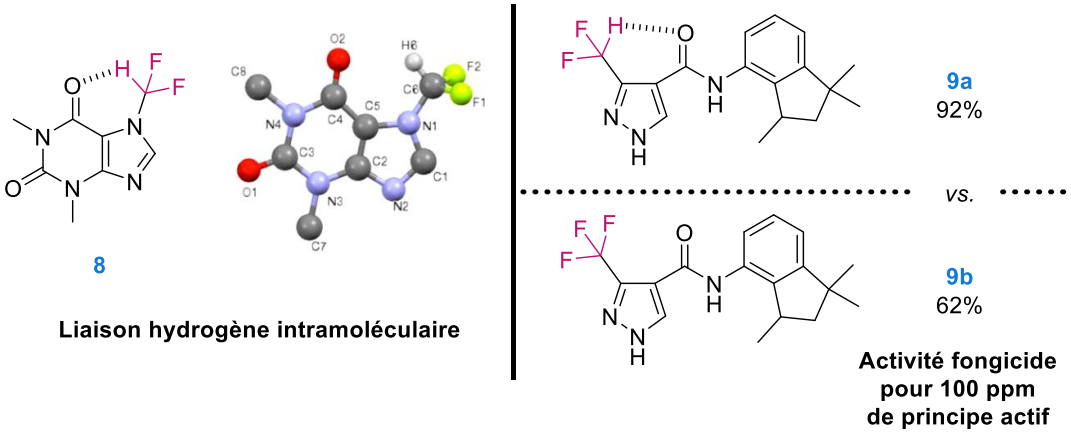
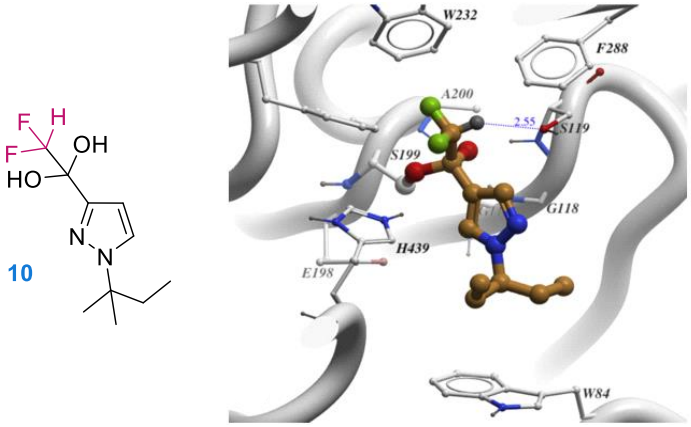


Figure 7 – Groupement -CHF₂ engagé en tant que donneur de liaison hydrogène intramoléculaire[60]

L'acidité du groupement -CHF_2 permet également de générer des interactions stabilisantes au sein du fongicide **9a** par le biais de la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène du fragment difluorométhyle et l'oxygène d'un groupement carbonyle présents dans la molécule (***Figure 7***).[5, 51] Cette stabilisation a permis d'obtenir une meilleure activité biologique pour le fongicide **9a**, par rapport à celle observée lors de l'utilisation du dérivé trifluorométhylé correspondant **9b** qui ne peut, quant à lui, pas générer de liaison hydrogène.

Le groupe de Carlier a pu mettre en lumière la présence d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le groupement -CHF_2 présent sur l'inhibiteur de l'*Anopheles gambiae* acetylcholinesterase **10** et sa cible biologique (***Figure 8***).[54, 58-59] La présence de cette liaison a par ailleurs permis de rationnaliser l'augmentation du pouvoir inhibiteur observé dans le cas de l'utilisation du composé **10**.



Liaison hydrogène intermoléculaire entre le groupement difluorométhyle d'un potentiel inhibiteur d'*anopheles gambiae* et sa cible biologique (lutte contre la malaria)

Figure 8 - Groupement -CHF₂ engagé en tant que donneur de liaison hydrogène intermoléculaire[58]

C. Bioisostérie

Le groupement -CHF_2 est également fréquemment considéré comme un bioisostère lipophile des groupements hydroxyle (-OH), thiol (-SH) et amino (-NH), en raison de sa capacité à engager son proton dans des liaisons hydrogène.[13, 47, 52, 61-62]

Cette bioisostérie a d'ailleurs été soulignée lors de l'étude de différents inhibiteurs de la protéine NS3/4A Protease (hépatite C).[52, 63-64] Des études informatiques ont d'abord montré que le composé **12** (porteur du fragment ''difluoro-Abu'' = acide α-aminubutyrique difluorométhylé) pourrait constituer un bioisostère intéressant du composé **11** (portant un fragment ''Cys'' = cystéine). Des études biologiques ont par la suite attesté de cette hypothèse, puisque le pouvoir inhibiteur des deux molécules s'est révélé être identique (***Figure 9***).

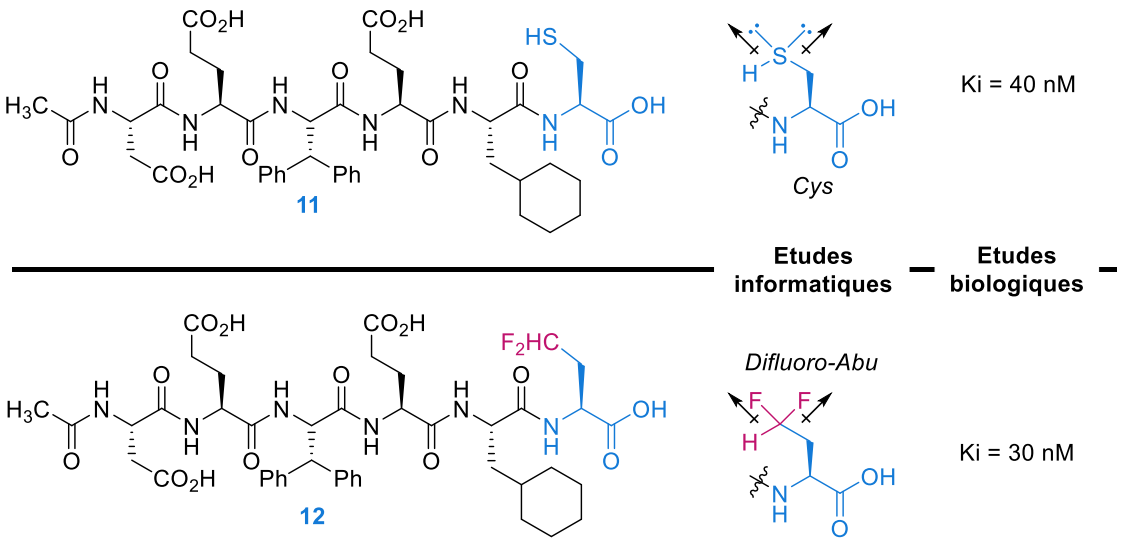


Figure 9 – Exemple de bioisostérie entre le groupement -CHF_2 et le groupement -SH[52, 63-64]

L'étude de la structure radio-cristallographique d'un analogue du composé **12** porteur d'un groupement -CHF_2 a par ailleurs révélé la présence d'une liaison hydrogène au sein de la poche enzymatique (***Figure 10***). Cette liaison s'est révélée importante pour l'obtention d'une activité biologique correcte (Ki de l'analogue non fluoré = 700 nM).

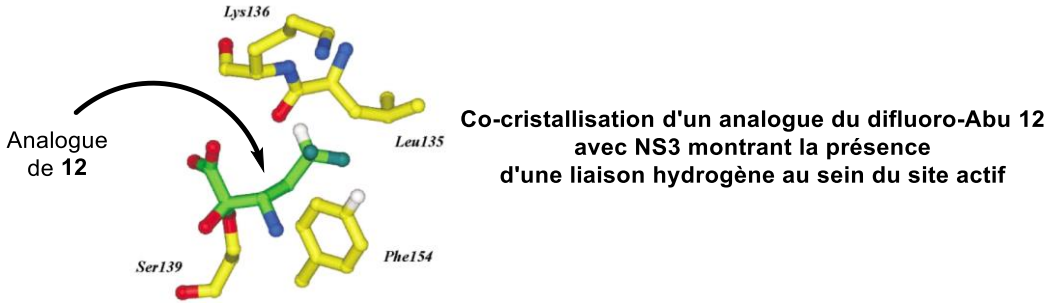


Figure 10 – Structure RX révélant la présence d'une liaison hydrogène entre l'analogue de l'inhibiteur 12 et sa cible biologique[63]

Du fait des nombreuses propriétés qu'il confère aux molécules qui le portent, le groupement -CHF_2 constitue aujourd'hui un groupement de choix pour la synthèse de composés biologiquement actifs. Au cours des dernière décennies, de nombreux groupes ont donc orienté leurs recherches vers la synthèse de composés difluorométhylés et sur le développement de nouvelles stratégies permettant son introduction. Des méthodes variées permettant la synthèse non stéréosélective de composés porteurs de groupements -CHF_2 ont ainsi vu le jour. Cependant, seules peu de stratégies décrivent l'introduction stéréosélective du groupement difluorométhyle.

Pour ce projet de thèse, nous avons donc décidé de concentrer nos efforts sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse asymétrique permettant d'accéder à des composés difluorométhylés hautement énantioenrichis.

3. Description du projet de thèse

Les méthodes d'introduction stéréosélectives du groupement -CHF_2 décrites dans la littérature étant encore assez peu nombreuses (*cf.* chapitre 2 du présent manuscrit). Ce projet de thèse vise donc à mettre en place de nouvelles stratégies efficaces et à large spectre d'application permettant d'accéder à des composés difluorométhylés hautement énantioenrichis, potentiellement valorisables en chimie pharmaceutique.

Comme nous l'évoquerons par la suite dans ce manuscrit, plusieurs groupes sont parvenus à développer des méthodes permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés avec des puretés énantiomériques parfois excellentes. Cependant, les stéréosélectivités observées dépendent généralement grandement des substrats mis en jeu. Le défi majeur que nous avons souhaité relever consiste donc à élaborer une méthode générale, permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis, comme cibles de premier choix, indépendamment de la nature des substituants des réactifs engagés.

Pour ce faire, il a d'abord été envisagé d'utiliser un sulfoxyde énantiopur en tant qu'inducteur de chiralité (***Schéma 2***). Dans un premier temps, l'élaboration d'une voie de synthèse d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur devra être réalisée. Ce sulfoxyde, après déprotonation, sera condensé sur différents dérivés carbonylés dans le but d'accéder à divers α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxydes, avec si possible, obtention de ratios diastéréoisomériques intéressants en modulant les conditions réactionnelles employées. Après séparation des diastéréoisomères et clivage de la liaison C-S, il sera alors possible d'obtenir des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis. Cette stratégie sera exposée dans les deux premiers chapitres de ce manuscrit de thèse.

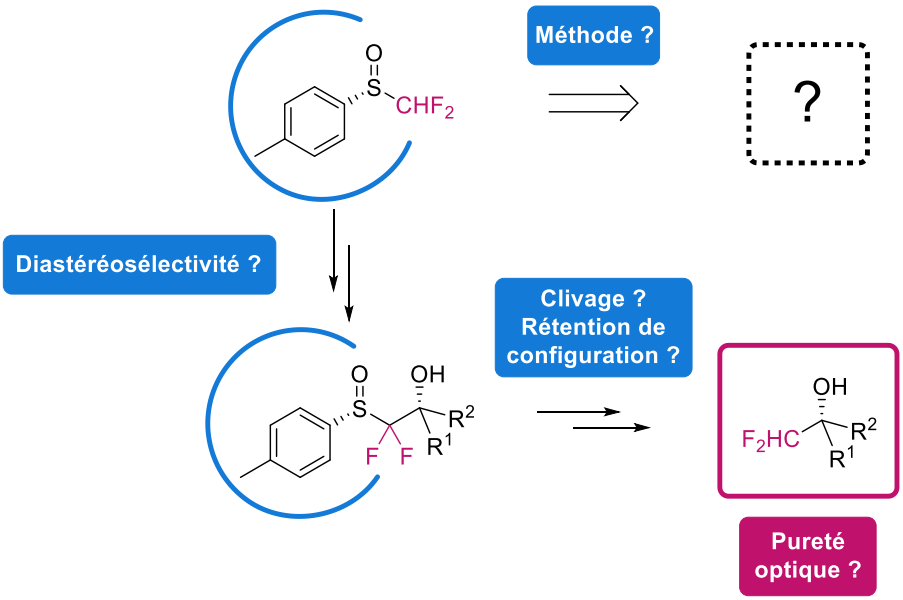


Schéma 2 – Stratégie envisagée impliquant des sulfoxydes chiraux pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis

Dans le troisième et dernier chapitre, nous nous intéresserons à des tests préliminaires concernant une autre voie de synthèse qui pourrait, après optimisation, permettre d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis (***Schéma 3***). Cette stratégie repose sur l'utilisation de cyclopeptoïdes chiraux impliqués comme catalyseurs à transfert de phase pour la réaction de dérivés carbonylés avec du difluorométhyltriméthylsilane, $TMSCHF_2$, activé par diverses bases de Lewis.

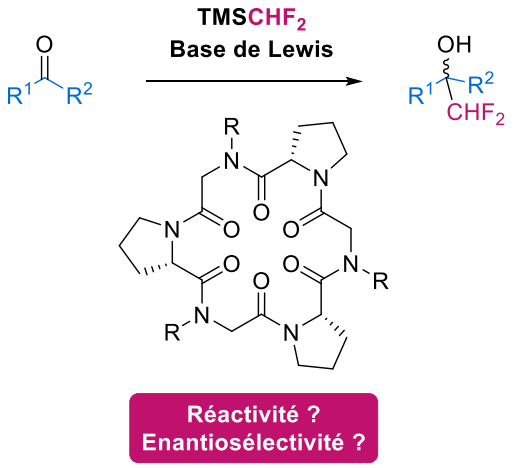


Schéma 3 – Des cyclopeptoïdes chiraux au service de la synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis ?

Chapitre 1

Nouvelles voies d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques et énantiopurs

Table des matières
Chapitre 1

1. Les sulfoxydes énantiopurs en synthèse organique 49
A. Généralités sur les sulfoxydes 50
B. Voies d'accès à des sulfoxydes énantiopurs 50
a. Oxydations énantiosélectives catalytiques de sulfures 51
b. Oxydations énantiosélectives non catalytiques de sulfures 57
c. Utilisation de précurseurs soufrés chiraux 59
C. Un exemple d'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en synthèse asymétrique – Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes 64
D. Conclusions et objectifs de ce projet 65
2. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques 66
3. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – Etat de l'art 68
A. Travaux de Yagupolskii 68
B. Travaux de Bravo 68
4. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – La quête d'une nouvelle méthodologie 70
A. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 71
a. Complexe de titane – Méthode de Kagan 71
b. Complexes de fer – Base de Schiff 71
B. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 73
a. Complexe de titane – Méthode de Kagan 73
b. Complexes de fer – Bases de Schiff et salens 74
c. Complexes de vanadium – Bases de Schiff et salen 75
C. Oxydation stœchiométrique énantiosélective d'un thioéther pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 76
D. Synthèse diastéréosélective d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 78
E. Réactions de type Reformatsky sur des sulfinates diastéréopurs pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi 80
a. Méthode d'Andersen – Utilisation du (S_S)-*p*-toluene sulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle 80
b. Méthode d'Evans – Utilisation d'une sulfinyloxazolidinone diastéréopure et énantiopure 81
F. Accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 83
G. Autres voies testées pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 84

a. Utilisation d'un complexe de zinc bisdifluorométhylé pour l'accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi 84

b. Utilisation du $TMSCHF_2$ en catalyse à transfert de phase 85

H. Résumé et conclusions 86

1. Les sulfoxydes énantiopurs en synthèse organique

Le développement de nouvelles méthodes de synthèse asymétrique est aujourd'hui crucial puisqu'un très grand nombre de substrats, qu'il s'agisse de composés biologiquement actifs destinés à l'industrie pharmaceutique et agrochimique, d'additifs alimentaires ou encore d'agents aromatisants, possèdent des centres stéréogènes énantiopurs.

Depuis le milieu du XXème siècle, les sulfoxydes énantiopurs sont largement employés en tant qu'inducteurs de chiralité et constituent une méthode de choix pour la synthèse asymétrique de composés optiquement actifs.[65-72] Ces espèces sont également utilisées directement comme fragments de composés biologiquement actifs (composés **I.1-4** par exemple, ***Figure I.1***).[73-74]

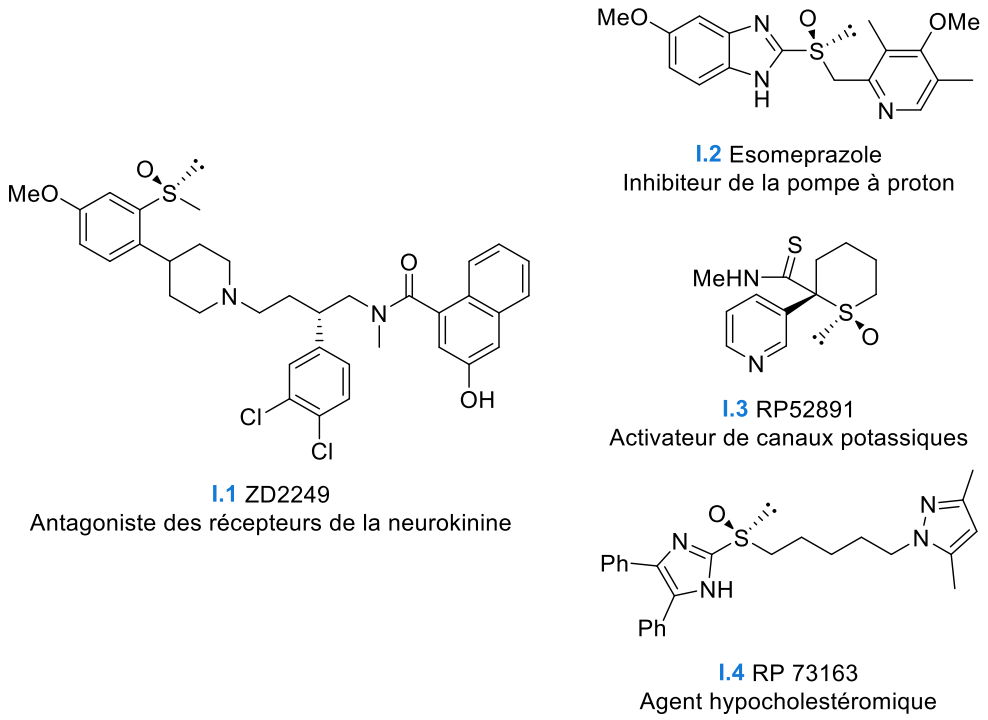


Figure I.1 – Composés biologiquement actifs porteurs de sulfoxydes énantiopurs

En raison de leur capacité à former des complexes stables avec différents métaux de transition, les sulfoxydes énantiopurs sont également de plus en plus fréquement utilisés comme ligands chiraux dans diverses réactions de catalyse par des métaux de transition.[75-78]

Dans la section qui suit, nous aborderons dans un premier temps les propriétés remarquables de ces composés, puis nous nous intéresserons aux stratégies principales permettant d'accéder à des sulfoxydes énantiopurs. Pour finir nous évoquerons un exemple de transformation asymétrique faisant usage de ces composés optiquement purs.

A. Généralités sur les sulfoxydes

Les sulfoxydes chiraux possèdent effectivement un grand nombre de propriétés très intéressantes et valorisables pour la synthèse asymétrique de nombreux composés énantiopurs.[79-80]

Tout d'abord, ces espèces sont largement utilisées en synthèse asymétrique en raison notamment de leur très grande stabilité configurationnelle. L'énergie nécessaire à l'inversion de la configuration tétraédrique d'un sulfoxyde énantiopur a été calculée pour différents dialkyl, diaryl ou alkyl aryl sulfoxydes.[81-82] Celle-ci est comprise entre 35 et 42 kcal/mol et révèle la grande stabilité optique de ces composés. Il a également été montré que pour certaines espèces, une température de 200 °C est nécessaire pour impacter la configuration de ces sulfoxydes.

De plus, les sulfoxydes sont des espèces faciles à introduire et facilement clivables une fois leur utilisation terminée,[83-86] ce qui représente un atout majeur en synthèse organique.

En ce qui concerne l'efficacité de ces entités dans des réactions diastéréosélectives, celle-ci est essentiellement due aux différences stériques et électroniques entre les quatre substituants de l'atome de soufre stéréogène : le doublet d'électrons libres, l'atome d'oxygène et les deux groupements carbonés. Ces contraintes stériques et électroniques permettent une différenciation aisée des faces diastéréotopiques d'un centre réactionnel prochiral voisin ou même plus éloigné.

La présence du groupement sulfinyle permet également de stabiliser une charge négative en position α du sulfoxyde. Il est alors facile d'introduire le carbanion généré sur une large gamme d'électrophiles.

En raison de leurs nombreuses propriétés intéressantes et de leur capacité à jouer les inducteurs de chiralité, de nombreux groupes ont concentré leurs efforts sur le développement de nouvelles méthodologies d'accès à ce genre de composés et sont parvenus à obtenir de très bons excès énantiomériques.[72, 87-88] Certaines de ces stratégies sont évoquées de manière non exhaustive dans la sous-partie suivante.

B. Voies d'accès à des sulfoxydes énantiopurs

Nous nous intéressons ici à certaines méthodes non biologiques permettant d'accéder à des sulfoxydes optiquement purs ou hautement énantioenrichis. Dans toute cette section, la nature des substituants portés par l'atome de soufre ne sera pas précisée (pour plus d'informations, se référer aux articles et revues cités).

De manière générale, les sulfoxydes énantiopurs sont obtenus de quatre façons différentes (***Schéma I.1***). Une des voies les plus directes consiste à oxyder sélectivement un thioéther prochiral. Il est également possible d'utiliser un dérivé sulfinylé diastéréomériquement pur présentant un groupe nucléofuge chiral susceptible d'être remplacé, avec inversion de configuration du sulfoxyde,[89] par un nouveau groupement grâce à un réactif organométallique par exemple. Ces sulfoxydes énantiopurs peuvent aussi être obtenus par dédoublement d'un mélange racémique ou en modifiant la structure de sulfoxydes déjà énantiopurs.

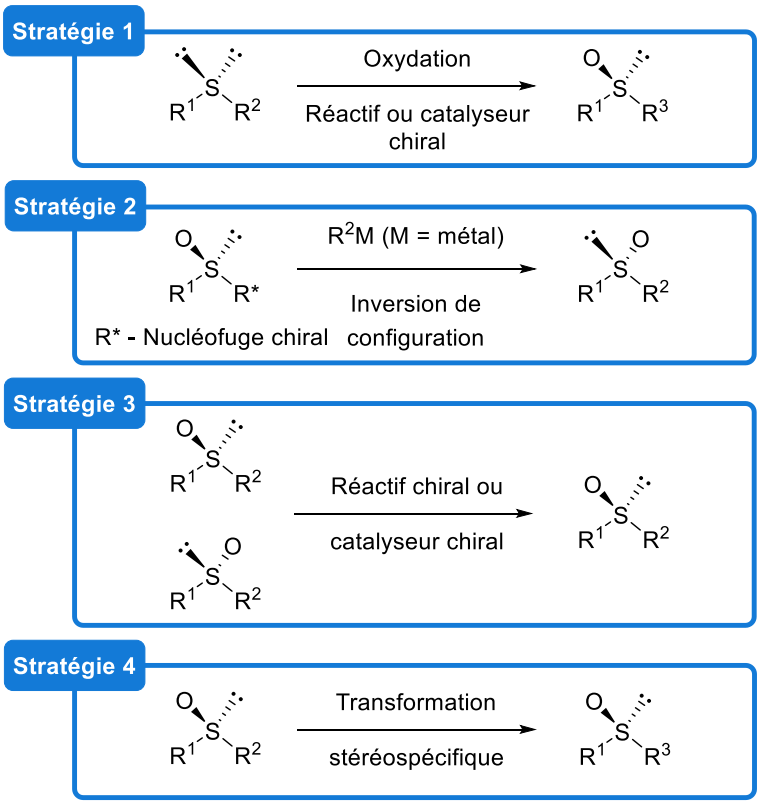


Schéma I.1 – Voies générales pour accéder à des sulfoxydes énantiopurs

Dans les lignes qui suivent, nous nous intéresserons aux différentes recherches qui ont été effectuées au cours des XXème et XXIème siècles concernant les deux premières stratégies.

a. Oxydations énantiosélectives catalytiques de sulfures

i. Complexes de titane

En 1984, les groupes des Professeurs Kagan et Modena commencèrent à travailler sur des réactions d'oxydations énantiosélectives de thioéthers en utilisant une version légèrement modifiée du réactif de Sharpless, qui servait jusqu'alors essentiellement à l'époxydation d'alcools allyliques (***Schéma I.2***).[90-92]

Kagan parvint ainsi à obtenir des sulfoxydes hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation stœchiométrique d'un complexe de titane généré *in situ* issu de la combinaison de tétraisopropoxyde de titane (IV), de tartrate de diéthyle (*R*,*R*)-DET et d'eau (1 : 2 : 1) en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP).[90-91] Quelques modifications apportées aux conditions réactionnelles, notamment le remplacement du TBHP par l'hydroperoxyde de cumène (CHP) ou encore l'emploi d'une quantité sub-stœchiométrique du complexe de titane en présence d'isopropanol et non d'eau, ont par la suite permis l'amélioration des excès énantiomériques obtenus pour les sulfoxydes ainsi générés.[93-97]

De son côté, Modena réussit à accéder à des sulfoxydes hautement énantioenrichis en utilisant un complexe de titane légèrement différent de celui de Kagan, constitué de tétraisopropoxyde de titane (IV) et de (*R*,*R*)-DET dans les proportions 1 : 4 en présence de TBHP comme oxydant.[92] Cette procédure fut par la suite optimisée en remplaçant notamment le CHP par un furylhydroperoxyde.[98]

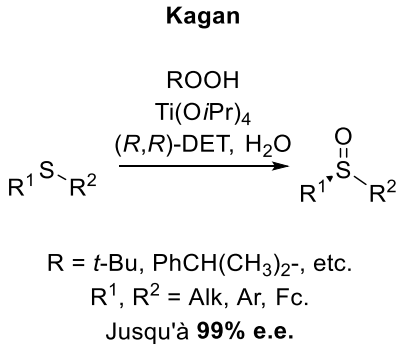


Schéma I.2 – Méthode de Kagan pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

D'autres ligands chiraux de type diols à symétrie C_2 (**I.5a-b** par exemple), des dérivés binaphtols et autres, parmi lesquels **I.6-8**, ont également fait leurs preuves en tant que ligands chiraux du titane en remplacement du (*R*,*R*)-DET en présence de tétraisopropoxyde de titane (IV) et de différents agents oxydants permettant ainsi d'obtenir des sulfoxydes hautement énantioenrichis (***Figure I.2***).[99-104]

D'autres ligands parmi lesquels des salens,[105] des bases de Schiff[106] ou des hydroperoxydes chiraux[107] peuvent aussi être employés en présence de titane et d'agents oxydants pour réaliser des réactions d'oxydations énantiosélectives de thioéthers. Ces méthodes ne seront pas développées dans ce manuscrit.

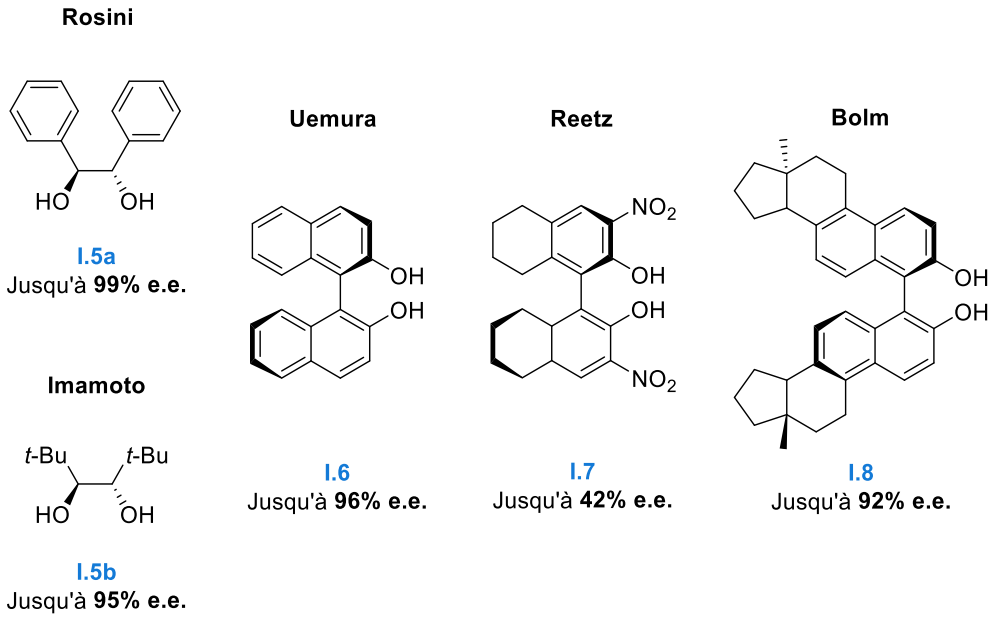


Figure I.2 – Diols utilisés comme ligands chiraux en présence de complexes de titane pour l'oxydation énantiosélective catalytique de sulfoxydes

ii. Complexes de fer

Les groupes des Professeurs Fontecave, Bolm, Katsuki ou encore Bryliakov se sont intéressés, au cours des dernières décennies, à la synthèse de sulfoxydes énantioenrichis en utilisant différents complexes de fer tels que $[Fe_2O(pb)_4(H_2O)_2](ClO_4)_4$ (porteur d'un ligand chiral dérivé du pinène, pb),[108] ou encore des complexes porteurs de bases de Schiff[109-111] ou de salens en tant que ligands chiraux (***Figure I.3***).[112-113]

En ce qui concerne le groupe du Professeur Bolm, ils décrivirent dans un premier temps l'utilisation de bases de Schiff telles que le ligand **I.10c** (***Figure I.3***) en présence de complexes de fer et d'oxydants, ce qui les mena à l'obtention de sulfoxydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 90%.[109] L'addition d'un acide carboxylique tel que l'acide 4-méthoxybenzoïque[110] ou d'un carboxylate de lithium[111] leur permit par la suite d'obtenir de meilleurs rendements et des excès énantiomériques légèrement plus intéressants (jusqu'à 96% e.e.).

Le groupe du Professeur List développa également le concept ''ACDC'' (de l'anglais ''*Asymmetric Counteranion-Directed iron Catalysis*") permettant l'oxydation énantiosélective de thioéther en présence d'un complexe de fe porteur d'un ligand salen achiral et dont le contreanion est un phosphonate chiral.[114] Cette méthode leur permit d'accéder à des sulfoxydes hautement énantioenrichis (jusqu'à 99% e.e.).

Il est à noter qu'il est également possible d'impliquer des structures de type porphyrines chirales comme ligands chiraux du fer pour l'oxydation énantiosélective de thioéthers.[115-118]

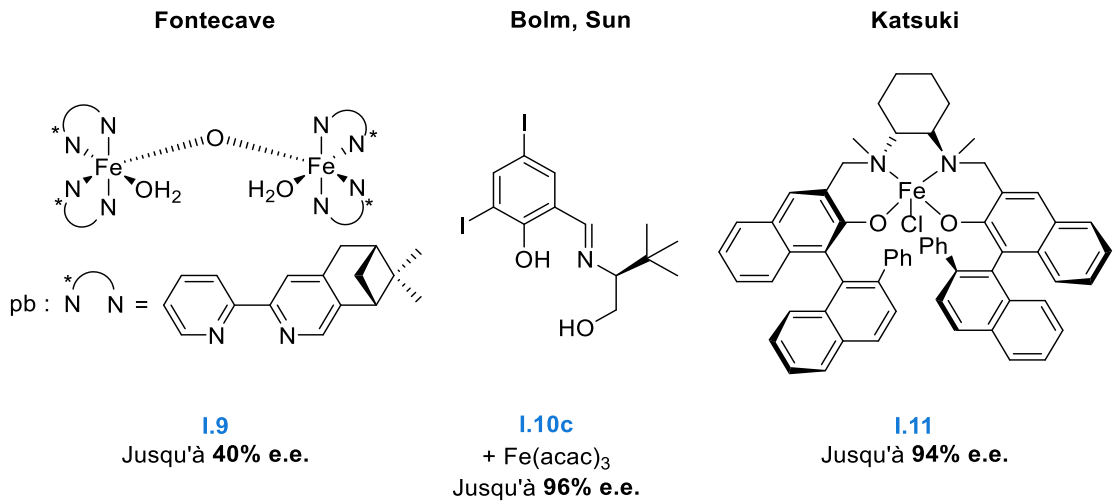


Figure I.3 – Utilisation de différents ligands chiraux en présence de complexes de fer pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

iii. Complexes de vanadium

Différents ligands chiraux du vanadium ont également été testés en complément de différents agents oxydants pour obtenir des sulfoxydes hautement énantioenrichis. Fujita fut l'un des premiers à employer un complexe de type salen en présence de vanadium (**I.12** par exemple, ***Figure I.4***).[119] Malgré l'activité catalytique intéressante de ce genre de système (seulement 0,1 mol% de catalyseur est requis), il ne parvint pas à obtenir plus de 40% d'excès énantiomérique pour les sulfoxydes attendus, en utilisant essentiellement du CHP comme oxydant. L'utilisation de salans tels que **I.13** permit également d'obtenir des sulfoxydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% pour leur part.[120]

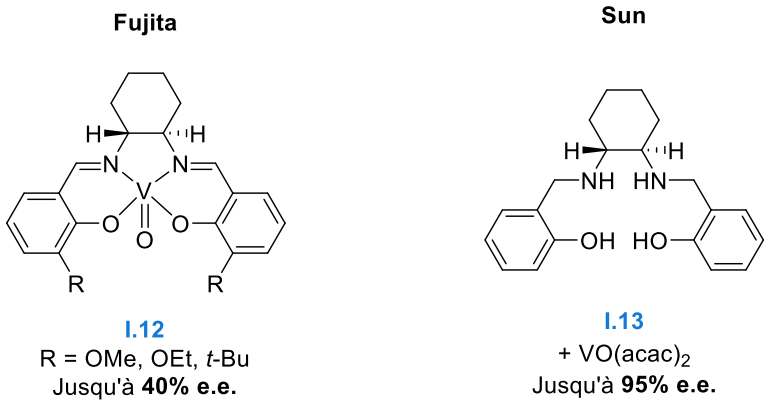


Figure I.4 – Utilisation de salen et salan chiraux en présence de vanadium pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

En 1995, le groupe du Professeur Bolm réussit à obtenir des aryl alkyl sulfoxydes avec des excès énantiomériques satisfaisants après un criblage de différentes bases de Schiff utilisées comme ligands du vanadium cette fois-ci (meilleur résultat : 70% e.e. obtenu avec **I.10a**).[121] Ces travaux furent complétés dans les années qui suivirent par les groupes de Skarzewski[122] (88% e.e. pour des thiosulfoxydes cycliques avec **I.10b**), de Jackson[123] et Maguire[124] (97% e.e. pour des alkyl aryl sulfoxydes chez Jackson et 99% e.e. pour des aryl benzyl sulfoxydes chez Maguire après un dédoublement cinétique avec **I.10c**) ou de Sun[120] (92% e.e. pour des alkyl aryl sulfoxydes avec **I.10d**) entre autres (***Figure I.5***).

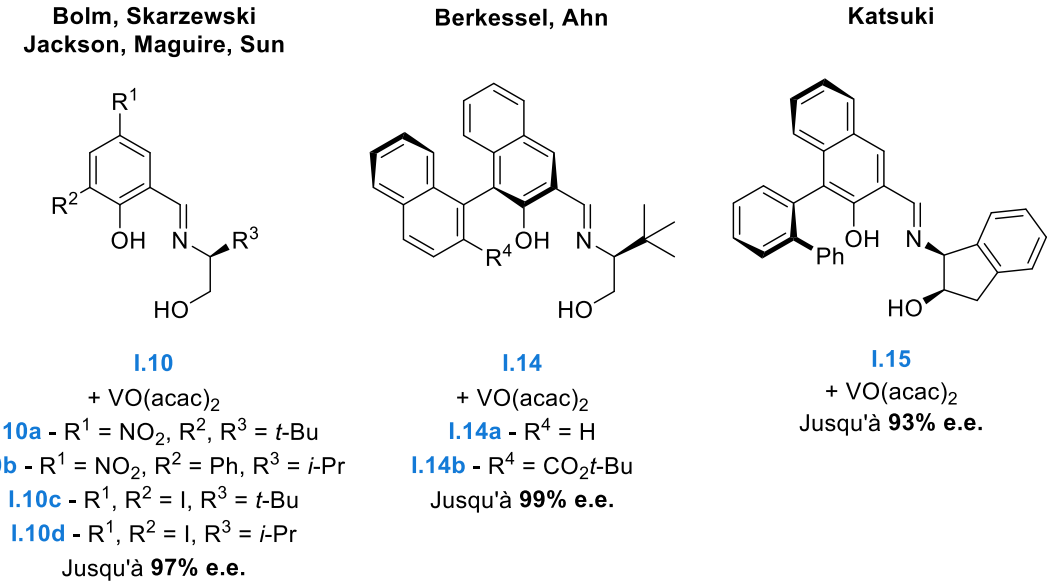


Figure I.5 - Utilisation de différents ligands chiraux de type base de Schiff en présence de vanadium pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

Des bases de Schiff plus encombrées furent également utilisées par les groupes des Professeurs Berkessel[125] (jusqu'à 78% e.e. avec **I.14a**) puis Ahn[126] (jusqu'à 99% e.e. avec **I.14b**, ***Figure I.5***). Katsuki réussit quant à lui à obtenir des sulfoxydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% en employant le ligand **I.15**.[127]

iv. Complexes de manganèse

Différents complexes de manganèse présentant des ligands de type salens chiraux (**I.16-19** par exemple) furent également utilisés par plusieurs groupes, en combinaison d'oxydants, pour accéder à des sulfoxydes hautement énantioenrichis (***Figure I.6***).[128-132]

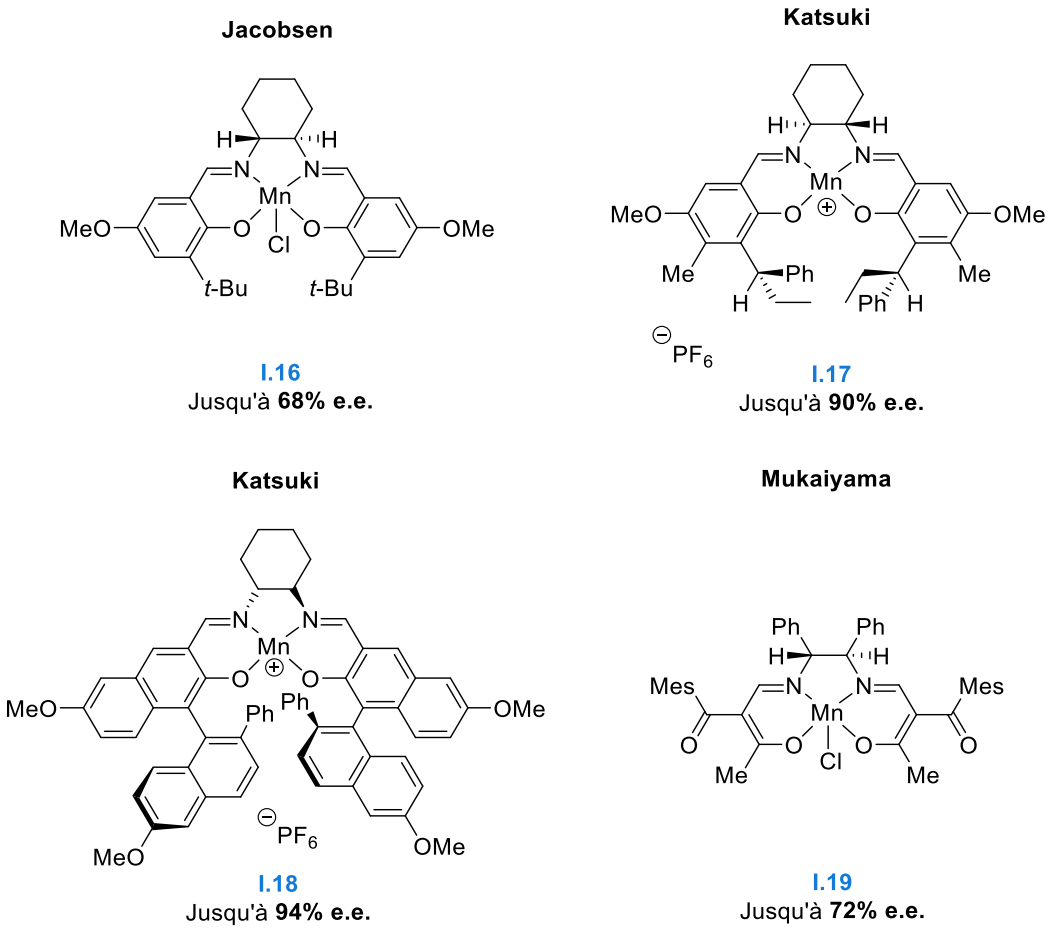


Figure I.6 – Différents salens utilisés comme ligands du manganèse dans l'oxydation énantiosélective de thioéthers

v. Complexes de molybdène

Des complexes de molybdène porteurs de groupements acides bis-hydroxamiques tels que **I.20** furent également mis en jeu par le groupe du Professeur Yamamoto. Cette stratégie leur permit d'obtenir des sulfoxydes avec jusqu'à 99% d'excès énantiomérique (***Figure I.7***).[133]

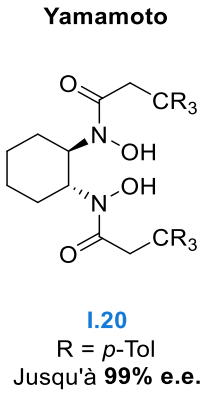


Figure I.7 - Utilisation de ligands chiraux de type acides bis-hydroxamiques en présence de complexes de molybdène pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

vi. Autres systèmes catalytiques

D'autres méthodes permettant de réaliser des oxydations énantiosélectives catalytiques ont été développées au cours des dernières décennies mais ne seront pas développées ici. Parmi elles, on trouve l'utilisation d'autres complexes métalliques chiraux impliquant du ruthénium, du platine, du cuivre ou encore de l'aluminium comme métal.[134]

De même, des systèmes biologiques, notamment des enzymes ou des bactéries, peuvent également catalyser l'oxydation sélective de thioéthers et permettre ainsi l'accès à des sulfoxydes hautement énantioenrichis.[134]

b. Oxydations énantiosélectives non catalytiques de sulfures

i. Utilisation de peroxydes chiraux

De nombreux peroxydes optiquement purs ont aussi été utilisés comme agents de transfert d'oxygène chiraux sur des sulfures pour générer des sulfoxydes énantioenrichis. Parmi ces espèces, divers hydroperoxydes furent testés et donnèrent accès à des sulfoxydes jusqu'à 99% d'excès énantiomérique (***Figure I.8***).[135-137]

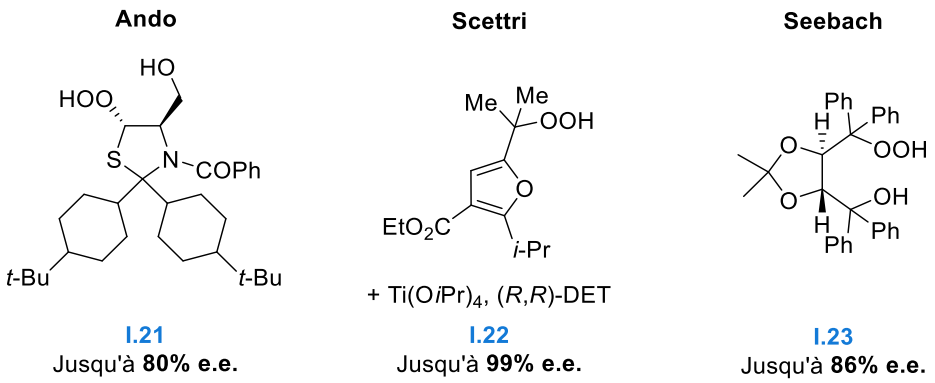


Figure I.8 – Utilisation de peroxydes comme agents de transfert d'oxygène énantiosélectifs

ii. Utilisation d'oxaziridines chirales

En 1979, l'équipe du Professeur Davis décrivit l'accès à plusieurs *N*-sulfonyloxaziridines dérivées du camphre et démontra, au cours des années qui suivirent, leur intérêt dans des réactions d'oxydations énantiosélectives permettant notamment l'accès à des sulfoxydes énantioenrichis jusqu'à 95% d'excès énantiomérique dans certains cas (structures **I.24**, ***Figure I.9***).[138-145] Inspirée par les travaux de Davis, l'équipe du Professeur Page réussit, quant à elle, à obtenir des sulfoxydes non-aryliques hautement énantioenrichis grâce à l'oxaziridine chirale **I.25** (***Figure I.10***).[146]

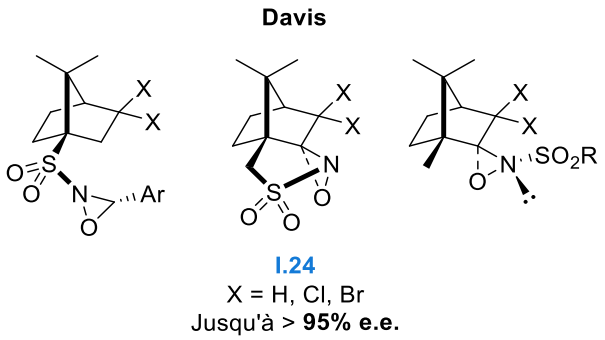


Figure I.9 - N-sulfonyloxaziridines de Davis

Le groupe du Professeur Lusinchi parvint également à synthétiser des sulfoxydes énantioenrichis (jusqu'à 44% d'excès énantiomérique) impliquant l'oxaziridine **I.26a** ou le sel d'oxaziridinium associé **I.26b** (*Figure I.10*).[147-148] Bohé, en utilisant le sel d'oxaziridinium **I.26c**, réussit à accéder à des sulfoxydes avec jusqu'à 99% d'excès énantiomérique.[149]

Il a aussi été montré que l'addition d'un acide de Brønsted ou d'un acide de Lewis permet de catalyser l'oxydation de thioéthers par des oxaziridines. Ainsi, l'oxaziridine **I.27a** contenant un fragment binaphtyle développée par le Dr. Hanquet et ses collaborateurs, lorsqu'elle fut combinée à des acides tels que l'acide méthanesulfonique ou l'acide triflique, permit d'accéder à des sulfoxydes énantioenrichis jusqu'à 80% d'excès énantiomérique.[150] Le groupe de Fontecave parvint quant à lui à obtenir des sulfoxydes avec jusqu'à 63% d'excès énantiomérique en utilisant l'oxaziridine **I.27b** en présence de $ZnCl_2$.

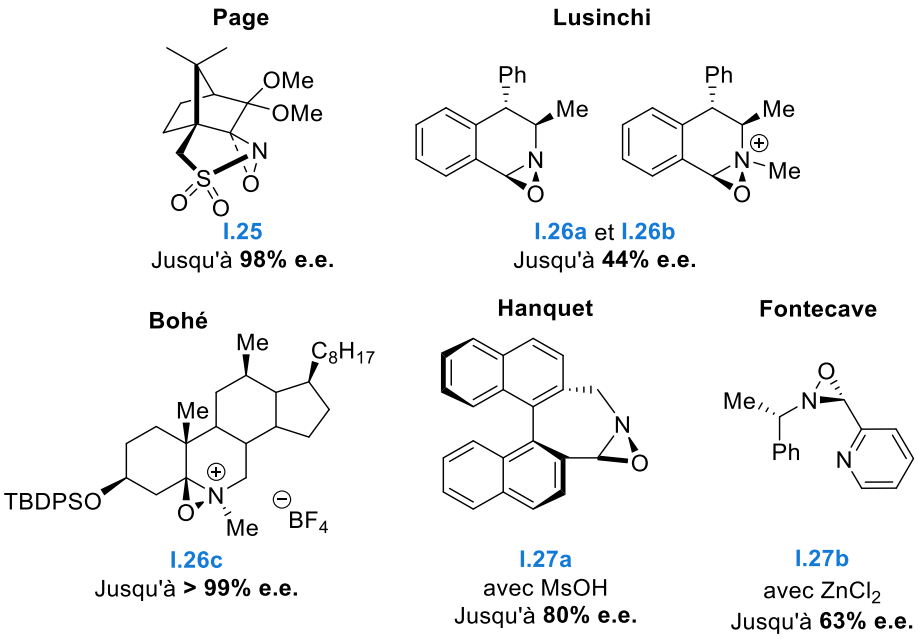


Figure I.10 – N-sulfonyloxaziridines utilisées comme agents de transfert d'oxygène chiraux électrophiles

En 1994, Jennings et ses collaborateurs réussirent eux aussi à réaliser des transferts d'oxygène énantiosélectifs sur des sulfures à partir d'*N*-phosphinoyloxaziridines telles que le composé **I.28** (***Figure I.11***).[151]

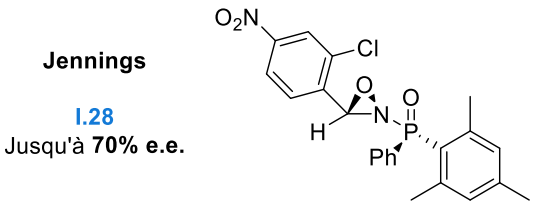


Figure I.11 – N-phosphinoyloxaziridines comme agents de transfert d'oxygène chiraux électrophiles

iii. Utilisation d'iodes hypervalents

Il est également possible d'utiliser des iodes hypervalents, parmi lesquels les composés **I.29-32**, développés au sein des équipes de Imamoto,[152] Chen,[153] Zhdankin[154-155] et Koser,[156] pour accéder à des sulfoxydes énantioenrichis (***Figure I.12***).[157]

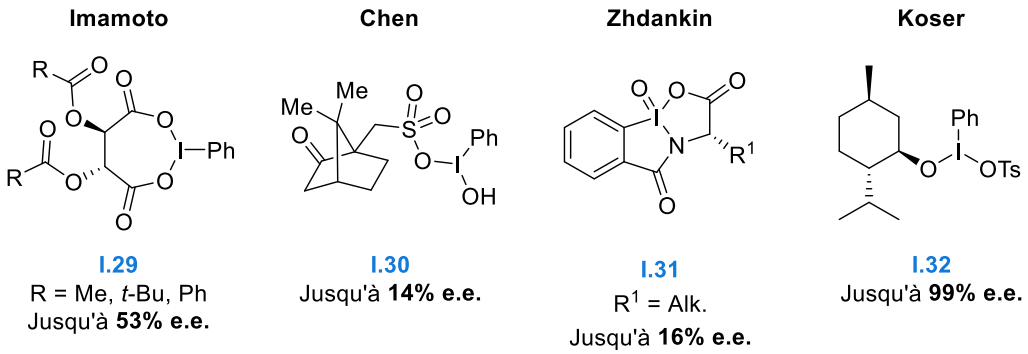


Figure I.12 – Utilisation d'iodes hypervalents pour réaliser des sulfoxydations énantiosélectives

C. Utilisation de précurseurs soufrés chiraux

i. Substitutions nucléophiles sur des sulfinates chiraux

Méthode d'Andersen – Utilisation de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle

L'utilisation de sulfinates énantiopurs pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs a été développée en 1962 par le Professeur Andersen avec, dans un premier temps, la synthèse et l'isolement du (S_S)-*p*-toluènesulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle **I.**(S_S)-**35** inspirée d'une procédure décrite en 1925 par le Professeur Phillips (***Schéma I.3***).[158-159] Les deux diastéréoisomères de ce composé furent obtenus à partir de (−)-menthol **I.34** et du chlorure de sulfinyle **I.33** généré *in situ*. Le composé **I.**(S_S)-**35** put ensuite être isolé par cristallisation sélective. S'inspirant des travaux réalisés par Gilman en 1926,[160] Andersen soumit alors le diastéréoisomère **I.**(S_S)-**35** à une réaction de substitution nucléophile mettant en jeu l'iodure d'éthylmagnésium

employé comme réactif organométallique avec libération de (−)-menthol **I.34**, groupement nucléofuge, et inversion de configuration absolue du centre stéréogène soufré.

En 1980, Solladié parvint à optimiser la synthèse du diastéréoisomère **I.**(S_S)-**35** en l'isolant avec 90% de rendement après une épimérisation *in situ* du diastéréoisomère opposé **I.**(R_S)-**35** dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique.[161]

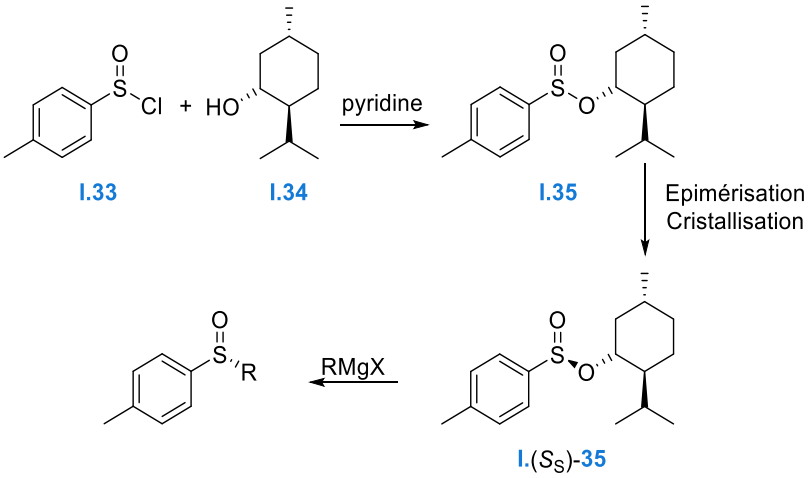


Schéma I.3 – Méthode d'Anderson pour accéder à des sulfoxydes énantiopurs

Depuis, cette méthode est fréquemment utilisée pour accéder à différents alkyl aryl sulfoxydes optiquement purs.[81]

Méthode de Fernández, Khiar et Alcudia - Utilisation de diacétone-D-glucose

Dans le même ordre d'idée, il est également possible d'utiliser le diacétone-D-glucose **I.36** (DAG) comme auxiliaire chiral afin d'accéder à des sulfinates hautement énantioenrichis (***Figure I.13***). La méthode consiste dans un premier temps à faire réagir le DAG en présence d'une base et d'un chlorure de sulfinyle afin de former les sulfinates correspondants. Selon la base utilisée (DIPEA ou pyridine), il est possible d'obtenir majoritairement le sulfinate de configuration (S_S) ou (R_S). Divers sulfoxydes énantiopurs sont par la suite obtenus après réaction de ces sulfinates avec des dérivés organométalliques par exemple.

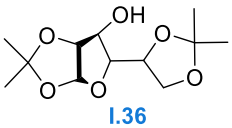


Figure I.13 – Diacétone-D-glucose (DAG), auxiliaire chiral pour la synthèse de sulfoxydes énantiopurs

Il est à noter que la méthodologie DAG permet d'accéder à des sulfinates intermédiaires hautement énantioenrichis par le biais d'un dédoublement cinétique dynamique ayant lieu sur les chlorures de sulfinyles racémiques de départ.

ii. Sulfites cycliques de Kagan

En 1991, Kagan et ses collaborateurs utilisèrent des sulfites dissymétriques cycliques porteurs d'un sulfoxyde optiquement pur et de deux groupements nucléofuges pour la synthèse de sulfoxydes énantiopurs (***Schéma I.4***).[162]

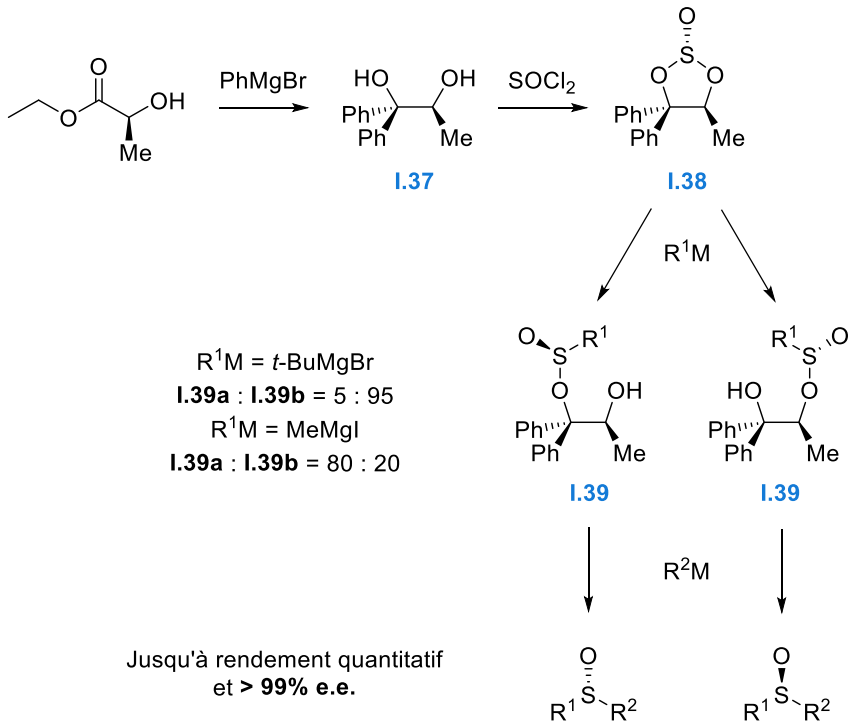


Schéma I.4 – Synthèse de sulfoxydes énantiopurs par la méthode des sulfites de Kagan

Le diol **I.37** fut dans un premier temps obtenu à partir de (*S*)-lactate d'éthyle, puis ils parvinrent à obtenir majoritairement le sulfite cyclique *trans* **I.38** (r.d. = 90 : 10, 70% de rendement après cristallisation). L'addition de différents organomagnésiens permit l'obtention des sulfinates **I.39a** ou **I.39b** en fonction du réactif employé. Une fois les sulfinates stéréopurs isolés par cristallisation, une seconde condensation d'un réactif organométallique permit d'accéder à des sulfoxydes énantiopurs avec inversion de configuration au niveau de l'atome de soufre.

Cette stratégie fut élargie par les groupes des Professeurs Kagan[162] et Vallée,[163] avec l'utilisation notamment de sulfites à symétrie C_2 (**I.40** et **I.41**, ***Figure I.14***).

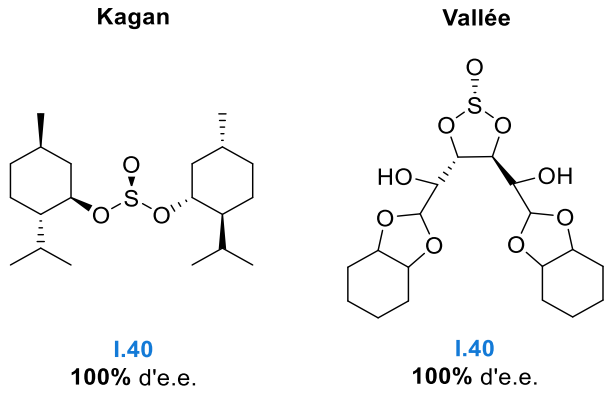


Figure I.14 – Sulfites développés par les groupes de Kagan et Vallée pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

iii. Utilisation de sulfinamides

L'utilisation de sulfinamides cycliques diastéréopurs est aussi une stratégie viable pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs.

Le groupe du Professeur Wudl développa en effet en 1973 une voie d'accès aux oxydes d'oxathiazolidines **I.**(S_S)-**43** et **I.**(R_S)-**43** à partir d'(−)-éphédrine **I.42** en présence de chlorure de thionyle (***Schéma I.5***).[164]

D'après leur idée originale, optimisée dans les années 90 par Snyder,[165] il est alors possible de faire réagir le composé **I.**(S_S)-**43** diastéréopur, isolé après épimérisation du diastéréoisomère opposé **I.**(R_S)-**43**, avec différents organomagnésiens pour obtenir une série de sulfinamides **I.**(R_S)-**44** avec des excès diastéréoisomériques compris entre 95 et 99%. Une série de dialkyl ou aryl alkyl sulfoxydes énantiopurs furent alors obtenus en faisant réagir ces sulfinamides **I.**(R_S)-**44** avec différents organomagnésiens en présence de triméthylaluminium.

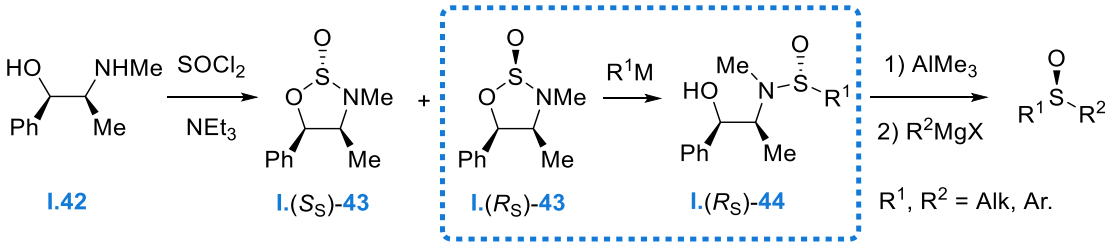


Schéma I.5 – Utilisation de sulfinamides diastéréopurs pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

Le même genre de stratégie a par la suite été exploitée par le groupe du Professeur Senanayake avec les composés diastéréopurs **I.45** et **I.46** (***Figure I.15***).[166-167]

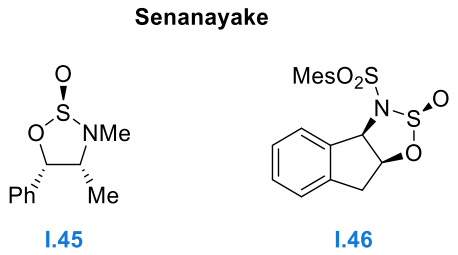


Figure I.15 – Sulfinamides développés par le groupe de Senanayake pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

iv. Utilisation de sulfinyloxazolidinones

Les oxazolidinones d'Evans **I.**(4*R*,5*S*)-**47a** et **I.**(*S*)-**47b** furent également utilisées comme auxiliaires chiraux pour l'accès à des sulfinyloxazolidinones diastéréopures telles que **I.**(R_S)-**48a**, **I.**(S_S)-**48a**, **I.**(R_S)-**48b** et **I.**(S_S)-**48b** (***Schéma I.6***).[168] Ces espèces, facilement isolables par chromatographie sur colonne ou cristallisation, furent ensuite engagées dans des réactions de substitutions nucléophiles en présence de différents organomagnésiens ou encore dans des réactions de type Reformatsky avec diverses espèces organozinciques pour accéder à des sulfoxydes énantiopurs.

Il est à noter que les sulfinyloxazolidinones diastéréomériquement pures **I.**(S_S)-**48a** et **I.**(R_S)-**48b** sont complémentaires puisqu'elles donnent accès à deux sulfoxydes identiques de configurations opposées après substitution nucléophile.

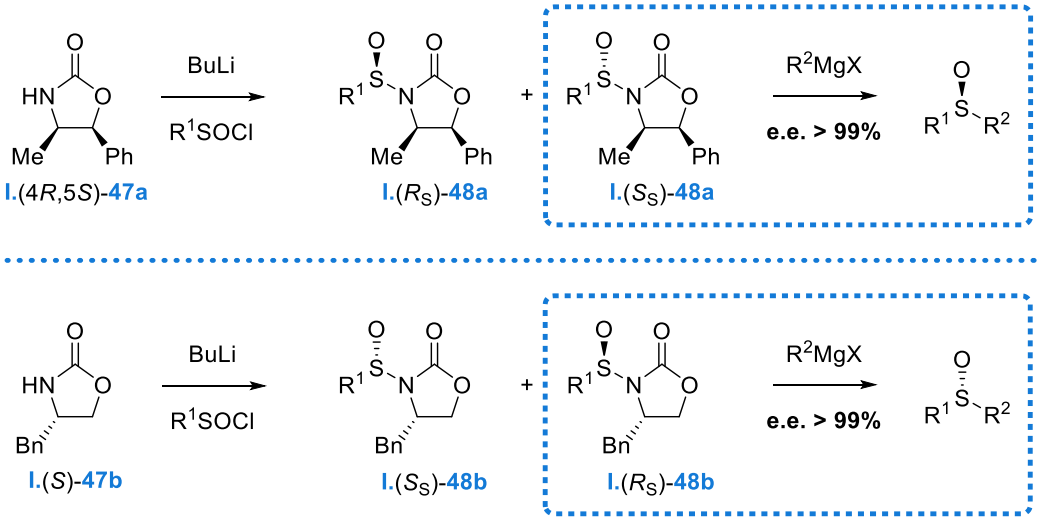


Schéma I.6 – Utilisation de sulfinyloxazolidinones diastéréopures pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs

C. Un exemple d'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en synthèse asymétrique – Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes

Les voies d'accès à des sulfoxydes énantiopurs se sont multipliées au cours des dernières décennies. Cette augmentation est due en grande partie au rôle remarquable qu'ils jouent en tant qu'auxiliaires chiraux impliqués dans diverses réactions de synthèse asymétrique. Nous nous intéressons ici à l'une des réactions les plus étudiées nécessitant l'utilisation d'un groupement sulfinyle comme inducteur de chiralité : la réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes énantiopurs.[66, 68, 70, 169-170]

En 1982, le groupe de Solladié[84] étoffa les travaux effectués par Annunziata[171] et réalisa la synthèse puis la réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs qui s'avéra diastéréosélective en présence de DIBAL dans le THF (***Schéma I.7***).

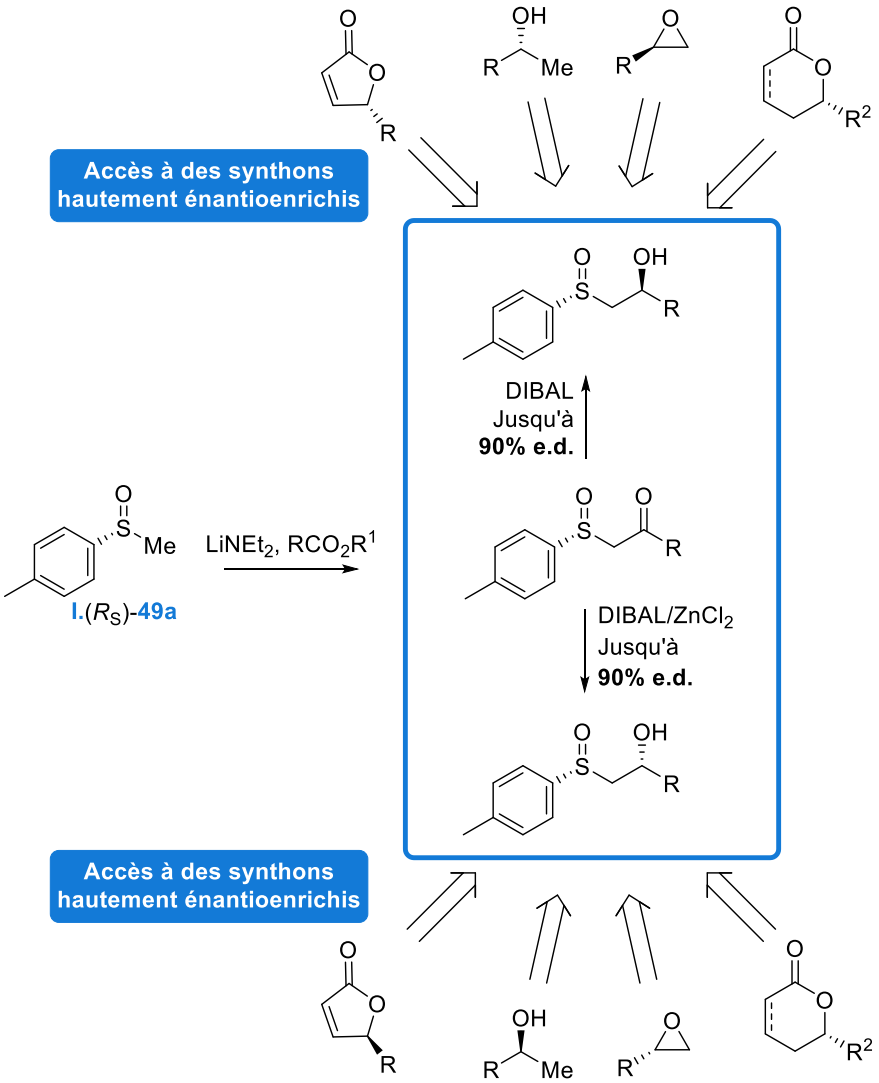


Schéma I.7 – Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes permettant l'accès à de nombreux composés énantiopurs

Quelques années plus tard, ils parvinrent, en parallèle des travaux de Kosugi[172] à obtenir le diastéréoisomère complémentaire à celui obtenu en présence de DIBAL en utilisant une combinaison DIBAL/$ZnCl_2$.[173-174] Il fut alors possible d'obtenir, après quelques étapes supplémentaires, divers composés énantiopurs parmi lesquels des alcools,[84] des époxydes,[173] des lactones saturées ou insaturées[172, 175] des hydroxyesters,[176] ou encore des buténolides.[177]

Cette stratégie, ayant recourt à l'emploi de β-cétosulfoxydes énantiopurs, a notamment été utilisée pour la synthèse de produits naturels parmi lesquels les antibiotiques tels que la pamamycine **I.51** ou le macrolide **I.53** (***Schéma I.8***).[178-179]

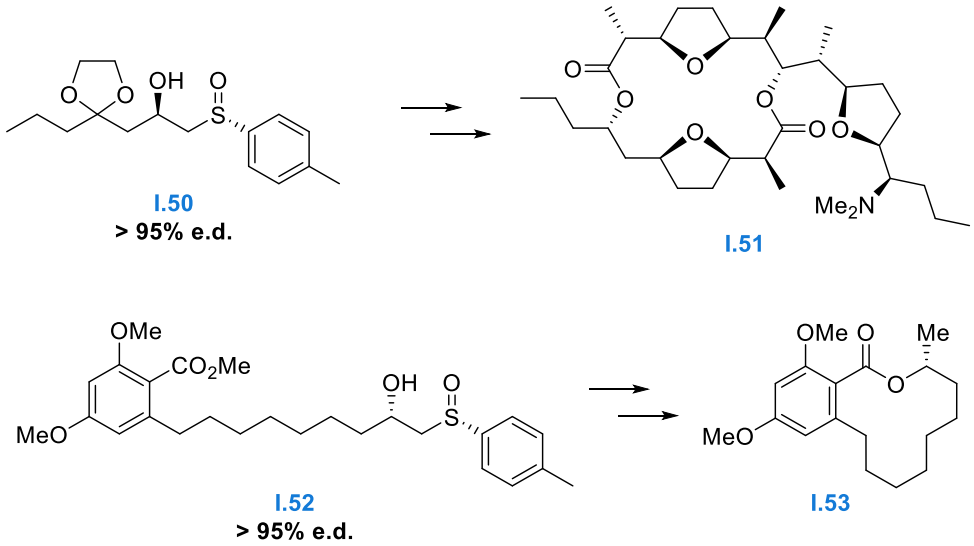


Schéma I.8 – Exemples de synthèses asymétriques de produits naturels utilisant la réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes

D. Conclusions et objectifs de ce projet

Les sulfoxydes énantiopurs constituent donc des groupements de choix, fréquemment utilisés comme auxiliaires chiraux pour contrôler la configuration absolue de centres stéréogènes en synthèse asymétrique. La synthèse asymétrique de ces composés a donc été largement décrite dans la littérature depuis le XXème siècle.

Comme nous l'avons vu précédemment, les composés fluorés possèdent de très nombreuses propriétés intéressantes. Il serait donc potentiellement fructueux d'associer le rôle d'inducteur de chiralité des sulfoxydes à la synthèse de composés fluorés énantiopurs en commençant par synthétiser des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs.

Jusqu'en 2017 cependant, seuls deux travaux décrivaient l'accès à ces composés optiquement purs.[180-181] Leur synthèse n'avait toutefois pas été valorisée et ces sulfoxydes α,α-

difluorométhylés énantiopurs n'avaient jusque-là pas été utilisés comme auxiliaires chiraux pour la synthèse de composés difluorés énantiopurs.

Nous avons donc souhaité remédier à ces deux aspects en développant dans un premier temps une nouvelle voie d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs qui pourront servir, dans un second temps, d'auxiliaires chiraux pour la synthèse de composés difluorés hautement énantioenrichis.

2. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'aryl sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques. La plupart du temps, ces composés sont obtenus en utilisant diverses méthodes d'oxydation de thioéthers en présence de peroxydes, de peracides ou encore d'oxydants porteurs d'iodes hypervalents.[182] Les réactions sont généralement menées à basse température pour limiter la formation de sulfone, produit de suroxydation.

Nous sommes parvenus à développer une nouvelle voie de synthèse efficace en trois étapes permettant d'accéder facilement à des aryl sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques en limitant drastiquement la formation de sulfone indésirable (***Schéma I.9***, ***Tableau I.1***)

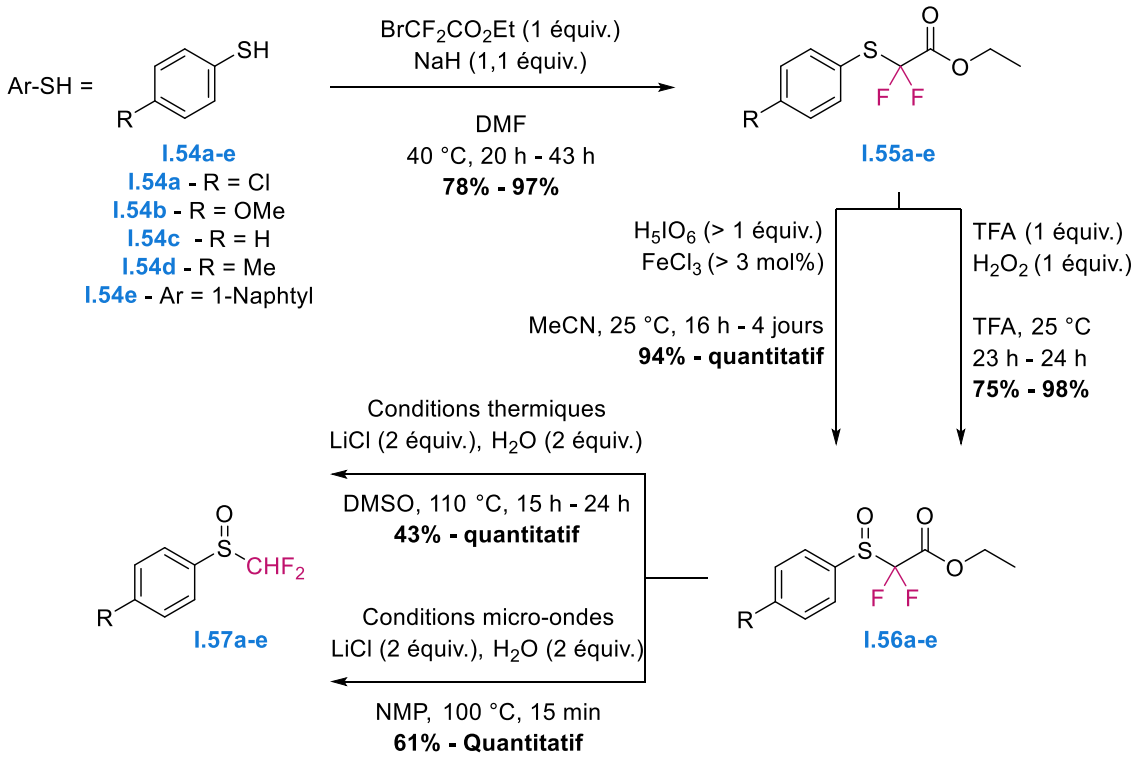


Schéma I.9 – Voie de synthèse pour des aryl sulfoxydes α,α-difluorométhylés

Tableau I.1 – Temps de réaction et rendements pour la synthèse d'aryl sulfoxydes α,α-difluorométhylés

R	Première étape			Deuxième étape H_5IO_6, $FeCl_3$			Deuxième étape CF_3CO_3H		
Cl	I.55a	21 h	**94%**	I.56a	50 h	**94%**	I.56a	23 h	**75%**
OMe	I.55b	43 h	**97%**	I.56b	2 jours	**Quant.**	I.56b	-	-
H	I.55c	21 h	**95%**	I.56c	16 h	**96%**	I.56c	-	-
Me	I.55d	20 h	**78%**	I.56d	4 jours	**95%**	I.56d	23 h	**75%**
1-Naphtyl	I.55e	24 h	**88%**	I.56d	-	-	I.56e	24 h	**98%**

R	Troisième étape Conditions thermiques			Troisième étape Conditions micro-ondes		
Cl	I.57a	21 h	**Quant.**	I.57a	15 min	**Quant.**
OMe	I.57b	15 h	**68%**	I.57b	-	-
H	I.57c	24 h	**43%**	I.57c	-	-
Me	I.57d	24 h	**89%**	I.57d	15 min	**84%**
1-Naphtyl	-	-	-	I.57e	15 min	**61%**

Pour cela, nous avons dans un premier temps synthétisé différents thioéthers **I.55a-e** à partir des thiophénols correspondants **I.54a-e** et de bromodifluoroacétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium. Les sulfoxydes correspondants **I.56a-e** ont ensuite été obtenus en utilisant soit de l'acide périodique en présence d'une quantité catalytique de chlorure de fer (III) à température ambiante,[183] soit une quantité stœchiométrique d'acide trifluoroperacétique généré *in situ* à partir d'acide trifluoroacétique et de peroxyde d'hydrogène (conditions testées sur les dérivés **I.55a**, **I.55d** et **I.55e**).[184-186] Ces deux méthodes ont permis, à petite échelle (jusqu'à quelques grammes), l'obtention des sulfoxydes attendus sans sous-produit de suroxydation. Grâce au suivi réactionnel par ^{19}F RMN et à l'addition en conséquence d'acide périodique et de fer en fonction de la conversion, il a également été possible d'empêcher la formation de sulfone à plus grande échelle (de l'ordre de la dizaine de grammes). Il a ensuite été possible d'obtenir les aryl sulfoxydes α,α-difluorométhylés désirés **I.57a-e** par une réaction de décarboxylation de Krapcho en présence de chlorure de lithium et d'eau. Des conditions thermiques et sous irradiation par micro-ondes ont pu être optimisées pour la formation des dérivés **I.57a** et **I.57d**. Les dérivés **I.57b** et **I.57c** ont été obtenus uniquement en se servant des conditions thermiques

optimisées tandis que le composé **I.57e** a été obtenu par décarboxylation sous irradiation par micro-ondes.

Nous nous sommes ensuite intéressés au développement d'une nouvelle voie d'accès à des sulfoxydes difluorométhylés énantiopurs. En effet, seuls deux exemples permettant d'accéder à de tels composés ont été décrits dans la littérature avant nos travaux.

3. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – Etat de l'art

A. Travaux de Yagupolskii

C'est le groupe du Professeur Yagupolskii qui s'est intéressé en premier à la synthèse d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur.[180, 187] Le *p*-chlorophényl α,α-difluorométhyl sulfoxyde **I.**(R_S)-**57a** a alors été obtenu en réalisant un dédoublement d'énantiomères à partir de l'acide carboxylique correspondant **I.58a** (***Schéma I.10***).

Cette méthode, même si elle permet d'accéder à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs (98% e.e. pour le composé **I.**(R_S)-**57a**), est un procédé multi-étape qui nécessite l'utilisation de réactifs difficiles à manipuler. En effet, lorsque nous avons souhaité reproduire cette méthode au sein de notre laboratoire, nous nous sommes heurtés à plusieurs problèmes, le plus gênant étant la solubilisation impossible de l'acide carboxylique **I.58a** dans l'éther diéthylique, pourtant décrite par le groupe du Professeur Yagupolskii, ou dans un quelconque autre solvant. De plus, après plusieurs essais de solvants et mélanges de solvants, les deux diastéréoisomères formés au cours du dédoublement, **I.**(R_S)-**59a** et **I.**(S_S)-**59a**, n'ont pu être séparés, de même qu'il a été impossible d'obtenir le sulfoxyde iododifluoré **I.**(R_S)-**60a** sans trace de sels de mercure, y compris après plusieurs purifications sur colonne de silice.

B. Travaux de Bravo

En parallèle des travaux de Yagupolskii, lors de son étude concernant la mono-fluoration de β-cétosulfoxydes énantiopurs, le groupe du Professeur Bravo est quant à lui parvenu à obtenir le *p*-tolyl sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur **I.**(S_S)-**57d** comme sous-produit de leur réaction (***Schéma I.11***).

L'objectif de leur travail consistait avant tout à développer une nouvelle voie d'accès à des β-cétosulfoxydes α-monofluorés énantiopurs à partir de β-cétosulfoxydes, eux-mêmes énantiopurs. Au cours de leur étude, ils se sont aperçus qu'en mettant en jeu de l'hydrure de

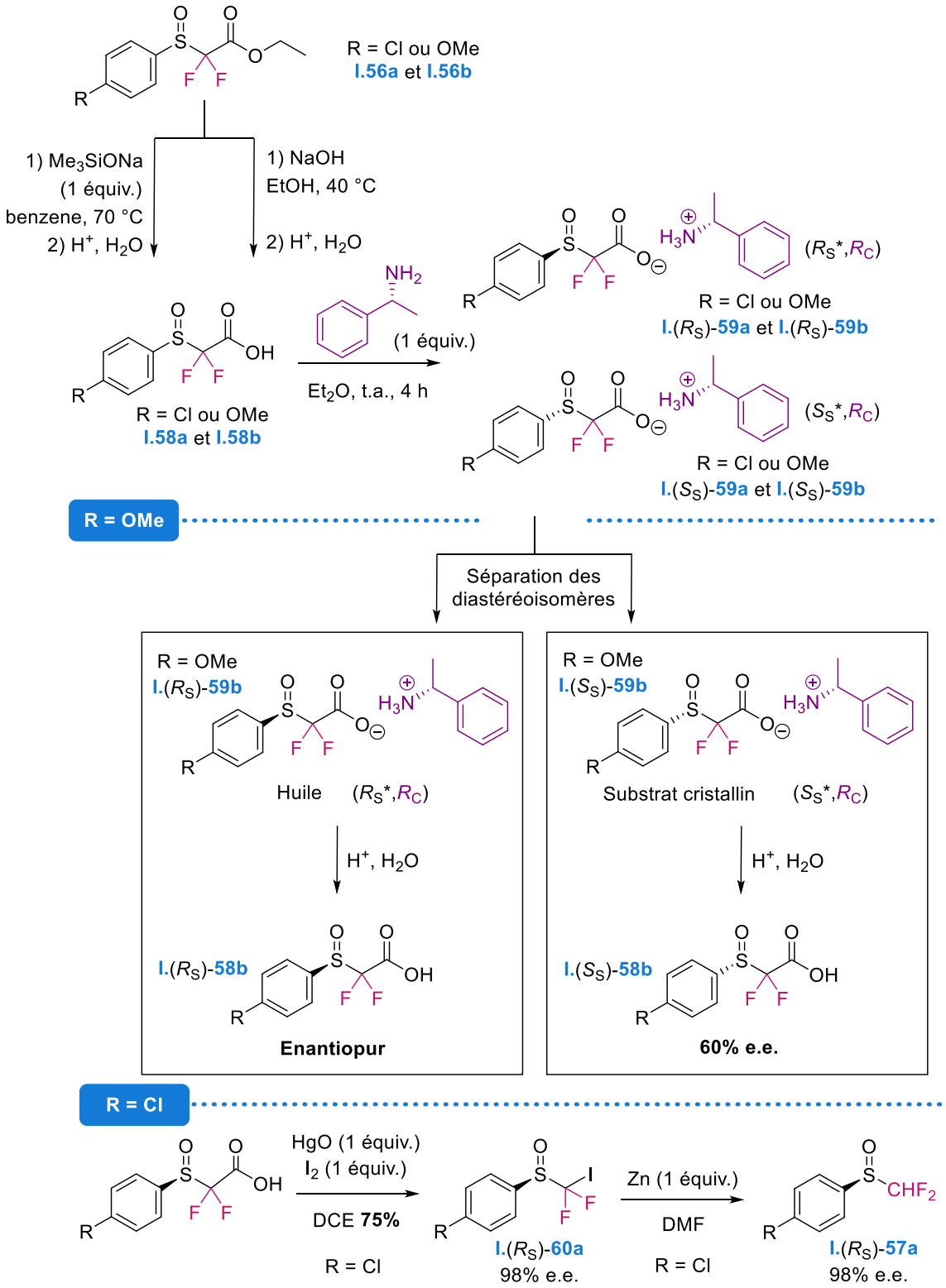


Schéma I.10 – Stratégie de Yagupolskii pour l'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – Dédoublement d'énantiomères

sodium en présence de Selectfluor®, en plus d'accéder au β-cétosulfoxyde α-monofluoré énantiopur espéré **I.**(S_S)-**62**, ils obtenaient également du β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.**(S_S)-**63** ainsi que du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d** énantiopurs, tous deux en faibles quantités.

Après une courte investigation, ils ont constaté que ce dernier sous-produit était obtenu après dégradation par déacylation du β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.**(S_S)-**63** après traitement en phase aqueuse et purification sur colonne de silice.

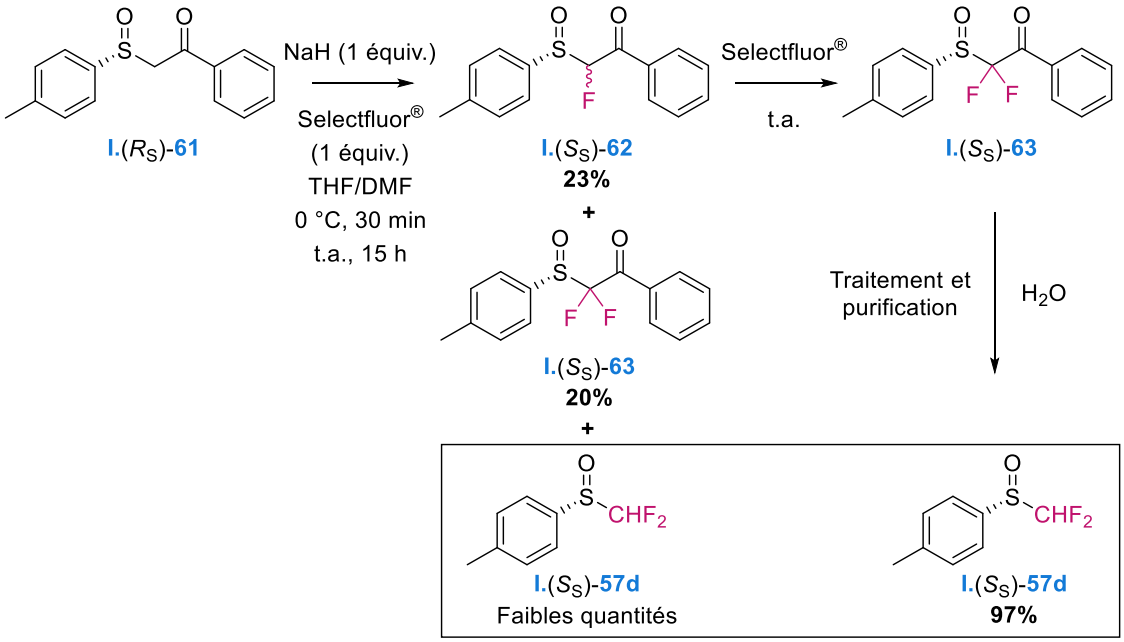


Schéma I.11 – Obtention d'un sulfoxyde difluoré énantiopur par le groupe de Bravo

Selon nous, l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d** proviendrait plutôt d'une réaction de type rétro-Claisen *in situ* sur le β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.**(S_S)-**63** puisque l'expérience que nous avons de ces β-cétosulfoxydes ne nous a pour le moment jamais menés à la formation de sulfoxydes α,α-difluorés après traitement aqueux et purification sur colonne de silice.

4. Synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs – La quête d'une nouvelle méthodologie

Dans le but de s'affranchir des problèmes de reproductibilité évoqués précédemment et motivés par l'envie de développer une nouvelle synthèse simple et efficace de ces sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs, nous avons alors testé différentes voies d'accès à ces composés en nous inspirant dans un premier temps de méthodes déjà décrites dans la littérature et mentionnées plus haut, permettant d'obtenir leurs analogues non fluorés.

Nous nous sommes dans un premier temps focalisés sur l'oxydation énantiosélective catalytique de thioéthers α,α-difluorés par différentes méthodes décrites dans la littérature sur des analogues non fluorés.

A. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi

a. Complexe de titane – Méthode de Kagan

Nous avons tout d'abord tenté d'appliquer les conditions initiales de sulfoxydation énantiosélective décrites par Kagan, impliquant le réactif de Sharpless modifié, à la synthèse de l'α-sulfinylester α,α-difluoré **I.56a** (***Schéma I.12***).[90-91] Malheureusement, le sulfoxyde attendu **I.56a** n'a pas été obtenu sous ces conditions réactionnelles.

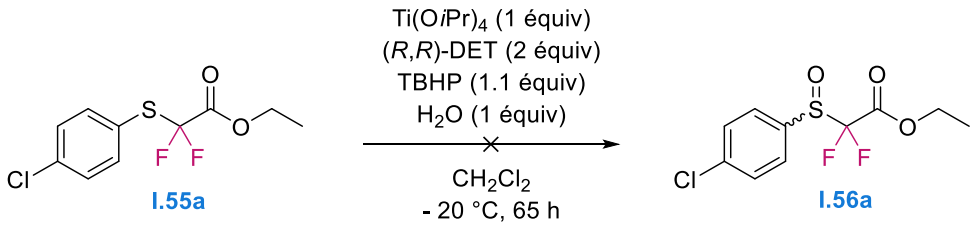


Schéma I.12 – Utilisation du réactif de Sharpless modifié dans les conditions de Kagan pour l'obtention de l'α-sulfinylester α,α-difluoré I.56a

Par conséquent, d'autres conditions de sulfoxydations énantiosélectives ayant fait leurs preuves sur des substrats non fluorés et impliquant l'utilisation de complexes de fer ont été appliquées sur le composé difluoré **I.55a**.

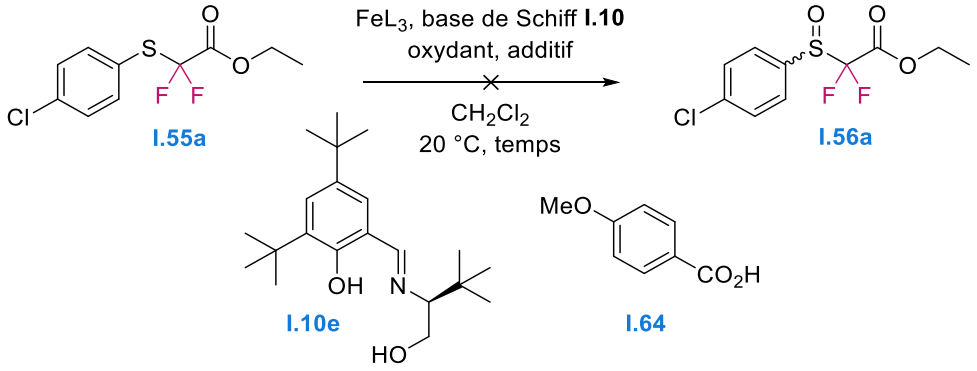
b. Complexes de fer – Base de Schiff

A partir de 2003, le groupe du professeur Bolm parvint à réaliser l'oxydation énantiosélective de thioéthers en exploitant un nouveau système catalytique fondé sur l'utilisation d'un complexe de fer chiral formé *in situ* à partir d'acétylacétonate de fer (III) et d'une base de Schiff chirale en présence de peroxyde d'hydrogène.[109-111]

Poursuivant notre projet, cette méthode a alors été testée sur le thioéther difluoré. Un système catalytique constitué de la base de Schiff **I.10e**, d'acétylacétonate de fer (III) et d'acide anisique **I.64** en présence de peroxyde d'hydrogène a tout d'abord été testé, sans succès (entrée 1, ***Tableau I.2***). Nous avons ensuite essayé d'oxyder le thioéther **I.55a** avec du périodate de sodium ou de l'acide périodique dans des conditions similaires (entrées 2 et 3). Malheureusement, il n'a pas été possible d'accéder au composé **I.56a** par cette méthode. Sachant qu'il est possible d'obtenir le sulfoxyde racémique **I.56a** en utilisant une combinaison acide périodique/$FeCl_3$, il a été décidé de tester ce système en présence de la base de Schiff chirale **I.10e** (entrée 4).

Cependant, une nouvelle fois aucune conversion du composé **I.55a** en sulfoxyde correspondant n'a été obtenue.

Tableau I.2 – Conditions testées avec différents complexes de fer chiraux pour l'obtention de l'α-sulfinylester α,α-difluoré I.56a



Entrée	Complexe de fer	Base de Schiff	Additif	Oxydant	Temps	Conversion
1	$Fe(acac)_3$ 2 mol%	**I.10e** 4 mol%	**I.64** 1 mol%	H_2O_2 1,2 équiv.	4 jours	**0%**
2			-	$NaIO_4$ 1,2 équiv.	5 jours	**0%**
3			-	H_5IO_6 1,2 équiv.	68 h	**0%**
4	$FeCl_3$ 2 mol%		-		3 jours	**0%**

N'ayant obtenu aucune conversion à partir du thioéther **I.55a** en employant les complexes de titane et de fer mentionnés précédemment, il a alors été décidé d'essayer ces systèmes, cette fois-ci sur le thioéther correspondant décarboxylé **I.65a** (*Schéma I.13*). Ce composé étant stériquement moins encombré et électroniquement moins déficient en raison de l'absence du groupement ester, nous avons émis l'hypothèse que l'oxydation de cette entité serait plus aisée.

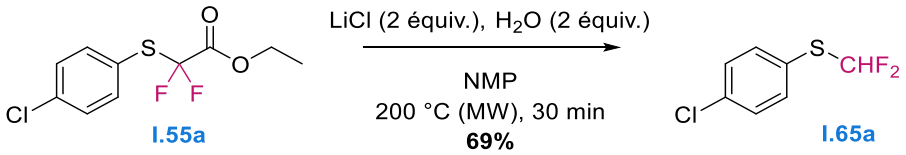


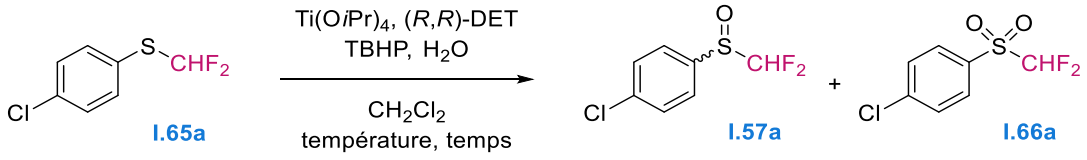
Schéma I.13 – Décarboxylation de Krapcho sous irradiations aux micro-ondes – Obtention du thioéther α,α-difluorométhylé I.65a

B. Oxydations énantiosélectives catalytiques de thioéthers pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi

a. Complexe de titane – Méthode de Kagan

La méthode de Kagan mettant en jeu le réactif de Sharpless modifié a tout d'abord été testée sur le thioéther **I.65a** dans les mêmes conditions que celles utilisées sur le thioéther **I.55a** (***Tableau I.3***).

Tableau I.3 – Différentes conditions testées pour l'oxydation énantiosélective du thioéther I.65a dans les conditions de Kagan



Entrée	Oxydant	Temps	Température	Conversion S : SO : SO_2 I.65a : I.57a : I.66a	Excès énantiomérique
1	TBHP (1,1 équiv.)	2 jours	20 °C	**70 : 25 : 5**	**12%**
2	TBHP (1,1 équiv.)	**9 jours**	20 °C	**8 : 33 : 59**	**24%**
3	TBHP (1,1 équiv.)	3 jours	**40 °C**	**9 : 30 : 61**	**19%**
4	**TBHP (3 équiv.)**	3 jours	20 °C	**0 : 13 : 87**	**-**

Pour la première fois, après deux jours de réaction à température ambiante, une faible quantité de sulfoxyde **I.57a** (20%) a pu être obtenue avec, cependant, formation de sulfone **I.66a** en produit secondaire (5%) provenant d'une réaction de suroxydation (entrée 1, ***Tableau I.3***). L'excès énantiomérique du composé **I.57a** a été mesuré par HPLC chirale et s'élève à 12%. Différents paramètres ont ensuite été modifiés, parmi lesquels, le temps de réaction (9 jours, entrée 2), la température (40 °C, entrée 3) ou encore le nombre d'équivalents en TBHP (3 équiv., entrée 4) afin de tenter d'améliorer la conversion du thioéther **I.12a** en sulfoxyde attendu **I.57a**. La conversion du thioéther **I.65a** dans les trois cas a été effectivement nettement supérieure au premier essai (> 90% de conversion, entrées 2 à 4). En revanche, nous avons pu constater une

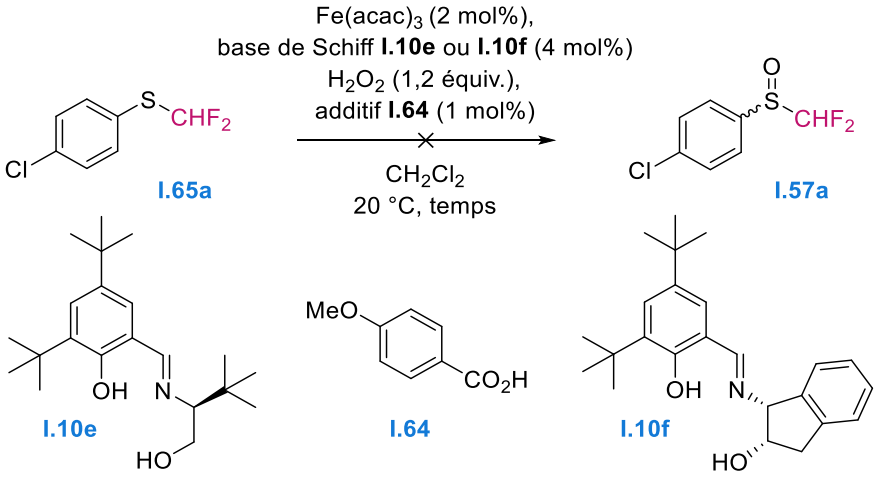
forte augmentation du pourcentage de sulfone **I.66a** formée par rapport au sulfoxyde attendu **I.57a** (ratio SO_2 : SO, **I.66a** : **I.57a** > 64%). De plus, le meilleur excès énantiomérique obtenu s'est révélé relativement faible (24%, entrée 2). Aux vues des temps de réactions trop longs, de la formation majoritaire de produit de suroxydation **I.66a** et des faibles excès énantiomériques obtenus pour le composé **I.57a**, nous avons décidé de continuer notre investigation en utilisant une nouvelle fois différents complexes de fer pour l'oxydation énantiosélective du composé **I.65a**.

b. Complexes de fer – Bases de Schiff et salens

i. Complexes de fer – Bases de Shiff

Pour ces tests, nous avons utilisé l'acétylacétonate de fer (III) avec deux bases de Schiff différentes **I.10e** et **I.10f** et l'acide carboxylique **I.64**, précédemment employés en présence de peroxyde d'hydrogène (***Tableau I.4***). Quelle que soit la base de Schiff utilisée, aucune conversion en sulfoxyde **I.57a** n'a pu être observée malgré des temps de réaction allant jusqu'à plusieurs jours.

Tableau I.4 - Conditions testées avec différents complexes de fer chiraux pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a



Entrée	Base de Schiff	Temps	Conversion
1	**I.10e**	2 jours	**0%**
2	**I.10f**	7 jours	**0%**

ii. Complexes de fer – Salen

Inspirés par les travaux de Bryliakov[113] sur l'oxydation énantiosélective de thioéthers en présence de salens, nous avons ensuite envisagé d'utiliser un tel ligand en présence de fer afin de

tester la réactivité de ce système sur le composé **I.65a** avec du peroxyde d'hydrogène. Dans un premier temps, intéressés par la réactivité du système, un salen achiral (**I.67a**) a été sélectionné pour nos essais (***Schéma I.14***). N'ayant pas obtenu de conversion, nous avons décidé de ne pas poursuivre dans cette voie.

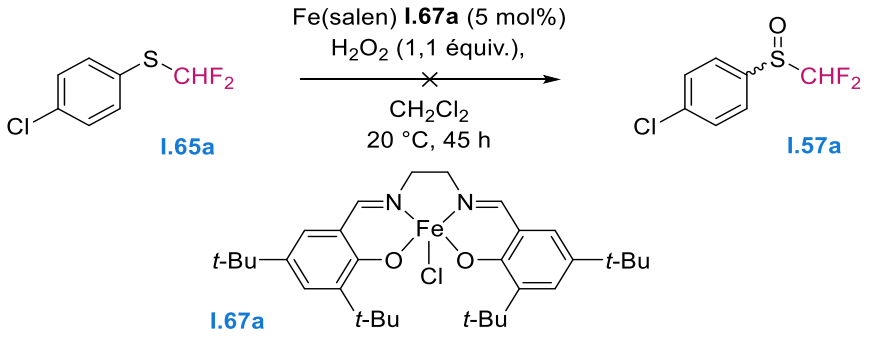


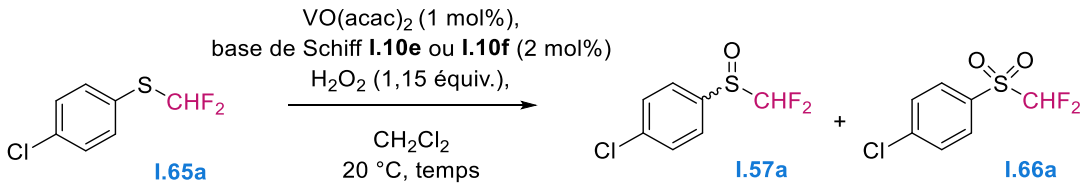
Schéma I.14 – Utilisation d'un salen de fer pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a

C. Complexes de vanadium – Bases de Schiff et salen

i. Complexes de vanadium – Base de Schiff

Inspirés par les recherches du Professeur Bolm entre autres,[121] nous avons poursuivi nos efforts par l'utilisation des deux bases de Schiff mentionnées précédemment, cette fois-ci en présence d'un complexe de vanadyle et à nouveau de peroxyde d'hydrogène. Nous avons donc testé un système composé d'acétylacétonate de vanadyle, des bases de Schiff **I.10e** et **I.10f** et de peroxyde d'hydrogène sur le thioéther difluoré **I.65a** (***Tableau I.5***). Après plus d'une semaine, les conversions en sulfoxyde **I.57a** ont atteint 4% pour la première base de Schiff **I.10e** (entrée 1) et 18% pour la seconde **I.10f** (entrée 2). Malheureusement, en plus des faibles conversions, ces deux essais se sont également révélés non stéréosélectifs. De plus des traces de sulfone **I.66a** ont été observées dans le second cas (entrée 2).

Tableau I.5 – Conditions testées avec différents complexes de vanadium chiraux pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a



Entrée	Base de Schiff	Temps	Conversion S : SO : SO_2 I.65a : I.57a : I.66a	Excès énantiomérique
1	**I.10e**	10 jours	**96 : 4 : 0**	**Racémique**
2	**I.10f**	7 jours	**82 : 18 : Traces**	**5%**

ii. Complexes de vanadium – Salen

Pour finir, nous nous sommes intéressés à des complexes de vanadyle porteurs d'un ligand salen en nous inspirant des résultats obtenus par le Professeur Fujita.[119]

A notre tour, nous avons exploité le salen **I.67** en présence d'acétylacétonate de vanadyle et de peroxyde d'hydrogène (***Schéma I.15***). Après 10 jours de réaction, seulement 5% de conversion en sulfoxyde **I.57a** ont été obtenus, composé évidemment racémique puisqu'un salen achiral a été employé. En raison de la faible conversion obtenue après plus d'une semaine de réaction, il a été choisi de ne pas réaliser la réaction en présence d'un salen chiral.

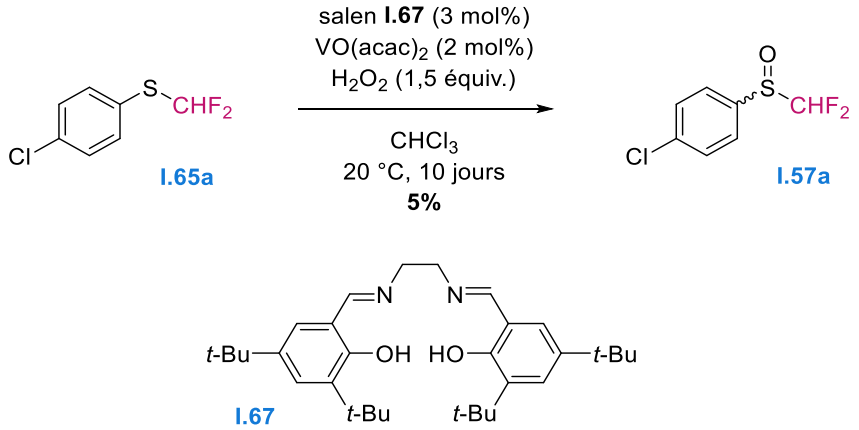


Schéma I.15 – Utilisation d'un salen et de VO(acac)$_2$ pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a

Toutes ces sulfoxydations catalytiques ne donnant pas les résultats escomptés en termes de conversion mais aussi de sélectivité, une méthode de sulfoxydation énantiosélective non catalytique mettant en jeu une oxaziridine chirale a alors été testée.

C. Oxydation stœchiométrique énantiosélective d'un thioéther pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi

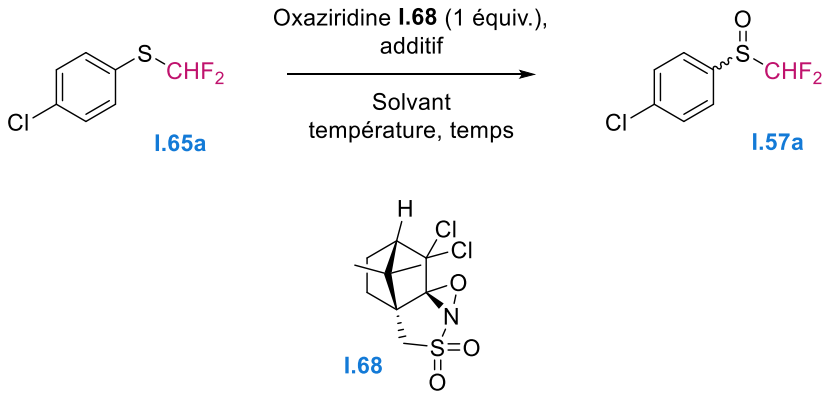
Les peracides optiquement purs ont déjà fait leurs preuves en tant qu'agents de transfert d'oxygène énantiosélectifs pour la synthèse de sulfoxydes hautement énantioenrichis. Dans les

années 80, l'équipe du Professeur Davis décrivit l'accès à plusieurs *N*-sulfonyloxazaridines dérivées du camphre et démontra leur intérêt dans des réactions d'oxydations énantiosélectives permettant l'accès à des sulfoxydes énantioenrichis jusqu'à 95% d'excès énantiomérique dans certains cas.[143-145]

Au vu de ces résultats intéressants, la *N*-sulfonyloxaziridine commerciale **I.68** a été testée sur le thioéther **I.65a** dans diverses conditions (***Tableau I.6***). En utilisant le tétrachlorométhane comme solvant et après plusieurs jours de réaction sans, puis avec chauffage, seulement 5% de conversion en sulfoxyde **I.57a** ont pu être obtenus (entrée 1, ***Tableau I.6***). Dans l'hexafluoroisopropanol en revanche, il a été possible d'obtenir l'espèce attendue avec plus de 90% de conversion lorsque la réaction a été conduite à température ambiante (entrée 2). L'excès énantiomérique associé au composé **I.57a** s'élevant dans ce cas-là à 24%, il a été décidé d'effectuer un nouveau test en diminuant la température de réaction à 0 °C (entrée 3). Cette fois-ci, la conversion obtenue après le même temps de réaction s'est révélée plus faible (65% seulement) et la sélectivité de l'oxydation n'a pas été améliorée. Il a finalement été décidé d'expérimenter cette réaction en présence d'acide, en l'occurrence l'acide trifluoroacétique (entrée 4) ou l'acide méthanesulfonique (entrée 5), dans l'espoir de pouvoir diminuer le temps de réaction et potentiellement améliorer la sélectivité de l'oxydation. Nous avons observé, dans le cas du TFA, des résultats similaires à ceux obtenus dans les mêmes conditions sans acide (conversion 91%, 26% e.e.). En présence de MsOH, en revanche, un mélange complexe a été obtenu.

Pour la première fois, il a été possible d'obtenir le sulfoxyde **I.57a** avec de bonnes conversions à partir de la *N*-sulfonyloxaziridine chirale **I.68** sans formation de produit de suroxydation **I.66a**. Cependant, étant donné que les temps de réaction requis pour l'obtention d'une bonne conversion sont relativement longs (de l'ordre de la semaine) et que les excès énantiomériques des sulfoxydes obtenus sont plutôt faibles (< 26% e.e.), il a été choisi de se tourner vers d'autres stratégies pour la synthèse de ces sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs.

Tableau I.6 – Différentes conditions testées en présence d'une oxaziridine chirale pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a



Entrée	Solvant	Additif	Température	Temps	Conversion S : SO I.65a : I.57a	Excès énantiomérique
1	CCl_4	-	20 °C 80 °C	9 jours + 6 jours	**95 : 5**	**20%**
2	HFIP	-	20 °C	7 jours	**9 : 91**	**24%**
		-	0 °C	8 jours	**35 : 65**	**24%**
		TFA (1,2 équiv.)	20 °C	7 jours	**9 : 91**	**26%**
		MsOH (1,05 équiv.)	20 °C	7 jours	**Mélange complexe**	**-**

D. Synthèse diastéréosélective d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi

Travail effectué par Marco Castello (Stagiaire de M2)

Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse du sulfoxyde **I.57a** par le biais de l'oxydation du thioéther **I.69a** que nous espérions diastéréosélective en raison notamment de la présence d'un inducteur de chiralité : le menthol, ou de l'utilisation de systèmes d'oxydation catalytiques chiraux (***Schéma I.16***).

Dans un premier temps, une étape de transestérification à partir du thioéther précédemment synthétisé **I.55a** a permis l'obtention du thioéther menthylé **I.69a**. Cette réaction a fait l'objet d'une courte optimisation. Des essais de catalyse basique spécifique ont été effectués

dans un premier temps (avec BuLi dans le THF ou dans l'éther diéthylique). Malheureusement, malgré des conversions généralement totales, ces derniers ont essentiellement conduit à la formation majoritaire du produit hydrolysé correspondant (80% de la conversion). Il a néanmoins été possible d'obtenir le thioéther menthylé **I.69a** par catalyse basique générale en présence d'un excès de DMAP et de (−)-menthol. Le rendement de cette réaction (66%) peut être expliqué par la présence d'un sous-produit, provenant de l'attaque de la DMAP sur le carbonyle de l'ester, espèce qui n'a cependant pas pu être isolée.

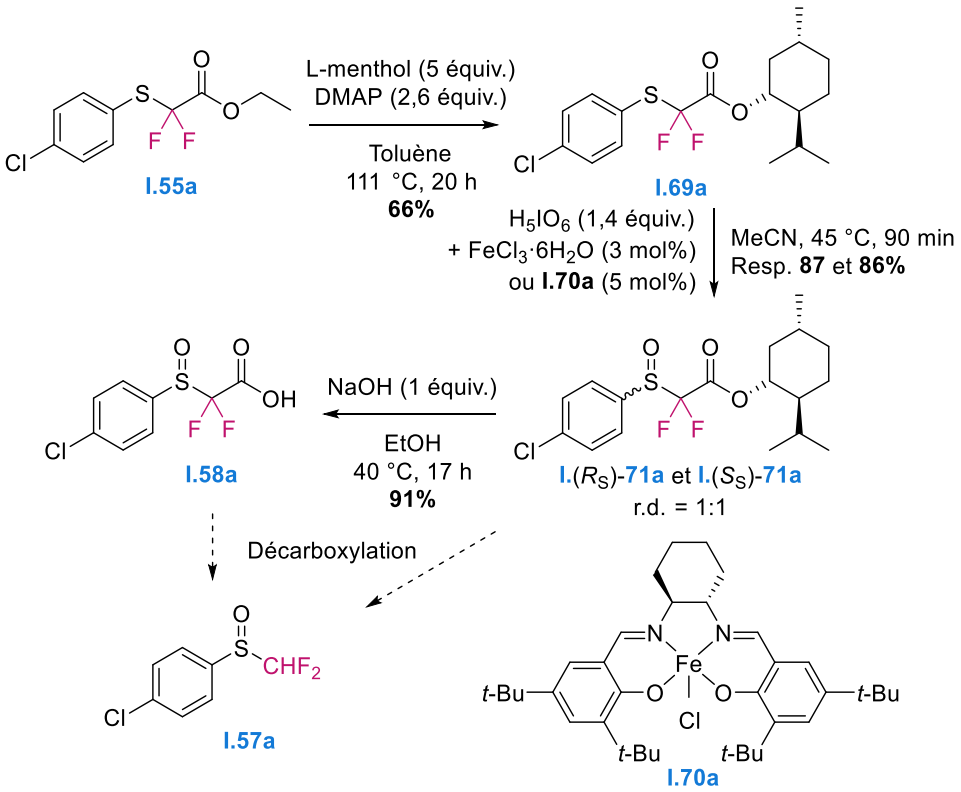


Schéma I.16 – Essai de synthèse diastéréosélective de sulfinylester pour l'obtention du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57a

Une fois ces diastéréoisomères obtenus, la stratégie consistait à les séparer, puis à saponifier l'ester énantiopur **I.**(R_S)-**71a** ou **I.**(S_S)-**71a** en acide carboxylique **I.58a**, lui-même soumis à une décarboxylation pour obtenir l'espèce **I.57a** hautement énantioenrichie ou bien à décarboxyler directement l'ester. Malheureusement, la stratégie n'a pu être menée à son terme puisque nous ne sommes pas parvenus à séparer les diastéréoisomères **I.**(R_S)-**71a** et **I.**(S_S)-**71a** malgré de nombreuses tentatives (chromatographies sur colonne, cristallisations dans différents solvants ou mélanges de solvants).

Nous avons alors décidé de nous inspirer d'une technique couramment employée pour l'accès à des sulfoxydes énantiopurs et qui consiste, comme évoqué précédemment, à utiliser un

sulfinate diastéréomériquement pur présentant un groupe nucléofuge susceptible d'être remplacé, avec inversion de configuration du sulfoxyde, par un nouveau groupement grâce à l'attaque d'un réactif organométallique fluoré.

E. Réactions de type Reformatsky sur des sulfinates diastéréopurs pour l'obtention d'un α-sulfinylester α,α-difluoré énantioenrichi

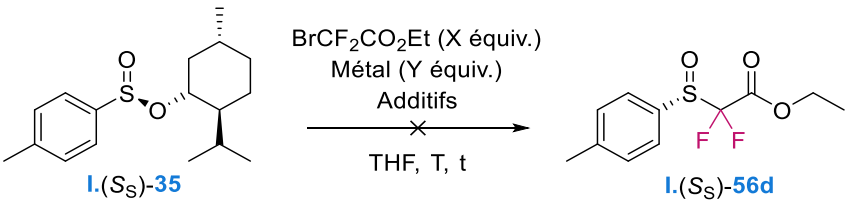
a. Méthode d'Andersen – Utilisation du (S_S)-*p*-toluene sulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle

Nous avons donc tout d'abord essayé de synthétiser le sulfinylester **I.56d** à partir du (S_S)-*p*-toluene sulfinate de (1*R*,2*S*,5*R*)-(−)-menthyle **I.**(S_S)-**35** en utilisant un organozincique généré *in situ* à partir du bromodifluoroacétate d'éthyle en présence de zinc poudreux préalablement activé à l'aide d'acide chlorhydrique (entrée 1, ***Tableau I.7***). Malheureusement, aucune conversion n'a été obtenue, de même qu'en utilisant un chlorure d'aluminium (III), le chlorure de diméthylaluminium (entrée 2) ou le chlorure de diéthylaluminium (entrée 3),[188] comme acide de Lewis dans le but d'activer le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** et de le rendre plus réactif vis-à-vis du nucléophile fluoré.

Une réaction de type Honda-Reformatsky[189] a ensuite été testée sur le composé **I.**(S_S)-**35** en présence de bromodifluoroacétate d'éthyle, de diéthylzinc et du catalyseur de Wilkinson (entrée 4). Encore une fois, aucune conversion n'a été obtenue. Enfin, le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** a été engagé dans une réaction impliquant cette fois-ci de l'indium utilisé pour générer *in situ* un réactif organométallique en présence du bromodifluoroacétate d'éthyle,[190] mais n'a pas permis de donner les résultats escomptés (entrée 5).

Souhaitant tout de même persévérer dans cette voie, nous avons décidé de poursuivre nos investigations concernant les réactions de Reformatsky en employant cette fois-ci la sulfinyloxazolidinone diastéréopure **I.**(R_S,*R*)-**48b**.

Tableau I.7 – Conditions pour les réactions de type Reformatsky sur le (S_S)-p-toluene sulfinate de (1R,2S,5R)-(−)-menthyle I.(S_S)-35



Entrée	$BrCF_2CO_2Et$ (X équiv.)	Métal (Y équiv.)	Additifs	Température T	Temps t	Conversion
1	2,4 équiv.	Zn activé (2,4 équiv.)	-	66 °C	65 h	**0%**
2	2 équiv.	Zn activé (2,1 équiv.)	Me_2AlCl (1,5 équiv) AgOAc (0,3 équiv)	0 °C 20 °C	2 h + 44h	**0%**
3	2 équiv.	Zn activé (2,1 équiv.)	Et_2AlCl (1,5 équiv) AgOAc (0,3 équiv)	0 °C 20 °C	2 h + 42 h	**0%**
4	3 équiv.	$ZnEt_2$ (2 équiv.)	$Rh(PPh_3)_3Cl$ (3 mol%)	– 20 °C 0 °C	1 h + 1 h	**0%**
5	2 équiv.	In (2 équiv.)	-	66 °C	22 h	**0%**

b. Méthode d'Evans – Utilisation d'une sulfinyloxazolidinone diastéréopure et énantiopure

Le composé **I.**(R_S,*R*)-**48b** a été généré à partir de l'oxazolidinone chirale d'Evans **I.**(*R*)-**47b**, formée elle-même en deux étapes à partir de la D-phénylalanine **I.72** (***Schéma I.17***).

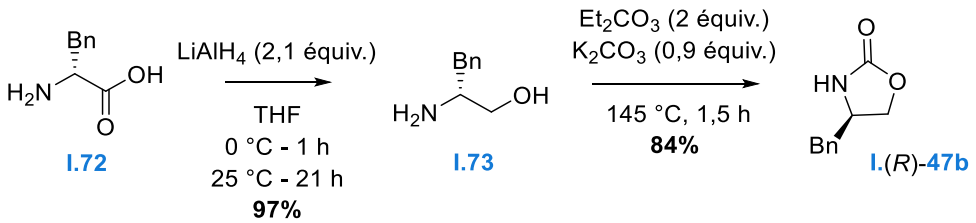


Schéma I.17 – Synthèse de l'oxazolidinone d'Evans I.(R)-47b

La sulfinyloxazolidinone **I.**(*R*)-**48b** est obtenue sous la forme de deux diastéréoisomères **I.**(R_S,*R*)-**48b** et **I.**(S_S,*R*)-**48b** formés en présence du chlorure de *p*-toluènesulfinyle généré *in situ* à partir du *p*-toluènesulfinate de sodium **I.74** mis à réagir avec l'anion de l'oxazolidinone **I.**(*R*)-**47b** (***Schéma I.18***). Le diastéréoisomère **I.**(R_S,*R*)-**48b** est facilement isolé par cristallisation dans l'éther diéthylique. La conversion de cette molécule en sulfoxyde non fluoré grâce à l'utilisation d'organomagnésiens ou d'organozinciques a été décrite par le groupe du Professeur Evans avec de très bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.[168] Selon Evans, cette entité possède également une réactivité cent fois plus importante que le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** envers les espèces nucléophiles.

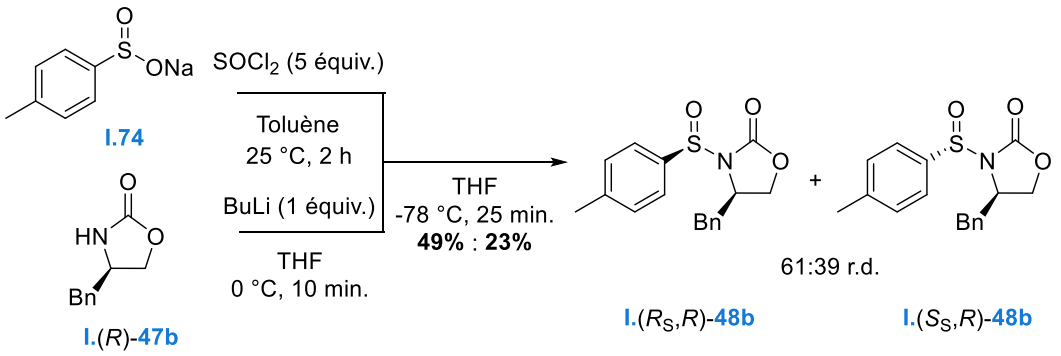
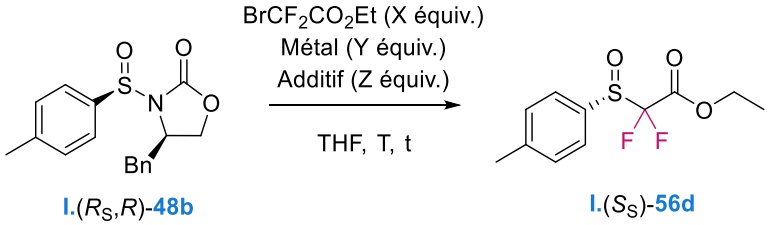


Schéma I.18 – Accès à la sulfinyloxazolidinone diastéréopure I.(R_S,R)-48b

Nous avons donc testé cette sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b** dans les différentes conditions de type Reformatsky utilisées précédemment (***Tableau I.8***). Il n'a pas été nécessaire d'activer le sulfinamide **I.**(R_S,*R*)-**48b** dans le cas de la réaction de type Reformatsky puisque le sulfinylester **I.**(S_S)-**56d** a pu être obtenu directement avec 72% de rendement et 97% d'excès énantiomérique (entrée 1, ***Tableau I.8***). Dans les conditions de type Honda-Reformatsky, il a été possible d'obtenir le sulfinylester **I.**(S_S)-**56d** avec un rendement et une sélectivité légèrement inférieurs (resp. 65% et 86% e.e., entrée 2). Il a ensuite été décidé de s'affranchir du catalyseur de Wilkinson en utilisant uniquement du diéthylzinc (entrée 3). Nous avons alors pu atteindre un rendement de 79% et un excès énantiomérique de 90% (entrée 3). Ceci a permis d'obtenir le composé attendu avec un rendement de 79% et un excès énantiomérique de 90%. En revanche, comme précédemment, les résultats de la réaction en présence d'indium n'ont pas été probants (entrée 4).

Les conditions les plus adéquates se sont révélées être les conditions de l'entrée 3. En effet, la réaction utilisant du zinc activé, même si elle permet d'accéder au composé **I.**(S_S)-**56d** avec les résultats les plus satisfaisants en termes de sélectivité est bien plus capricieuse que celle utilisant du diéthylzinc, puisque cette dernière ne nécessite pas d'activation aléatoire préalable du zinc.

Tableau I.8 – Conditions pour les réactions de type Reformatsky sur la sulfinyloxazolidinone diastéréopure I.(R_S,R)-48b



Entrée	$BrCF_2CO_2Et$ (X équiv.)	Métal (Y équiv.)	Température T	Temps t	Rendement	Excès énantiomérique
1	2,4 équiv.	Zn activé (2,4 équiv.)	66 °C	41 h	**72%**	**97%**
2	3 équiv.	$ZnEt_2$ (2 équiv.)[a]	− 20 °C 20 °C	1 h + 4 h	**65%**	**86%**
3	3 équiv.	$ZnEt_2$ (2 équiv.)	− 20 °C 20 °C	1 h + 4 h	**79%**	**90%**
4[b]	2 équiv.	In (2 équiv.)	66 °C	48 h	**< 9%**[c]	**-**

[a] Une quantité catalytique du réactif de Wilkinson $Rh(PPh_3)_3Cl$ a été utilisée (3 mol%)

[b] La réaction a été testée avec le composé porteur de l'oxazolidinone achirale (sans Bn)

[c] Conversion déterminée par ^1H NMR

F. Accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi

Pour finir, les conditions de décarboxylation optimisées sur le composé racémique **I.56d** ont été testées sur le composé énantioenrichi **I.**(S_S)-**56d** (***Schéma I.19***).

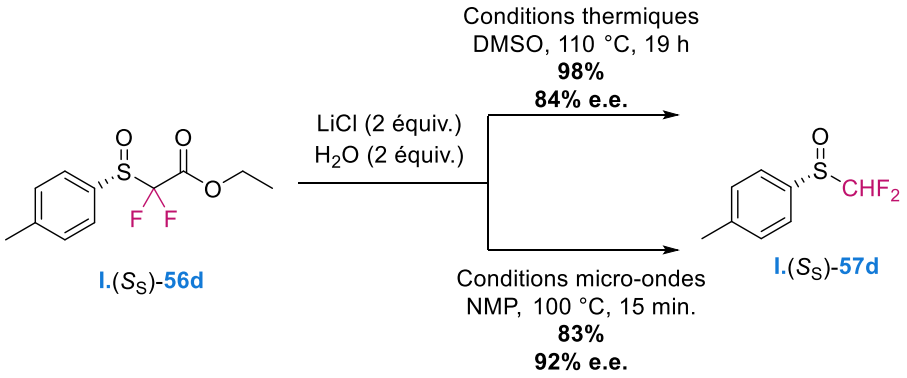


Schéma I.19 – Décarboxylation du sulfinylester I.(SS)-56d

Le sulfoxyde attendu **I.**(S_S)-**57d** a pu être obtenu avec de très bons rendements dans les deux cas, par chauffage thermique (98%) ou par irradiations aux micro-ondes (83%). Sous irradiations aux micro-ondes, il a été possible d'obtenir le composé désiré avec rétention de configuration (92% e.e.). En revanche, une légère racémisation a pu être constatée lors de l'emploi des conditions thermiques (perte de 8% d'excès énantiomérique, 84% e.e. pour **I.**(S_S)-**57d**), sans doute due aux 19 heures de chauffage à 110 °C. Il est à noter que le sulfoxyde **I.**(S_S)-**57d** a été enrichi jusqu'à 97% d'excès énantiomérique en procédant à sa recristallisation dans l'éther diéthylique.

Nous avons également obtenu la structure radiocristallographique d'un monocristal de ce composé (***Figure I.16***). Il est intéressant de noter que la conformation du sulfoxyde au sein de ce cristal est telle que l'oxygène du sulfoxyde est en *anti* d'un des atomes de fluor du groupement $-CHF_2$ (que l'on notera F^1), de même que le doublet non-liant du sulfoxyde vis-à-vis de l'atome d'hydrogène du groupement $-CHF_2$ alors qu'on aurait pu s'attendre à ce que ce soit la liaison S-O qui soit en *anti* par rapport à la liaison C-H du groupement $-CHF_2$ pour cause d'hyperconjugaison. De plus la liaison S-C(tolyle) est en *anti* de la seconde liaison C-F^2. Il semblerait donc qu'il y ait des effets de répulsion entre les dipôles SO et CF^1, ainsi qu'un phénomène d'hyperconjugaison entre la σ S-C(tolyle) et la σ* C-F^2.

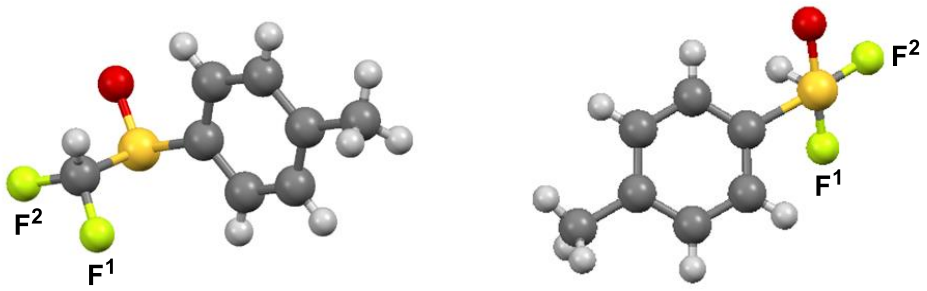


Figure I.16 – Structure radiocristallographique du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.(S_S)-57d

G. Autres voies testées pour l'obtention d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi

a. Utilisation d'un complexe de zinc bisdifluorométhylé pour l'accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantioenrichi

Projet en cours réalisé en collaboration avec le Professeur Koichi Mikami

En 2016, le professeur Vicic parvint à réaliser la difluorométhylation d'iodures d'aryles catalysée au nickel en utilisant le complexe de zinc $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$, **I.75**.[191] Mikami développa quelques mois plus tard le même genre de réaction catalysée, cette fois-ci, au cuivre.[192] Il utilisa également ce réactif récemment pour réaliser la difluorométhylation de carbonates d'allyle.[193]

A notre tour, nous avons souhaité utiliser le dérivé $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$ en tant que source d'ion CHF_2^- pour la synthèse de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs. Pour ce faire, le complexe **I.75** a dans un premier temps été synthétisé (***Schéma I.20***).

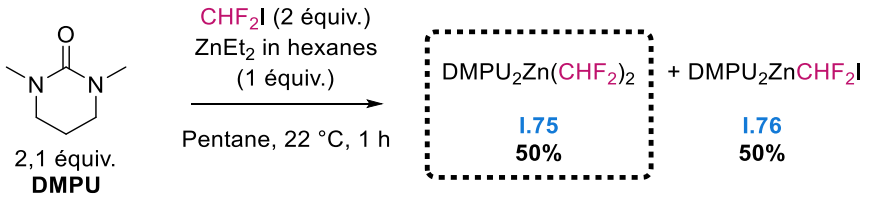


Schéma I.20 – Synthèse du $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$

Seuls des essais préliminaires ont pour le moment été réalisés (***Schéma I.21***). Le complexe de zinc a dans un premier temps été mis à réagir en présence du sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35**. Cette réaction ne nous a cependant pas permis d'obtenir le sulfoxyde attendu. La sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b** a alors été engagée dans la réaction de difluorométhylation en présence du dérivé $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$. Malheureusement, aucune conversion n'a été obtenue encore une fois.

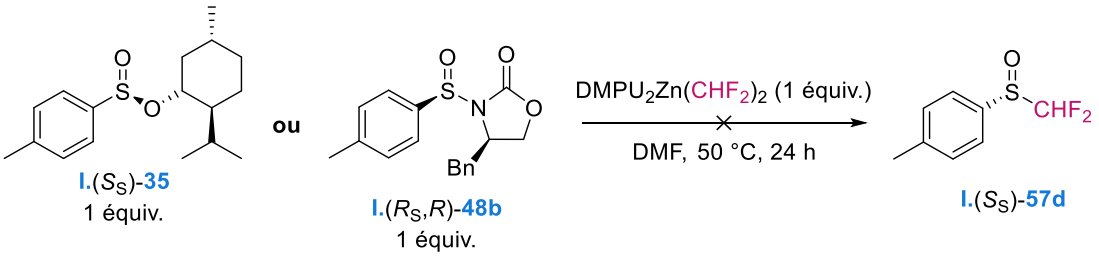


Schéma I.21 – Essai de synthèse du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.(S)-57d à partir de $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$

Par la suite, il serait intéressant de tester d'autres dérivés zinciques bisdifluorométhylés porteurs de ligands différents tels que le ligand bidentate TMEDA. Une étape intermédiaire de transmétallation, permettant le transfert du groupement $-CHF_2$ sur d'autres métaux tels que le cuivre ou le palladium ainsi que l'étude de la réactivité des complexes ainsi générés vis-à-vis de la sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b** est également envisageable.

Cette stratégie, si elle s'avère efficace aussi bien en termes de conversion que d'excès énantiomérique, permettra d'accéder au sulfoxyde **I.**(S_S)-**57d** en une étape à partir de la sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b**.

b. Utilisation du $TMSCHF_2$ en catalyse à transfert de phase

Nous avons également essayé d'utiliser le difluorométhyltriméthylsilane, $TMSCHF_2$, en tant que réactif de difluorométhylation nucléophile sur le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** en présence de diverses bases de Lewis (KF, K_2CO_3, KOH, KO*t*-Bu ou encore CsF, utilisés en quantité catalytique ou stœchiométrique) et de l'éther couronne 18-C-6 (***Schéma I.22***). Dans plusieurs cas, la formation

du disulfoxyde **I.**(S_S,S_S)-**77** résultant probablement de l'attaque du carbanion du sulfoxyde **I.**(S_S)-**57d** sur le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** a été constatée.

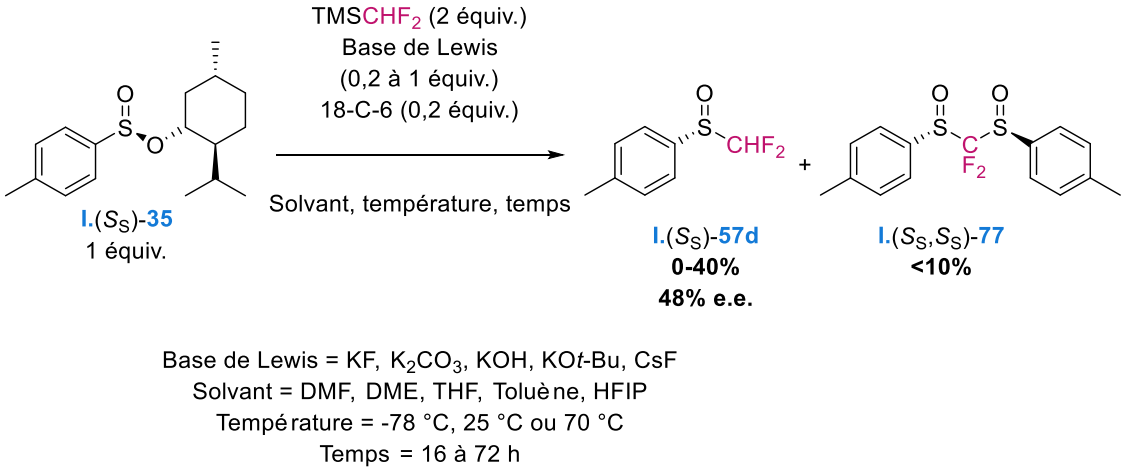


Schéma I.22 – Essai de synthèse du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.(S)-57d en présence de TMSCHF₂

Les meilleures conditions réactionnelles se sont révélées être celles mettant en jeu une quantité catalytique de fluorure de césium (0,2 équiv.) en présence du 18-C-6 (0,2 équiv.) à température ambiante dans le toluène. Dans ces conditions, aucun produit secondaire n'a été formé. Malheureusement il n'a pas été possible d'obtenir plus de 40% de conversion pour le sulfoxyde **I.**(S_S)-**57d**. De plus l'excès énantiomérique associé à ce composé s'est révélé modeste (48% e.e.). Ceci pourrait être expliqué par la présence de (−)-mentholate de césium au sein du milieu réactionnel. Cette espèce chirale pourrait potentiellement servir d'activateur au silane et perturber le cycle catalytique et la stéréosélectivité de l'attaque du carbanion silylé sur le sulfinate de methyle **I.**(S_S)-**35** (effet match-mismatch entre le sulfinate **I.**(S_S)-**35** et le (−)-mentholate de césium par exemple).

H. Résumé et conclusions

Différentes stratégies ont été imaginées pour accéder à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé hautement énantioenrichi (***Schéma I.23***)).

Concernant l'oxydation énantiosélective catalytique de l'α-sulfinylester α,α-difluoré **I.55a** (méthode 1, ***Schéma I.23***), il est fort probable que l'absence de résultat en termes de conversion soit due à la présence du groupement ester ainsi qu'aux deux atomes de fluor. En effet, l'encombrement stérique généré par le goupement ester est sans doute un frein à l'oxydation du sulfure en sulfoxyde. De plus, le fort caractère électroattracteur des atomes de fluor appauvrit électroniquement l'atome de soufre, rendant ainsi l'oxydation plus difficile. La première

hypothèse concernant le groupement ester est probablement juste puisqu'en partant du thioéther α,α-difluoré **I.65a** (méthode 2), porteur d'un atome de soufre stériquement moins encombré et électroniquement plus riche, l'oxydation énantiosélective catalytique a lieu à plusieurs reprises, par exemple lors de l'utilisation du réactif de Sharpless modifié.

Les conversions relatives aux oxydations énantiosélectives catalytiques du thioéther α,α-difluorométhylé **I.65a** (méthode 2) sont quant à elles bien meilleures. En revanche, la sélectivité n'est pas souvent au rendez-vous, quel que soit le système catalytique employé (< 24% e.e.). L'utilisation de catalyseurs chiraux est certes une méthode très efficace ayant fait ses preuves en série non fluorée, mais elle est aussi très dépendante des substrats engagés. Les résultats en termes d'excès énantiomériques dépendent fortement de facteurs stériques et électroniques, à la fois au niveau du catalyseur et du substrat. Ainsi, selon les résultats présents dans la littérature, pour un même système catalytique, la fourchette en termes d'excès énantiomérique associée à des sulfoxydes différemment substitués est souvent très large et peut varier de quelques dizaines de pourcents à une sélectivité totale. Puisque les systèmes que nous avons testés fonctionnent relativement bien sur des substrats non fluorés similaires aux nôtres, les atomes de fluor de nos thioéthers ont probablement un rôle important sur la conformation de nos substrats et bien évidemment sur leur richesse électronique et donc sur l'interaction entre le thioéther à oxyder et le système catalytique. Une longue étude à la fois théorique et pratique serait donc nécessaire pour déterminer le meilleur système oxydant chiral pour ce genre de thioéther difluoré.

La méthode 3, utilisant une stratégie fondée sur l'oxydation stœchiométrique de sulfures difluorométhylés en présence d'une oxaziridine chirale, même si elle représente la méthode d'oxydation énantiosélective la plus intéressante en termes de conversion (> 90%, pas de suroxydation), n'est malheureusement pas viable puisque les temps de réaction nécessaires sont trop longs et la stéréosélectivité trop basse (< 26%). Le fluor a très certainement un impact sur la conformation et les interactions substrat/système oxydant. De plus, tout comme l'a montré Davis,[144-145] la stéréosélectivité de l'oxydation de thioéthers non fluorés par des oxaziridines est régie par la configuration de ces agents oxydants chiraux. Il est en effet possible de prédire la stéréochimie des sulfoxydes finaux en considérant un modèle simple dont l'état de transition planaire minimise les interactions stériques entre le substrat et le site actif de l'oxaziridine. Dans notre cas, il serait intéressant d'étudier ce genre de modèle afin de déterminer quelle serait l'oxaziridine adéquate pouvant mener à de bonnes stéréosélectivités.

La méthode 4 n'est malheureusement pas viable puisque nous ne sommes pas parvenus à séparer les deux diastéréoisomères. D'autres stratégies de synthèse diastéréosélective ont été testées au sein de notre laboratoire mais n'ont pas été fructueuses.

En ce qui concerne les réactions de type Reformatsky, le sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35** n'est vraisemblablement pas suffisamment réactif vis-à-vis de l'organozincique fluoré que nous avons utilisé (méthode 5). La sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b** a quant à elle été décrite comme cent fois plus réactive que le sulfinate **I.**(S_S)-**35** par le groupe d'Evans (méthode 6). Nous sommes parvenus à obtenir de bons rendements dans des réactions de type Reformatsky en présence de zinc. Les sélectivités sont très bonnes dans l'ensemble et dépendent grandement de la pureté optique de la sulfinyloxazolidinone énantiopure engagée. Après décarboxylation du sulfinylester **I.**(S_S)-**56d**, il est finalement possible d'obtenir le sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d** avec un bon rendement et rétention de configuration au niveau du sulfoxyde. Enfin, il est possible d'enrichir le sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d** jusqu'à 97% e.e. par recristallisation dans l'éther diéthylique. Aucune racémisation n'a été constatée pour ce sulfoxyde hautement énantioenrichi, même après plusieurs mois passés au contact de l'air, en chauffant le composé jusqu'à 130°C et même au contact d'acide chlorhydrique dilué pendant plusieurs heures.

En ce qui concerne la méthode 7, celle-ci pourra être étudiée plus en détail. Il sera notamment possible d'utiliser d'autres complexes de zinc bisdilfuorométhylés potentiellement plus réactifs vis-à-vis de la sulfinyloxazolidinone **I.**(R_S,*R*)-**48b**.

Une fois ce sulfoxyde énantioenrichi obtenu, notre objectif suivant est de l'utiliser comme auxiliaire de chiralité en synthèse asymétrique. Dans un premier temps, nous avons souhaité le valoriser en l'utilisant comme inducteur de chiralité pour la synthèse d'hydroxysulfoxydes difluorés énantiopurs qui nous permettront par la suite d'obtenir des alcools difluorométhylés hautement énantioenrichis.

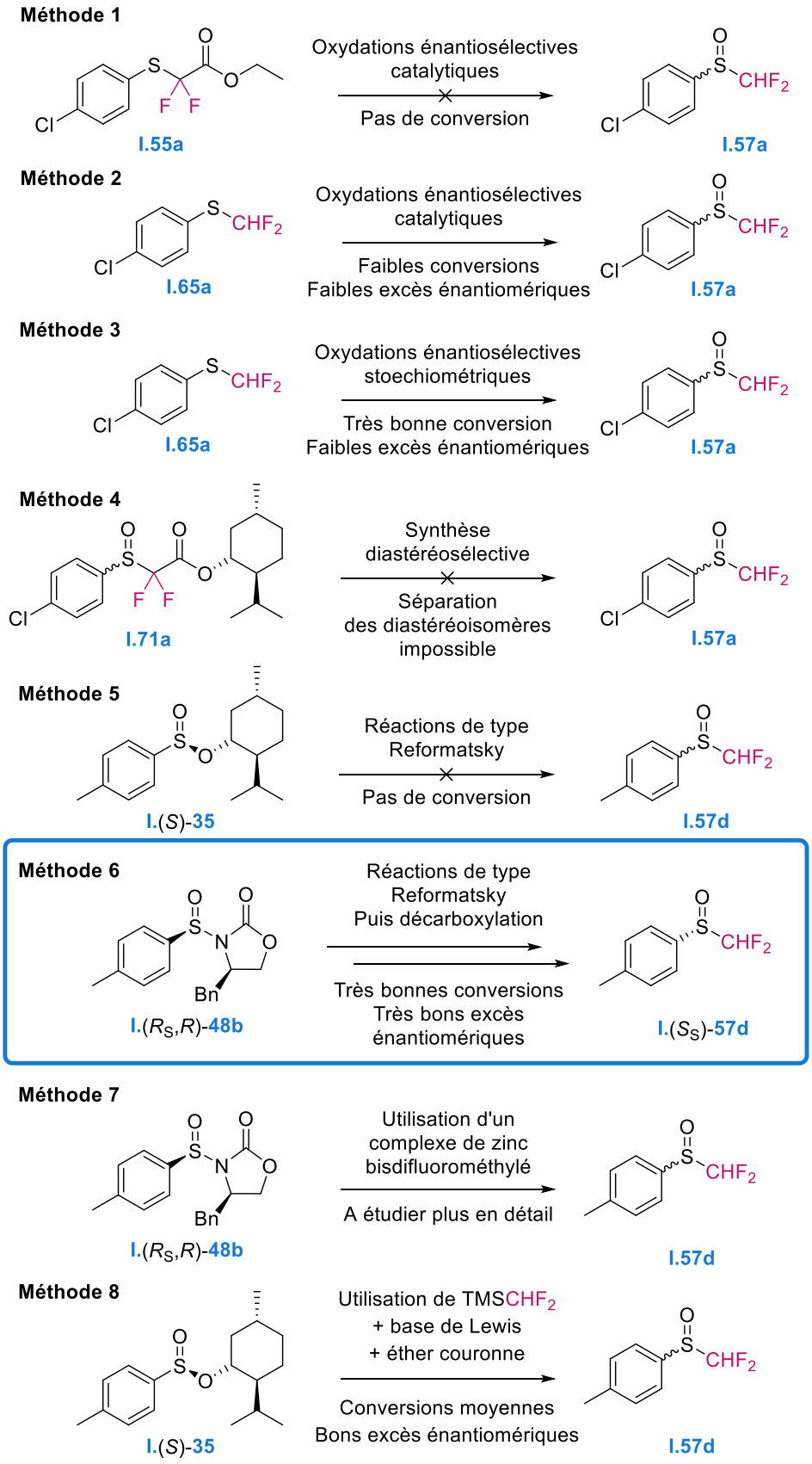


Schéma I.23 – Résumé des méthodes employées

Chapitre 2

Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux

Table des matières

Chapitre 2

1. Nouvelle méthodologie d'accès à des alcools α,α-difluorés énantiopurs 97
A. Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis – Etat de l'art 97
a. Dédoublement cinétique 97
b. Réductions asymétriques de cétones 98
c. Alkylation réductrice 101
d. Difluorométhylations nucléophiles énantiosélectives 102
e. Conclusions 103
B. Description du projet 104
2. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par condensation d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur sur des dérivés carbonylés 108
A. Etat de l'art en série non fluoré 108
a. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes non fluorés par condensation de sulfoxydes sur des carbonyles – Premières constatations 108
b. Différentes études réalisées pour optimiser la diastéréosélectivité de la condensation ... 110
c. Conclusions 115
B. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés – Résultats préliminaires 115
C. Optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-fluorés 119
a. Diversification au niveau du noyau aromatique du sulfoxyde 119
b. Addition d'agents chélatants 120
c. Variations autour de la base 121
D. Synthèse d'une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés en utilisant P_4*t*-Bu comme base 129
a. Optimisation des conditions réactionnelles 129
b. Utilisation de P_4*t*-Bu pour l'accès à une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés 133
c. Observations et aspects mécanistiques 133
E. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis 140
F. Résumé de l'optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés 140
3. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs 142
A. Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes non fluorés – Etat de l'art 142
a. Réduction par le DIBAL 144
b. Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant 144
B. Réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés 146
a. Accès à un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré 146

b. Essai préliminaire de réduction par DIBAL 147
c. Autres voies d'accès à des β-cétosulfoxydes α,α-difluorés 149
C. Conclusions et perspectives 153
4. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis 154
A. Etat de l'art des réactions de désulfinylation et désulfonylation 154
a. Désulfinylation en série non fluorée 155
b. Désulfonylation en série non fluorée 158
B. Vers l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs 162
5. Conclusions et perspectives du projet 163

1. Nouvelle méthodologie d'accès à des alcools α,α-difluorés énantiopurs

Comme évoqué précédemment, le développement de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés fait aujourd'hui l'objet de très nombreuses recherches. Cet intérêt croissant est dû à l'impact du fluor sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques des composés porteurs de ces groupements fluorés.

Plusieurs études ont déjà démontré l'importance du groupement -CHF_2, notamment présent dans des composés pharmaceutiques ou agrochimiques, entraînant ainsi de nombreux groupes dans la recherche de nouvelles méthodologies permettant d'accéder à divers substrats difluorométhylés. Le plus grand défi pour ces chimistes réside aujourd'hui dans la recherche de nouvelles voies d'introduction stéréosélective de ce synthon fluoré sur différents substrats.

A ce jour par exemple, seules peu de méthodes décrivent l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis. Nous avons donc décidé de nous attaquer à ce défi en développant une nouvelle stratégie d'accès à ces composés en utilisant des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs en tant qu'inducteurs de chiralité.

Dans la section suivante, nous évoquerons tout d'abord les différentes stratégies décrites dans la littérature permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis ainsi que leurs limitations ; puis nous expliquerons en détail notre stratégie, fondée sur l'utilisation de sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs.

A. Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis – Etat de l'art

a. Dédoublement cinétique

En 1992, l'équipe du Professeur Kitazume développa une stratégie d'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs par le biais d'un dédoublement cinétique enzymatique (***Schéma II.1***).[194] Pour ce faire, il synthétisa l'alcool acétylé racémique **II.3** qu'il hydrolysa ensuite en présence d'une enzyme pour obtenir l'alcool libre racémique **II.2a** et l'alcool acétylé non hydrolysé hautement énantioenrichi **II.**(*S*)-**3**.

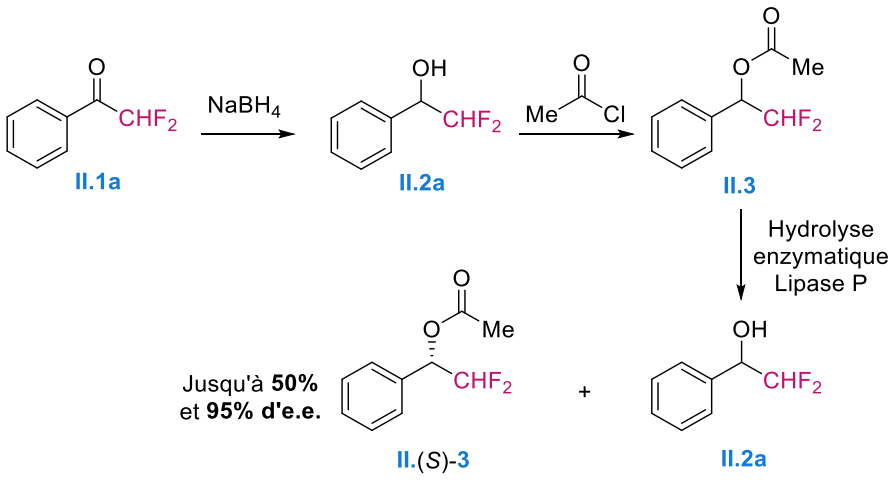


Schéma II.1 – Dédoublement cinétique enzymatique pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis

b. Réductions asymétriques de cétones

i. Par voie biologique

Les alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis peuvent également être obtenus par réduction asymétrique de cétones α,α-difluorométhylées en présence d'enzymes ou de bactéries. Quelques exemples sont donnés dans les paragraphes suivants.

Nakamura et ses collaborateurs parvinrent à réduire sélectivement l'acétophénone α,α-difluorométhylée **II.1a** en utilisant une cyanobactérie, la *S. elongatus* PCC 7942, capable de générer un agent réducteur, NADPH en présence de lumière.[195] Dans le meilleur des cas, l'alcool correspondant **II.**(*R*)-**2a** fut obtenu avec 70% d'excès énantiomérique et un rendement quantitatif après 4 jours de réaction (***Schéma II.2***).

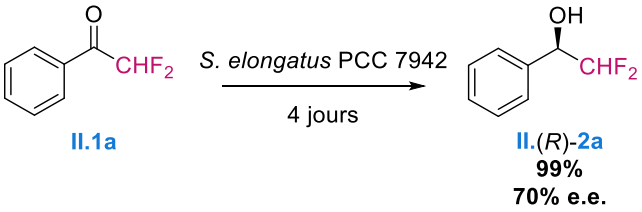


Schéma II.2 – Réduction asymétrique de l'acétophénone par une cyanobactérie

Trois exemples de réduction d'aryl cétones fluorées ont été décrits par le groupe de Kato, parmi lesquels figure la réduction de l'acétophénone α,α-difluorométhylée **II.1a** par des microorganismes, des champignons unicellulaires, utilisés dans la levure de boulanger (*Baker's yeast reductase*, ***Schéma II.3***).[196] Il réussit à obtenir un rendement modeste de l'ordre de 40% pour un excès énantiomérique allant jusqu'à 90%. Il constata que la sélectivité de la réduction

diminue à mesure que le nombre d'atomes de fluor augmente sur la cétone, suggérant ainsi la présence d'une discrimination énantiofaciale croissante des cétones prochirales par l'enzyme à mesure que la taille du groupement fluoré diminue.

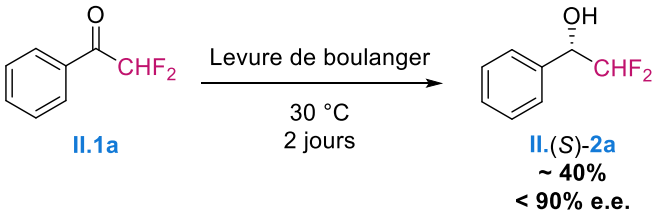


Schéma II.3 – Réduction asymétrique de l'acétophénone par des microorganismes présents dans la levure de boulanger

L'équipe du Professeur Gotor s'intéressa elle-aussi à la réduction enzymatique de différentes cétones parmi lesquelles l'acétophénone α,α-difluorométhylée **II.1a**, en utilisant des oxydoréductases surexprimées (***Schéma II.4***).[197] L'alcool déshydrogénase (ADH) provenant d'une bactérie, *E. coli*, permit d'obtenir l'alcool α,α-difluorométhylé **II.**(*R*)-**2a** avec une sélectivité totale et un rendement quantitatif. De même pour l'alcool α,α-difluorométhylé de configuration opposée, **II.**(*S*)-**2a**, qui fut généré grâce à la bactérie *Lactobacillus brevis* ADH.

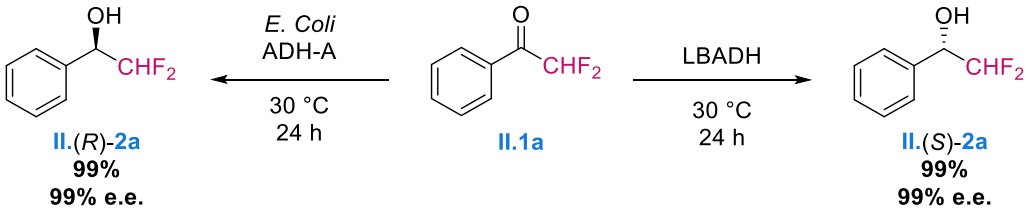


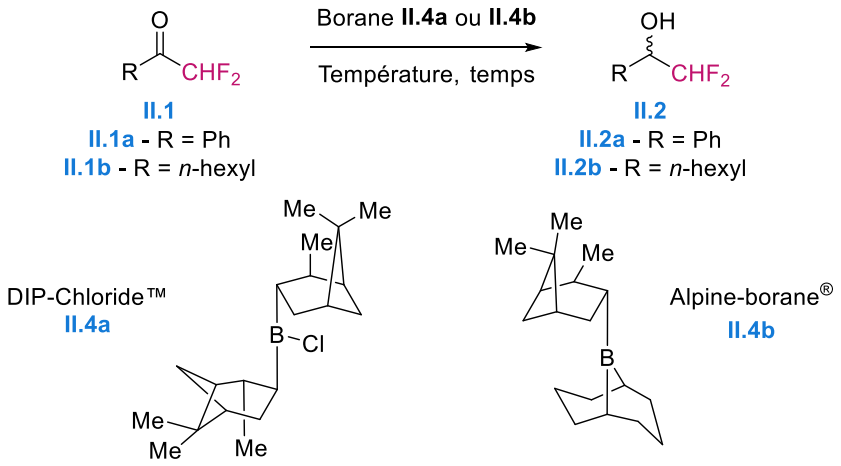
Schéma II.4 – Réduction asymétrique de l'acétophénone par des alcools déshydrogénases surexprimés

ii. Utilisation de boranes chiraux

Différents boranes ont également été testés pour la réduction de cétones α,α-difluorométhylées.

Le DIP-Chloride™ **II.4a** et l'alpine-borane® **II.4b** ont notamment été utilisés par le groupe de Brown en 1994 pour réaliser la réduction asymétrique des cétones **II.1a** et **II.1b** (***Tableau II.1***).[198] Dans les deux cas, la stéréosélectivité s'est révélée dépendre grandement de la nature des substituants du carbonyle de départ. En général, l'induction asymétrique est plus importante lorsque le carbone est porteur d'un phényle (entrées 1 et 3). Il a également été constaté que l'excès énantiomérique associé à l'alcool fluoré généré varie en fonction du nombre d'atomes de fluor (CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$).

Tableau II.1 – Stéréosélectivité obtenue lors de la réduction de cétones α,α-difluorométhylées par le DIP-Chloride™ II.4a ou l'alpine-borane® II.4b



Entrée	Borane	R	Température	Temps	Excès Enantiomérique II.2	Configuration II.2
1	**II.4a**	Ph	–25 °C	30 min	**85%**	*S*
2		*n*-hexyl		6 h	**32%**	*R*
3	**II.4b**	Ph	t.a.	4 jours	**97%**	*R*
4		*n*-hexyl		10 jours	**50%**	*R*

Goushi et ses collaborateurs se servirent quant à eux de l'oxazaborolidine **II.4c** pour accéder à différents alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis parmi lesquels l'alcool α,α-difluorométhylé **II.**(*S*)-**2a**, qu'ils parvinrent à obtenir avec 76% d'excès énantiomérique (***Schéma II.5***).[199]

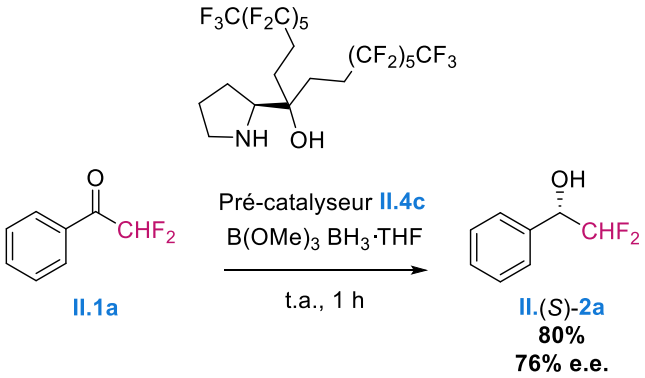
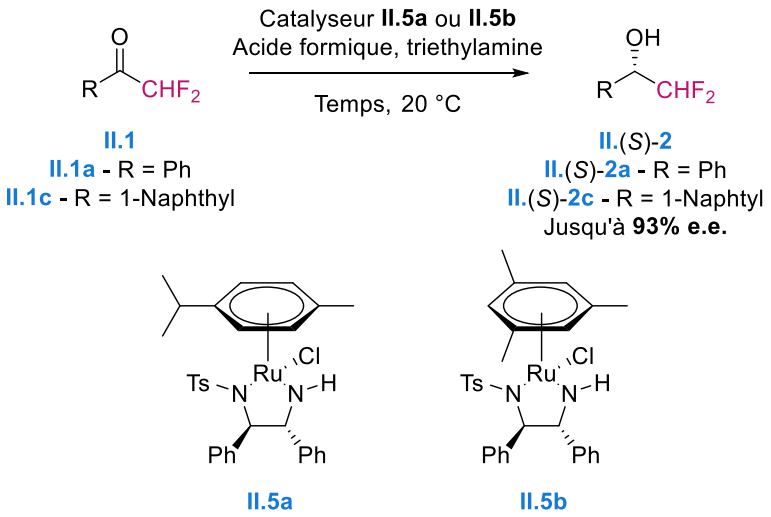


Schéma II.5 - Réduction asymétrique de cétones α,α-difluorométhylées par l'oxazaborolidine II.4c

iii. Hydrogénation asymétrique par transfert catalysée au ruthénium

En 2011, Hoff et ses collaborateurs parvinrent à obtenir différents alcools fluorés énantioenrichis grâce à des réactions d'hydrogénation par transfert en présence des catalyseurs au ruthénium **II.5a et II.5b** par exemple.[200] Les composés α,α-difluorométhylés **II.**(*S*)-**2a** et **II.**(*S*)-**2c** furent obtenus avec de très bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% (***Tableau II.2***). L'induction asymétrique semble dans ce cas-là également régie par des interactions stériques au niveau du groupement alkyle, mais aussi par des interactions électroniques au niveau du noyau aromatique engagé dans des échanges de type *''π-stacking''* avec les substituants aromatiques des catalyseurs au ruthénium.

Tableau II.2 – Induction asymétrique obtenue dans le cas de l'hydrogénation par transfert catalysée au ruthénium



Entrée	Catalyseur	R	Temps	Conversion II.(*S*)-2a et II.(*S*)-2b	Excès Enantiomérique II.(*S*)-2a et II.(*S*)-2b
1	**II.5a**	Ph	6 h	**99%**	**90%**
2		1-Naphtyl	2 h	**99%**	**77%**
3	**II.5b**	Ph	24 h	**78%**	**93%**
4		1-Naphtyl	2 h	**99%**	**28%**

c. Alkylation réductrice

Le groupe du Professeur Mikami parvint lui aussi à réaliser la synthèse d'alcools tertiaires α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis **II.8** en faisant réagir les différents alcènes **II.6**

avec le fluoropyruvate **II.7** en présence d'un catalyseur dicationique au palladium **II.9** (***Schéma II.6***).[201]

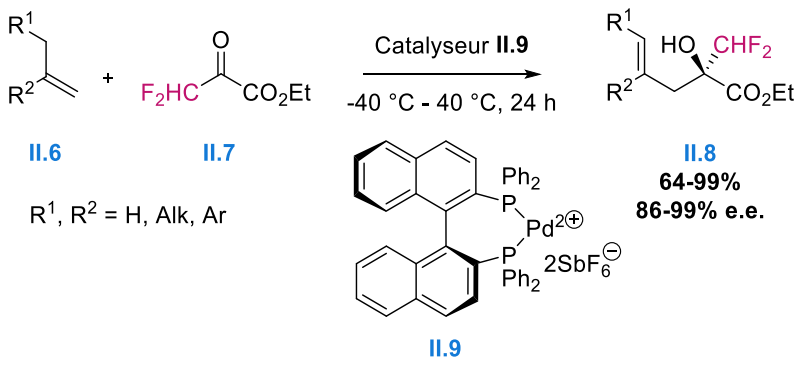


Schéma II.6 – Réaction d'alkylation réductrice réalisée par Mikami

d. Difluorométhylations nucléophiles énantiosélectives

Les groupes des Professeurs Shibata et Hu s'intéressèrent également à la synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis obtenus par difluorométhylation nucléophile énantiosélective sur des dérivés carbonylés. Pour ce faire, ils utilisèrent chacun de leur côté des substituts de l'anion ''CHF_2^-'' en présence de divers sels d'ammonium quaternaires chiraux.

Shibata parvint à obtenir différents alcools α,α-difluorés avec des rendements modérés et des excès énantiomériques ne dépassant pas 60% en utilisant un équivalent synthétique du carbanion difluoré, le dérivé silylé **II.12a** ainsi que le catalyseur chiral **II.13a** (***Schéma II.7***).[202-203]

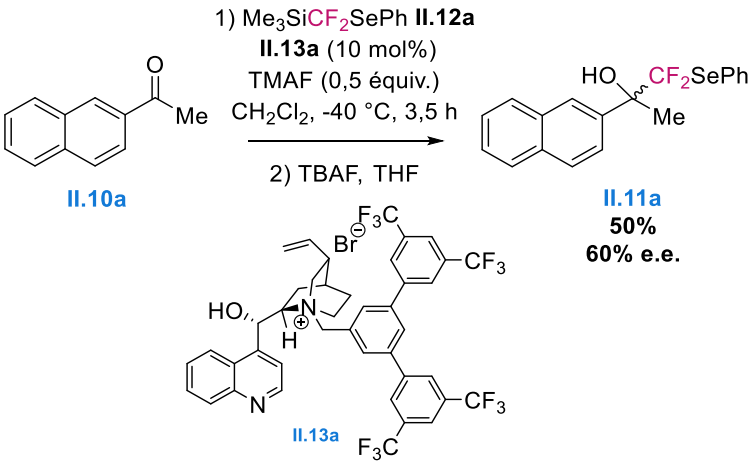


Schéma II.7 – Méthode de Shibata utilisant TMSCF₂SePh II.12a et le sel d'ammonium II.13a

Le groupe du Professeur Hu utilisa quant à lui le dérivé silylé difluoré **II.12b** en présence du sel d'ammonium chiral **II.13b**. Les alcools α,α-difluorométhylés furent obtenus avec de meilleurs rendements mais avec des sélectivités moindres (< 47% e.e., ***Schéma II.8***).

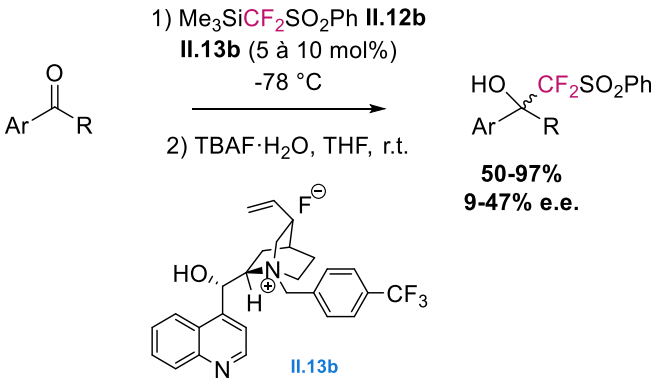


Schéma II.8 – Méthode de Hu utilisant TMSCF₂SO₂Ph II.12b et le sel d'ammonium II.13b

Dans le même article, ils présentèrent la synthèse de différents alcools α,α-difluorométhylés par catalyse asymétrique à transfert de phase en présence du catalyseur chiral **II.13c** et de l'espèce nucléophile non silylée **II.12c** (***Schéma II.9***). Malheureusement, seuls 64% d'excès énantiomérique purent être obtenus dans le meilleur des cas pour ce genre d'alcools.

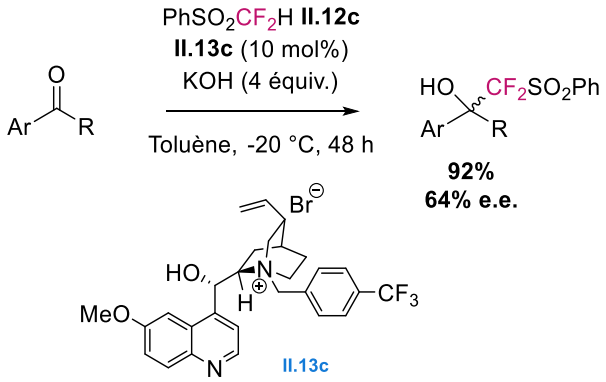


Schéma II.9 – Méthodologie de Hu pour la synthèse d'alcools α,α-difluorés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase

e. Conclusions

Comme nous venons de le voir, seules peu de méthodes permettent aujourd'hui d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs.

De manière générale, même si certaines d'entre elles rendent possible la synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés avec de bons rendements et des excès énantiomériques intéressants, leur inconvénient majeur réside dans le fait qu'elles sont souvent très dépendantes du substrat utilisé. La stéréosélectivité est en effet, dans la plupart des cas, liée à des facteurs stériques ou électroniques favorisant plus ou moins la différenciation énantiofaciale au niveau des substrats engagés.

Dans le cadre de ce projet, nous avons donc souhaité développer une nouvelle voie d'accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis tout en s'affranchissant de cette dépendance.

B. Description du projet

Nous venons de voir dans la section précédente que les méthodes permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis sont relativement peu nombreuses et présentent plusieurs inconvénients parmi lesquels la présence d'une relation étroite entre les sélectivités observées et la taille et la nature des substituants des substrats et réactifs engagés. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles méthodes efficaces et plus générales permettant de synthétiser ces entités.

Comme développé dans le chapitre précédent, les sulfoxydes énantiopurs sont très souvent utilisés en synthèse asymétrique et permettent, *via* de nombreuses méthodes, de générer divers composés hautement énantioenrichis tels que des alcools optiquement actifs.

Pour ce projet, nous avons donc imaginé utiliser des sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs comme auxiliaires chiraux, pour accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs. L'expérience que nous avons de la synthèse de sulfoxydes énantiopurs au sein du laboratoire nous a permis de développer une nouvelle voie de synthèse efficace pour l'accès à leurs analogues α,α-difluorométhylés énantiopurs, comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre de ce manuscrit.

Notre stratégie consiste dans un premier temps à déprotoner cette entité α,α-difluorée énantiopure (étape 1, ***Schéma II.10***) pour générer l'espèce carbanionique difluorée correspondante, qui sera ensuite condensée sur des dérivés carbonylés (étape 2), pour donner naissance, après séparation des diastéréoisomères formés et clivage du sulfoxyde (étape 3), à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis.

Il a été choisi d'introduire un sulfoxyde en α du carbanion difluoré en raison de son caractère électroattracteur mou qui octroie au carbanion fluoré une plus grande stabilité que sous sa forme libre (CHF_2^-), le rendant également plus réactif vis-à-vis d'espèces électrophiles. En d'autres termes, la présence du sulfoxyde sur le carbanion difluoré permet de lutter contre ''l'effet négatif du fluor'' (''*negative fluorine effect*'' en anglais) décrit par l'équipe du Professeur Hu.[204-206]

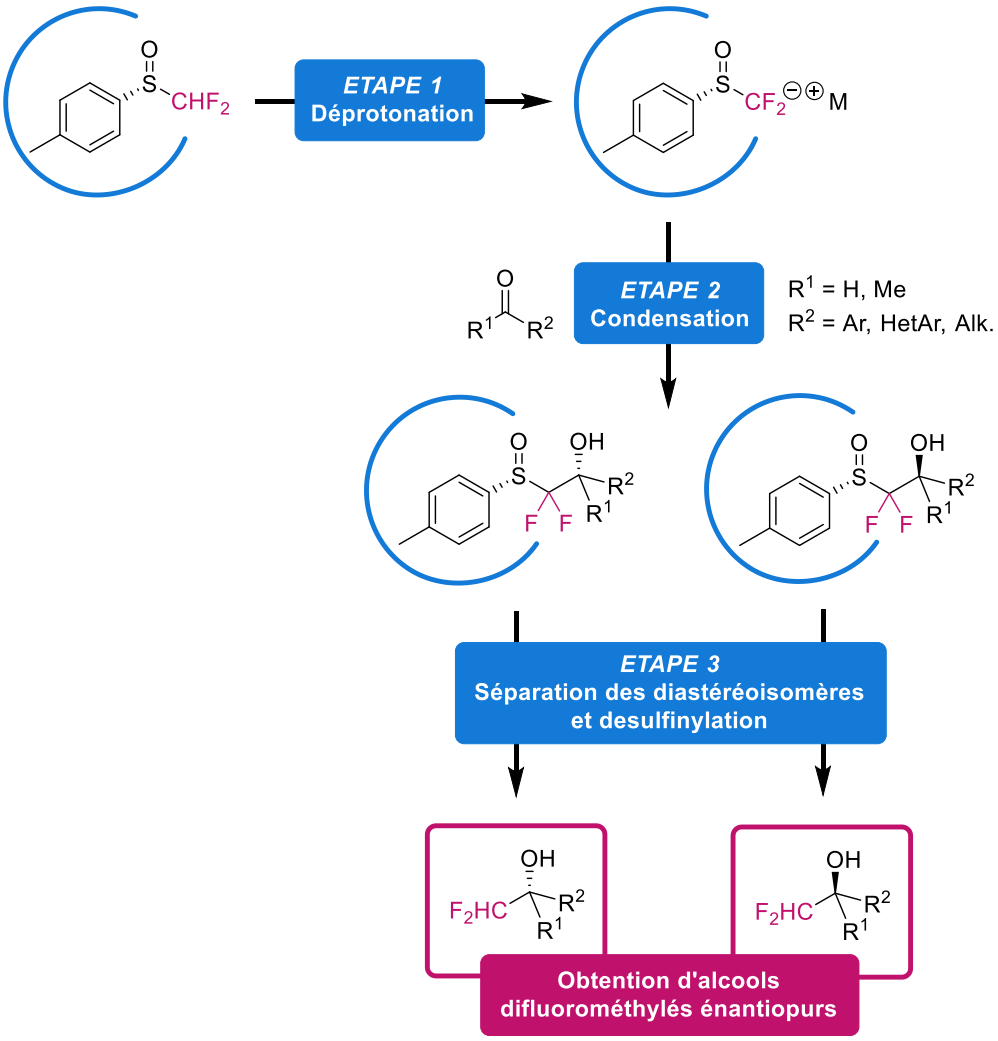


Schéma II.10 – Description du projet

Deux facteurs majeurs contribuent à cet effet et peuvent notamment être atténués par la présence d'un sulfoxyde en α du carbanion. Le premier facteur est l'instabilité thermique d'un carbanion fluoré qui se traduit par l'α-élimination d'un atome de fluor causée par la répulsion entre les paires d'électrons du carbanion et celles du fluor.[207] La présence d'un groupement électroattracteur tel qu'un sulfoxyde sur l'anion difluoré stabilise le carbanion par délocalisation électronique et réduit la répulsion entre les doublets d'électrons mentionnés précédemment. Le second facteur est associé à la réactivité intrinsèque du carbanion fluoré avec des espèces électrophiles. La présence d'atomes de fluor en α du carbanion augmente en effet la dureté de celui-ci, rendant l'énergie d'activation associée à l'attaque du carbanion sur différents électrophiles mous plus élevée et donc la réaction plus difficile. La présence du sulfoxyde permet alors de diminuer la dureté du carbanion fluoré facilitant ainsi sa réaction avec diverses espèces électrophiles.[208]

Ce genre de stratégie, ayant recours à l'introduction d'un groupement électroattracteur en α d'un carbanion fluoré dans le but de diminuer l'effet négatif du fluor, a déjà été employée par Stahly[209] puis largement reprise au sein des groupes de Hu et Prakash pour la synthèse d'hydroxysulfones ou d'hydroxysulfoxydes difluorés notamment.[210-217] Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes donc inspirés de leurs travaux concernant la phénylsulfinyldifluorométhylation nucléophile réalisée sur des aldéhydes et cétones à partir de sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques (***Schéma II.11***)[215] ; notre idée consistant à utiliser un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur afin d'aboutir, après plusieurs étapes, à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis (***Schéma II.10***).

Ils parvinrent dans leur cas à obtenir de très bons rendements en β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés **II.14**. En revanche, les diastéréosélectivités constatées étaient relativement faibles (ratios ne dépassant pas 33:67).

Il est important de noter que la synthèse de β-hydroxysulfoxydes non fluorés par addition de sulfoxydes méthylés sur des dérivés carbonylés est elle aussi généralement faiblement stéréosélective. Cette réaction a donc fait l'objet de nombreuses études dans l'objectif d'en améliorer la diastéréosélectivité. Au cours de ce projet, nous avons souhaité optimiser la synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés (étape 1 et 2, ***Schéma II.10***) en partant des résultats obtenus par Hu et Prakash et en nous inspirant des travaux réalisés en série non fluorée, afin d'obtenir les meilleures diastéréosélectivités possibles.

Dans la section qui suit, nous évoquerons tout d'abord les différents travaux qui ont été effectués en ce sens en série non fluorée. Puis nous discuterons les résultats préliminaires que nous avons obtenus concernant la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés et l'étude ambitieuse qui a suivie pour obtenir une diastéréosélectivité intéressante pour l'étape 2 (***Schéma II.10***). Pour finir, nous évoquerons la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis que nous avons réalisée.

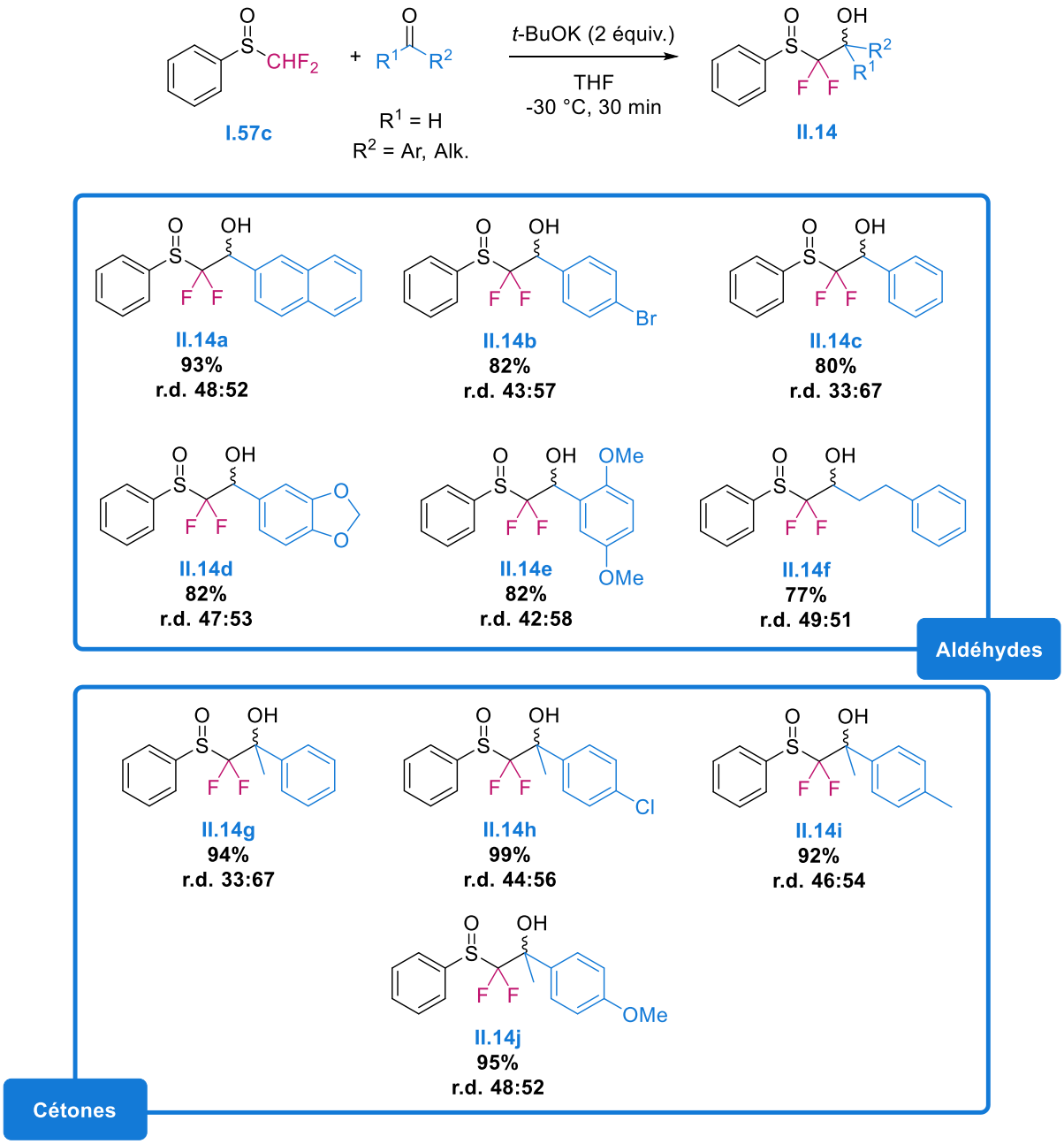


Schéma II.11 – Travaux effectués par le groupe de Hu et Prakash pour l'accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés

2. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par condensation d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur sur des dérivés carbonylés

A. Etat de l'art en série non fluoré

a. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes non fluorés par condensation de sulfoxydes sur des carbonyles – Premières constatations

La synthèse de β-hydroxysulfoxydes non fluorés énantiopurs a fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières décennies.[66, 81, 84, 173-174] Ceux-ci peuvent notamment être obtenus pas condensation d'un sulfoxyde énantiopur sur des dérivés carbonylés (***Schéma II.12***).[218-219]

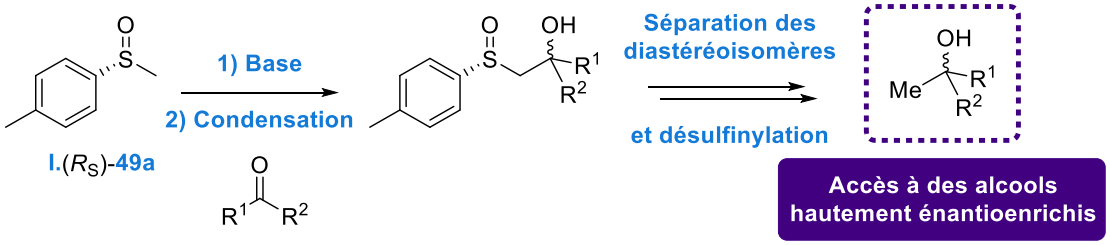


Schéma II.12 – Voie d'accès à des β-hydroxysulfoxydes et à des alcools énantiopurs non fluorés

La synthèse de ces β-hydroxysulfoxydes optiquement purs constitue généralement la prémisse de l'accès à d'autres composés énantiopurs. En effet, après séparation des diastéréoisomères du β-hydroxysulfoxyde formé et désulfinylation, il est possible d'obtenir des alcools hautement énantioenrichis par exemple (***Schéma II.12***). Afin d'optimiser au mieux l'accès à ces composés énantiopurs, de nombreux groupes se sont donc penchés sur la question de la diastéréosélectivité de cette réaction dans le but de s'affranchir de la séparation des diastéréoisomères générés et d'obtenir les meilleurs rendements possibles. Certaines des méthodes utilisées sont décrites dans la partie qui suit.

Dans cette section, nous nous intéresserons uniquement aux sulfoxydes porteurs d'un groupement méthyle et d'un second substituant de type aryle ou alkyle, comme réactif de départ de ces réactions de condensation.

En 1971, le groupe du Professeur Johnson s'intéressa à la synthèse d'oxiranes hautement énantioenrichis (***Schéma II.13***).[220] Pour ce faire, il réalisa en amont la synthèse du β-hydroxysulfoxyde **II.**(S_S)-**16** à partir du sulfoxyde énantiopur **II.**(S_S)-**15a**, et fut le premier à mentionner la présence de deux diastéréoisomères, sans donner d'indication sur la stéréosélectivité de la réaction cependant.

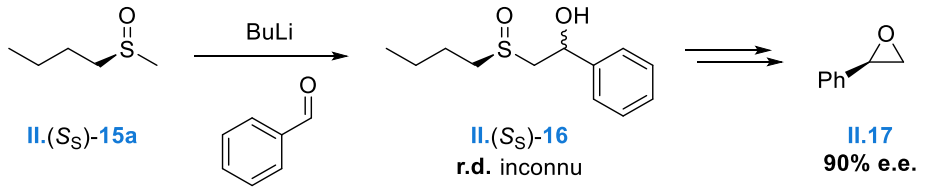


Schéma II.13 – Synthèse d'un β-hydroxysulfoxyde et d'un oxirane énantiopur par Johnson

L'année suivante, Ishibashi et ses collaborateurs furent les premiers à discuter de la diastéréosélectivité de cette condensation.[221] Ils utilisèrent du LDA afin de générer le carbanion lithié du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **I.**(R_S)-**49a** (***Schéma II.14***). Cet anion fut alors condensé sur le benzaldéhyde ainsi que sur l'α-tétralone. Malheureusement, les β-hydroxysulfoxydes formés furent obtenus avec des sélectivités relativement basses (r.d. 50:50 pour **II.**(R_S)-**18a** et r.d. 64:36 pour **II.**(R_S)-**18b**). Après séparation des diastéréoisomères et désulfinylation, ils parvinrent néanmoins à obtenir des alcools α-méthylés avec de bons excès énantiomériques.

Au vu des faibles ratios diastéréoisomériques obtenus, plusieurs groupes commencèrent à s'intéresser à cette réaction en modifiant différents paramètres dans le but d'obtenir une meilleure induction asymétrique pour la synthèse de ces β-hydroxysulfoxydes.

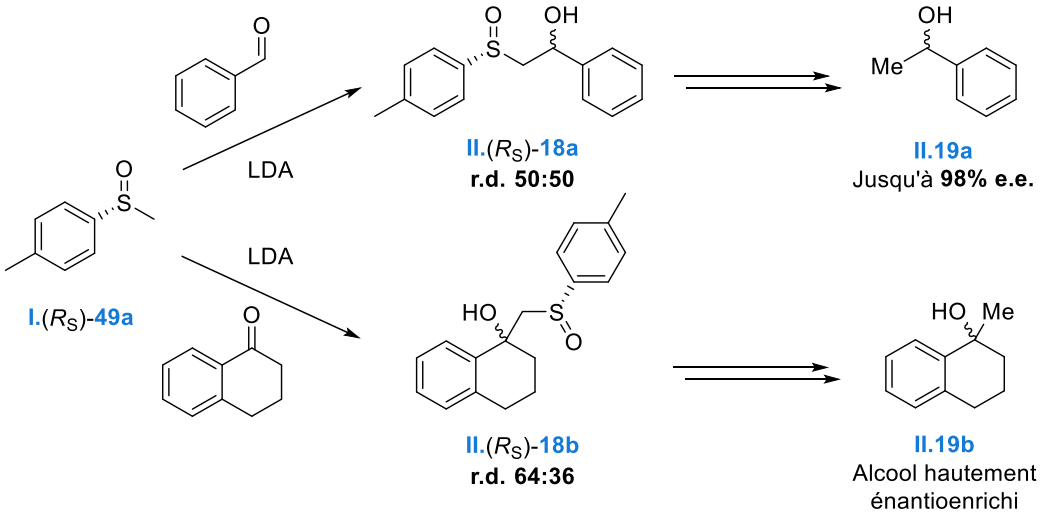


Schéma II.14 - Synthèse de β-hydroxysulfoxydes et d'alcools hautement énantioenrichis par Ishibashi

b. Différentes études réalisées pour optimiser la diastéréosélectivité de la condensation

i. Influence des substituants des dérivés carbonylés

En 1977, l'équipe du Professeur Nokami s'intéressa au dérivé méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **I.**(R_S)-**49a** et à la différenciation énantiofaciale exercée par le carbanion lithié correspondant sur une série de cétones (***Schéma II.15***).[222]

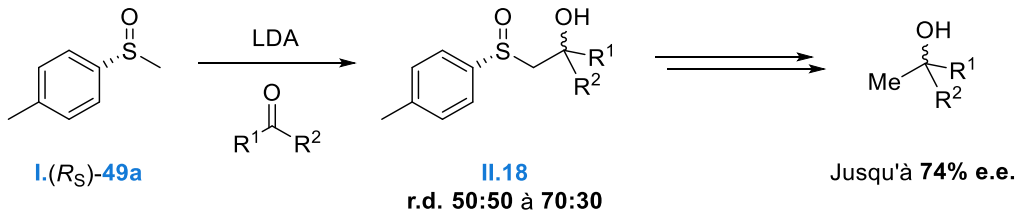


Schéma II.15 – Attaque du carbanion du méthyl p-tolyl sulfoxyde I.(R_S)-49a sur différentes cétones

Ils purent constater que la diastéréosélectivité de la réaction est relativement faible quelle que soit la cétone utilisée (e.d. allant jusqu'à 60%), les meilleurs résultats étant obtenus avec des cétones porteuses d'un groupement phényle (entrées 4 à 8, ***Tableau II.3***), sans doute en raison d'interactions π entre ce groupement et le substituant *p*-tolyl du sulfoxyde.

Tableau II.3 – Ratios diastéréoisomériques obtenus pour l'attaque du carbanion du méthyl p-tolyl sulfoxyde I.(R_S)-49a sur différentes cétones

Entrée	R^1	R^2	Ratio diastéréoisomérique II.18
1	Me	Et	**50:50**
2	Me	*i*-Pr	**51:49**
3	Me	*t*-Bu	**53:47**
4	Ph	Me	**67:33**
5	Ph	Et	**58:42**
6	Ph	*i*-Pr	**60:40**
7	Ph	Ph	**59:41**
8	Ph	*t*-Bu	**70:30**

De nombreuses équipes s'intéressèrent alors à l'influence du substituant de l'atome de soufre sur la sélectivité de la réaction. Divers noyaux aromatiques et hétéroaromatiques furent testés pour déterminer leur impact sur la diastéréosélectivité de cette condensation.

ii. Influence du substituant aromatique du sulfoxyde

En 1984, le Professeur Solladié et ses collaborateurs s'intéressèrent à l'influence de la nature du ligand aromatique du sulfoxyde sur l'induction asymétrique observée lors de l'addition d'un aryl méthyl sulfoxyde sur des dérivés carbonylés.[223] Ils testèrent les dérivés *p*-tolyl **I.**(R_S)-**49a**, 1-naphtyl **II.**(R_S)-**15b**, *o*-anisyle **II.15c** et *o*-pyridyle **II.15d** sur plusieurs aldéhydes et cétones (***Schéma II.16***).

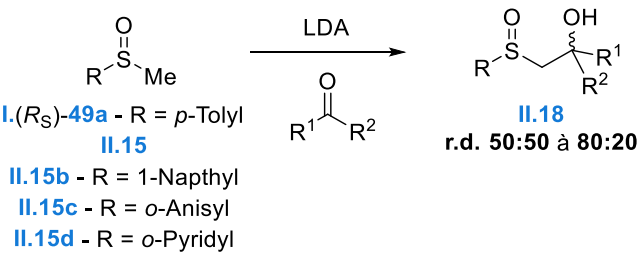


Schéma II.16 – Influence du substituant aromatique du sulfoxyde

Ils constatèrent que la présence d'un groupement *o*-anisyle ou *o*-pyridyle sur le sulfoxyde améliore la diastéréosélectivité de la réaction (r.d. 50:50 avec le dérivé *p*-tolyl **I.**(R_S)-**49a** *vs.* r.d. 64:36 pour le dérivé *o*-anisyle **II.15c** et r.d. 80:20 pour le dérivé *o*-pyridyle **II.15d**, ***Tableau II.4***). L'ajout d'un site de coordination supplémentaire du lithium au niveau des substituants de l'atome de soufre a donc un impact sur l'induction asymétrique observée lors de la condensation du carbanion sur les différents carbonyles.

Tableau II.4 - Ratios diastéréoisomériques obtenus pour l'attaque de différents carbanions d'aryle méthyl sulfoxydes sur des aldéhydes et cétones

Entrée	Sulfoxyde	R^1	R^2	Ratio diastéréoisomérique II.18
1	**I.**(R_S)-**49a** R = *p*-tolyl	Ph	H	**50:50**
2		*n*-C_9H_{19}	H	**52:48**
3		Cyclohexyl	Me	**55:45**
4	**II.**(R_S)-**15b** R = 1-naphtyl	Ph	H	**59:41**
5		Cyclohexyl	Me	**58:42**
6	**II.15c** R = *o*-anisyl	Ph	H	**64:36**
7		Cyclohexyl	Me	**55:45**
8	**II.15d** R = *o*-pyridyl	Ph	H	**80:20**
9		*n*-C_9H_{19}	H	**70:30**
10		Cyclohexyl	Me	**60:40**

Le groupe du Professeur Sakuraba parvint quelques années plus tard à obtenir d'excellentes diastéréosélectivités pour certains β-hydroxysulfoxydes provenant de la condensation du carbanion lithié du dérivé méthyl 1-naphtyl sulfoxyde **II.**(S_S)-**15b** sur différentes cétones à plus basse température cette fois-ci (–40 °C, ***Schéma II.17***, entrées 1 à 4, ***Tableau II.5***).[224]

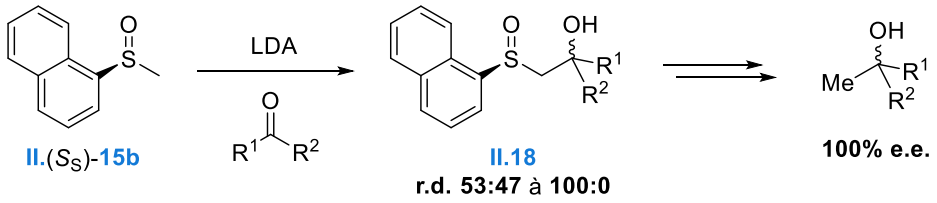


Schéma II.17 – Condensation du carbanion méthyl-1-naphtyl sulfoxyde II.(S_S)-15b sur différentes cétones

La sélectivité de cette réaction a pu être rationnalisée en émettant l'hypothèse d'un état de transition présentant des interactions de type π-*stacking* entre le groupement naphtyle du sulfoxyde et le phényle des différents carbonyles testés, combinées à une coordination par le lithium des oxygènes des deux entités en présence (***Figure II.1***). Cette observation corrobore le fait que la diastéréosélectivité chute en l'absence de groupement phényle sur la cétone (entrée 9, ***Tableau II.5***).

Tableau II.5 – Ratios diastéréoisomériques obtenus pour l'attaque du carbanion du méthyl 1-naphtyl sulfoxyde II.(S_S)-15b sur différentes cétones

Entrée	R^1	R^2	Ratio diastéréoisomérique II.18
1	Ph	Me	**100:0**
2	Ph	Et	**100:0**
3	Ph	Pr	**100:0**
4	Ph	Bu	**100:0**
5	Ph	*i*-Pr	**72:28**
6	Ph	*i*-Bu	**76:24**
7	Ph	*t*-Bu	**75:25**
8	Ph	Hexyl	**80:20**
9	Et	Me	**53 :47**

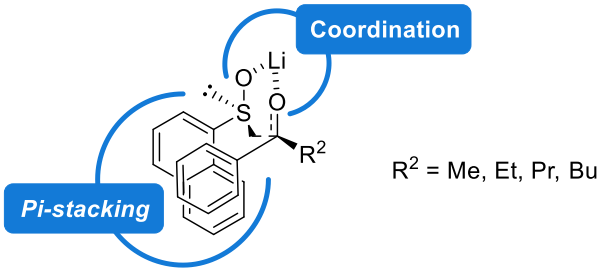


Figure II.1 – Etat de transition supposé pour expliquer l'induction asymétrique observée dans le cas du méthyl 1-naphtyl sulfoxyde II.(S_S)-15b

Le groupe de De Lucchi décrivit un exemple de condensation de l'hydroxy binaphtyl méthyl sulfoxyde **II.**(R_S)-**15e** sur le benzaldéhyde (***Schéma II.18***).[225] Il montra, par le biais d'un état de transition hypothétique, l'importance de la conformation du binaphtyle et du positionnement du groupement hydroxy pour accéder au β-hydroxysulfoxyde **II.20** avec une bonne induction asymétrique (r.d. 80:20, ***Figure II.2***).

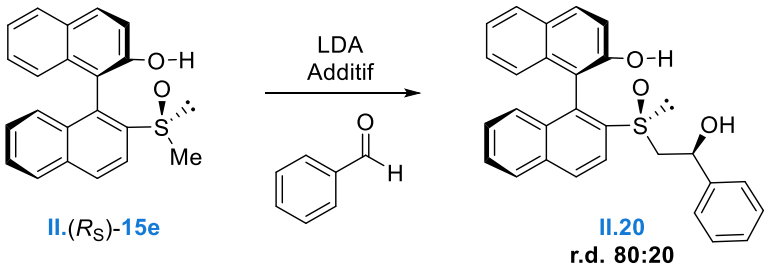


Schéma II.18 – Condensation de l'hydroxybinaphtylsulfoxyde II.(R_S)-15e sur le benzaldéhyde

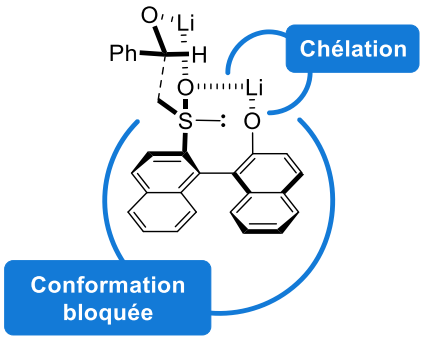


Figure II.2 – Etat de transition supposé

iii. Influence du contre-cation - Transmétallation

En 1984, Braun et son équipe réussirent à améliorer la diastéréosélectivité de la condensation du carbanion du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **I.**(R_S)-**49a** sur le benzaldéhyde en réalisant préalablement une transmétallation du carbanion lithié en présence de chlorure de zinc (II) pour aboutir au β-hydroxysulfoxyde **II.**(R_S)-**18a** avec une bonne induction asymétrique (r.d. 80:20, ***Schéma II.19***).[226]

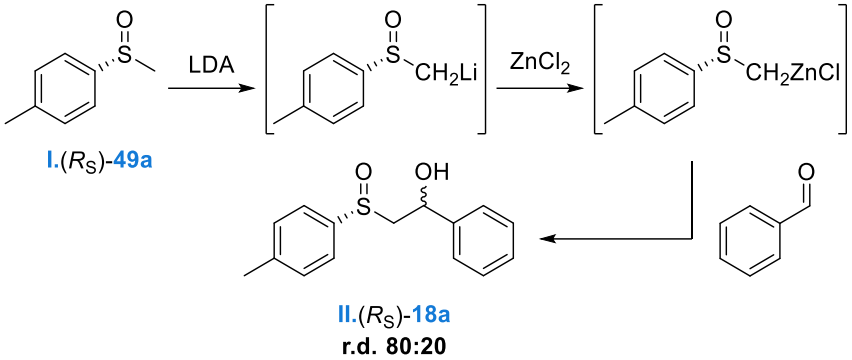
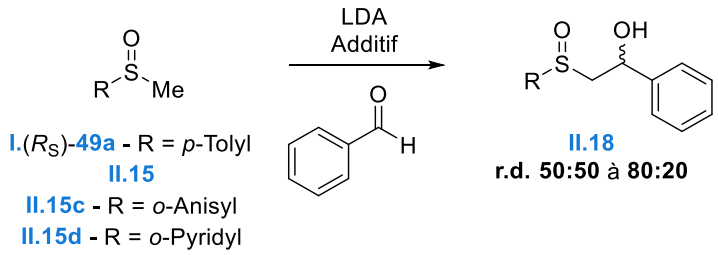


Schéma II.19 – Influence du métal sur la diastéréosélectivité

Le groupe du Professeur Solladié s'est également intéressé à l'influence du contre-cation sur l'induction asymétrique. Il testa différents aryl méthyl sulfoxydes déprotonés par le LDA, en présence ou non d'additifs ($MgBr_2$ ou $ZnBr_2$) qu'il fit réagir sur le benzaldéhyde (***Tableau II.6***).[223] Dans le cas du dérivé *p*-tolyl **I.**(R_S)-**49a**, la présence de bromure de zinc (II) influence drastiquement la réaction, avec formation préférentielle d'un des deux diastéréoisomères (r.d. 80:20, entrée 3). Il semblerait en revanche, que l'addition de bromure de magnésium (II) n'ait pas d'impact sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 1 *vs.* 2, 4 *vs.* 5 et 6 *vs.* 7).

Tableau II.6 – Ratios diastéréoisomériques obtenus pour l'attaque de différents carbanions sur le benzaldéhyde en présence ou non d'un agent de coordination



Entrée	Sulfoxyde	Additif	Ratio diastéréoisomérique II.18
1	**I.**(R_S)-**49a** R = *p*-tolyl	-	**50:50**
2		$MgBr_2$	**50:50**
3		$ZnBr_2$	**80:20**
4	**II.15c** R = *o*-anisyl	-	**64:36**
5		$MgBr_2$	**64:36**
6	**II.15d** R = *o*-pyridyl	-	**80:20**
7		$MgBr_2$	**80:20**

c. Conclusions

De manière générale, les premiers résultats obtenus révélèrent clairement que le carbanion lithié du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **I.49a** conduit généralement à une faible induction asymétrique lors de son addition sur des dérivés carbonylés. Il a ensuite été montré qu'en modifiant la nature du noyau aromatique attaché à l'atome de soufre ou en additionnant du bromure de zinc, il est possible d'obtenir de meilleures diastéréosélectivités pour la synthèse de β-hydroxysulfoxydes.

L'induction asymétrique est cependant relativement difficile à obtenir et résulte, dans la grande majorité des cas, d'interactions entre les substituants du sulfoxyde et ceux du dérivé carbonylé.

Dans le cadre de notre projet, inspirés par les travaux réalisés en série non fluorée, nous avons souhaité déployer nos efforts dans l'optimisation des conditions d'accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés et plus exactement en cherchant à améliorer la diastéréosélectivité de la condensation du carbanion de l'α,α-difluorométhylsulfoxyde **I.57d** sur une série de dérivés carbonylés.

B. Synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés – Résultats préliminaires

Dans tous nos essais d'optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés, nous avons engagé le sulfoxyde **I.57d** racémique puisqu'il est plus facile, rapide et moins coûteux de le synthétiser que son analogue énantiopur. De plus, le fait d'utiliser le composé racémique plutôt que l'espèce énantiopure pour les essais d'optimisation n'a pas d'impact sur la diastéréosélectivité de la synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés.

Notons également que les ratios diastéréoisomériques obtenus pour les β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés ont été déterminés dans chaque cas par RMN du fluor en comparant les valeurs des intégrations des deux systèmes ABX correspondants aux deux diastéréoisomères formés (***Figure II.4***). Ces rapports ont par la suite été confirmés par analyse d'un échantillon en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) qui a donné les mêmes résultats en termes de ratios diastéréoisomériques que ceux obtenus par RMN du fluor (***Figure II.3***).

Dans un premier temps, nos efforts se sont concentrés sur la reproduction des résultats obtenus par Hu et Prakash (***Schéma II.11***),[215] en utilisant le *p*-tolyl sulfoxyde difluorométhylé racémique **I.57d**, dont la synthèse a été discutée au chapitre précédent. Contrairement à eux, qui

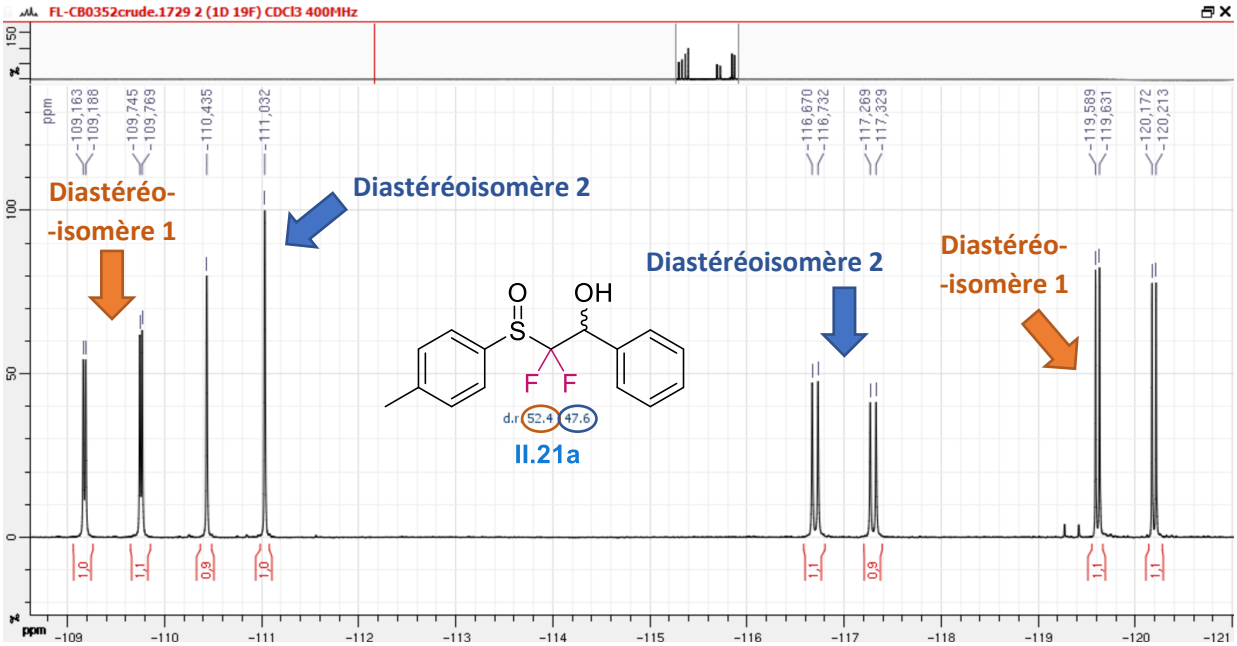
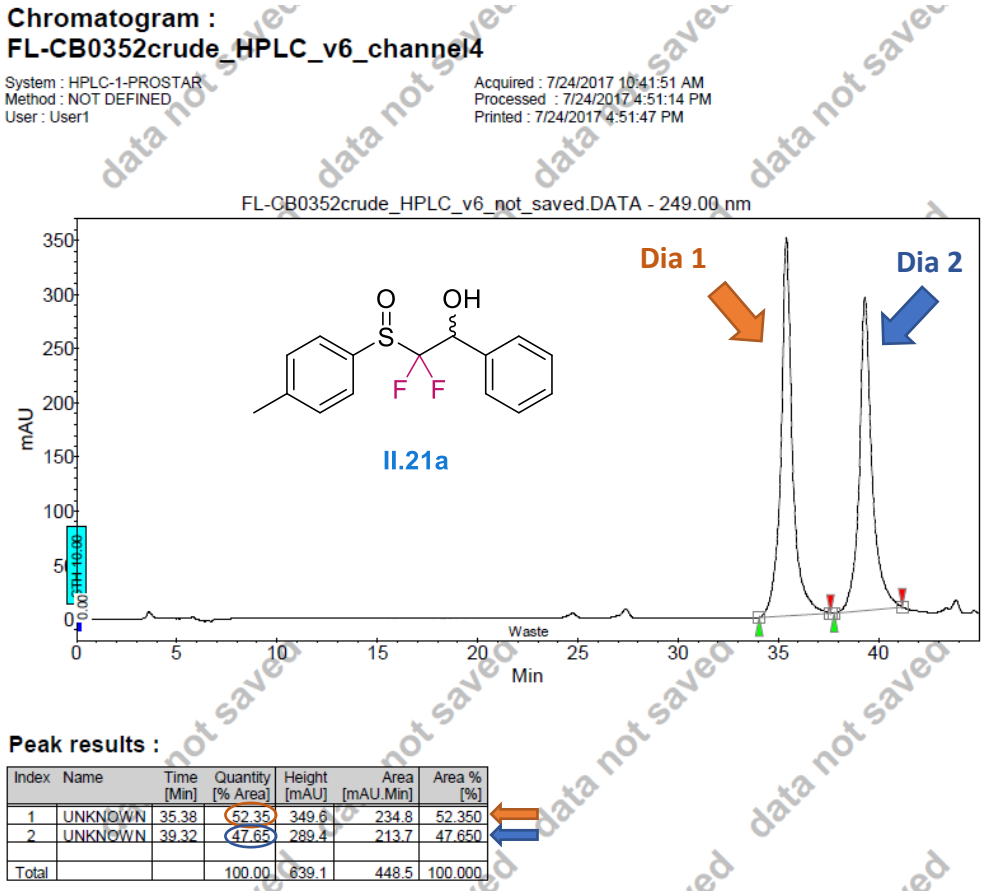


Figure II.4 – Détermination du ratio diastéréoisomérique par RMN du fluor



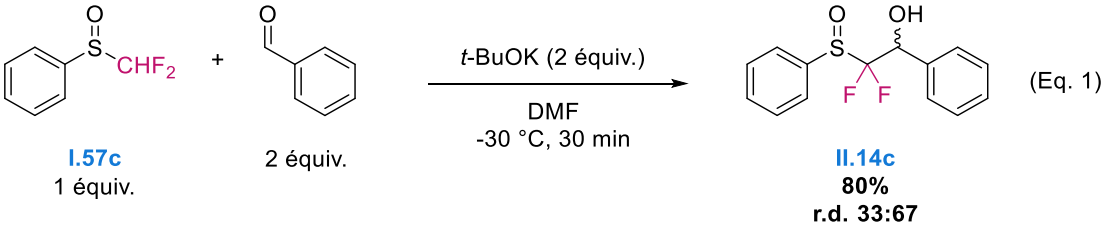
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	35.38	52.35	349.6	234.8	52.350
2	UNKNOWN	39.32	47.65	289.4	213.7	47.650
Total			100.00	639.1	448.5	100.000

Figure II.3 – Confirmation du ratio diastéréoisomérique par HPLC

partirent du dérivé phényle, nous avons choisi de travailler avec le dérivé *p*-tolyle puisque nous sommes précédemment parvenus à synthétiser le sulfoxyde correspondant en version énantioenrichie. Leurs conditions optimales faisaient usage de deux équivalents de *tert*-butylate de potassium dans le DMF pendant 30 min (Eq. 1, ***Schéma II.20***). Hu, Prakash et leurs collaborateurs n'ayant pas envisagé l'utilisation d'un autre solvant que le DMF dans le cas de *t*-BuOK, nous avons décidé de mener la réaction dans le THF, solvant moins indésirable que celui précédemment usité (Eq. 2, ***Schéma II.20***). Les résultats obtenus étant très satisfaisants, nous avons alors choisi d'utiliser ce solvant pour l'attaque du carbanion du *p*-tolyl sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d** sur différents dérivés carbonylés (***Schéma II.21***) .

Nous avons complété les travaux précédents (***Schéma II.11***), qui n'utilisaient en grande partie que des dérivés carbonylés aromatiques et alkylés en tant qu'électrophiles, en faisant réagir le carbanion fluoré de **I.57d** sur des aldéhydes hétéroaromatiques, ainsi que sur divers autres aldéhydes et cétones qui n'avaient jusque-là pas été testés (***Schéma II.21***).

Travaux de Hu, Prakash *et al.*



Nos conditions optimisées de départ

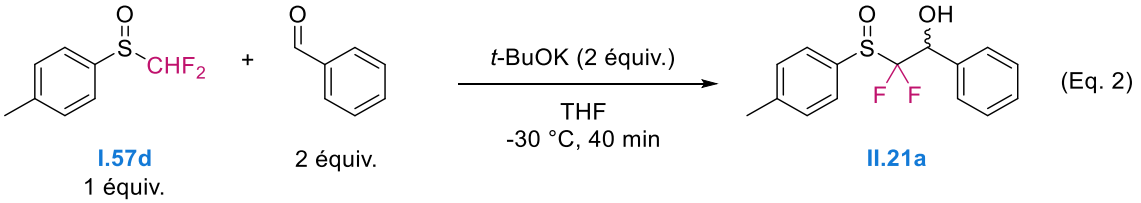


Schéma II.20 – Conditions de Hu et Prakash légèrement modifiées

Dans l'ensemble, les β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés **II.21** ont été obtenus avec des rendements très satisfaisants (compris entre 68% et rendement quantitatif, ***Schéma II.21***). Il est à noter que la réaction est applicable à des substrats électrophiles hétéroaromatiques, composés très présents dans de nombreux composés biologiquement actifs. La méthode fonctionne aussi bien sur des aldéhydes que sur des cétones et est également applicable à de dérivés énolisables. En revanche, tout comme en série non fluorée, la diastéréosélectivité de la réaction s'est révélée très faible avec des rapports diastéréoisomériques compris entre 50:50 (**II.21j**) et 38:62 (**II.21g**).

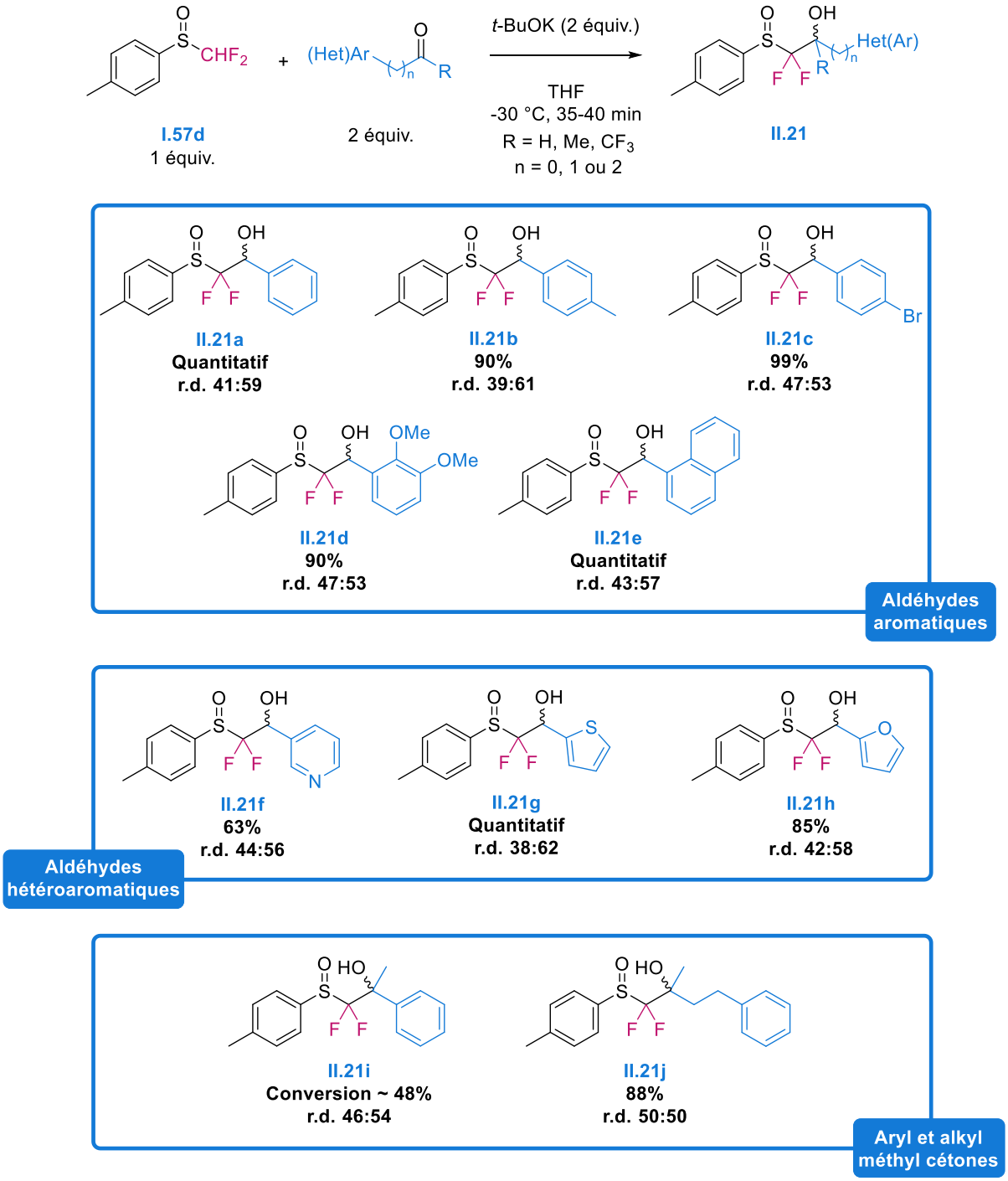


Schéma II.21 – Synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés – Premiers résultats

Nous avons alors souhaité optimiser cette étape en espérant obtenir une meilleure diastéréosélectivité, l'objectif ultime étant d'aboutir à une réaction diastéréospécifique nous permettant de nous affranchir de l'étape suivante consistant à séparer les diastéréoisomères formés. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des différentes techniques utilisées en série non fluorée pour améliorer la diastéréosélectivité de cette réaction avec nos dérivés fluorés.

C. Optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-fluorés

a. Diversification au niveau du noyau aromatique du sulfoxyde

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la nature du substituant du sulfoxyde α,α-difluorométhylé. Nous avons souhaité tester les sulfoxydes **I.57a-d** précédemment synthétisés et porteurs de différents groupements aromatiques substitués en position *para* (***Schéma II.22***). Il a en effet été constaté que, en série non fluorée, la présence d'un groupement aromatique sur l'atome de soufre permet d'obtenir, dans certains cas, des diastéréosélectivités intéressantes en raison d'interactions de type *''π-stacking''* entre ce groupe et le noyau aromatique attaché au dérivé carbonylé.[224]

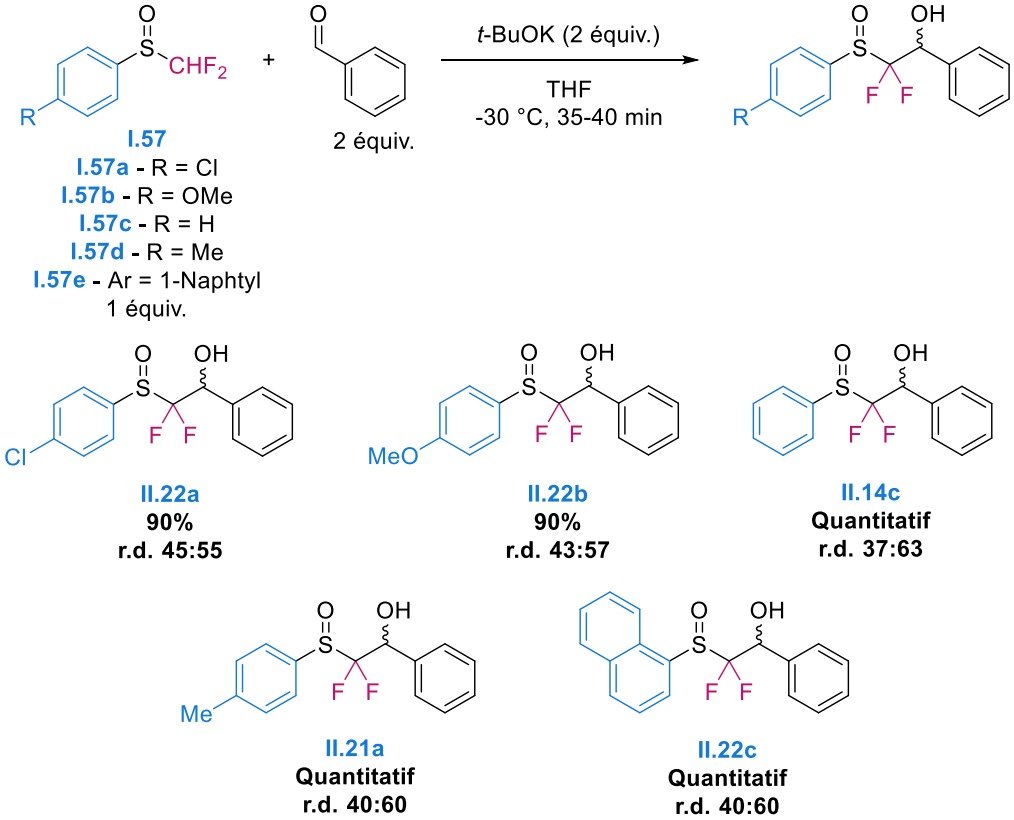


Schéma II.22 – Influence du substituant aromatique du sulfoxyde

Quelle que soit la richesse du noyau aromatique, qu'il soit substitué par un groupement électroattracteur ou électrodonneur, celui-ci ne semble pas impacter drastiquement la diastéréosélectivité de la réaction (ratios diastéréoisomériques compris entre 37:63 pour **II.14c** et 45:55 pour **II.22a**).

Il serait intéressant de tester dans un futur proche le dérivé mésityle qui pourrait potentiellement interagir de façon stérique ou électronique avec les substituants du dérivé

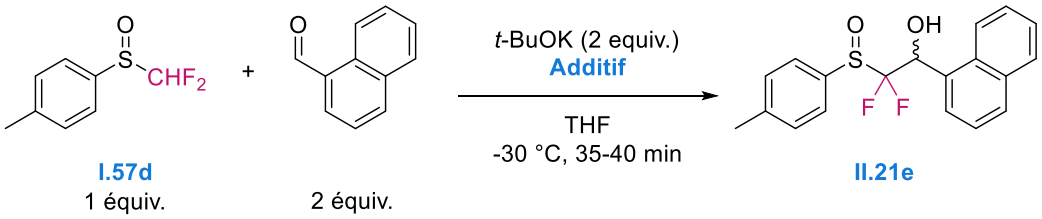
carbonylé, augmentant ainsi éventuellement la différenciation énantiofaciale de l'attaque du carbanion du sulfoxyde sur le substrat, et par conséquent la diastéréosélectivité de la réaction.

Il est à noter que la priorité a été donnée aux groupements aromatiques en prévision de la désulfinylation qui sera réalisée *a posteriori*. En effet, le groupement *tert*-butyle pourrait constituer un groupement intéressant d'un point de vue stérique, cependant, la rupture de la liaison C-S de ce genre de sulfoxyde ayant été moins décrite dans la littérature que celle des sulfoxydes porteurs d'un groupement aromatique, nous ne l'avons pour le moment pas testé.

b. Addition d'agents chélatants

Dans un second temps, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'ajouter divers acides de Lewis tels que $BF_3{\cdot}OEt_2$ (entrée 2, ***Tableau II.7***), $Sc(OTf)_3$ (entrée 3), $TiCl_4$ (entrée 4), ou encore $ZnCl_2$ (entrée 5) qui pourraient éventuellement servir d'agents de coordination pouvant potentiellement se lier à l'oxygène du sulfoxyde et à celui du dérivé carbonylé. Un état de transition de type Zimmerman-Taxler a été envisagé (***Figure II.5***) et pourrait permettre la formation préférentielle d'un diastéréoisomère plutôt que l'autre.

Tableau II.7 – Influence de l'ajout d'un agent de chélation sur la diastéréosélectivité



Entrée	Additif	Conversion II.21e	Ratio diastéréoisomérique II.21e
1	-	**100%**	**43:57**
2	$BF_3{\cdot}OEt_2$	**0%**	**-**
3	$Sc(OTf)_3$	**0%**	**-**
4	$TiCl_4$	**47%**	**44:56**
5	$ZnCl_2$	**100%**	**43:57**
6	18-couronne-6	**35%**	**44:56**

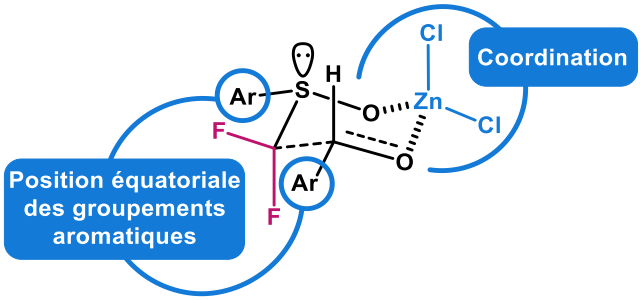


Figure II.5 – Etat de transition privilégié hypothétique en présence de $ZnCl_2$

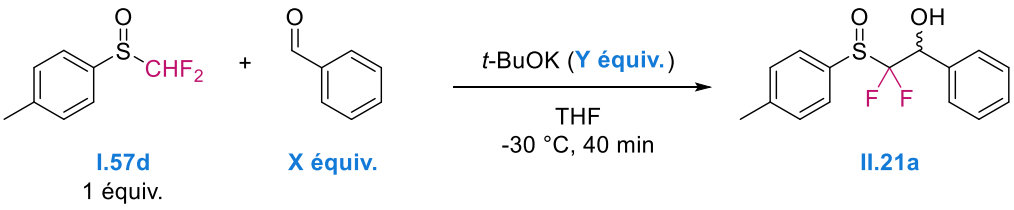
En ce qui concerne la conversion en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21e**, seule la réaction en présence de $ZnCl_2$ (entrée 5) permit d'obtenir des résultats similaires à ceux observés en l'absence d'additif. Avec $TiCl_4$ (entrée 4), seulement 47% de conversion furent obtenus. Malheureusement, aucune amélioration de la diastéréosélectivité par rapport à la réaction menée en l'absence d'additif ne fut constatée.

L'éther couronne 18-couronne-6 fut également testé. Cette chélation du cation potassium permet de générer un anion nu augmentant ainsi la nucléophilie du carbanion difluoré, par conséquent sa vitesse de réaction et potentiellement sa diastéréosélectivité. Ce changement a malheureusement eu un impact néfaste sur le rendement de la réaction (35% de conversion seulement, entrée 6) et aucune amélioration en termes de diastéréosélectivité n'a été observée (r.d. de 56:44).

c. Variations autour de la base

Dans un premier temps, nous avons souhaité vérifier si, dans le cas de l'utilisation du *tert*-butylate de potassium, deux équivalents de base et deux équivalents d'électrophile sont réellement nécessaires à l'obtention d'une conversion totale. Pour ce faire, nous avons réalisé les tests présentés ci-dessous (***Tableau II.8***).

Tableau II.8 – Influence des quantités de base et d'électrophile utilisées sur la conversion



Entrée	Benzaldéhyde X équiv.	*t*-BuOK Y équiv.	Conversion II.21a	Ratio diastéréoisomérique II.21a
1	2	2	**100%**	**41:59**
2	1	1	**67%**	**41:59**
3	2	1	**52%**	**40:60**
4	1	2	**100%**	**41:59**

Nous avons pu constater que pour obtenir une conversion totale après 40 minutes de réaction à –30 °C, deux équivalents de base sont nécessaires puisqu'avec un seul équivalent, la conversion du sulfoxyde **I.57d** en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21** ne dépasse pas les 67% (entrée 2 *vs.* 4). En revanche, l'utilisation de deux équivalents d'électrophile n'est pas primordiale puisque même avec un seul équivalent de benzaldéhyde, une conversion totale a été obtenue en présence de deux équivalents de *t*-BuOK (entrées 1 *vs.* 4). Il est à noter que ces changements n'ont pas influencé la diastéréosélectivité de la réaction. Il a donc été décidé de garder les conditions de l'entrée 4 (un équivalent de benzaldéhyde et deux équivalents de base) pour les essais menés en présence de différentes bases.

Plusieurs bases ont donc été testées dans le but d'étudier leur impact sur la diastéréosélectivité de cette réaction (***Tableau II.9***).

Tout d'abord, rappelons que l'utilisation du *tert*-butylate de potassium dans les conditions de Hu et Prakash (entrée 1, ***Tableau II.9***) ainsi que les conditions utilisant le THF comme solvant de réaction (entrée 2), permettent d'obtenir le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21** avec des conversions totales. Les ratios diastéréoisomériques demeurent cependant peu intéressants (respectivement r.d. 54:46 et r.d. 41:59). Curieusement, il a été constaté, après analyse des spectres RMN du fluor de ces deux réactions, une inversion du diastéréoisomère majoritaire lorsqu'on passe du DMF au THF. Ceci pourrait provenir de l'implication du ou des solvants dans les différents états de transition formés au cours des deux réactions. Une étude plus approfondie n'a cependant pas été menée pour expliquer ce phénomène.

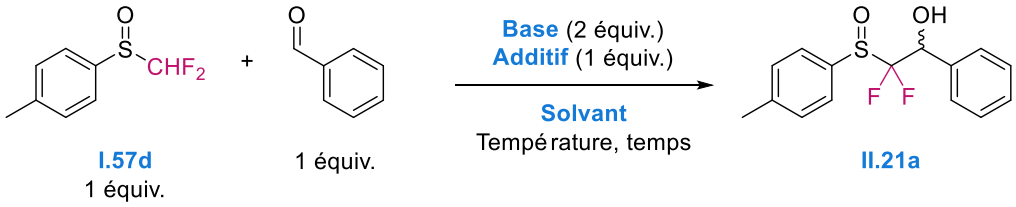
Une base plus forte, l'hexaméthyldisilazane de lithium (LiHMDS), a ensuite été testée dans les deux solvants. Dans un premier temps, les réactions ont été menées à –30 °C. Après un suivi de réaction effectué par chromatographie sur couche mince, il a été décidé d'arrêter la réaction dans le THF après trois heures d'agitation (entrée 4). En revanche, l'avancement n'étant pas suffisant pour la réaction dans le DMF, cet essai a été laissé sous agitation à plus haute

température toute la nuit (entrée 3). Concernant le test dans le THF, une très bonne conversion en **II.21a** a été obtenue (92%), contrairement à la réaction menée dans le DMF (37%), malgré un temps de réaction plus long et une température de réaction plus élevée. Enfin, nous avons remarqué qu'en présence de LiHMDS, quel que soit le solvant utilisé, le diastéréoisomère majoritaire est toujours le même.

L'hexaméthyldisilazane de potassium (KHMDS) a également été utilisé pour déprotoner le sulfoxyde **I.57d**. Qu'il s'agisse de la réaction menée dans le DMF (entrée 7) ou celle dans le THF (entrée 8), les conversions en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21a** se sont révélées très satisfaisantes (resp. 100% et 96%) mais les ratios diastéréoisomériques améliorables (respectivement r.d. 53:47 et r.d. 40:60). Une nouvelle fois, nous avons observé une inversion du diastéréoisomère majoritaire en fonction du solvant utilisé.

Nous avons également souhaité étudier l'influence de l'ajout d'un éther couronne sur la conversion, la vitesse et la diastéréosélectivité de la réaction. Ces éthers couronnes sont généralement employés en tant qu'agents de complexation spécifiques à certains métaux.[227-235] Il est connu que l'éther couronne le plus adapté pour l'atome de lithium est le 12-couronne-4 (que nous abrégerons 12-C-4 par la suite) et celui pour le potassium, le 18-couronne-6 (abrégé 18-C-6). Ils permettent dans certains cas d'activer et de solubiliser divers sels métalliques. Dans notre cas, l'addition de ces agents de complexation est destinée à complexer les cations Li^+ de LiHMDS (entrées 5 et 7) et K^+ de KHMDS (entrées 9 et 10) pour augmenter la réactivité du contre-anion associé, ici $^-N(TMS)_2$ ainsi que celle de l'anion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d**. En effet, de manière générale, la séparation physique plus prononcée de l'anion et du cation résultant de la complexation du métal diminue l'interaction électrostatique initialement présente entre ces deux charges opposées. De cet effet résulte une diminution de l'énergie d'activation nécessaire et par conséquent une réactivité accrue de l'anion associé au cation complexé, en tant que base (dans notre cas l'anion $^-N(TMS)_2$) ou nucléophile (par exemple l'anion du sulfoxyde α,α-difluoré **I.57d**). On parle alors d'anion ''nu'' (***Figure II.6***).[227, 236]

Tableau II.9 – Influence de la base utilisée sur la diastéréosélectivité



Entrée	Base	Solvant	Température	Temps	Conversion[a]	Ratio diastéréoisomérique[b] II.21a
1	*t*-BuOK	DMF	–30 °C	2 h	**100%**	**54:46**
2		THF	–30 °C	40 min	**100%**	**41:59**
3	LiHMDS	DMF	–30 °C + 20 °C	3 h 12 h	n.d.[c] *45%* (**37%**)	**45:55**
4		THF	–30 °C	3 h	*98%* (**92%**)	**38:62**
5	LiHMDS + 12-C-4	DMF	–30 °C + 20 °C	1 jour 3 jours	n.d.[c] *33%* (**18%**)	**60:40**
6		THF	–30 °C + 20 °C	1 jour 3 jours	n.d.[c] *80%* (**69%**)	**36:64**
7	KHMDS	DMF	–30 °C	1 h	**100%**	**53:47**
8		THF	–30 °C	1 h	**96%**	**40:60**
9	KHMDS + 18-C-6	DMF	–30 °C + 20 °C	1 jour 3 jours	n.d.[c] *90%* (**45%**)	-
10		THF	–30 °C + 20 °C	1 jour 3 jours	n.d.[c] *100%* (**ε**[d])	-
11	NaH	THF	–78 °C + 20 °C	2 h 1 h	**100%**	**59:41**
12	P_4*t*-Bu[e]	DMF	–30 °C	2 h	*100%* (52%)[f]	**98:2**
13		THF	–30 °C	2 h	*100%*	**79:21**

[a] Les conversions ont été déterminées par ^{19}F RMN – En *italique*, la conversion du sulfoxyde de départ **I.57d** – En **gras**, la conversion en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré attendu **II.21a** – [b] Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par ^{19}F RMN – [c] Avancement insuffisant – [d] Une infime quantité de β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré attendu a été observée en ^{19}F RMN – [e] P_4*t*-Bu a été utilisée en solution dans l'hexane – [f] Rendement isolé du composé **II.21a**

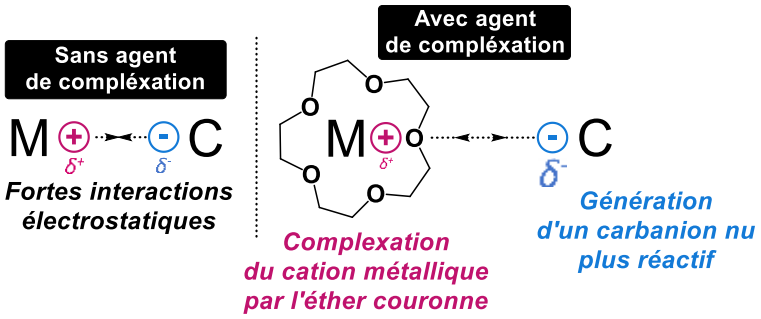
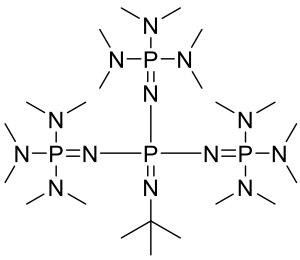


Figure II.6 – Modélisation de l'effet d'un éther couronne sur une paire d'ions chargés – Génération d'un carbanion nu

La réactivité de l'anion nu du sulfoxyde **I.57d** étant probablement plus importante en présence d'éthers couronnes, nous avons pensé qu'il serait possible d'augmenter la vitesse de la réaction par addition de ces agents de complexation, influençant potentiellement par la même occasion la stéréosélectivité de l'attaque de cette espèce nucléophile sur le benzaldéhyde. Malheureusement, qu'il s'agisse de LiHMDS en présence de 12-C-4 (entrées 5 et 6, ***Tableau II.9***) ou de KHMDS en présence de 18-C-6 (entrées 9 et 10), les conversions en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21a** se sont avérées plus basses que d'ordinaire et les diastéréosélectivités, lorsqu'elles ont pu être déterminées, toujours aussi faibles (entrées 5 et 6, respectivement r.d. 60:40 et r.d. 36:64). La réactivité des espèces anioniques semble cependant avoir été accrue puisque la formation de divers produits secondaires a été observée dans ces quatre cas (entrées 5, 6, 9 et 10).

Un hydrure, NaH, a également été testé pour déprotoner le sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d** (entrée 11, ***Tableau II.9***). Malgré l'obtention d'une conversion totale, la diastéréosélectivité est restée inchangée (r.d. 59 :41).

Finalement, nous avons souhaité utiliser une superbase, la base de Schwesinger,[237-238] P_4*t*-Bu (***Figure II.7***) en espérant obtenir cette fois-ci une stéréosélectivité plus intéressante.



II.23

Figure II.7 – Base de Schwesinger – P_4t-Bu

Cette base a notamment été employée pour déprotoner le fluoroforme ou encore un aryl sulfure difluorométhylé afin de générer les anions correspondants stabilisés qui furent ensuite condensés sur divers électrophiles parmi lesquels des dérivés carbonylés (***Schéma II.23***).[239-241]

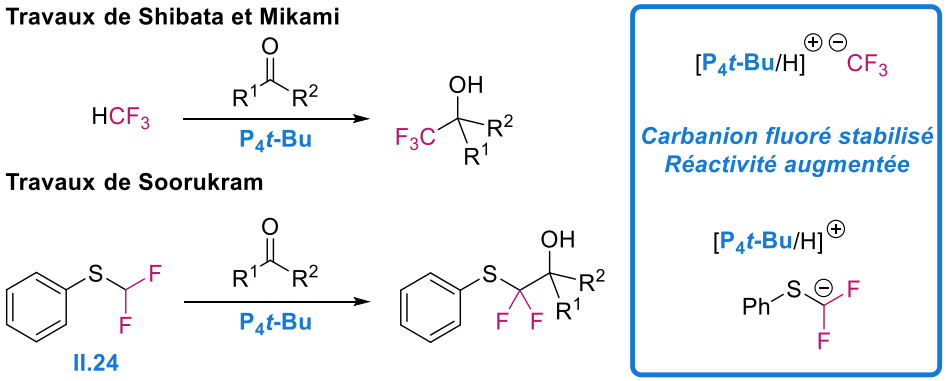


Schéma II.23 – Utilisation de la base de Schwesinger pour stabiliser les carbanions fluorés

En général, l'anion trifluorométhyle, lorsqu'il forme un couple ionique avec les cations de métaux alcalins ou alcalino-terreux, est très déstabilisé en raison de la répulsion électronique entre la charge carbanionique et les doublets non liants des atomes de fluor mais également en raison de la facilité qu'a le fluorure à jouer le rôle de nucléofuge (***Figure II.8***).[8, 242-243] Ces éléments tendent donc à dégrader très rapidement l'anion CF_3^- en ion fluorure F^- et en difluorocarbène, espèce stabilisée par le partage des électrons libres des atomes de fluor avec l'orbitale vacante du carbène (effet ''*push*''). Pour remédier à cette élimination inévitable, différentes stratégies ont été envisagées au cours des dernières années. Il est par exemple possible de disperser la charge carbanionique dans les orbitales vacantes de différents métaux ou métaux de transition (génération de l'espèce stabilisée [$CuCF_3$] par exemple),[244-255] d'engager la charge négative dans une liaison σ labile (comme dans la liaison Si–CF_3 du réactif de Ruppert-Prakash)[256-262] ou encore d'éloigner la charge carbanionique des atomes de fluor en piégeant le carbanion néoformé avec un électrophile servant de réservoir à carbanion CF_3^- (en utilisant le DMF comme électrophile pour générer un hémiaminaloate par exemple).[263-269] Il est également possible de déprotoner le fluoroforme en présence de KHMDS ou de *t*-BuOK pour réaliser la trifluorométhylation de dérivés silylés, borés, soufrés ou encore carbonylés.[243, 270] Récemment, une nouvelle méthode, impliquant la superbase P_4*t*-Bu et visant à stabiliser le carbanion tifluorométhylé, a vu le jour.[239-240, 271-272] L'utilisation de la base de Schwesinger pour déprotoner le fluoroforme permet en effet de générer le carbanion trifluorométhylé nu, moins déstabilisé et plus réactif que l'anion CF_3^- en l'absence du contre cation [P_4*t*-Bu/H]$^+$. Pour information, la dégradation du couple ionique CF_3^- / [P_4*t*-Bu/H]$^+$ (couple ionique A) en F^- / [P_4*t*-Bu/H]$^+$ (couple ionique B) et difluorocarbène est très

peu favorisée en raison de l'instabilité du couple B résultant de la grande différence de dureté des deux espèces ioniques (F^- est dur et $[P_4t\text{-Bu/H}]^+$ est mou).[240]

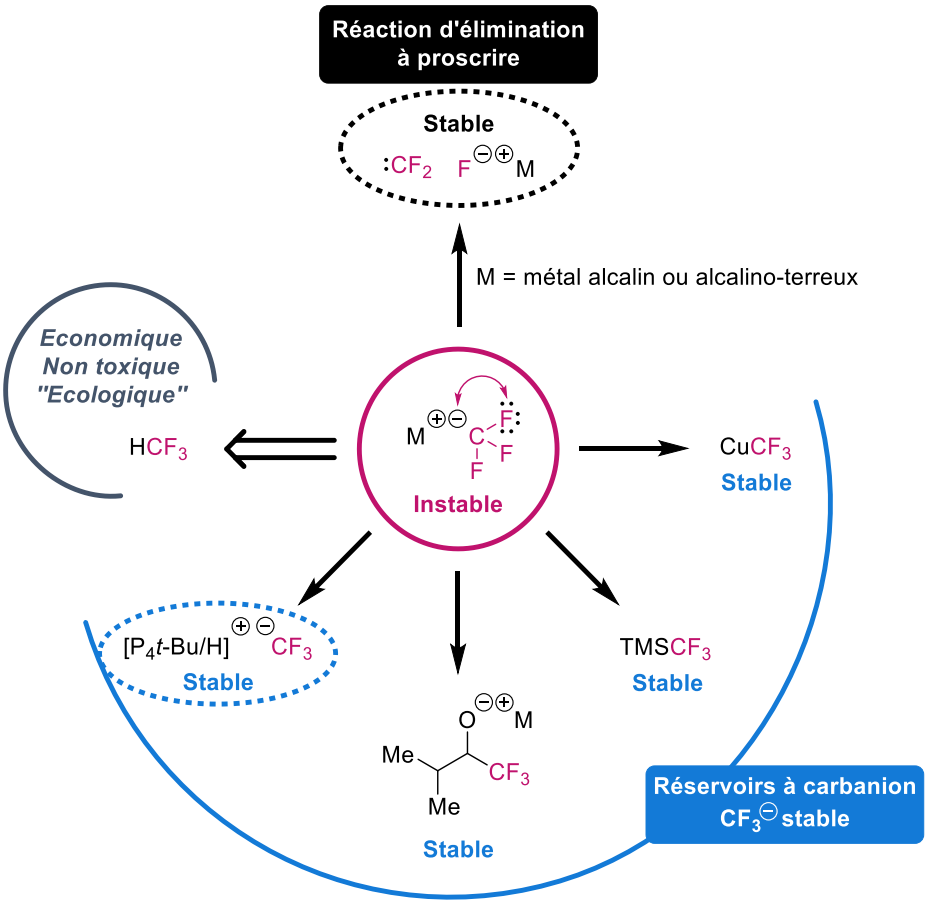


Figure II.8 – Différentes méthodes utilisées pour stabiliser l'anion trifluorométhyle

L'utilisation de la base de Schwesinger pour la déprotonation du fluoroforme permet donc de stabiliser le carbanion nu ainsi généré, CF_3^-, tout en augmentant sa réactivité vis-à-vis de carbonyles électrophiles. Prenant en compte ces résultats, nous sommes partis du principe que, contrairement aux contre-cations K^+, Na^+ ou Li^+ utilisés précédemment, l'implication du contre-cation $[P_4t\text{-Bu/H}]^+$ pourrait rendre l'anion nu du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d** plus réactif vis-à-vis des dérivés carbonylés, générant ainsi un état de transition précoce éphémère et moins ordonné. Ainsi, le dérivé carbonylé aurait préférentiellement une géométrie planaire de type sp^2 dans l'état de transition. En effet, l'attaque du carbanion nu étant plus rapide, le carbonyle n'aurait pas le temps d'adopter une géométrie tétraédrique de type sp^3, cette conformation ayant pour objectif en temps normal, de minimiser les interactions stériques entre les substituants les plus encombrants du carbonyle et ceux du nucléophile. On pourrait donc s'attendre, en utilisant la superbase, à un meilleur relai de l'information chirale, et par conséquent, à une plus grande stéréosélectivité. Cet effet a notamment été observé par l'équipe de Solladié-Cavallo, qui utilisa

P_4*t*-Bu lors de la condensation de méthyl sulfones sur des aldéhydes[273] ou encore pour la *C*-alkylation d'un acétate de phényle.[274]

De plus, dans le cas d'un contre-cation métallique, on pourrait s'attendre à un état de transition cyclique à six centres, après une pré-coordination du cation métallique avec l'oxygène du carbonyle puis orientation du dipôle du sulfoxyde de manière à coordiner son oxygène au cation tout en minimisant la gêne stérique (***Figure II.9***). Ceci a notamment été observé lors de la condensation de l'analogue lithié non fluoré du sulfoxyde **I.57c** sur des carbonyles.[275] En utilisant le cation non coordinant [P_4*t*-Bu/H]$^+$, cette pré-association ne serait pas possible et cela mènerait à une organisation différente des dipôles des substrats mis en jeu, et donc, à une stéréosélectivité potentiellement différente (***Figure II.9***). De plus, des interactions entre les oxygènes du substrat et les azotes de la superbase sont envisageables et pourraient privilégier un état de transition plutôt qu'un autre.[276]

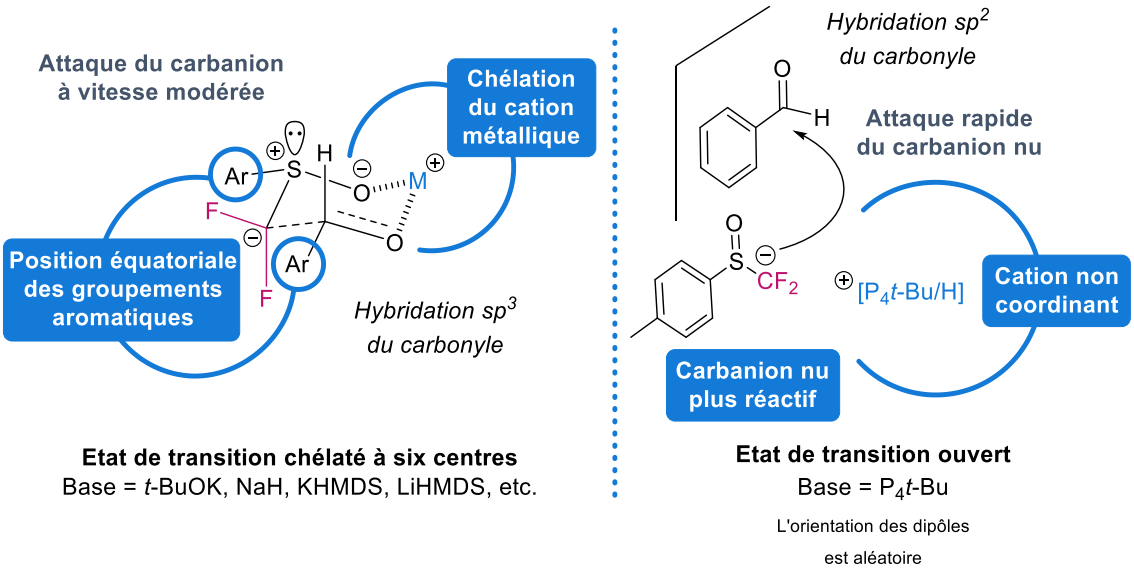


Figure II.9 – Etats de transition envisagés selon la nature de la base utilisée

La base de Schwesinger, disponible en solution dans l'hexane, a donc été testée pour déprotoner l'anion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d** dans le DMF (entrée 12, ***Tableau II.9***) et dans le THF (entrée 13). Pour notre plus grande satisfaction, de très bonnes conversions (100% du sulfoxyde de départ consommé) permettant d'accéder au β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21a** avec un rendement modéré (52%, entrée 12) et des diastéréosélectivités très intéressantes ont ainsi été obtenues (r.d. allant jusqu'à 98:2 dans le DMF et 79:21 dans le THF). Au vu des ratios diastéréoisomériques plus que satisfaisants, nous avons décidé d'étudier plus en détails la

condensation de l'anion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d**, généré à partir de la superbase P_4*t*-Bu, sur des dérivés carbonylés.

D. Synthèse d'une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés en utilisant P_4*t*-Bu comme base

a. Optimisation des conditions réactionnelles

Intrigués par ces résultats, nous avons souhaité poursuivre notre investigation en utilisant la superbase dans les conditions donnant accès au ratio diastéréoisomérique le plus intéressant (DMF, conversion totale, r.d. de 98:2, entrée 12, ***Tableau II.9***). Cependant, après plusieurs essais effectués en employant le benzaldéhyde et divers autres aldéhydes, nous nous sommes aperçus que les résultats n'étaient pas reproductibles en termes de diastéréosélectivité (r.d. compris entre 55:45 et 99:1, entrée 1, ***Tableau II.10***).

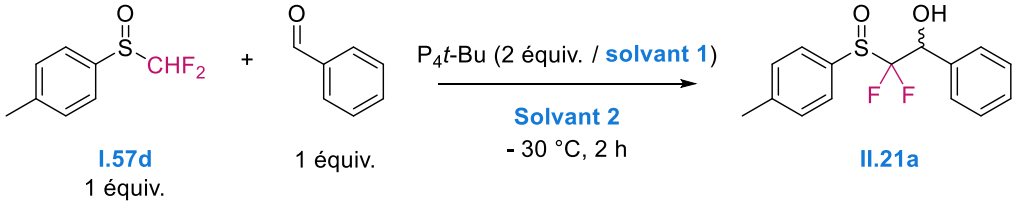
Divers paramètres ont alors été modifiés pour voir s'ils interféraient avec le bon déroulement de la réaction. Nous avons notamment changé l'ordre d'addition des réactifs, la vitesse de l'addition de la solution de superbase sur les substrats en solution ou encore la façon de neutraliser la réaction. Malheureusement, aucun de ces paramètres ne s'est révélé déterminant pour l'obtention d'une réaction reproductible.

Nous avons par la suite constaté la formation de petits agrégats en solution lors de l'addition de la superbase P_4*t*-Bu, commercialisée en solution dans l'hexane, sur le milieu réactionnel constitué de DMF à –30 °C. Nous avons alors déduit que la combinaison superbase/hexane/DMF n'était probablement pas la meilleure solution pour obtenir une reproductibilité des résultats en termes de diastéréosélectivité, l'hexane et le DMF n'étant en effet pas miscibles. De plus, il est connu que la superbase n'est pas soluble dans le DMF.[238] Ces différences de solubilité et de miscibilité génèrent donc, de façon aléatoire, des agrégats qui influencent très probablement la stéréosélectivité de l'attaque du sulfoxyde sur les dérivés carbonylés et par conséquent, les ratios diastéréoisomériques finaux. Il a donc été décidé de tester différents solvants pour solubiliser la superbase ainsi que différents solvants pour la réaction (***Tableau II.10***).

En pratique, deux équivalents de P_4*t*-Bu sont prélevés de la solution commerciale (0,8 M dans l'hexane) et injectés dans un tube sous argon. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite pour obtenir P_4*t*-Bu sous la forme d'un solide blanc mousseux. Le tube est ensuite plongé dans un bain à –30 °C, puis la superbase solide est solubilisée dans le solvant souhaité,

préalablement refroidi à –30 °C lui aussi. Cette solution est alors additionnée au goutte à goutte sur le milieu réactionnel constitué du sulfoxyde **I.57d** et du dérivé carbonylé à –30 °C.

Tableau II.10 – Tests de solvants



Entrée	Solvant 1 Pour solubiliser P_4t-Bu	Solvant 2 Pour solubiliser les réactifs	Conversion[a] II.21a	Ratio diastéréoisomérique[b] II.21a
1	Hexane[c]	DMF	*100%*[d]	**55:45 à 99:1**
2	Hexane[c]	THF	*100%*	**84:16**
3	DMF[e]	DMF[f]	*100%*	**61:39**
4	Et_2O[e]	DMF	*100%*	**56:44**
5	THF[e]	DMF	*> 99%*[d]	**93:7**
6	Et_2O[e]	Et_2O	*> 99%*	**60:40**
7	THF[e]	THF	*> 99%*[d]	**> 98:2**

[a] Les conversions ont été déterminées par ^{19}F RMN, elles correspondent au pourcentage de sulfoxyde de départ **I.57d** consommé – [b] Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par ^{19}F RMN – [c] La superbase commercialisée en solution dans l'hexane a été utilisée directement – [d] Présence de sous-produits – [e] L'hexane de la solution commerciale de superbase a été évaporé sous vide puis la superbase a été solubilisée dans le solvant indiqué – [f] La superbase n'étant pas soluble dans le DMF, c'est le milieu réactionnel qui a été ajouté sur la suspension de P_4t-Bu dans le DMF

Quel que soit le couple de solvants utilisé, le sulfoxyde de départ est toujours totalement consommé. Les meilleurs résultats en termes de diastéréosélectivité ont été obtenus lorsque du THF est utilisé (r.d. > 93:7, entrées 5 et 7, ***Tableau II.10***). La diastéréosélectivité étant la plus élevée dans le cas de la réaction n'utilisant que du THF (entrée 7) et ce solvant étant plus conseillé que le DMF, ayant de potentiels effets néfastes sur la santé, il a été décidé de privilégier les conditions de l'entrée 7. Plusieurs essais ont été effectués dans ces conditions et ont permis d'obtenir des résultats reproductibles pour notre plus grande satisfaction.

Une fois le THF choisi comme solvant de réaction, nous avons souhaité vérifier que deux équivalents de base sont bien nécessaires pour cette étape. Par curiosité, nous avons effectué un

suivi de la diastéréosélectivité au cours du temps en présence d'un ou deux équivalents de superbase (***Schéma II.24***, ***Tableau II.11***).

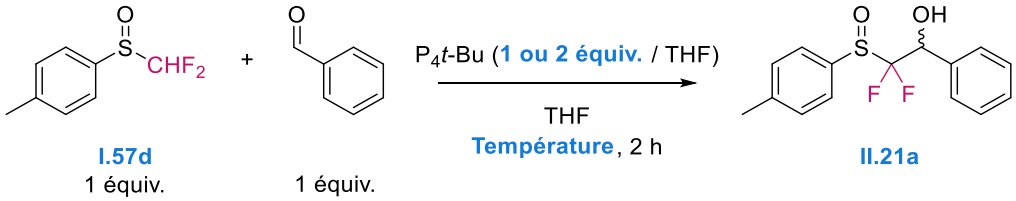
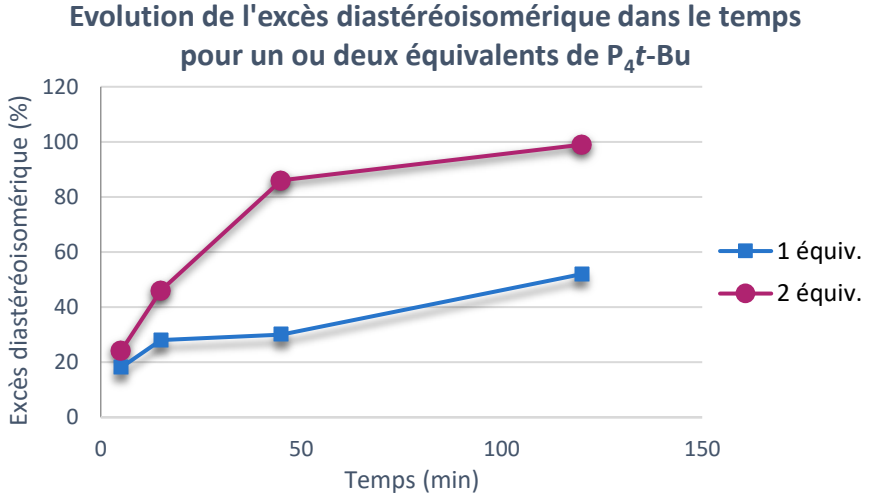


Schéma II.24 – Influence de la stœchiométrie en superbase ou de la température

Tableau II.11 – Evolution de la diastéréosélectivité au cours du temps pour un ou deux équivalents de superbase à –30 °C

Entrée	Temps (min)	d.r. pour un équivalent	e.d. correspondant	d.r. pour deux équivalents	e.d. correspondant
1	5	**59:41**	**18%**	**62:38**	**24%**
2	15	**64:36**	**28%**	**73:27**	**46%**
3	45	**65:35**	**30%**	**93:7**	**86%**
4	120	**76:24**	**52%**	**99,5:0,5**	**99%**

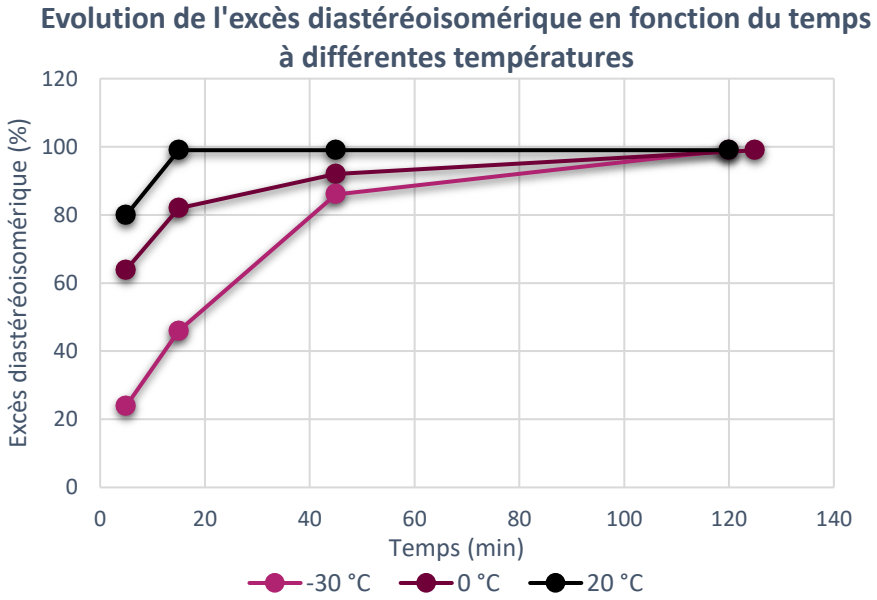


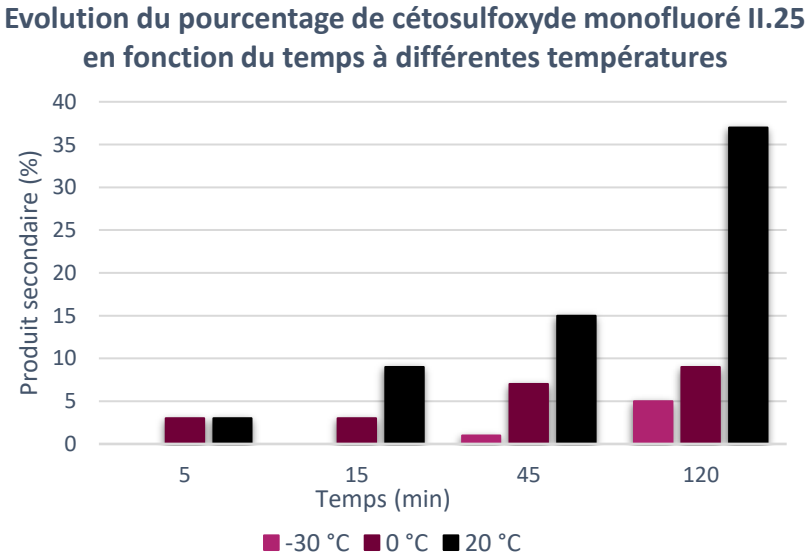
Nous avons constaté que la conversion est totale après 5 minutes et que la diastéréosélectivité évolue au cours du temps, que nous utilisions un ou deux équivalents de superbase. Après deux heures de réaction et un seul équivalent de base, le ratio diastéréoisomérique n'atteint cependant que 76:24, alors qu'on obtient une diastéréosélectivité totale avec deux équivalents (entrée 4, ***Tableau II.11***). Afin d'obtenir une meilleure diastéréosélectivité rapidement, nous avons donc choisi de continuer à utiliser deux équivalents de superbase pour la suite des expériences. Ces résultats seront discutés plus amplement dans la partie suivante, lorsque les aspects mécanistiques seront abordés.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la température sur la diastéréosélectivité de la réaction et sur la formation de produits secondaires au cours du temps (***Schéma II.24***, ***Tableau II.12***).

Tableau II.12 – Evolution de la diastéréosélectivité et du pourcentage de sous-produit au cours du temps à différentes températures avec deux équivalents de superbase

Entrée	Temps (min)	e.d. –30 °C	Sous-produit	e.d. 0 °C	Sous-produit	e.d. 20 °C	Sous-produit
1	5	**24%**	0%	**64%**	3%	**80%**	6%
2	15	**46%**	0%	**82%**	4%	**99%**	12%
3	45	**86%**	2%	**92%**	11%	**99%**	20%
7	120	**99%**	5%	**99%**	11%	**99%**	47%





Nous avons constaté que plus la température est élevée et plus on atteint une diastéréosélectivité totale rapidement. Cependant, plus la température est élevée et plus la formation d'un sous-produit est favorisée. Même s'il est nécessaire d'attendre deux heures pour obtenir une diastéréosélectivité totale, il est donc préférable de travailler à plus basse température (–30 °C) pour minimiser la formation de ce sous-produit. La formation de ce produit secondaire sera également discutée dans la partie suivante.

Différents électrophiles ont alors été testés dans les conditions optimisées, c'est-à-dire en utilisant deux équivalents de superbase et en menant la réaction à –30 °C dans le THF, afin d'obtenir une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés (***Schéma II.25***).

b. Utilisation de P_4*t*-Bu pour l'accès à une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés

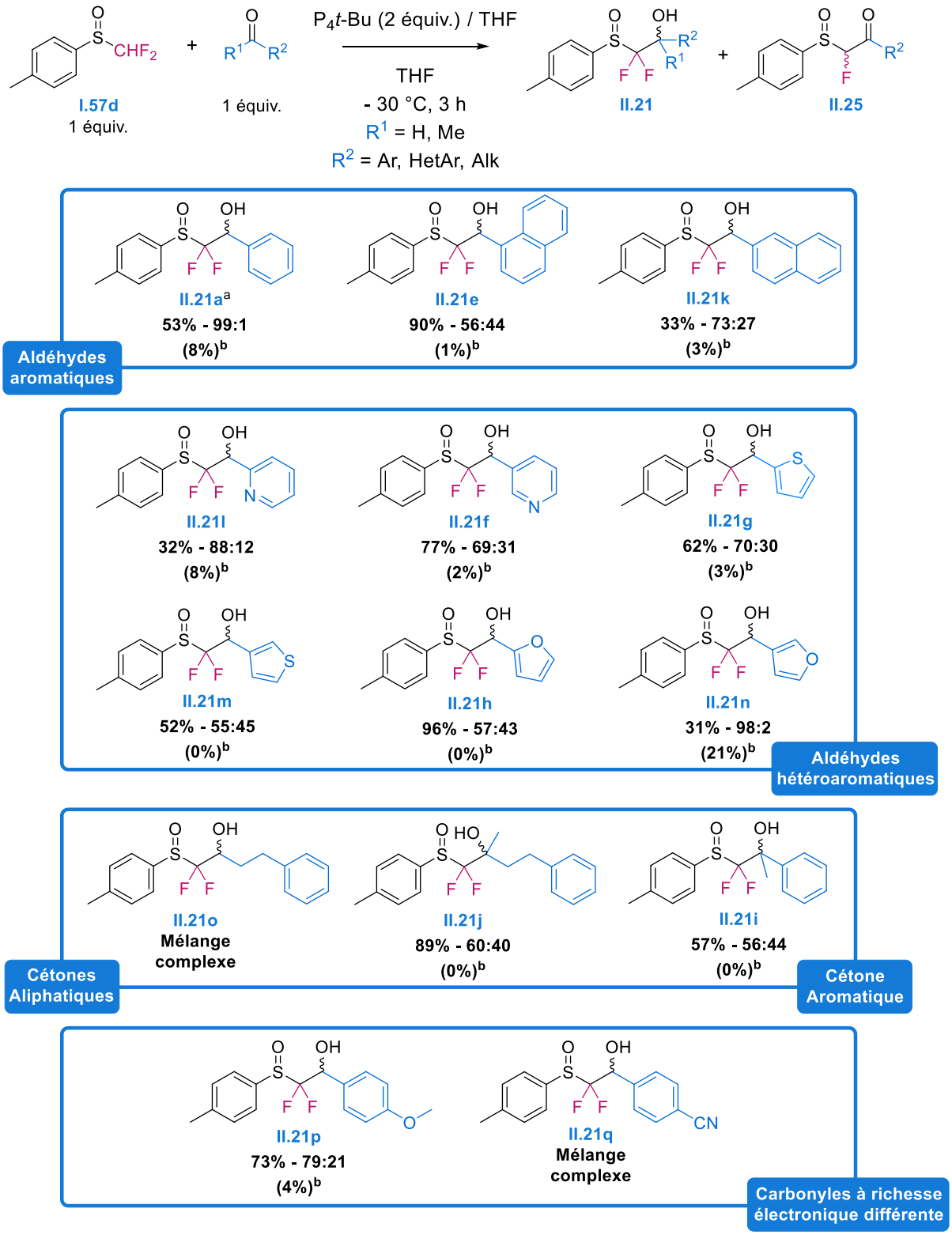
Tout comme en présence de *t*-BuOK, l'utilisation de P_4*t*-Bu permet d'obtenir divers β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés. Le procédé est applicable à des aldéhydes aussi bien qu'à des cétones et fonctionne bien qu'il s'agisse de composés aromatiques, hétéroaromatiques ou alkylés (***Schéma II.25***).

En ce qui concerne les diastéréosélectivités, celles-ci sont modestes à excellentes. Il est encore assez difficile de rationaliser les résultats observés en ce qui concerne les ratios diastéréoisomériques obtenus selon le dérivé carbonylé utilisé. Cependant, diverses constations ont été faites au cours des différents tests évoqués précédemment. Les résultats obtenus nous ont alors permis d'émettre un mécanisme hypothétique.

c. Observations et aspects mécanistiques

Au cours de ces différents essais (***Schéma II.25***), il a été observé que :

- ***Remarque 1*** : la conversion est totale après 5 minutes de réaction (***Schéma II.24***, ***Tableau II.11***) ;
- ***Remarque 2*** : la diastéréosélectivité de la réaction d'addition évolue au cours du temps (***Schéma II.24***, ***Tableau II.11***) ;
- ***Remarque 3*** : lorsqu'une diastéréosélectivité intéressante est constatée pour le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21**, nous avons systématiquement observé l'apparition d'un sous-produit identifié et caractérisé, un α-monofluoro-β-cétosulfoxyde **II.25** (***Schéma II.25***). Il s'agit du même sous-produit que celui quantifié dans le ***Tableau II.12*** ;



[a] 2 h de temps de réaction – [b] Pourcentage d'α-monofluoro-β-cétosulfoxyde **II.25** déterminé par ^{19}F RMN – Remarque générale : les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par ^{19}F RMN

Schéma II.25 – Synthèse d'une série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés en utilisant P₄t-Bu

- ***Remarque 4*** : des rendements faibles en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré sont associés à des hauts ratios diastéréoisomériques (par exemple, 53% et 99:1 de r.d. pour le composé **II.21a** ainsi que 31% et 98:2 de r.d. pour **II.21n**, ***Schéma II.25***) ;
- ***Remarque 5*** : les cétones testées donnent accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés avec de faibles diastéréosélectivités (r.d. respectifs de 60:40 et 56:44 pour **II.21j** et **II.21n**, ***Schéma II.25***).

Toutes ces constatations nous ont mené à émettre l'hypothèse d'un mécanisme impliquant un dédoublement cinétique (***Schéma II.26***). Prenons le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21n** comme exemple pour notre raisonnement.

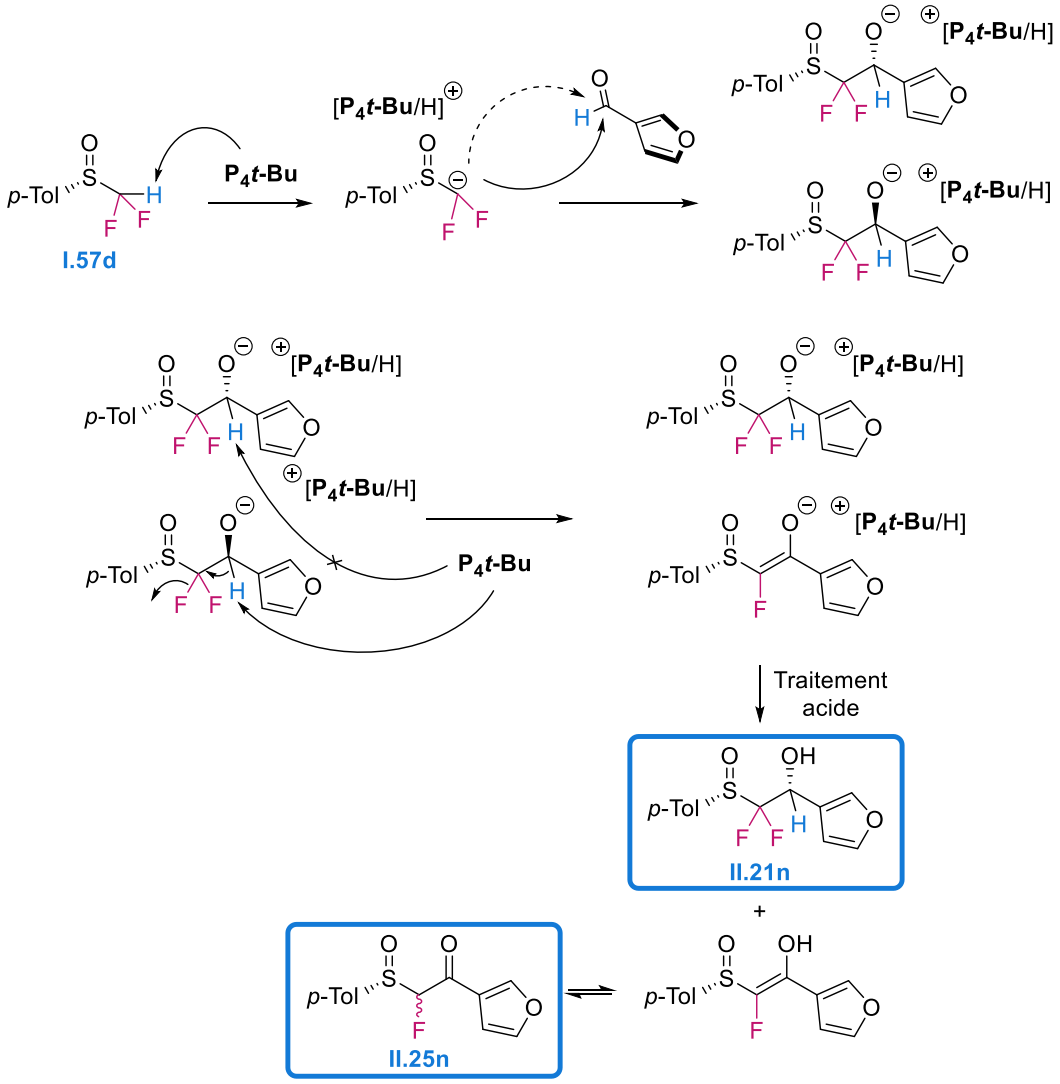


Schéma II.26 – Mécanisme hypothétique

Nous sommes partis du principe que le premier équivalent de superbase déprotone le sulfoxyde difluorométhylé **I.57d** qui va réagir avec le 3-furaldéhyde pour donner naissance à

l'alcoolate du β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21n** sous la forme des deux diastéréoisomères (S_s,*R*) et (S_s,*S*) avec une diastéréosélectivité modérée. Intervient alors le second équivalent de la superbase qui va déprotoner préférentiellement un seul des diastéréoisomères, le diastéréoisomère (S_s,*S*) par exemple, générant ainsi, après traitement acide, le β-cétosulfoxyde α-monofluoré **II.25n** et le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.**(S_s,*R*)-**21n** n'ayant pas subi la déprotonation par la superbase.

Ce mécanisme est en accord avec les différentes observations effectuées plus haut.

- ***Remarques 1 à 3*** : tout d'abord nous avons constaté que la diastéréosélectivité est totale après 5 minutes, puis un enrichissement diastéréoisomérique a été observé au cours du temps. D'après notre hypothèse, cet enrichissement est expliqué par la disparition d'un diastéréoisomère **II.**(S_s,*S*)-**21**, par exemple, au profit de l'apparition du β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **II.25**. Ce phénomène est visible sur les spectres RMN du fluor du suivi réactionnel de la réaction à –30 °C avec deux équivalents de superbase, et est d'autant plus observable lorsqu'on réalise la réaction à 20 °C (***Schéma II.27***).
- ***Remarque 4*** : Ensuite, les rendements sont d'autant plus faibles que la diastéréosélectivité finale est élevée. D'après le mécanisme envisagé, un des deux diastéréoisomères formés serait consommé au cours de la réaction pour aboutir à des diastéréosélectivités élevées. Le rendement final en β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré est donc impacté et dépend directement de la quantité initialement formée de l'alcoolate du β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré qui ne subit pas l'attaque du second équivalent de superbase.
- ***Remarque 5*** : Pour finir, il est évident que, si l'on considère ce mécanisme, la diastéréosélectivité de la réaction ne peut pas augmenter au cours du temps pour les β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés provenant de cétones, puisque le proton acide subissant l'attaque du second équivalent de superbase est dans ce cas-là remplacé par un groupement méthyle. Il est donc concevable que les diastéréosélectivités pour les réactions impliquant des cétones soient modestes.

Il est assez étonnant de constater que le proton en α de l'alcool du β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré puisse être déprotoné. Ce phénomène n'est en effet pas constaté, en série fluorée ou non, lors de l'utilisation d'autres bases, telles que *t*-BuOK, LiHMDS ou encore NaH (***Tableau II.9***). Cette attaque est sans doute facilitée par l'action synergique de deux facteurs. D'une part, le pKa du couple [P_4*t*-Bu/H^+]/P_4*t*-Bu est plus élevé que celui associé aux couples des autres bases

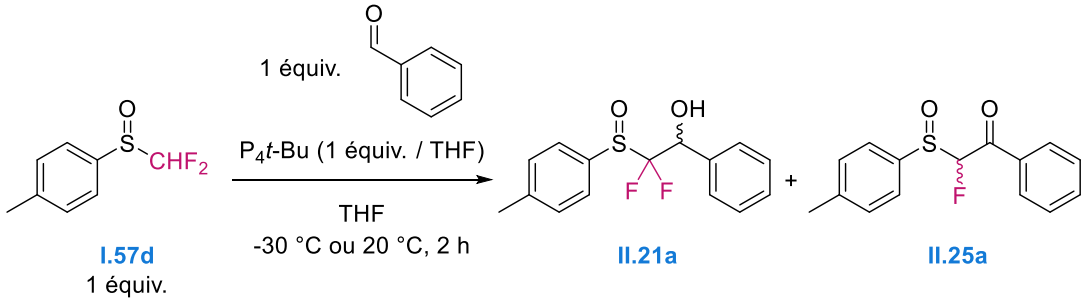
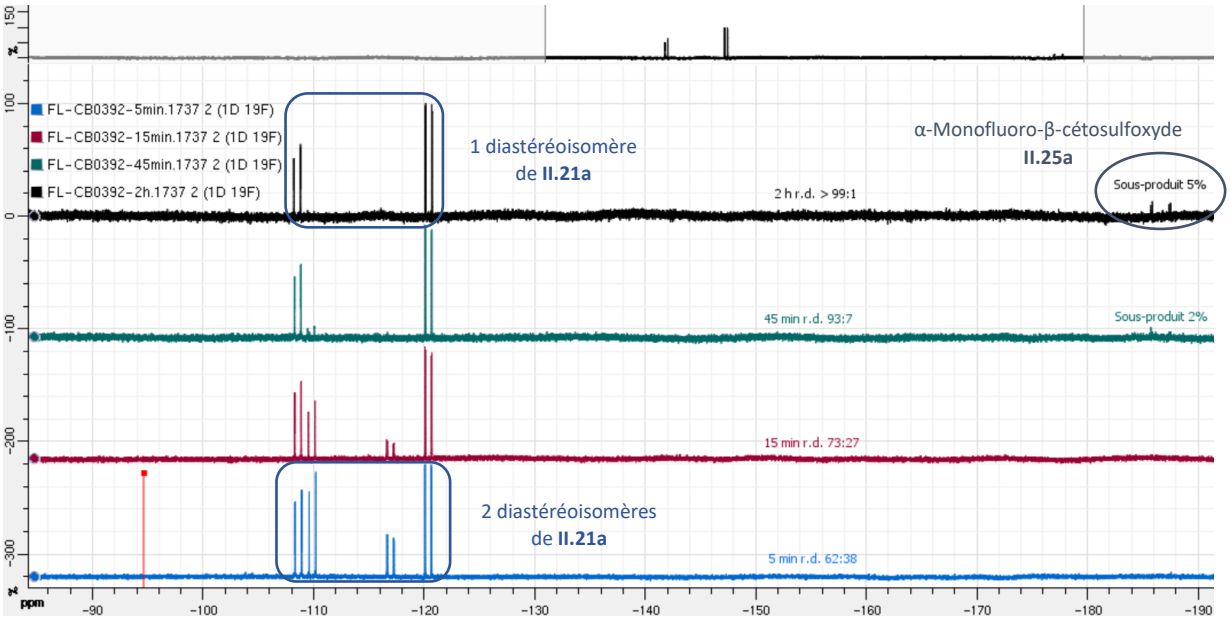
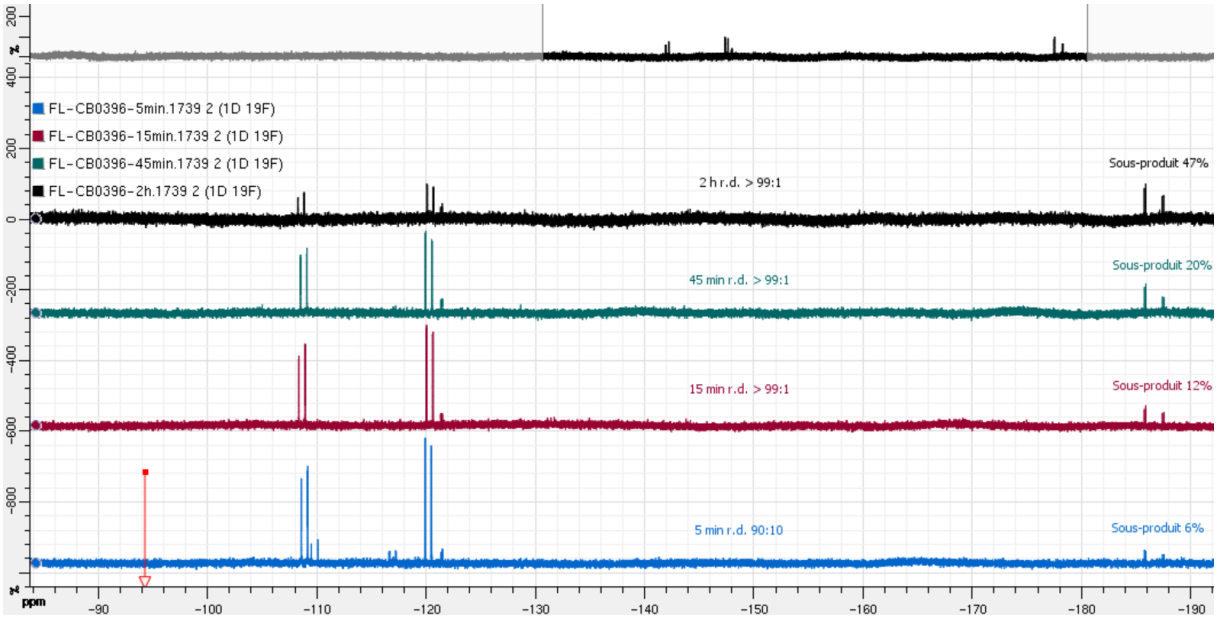


Schéma II.27 – Suivi réactionnel par RMN pour observer la formation et disparition des produits



Evolution des produits formés en fonction du temps avec deux équivalents de superbase à –30 °C



Evolution des produits formés en fonction du temps avec deux équivalents de superbase à 20 °C

utilisées. D'autre part, la présence des deux atomes de fluor, groupements inductifs attracteurs, rend le proton en α de l'alcool plus acide et par conséquent plus labile.

La première hypothèse concernant l'impact de la force de la base utilisée peut être appuyée par les résultats du ***Tableau II.9***. L'utilisation de bases moins fortes que P_4*t*-Bu ne semble en effet pas permettre de déprotoner le proton en α de l'alcool puisque les diastéréosélectivités obtenues sont modestes et que la formation d'α-monofluoro-β-cétosulfoxyde n'a pas été observée par RMN.

Deux tests ont été menés pour montrer le fondement de la seconde hypothèse, relative à l'impact des atomes de fluor et à l'acidité du proton en α de l'alcool. Dans un premier temps nous avons comparé les diastéréosélectivités obtenues en séries fluorée et non fluorée (***Figure II.10***). Le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.21a** a été obtenu avec une diastéréosélectivité totale, comme nous le savons déjà. En revanche un ratio diastéréoisomérique très modeste a été obtenu pour le β-hydroxysulfoxyde non fluoré **II.18a** (r.d. 48:52). Ceci pourrait suggérer que la présence des atomes de fluor rend l'attaque du proton plus aisée par la superbase en raison sa plus grande acidité et par conséquent, de son caractère plus labile.

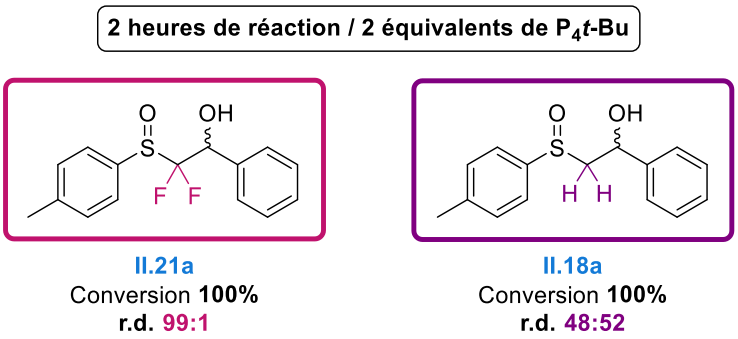


Figure II.10 – Influence de la présence de fluor sur la diastéréosélectivité

Nous avons ensuite étudié l'influence de la richesse électronique du noyau aromatique de l'aldéhyde sur l'évolution de la diastéréosélectivité de la réaction au cours du temps (***Schéma II.28***).

Pour le noyau aromatique porteur du groupement méthoxy, après un jour de réaction, nous sommes parvenus à obtenir un ratio diastéréoisomérique de 77:23 tandis que pour le substituant nitro, une parfaite diastéréosélectivité a été atteinte. Il semblerait donc qu'un groupement électroattracteur, capable d'appauvrir le noyau aromatique et donc d'augmenter l'acidité du proton en α de l'alcool, permette une attaque plus rapide de la superbase.

Ce serait donc l'association du pKa élevé de la superbase et de l'acidité accrue du proton en α de l'alcool en raison de la présence des atomes de fluor notamment qui contribuent à rendre la déprotonation possible et par conséquent la diastéréosélectivité de la synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés plus intéressante dans certains cas.

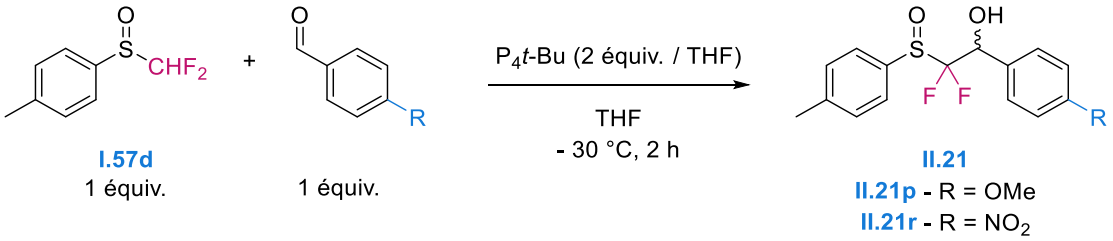
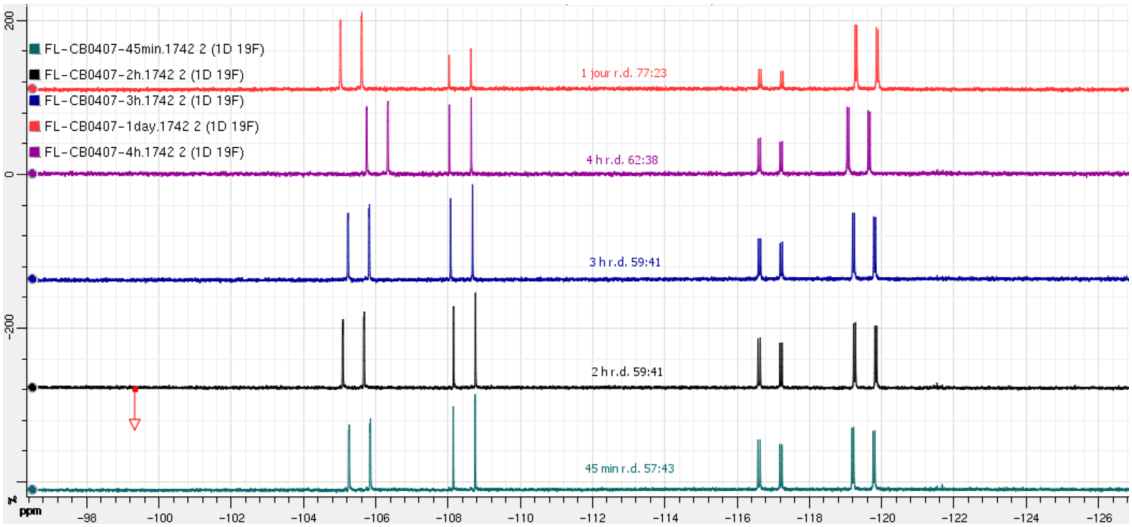
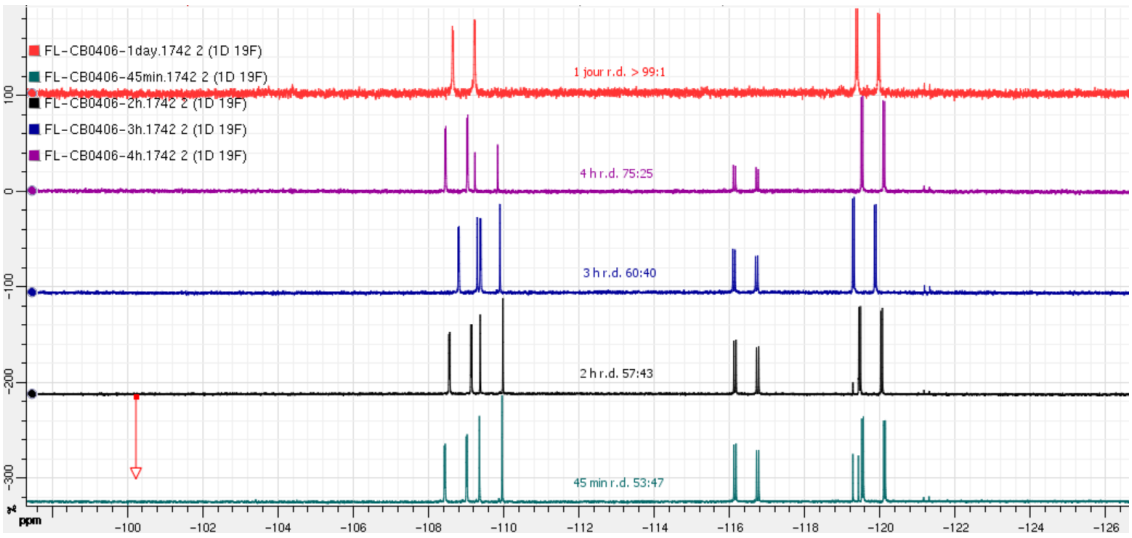


Schéma II.28 – Influence de la richesse électronique du noyau aromatique sur la diastéréosélectivité



Evolution du r.d. en fonction du temps avec un substituant électrodonneur en para (OMe)

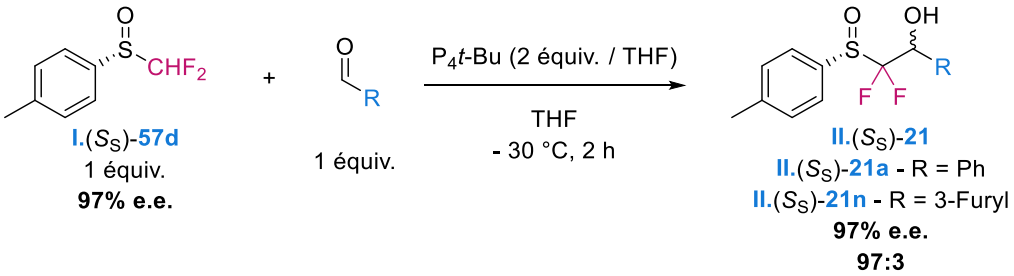


Evolution du r.d. en fonction du temps avec un substituant électroattracteur en para (NO_2)

E. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis

Une fois les conditions optimales déterminées et la série de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés synthétisée à partir du sulfoxyde racémique **I.57d**, nous avons souhaité effectuer la condensation en partant du sulfoxyde énantioenrichi **I.**(S_S)-**57d** pour valider notre stratégie et obtenir des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis (***Tableau II.13***).

Tableau II.13 – Excès énantiomériques et ratios diastéréoisomériques obtenus pour les β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés énantioenrichis II.(S_S)-21a et II.(S_S)-21n

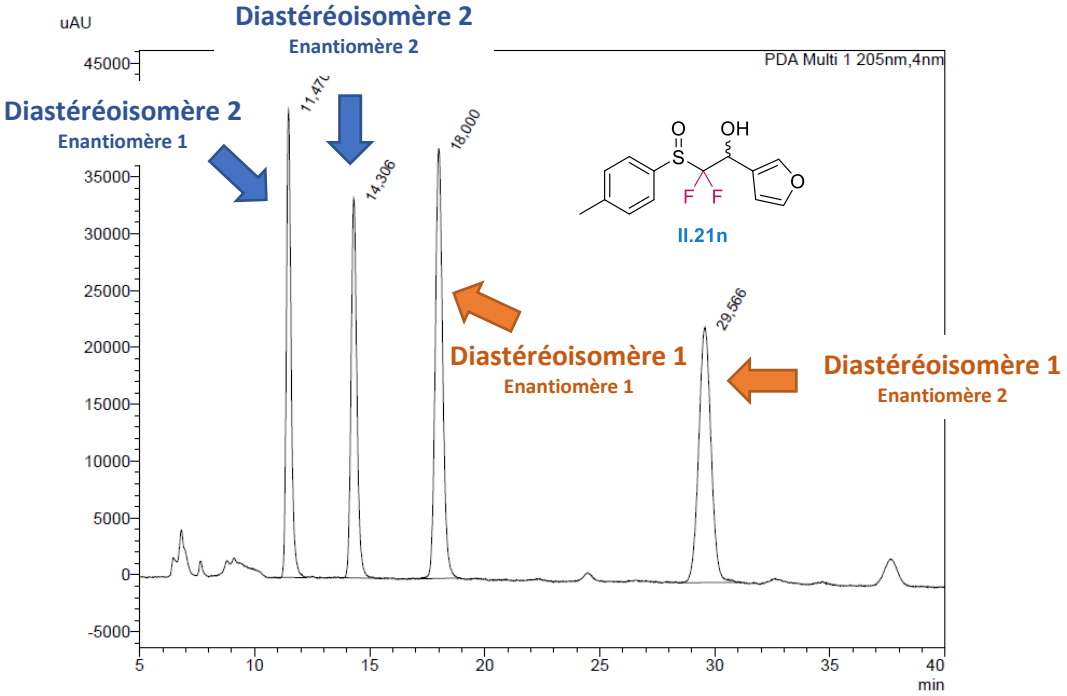


Entrée	R	Rendement	Excès énantiomérique II.(S_S)-21	Ratio diastéréoisomérique II.(S_S)-21
1	Ph	**43%**	**97%**	**97:3**
7	3-Furyl	**35%**	**97%**	**97:3**

Les dérivés phényl **II.**(S_S)-**21a** et 3-furyl **II.**(S_S)-**21n** furent obtenus avec des rendements modestes mais des excès énantiomériques et ratios diastéréoisomériques très intéressants. Une nouvelle fois, les ratios diastéréoisomériques furent déterminés par RMN du fluor puis des analyses HPLC permirent de confirmer ces résultats et de déterminer la pureté énantiomérique des deux échantillons (***Figure II.11*** et ***Figure II.12***).

F. Résumé de l'optimisation de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés

Les différentes stratégies ayant été utilisées pour optimiser la synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés **II.21** dans le but d'obtenir une diastéréosélectivité intéressante sont résumées dans la ***Figure II.13***.

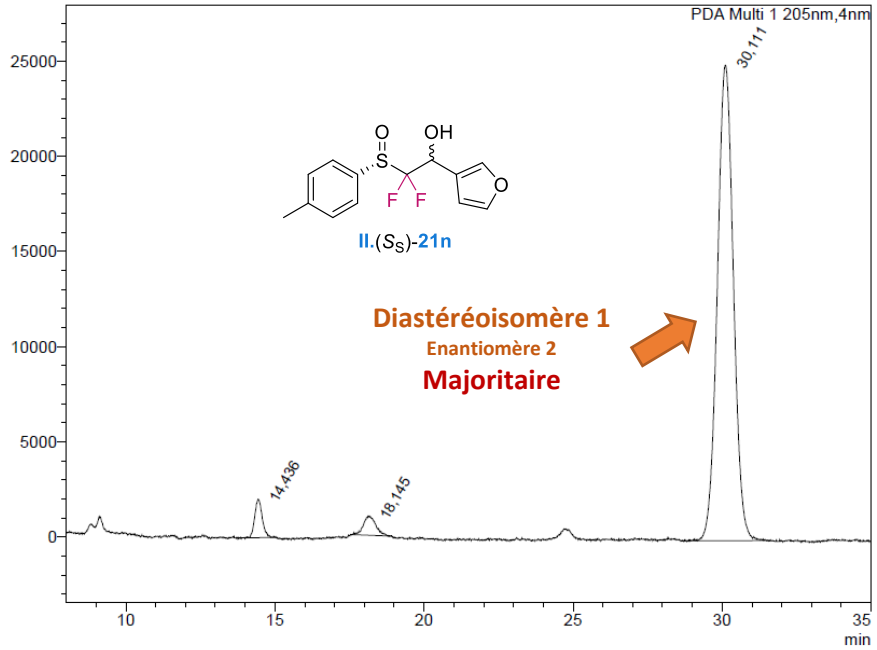


Peak Table

PDA Ch1 205nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)	Lambda max
1	11,470	587880	41069	20,564	--	--	205/249/655/485/420
2	14,306	588670	33361	20,592	0,247	6,792	205/249/655/485/581
3	18,000	845101	37813	29,562	0,569	7,069	205/251/655/485/581
4	29,566	837137	22464	29,283	1,578	14,865	205/251/655/486/421
Total		2858788	134707	100,000			

Figure II.11 – HPLC chirale pour le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré II.21n



Peak Table

PDA Ch1 205nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)	Lambda max
1	14,436	35474	2018	3,544	--	--	205/420/633/385/679
2	18,145	28823	1006	2,880	0,257	6,402	217/485/655
3	30,111	936558	24991	93,576	1,086	14,224	205/251/485/679
Total		1000855	28015	100,000			

Figure II.12 – HPLC chirale pour le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré II.(S_S)-21n

Au cours de ce projet, une seconde stratégie permettant d'accéder à ces β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés **II.21** a été étudiée. Cette dernière est présentée dans la section qui suit.

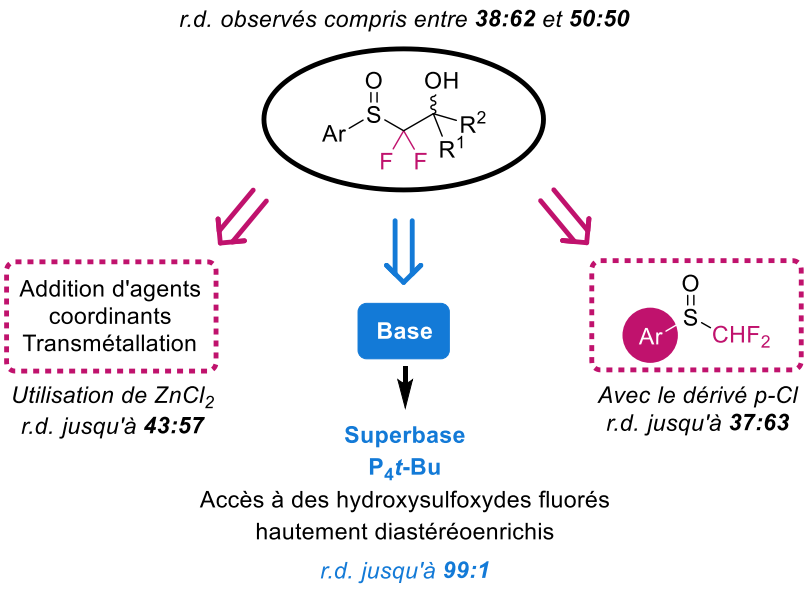


Figure II.13 – Résumé des stratégies utilisées pour augmenter la diastéréosélectivité de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés

3. Accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs

En parallèle de ces résultats, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier la diastéréosélectivité de la réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs. Dans le cas où, tout comme en série non fluorée, la diastéréosélectivité de la réaction serait élevée, cette stratégie constituerait une seconde méthode de choix pour l'accès à des β-hydroxysulfoxydes hautement énantioenrichis, permettant par la suite l'obtention d'alcools α,α-difluorés hautement énantioenrichis après séparation des diastéréoisomères générés et désulfinylation (***Schéma II.29***).

A. Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes non fluorés – Etat de l'art

L'étude de la stéréosélectivité de la réduction de β-cétosulfoxydes a été réalisée pour la première fois par le groupe de Cinquini en 1979.[171] Ils parvinrent à montrer que l'utilisation de $LiAlH_4$ ou de $NaBH_4$ comme agents de réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs permet d'obtenir les β-hydroxysulfoxydes correspondants avec des ratios diastéréoisomériques prometteurs (r.d. allant jusqu'à 83:17).

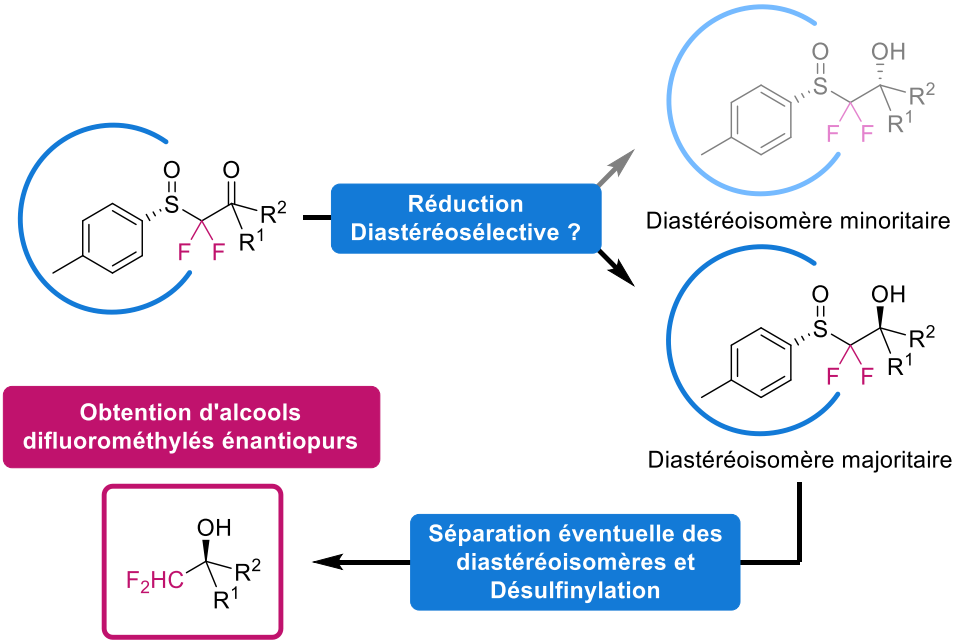


Schéma II.29 – Seconde stratégie permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis

Ce procédé diastéréosélectif a par la suite été examiné en détails par l'équipe du Professeur Solladié.[84, 174, 177, 223, 277-278] Ils constatèrent qu'en utilisant DIBAL en tant que réducteur, il est possible d'obtenir le β-hydroxysulfoxyde de configuration *anti* **II.**(R_S,*S*)-**18a**, par exemple, avec une excellente diastéréosélectivité (e.d. > 90%, ***Schéma II.30***).[84] De plus, ils remarquèrent que l'ajout d'un acide de Lewis tel que $ZnCl_2$ utilisé comme agent de chélation permet d'accéder majoritairement au diastéréoisomère de configuration opposée, en l'occurrence le composé *syn* **II.**(R_S,*R*)-**18a** dans le cas ou R = Ph.[173, 277]

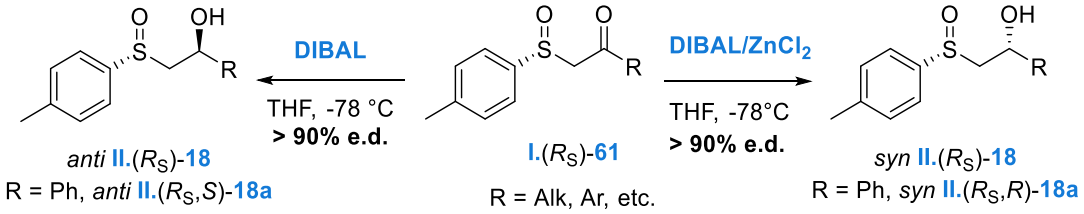


Schéma II.30 – Réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes énantiopurs par DIBAL ou DIBAL/$ZnCl_2$

L'étude conformationnelle des différents états de transition possibles a ensuite été réalisée afin de rationaliser la formation majoritaire de l'un ou l'autre des diastéréoisomères selon que DIBAL soit utilisé seul ou en présence de $ZnCl_2$.[174, 277]

a. Réduction par le DIBAL

Lors de l'utilisation du DIBAL seul, l'aluminium oxophile de l'agent réducteur est chélaté par les oxygènes du sulfoxyde et du carbonyle pour donner naissance à un état de transition à six centres. Cette coordination apporte l'assistance électrophile nécessaire à la réduction du carbonyle par l'hydrure.

Deux conformations sont alors envisageables : la première présente le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde en position pseudo-axiale (état de transition **II.26A**, ***Schéma II.31***) tandis que la seconde le porte en position pseudo-équatoriale (état de transition **II.26B**). La seconde conformation est plus favorable du fait du moindre encombrement stérique et de l'absence d'interactions 1,3-diaxiales. Il est donc possible d'obtenir majoritairement, après réduction intramoléculaire du carbonyle par l'hydrure, le composé *anti* **II.**(R_S)-**18**.[277]

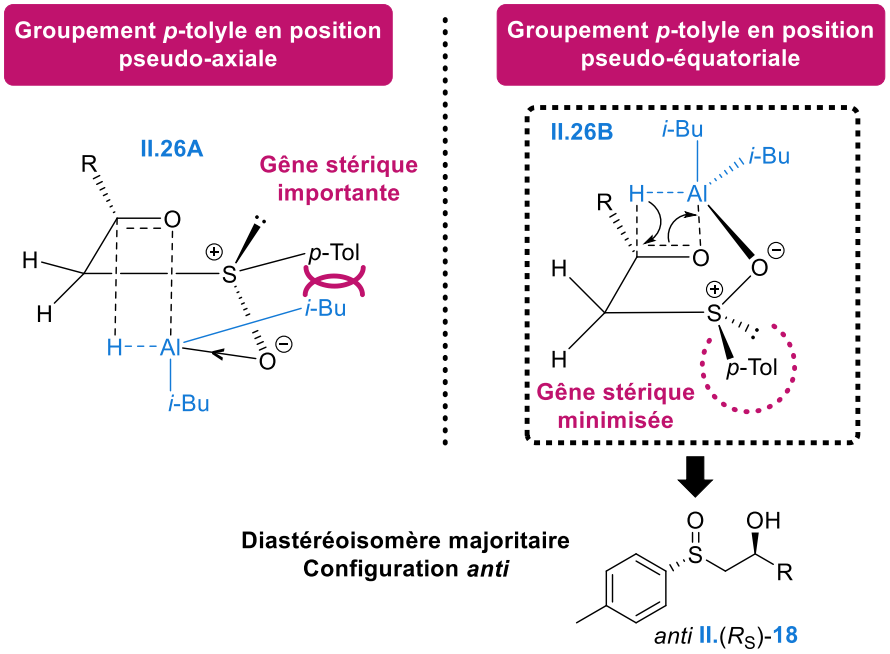


Schéma II.31 – Etats de transition envisagés pour la réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs par DIBAL

b. Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant

Lorsque $ZnCl_2$ est utilisé comme agent de chélation, c'est l'atome de zinc qui se coordine dans un premier temps aux atomes d'oxygène du sulfoxyde et du carbonyle pour donner deux conformations demi-chaise chélatées possibles (**II.26C** et **II.26D**, ***Schéma II.32***). Une nouvelle fois, la conformation privilégiée est celle portant le groupement *p*-tolyle en position pseudo-

équatoriale **II.26C**, plus stable que la conformation présentant le noyau aromatique en position pseudo-axiale **II.26D** pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment.[174, 277]

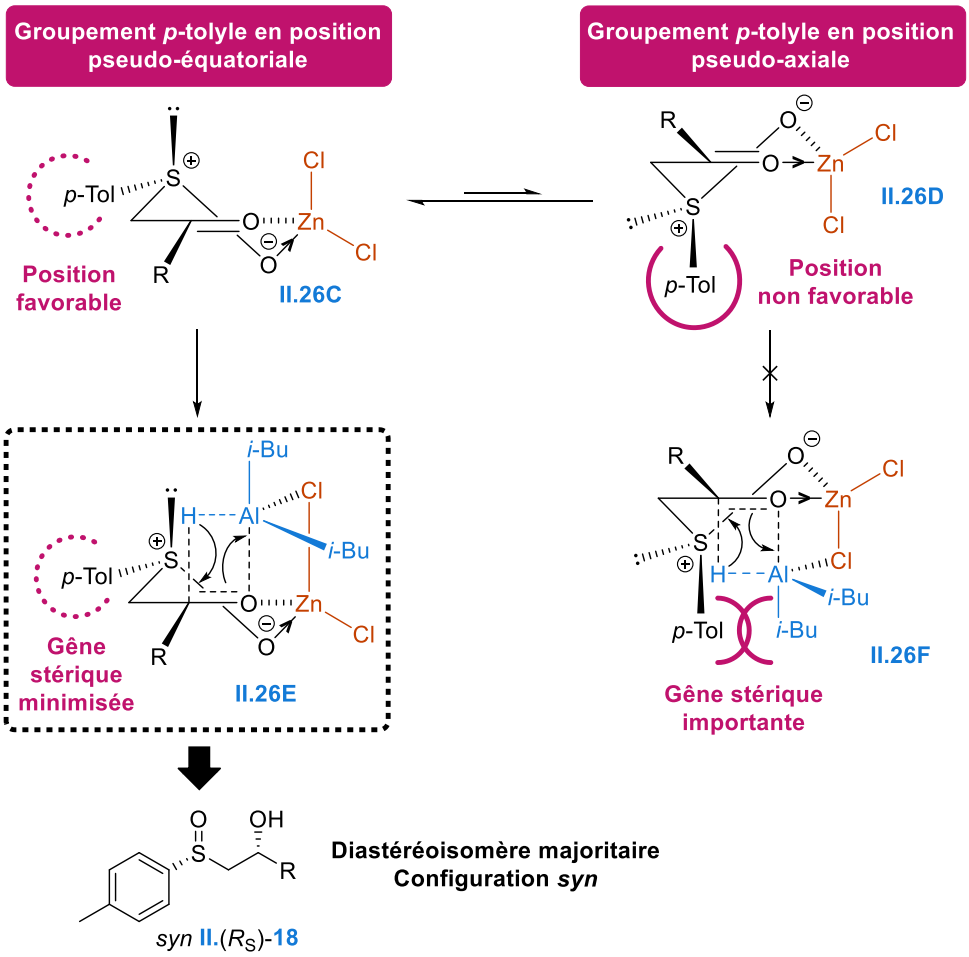


Schéma II.32 – Etats de transition envisagés pour la réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs par DIBAL/$ZnCl_2$

Dans un second temps, l'aluminium du DIBAL se complexe à la fois avec le chlore de $ZnCl_2$ situé en position pseudo-axiale et avec l'atome d'oxygène du dérivé carbonylé formant ainsi un composé bimétallique dont l'atome d'aluminium est hybridé dsp^3, centre d'une bipyramide à base trigonale. Encore une fois, seul un des deux états de transition ainsi générés est favorable puisqu'il porte le groupement *p*-tolyle en position pseudo-équatoriale (composé **II.26E**). L'autre état de transition, **II.26F**, est moins stabilisé en raison de la présence d'interactions stériques défavorables entre les groupes *p*-tolyle et *i*-butyle.

C'est par conséquent la conformation **II.26E** qui sera favorisée, permettant ainsi d'aboutir majoritairement, après attaque intramoléculaire du β-cétosulfoxyde **I.**(R_S)-**61** par l'hydrure, au β-hydroxysulfoxyde *syn* **II.**(R_S)-**18**.

L'études des spectres RMN des deux diastéréoisomères a révélé plusieurs éléments intéressants. Il a été constaté que, de façon générale, les protons méthyléniques en α du sulfoxyde des deux diastéréoisomères sortent sous la forme de systèmes AB d'ABX avec des constantes de couplage différentes selon que la configuration *syn* ou *anti* est observée.[279-280] Dans le cas du diastéréoisomère *syn* **II.**(R_S)-**18**, un $\Delta\nu_{AB}$ proche de 30 Hz est généralement mesuré alors que pour le diastéréoisomère *anti* **II.**(R_S)-**18**, cette valeur est bien plus élevée ($\Delta\nu_{AB}$ ~ 70 Hz).

Cette stratégie constitue une méthode de choix pour la synthèse de β-hydroxysulfoxydes énantiopurs puisque la diastéréosélectivité de la réduction est modulable et permet d'obtenir majoritairement l'un ou l'autre des diastéréoisomères en fonction du système réducteur utilisé (DIBAL seul ou DIBAL/$ZnCl_2$). Cette méthode a par conséquent été utilisée à de nombreuses reprises au cours de la synthèse asymétrique de divers produits naturels optiquement purs, parmi lesquels l'isobretonine A **II.27**[281] ou encore la macrolactine A **II.28** (***Figure II.14***).[282]

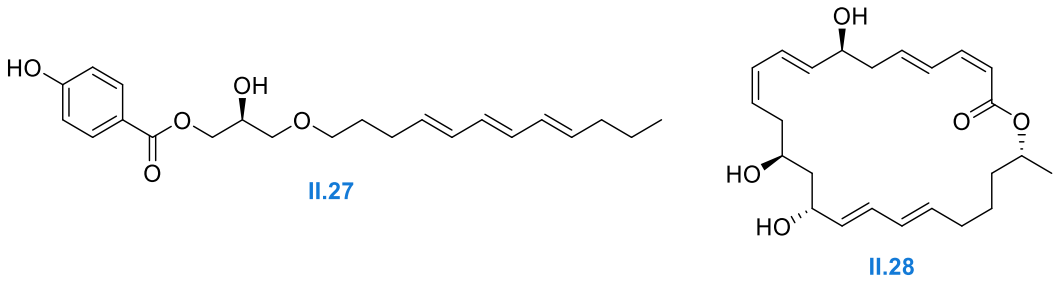


Figure II.14 – Produits naturels dont la synthèse inclut une étape de réduction diastéréosélective d'un β-cétosulfoxyde

B. Réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés

Inspirés par ces résultats et ayant toujours l'objectif d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs, nous avons souhaité tester cette réaction sur des composés α,α-difluorés cette fois-ci.

a. Accès à un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré

Dans un premier temps, nous avons décidé d'oxyder le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.**(S_S)-**21a** en présence de dichromate de pyridinium afin d'obtenir le β-cétosulfoxyde α,α-difluoré correspondant hautement énantioenrichi **I.**(S_S)-**63a** (***Schéma II.33***).

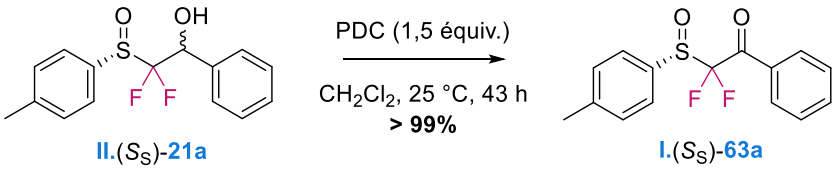


Schéma II.33 – Obtention d'un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré hautement énantioenrichi par oxydation du β-hydroxysulfoxyde énantioenrichi correspondant

b. Essai préliminaire de réduction par DIBAL

Ce β-cétosulfoxyde α,α-difluoré a ensuite été réduit en présence de DIBAL. A notre grande satisfaction, le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré **II.**(S_S,*S*)-**21a** a alors été obtenu avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité quasi-totale, déterminée par RMN du fluor (***Schéma II.34***).

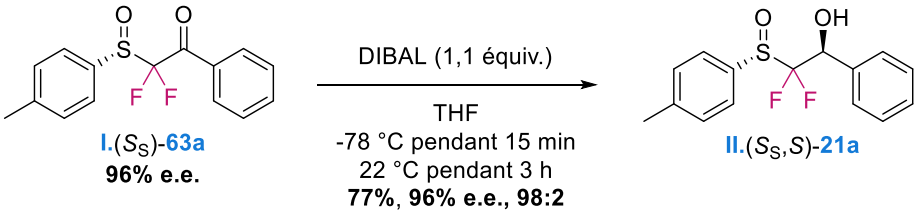


Schéma II.34 – Réduction diastéréosélective d'un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré

Une structure radio-cristallographique du composé **II.**(S_S,*S*)-**21a** a par ailleurs permis de confirmer la configuration *anti* de cette espèce, tout comme observé en série non fluorée dans le cas de la réduction en présence de DIBAL (***Figure II.15***).

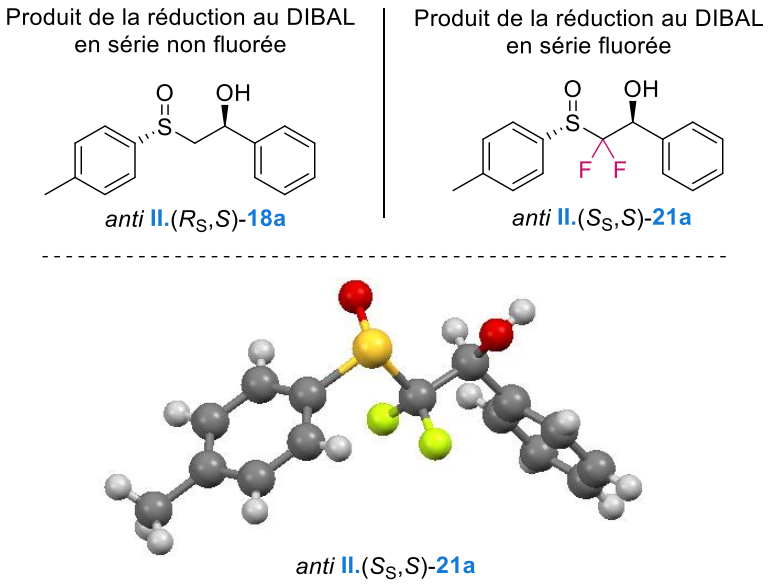


Figure II.15 – Diastéréoisomères majoritaires obtenus par réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs par DIBAL et structure radio-cristallographique de II.(S_S,S)-21a

Cette information incite fortement à penser que l'état de transition privilégié dans le cas de la réduction de ce β-cétosulfoxyde est similaire à celui obtenu en série non fluorée (***Figure II.16***). Il semblerait donc que la présence des deux atomes de fluor ait peu d'influence sur les différents états de transition envisageables.

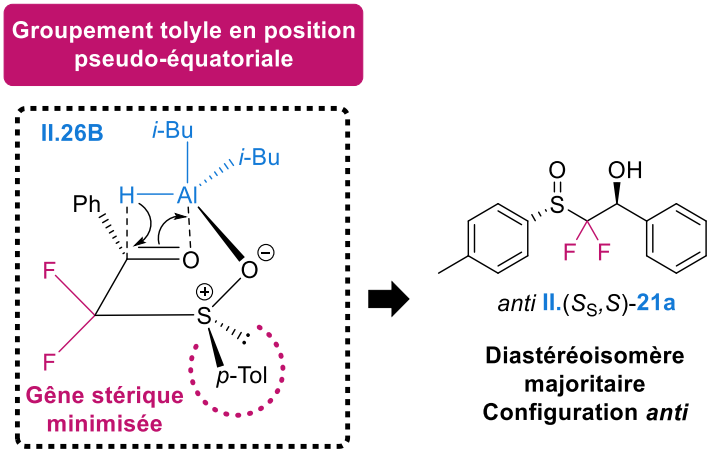


Figure II.16 – Etat de transition privilégié supposé pour la réduction du β-cétosulfoxyde α,α-difluoré I.(S_S)-63a

L'analyse des systèmes ABX des deux diastéréoisomères observés en RMN du fluor apporte des informations supplémentaires. Pour rappel, dans le cas des diastéréoisomères non fluorés, l'analyse des spectres RMN du proton montre que le $\Delta\nu_{AB}$ associé aux protons en α du sulfoxyde de l'isomère *anti* est toujours supérieur au $\Delta\nu_{AB}$ des protons méthyléniques du diastéréoisomère *syn*. En revanche, nous avons observé que, dans le cas des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés, la RMN du fluor montre que le $\Delta\nu_{AB}$ correspondant aux fluors de l'espèce de configuration *anti* **II.**(S_S,*S*)-**21a** est inférieur à celui de l'espèce *syn*.

De plus, il a été constaté que :

- la constante de couplage $J_{AB} = J_{F1\text{-}F2}$ de l'espèce *syn* est légèrement inférieure à celle de l'espèce anti,

- la constante de couplage $J_{AX} = J_{H\text{-}F1}$ de l'espèce *syn* est supérieure à celle de l'espèce *anti* (cette dernière étant égale à zéro dans le cas du dérivé *anti* **II.**(S_S,*S*)-**21a**),

- la constante de couplage $J_{BX} = J_{H\text{-}F2}$ de l'espèce *syn* est inférieure à celle de l'espèce *anti*.

Ces remarques peuvent être généralisées à tous les diastéréoisomères précédemment synthétisés par condensation de l'anion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d** sur des aldéhydes en présence de P_4*t*-Bu. Dans ce cas-là, c'est l'espèce *syn* qui est obtenue

majoritairement. Malheureusement, nous ne connaissons pas à ce jour la raison pour laquelle cette espèce est obtenue majoritairement dans ce cas-là.

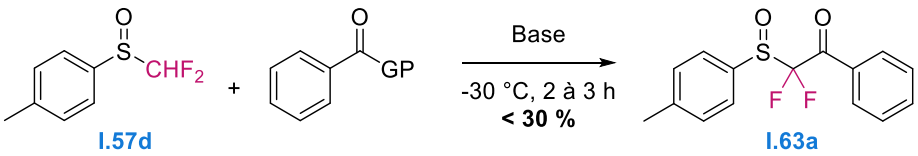
La réduction du β-cétosulfoxyde **I.**(S_S)-**63a** étant diastéréosélective, nous avons décidé de travailler sur le développement d'une voie d'accès plus directe à ces produits de départ avant d'envisager étendre cette réaction à d'autres composés. Comme précédemment, nous avons utilisé dans un premier temps les dérivés sulfinylés racémiques pour l'optimisation de cette synthèse.

c. Autres voies d'accès à des β-cétosulfoxydes α,α-difluorés

i. Réactions de condensation

Travail effectué en collaboration avec Maria F. Céspedes Dávila

Cette optimisation s'est cependant avérée plus difficile que prévu. Inspirés par les méthodes usuelles de synthèse de β-cétosulfoxydes non fluorés,[171] nous avons commencé par essayer de condenser l'anion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.57d** sur différents électrophiles tels que des esters, des chlorures d'acyles ou encore des anhydrides en présence de différentes bases (***Schéma II.35***). Malheureusement, aucune de ces réactions ne s'est avérée très efficace puisque seuls 30 % de conversion ont été obtenus dans le meilleur cas pour l'accès au β-cétosulfoxyde **I.63a** (utilisation de P_4*t*-Bu sur le chlorure de benzoyle).



GP = -OEt, -Cl, -OCOPh, etc.
Base = LiHMDS, KHMDS, LDA, P_4*t*-Bu, BuLi, etc.

Schéma II.35 – Essais réalisés pour accéder à un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré par condensation du sulfoxyde α,α-difluorométhylé I.57d sur différents électrophiles

ii. Réduction d'un ester ou d'un amide de Weinreb en cétone

Plusieurs autres voies de synthèse de ces β-cétosulfoxydes ont été envisagées. Il a été décidé de faire réagir différents organomagnésiens ou organolithiens sur le sulfinylester **I.56d** ainsi que sur le sulfinylamide **II.31**.

Il est connu que l'addition de réactifs organométalliques sur des chlorures d'acyle ou sur des esters mène essentiellement à des alcools tertiaires.[283] Ceci est dû à la forte propension qu'ont

ces espèces nucléophiles à s'additionner sur les cétones intermédiaires formées (***Schéma II.36***). Certaines méthodes ont été développées pour lutter contre ce problème.[284-287] Cependant, elles requièrent généralement l'utilisation stœchiométrique voire sub-stœchiométrique du dérivé magnésié ou lithié à des températures de réaction relativement basses.

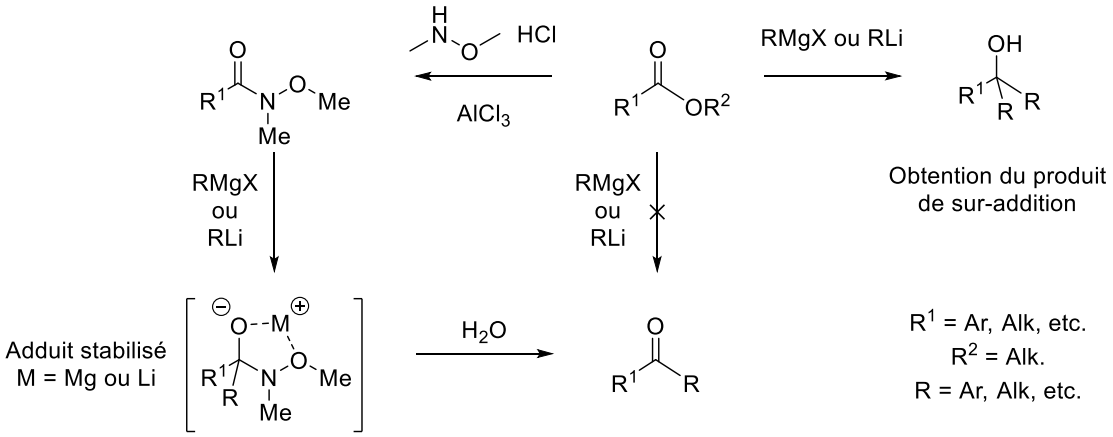


Schéma II.36 – Réduction d'esters ou d'amides de Weinreb par des dérivés magnésiés et lithiés

Nous avons tout de même souhaité tester l'addition de différents organomagnésiens et organolithiens sur le sulfinylester **I.56d**. Une compétition entre les deux électrophiles (le sulfoxyde et l'ester) est dans ce cas de figure envisageable. Le dérivé organométallique a effectivement le choix entre l'attaque du carbonyle et l'échange sulfoxyde/métal. Nous avons testé cette réaction en imaginant qu'après potentielle réaction du dérivé organométallique sur la fonction ester, une chélation du métal (Li ou Mg) entre les oxygènes du sulfoxyde et de l'alcoolate intermédiaire serait possible (***Schéma II.38***). Cette chélation pourrait ainsi potentiellement stabiliser le sulfinyl alcoolate intermédiaire et éviter toute réaction de sur-addition.

La formation de la cétone attendue **I.63** ou même de l'alcool tertiaire **II.29** n'a pas été observée (***Schéma II.37***). Cependant, nous avons pu isoler les sulfoxydes **I.49a** et **II.30** témoignant de l'attaque privilégiée des dérivés organométalliques sur l'atome de soufre et non au niveau de l'ester comme cela avait été envisagé.

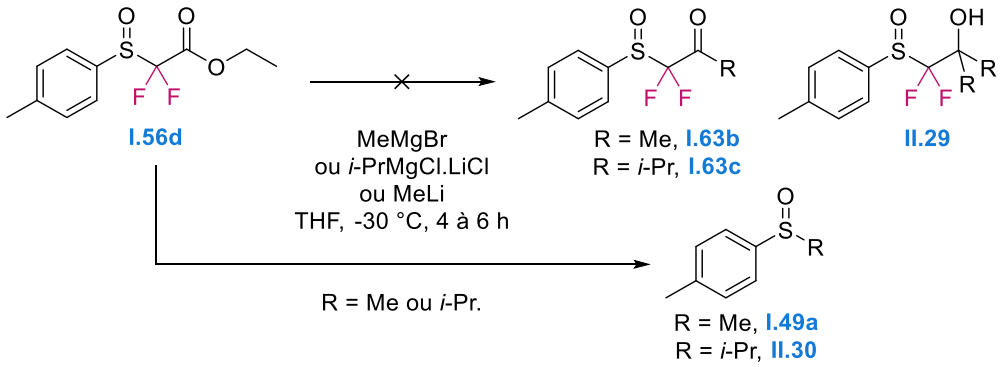


Schéma II.37 – Essais de réduction du sulfinylester α,α-difluoré I.56d en β-cétosulfoxyde α,α-difluoré I.63

Il semblerait donc que la fonction sulfoxyde soit dans ce cas-là plus électrophile que la fonction carbonylée et que l'échange sulfoxyde-métal soit favorisé en raison de la formation d'un anion très stabilisé par la présence des deux atomes de fluor et celle du groupement ester (***Schéma II.38***).

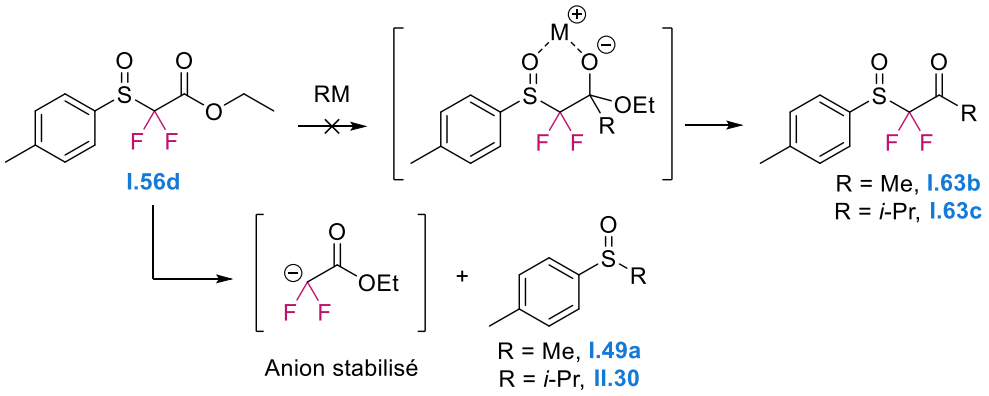


Schéma II.38 – Réactivité envisagée et piste pour expliquer la réactivité observée

Pour s'affranchir des potentielles réactions de sur-addition des dérivés organométalliques sur les cétones intermédiaires, il est possible d'utiliser en tant que réactif carbonylé de départ un amide de Weinreb (***Schéma II.36***).[288-289] Après dérivation de l'ester en amide, et réaction de cette espèce nouvellement formée avec un premier équivalent du dérivé organométallique, un adduit lithié ou magnésié stabilisé est généré grâce à la présence du groupement méthoxy, empêchant ainsi l'attaque d'un second équivalent du réactif nucléophile sur la cétone attendue. Après traitement aqueux, il est alors possible d'obtenir la cétone désirée. Cette stratégie a également été testée sur nos composés fluorés.

Le sulfinylester **I.56d** a tout d'abord été converti en amide de Weinreb **II.31** en utilisant une hydroxylamine en présence de chlorure d'aluminium (III) (***Schéma II.39***). Malheureusement, nous

avons ensuite constaté une nouvelle fois la formation du sulfoxyde **I.49a** attestant de l'attaque du dérivé magnésié MeMgBr sur la fonction sulfoxyde du composé **II.31**. De nouveau, aucune trace du β-cétosulfoxyde **I.63a** n'a été observée.

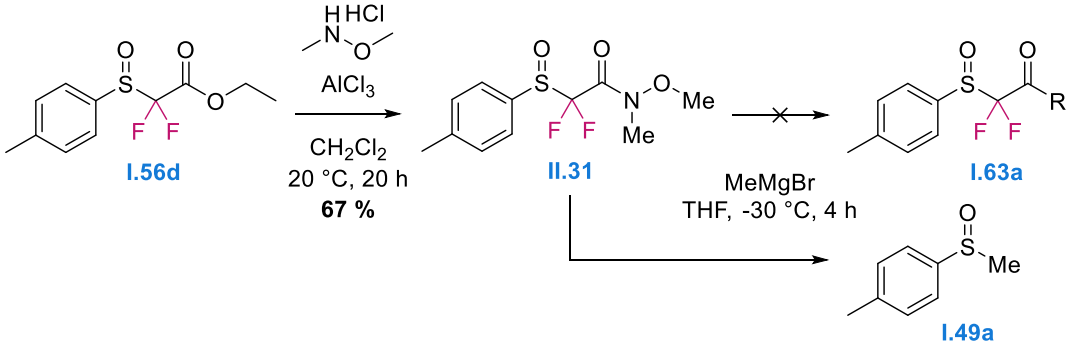


Schéma II.39 – Essais de réduction du sulfinylamide α,α-difluoré I.56d en β-cétosulfoxydes α,α-difluorés I.63a

iii. Réaction de type Reformatsky

Nous avons ensuite essayé de synthétiser le β-cétosulfoxyde **I.63a** à partir d'un organozincique difluoré généré *in situ* en présence de la sulfinyloxazolidinone **II.32** (***Schéma II.40***). Malheureusement, aucune conversion n'a été observée.

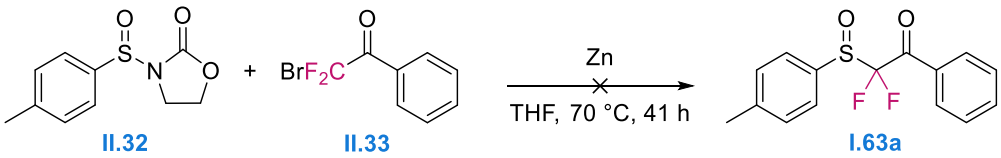


Schéma II.40 – Réaction de type Reformatsky pour l'accès à des β-cétosulfoxyde α,α-difluoré

iv. Fluoration de β-cétosulfoxydes

Travail effectué en collaboration avec Maria F. Céspedes Dávila

Comme évoqué dans le deuxième chapitre, Bravo et ses collaborateurs ont travaillé sur la mono-fluoration de β-cétosulfoxydes énantiopurs.[181] Ils ont constaté au cours de leurs essais la formation du β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.**(S_S)-**63a** comme produit secondaire.

Partant de ces résultats, nous avons donc essayé dans un premier temps de difluorer le β-cétosulfoxyde racémique **I.61a** avec deux équivalents d'agent de fluoration (***Schéma II.41***). Le β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.63a** a alors été obtenu avec 73% de rendement.

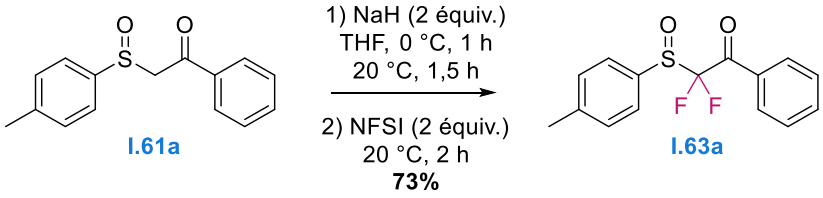


Schéma II.41 – Essai de difluoration d'un β-cétosulfoxyde racémique

Plusieurs essais de fluoration ont alors été réalisés sur le β-cétosulfoxyde énantiopur **I.**(S_S)-**61a**, synthétisé en deux étapes à partir du sulfinate de menthyle **I.**(S_S)-**35**, dans le but d'obtenir le β-cétosulfoxyde α,α-difluoré **I.63a** avec le meilleur rendement possible (***Schéma II.42***). Différentes bases ont été testées parmi lesquelles NaH, NEt_3, KHMDS ou encore LDA, et NFSI ou Selectfluor® ont été utilisés comme agents de fluoration électrophiles. Tout comme Bravo,[181] nous nous sommes alors aperçus de la formation de l'α-monofluoro-β-cétosulfoxyde **I.**(S_S)-**62a**, ainsi que du *p*-tolyl sulfoxyde α,α-difluorométhylé **I.**(S_S)-**57d**. La formation de ce sous-produit proviendrait selon nous d'une réaction de type retro-Claisen sur le composé **I.**(S_S)-**63a**. L'optimisation de cette réaction ainsi que la synthèse de différents β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs par cette méthode sont actuellement en cours au sein de notre équipe.

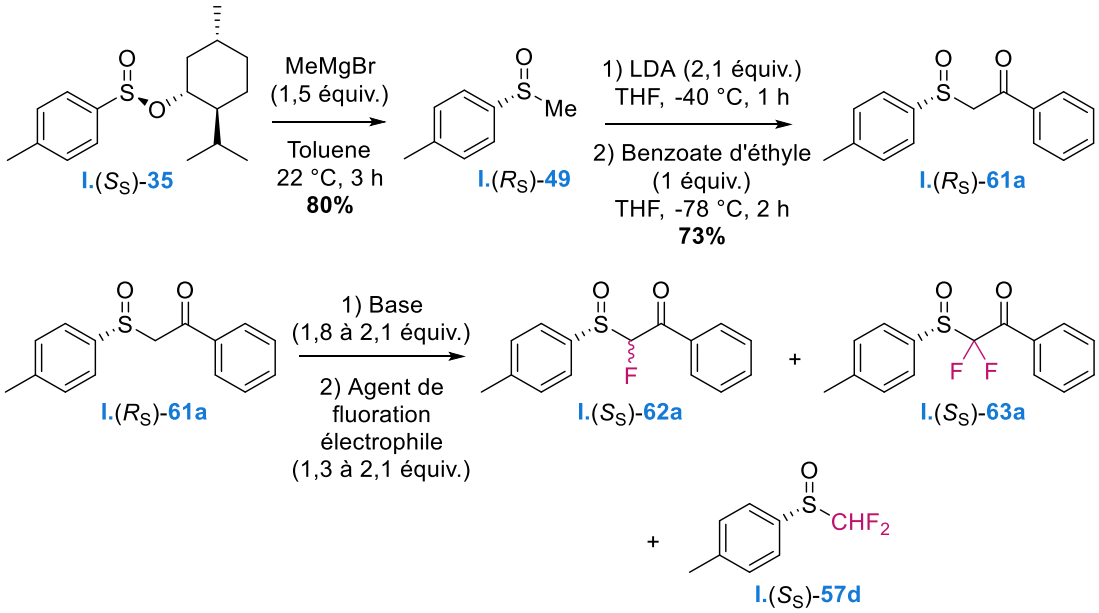


Schéma II.42 – Essais de difluoration d'un β-cétosulfoxyde énantiopur

C. Conclusions et perspectives

Deux voies de synthèse différentes permettent donc d'accéder à des β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs. Il est possible de les obtenir par oxydation des β-hydroxysulfoxydes énantiopurs précédemment obtenus en utilisant du PDC ou en effectuant la fluoration directe de

β-cétosulfoxydes énantiopurs. Nous travaillons actuellement à l'optimisation de cette seconde stratégie.

Nous avons également montré que la réduction des β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs en utilisant DIBAL comme agent réducteur est diastéréosélective, tout comme en série non fluorée. Il semblerait également que l'état de transition permettant d'accéder aux β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés de configuration *anti*, en partant du β-cétosulfoxyde de configuration (S_S), soit similaire à celui observé dans le cas des β-cétosulfoxydes non fluorés de configuration (R_S).

La suite de ce projet s'intéressera à la réduction de différents β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs en présence de DIBAL. Il sera également intéressant d'étudier l'impact de la combinaison DIBAL/$ZnCl_2$ sur la diastéréosélectivité de la réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs pour voir s'il est possible d'obtenir, tout comme en série non fluorée, le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré de configuration *syn*.

Nous avons donc montré dans les premières parties de ce chapitre, qu'il est possible de synthétiser des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par deux méthodes distinctes en utilisant un sulfoxyde comme auxiliaire chiral. La première stratégie consiste à faire réagir le *p*-tolyl sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur **I.**(S_S)-**57d** avec différents dérivés carbonylés en présence de P_4*t*-Bu tandis que la seconde implique une étape de réduction diastéréosélective de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs. Ces deux méthodes sont complémentaires puisqu'elles permettent d'aboutir aux deux diastéréoisomères de configurations opposées (*cf.* composé **II.21a** obtenu sous la forme *syn* par la première méthode et sous la forme *anti* par la seconde). Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons à l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis, obtenus après réaction de désulfinylation des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés précédemment synthétisés ou désulfonylation après oxydation préalable de ces composés en β-hydroxysulfones α,α-difluorées.

4. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis

A. Etat de l'art des réactions de désulfinylation et désulfonylation

Comme évoqué précédemment, les sulfoxydes sont employés de manière récurrente en tant qu'auxiliaires chiraux dans le but d'accéder à divers composés énantioenrichis. Une fois leur tâche accomplie, il est possible de rompre la liaison carbone-soufre avec rétention de

configuration des centres stéréogènes nouvellement formés afin d'obtenir les composés énantioenrichis souhaités.

Plusieurs stratégies efficaces ont été décrites dans la littérature. Les techniques les plus couramment employées, parmi lesquelles des réactions de désulfinylation et désulfonylation permettant la rupture de la liaison C-S, sont décrites succinctement dans le paragraphe qui suit. Pour chaque méthode, une sélection d'exemples de la littérature sera présentée.

a. Désulfinylation en série non fluorée

i. Amalgame au mercure

L'amalgame Al/Hg a été fréquemment utilisé dans des réactions de désulfinylation par transfert mono-électronique (***Schéma II.43***).[161, 290-291]

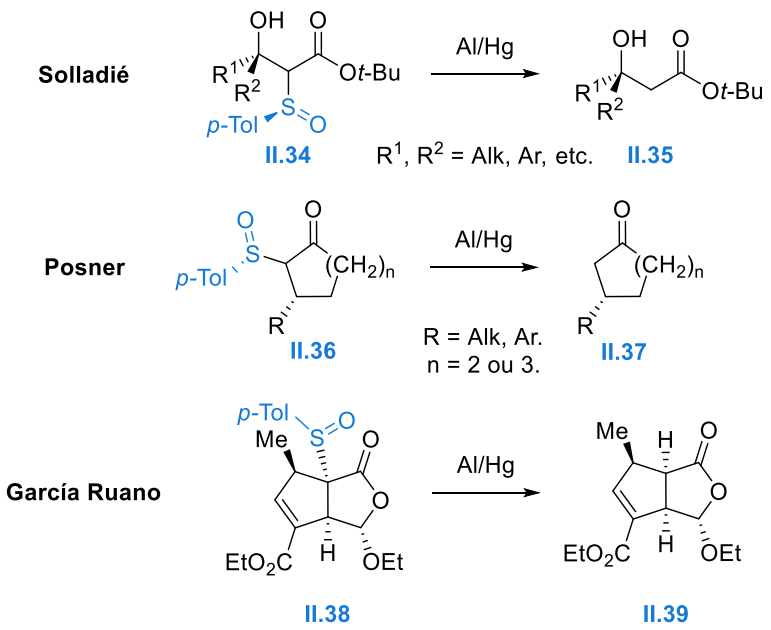


Schéma II.43 – Exemples de désulfinylation en présence de l'amalgame Al/Hg

Il en est de même pour l'amalgame Na/Hg qui permet également d'obtenir, en présence de Na_2HPO_4, les composés désulfinylés attendus avec rétention de configuration (***Schéma II.44***).[292-293]

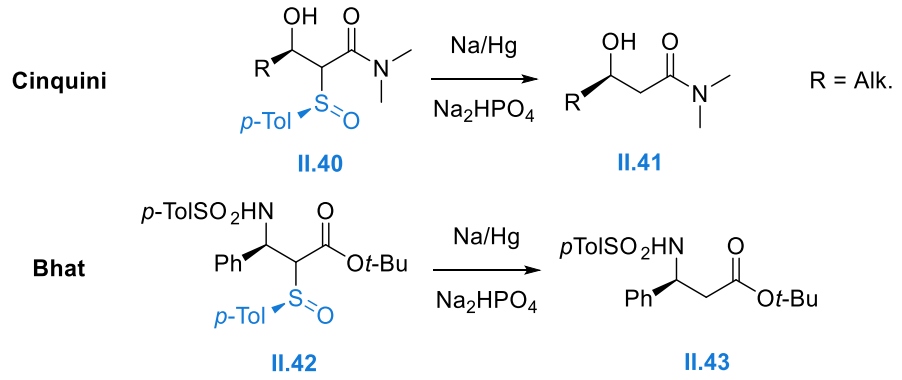


Schéma II.44 – Exemples de désulfinylation en présence de l'amalgame Na/Hg

La désulfinylation réductrice utilisant des amalgames métalliques est une méthode efficace fréquemment employée pour cliver la liaison carbone-soufre. Cette stratégie requiert cependant l'emploi de quantités non négligeables de mercure, composé toxique et relativement coûteux. D'autres méthodes ont donc été développées au cours des dernières décennies, afin de s'affranchir de son utilisation.

ii. Nickel de Raney

Le nickel de Raney est également fréquemment utilisé pour la scission de la liaison carbone-soufre (***Schéma II.45***).[84, 278-279, 294-296] Cependant, l'épimérisation d'alcools secondaires a parfois été observée en utilisant ce métal.[297]

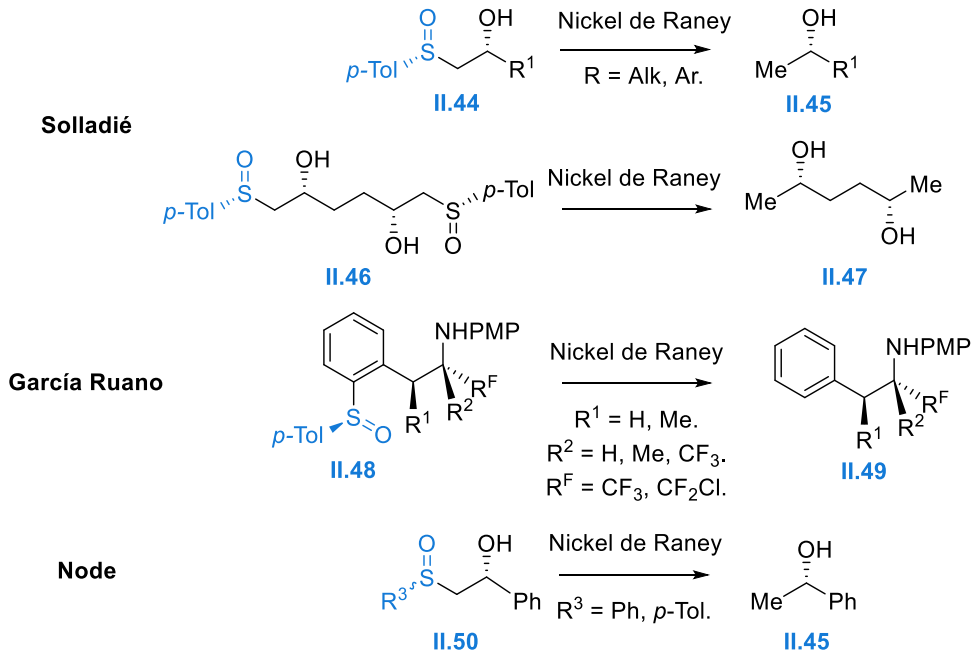


Schéma II.45 – Exemples de désulfinylation en présence de nickel de Raney

Différentes stratégies ont alors été envisagées pour permettre la rétention de configuration au niveau du centre stéréogène, l'alcool secondaire en l'occurrence, au cours de la désulfinylation. Pour éviter cette racémisation indésirable, il est notamment possible d'ajouter une source d'hydrogène telle que l'hypophosphite de sodium en présence d'une solution tampon à pH = 5.2.[85]

iii. Organolithiens

Divers lithiens ont également été utilisés dans des réactions de désulfinylation par échange sulfoxyde-métal et permettent d'accéder à des composés hautement énantioenrichis (***Schéma II.46***).[298-300]

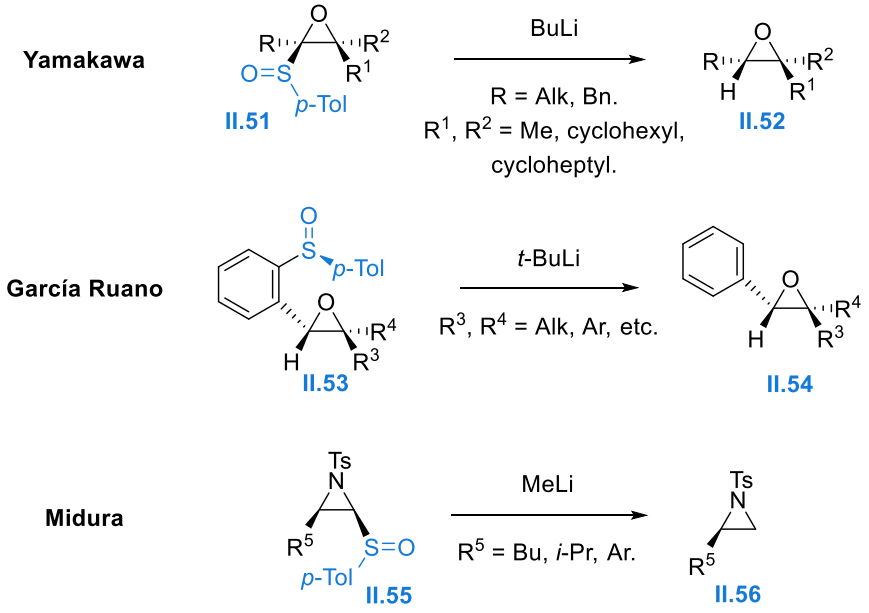


Schéma II.46 – Exemples de désulfinylation en présence de divers dérivés lithiés

iv. Organomagnésiens

Le clivage d'un sulfoxyde est également possible si on utilise un organomagnésien (***Schéma II. 47***). Cette stratégie a notamment été utilisée par le groupe de Naso.[301]

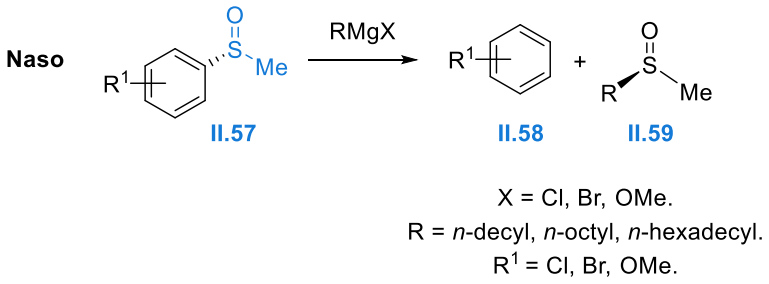


Schéma II. 47 – Exemple de désulfinylation en présence de divers organomagnésiens

v. Phénylsilane

Le groupe de Midura est récemment parvenu à obtenir des cyclopropanes avec de bonnes sélectivités après désulfinylation de différents composés sulfinylés en présence de phénylsilane et d'hydroxyde de potassium (***Schéma II.48***).[302]

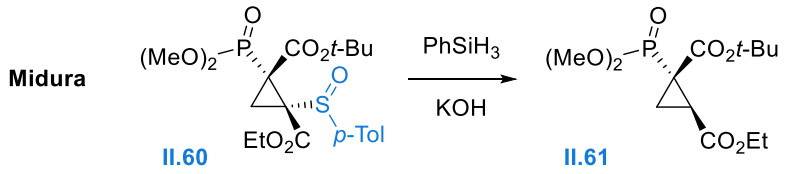


Schéma II.48 – Exemple de désulfinylation en présence de phénylsilane

b. Désulfonylation en série non fluorée

Le clivage réducteur de la liaison C-SO_2 peut s'effectuer par voie chimique, électrochimique ou photochimique. Nous nous intéresserons dans les paragraphes qui suivent à différentes voies chimiques incluant pour la plupart des mécanismes à transferts mono-électroniques.

i. Amalgame au mercure

Le clivage du groupement sulfonyle est dans la grande majorité des cas réalisé par réaction de désulfonylation réductrice en présence d'un amalgame métallique, notamment Al/Hg ou Na/Hg. Ces conditions de réaction étant relativement basiques, elles sont en général combinées à l'utilisation de solution tampon à pH acide (proche de 5). Plusieurs exemples de désulfonylation en présence d'amalgames Na/Hg[213, 216, 303-305] ou Al/Hg,[306-308] notamment utilisés au cours de la synthèse totale de diverses molécules, sont donnés dans le ***Schéma II.49*** et dans le ***Schéma II.50***.

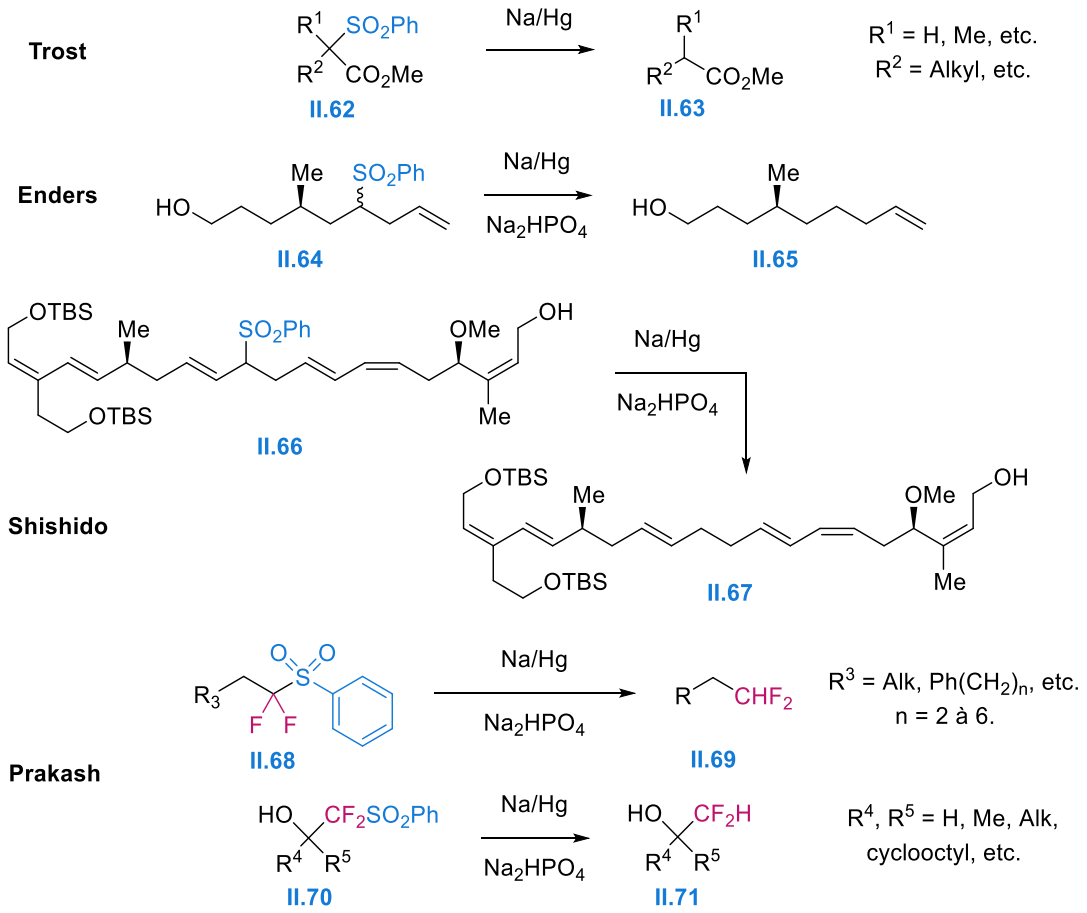


Schéma II.49 – Exemples de désulfonylation en présence de l'amalgame Na/Hg

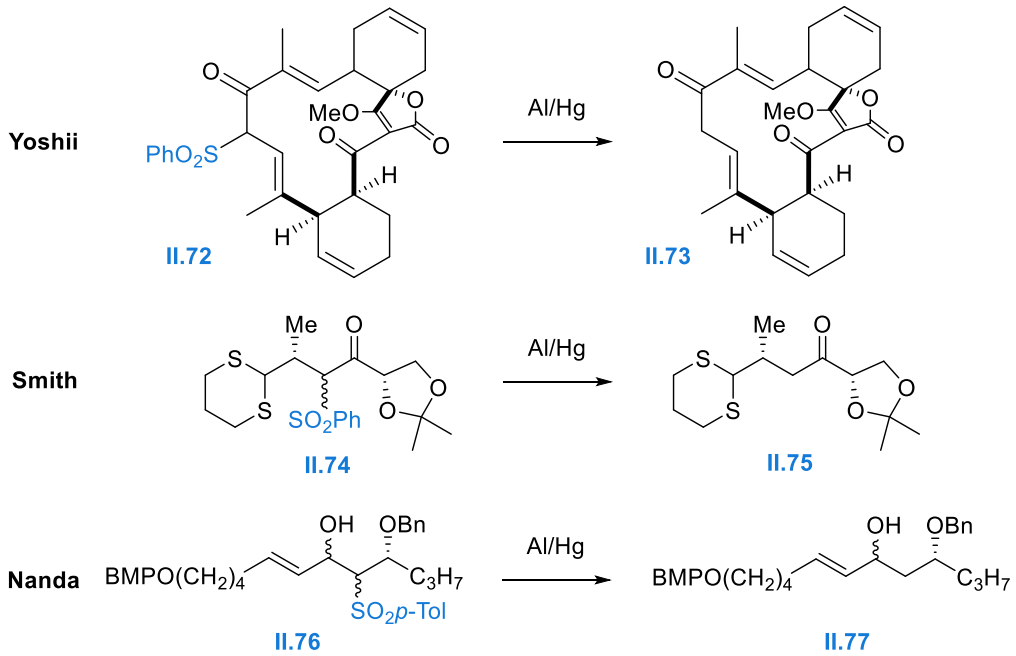


Schéma II.50 – Exemples de désulfonylation en présence de l'amalgame Al/Hg

ii. SmI_2

Au cours des dernières années, SmI_2 est devenu un réactif de choix utilisé dans des réactions de désulfonylation réductrices par transfert mono-électronique (***Schéma II.51***).[309-310]

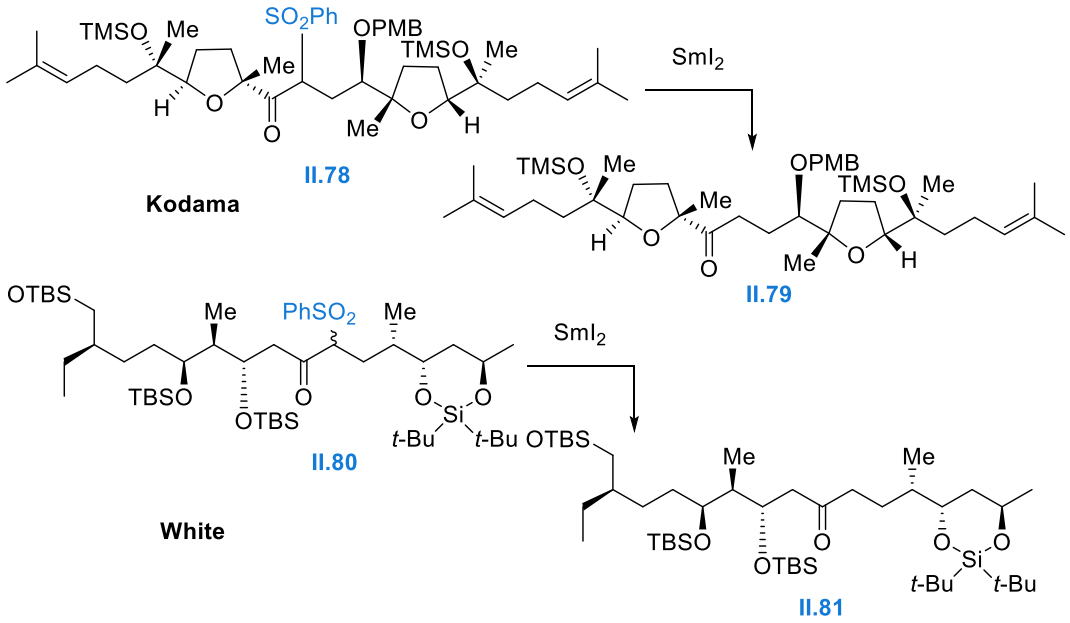


Schéma II.51 – Exemples de désulfonylation en présence de SmI_2

iii. Bu_3SnH et AIBN

L'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN est également utilisé pour des réactions de désulfonylation radicalaire. Cette méthode permet d'accéder aux dérivés organostanniques associés. Après traitement acide, il est possible d'obtenir les composés désulfonylés correspondants (***Schéma II.52***).[311]

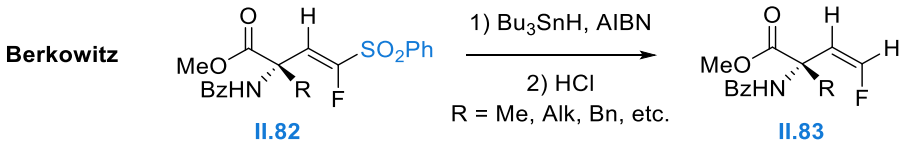


Schéma II.52 – Exemple de désulfonylation en présence de Bu_3SnH et AIBN

iv. Nickel de Raney

De même que pour les réactions de désulfinylation, le nickel de Raney a été utilisé comme agent de désulfonylation à de nombreuses reprises (***Schéma II.53***).[312]

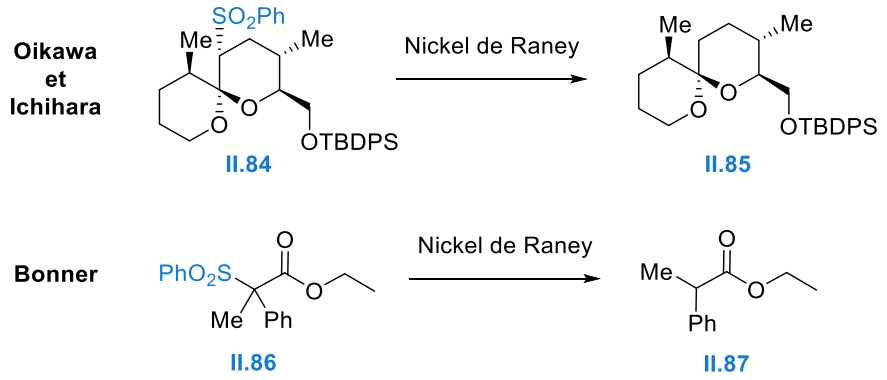


Schéma II.53 – Exemples de désulfonylation en présence de nickel de Raney

v. Magnésium

Les composés désulfonylés sont également fréquemment obtenus par désulfonylation réductrice en présence de magnésium (***Schéma II.54***).[313-316] L'addition d'une quantité catalytique de chlorure de mercure (II) rend la réaction plus efficace et permet de s'affranchir de l'utilisation de larges excès de magnésium et de températures de réaction élevées.[317]

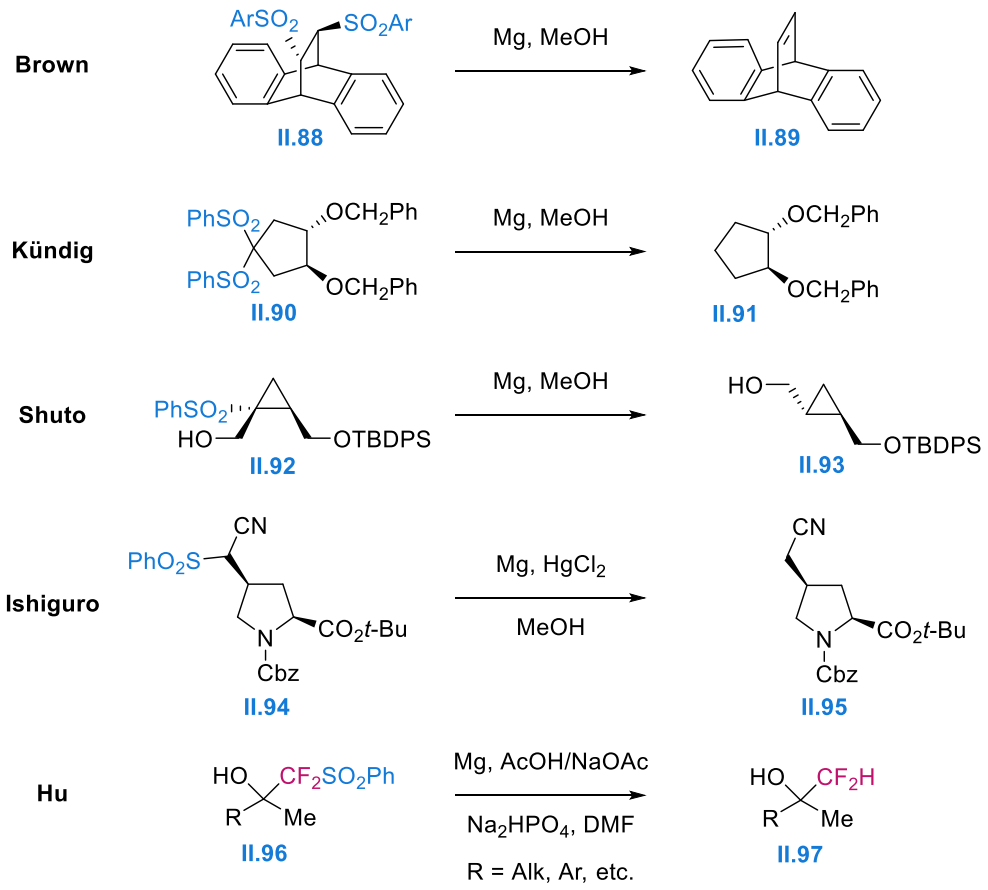


Schéma II.54 – Exemples de désulfonylation en présence de magnésium

B. Vers l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantiopurs

Travail effectué en collaboration avec Maria F. Céspedes Dávila

Certaines des stratégies évoquées précédemment ont été testées sur les β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés précédemment synthétisés dans l'objectif d'accéder aux alcools α,α-difluorométhylés correspondants. Après de nombreux essais infructueux ou non reproductibles de désulfinylation (***Schéma II.55***) et désulfonylation (***Schéma II.56***), deux méthodes ont permis d'accéder aux composés attendus avec des excès énantiomériques très satisfaisants (***Schéma II.57***).

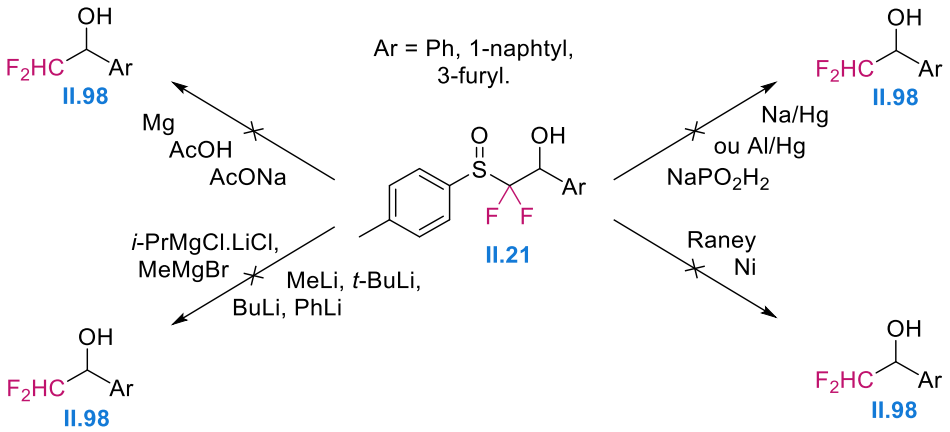


Schéma II.55 – Essais de désulfinylation sur divers β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés II.21

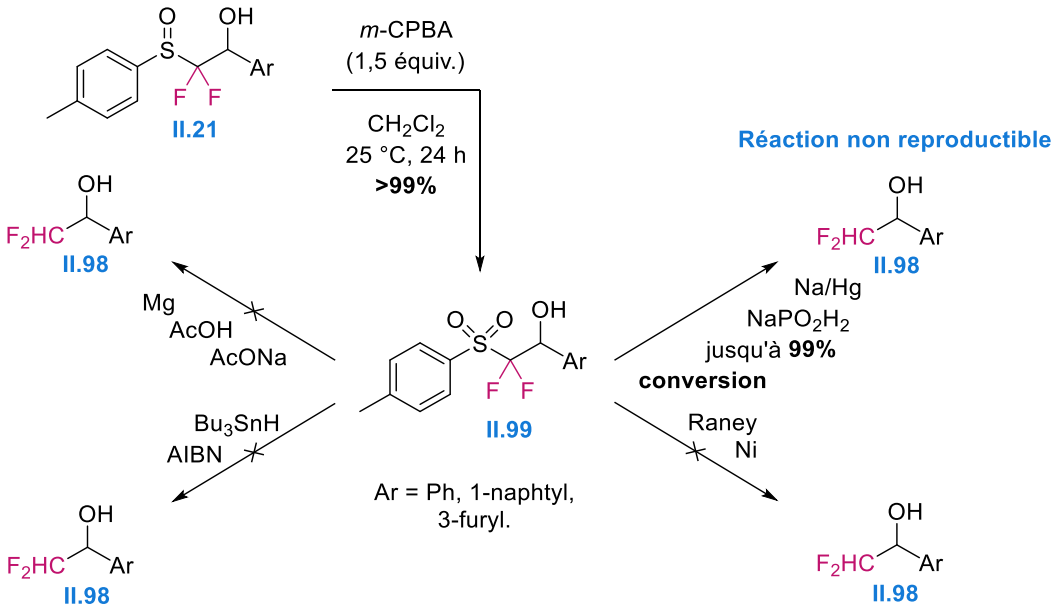


Schéma II.56 – Essais de désulfonylation sur diverses β-hydroxysulfones α,α-difluorées II.99

La première stratégie viable consiste à oxyder dans un premier temps le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré énantioenrichi **II.**(S_S,*S*)-**21a** en sulfone **II.**(*S*)-**99a** (Méthode 1, ***Schéma II.57***). S'en suit une réaction de désulfonylation en présence de copeaux de magnésium, permettant d'accéder à

l'alcool α,α-difluorométhylé **II.**(*S*)-**98a** avec rétention de configuration au niveau du carbone stéréogène.

Inspirés par les travaux de Midura impliquant le phénylsilane dans des réactions de désulfinylation (***Schéma II.48***), une seconde stratégie mettant en jeu un polymère silylé en tant qu'agent de désulfinylation, le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) en présence de *t*-BuOK, a également été testée. Après optimisation, cette méthode a permis l'obtention de l'alcool α,α-difluorométhylé **II.**(*S*)-**98a** avec 52% de rendement et 88% d'excès énantiomérique (Méthode 2, ***Schéma II.57***).

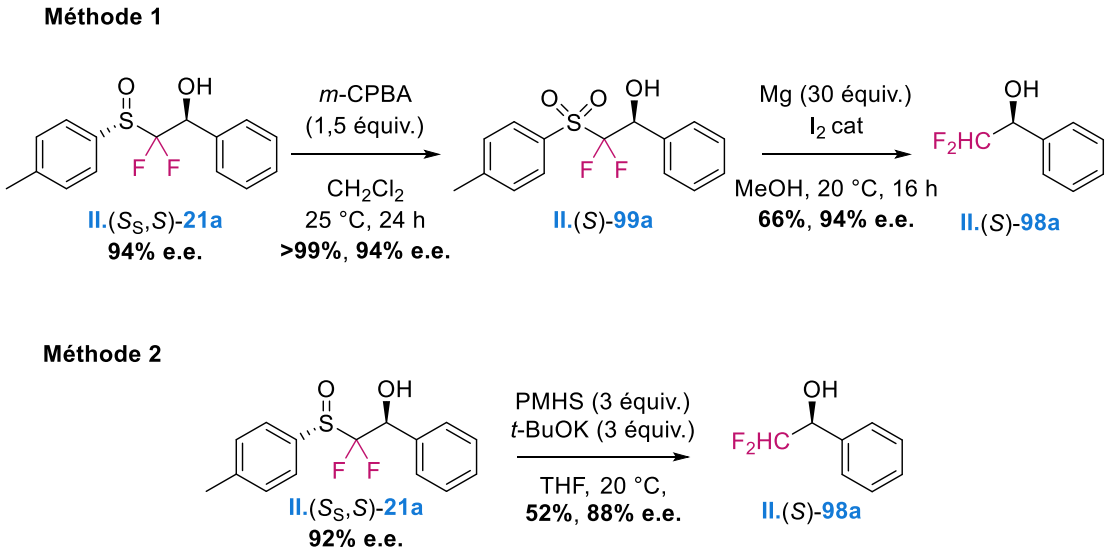


Schéma II.57 – Stratégies permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis

5. Conclusions et perspectives du projet

Au cours de ce projet, différents défis ont été relevés. Dans un premier temps, nous sommes parvenus à développer une méthode simple, rapide et efficace d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis.

Ce composé a ensuite été utilisé comme auxiliaire chiral pour la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis dans l'objectif final d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés optiquement purs. Deux stratégies ont pour cela été développées au sein de notre laboratoire (***Schéma II.58***).

La première consiste à faire réagir le sulfoxyde énantiopur avec différents dérivés carbonylés en présence de P_4*t*-Bu. L'utilisation de cette base phosphazène nous a permis d'obtenir, dans le cas de la synthèse de sulfinylalcools secondaires, des excès diastéréoisomériques très intéressants. Pour expliquer les diastéréosélectivités remarquables

observées, nous avons émis l'hypothèse d'un mécanisme faisant intervenir un dédoublement cinétique pendant lequel seul un des deux diastéréoisomères du β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré serait converti en α-monofluoro-β-cétosulfoxyde. Une librairie de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés a par la suite été synthétisée par le biais de cette méthode.

La seconde stratégie permet elle aussi d'accéder à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis par réduction diastéréosélective des β-cétosulfoxydes correspondants.

Il est à noter que ces méthodes sont complémentaires puisque la première permet d'obtenir majoritairement le diastéréoisomère *syn* tandis que la seconde donne naissance à l'isomère *anti*.

Quelle que soit le chemin utilisé, il a été possible d'obtenir les alcools α,α-difluorométhylés associés avec rétention de configuration après séparation éventuelle des diastéréoisomères formés et clivage de la liaison carbone-soufre par désulfinylation ou désulfonylation.

En ce qui concerne les perspectives de ce projet, il serait intéressant de travailler sur une version catalytique de la synthèse de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés en utilisant la base de Schwesinger.

Actuellement, nous travaillons sur la réduction de β-cétosulfoxydes énantiopurs en utilisant une combinaison DIBAL/$ZnCl_2$ ainsi que d'autres combinaisons réducteur/acide de Lewis entre autres, afin de déterminer s'il est possible d'obtenir, tout comme en série non fluorée, les diastéréoisomères de configuration *syn* par cette méthode également.

Au cours de ce projet, nous avons concentré nos efforts sur l'accès à des alcools α,α-difluorés. La synthèse d'une grande variété de dérivés difluorométhylés est envisageable en utilisant cette stratégie. Cette étude est actuellement au cœur d'un deuxième projet mené en collaboration avec l'industrie pharmaceutique au sein de notre laboratoire. Pour des raisons de confidentialité, nous n'exposerons donc pas en détails les perspectives de ce projet. Nous pouvons cependant imaginer par la suite la condensation du carbanion du sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur sur d'autres électrophiles pour accéder à divers composés α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis (époxydes, amines, etc.).

Le même genre de stratégie pourra également être utilisée pour l'accès à d'autres centres quaternaires optiquement purs porteurs de groupements fluorés émergents autres que le groupement -CHF_2.

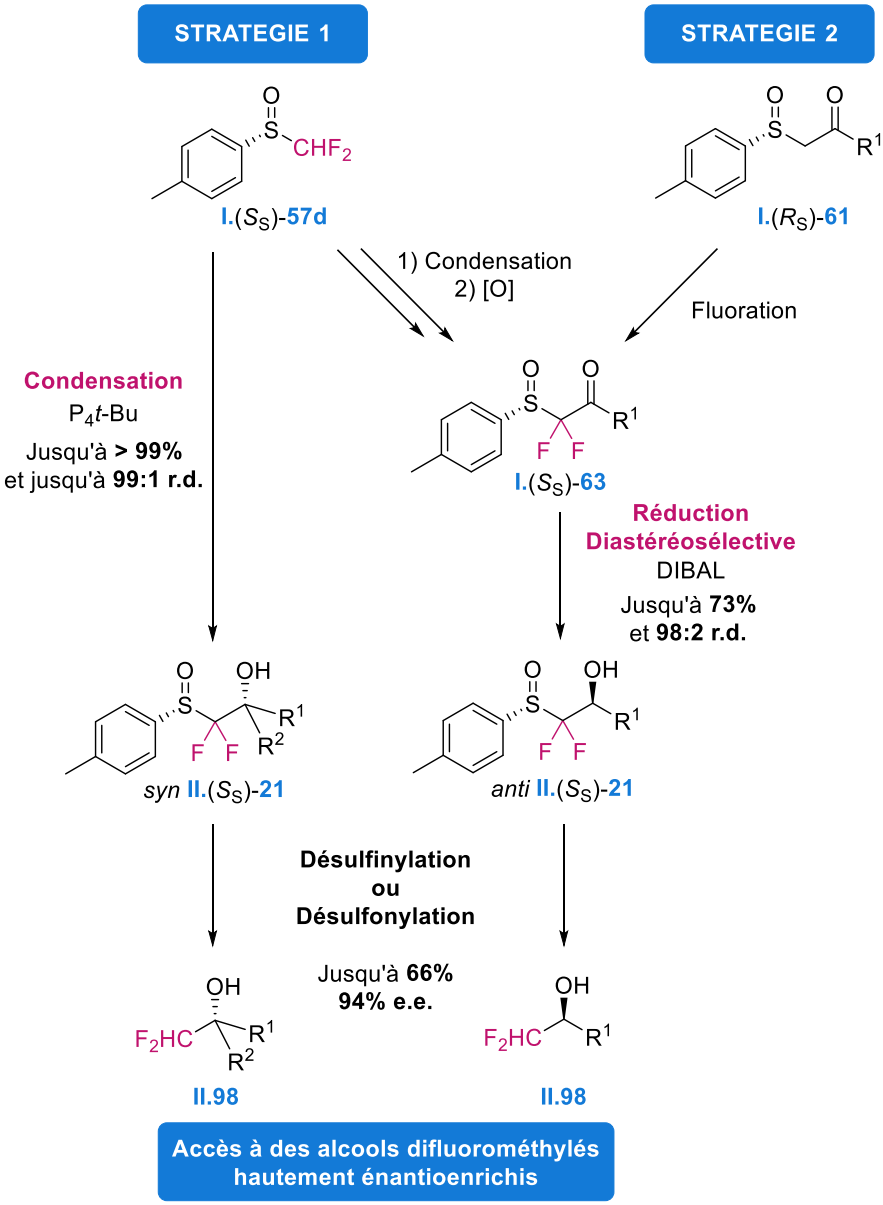


Schéma II.58 – Schéma récapitulatif de la synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis

Chapitre 3

Etude préliminaire pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux

Table des matières

Chapitre 3

1. Catalyse à transfert de phase et cyclopeptoïdes 171
   A. Principe de la catalyse à transfert de phase – brève introduction..... 171
   B. Catalyse à transfert de phase asymétrique..... 173
   C. Les cyclopeptoïdes : une famille émergente de catalyseurs à transfert de phase 175
   D. Des cyclopeptoïdes chiraux pour la synthèse énantiosélective d'alcools α,α-difluorométhylés – Description du projet..... 178
2. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux..... 179
   A. Résultats préliminaires – Accès à des alcools trifluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral 179
   B. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral ... 184
3. Conclusions et perspectives du projet 187

1. Catalyse à transfert de phase et cyclopeptoïdes

A. Principe de la catalyse à transfert de phase – brève introduction

La catalyse à transfert de phase (CTP) est une technique aujourd'hui largement utilisée au sein des laboratoires académiques de synthèse organique, mais également à l'échelle industrielle.[232, 318-319]

Elle fait référence à une réaction mettant en jeu plusieurs substances présentes dans différentes phases non miscibles. En général, lorsque deux réactifs sont présents dans deux phases immiscibles (phase solide/phase organique ou phase aqueuse/phase organique par exemple), leur probabilité de rencontre est amoindrie et des conditions drastiques sont nécessaires pour obtenir des cinétiques de réaction et des conversions acceptables (utilisation de larges quantités de solvant, chauffage à haute température, agitation intense, etc.). Afin de rendre les conditions plus douces, plus économiques et plus éco-responsables ainsi que les temps de réaction plus courts, il est possible d'utiliser un catalyseur à transfert de phase. Cette espèce facilite la migration d'un réactif présent au sein d'une des phases du système hétérogène (par exemple le composé inorganique en phase solide ou aqueuse), vers l'autre phase (par exemple la phase organique), dans laquelle la réaction peut avoir lieu. En général, la catalyse à transfert de phase a lieu entre une espèce anionique, présente sous forme solide ou solubilisée en phase aqueuse, et une espèce organique, soluble en phase organique. Afin de permettre la migration de cette espèce anionique en phase organique, divers cations parmi lesquels des sels d'ammonium et de phosphonium quaternaires, ou encore des agents macrocycliques tels que des éthers couronnes ou des cryptants en mesure de complexer des cations métalliques, sont généralement employés en tant que catalyseurs à transfert de phase.

Le principe de la catalyse à transfert de phase a été introduit en 1971 par Starks.[320] Il montra que des cations solubles en phase aqueuse et en phase organique tels que des ammoniums ou des phosphoniums quaternaires, que l'on notera par la suite Q^+, permettent le transfert d'anions de la phase aqueuse à la phase organique. L'un des exemples les plus connus de CTP est celui de la réaction d'ions cyanures CN^- sur des chlorures ou des bromures d'alkyles en présence de ces cations Q^+ (***Schéma III.1***). Il a été constaté qu'en chauffant un mélange constitué de 1-chlorooctane en présence de NaCN solubilisé dans l'eau, il est impossible d'obtenir le dérivé cyané correspondant, même après plusieurs jours de réaction (Eq. 1). En revanche, la réaction

atteint une conversion totale après moins de 2 heures d'agitation, lorsqu'une quantité sub-stœchiométrique d'un sel de phosphonium quaternaire est ajoutée au milieu réactionnel (Eq. 2).

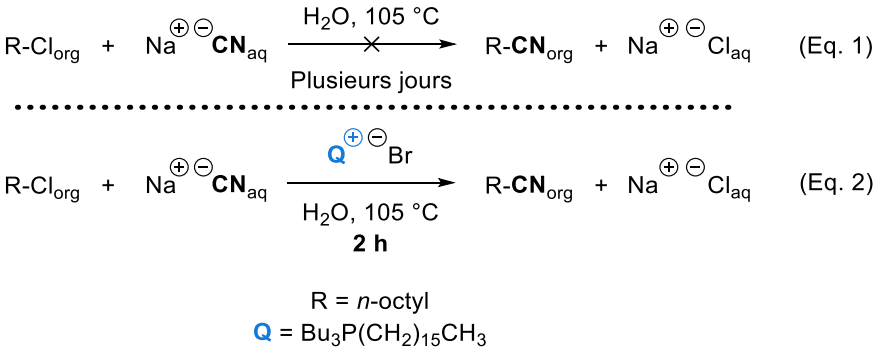


Schéma III.1 – Substitution nucléophile d'un chlorure d'alkyle par des ions cyanure CN^- en présence ou non d'un catalyseur à transfert de phase

Le catalyseur à transfert de phase Q^+Br^- est soluble à la fois en phase aqueuse et en phase organique. En effet, il s'agit d'un sel de phosphonium quaternaire polaire, soluble en phase aqueuse. Celui-ci possède des chaînes alkyles lipophiles qui le rendent par conséquent également soluble en phase organique. Cette dualité va ainsi permettre au catalyseur de naviguer d'une phase à l'autre. Le mécanisme envisagé est le suivant (***Schéma III.2***). Dans un premier temps, une étape d'initiation consistant en un échange ionique entre le sel de phosphonium Q^+Br^- et Na^+CN^- va permettre de générer l'espèce catalytique active Q^+CN^-. Le cation Q^+ va ensuite transférer l'ion cyanure CN^- en phase organique où il va pouvoir réagir avec le dérivé halogéné R-Cl pour donner naissance au dérivé cyané R-CN ainsi qu'au couple ionique Q^+Cl^-. S'en suit un nouvel échange ionique à l'interphase entre l'espèce Q^+Cl^- et le réactif de départ, Na^+CN^-, qui permet de régénérer l'espèce catalytique Q^+CN^-.

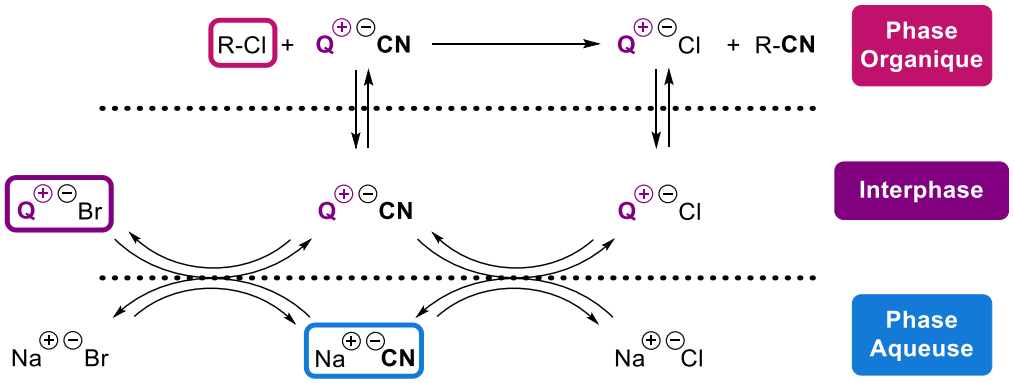


Schéma III.2 – Mécanisme de CTP pour la substitution de dérivés halogénés par des ions cyanures en présence de sels d'onium quaternaires

Qu'il s'agisse de cations volumineux, tels que des ammoniums ou des phosphoniums quaternaires (**III.1a** et **III.1b**, par exemple, ***Schéma III.3***),[321] ou de ligands macrocycliques neutres capables de complexer des cations métalliques parmi lesquels des éthers couronnes (**III.2a** ou **III.2b**) ou des cryptands (**III.3**),[322-324] ceux-ci sont en mesure de diminuer les interactions électrostatiques entre l'anion et le cation des couples ioniques engagés dans ces réactions de catalyse. Ce phénomène permet alors de générer des anions nus plus réactifs vis-à-vis d'espèces nucléophiles.

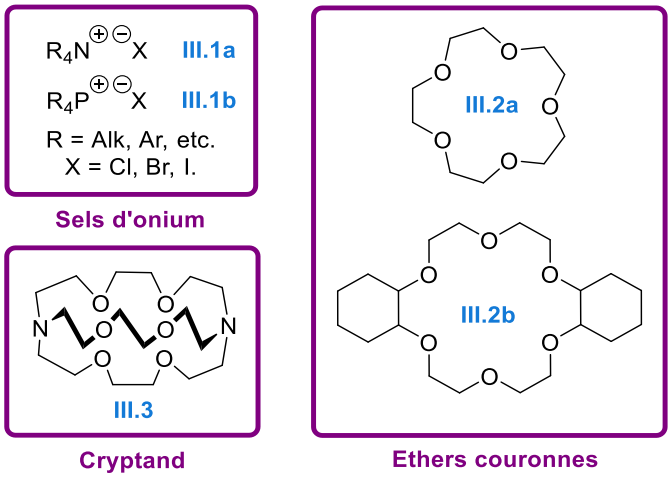


Schéma III.3 – Quelques catalyseurs à transfert de phase

Ces catalyseurs sont employés par exemple dans des réactions de C- ou d'O-alkylation, dans des réactions variées de substitution nucléophile ou encore dans des réactions de Michael.[325]

B. Catalyse à transfert de phase asymétrique

Depuis la fin du XXème siècle, de nombreux groupes ont concentré leurs efforts sur la synthèse de catalyseurs chiraux employés dans des réactions de catalyse à transfert de phase. Ces composés chiraux, parmi lesquels des sels d'ammonium quaternaires ou des éthers couronnes, sont actuellement couramment employés dans différents types de réactions asymétriques (alkylations, additions de Michael, réactions de Mannich, époxydations, etc.) permettant d'accéder à divers composés énantioenrichis. [326-332]

Par exemple, O'Donnell, pionnier de la synthèse d'amino-acides énantioenrichis par catalyse à transfert de phase asymétrique, utilisa comme catalyseurs des sels d'ammonium quaternaires chiraux dérivés de la cinchonine et de la cinchonidine.[333-334] Cette stratégie a par la suite été reprise à de nombreuses reprises, puis d'autres catalyseurs chiraux ont été développés pour cette réaction. Quelques exemples de réactions de catalyse asymétrique à transfert de phase

permettant d'accéder à des amino-acides hautement énantioenrichis sont présentés dans le ***Schéma III.4***.[335-337] La CTP permet d'accéder dans ces cas-là à des composés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sels d'ammonium quaternaires (**III.7**) parfois dérivés d'alcaloïdes de la cinchonine (**III.6a**), ou encore en employant des éthers couronnes chiraux en présence d'une base de Lewis (**III.11**).

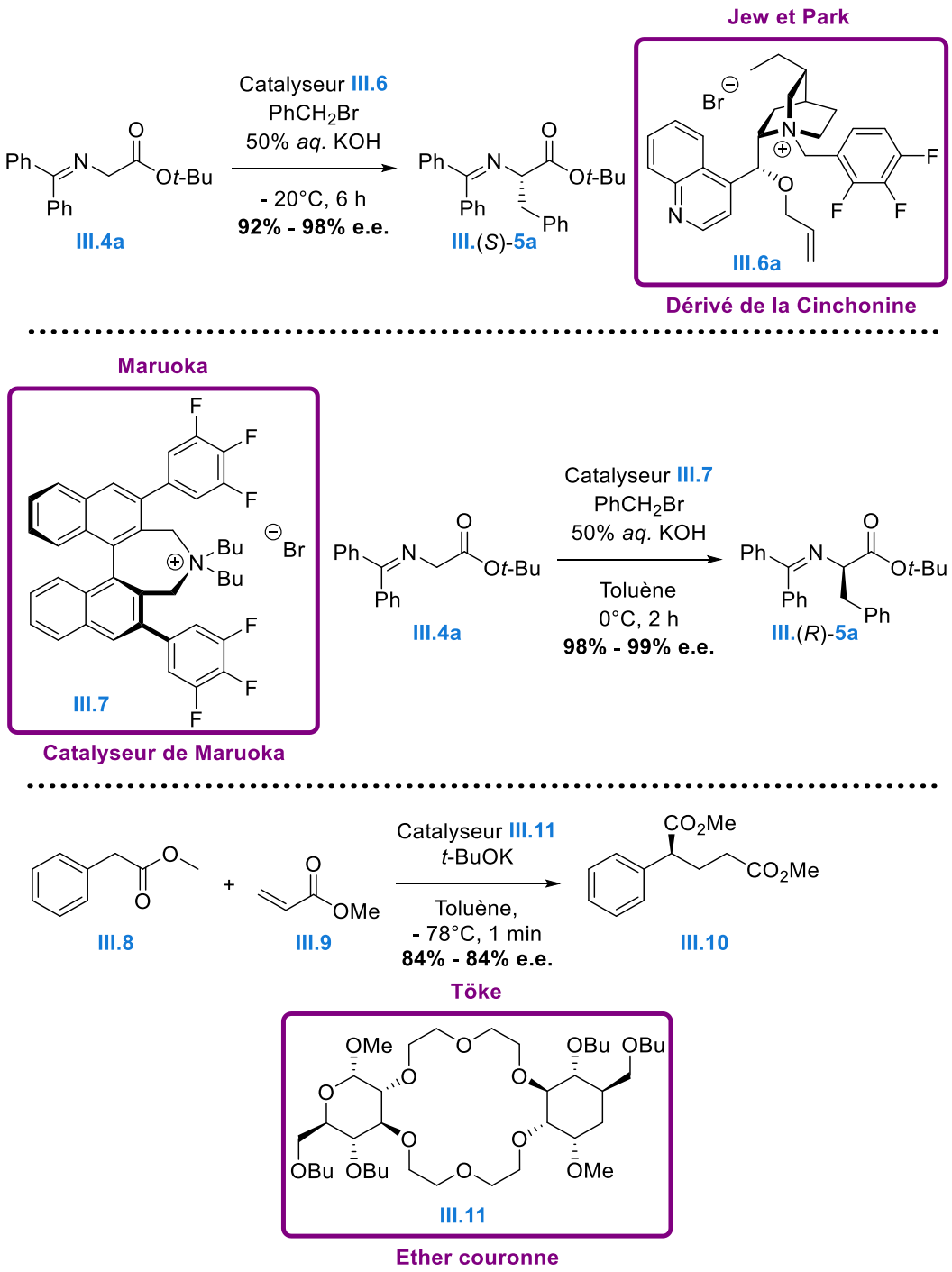


Schéma III.4 – Quelques exemples de réactions de catalyse à transfert de phase asymétriques

C. Les cyclopeptoïdes : une famille émergente de catalyseurs à transfert de phase

En 2013, le Professeur Izzo et le Professeur Della Sala réalisèrent la synthèse de plusieurs cyclopeptoïdes, parmi lesquels le composé **III.12a** (***Schéma III.5***).[338] Ils étudièrent leur capacité à complexer divers cations métalliques ainsi que leur potentielle activité catalytique dans des réactions de catalyse à transfert de phase.

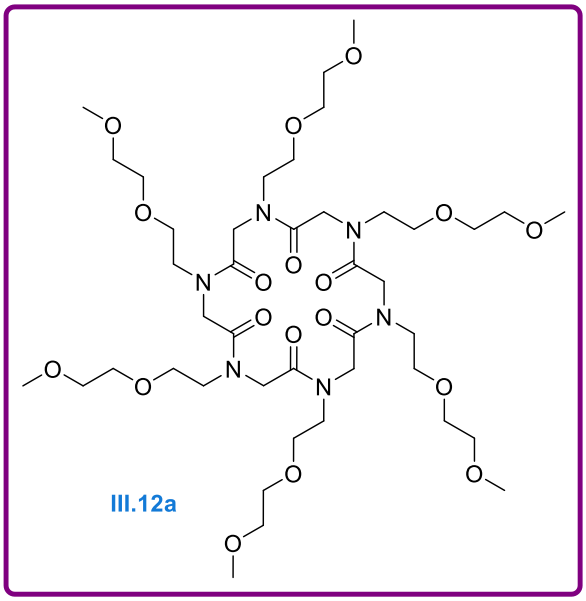
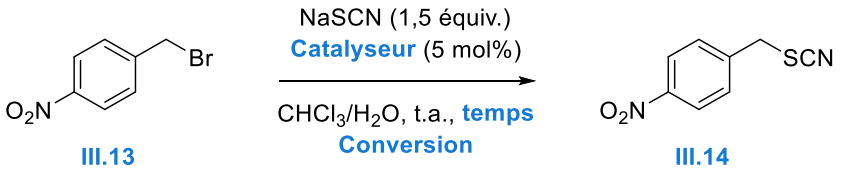


Schéma III.5 – Cyclopeptoïde utilisé en catalyse à transfert de phase

Leur étude révéla que la constante de complexation associée au couple cyclopeptoïde **III.12a**/Na^+ est supérieure à celle mesurée pour les couples éther couronne/Na^+ tels que **III.2a**/Na^+ ou **III.2b**/Na^+. De plus, ils montrèrent que l'activité catalytique du cyclopeptoïde **III.12a** impliqué dans la réaction de thiocyanation du dérivé **III.13** est similaire à celle du cryptand **III.3** et supérieure à celle de divers éthers couronnes parmi lesquels **III.2a** et **III.2b** (***Tableau III.1***).

Tableau III.1 – Thiocyanation en présence de différents catalyseurs à transfert de phase



Catalyseur	Temps (h)	Conversion (%)
III.2a	8	> 99
III.2b	6,5	> 99
III.3	2	> 99
III.12a	**2,5**	**> 99**

Par la suite, ils montrèrent que les cyclopeptoïdes chiraux tels que **III.12b** sont des composés à haut potentiel pour la catalyse à transfert de phase asymétrique puisqu'ils possèdent une bonne activité catalytique et permettent d'accéder au composé **III.**(*R*)-**5b** avec de très bons excès énantiomériques après alkylation énantiosélective du composé **III.4b** (***Schéma III.6***).[339-340]

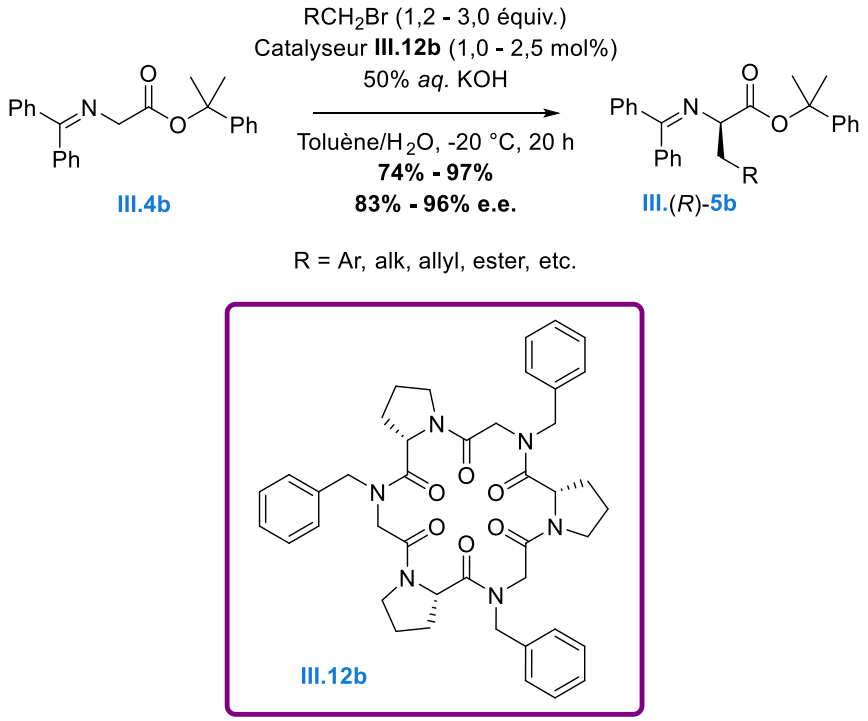


Schéma III.6 – Mise en évidence de l'activité catalytique et de l'induction asymétrique exercée par le cyclopeptoïde chiral III.12b

Le cyclopeptoïde chiral **III.12c** fut quant à lui utilisé en tant que catalyseur à transfert de phase pour la réaction d'α-alkylation de l'ester **III.15** (***Schéma III.7***).[341] De bonnes conversions et des excès énantiomériques allant jusqu'à 75% furent obtenus pour les composés **III.16**.

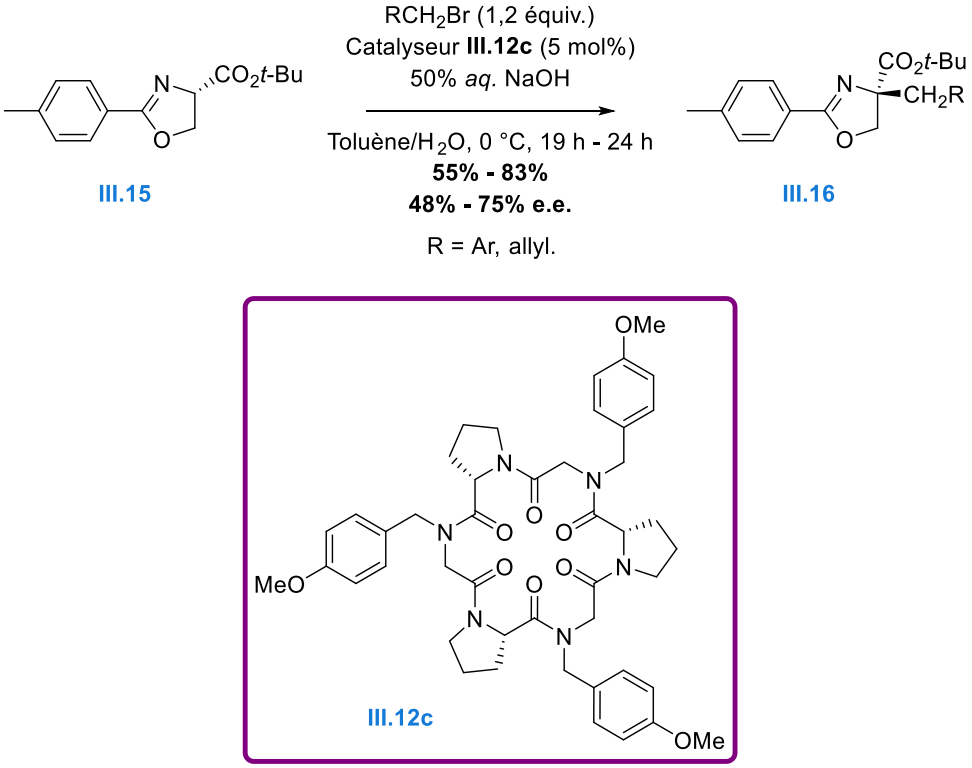


Schéma III.7 – Utilisation d'un autre cyclopeptoïde chiral en CTP

Au cours des dernières années, le groupe du Professeur Izzo est parvenu à prouver l'activité catalytique des cyclopeptoïdes chiraux dans des réactions de catalyse à transfert de phase asymétrique. Ces entités chirales, recyclables après utilisation, sont donc désormais considérées comme des catalyseurs prometteurs dans ce domaine.

Leur synthèse, effectuée sur phase solide,[338] permet de moduler facilement la nature des substituants de macrocycle ainsi que la taille de sa cavité,[340-341] permettant ainsi la complexation de différents cations métalliques (***Schéma III.8***). Cette modulation aisée permet donc d'avoir accès à une large librairie de potentiels catalyseurs macrocycliques. Du fait de leur structure, et notamment de la présence de chaînes carbonées sur les atomes d'azote, ceux-ci-possèdent une plus grande flexibilité conformationnelle que leurs voisins naturels, les cyclopeptides. Cependant, une fois-complexés à des cations métalliques, les cyclopeptoïdes chiraux possèdent une structure rigide faisant d'eux des candidats de choix pour diverses réactions stéréosélectives de CTP.

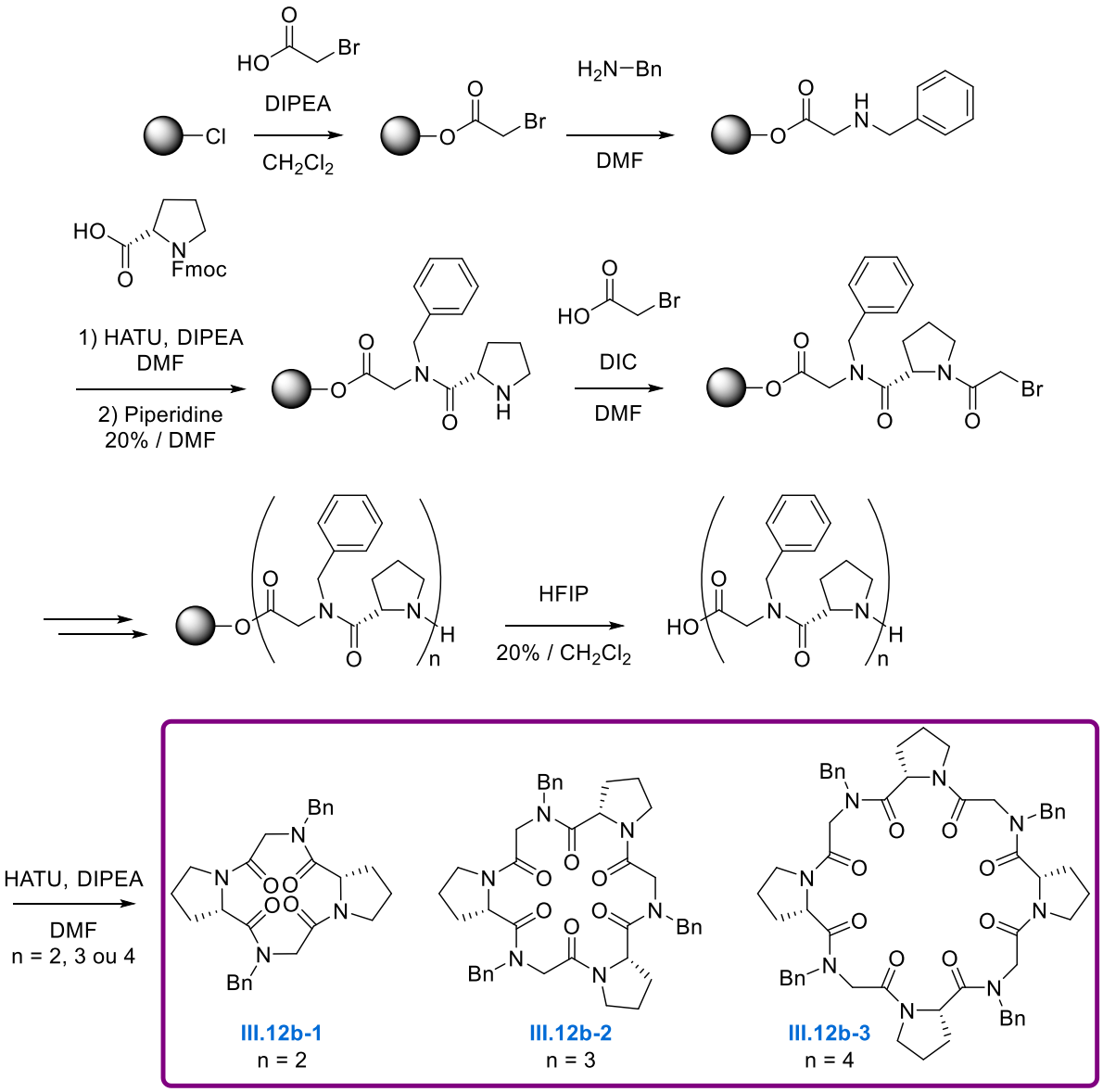


Schéma III.8 – Synthèse de cyclopeptoïdes chiraux sur phase solide

D. Des cyclopeptoïdes chiraux pour la synthèse énantiosélective d'alcools α,α-difluorométhylés – Description du projet

Projet en cours réalisé en collaboration avec le Pr. Irene Izzo et le Pr. Giorgio Della Sala

Ayant toujours comme objectif principal de développer de nouvelles méthodes d'accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis et prenant en compte les propriétés remarquables que possèdent les cyclopeptoïdes, il a été décidé de tester l'activité catalytique et l'induction asymétrique de ce genre de composés au cours d'une réaction permettant la difluorométhylation nucléophile de dérivés carbonylés dans des conditions de CTP (***Schéma III.9***).

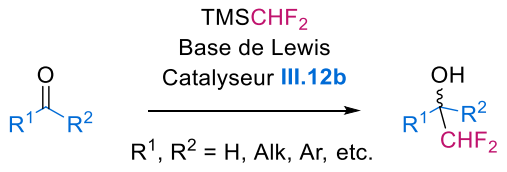


Schéma III.9 – Autre stratégie envisagée pour la synthèse d'alcools énantioenrichis

Nous avons dans un premier temps décidé de tester ce genre de réaction en présence du réactif de Ruppert-Prakash, $TMSCF_3$, plus réactif que $TMSCHF_2$, afin d'avoir une idée de l'impact catalytique et stéréosélectif du cyclopeptoïde chiral sur ce genre de réaction. Une fois ces expériences réalisées, nous nous sommes attelés à la réaction de difluorométhylation en présence de $TMSCHF_2$.

Dans la section qui suit, nous discuterons brièvement des résultats préliminaires qui ont été obtenus (trifluorométhylation et difluorométhylation) concernant ce second projet.

2. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux

A. Résultats préliminaires – Accès à des alcools trifluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral

Travaux de Master réalisés au sein du laboratoire du Professeur Izzo

La trifluorométhylation nucléophile de dérivés carbonylés est une méthode efficace permettant d'accéder à des alcools trifluorométhylés. Dans la plupart des cas, ce genre de réaction implique l'utilisation du (trifluorométhyl)triméthylsilane, ($TMSCF_3$) communément appelé réactif de Ruppert-Prakash, utilisé comme équivalent synthétique commercial de l'anion CF_3^-.[342]

Le premier exemple de trifluorométhylation d'un dérivé carbonylé utilisant $TMSCF_3$ fut décrit par Prakash en 1989.[343] Cette technique a par la suite été utilisée de manière récurrente pour la synthèse d'alcools trifluorométhylés.[342] La réaction est en général initiée après activation du réactif de Ruppert-Prakash par une quantité catalytique, voire stœchiométrique, d'une base de Lewis, telle que le fluorure de tétra-*n*-buthylammonium, TBAF.

Cette méthodologie a également été largement employée en version stéréosélective[202, 344-345] grâce à l'implication de divers systèmes catalytiques chiraux parmi lesquels des sels d'ammonium quaternaires chiraux[346-352] ou encore des combinaisons macrocycle chiral/base de Lewis.[353] Quelques exemples, décrits par les équipes des Professeurs Mukaiyama et Shibata, permettant d'accéder à des alcools trifluorométhylés énantioenrichis sont donnés dans le ***Schéma***

III.10.[348, 353-354] Le mécanisme généralement proposé pour ce genre de transformation asymétrique est celui présenté dans le ***Schéma III.11***.

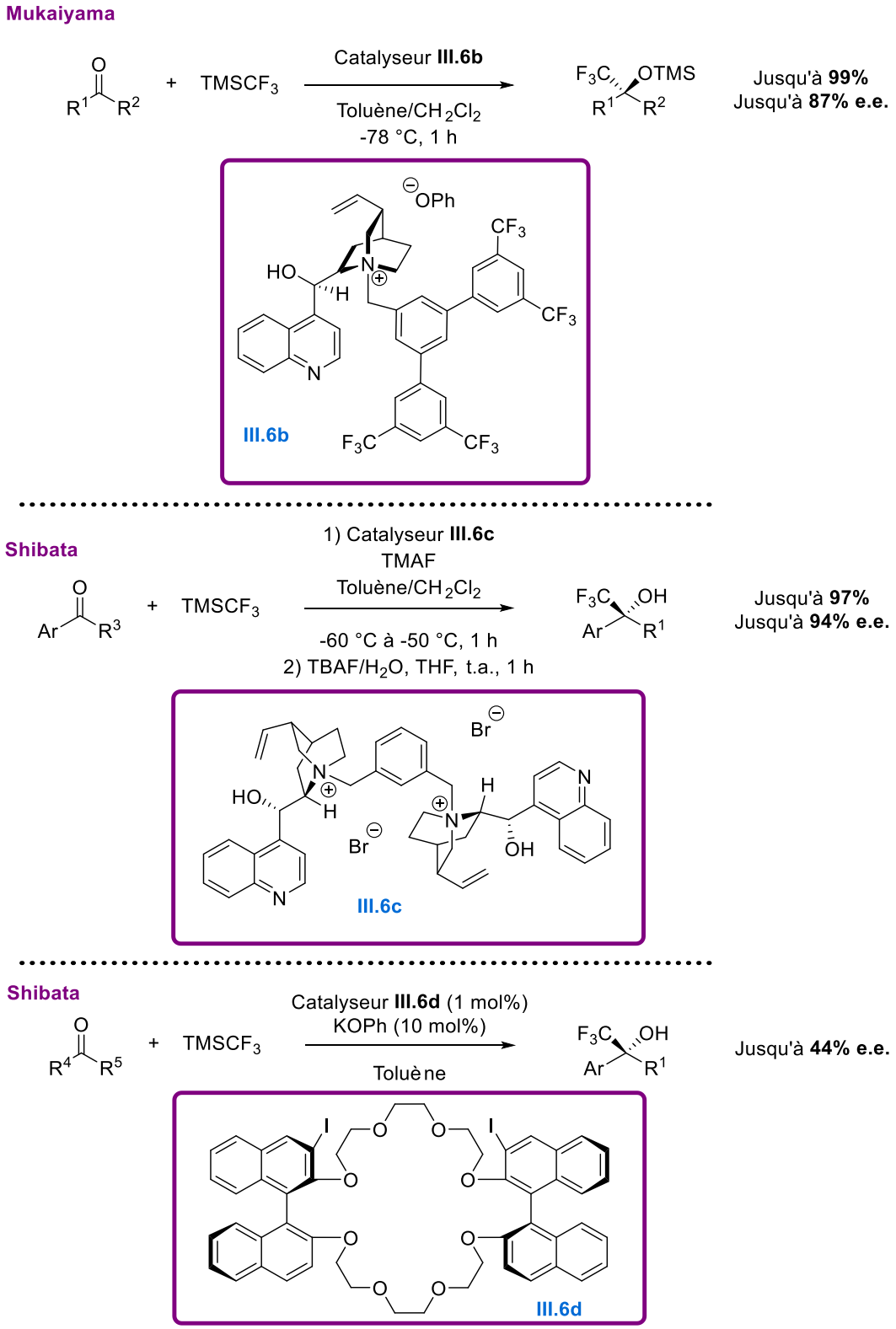


Schéma III.10 – Exemples de trifluorométhylation de dérivés carbonylés impliquant le réactif de Ruppert-Prakash dans des conditions de catalyse à transfert de phase

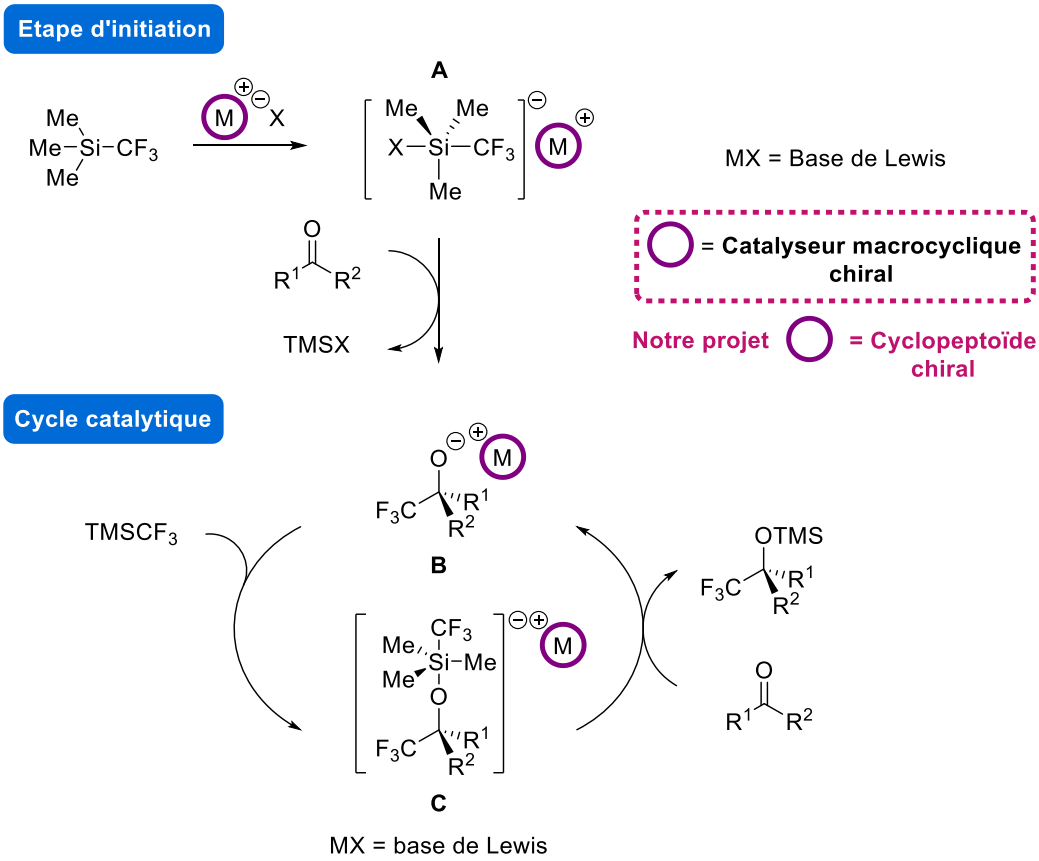


Schéma III.11 – Mécanisme de la trifluorométhylation énantiosélective par CTP avec $TMSCF_3$

Les travaux des Professeurs Izzo et Della Sala soulignant l'activité catalytique et l'induction asymétrique de différents cyclopeptoïdes chiraux dans des réactions de CTP ont donné l'idée de mettre en place un partenariat entre leur laboratoire et le nôtre, afin de tester le cyclopeptoïde **III.12b-2** dans une réaction de trifluorométhylation nucléophile en présence du réactif de Ruppert-Prakash, de la méthyl 2-naphtyl cétone **III.17** et de différentes bases de Lewis (***Tableau III.3***).

Il est à noter que les constantes de complexation des cations Na^+ et K^+ ont été déterminées au sein de leur laboratoire pour le cyclopeptoïde **III.12b-2** notamment (entrées 3 et 4, ***Tableau III.2***).[340] Ces expériences ont montré que la constante de complexation de **III.12b-2** pour le cation sodium est supérieure à celle mesurée pour le couple éther couronne 15-C-5 **III.2a**/Na^+. Il est donc intéressant de tester en priorité, pour ces réactions de trifluorométhylation nucléophiles, des bases de Lewis comportant un atome de sodium, sans pour autant négliger d'autres métaux tels que le potassium.

Tableau III.2 – Constantes de complexation de deux cyclopeptoïdes chiraux pour les cations sodium et potassium

	Catalyseur	Cation M^+	[III.12b]/[M^+]	K_a ($x10^{-4}/M^{-1}$)
1	**III.12b-1**	Na^+	0,38	530
2	cyclotétrapeptoïde	K^+	0,34	206
3	**III.12b-2**	Na^+	0,73	10000
4	cyclohexapeptoïde	K^+	0,62	2000

La réaction de trifluorométhylation envisagée consiste à synthétiser dans un premier temps le dérivé silylé **III.18**, puis, après désilylation en présence de TBAF, il est possible d'obtenir l'alcool correspondant **III.19**, qui est alors injecté en HPLC chirale afin d'en déterminer l'excès énantiomérique (***Tableau III.3***).

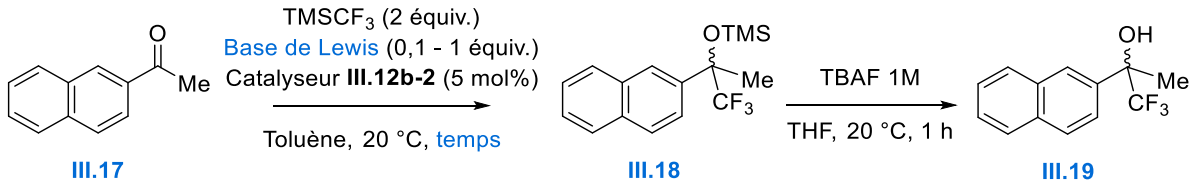
Nous avons dans un premier temps testé divers sels de fluorure (NaF, KF et CsF, entrées 1 à 5, ***Tableau III.3***). Les meilleurs résultats en termes de conversion se sont révélés être ceux impliquant l'utilisation du fluorure de césium (entrée 5). Malheureusement les excès énantiomériques associés n'ont pas excédé 5% (entrée 4).

L'utilisation d'autres activateurs parmi lesquels K_2CO_3 (entrée 6), NaOAc (entrée 9) ou KOAc (entrée 10) n'a malheureusement pas permis d'amélioration au niveau de la conversion. Dans le meilleur des cas, 53% d'alcool silylé **III.18** ont été obtenus, mais le composé s'est révélé racémique après injection en HPLC chirale.

L'emploi de NaOH et KOH a permis d'obtenir le dérivé silylé avec des rendements plus intéressants (resp. 75% et 81%, entrée 7 et 8). Cependant, le composé **III.18** fut obtenu sous forme racémique dans les deux cas.

Un résultat intéressant a été constaté en présence de phénoxyde de potassium (entrée 11). En plus d'obtenir une bonne conversion (87%), nous avons en effet pu constater qu'une partie de l'alcool silylé **III.18** est désilylé dans le milieu réactionnel. L'analyse HPLC chirale des deux entités a montré que l'alcool **III.18** possède un excès énantiomérique légèrement supérieur à l'alcool silylé **III.19** simultanément obtenu (2% *vs.* 5%). Un dédoublement cinétique de l'espèce **III.18** racémique en présence de KOPh et d'une quantité catalytique du cyclopeptoïde **III.12b-2** a été tenté. Après 7 jours de réaction à température ambiante, seulement 24% de l'alcool désilylé **III.19** (7% e.e.) ont été isolés.

Tableau III.3 – Essais de trifluorométhylation énantiosélective en présence d'un cyclopeptoïde chiral et de différentes bases de Lewis



	Base de Lewis (équiv.)	Temps (h)	Conversion III.18 (%)[a]	e.e. III.19[b]
1	NaF (0,5)	48	**Traces**	-
2	KF (0,1)	45	**3,5**	-
3	KF (0,5)	44	**51**	**4**
4	KF (1)	45	**41**	**5**
5	CsF (0,5)	21	**64**	**Racémique**
6	K_2CO_3 (0,5)	23	**12**	**5**
7	NaOH (0,5)	42	**75**	**Racémique**
8	KOH (0,4)	18	**81**	**Racémique**
9	NaOAc (0,5)	40	**Trace**	-
10	KOAc (0,5)	23	**53**	**Racémique**
11	KOPh (0,5)	41	**87 (74 + 13)**[c]	**2**[d] **/ 5**[e]

[a] Les conversions ont été déterminées par ^{1}H RMN – [b] Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC chirale – [c] L'analyse RMN a révélé une conversion de 87% avec un ratio 74 : 13 pour les composés **III.18** : **III.19** – [d] Excès énantiomérique associé au composé **III.18** – [e] Excès énantiomérique associé au composé **III.19**

Ces différentes expériences nous ont permis de constater que le cyclopeptoïde **III.12b-2** peut également être utilisé comme catalyseur à transfert de phase dans cette réaction de trifluorométhylation nucléophile dans le but d'accéder à des alcools trifluorométhylés. Cependant, les excès énantiomériques associés à ces composés se sont révélés extrêmement faibles, quelle que soit la base de Lewis utilisée.

Sachant que l'excès énantiomérique mesuré est en général proche de 5%, ce qui correspond à la quantité de cyclopeptoïde utilisée au cours de ces différents tests, on pourrait penser que le macrocycle chiral n'intervient qu'au cours de l'étape d'initiation (*cf.* ***Schéma III.11***) permettant d'accéder à l'alcoolate **B** et qu'il est par la suite absent du cycle catalytique. En effet, la présence du produit d'addition, l'alcoolate au sein du milieu réactionnel pourrait permettre une activation

du $TMSCHF_2$ sans nécessiter l'intervention du cyclopeptoïde, ce qui expliquerait alors la faible induction asymétrique constatée au cours de ces différents tests.

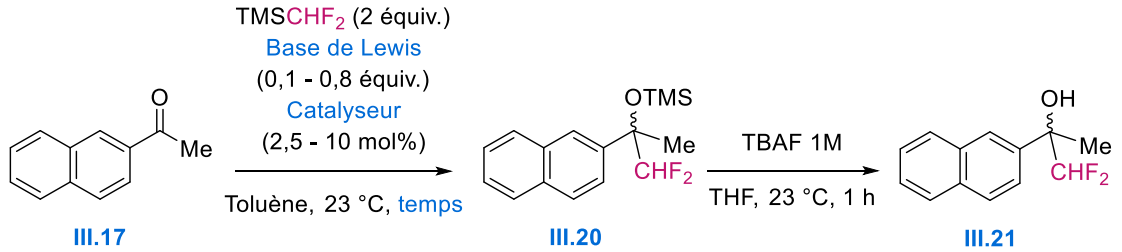
Nous avons tout de même souhaité tester le même genre de réaction en utilisant le $TMSCHF_2$ à la place du $TMSCF_3$. La présence du groupement difluorométhyle pourrait en effet potentiellement intervenir, par le biais de liaisons hydrogène entre autres, dans la conformation du système catalytique impliqué dans cette réaction de difluorométhylation par CTP, influençant ainsi potentiellement la stéréosélectivité de l'addition.

B. Accès à des alcools α,α-difluorométhylés par CTP en présence d'un cyclopeptoïde chiral

Le (difluorométhyl)triméthylsilane, $TMSCHF_2$ a déjà été impliqué comme agent de difluorométhylation nucléophile dans plusieurs réactions non stéréosélectives permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés.[355-360] Cette réaction n'a cependant pas encore fait l'objet d'une version énantiosélective. Comme évoqué dans le chapitre 2, l'étude de réactions de difluorométhylation énantiosélectives en utilisant des substituts silylés de l'anion CHF_2^- ($TMSCF_2SePh$ et $TMSCF_2SO_2Ph$) en présence de sels d'ammonium quaternaires a été réalisée par les groupes des Professeurs Hu et Shibata dans le but d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis (obtenus avec des excès énantiomériques ne dépassant pas 60%).

De notre côté, nous avons souhaité tester l'activité catalytique de différents cyclopeptoïdes chiraux et déterminer la potentielle induction asymétrique qu'ils exercent au cours de la réaction de difluorométhylation de la cétone **III.17** en présence de $TMSCHF_2$ et de différentes bases de Lewis (***Tableau III.4***).

Tableau III.4 - Essais de difluorométhylation énantiosélective réalisés en présence de différents cyclopeptoïdes chiraux et de différentes bases de Lewis



	Base de Lewis (équiv.)	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	III.17 (%)[a]	III.20 (%)[a]	III.21 (%)[a]	e.e. III.21[b] (%)[b]
1[c]	TBAF (0,1)	18-C-6 (10 mol%)	19	-	**-**	**100**	**/**
2[d]	-	-	24	100	**Traces**	**-**	**/**
3[d]	CsF (0,5)	-	24	100	**Traces**	**-**	**/**
4	KF (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	100	**-**	**-**	**-**
5	CsF (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	100	**-**	**-**	**-**
6	NaOH (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	61	**36**	**3**	**Racémique**
7	KOH (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	47	**51**	**2**	**Racémique**
8	KOAc (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	100	**-**	**-**	**-**
9	KOPh (0,5)	**III.12b-2** (5 mol%)	72	100	**-**	**-**	**-**
10	LiF (0,8)	**III.12b-1** (5 mol%)	64	100	**-**	**-**	**-**
11	NaF (0,5)	**III.12b-1** (5 mol%)	64	100	**-**	**-**	**-**
12	NaOH (0,5)	**III.12b-1** (5 mol%)	64	100	**-**	**-**	**-**
13	KOH (0,5)	**III.12b-1** (5 mol%)	64	94	**6**	**-**	**-**
14	NaOAc (0,5)	**III.12b-1** (5 mol%)	64	100	**-**	**-**	**-**
15	CsF (0,5)	**III.12b-3** (2,5 mol%)	64 h	100	**-**	**-**	**-**

[a] Les conversions ont été déterminées par ^{1}H RMN – [b] Les excès énantiomériques ont été déterminés sur l'alcool désilylé **III.19** par HPLC chirale – [c] La réaction a été conduite dans le DME – [d] Tests blancs

Un premier test réalisé en présence de TBAF et de l'éther couronne 18-C-6 nous a permis d'obtenir l'alcool α,α-difluorométhylé racémique **III.21** (entrée 1, ***Tableau III.4***).

Le cyclohexapeptoïde **III.12b-2** a dans un premier temps été testé. Les fluorures engagés en tant qu'activateurs n'ont malheureusement donné aucune conversion (KF et CsF, entrées 4 et 5). Lorsque KOAc et KOPh ont été employés comme bases de Lewis, aucune conversion en alcool silylé **III.20** ou désilylé **III.21** n'a été constatée (entrées 8 et 9). En revanche, l'emploi de NaOH et de KOH a permis d'obtenir des conversions modérées en composé difluorométhylé (resp. 39% et 53% avec formation de faibles quantités d'alcool désilylé **III.21** dans les deux cas, entrées 6 et 7). Après désilylation des alcools silylés des deux essais et analyses HPLC, nous avons cependant constaté que les alcools α,α-difluorométhylés ainsi obtenus sont malheureusement racémiques.

Sachant que la capacité qu'ont les macrocycles à complexer des cations métalliques est grandement liée à la taille de leur cavité et à la taille du cation complexé, nous avons testé d'autres tailles de cyclopeptoïdes chiraux : le cyclotétrapeptoïde **III.12b-1** et le cyclooctapeptoïde **III12b-3** (***Schéma III.8***) en présence de cations plus ou moins volumineux. Il est à noter que les constantes d'association pour le cyclotétrapeptoïde **III.12b-1** ont également été déterminées par l'équipe du Professeur Izzo en présence des cations Na^+ et K^+ (entrées 1 et 2, ***Tableau III.2***). Même si celles-ci sont plus faibles que celle observées pour les mêmes cations dans le cas du cyclohexapeptoïde porteur de prolines **III.12b-2** (entrées 3 et 4, ***Tableau III.2***), elles demeurent tout de même supérieures à celles mesurées pour le cyclohexapeptoïde dépourvu de fragments L-proline,[361] qui a pourtant déjà été utilisé avec succès en tant que catalyseur à transfert de phase.[338] Il a donc été décidé de tester le cyclopeptoïde **III.12b-1** avec diverses bases de Lewis porteuses de cations parmi lesquels Na^+ et K^+. Pour information, aucune donnée n'est pour le moment disponible pour le cyclooctapeptoïde **III.12b-3**.

Qu'il s'agisse des fluorures LiF ou NaF (entrées 10 et 11), de l'hydroxyde de sodium (entrée 12) ou de l'acétate de sodium (entrée 14), aucune des expériences menées en présence de ces bases de Lewis et du plus petit macrocycle à notre disposition, le cyclopeptoïde **III.12b-1**, n'a permis d'aboutir à la formation des composés **III.20** ou **III.21**. Seule l'utilisation de 0,5 équivalent de KOH a mené à une faible conversion de la cétone **III.17** en alcool silylé α,α-difluorométhylé **III.20** (6%, entrée 13).

Pour finir, le dernier test, réalisé en présence du cyclooctapeptoïde **III.12b-3** et de CsF, n'a pas permis d'obtenir les alcools attendus.

Ces résultats préliminaires de difluorométhylation par CTP asymétrique se sont donc révélés peu satisfaisants pour le moment. Nous avons constaté que la conversion en alcool difluorométhylé est relativement faible en présence de KOH ou NaOH (de l'ordre de 50%). Cette conversion semble liée à la quantité de base ayant été introduite dans le milieu réactionnel (0,5 équivalent). Il serait donc intéressant de tester cette réaction en présence d'un équivalent d'ions hydroxyde afin de voir s'il est possible d'obtenir une conversion totale en alcool attendu.

3. Conclusions et perspectives du projet

La catalyse à transfert de phase fait partie des stratégies efficaces permettant d'accéder à des composés énantioenrichis tels que des alcools trifluorométylés. Plusieurs grandes familles de catalyseurs chiraux à transfert de phase ont déjà fait leurs preuves dans ce domaine. Récemment, le groupe du Professeur Izzo a mis en lumière la capacité qu'ont les cyclopeptoïdes à jouer les catalyseurs à transfert de phase dans plusieurs réactions stéréosélectives ou non, selon que le macrocycle employé soit chiral ou non.

Au vu de ces résultats nous avons souhaité tester cette nouvelle classe de catalyseur à transfert de phase dans des réactions de trifluorométhylation et de difluorométhylation énantiosélectives.

L'utilisation du cyclohexapeptoïde chiral **III.12b-2**, lorsqu'il est utilisé en combinaison de bases de Lewis telles que CsF, NaOH, KOH ou KOPh, a permis d'accéder, après une étape de désilylation, à l'alcool trifluorométhylé **III.18** attendu avec des rendements satisfaisants compris entre 64 et 87%. En revanche, seule une très faible induction chirale a pour le moment été observée.

Contrairement à cette réaction de trifluorométhylation, les premiers tests de difluorométhylation de la cétone **III.17** se sont révélés moins concluants. Dans la majorité des cas, l'utilisation de $TMSCHF_2$ en présence de différents cyclopeptoïdes chiraux et de diverses bases de Lewis n'a donné aucune conversion en alcool silylé difluorométhylé **III.21**. Seule l'utilisation d'une quantité sub-stœchiométrique de NaOH ou de KOH en présence du cyclohexapeptoïde **III.12b-2** a permis d'accéder au composé silylé attendu. Malheureusement, en plus de ne pas dépasser 51% de conversion, les alcools obtenus se sont révélés racémiques.

A cette étape du projet, il est encore difficile de rationnaliser ces résultats. Comme évoqué précédemment, il serait intéressant de tester la réaction de difluorométhylation en présence d'une quantité stœchiométrique de base de Lewis (NaOH ou KOH) afin de voir s'il est possible

d'atteindre une conversion totale dans ces conditions. D'autres électrophiles pourraient également être engagés dans cette réaction afin d'éviter la formation d'une espèce organique soluble en phase organique et potentiellement capable d'activer le silane en l'absence du cyclopeptoïde chiral.

Il faudrait également augmenter le nombre de tests afin d'avoir une idée plus précise du système le plus prometteur. On pourrait par exemple tester de nouvelles bases de Lewis avec d'autres cyclopeptoïdes chiraux qui pourront potentiellement interagir de façon différente avec les substrats carbonylés (***Schéma III.12***).

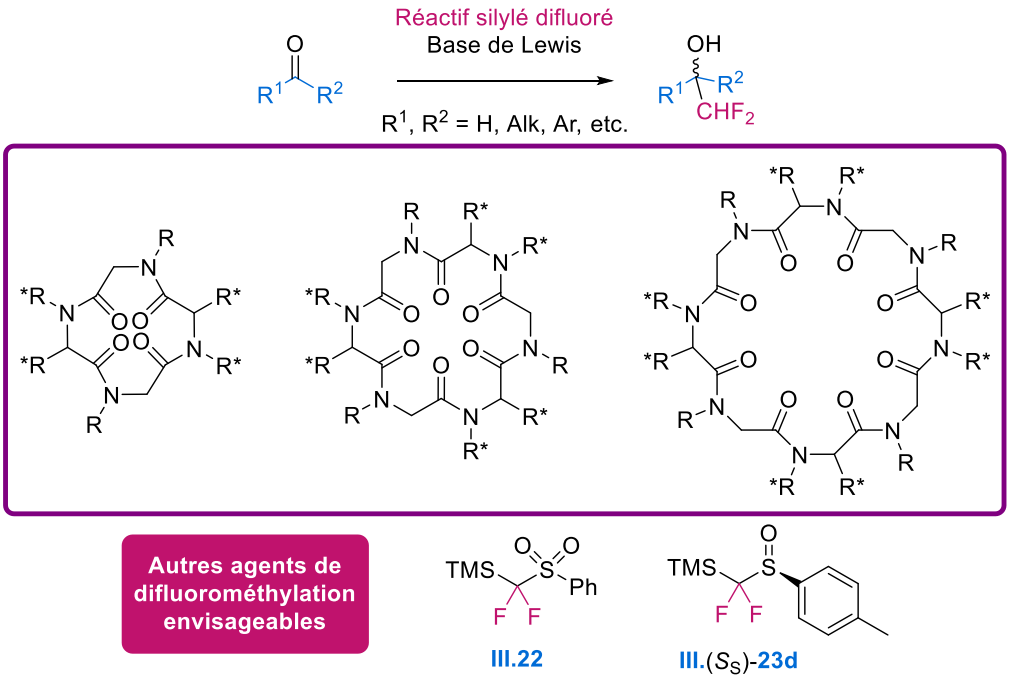


Schéma III.12 – Perspectives pour le projet de difluorométhylation par catalyse à transfert de phase avec des cyclopeptoïdes chiraux

Il est également envisageable de tester d'autres agents de difluorométhylation. On pourrait imaginer utiliser par exemple des équivalents du carbanion CHF_2^- porteurs de groupements sulfanyl, sulfinyl ou sulfonyl tels que $TMSCF_2SO_nPh$ (n = 0, 1, 2), qui pourraient permettre à la fois de stabiliser le carbanion difluoré, mais aussi de générer de l'encombrement stérique potentiellement favorable à une meilleure stéréosélectivité. Il serait également intéressant de tester l'équivalent silylé du composé **I.**(*S*)-**57d**, le composé **III.**(*S*)-**23d**, dans ce genre de réaction (***Schéma III.12***).

Il serait également possible d'utiliser les cyclopeptoïdes dans le but d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés en revisitant une méthodologie de difluorométhylation utilisée par le Professeur Mikami (***Schéma III.13***).[362]

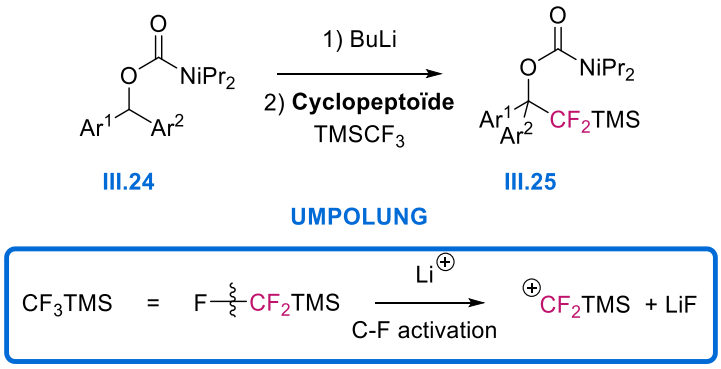


Schéma III.13 – Emploi de cyclopeptoïdes chiraux pour l'accès à des alcools difluorométhylés énantioenrichis

Cette stratégie pourrait en effet permettre, grâce à l'emploi d'un cyclopeptoïde chiral capable complexer le cation Li^+, d'introduire le groupement CF_2TMS de manière stéréocontrolée, par une réaction de siladifluorométhylation sur le composé **III.24**.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

Il est connu depuis plusieurs décennies que la présence d'atomes de fluor au sein d'une molécule impacte drastiquement ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. Le nombre croissant de composés pharmaceutiques ou agrochimiques porteurs de fragments fluorés mis sur le marché témoigne des améliorations, notamment en termes d'activité biologique, qu'apporte cet atome aux molécules qui le portent. Ainsi, l'engouement autour de cet atome a mené de nombreux groupes à orienter leurs recherches vers le développement de nouvelles stratégies efficaces, économiques et écologiques, permettant d'introduire des groupements fluorés au sein de molécules organiques. Un des plus grands défis dans ce domaine consiste à introduire ces groupements de façon stéréocontrôlée.

Pour ce projet, nous avons concentré nos efforts sur le développement de nouvelles voies de synthèse énantiosélective d'alcools α,α-difluorométhylés.

Le groupement difluorométhyle, parmi tous les groupes fluorés émergents existants, a retenu notre attention en raison des nombreuses propriétés complémentaires qu'il est en mesure d'apporter à la molécule qui la porte. Par exemple, celui-ci est connu pour être un bioisostère intéressant des groupements thiol, amino et hydroxyle. Sa présence au sein d'un composé biologiquement actif permet également de moduler son acidité ou encore sa lipophilie. De plus, la capacité que possède le groupe $-CHF_2$ à engager son proton acide dans des liaisons de type hydrogène est un atout de taille permettant, dans certains cas, une meilleure reconnaissance et des interactions privilégiées entre la substance biologiquement active porteuse de ce groupement et sa cible biologique.

Nous avons également choisi de déployer nos efforts dans la synthèse asymétrique d'alcools porteurs de ce groupement fluoré puisque seules peu de stratégies permettent aujourd'hui d'accéder à ces composés avec de bons excès énantiomériques. De plus, les énantiosélectivités obtenues par ces méthodes sont souvent dépendantes des substrats engagés.

Au cours d'un premier projet, nous avons souhaité pallier la rareté de méthodologies permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis en utilisant un sulfoxyde énantiopur en tant qu'inducteur de chiralité (***Schéma 1***). La méthode consiste dans un premier temps à condenser un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur sur un dérivé carbonylé afin d'obtenir un couple de β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés. Après séparation des

diastéréoisomères et rupture de la liaison carbone-soufre, il est possible d'accéder aux alcools α,α-difluorométhylés souhaités avec de bons excès énantiomériques.

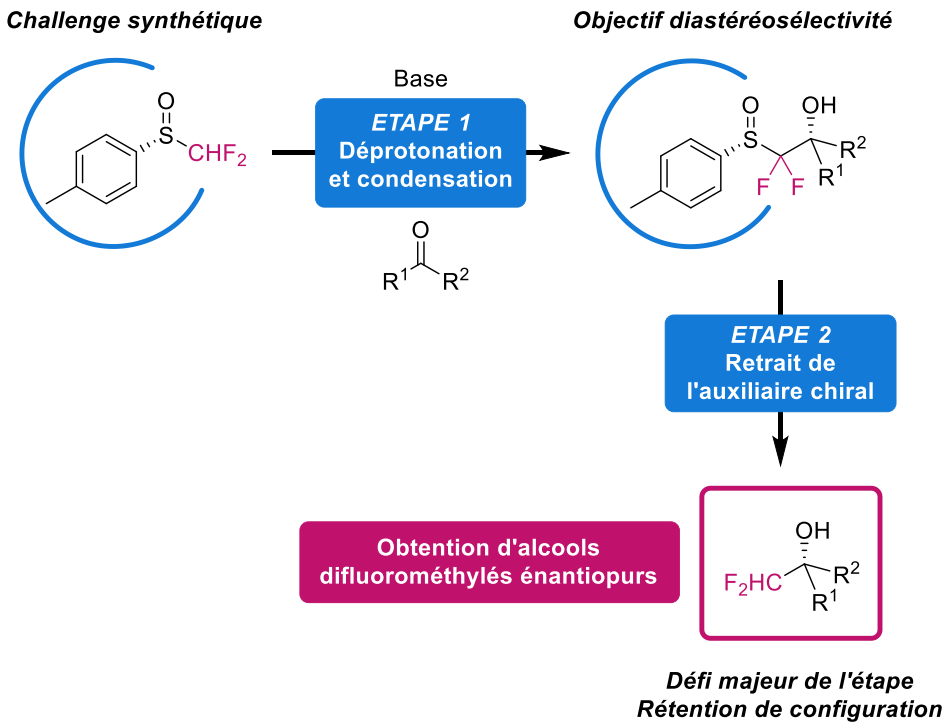


Schéma 1 – Projet 1

Plusieurs défis ont été relevés au cours de ce projet. Le premier résidait dans la synthèse du sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur, utilisé ici comme inducteur de chiralité. Après de nombreux essais, parmi lesquels des sulfoxydations énantiosélectives souvent infructueuses, des réactions de type Reformatsky réalisées sur le réactif d'Andersen ne permettant pas d'atteindre une quelconque conversion ou encore le recours à diverses stratégies de synthèse diastéréosélective non concluantes, nous sommes parvenus à synthétiser le sulfoxyde α,α-difluorométhylé attendu en deux étapes. Pour ce faire, nous avons réalisé une réaction de type Reformatsky sur une sulfinyloxazolidinone énantiopure, suivie d'une étape de décarboxylation qui nous a permis d'obtenir le composé **I.**(S_S)-**57d** avec 97% d'excès énantiomérique (***Schéma 2***).

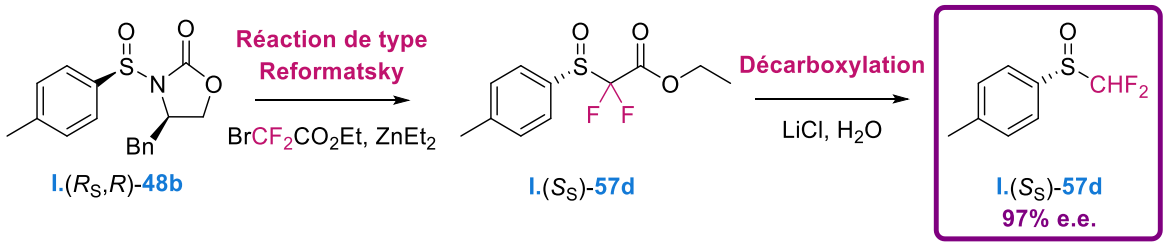


Schéma 2 – Méthode d'accès à un sulfoxyde α,α-difluorométhylé hautement énantioenrichi

Le second grand défi que nous nous étions fixé pour ce projet consistait à améliorer la diastéréosélectivité de l'étape de synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés obtenus par condensation d'un sulfoxyde α,α-difluorométhylé sur des aldéydes ou des cétones. Il est connu qu'il est difficile d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités au cours de la condensation d'un aryl méthyl sulfoxyde non fluoré sur des dérivés carbonylés. Nous avons tout de même décidé de tester différentes conditions dans le cas de nos molécules fluorées. Différents sulfoxydes α,α-difluorométhylés porteurs de noyaux aromatiques variés ont été testés, des agents de coordination ont été ajoutés au milieu réactionnel sans jamais observer de nette amélioration en termes de diastéréosélectivité. Lors d'essais en présence de différentes bases, nous avons cependant eu le plaisir de constater que l'utilisation de la base de Schwesinger, P_4t-Bu, permet d'améliorer grandement le diastéréosélectivité finale des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés (ratios diastéréoisomériques allant jusqu'à 99:1, ***Schéma 3***). Selon notre étude, il semblerait que les bonnes sélectivités obtenues en présence de cette superbase soient la conséquence directe d'un dédoublement cinétique ayant lieu au cours de la réaction. Ainsi, le ratio initial serait similaire à celui observé en temps normal (en général compris entre 50:50 et 60:40). Puis, la superbase rendrait possible la conversion sélective d'un seul des deux diastéréoisomères en une espèce monofluorée, un α-monofluoro-β-cétosulfoxyde. Ceci permettrait ainsi d'obtenir le β-hydroxysulfoxyde α,α-difluoré avec un très bon ratio diastéréoisomérique après traitement aqueux.

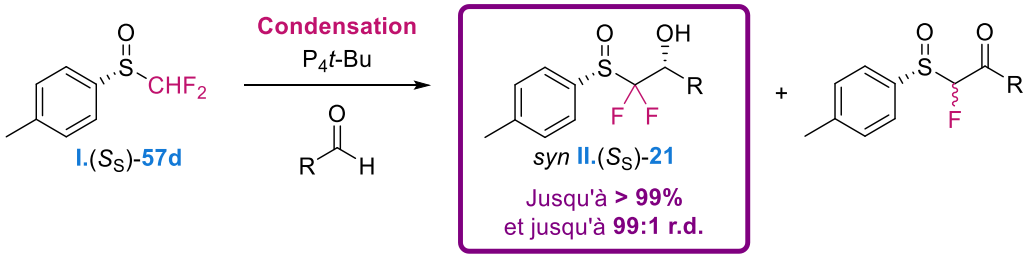


Schéma 3 – Première méthode d'accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis

Nous avons également valorisé ces sulfoxydes α,α-difluorométhylés énantiopurs au cours de la réduction de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs en présence de DIBAL. Cette réduction, qui s'est révélée diastéréosélective tout comme dans le cas des analogues non-fluorés, constitue également une voie de synthèse efficace pour l'accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs (***Schéma 4***).

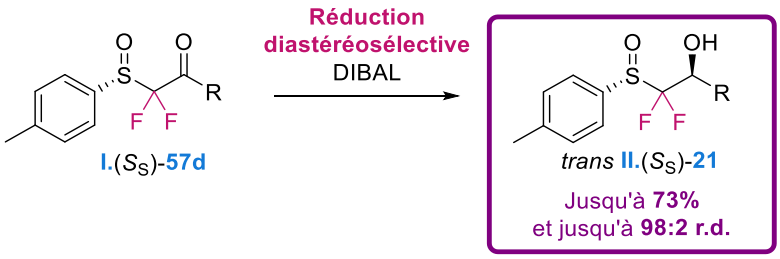


Schéma 4 – Seconde méthode d'accès à des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés hautement énantioenrichis

Après avoir réalisé la synthèse de ces β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés énantiopurs, nous avons effectué le clivage de la liaison carbone-soufre avec succès, ce qui nous a permis d'accéder à un alcool α,α-difluorométhylé hautement énantioenrichi (***Schéma 5***).

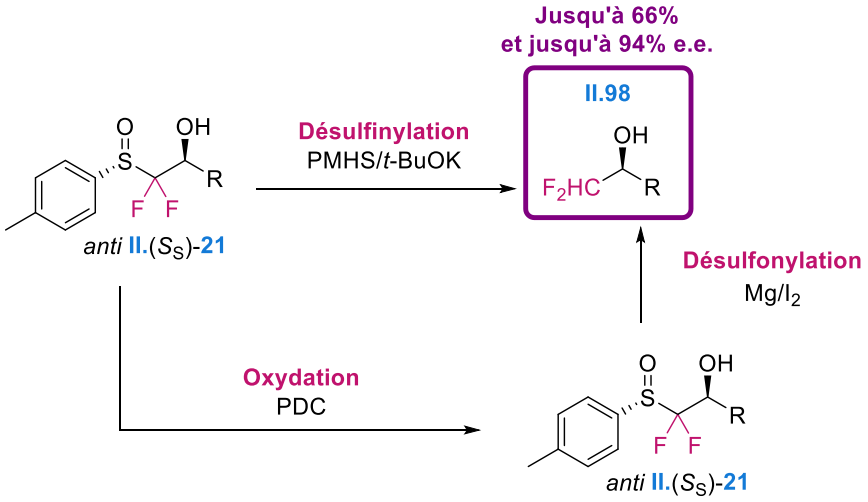


Schéma 5 – Accès à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis après rupture de la liaison carbone-soufre

Cette méthodologie à large spectre d'application constitue donc une nouvelle stratégie fiable permettant d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis. Par la suite, il serait intéressant d'élargir cette méthodologie à la synthèse d'autres composés α,α-difluorométhylés parmi lesquels des amines ou des époxydes par exemple. Nous pourrons également poursuivre les tests afin de comprendre le rôle exact de la superbase au cours de la réaction de synthèse des β-hydroxysulfoxydes α,α-difluorés. Il serait également pertinent de travailler sur une version catalytique de cette réaction.

Une seconde stratégie a également été envisagée pour accéder à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis. Elle consiste en la difluorométhylation énantiosélective de dérivés carbonylés dans des conditions de catalyse à transfert de phase en présence de $TMSCHF_2$,

activé par une base de Lewis, et catalysée par un cyclopeptoïde chiral. Cette stratégie n'a pour le moment fait l'objet que de tests préliminaires. Seule l'utilisation de NaOH ou KOH en présence du cyclohexapeptoïde chiral **III.12b-2** a permis d'obtenir l'alcool α,α-difluorométhylé **III.21** avec un rendement ne dépassant cependant pas 50% (***Schéma 6***). A l'heure actuelle, aucune induction chirale n'a malheureusement été observée.

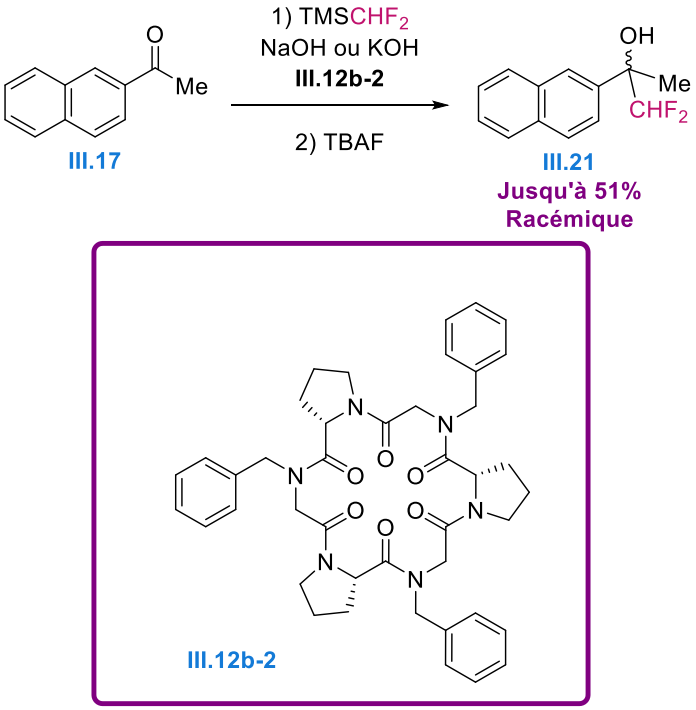


Schéma 6 – Difluorométhylation d'un dérivé carbonylé en conditions de catalyse à transfert de phase en présence d'un cyclopeptoïde chiral

Nous gardons cependant bon espoir que l'utilisation d'autres cyclopeptoïdes chiraux en présence de différentes bases de Lewis, ou même l'utilisation d'autres sources d'anion CHF_2^- dans des conditions de catalyse à transfert de phase similaires, permette d'accéder à des alcools α,α-difluorométhylés avec de bonnes conversions combinées à des excès énantiomériques satisfaisants. D'autres réactions permettant d'obtenir des composés fluorés énantioenrichis pourront également être étudiées en présence de ces cyclopeptoïdes chiraux.

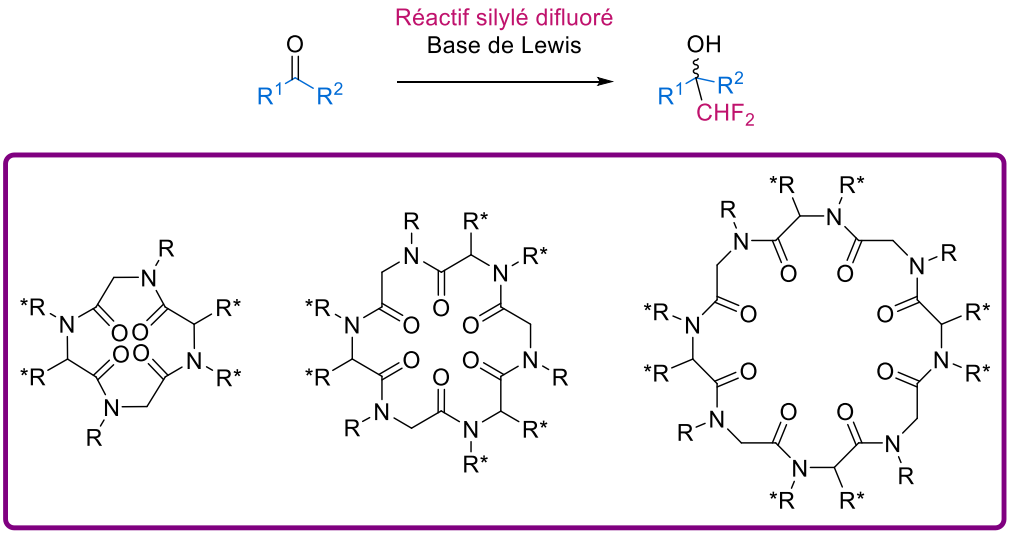


Schéma 7 – Perspectives pour le projet de difluorométhylation énantiosélective de dérivés carbonylés par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux

Contribution scientifique

Publications

Access towards enantiopure α,α-difluoromethyl alcohols by means of sulfoxides as traceless chiral auxiliaries
C. Batisse, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10423–10426 DOI 10.1039/C8CC05571H

Efficient asymmetric synthesis of aryl difluoromethyl sulfoxides and their use to access enantiopure α,α-difluoromethyl alcohols
C. Batisse, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux – *Manuscrit soumis*

Communications Orales

Enantioselective synthesis of -CHF_2 bearing compounds by means of enantiopure sulfoxides
2ème Congrès Français de Chimie du Fluor – Clermont-Ferrand (F) – 15–18 Mai 2017

Towards the synthesis of highly enantioenriched α,α-difluoromethyl alcohols – Using sulfoxides as traceless chiral auxiliaries
Journée des doctorants de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques – Strasbourg (F) – 10 Novembre 2017

New access towards enantiopure α,α-difluoromethyl alcohols – Using sulfoxides as traceless chiral auxiliaries
22nd International Symposium on Fluorine Chemistry – Oxford (GB) – 22–27 Juillet 2018

Communications par affiches

Towards the enantioselective C-sp^3 difluoromethylation
36th Regio Symposium on Organic and Bioorganic Chemistry – Mittelwihr (F) – 29–31 Août 2016

New insights into enantioselective difluoromethylation by means of sulfoxides as chiral and traceless auxiliaries
2nd Swiss Industrial Chemistry Symposium – Bâle (CH) – 19 Octobre 2018

Experimental part

Table of contents
Experimental part

1. Experimental part – Chapitre 1 – Nouvelles voies d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques et énantiopurs 210

A. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides 210

a. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfanylesters I.55a-d 210

b. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfinylacetates I.56a-d 212

c. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides I.57a-d 215

B. Access to enantiopure α,α-difluoromethyl sulfoxides 218

a. Synthesis of a α,α-difluoromethyl sulfide I.65a 218

b. Enantioselective catalytic oxidations 218

c. Enantioselective stoichiometric oxidation – Use of a chiral oxaziridine on sulfide I.65a ... 220

d. Diastereoselective access to an enantiopure sulfoxide 221

e. Reformatsky-type reactions on a sulfinyloxazolidinone I.(R_S,R)-48b 223

f. Decarboxylation of enantioenriched I.(S_S)-56d 227

g. Other strategies to access highly enantioenriched *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d 229

2. Experimental part – Chapitre 2 – Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux 231

A. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – First strategy – Condensation of an enantiopure α,α-difluoromethylated sulfoxide on carbonyl derivatives 231

a. Procedure 1 – Preliminary results – Use of *t*-BuOK 232

b. Procedure 2 – Use of chelating agents or crown ethers with *t*-BuOK 232

c. Procedure 3 – Use of different bases 233

d. Analyses of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides 235

e. Analyses of one α-monofluoro-β-ketosulfoxide 249

B. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – Second strategy – Diastereoselective reduction of α,α-difluoro-β-ketosulfoxides 250

a. Access to highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides through oxidation of the previously synthesised highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides 250

b. Reduction of I.(S_S)-63a with DIBAL 250

c. Other pathways tested to access highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides.. 251

C. Access to highly enantioenriched α,α-difluoromethylated alcohols through desulfinylation or desulfonylation reactions 253

a. Method 1 – Desulfonylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfone II.(*S*)-99a 253

b. Method 2 – Direct desulfinylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxide II.(S_S,*S*)-21a 254

3. Experimental part – Chapitre 3 – Etude préliminaire pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux 255

A. Trifluoromethylation 255

B. Difluoromethylation 256

General considerations – Methods and equipment

Starting materials, if commercially available, were purchased from standard suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, ABCR, Acros, 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. Toluene, when used anhydrous, was either dried over 4 Å molecular sieves previously activated overnight at 300 °C under vacuum or dried by distillation over sodium. 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. Reactions were monitored by using thin-layer chromatography with precoated silica on aluminium foils (0.25 mm, Merck silica-gel (60-F_{254})). Flash column chromatography was performed on VWR silica gel (40–63 µm) using the indicated solvents, the solvent systems being indicated in v/v. When needed, demetalled silica was used. It was prepared by adding an aqueous solution of 2M HCl in silica followed by several washings with water.[363] Butyllithium (1.6 M in hexanes, Aldrich) was used as a solution in hexanes and its concentration was determined following the Wittig-Harborth double titration method ((total base) - (residual base after reaction with 1,2-dibromoethane)).[364-365] Spectroscopic NMR and MS data were obtained using chromatographically homogeneous samples. ^{1}H NMR (400 or 500 MHz), ^{19}F NMR (376 or 472 MHz) and ^{13}C NMR (101 or 126 MHz) spectra were recorded on Bruker Avance III HD 400 and 500 MHz instruments respectively in $CDCl_3$ or THF-d_8. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are referred to partially deuterated chloroform (δ[^{1}H] = 7.26 ppm and δ[^{13}C] = 77.16 ppm). Multiplicities are abbreviated as br s (broad singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), td (triplet of doublets), dd (doublet of doublets). Coupling constants *J* are given in Hz. Spectra were processed with the program NMR notebook (Version 2.80, NMRtec). IR spectra were recorded on a Perkin Elmer's Spectrum one™, the frequencies being reported in cm^{-1}. Chiral HPLC analyses were performed on a Shimadzu Prominence chromatograph. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a TOF mass analyser under ESI in positive ionization mode detection by the analytical facility at the Université de Strasbourg. The X-ray crystallographic structure analysis was performed by the radio crystallographic facility at the Université de Strasbourg. The analysis was carried out on a Nonius Kappa-CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N_2 device, using Mo-Kα radiation (λ = 0.71073 Å).

1. Experimental part – Chapitre 1 – Nouvelles voies d'accès à des sulfoxydes α,α-difluorométhylés racémiques et énantiopurs

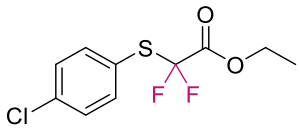
A. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides

a. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfanylesters I.55a-d

General procedure – inspired from Yagupolskii's work[180]

A solution of the corresponding thiophenol **I.54a-d** (1 equiv.) dissolved in anhydrous DMF (2.3 mol/L) was cannulated dropwise onto a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil; 1.1 equiv.) in anhydrous DMF (3 mol/L) at 0 °C under argon. Ethyl bromodifluoroacetate (1 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 CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with large amounts of water and with a saturated solution of NaCl. The resulting organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

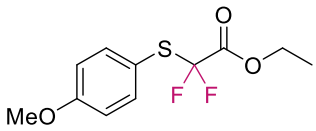
Ethyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2,2-difluoroacetate I.55a



I.55a

The reaction mixture was stirred for 21 hours at 40 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 90/10). Light-yellow oil. 94% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –82.1 (s, 2F). In agreement with previous reports.[366]

Ethyl 2,2-difluoro-2-[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]acetate I.55b

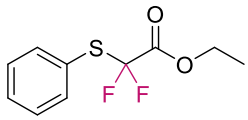


I.55b

The reaction mixture was stirred for 43 hours at 40 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 95/5). Light-yellow oil. 97% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

3.82 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) –83.2 (s, 2F). In agreement with previous reports.[366]

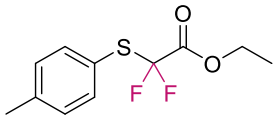
Ethyl 2,2-difluoro-2-(phenylsulfanyl)acetate I.55c



I.55c

The reaction mixture was stirred for 21 hours at 40 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 95/5). Light-yellow oil. 95% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 7.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) –82.2 (s, 2F). In agreement with previous reports.[367]

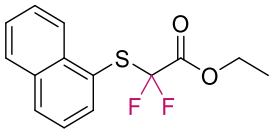
Ethyl 2,2-difluoro-2-[(4-methylphenyl)sulfanyl]acetate I.55d



I.55d

The reaction mixture was stirred for 20 hours at 40 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 95/5). Light-yellow oil. 78% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) –82.6 (s, 2F). In agreement with previous reports.[366]

Ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalen-1-ylsulfanyl)acetate I.55e



I.55e

The reaction mixture was stirred for 24 hours at 40 °C. The crude mixture was pure enough not to be purified. Orange oil. 88% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 3H), 7.64 (ddd, *J* = 1.3 Hz, 6.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 6.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz,**

$CDCl_3$) δ (ppm) –82.2 (s, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 161.7 (t, J = 32.7 Hz), 138.0, 135.9, 134.3, 132.1, 128.6, 127.6, 126.8, 126.1, 125.7, 122.3, 120.2 (t, J = 288.1 Hz), 63.6, 13.6.

IR ν (cm^{-1}) 3058, 2985, 2927, 2855, 1763, 1504, 1371, 1290, 1124, 1099, 1015, 984, 965, 835, 800, 772, 721. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{14}H_{13}F_2O_2S$: 283.0599, found: 283.0619.

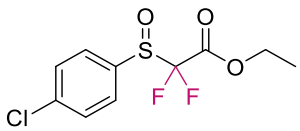
b. Access to racemic α,α-difluoro-β-sulfinylacetates I.56a-d

i. Using periodic acid and iron chloride

General procedure – inspired from Kim's work[183]

The corresponding sulfide **I.55a-d** (1 equiv.) and $FeCl_3$ (3 mol%) were dissolved in acetonitrile (3.7 x 10^{-1} mol/L). After 10 minutes of stirring, periodic acid (1 equiv.) was added to the mixture which was mechanically stirred at 25 °C. If necessary, and after controlling the conversion by ^{1}H NMR after some hours, periodic acid was added to the reaction mixture according to the proportions required to get full conversion. After full conversion was obtained, the reaction was slowly poured onto a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ at 0 °C. The aqueous phase was extracted several times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with water and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

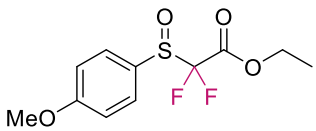
Ethyl 2-(4-chlorophenylsulfinyl)-2,2-difluoroacetate I.56a



I.56a

The reaction mixture was stirred for 50 hours at 25 °C. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 90/10). Yellow oil. 94% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −110.0 (AB system, J_{AB} = 228.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 994.3 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[180]

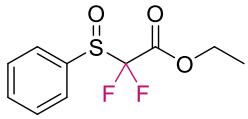
Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-methoxyphenyl)sulfinyl)acetate I.56b



I.56b

The reaction mixture was stirred for 48 hours at 25 °C. The crude mixture was not purified. Yellow oil. Quantitative yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −111.0 (AB system, J_{AB} = 227.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 749.7 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[180]

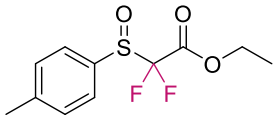
Ethyl 2,2-difluoro-2-(phenylsulfinyl)acetate I.56c



I.56c

The reaction mixture was stirred for 16 hours at 25 °C. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Yellow oil. 96% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −110.2 (AB system, J_{AB} = 227.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 810.6 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[180]

Ethyl 2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate I.56d



I.56d

The reaction mixture was stirred for 4 days at 25 °C. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Yellow oil. 95% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −110.6 (AB system, J_{AB} = 228.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 722.5 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[366]

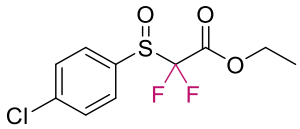
ii. Using TFPAA generated *in situ*

General procedure – inspired from Venier and Squires' work[184]

To a solution of trifluoroperoxyacetic acid (TFPAA) at 0 °C (1 equiv., prepared by mixing 1 equiv. of H_2O_2, 30% w/w in water, with 1 equiv. of trifluoroacetic acid, TFA, at 0 °C) was added dropwise sulfide **I.55a**, **I.55d** or **I.55e** (1 equiv.) dissolved in TFA (0.6 mol/L). The solution was warmed to 25 °C and stirred at this temperature for one day. The reaction mixture was carefully poured onto a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The

combined organic phases were washed with water and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.

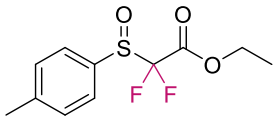
Ethyl 2-(4-chlorophenylsulfinyl)-2,2-difluoroacetate I.56a



I.56a

The reaction mixture was stirred for 23 hours at 25 °C. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Yellow oil. 75% yield.

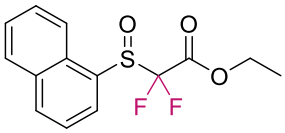
Ethyl 2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate I.56d



I.56d

The reaction mixture was stirred for 23 hours at 25 °C. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Yellow oil. 75% yield.

Ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalen-1-ylsulfinyl)acetate I.56e



I.56e

The reaction mixture was stirred for 24 hours at 25 °C. The crude was clean enough not to be purified. Brown oil. 98% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 8.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −108.6 (AB system, J_{AB} = 221.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 498.7 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 159.4 (t, J = 28.2 Hz), 133.7, 133.5, 132.1, 130.6, 128.9, 127.9, 127.1, 126.2, 125.3, 122.2, 118.9 (t, J = 304.2 Hz), 64.1, 13.6.

IR ν (cm^{-1}) 3060, 2925, 2855, 1758, 1506, 1371, 1300, 1161, 1142, 1127, 1082, 1011, 966, 956, 855, 802, 769, 711. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{14}H_{12}F_2KO_3S$: 337.0107, found: 337.0103.

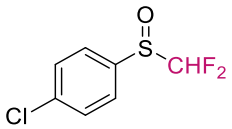
C. Access to racemic α,α-difluoromethyl sulfoxides I.57a-d

i. Under thermal conditions

General procedure – inspired from Krapcho's work[368]

The corresponding sulfinylacetate **I.56a-d** (1 equiv.) was dissolved in DMSO (1.2 x 10^{-1} mol/L). LiCl (2 equiv.) and H_2O (2 equiv.) were then introduced. 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 AcOEt. The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

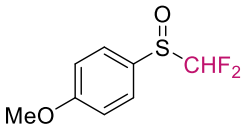
Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57a



I.57a

The reaction mixture was stirred for 21 hours at 110 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (90/10 to 70/30). Colorless solid. Quantitative yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 55.2 Hz, 1H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –119.3 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 262.3 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 256.7 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[180]

1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methoxybenzene I.57b

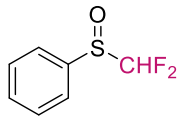


I.57b

The reaction mixture was stirred for 15 hours at 110 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Yellow oil. 68% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –119.7 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 261.6 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 73.7 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 163.4, 127.5, 127.1, 120.8 (t, J = 288.4 Hz), 115.1, 55.5.

IR ν (cm^{-1}) 3371, 3029, 2974, 2955, 1592, 1572, 1468, 1455, 1438, 1411, 1341, 1310, 1281, 1255, 1175, 1100, 1083, 1037, 1023, 970, 841,821, 797, 779.

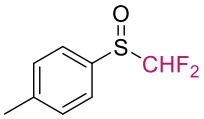
((Difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57c



I.57c

The reaction mixture was stirred for 24 hours of reaction at 110 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 43% yield. **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 6.04 (t, J = 53.3 Hz, 1H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –119.2 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 261.6 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 97.3 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[215]

Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.57d



I.57d

The reaction mixture was stirred for 24 hours at 110 °C. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 89% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)** δ (ppm) 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.01 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3)** δ (ppm) –119.5 (ABX system, $JAB = J_{F\text{-}F}$ = 261.6 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 72.3 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl3)** δ (ppm) 143.9, 133.6 (t, J = 2.9 Hz), 130.5, 125.6, 121.1 (t, J = 289.4 Hz), 21.7.

IR ν (cm^{-1}) 3039, 1598, 1495, 1293, 1105, 1080, 1068, 1034, 1019, 969, 952, 808, 709, 694.

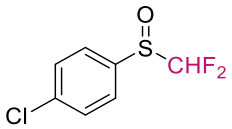
ii. Under micro-wave irradiations

General procedure – inspired from Krapcho's work[368]

To a suspension of LiCl (2 equiv.) and sulfinylacetate **I.56a**, **I.56d** or **I.56e** (1 equiv.) in NMP (5.9 x 10^{-2} mol/L) was added H_2O (2 equiv.). The reaction mixture was heated to 100 °C under microwave irradiation for 15 minutes. The dark brown reaction mixture was cooled to room temperature. An aqueous solution of 1M HCl was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed three times with ice-

cold water and with a cold saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

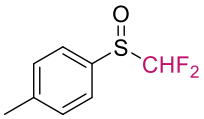
Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57a



I.57a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 70/30). Colorless solid. Quantitative yield.

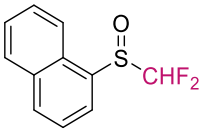
Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.57d



I.57d

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 84% yield.

1-((Difluoromethyl)sulfinyl)naphthalene I.57e



I.57e

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 70/30). Colorless solid. 61% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14-8.01 (m, 2H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 6.20 (t, J = 55.0 Hz). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –116.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 258.2 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 749.7 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 133.6, 133.2, 132.7, 130.3, 129.1, 128.1, 127.2, 125.5, 125.2, 124.1, 121.9, 121.7 (t, J = 290.8 Hz).

IR ν (cm^{-1}) 3059, 2976, 2926, 1505, 1262, 1143, 10,91, 1064, 1053, 1024, 802, 767, 690. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{11}H_9F_2OS$: 227.0337, found: 227.0339.

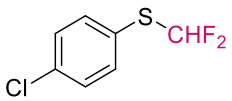
B. Access to enantiopure α,α-difluoromethyl sulfoxides

a. Synthesis of a α,α-difluoromethyl sulfide I.65a

(4-Chlorophenyl)(difluoromethyl)sulfane I.65a

Procedure – inspired from Krapcho's work[368]

To a suspension of LiCl (2 equiv., 32.8 mg, 750 µmol) and ethyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2,2-difluoroacetate **I.55a** (1 equiv., 100 mg, 375 µmol) in 3 mL of NMP was added H_2O (2 equiv., 13.5 µL, 750 µmol). The reaction mixture was heated at 200°C under microwave irradiations for 30 minutes, cooled to 25 °C and quenched with a solution of 1M HCl. It was then extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and a with saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.65a

The crude was purified by chromatography on silica gel with pentane. Orange oil. 69% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 56.7 Hz, 1H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –91.7 (d, J = 56.5 Hz, 2F).[369]

b. Enantioselective catalytic oxidations

Only the trials that allowed to access the desired compounds with more than 10% conversion will be described here.

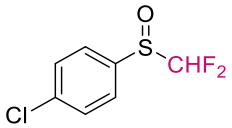
i. Kagan's conditions on sulfide I.65a

General procedure – inspired from Kagan's work[90-91]

Titanium tetraisopropanolate (1 equiv., 150 mg, 514 µmol) and (*R*,*R*)-diethyl tartrate (2 equiv., 214 mg, 1.03 mmol) were dissolved in 3 mL of anhydrous CH_2Cl_2 under argon. H_2O (1 equiv., 9.26 mg, 514 µmol) was introduced and the reaction mixture was stirred for 20 min. Chloro-4-[(difluoromethyl)sulfanyl]benzene **I.65a** (1 equiv., 100 mg, 514 µmol) was added to the mixture followed by *tert*-butyl hydroperoxide (1.1 equiv. or 3 equiv.). When chosen, the reaction was heated to 40 °C otherwise it was stirred at 20 °C for the desired time. 10 equiv. of water were added to the reaction mixture that was stirred for another hour. The light-yellow gel obtained was filtered through Celite® and washed with CH_2Cl_2. The filtrate was washed with an aqueous solution

of NaOH (5 wt.%, 6 mL) and with a saturated solution of NaCl. It was further stirred for 1 hour. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. A NMR analysis of the crude was carried out and allowed to determine the S : SO : SO_2 ratio, **I.65a** : **I.57a** : **I.66a** in each case.

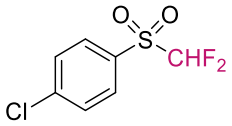
Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57a



I.57a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Colorless solid. **Chiral HPLC** Chiracel OD-H column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 14.8 min and 16.9 min).

Chloro-4-((difluoromethyl)sulfonyl)benzene I.66a



I.66a

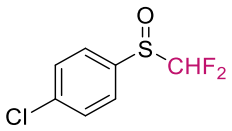
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 53.4 Hz, 1H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –121.3 (d, J = 53.1 Hz, 2F). In agreement with previous reports.[370]

ii. Use of a Schiff base as chiral ligand for vanadium on sulfide I.65a

Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57a

Procedure – inspired from Bolm's work[121]

$VO(acac)_2$ (0.01 equiv., 1.39 mg, 5.14 µmol) and Schiff base **I.10f** (0.02 equiv., 3.76 mg, 10.3 µmol) were dissolved in 1 mL of CH_2Cl_2. After 15 minutes of stirring at 20 °C, a solution of chloro-4-[(difluoromethyl)sulfanyl]benzene **I.65a** (1 equiv., 100 mg, 514 µmol) in 1.5 mL of CH_2Cl_2 was added to the mixture, followed by dropwise addition of H_2O_2 (1.15 equiv., 60.9 µL, 591 µmol). The reacting mixture was stirred at 20 °C for 7 days. A NMR analysis of the crude was carried out to determine the conversion into the expected sulfoxide **I.57a**.



I.57a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Colorless solid. **Chiral HPLC** Chiracel OD-H column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 14.9 min and 16.9 min).

c. Enantioselective stoichiometric oxidation – Use of a chiral oxaziridine on sulfide I.65a

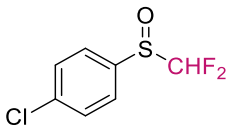
Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene I.57a

Procedure (without additive) – inspired from Davis' work[144-145]

To a solution of chiral oxaziridine **I.68** (1 equiv., 120 mg, 385 µmol) dissolved in 15 mL of the desired solvent (CCl_4 or CH_2Cl_2) was added a solution of chloro-4-[(difluoromethyl)sulfanyl]benzene (1 equiv., 75 mg, 385 µmol) dissolved in 8 mL of the same solvent. After stirring the reaction mixture at the desired temperature and for the desired time, the reaction was quenched with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$. The aqueous phase was extracted four times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with water and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. A NMR analysis of the crude allowed to determine the conversion into the expected sulfoxide **I.57a**.

Procedure (with additive) – inspired from Bohé's work[148]

To a solution of chloro-4-[(difluoromethyl)sulfanyl]benzene **I.65a** (1 equiv., 75 mg, 385 µmol) and additive (1.2 equiv. by using TFA, 1.05 equiv. by using MsOH) dissolved in 1.5 mL of HFIP was added a solution of chiral oxaziridine **I.68** (1 equiv.) dissolved in 1.5 mL of HFIP. The reaction mixture was stirred at 20 °C for one week. Water was added to the reaction mixture that was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. A NMR analysis of the crude was carried out to determine the conversion into the expected sulfoxide **I.57a**.



I.57a

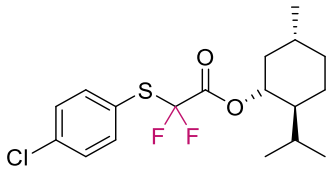
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 90/10). Colorless solid. **Chiral HPLC** Chiracel OD-H column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 14.9 min and 16.8 min).

d. Diastereoselective access to an enantiopure sulfoxide

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2,2-difluoro acetate I.69a

Procedure

To a solution of ethyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2,2-difluoroacetate **I.55a** (1 equiv., 1.00 g, 3.75 mmol) in 8 mL of anhydrous toluene were added L-menthol (5 equiv., 2.93 g, 18.8 mmol), DMAP (2.6 equiv., 1.19 g, 9.75 mmol) and 4Å molecular sieves (500 mg). The reaction mixture was then heated under reflux for 24 hours, then cooled to 25 °C and directly filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel with *n*-hexane/CH_2Cl_2 (80/20).



I.69a

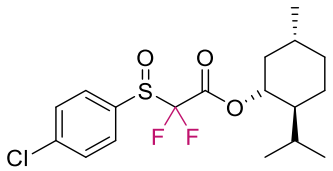
Transparent oil. 60% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.77 (td, J = 4.4 Hz, 11.1 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.81 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.13-0.94 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 7.2 Hz, 9.3 Hz, 6H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –81.5 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 215.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 118.8 Hz, 2F). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 161.2 (t, J = 31.9 Hz), 137.9, 137.4, 129.7, 123.5, 119.9 (dd, J = 284.2 Hz, 288.7 Hz), 78.8, 46.9, 40.3, 34.1, 31.5, 26.3, 23.5, 22.0, 20.8, 16.3.

IR *v* (cm^{-1}) 2957, 2928, 2872, 1760, 1575, 1477, 1456, 1390, 1371, 1291, 1283, 1111, 1092, 1006, 980, 947, 908, 845, 823, 747, 724,701. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{18}H_{23}ClF_2O_2S$ (MNa^+): 399.0968, found (MNa^+): 399.0966. $[\alpha]_D^{20}$ = –36.2 ° (c 0.1, EtOH).

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfinyl]-2,2-difluoro acetate I.71a

Procedure

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2,2-difluoroacetate **I.69a** (1 equiv., 100 mg, 265 µmol) and $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (3 mol%, 2.2 mg, 7.96 µmol) were dissolved in 0.7 mL of MeCN and stirred at 25 °C for 5 minutes. To this solution was added H_5IO_6 (1.43 equiv., 88.3 mg, 379 µmol). The reaction was then heated at 45 °C for 90 minutes. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$ and extracted four times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was clean enough not to be purified.



I.71a

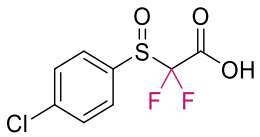
Transparent oil. 87% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** *Two diastereomers δ* (ppm) 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.81 (qd, *J* = 4.5 Hz, 11.0 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.5H), 1.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 7H), 0.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 0.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *first diastereomer δ* (ppm) −109.8 (AB system, J_{AB} = 227.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1268 Hz, 1F); *Second diastereomer δ* (ppm) −109.4 (AB system, J_{AB} = 228.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 829 Hz, 1F). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 159.2 (t, *J* = 27.8 Hz), 159.1 (t, *J* = 27.8 Hz), 140.1, 139.9, 134.6, 129.9, 127.8, 117.9 (dd, *J* = 302.4 Hz, 305.8 Hz), 117.8 (t, *J* = 304.3 Hz), 79.8 (t, *J* = 5.8 Hz), 46.7, 40.4, 40.3, 34.0, 33.9, 31.6, 26.1, 26.0, 23.3, 23.2, 22.0, 20.8, 16.2, ,16.1.

IR *v* (cm^{-1}) 2957 2922 2872 1772, 1751, 1576, 1476, 1457, 1392, 1370, 1294, 1169, 1132, 1096, 1083, 1068, 1013, 978, 944, 905, 825, 744, 712. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{18}H_{23}ClF_2KO_3S$: 431.0656, found: 431.0635. $[\alpha]_D^{20}$ = –36.2 ° (c 0.1, EtOH).

2-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-2,2-difluoroacetic acid I.58a

Procedure

To a solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl 2-[(4-chlorophenyl)sulfinyl]-2,2-difluoroacetate **I.71a** (1 equiv., 87.4 mg, 223 µmol) in 0.5 mL of EtOH was added NaOH (1 equiv., 8.9 mg, 223 µmol). The reaction mixture was heated at 40 °C for 17 hours and then cooled to room temperature. Ethanol was removed under reduced pressure. The residue was then dissolved in a minimum amount of water (1 mL) and acidified at 0 °C until pH = 1 using an aqueous solution of 2M HCl. The aqueous phase was saturated with NaCl and extracted four times with THF. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.58a

Colorless solid. 91% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8)** δ (ppm) 9.46-8.33 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H). **^{19}F NMR (376 MHz, THF-d_8)** δ (ppm) –111.9 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 224.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 717.0 Hz, 2F). **^{13}C NMR (101 MHz, THF-d_8)** δ (ppm) 161.0 (t, J = 27.0 Hz), 139.6, 137.0, 130.1, 128.5, 119.2 (t, J = 302.5 Hz).

IR ν (cm^{-1}) 3096, 2919, 2851, 2646, 2508, 1768, 1572, 1478, 1426, 1395, 1275, 1175, 1139, 1114, 1079, 1035,1010, 947, 887, 827, 772, 745, 702. **HRMS (ESI)** calcd for $C_8H_5ClF_2NaO_3S$: 276.9508, found: 276.9484.

e. Reformatsky-type reactions on a sulfinyloxazolidinone I.(R_S,R)-48b

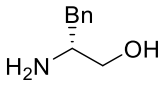
i. Synthesis of the enantiopure sulfinyloxazolidinone I.(R_S,R)-48b

D(+)-Phenylalaninol I.73

Procedure – following a reported procedure described by Olsen[371]

To a slurry of $LiAlH_4$ (2.1 equiv., 1.7 g, 44.7 mmol) in 60 mL of freshly distilled THF at 0 °C was added D-phenylalanine **I.72** (1 equiv., 3.55 g, 21.3 mmol) under an atmosphere of argon. The slurry was stirred for 1 h at 0 °C and then heated under reflux for 21 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C. 25 mL of an aqueous solution of NaOH 1M were added dropwise over 2 h. The slurry was filtered. The cake was washed several times with AcOEt. The organic layer was washed with a

saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The expected product **I.73** was crystallised from Et_2O.



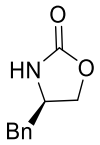
I.73

Colorless solid. 97% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 3.64 (dd, J = 3.8 Hz, 10.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 7.2 Hz, 10.6 Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 5.1 Hz, 13.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 8.7 Hz, 13.4 Hz, 1H), 2.30-1.70 (br s, 3H). In agreement with previous reports.[371]

(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone I.(*R*)-47b

Procedure – following a reported procedure described by Hunter[372]

D(+)-phenylalaninol **I.73** (1 equiv., 1.00 g, 6.61 mmol) and dried K_2CO_3 (0.9 equiv., 823 mg, 5.95 mmol) were put in presence of freshly distilled diethyl carbonate (2 equiv., 1.62 mL, 13.2 mmol). The slurry was heated to 145 °C and EtOH was removed by distillation until elution ceased. The reaction mixture was cooled to room temperature and the remaining volatiles were removed under reduced pressure. CH_2Cl_2 was added to the resulting oil. The organic phase was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50).



I.(*R*)-47b

Light orange solid. 84% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.58 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 2.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H). In agreement with previous reports.[372]

(*R*)-4-Benzyl-3-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one I.(R_S,*R*)-48b and (*R*)-4-benzyl-3-((S_S)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one I.(S_S,*R*)-48b

Preliminary synthesis of *p*-tolylsulfinyl chloride

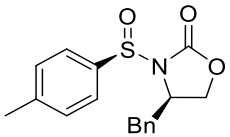
$SOCl_2$ (5 equiv., 1.57 mL, 21.4 mmol) was diluted in 9 mL of freshly distilled toluene under argon. The solution was cooled to 0 °C. Sodium *p*-tolylsulfinate **I.74** (1 equiv., 762 mg, 4.28 mmol) was slowly added to the previous solution. The reaction mixture was warmed to room temperature

(25 °C) and it was stirred for 2 h. The remaining $SOCl_2$ was distilled (azeotrope with toluene) followed by removal of the residual solvent under reduced pressure, to afford *p*-tolylsulfinyl chloride.

Procedure – following a reported procedure described by Evans[168]

To a solution of (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone **I.**(*R*)-**47b** (1 equiv., 500 mg, 2.85 mmol) in 6 mL of freshly distilled THF under an atmosphere of argon at 0 °C was added dropwise BuLi (1.1 equiv., 1.58 M in hexanes, 1.99 mL, 3.14 mmol) over a 5 to 10 minute-period. The resulting suspension was stirred at this temperature for 10 minutes and then cooled to -78 °C. It was stirred for 10 minutes at this temperature. The freshly prepared *p*-tolylsulfinyl chloride (1.5 equiv., 747 mg, 4.28 mmol) dissolved in 4 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 minutes. It was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and diluted with AcOEt. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. An NMR analysis of the crude mixture revealed total conversion with a ratio (*R*,*R*):(*R*,*S*) of 61:39. The crude product was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20).

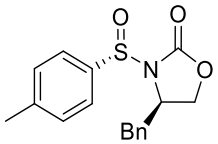
(*R*)-4-Benzyl-3-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one I.(R_S,*R*)-48b



I.(R_S,*R*)-48b

The expected product can be crystallised from Et_2O. Light yellow solid. 48% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 3.8 Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 3.5 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 10.4 Hz, 13.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). In agreement with previous reports.[168]

(*R*)-4-Benzyl-3-((*S*$_S$)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one I.(S_S,*R*)-48b



I.(S_S,*R*)-48b

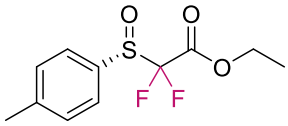
Orange oil. 23% yield. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 4.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H). In agreement with previous reports.[168]

ii. Classical Reformatsky reaction on I.(R_S,R)-48b

Ethyl (S_S)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate I.(S_S)-56d

Procedure – inspired by different works[373-375]

To a suspension of Zn (Zn was freshly activated with an aqueous solution of 4M HCl then washed several times with water and acetone and finally let under vacuum at 120 °C overnight; 2.4 equiv., 34.8 mg, 533 µmol) in 3 mL of freshly distilled THF was added one drop of ethyl bromodifluoroacetate. The mixture was stirred at 66 °C. A solution of (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one **I.**(S_S,R)-**48b** (1 equiv., 70 mg, 222 µmol) and ethyl bromodifluoroacetate (2.4 equiv., 70.4 mL, 533 µmol) in 3 mL of freshly distilled THF was then added dropwise to the previous mixture. The reaction mixture was stirred at 66 °C for 41 hours, then cooled to room temperature and quenched with an aqueous solution of $KHSO_4$. The mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C. It was then filtered through Celite® and washed carefully with diethyl ether. To the filtrate was added a saturated solution of NaCl. The filtrate was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.(S_S)-56d

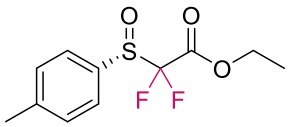
The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel in cyclohexane/AcOEt (100/0 to 90/10). 72% yield. 97% e.e. light yellow oil. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (qd, J = 7.2 Hz, 1.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −110.6 (AB system, J_{AB} = 227.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 727.0 Hz, 2F). **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 206 nm, τ = 23.9 min and 31.3 min). **Specific rotation** [α_{589}] = + 111.6 ° (20 °C, 0.3 g/100 mL, $CHCl_3$) / échantillon à 92% e.e.

iii. Honda-Reformatsky reaction on I.(R_S,R)-48b

Ethyl (S_S)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate I.(S_S)-56d

Procedure – Inspired by Honda's work[189, 376]

(R)-4-Benzyl-3-((R)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one **I.**(R_S,R)-**48b** (1 equiv., 70 mg, 222 µmol) and $RhCl(PPh_3)_3$ (3 mol%, 6.16 mg, 6.7 µmol) were dissolved in 6 mL of freshly distilled THF. The mixture was cooled to –20 °C. Ethyl bromodifluoroacetate (3 equiv., 88 µL, 670 µmol) was added to the mixture followed by dropwise addition of diethylzinc (2 equiv., 1 M in hexanes, 444 µL, 444 µmol). The mixture was stirred at -20 °C for 1 h. Stirring was continued at 20 °C for 4 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.(S_S)-56d

The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel in cyclohexane/AcOEt (100/0 to 90/10). 65% yield. 86% e.e. Transparent oil. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 206 nm, τ = 24.0 min and 31.6 min).

f. Decarboxylation of enantioenriched I.(S_S)-56d

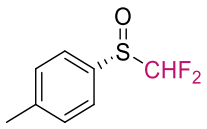
The enantioenriched ethyl (S_S)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate **I.**(S_S)-**56d** (92% e.e.) was decarboxylated under Krapcho's conditions, previously optimized for the synthesis of the corresponding racemic compound **I.56d**.

i. Thermal conditions

Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

Procedure – inspired by Krapcho's work[368]

Under thermal conditions, after 19 h of stirring at 110 °C, (S_S)-α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.**(S_S)-**57d** (107 mg, 98%, 84% e.e.) was obtained as a colorless solid.



I.(S_S)-**57d**

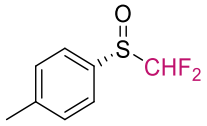
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 98% yield. 84% e.e. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −119.4 (d, 2F, J = 55.9 Hz). **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 17.2 min and 23.2 min). In agreement with previous reports.[181]

ii. Micro-wave irradiation

Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

Procedure – inspired by Krapcho's work[368]

Under microwave conditions, after 15 minutes of stirring at 100 °C, (S_S)-α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.**(S_S)-**57d** (69 mg, 83%, 92% e.e.) was obtained as a colorless solid.



I.(S_S)-**57d**

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 83% yield. 92% e.e. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 17.1 min and 23.0 min).

It should be noted that (S_S)-enantioenriched α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.**(S_S)-**57d** can be further enantioenriched by crystallisation from Et_2O to obtain **I.**(S_S)-**57d** with > 97% e.e. It was possible to get suitable crystals for a crystallographic analysis that confirmed the (S) configuration of the sulfur atom.

The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fibre and placed in a low-temperature N_2 stream. X-ray diffraction data collection was carried out on a Nonius Kappa-CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N_2 device, using Mo-Kα radiation (λ = 0.71073 Å). The crystal-detector distance was 36 mm. The cell parameters were determined (Denzo software)[377] from reflections taken from one set of 10 frames (1.0 ° steps in phi 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.[378] 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^2.

Crystallographic data for difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

Formule	$C_8H_8F_2OS$	Cell volume	834.253 Å^3
M (g/mol)	190.20	Z, Calculated density	4, 1.514 Mg/m^3
Temperature (K)	173 (2)	F(000)	392
Wavelength	0.71073	Crystal size	0.340 x 0.180 x 0.120 mm
Crystalline structure	Orthorhombic	Theta range for data collection	2.511 to 27.475
Space group	P 2_1 2_1 2_1		
a	4.91110 (10) Å	Z	0
b	8.9793 (2) Å	Z'	0
c	18.9180 (4) Å	Configuration	*S*
α	90 °	Flack parameter	- 0.01 (3)
β	90 °	R1	0.0308
γ	90 °	wR2	0.0769

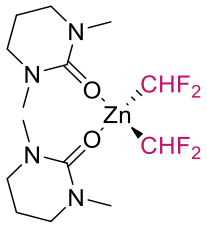
g. Other strategies to access highly enantioenriched *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

i. Use of a bis(difluoromethyl)zinc reagent

$DMPU_2Zn(CHF_2)_2$ I.75

Procedure – following a reported procedure described by Vicic[191]

1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU was previously dried over KOH overnight, then distilled over CaH_2 and stored over 4 Å MS; 2.1 equiv., 386 µL, 3.14 mmol) was cooled to –20 °C. It was cannulated onto difluoro(iodo)methane (approximately 2 equiv., 250 µL, 3.04 mmol) under argon at –20 °C. $ZnEt_2$ (1 equiv., 1 M in hexanes, 1.52 mL, 1.52 mmol) was then added dropwise to the previous mixture at –20°C. The mixture was diluted in 7,5 mL of freshly distilled pentane. After the whole mixture was stirred at room temperature for 1 h, a colorless solid precipitated. This solid was washed under argon with freshly distilled pentane and dried under reduced pressure overnight. A ^{1}H NMR analysis of the crude mixture revealed a 1:1 mixture of $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$/$DMPU_2Zn(CHF_2)I$.



I.75

The crude mixture was not purified. Colorless solid. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 6.09 (t, J = 43.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 8H), 2.92 (s, 12H), 1.95 (quint, J = 6.0 Hz, 4H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −128.1 (d, J = 43.6 Hz, 4F). In agreement with previous reports.[191]

Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

General procedure

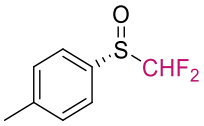
In a Schlenk tube was dissolved either (1*R*,2*S*,5*R*)-2-*iso*propyl-5-methylcyclohexyl (S_S)- *p*-tolylbenzenesulfinate **I.**(R_S,*R*)-**35** or (*R*)-4-benzyl-3-((R_S)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one **I.**(R_S,*R*)-**48b** (1 equiv.) in anhydrous DMF. $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$ (1 équiv.) was then added as a 1:1 mixture of $DMPU_2Zn(CHF_2)_2$ and $DMPU_2Zn(CHF_2)I$. The reaction mixture was heated to 50 °C for 24 hours. It was then allowed to cool to room temperature and it was quenched with an aqueous solution of HCl 1M. The mixture was filtered through a pad of cellite. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed three times with water and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. A NMR analysis of the crude revealed no conversion into the expected difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.**(S_S)-**57d** in both cases.

ii. Use of 18-C-6 and $TMSCHF_2$ activated with a Lewis base

Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide I.(S_S)-57d

Procedure giving access to the best results

CsF (0.2 equiv., 10.3 mg, 68 µmol) was dried in a Schlenk tube under vacuum. 18-crown-6 (0.2 equiv., 18 mg, 68 µmol) and (1*R*,2*S*,5*R*)-2-*iso*propyl-5-methylcyclohexyl (S_S)-*p*-tolylsulfinate **I.**(R_S,*R*)-**35** (1 equiv., 100 mg, 340 µmol) were then added to the Schlenk tube under argon. 2 mL of anhydrous toluene were then added followed by dropwise addition of (difluoromethyl)trimethylsilane (2 equiv., 84.4 mg, 679 µmol) at room temperature. The solution slowly and slightly became yellow. This solution was stirred at 25 °C for 72 hours. The reaction mixture was then quenched with 3 mL of an aqueous solution of HCl 1M and stirred for 30 minutes. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.(S_S)-57d

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Colorless solid. 40% yield. 48% e.e. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 207 nm, τ = 17.7 min and 24.3 min).

2. Experimental part – Chapitre 2 – Synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés hautement énantioenrichis grâce à l'utilisation de sulfoxydes énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux

A. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – First strategy – Condensation of an enantiopure α,α-difluoromethylated sulfoxide on carbonyl derivatives

All the analyses (NMR, IR, HRMS, etc.) concerning the α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides **II.21a-n** and one example for the α-monofluoro-β-ketosulfoxide **II.25n** will be described in the last paragraph of this section. The diastereomeric ratios were determined by ^{19}F NMR.

a. Procedure 1 – Preliminary results – Use of *t*-BuOK

General procedure 1a – inspired from Hu and Prakash's work[215]

In a reaction tube under argon were dissolved α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 50 mg, 263 µmol) and the carbonyl derivative (2 equiv., 526 µmol) in 1 mL of the appropriate anhydrous solvent (THF or DMF). The mixture was stirred at –30 °C for 5 minutes. Potassium *tert*-butoxide (2 equiv., 60 mg, 526 µmol) previously suspended or solubilised in 1 mL of the same anhydrous solvent was added dropwise to the previous solution. The reaction mixture was stirred at –30 °C for 40 minutes, then quenched with water at –30 °C. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

General procedure 1b

Same procedure as **procedure 1a** using 1 equivalent of carbonyl derivative instead of 2 equivalents.

b. Procedure 2 – Use of chelating agents or crown ethers with *t*-BuOK

i. $TiCl_4$

Procedure 2a

To a solution of α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 30 mg, 158 µmol) and 1-naphthaldehyde (2 equiv., 45.1 µL, 315 µmol) in 1 mL of freshly distilled THF at –30 °C was added potassium *tert*-butoxide (2 equiv., 36.1 mg, 315 µmol) previously dissolved in 1 mL of freshly distilled THF, under an atmosphere of argon. Titanium chloride (IV) (2 equiv., 35 µL, 315 µmol) was then added to the reaction mixture. It became dark red. The reaction was stirred at –20 °C for 35 minutes. It was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

ii. $ZnCl_2$

Pre-drying of zinc dichloride (II) – $ZnCl_2$ (2 equiv., 71.7 mg, 526 µmol), a highly hygroscopic compound, was previously dried using the following method: it was put in a Schlenk tube under vacuum and heated to 140 °C. After 6 hours of stirring under such conditions, it was cooled to room temperature and 1 mL of freshly distilled THF was added to the Schlenk tube under an atmosphere of argon. It was stirred until total dissolution of $ZnCl_2$.

Procedure 2b

α,α-Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 50 mg, 263 µmol) and 1-naphthaldehyde (2 equiv., 71.4 µL, 526 µmol) were introduced in another Schlenk tube. The mixture was cooled to –30 °C and a solution of potassium *tert*-butoxide (2 equiv., 60.2 mg, 526 µmol) dissolved in 1.5 mL of freshly distilled THF was added dropwise, under an atmosphere of argon. The reaction mixture turned dark yellow/orange. The freshly prepared solution of $ZnCl_2$ in THF was then cannulated onto this mixture. The reaction became immediately light yellow. The reaction was stirred at –30 °C for 35 minutes. It was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

iii. Tetra substituted crown ether 18-crown-6

Procedure 2c

α,α-Difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 30 mg, 158 µmol), 1-naphthaldehyde (2 equiv., 45.1 µL, 315 µmol) and crown ether (+)-18-crown-6-2,3,11,12-tetracarboxylic acid (10 mol%, 7.1 mg, 15.8 µmol) were dissolved in 1 mL of freshly distilled THF. The mixture was cooled to –30 °C and potassium *tert*-butoxide (2 equiv., 35.4 mg, 315 µmol) dissolved in 1.5 mL of freshly distilled THF was added dropwise. The reaction mixture was stirred at –30 °C for 35 minutes. It was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

c. Procedure 3 – Use of different bases

i. LiHMDS/ crown ether 12-crown-4

Procedure 3a

In a reaction tube under argon were dissolved α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 30 mg, 158 µmol), benzaldehyde (1 equiv., 16.3 µL, 158 µmol) and when chosen, 12-crown-4 (1 equiv., 27.8 mg, 158 µmol) in 1 mL of the chosen anhydrous solvent. The mixture was stirred at –30 °C for 10 minutes. In the meanwhile, to a solution of distilled HMDS (2 equiv., 67 µL, 315 µmol) in 1.5 mL of the chosen anhydrous solvent at –78 °C was added dropwise butyllithium (2 equiv., 1.54 M, 205 µL, 315 µmol). This solution was stirred at –30 °C for 20 minutes. The mixture was added dropwise to the previous solution. The reaction mixture was stirred at –30 °C for the desired time, possibly followed by a period of stirring at room temperature, depending on the result of

the TLC control. It was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

ii. KHMDS/ crown ether 18-crown-6

Pre-drying of crown ether 18-crown-6 – Each time it was used, crown ether 18-crown-6 was previously dried. It was solubilized in anhydrous toluene and the potential traces of water were removed by evaporation of the toluene/water azeotrope under reduced pressure. This procedure was repeated several times and the solid obtained was put under vacuum overnight. It is also possible to recrystallize it from acetonitrile.

Procedure 3b

In a reaction tube under argon were dissolved α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 30 mg, 158 µmmol), benzaldehyde (1 equiv., 16.3 µL, 158 µmol) and when chosen crown ether 18-crown-6 (1 equiv., 41.7 mg, 158 µmol) in 2 mL of the desired anhydrous solvent. The mixture was stirred at –30 °C for 10 minutes. A solution of KHMDS (2 equiv., 0.5 M in toluene, 631 µL, 315 µmol) was then added dropwise to the previous solution at –30 °C. The reaction was stirred at this temperature for the desired time, possibly followed by a period of stirring at room temperature, depending on the result of the TLC control. It was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH_4Cl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

iii. NaH

Procedure 3c

In a reaction tube under argon were dissolved α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 50 mg, 260 µmol) and benzaldehyde (1 equiv., 50 µL, 260 µmol) in freshly distilled THF. After some minutes of stirring at –78 °C, NaH (2 equiv., 21 mg, 530 µmol, 60% dispersion in oil) was added portionwise. The solution turned yellow then orange. This solution was stirred at this temperature for 2 h and was then allowed to warm to room temperature. It was stirred at this temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

iv. P_4t-Bu

Procedure 3d – Non reproducible results

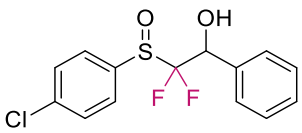
In a reaction tube under argon were dissolved α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 15 mg, 78.9 µmol) and benzaldehyde (1 equiv., 8.13 µL, 78.9 µmol) in 1 mL of the appropriate anhydrous solvent. P_4t-Bu (0.8 M solution in hexane, 2 equiv., 197 µL, 158 µmol) was added dropwise to this solution cooled to –30 °C. The reaction mixture was stirred at –30 °C for 2 hours, then quenched with water at this temperature. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

Procedure 3e – Reproducible results

Hexane was removed under vacuum from 197 µL of the commercially available solution of superbase P_4t-Bu (0.8 M in hexane, 2 equiv., 197 µL, 158 µmol). The solid obtained was dissolved in 0.7 mL of freshly distilled THF (or another solvent for tests) previously cooled to –30 °C. To a solution of α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 15 mg, 78.9 µmol) and carbonyl derivative (1 equiv., 78.9 µmol) dissolved in 1.8 mL of freshly distilled THF (or another solvent for tests) at –30 °C was added dropwise the previous solution of P_4t-Bu in THF (or another solvent for tests). The reaction mixture was stirred at –30 °C for 2 hours, then quenched with water at this temperature. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

d. Analyses of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides

2-((4-Chlorophenyl)sulfinyl)-2,2-difluoro-1-phenylethan-1-ol II.22a



II.22a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). 90% yield, 45:55 d.r. by using **procedure 1a**.

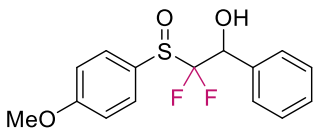
Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.43-7.33 (m, 3H), 5.45 (d, J = 23.0 Hz, 0.5H), 5.33-5.19 (m, 1H), 4.41 (s, 0.5H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** *First*

diastereomer, δ (ppm) –114.2 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 217.3 Hz, J_{AX} = J_{H-F} = 10.9 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 14.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2764 Hz, 0.48F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.9 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 222.1 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2018 Hz, 0.52F). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 139.3, 139.2, 134.6, 134.5 (d, *J* = 2.6 Hz), 134.2 (d, *J* = 2.2 Hz), 133.8, 129.6, 129.6, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 127.9, 127.9, 127.1, 125.2 (dd, *J* = 300.0 Hz, 306.6 Hz), 124.3 (dd, *J* = 295.5 Hz, 309.2 Hz), 72.9 (t, *J* = 22.0 Hz), 70.1 (dd, *J* = 19.4 Hz, 29.3 Hz).

IR *ν* (cm^{-1}) 3325, 2920, 2851, 1576, 1494, 1476, 1456, 1393, 1191, 1110, 1093,1079, 1046, 1011, 973, 821, 800, 743, 726, 697. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{14}H_{12}ClF_2O_2S$: 317.0209, found: 317.0192.

2,2-Difluoro-2-((4-methoxyphenyl)sulfinyl)-1-phenylethan-1-ol II.22b



II.22b

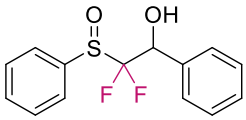
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 90% yield, 43:57 d.r. by using **procedure 1a**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.44 (dd, *J* = 1.4 Hz, 22.6 Hz, 0.55H), 5.32 (dd, *J* = 9.6 Hz, 15.3 Hz, 0.45H), 3.86 (s, 1.45H), 3.85 (s, 1.55H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –115.2 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 219.3 Hz, J_{AX} = J_{H-F} = 9.5 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 15.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4746 Hz, 0.45F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –114.4 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 224.5 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2486 Hz, 0.55F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 163.5, 163.5, 134.9, 134.5 (d, *J* = 1.4 Hz), 129.5, 129.1, 128.6, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 126.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 126.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 124.5 (dd, *J* = 296.6 Hz, 304.7 Hz), 123.6 (dd, *J* = 292.9 Hz, 309.7 Hz), 114.9, 114.9, 73.4 (t, *J* = 22.3 Hz), 70.6 (dd, *J* = 20.0 Hz, 29.1 Hz), 55.7, 55.7.

IR *ν* (cm^{-1}) 3324, 2921, 2817, 1594, 1577, 1496, 1456, 1443, 1308, 1258, 1175, 1108, 1087, 1062, 1027, 978, 831, 798, 729, 699. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{15}H_{14}F_2NaO_3S$: 335.0524, found: 335.0519.

2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(phenylsulfinyl)ethan-1-ol II.14c



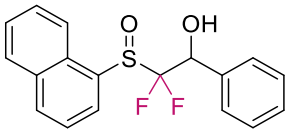
II.14c

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Quantitative yield, 37:63 d.r. by using **procedure 1a**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3.8H), 7.49-7.44 (m, 1.2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.3 Hz, 0.6H), 3.69 (d, J = 3.9 Hz, 0.4H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.2 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, J_{AX} = $J_{H\text{-}F}$ = 8.9 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 15.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3961 Hz, 0.36F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.5 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 224.8 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2495 Hz, 0.64F). In agreement with previous reports.[215]

2,2-Difluoro-2-(naphthalen-1-ylsulfinyl)-1-phenylethan-1-ol II.22c



II.22c

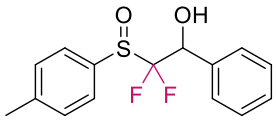
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Quantitative yield, 40:60 d.r. by using **procedure 1a**. 53% yield, 99:1 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.3 Hz, 0.6H), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.1 Hz, 0.4H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 4H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.61 (d, J = 19.3 Hz, 0.6H), 5.44 (dd, J = 9.5 Hz, 13.3 Hz, 0.4H), 5.28 (br s, 0.6H), 4.33 (br s, 0.4H). **^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer* δ (ppm) −112.0 (ABX system, J_{AB} = 215.9 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 14.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4236 Hz, 0.4F). *Second diastereomer* δ (ppm) –111.9 (AB system, J_{AB} = 220.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1588 Hz, 0.6F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** *Two diastereomers* δ (ppm) 134.8, 134.4, 133.6, 133.5, 133.2, 133.1, 132.3, 131.2, 130.9, 129.5, 129.1, 128.8, 128.7 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.1, 126.9, 126.8, 126.6, 126.5, 125.5, 125.3, 122.6, 122.5, 73.7 (t, J = 22.3 Hz), 70.7 (dd, J = 19.1 Hz, 28.2 Hz).

IR *ν* (cm^{-1}) 3339, 3063, 2927, 1505, 1455, 1193, 1115, 1064, 1049, 973, 800, 769, 729, 698. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{18}H_{15}F_2O_2S$: 333.0755, found: 333.0748.

2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21a



II.21a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Quantitative yield, 40:60 d.r. by using **procedure 1a**. 53% yield, 99:1 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

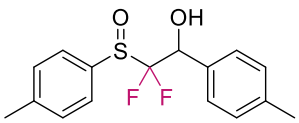
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 7.65-7.59 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 0.8H), 7.49-7.44 (m, 1.2H), 7.42-7.33 (m, 5H), 5.47-5.33 (m, 1H), 4.63 (br s, 0.6H), 3.82 (br s, 0.4H), 2.44 (s, 1.2H), 2.43 (s, 1.8H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, *δ* (ppm) –114.7 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 8.9 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 15.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4020 Hz, 0.40F); *Second diastereomer*, *δ* (ppm) –113.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 225.5 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 23.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2380 Hz, 0.60F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 143.8, 143.6, 134.8, 134.4, 132.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 132.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.1, 130.0, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 126.5, 126.5, 124.5 (dd, *J* = 297.0 Hz, 305.2 Hz), 123.6 (dd, *J* = 293.4 Hz, 310.6 Hz), 73.4 (t, *J* = 21.8 Hz), 70.7 (dd, *J* = 19.5 Hz, 29.1 Hz), 21.7, 21.7.

One diastereoisomer

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 5H), 5.37 (dd, *J* = 8.3 Hz, 16.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) –114.5 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 8.2 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 16.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4311 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 143.8, 134.2, 132.8, 130.1, 129.6, 128.7, 128.2, 126.5, 123.4 (dd, *J* = 292.9 Hz, 311.5 Hz), 73.7 (t, *J* = 21.8 Hz), 21.8.

IR *ν* (cm^{-1}) 3265, 1595, 1493, 1456, 1205, 1106, 1085, 1067, 1033, 1013, 975, 812, 726, 697. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{15}H_{14}F_2NaO_2S$: 319.0575, found: 319.0588.

2,2-Difluoro-1-(*p*-tolyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21b



II.21b

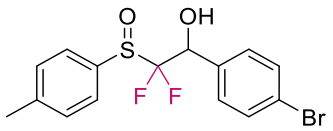
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 90% yield, 39:61 d.r. by using **procedure 1a**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 0.8H), 7.38-7.32 (m, 3.2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 0.8H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H), 5.39 (dd, J = 3.1 Hz, 22.8 Hz, 0.6H), 5.30 (ddd, J = 2.8 Hz, 3.7 Hz, 10.3 Hz, 0.4H), 4.79 (d, J = 5.3 Hz, 0.6H), 3.92 (d, J = 3.8 Hz, 0.4H), 2.43 (s, 1.2H), 2.42 (s, 1.8H), 2.36 (s, 1.2H), 2.34 (s, 1.8H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –115.0 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 218.0 Hz, J_{AX} = $J_{H\text{-}F}$ = 10.2 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 15.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3498 Hz, 0.6F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –114.1 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 224.8 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2288 Hz, 0.4F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.6, 143.5, 139.4, 139.0, 132.8 (d, J = 3.2 Hz), 132.2 (d, J = 3.2 Hz), 131.9, 131.5 (d, J = 1.8 Hz), 130.0, 129.9, 129.3, 129.1, 128.1, 127.9, 126.5, 124.7 (dd, J = 297.0 Hz, 305.2 Hz), 124.0 (dd, J = 293.8 Hz, 309.3 Hz), 73.0 (t, J = 21.8 Hz), 70.4 (dd, J = 19.5 Hz, 29.1 Hz), 21.7, 21.7, 21.4, 21.3.

IR ν (cm^{-1}) 3325, 2923, 2855, 1597, 1515, 1494, 1449, 1181, 1112, 1085, 1041, 1015, 975, 835, 810, 780, 747, 703. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{16}H_{17}F_2O_2S$: 311.0912, found: 311.0901.

1-(4-Bromophenyl)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21c



II.21c

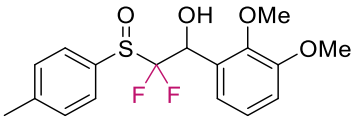
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 99% yield, 47:53 d.r. by using **procedure 1a**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62-7.64 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 8H), 5.47-5.29 (m, 2H), 5.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.5 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, J_{AX} = $J_{H\text{-}F}$ = 8.9 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 15.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4081 Hz, 0.5F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –114.1 (ABX system, J_{AB} = $J_{F\text{-}F}$ = 224.8 Hz, J_{BX} = $J_{H\text{-}F}$ = 23.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2318 Hz, 0.5F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 144.0, 143.8, 133.9, 133.3, 133.3, 132.3, 132.3, 131.8, 131.6, 130.1, 129.9, 129.6, 126.5, 126.5, 124.3 (dd, J = 297.0 Hz, 304.7 Hz), 123.8, 123.4, 123.1 (dd, J = 293.4 Hz, 312.0 Hz), 73.0 (t, J = 22.3 Hz), 70.2 (dd, J = 20 Hz, 28.6 Hz), 21.8, 21.7.

IR *ν* (cm^{-1}) 3309, 2921, 1595, 1489, 1403, 1192, 1111, 1084, 1042, 1012, 979, 847, 809, 771, 703. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{15}H_{14}BrF_2O_2S$: 374.9860, found: 374.9853.

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21d



II.21d

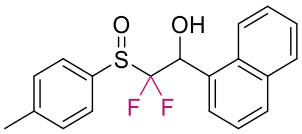
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 99% yield, 47:53 d.r. by using **procedure 1a**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.54H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.46H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.79 (dd, *J* = 6.0 Hz, 24.6 Hz, 0.54H), 5.36 (dt, *J* = 6.1 Hz, 19.5 Hz, 0.46H), 4.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.54H), 4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.46H), 3.85 (s, 1.4H), 3.83 (s, 1.4H), 3.81 (s, 1.6H), 3.77 (s, 1.6H), 2.42 (s, 1.4H), 2.41 (s, 1.6H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, *δ* (ppm) –114.7 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 217.3 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 6.1 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 19.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3764 Hz, 0.46F); *Second diastereomer*, *δ* (ppm) –114.2 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 223.4 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 24.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2481 Hz, 0.54F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 152.5, 152.4, 147.9, 147.8, 143.6, 143.4, 133.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 133.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 130.0, 129.9, 127.7, 127.2, 126.6, 126.5, 124.7 (dd, *J* = 297.0 Hz, 306.1 Hz), 124.5 (dd, *J* = 297.0 Hz, 305.2 Hz), 124.2, 124.1, 121.3, 121.2, 113.5, 113.3, 70.1 (dd, *J* = 20.9 Hz, 25.0 Hz), 67.1 (dd, *J* = 19.5 Hz, 28.6 Hz), 61.3, 61.1, 55.9, 55.9, 21.7, 21.7.

IR *ν* (cm^{-1}) 3333, 2941, 1589, 1483, 1432, 1266, 1224,1171, 1116, 1086, 1050, 1005, 977, 898, 810,774, 751, 722. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{17}H_{19}F_2O_4S$: 357.0967, found: 357.0970.

2,2-Difluoro-1-(naphthalen-1-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21e



II.21e

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Quantitative yield, 43:57 d.r. by using **procedure 1a**. 90% yield, 56:44 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

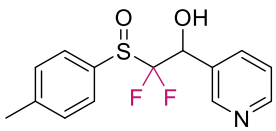
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.93-7.83 (m, 4.5H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.57-5.41 (m, 4.5H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.34 (dd, J = 1.8 Hz, 22.6 Hz, 1H) 6.26 (dd, J = 5.1 Hz, 17.9 Hz, 0.5H), 4.47-4.39 (br s, 1H), 3.89-3.82 (br s, 0.5H), 2.44 (s, 4.5H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –112.4 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 221.4 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 5.4 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 17.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5292 Hz, 0.34F).; *Second diastereomer*, δ (ppm) −112.9 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 226.2 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 21.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2931 Hz, 0.66F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 143.7, 133.8, 133.6, 132.9, 132.9, 132.7, 131.5, 131.1, 130.6, 130.3, 130.2, 130.1, 129.9, 129.0, 129.0, 128.9, 127.1, 126.8, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 125.9, 125.8, 125.4, 123.3, 123.1, 69.7 (dd, J = 20.4 Hz, 23.6 Hz), 66.9 (dd, J = 19.5 Hz, 28.6 Hz), 21.8, 21.7.

One diastereomer (major one with **procedure 3e**)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.28 (ddd, J = 3.5 Hz, 5.0 Hz, 18.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –112.3 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 221.2 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 4.8 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 18.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5566 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 133.8, 133.0, 132.6, 131.5, 130.3, 130.2, 129.0, 127.1, 126.8, 126.4, 125.9, 125.4, 123.3 (d, J = 1.8 Hz), 69.7 (dd, J = 21.3 Hz, 23.8 Hz), 21.8.

IR ν (cm^{-1}) 3307, 2925, 1597, 1514, 1493, 1398, 1192, 1087, 1041, 1015, 967, 789, 772, 739. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{19}H_{17}F_2O_2S$: 347.0912, found: 347.0889.

2,2-Difluoro-1-(pyridin-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21f



II.21f

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 63% yield, 44:56 d.r. by using **procedure 1a**. 77% yield, 69:31 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.67-8.47 (m, 2H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 5.45 (d, J = 22.6 Hz, 0.3H), 5.34 (dd, J = 7.5 Hz, 16.8 Hz, 0.7H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –113.9 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 221.4 Hz,

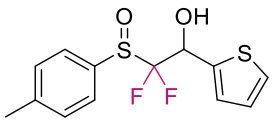
$J_{AX} = J_{H-F}$ = 7.5 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 16.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4311 Hz, 0.7F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –114.3 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 226.8 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2403 Hz, 0.3F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 150.1, 149.9, 149.0, 148.8, 144.1, 143.9, 136.5, 136.3, 132.5 (d, J = 3.2 Hz), 132.1 (d, J = 3.6 Hz), 131.1, 131.0, 130.2, 129.0, 126.5, 126.4, 123.8, 123.7, 122.9 (dd, J = 292.0 Hz, 311.5 Hz), 71.9 (t, J = 22.7 Hz), 69.0 (dd, J = 19.5 Hz, 29.5 Hz), 21.8, 21.8.

One diastereomer (minor one with **procedure 3e**)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.9 Hz, 4.9 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 1.1 Hz, 22.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –113.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 227.1 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 23.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3303 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 150.2, 149.1, 143.9, 136.0, 132.0 (d, J = 2.3 Hz), 131.1, 130.2, 126.5, 124.2 (dd, J = 297.5 Hz, 305.2 Hz), 123.6, 69.0 (dd, J = 20.0 Hz, 29.1 Hz), 21.8.

IR ν (cm^{-1}) 3059, 1597, 1493, 1429, 1186, 1110, 1086, 1057, 1043, 1033, 1016, 983, 810, 764, 710.
HRMS (ESI positive) calcd for $C_{14}H_{14}F_2NO_2S$: 298.0708, found: 298.0720.

2,2-Difluoro-1-(thiophen-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21g



II.21g

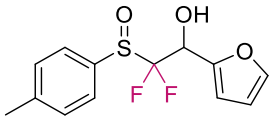
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Quantitative yield, 38:62 d.r. by using **procedure 1a**. 62% yield, 70:30 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.3 Hz, 0.6H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 0.4H), 7.05 (dd, J = 3.5 Hz, 4.9 Hz, 0.6H), 7.02 (dd, J = 5.0 Hz, 3.5 Hz, 0.4H), 5.73-5.59 (m, 1H), 4.86-4.62 (br s, 0.4H), 3.98-3.70 (br s, 0.6H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *Fisrt diastereomer*, δ (ppm) –114.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 218.0 Hz, $J_{AX} = J_{H-F}$ = 8.9 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 14.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3787 Hz, 0.6F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –114.0 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 222.1 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 15.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2026 Hz, 0.4F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 143.8, 137.2, 136.4 (d, J = 2.1 Hz), 132.6 (d, J = 3.6 Hz), 132.2 (d, J = 3.2 Hz), 130.2, 130.2, 128.3, 127.6, 127.4, 127.2, 127.0, 127.0, 126.5, 126.5, 123.4 (dd, J = 297.0 Hz, 305.2 Hz), 122.9 (dd, J = 293.8 Hz, 311.5 Hz), 70.2 (t, J = 22.7 Hz), 68.4 (dd, J = 20.4 Hz, 29.5 Hz), 21.8, 21.7.

IR *v* (cm^{-1}) 3295, 2923, 1596, 1493,1435, 1198, 1179, 1113, 1085, 1041, 1015, 965, 856, 810, 785, 705. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{12}F_2O_2S_2$: 325.0139, found: 325.0148.

2,2-Difluoro-1-(furan-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21h



II.21h

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 85% yield, 42:58 d.r. by using **procedure 1a**. 96% yield, 57:43 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

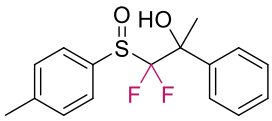
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 0.56H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 0.44H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 3.3 Hz, 0.56H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 0.44H), 6.42 (dd, J = 1.7 Hz, 3.2 Hz, 0.56H), 6.40 (dd, J = 1.7 Hz, 3.3 Hz, 0.44H), 5.43 (d, J = 21.2 Hz, 0.44H), 5.30 (dd, J = 10.3 Hz, 14.2 Hz, 0.56H), 4.32 (s, 0.44H), 3.56 (s, 0.56H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.5 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 10.2 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 14.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3009 Hz, 0.56F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.9 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 224.1 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 21.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1381 Hz, 0.44F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 148.0, 147.5, 147.5, 143.9, 143.8, 143.7, 132.8 (d, J = 2.7 Hz), 132.1 (d, J = 3.2 Hz), 130.1, 130.1, 126.6, 126.5, 123.6 (dd, J = 297.0 Hz, 307.5 Hz), 123.5 (dd, J = 294.7 Hz, 308.4 Hz), 111.2, 110.9, 110.9, 110.7, 67.6 (t, J = 23.2 Hz), 66.2 (dd, J = 20.9 Hz, 30.0 Hz), 21.8, 21.8.

One diastereomer (minor one with **procedure 3e**)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.51 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –114.0 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 221.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1461 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 148.3, 143.7, 143.6, 132.3, 130.0, 126.7, 110.7, 110.5, 65.4 (dd, J = 20.4 Hz, 29.1 Hz), 21.7.

IR *v* (cm^{-1}) 3296, 2925, 1597, 1495, 1196, 1147, 1115, 1085, 1047, 1014, 987, 936, 926, 795, 809, 745. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{13}F_20_3S$: 287.0548, found: 287.0560.

1,1-Difluoro-2-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)propan-2-ol II.21i



II.21i

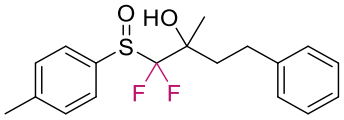
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 48% conversion, 46:54 d.r. by using **procedure 1a**. 57% yield, 56:44 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1.6H), 7.58 (m 3.6H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2.0H), 7.51-7.39 (m, 2.8H), 7.38-7.31 (m, 6.2H), 4.77 (br s, 0.7H), 4.35 (br s, 1H), 2.44 (s, 2.5H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (s, 2.5H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –110.5 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 221.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5729 Hz, 1F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –112.5 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 219.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6289 Hz, 0.7F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 143.8, 140.4, 139.0, 132.4, 132.3, 130.0, 130.0, 128.7, 128.7, 128.5, 128.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.4, 78.9 (t, J = 21.3 Hz), 77.9 (dd, J = 40.9 Hz, 20.4 Hz), 25.3, 24.3, 21.8, 21.7.

IR ν (cm^{-1}) 3350, 2922, 2852, 1597, 1494, 1449, 1379, 1123, 1082, 1066, 1042, 1016, 969, 810, 761, 699. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{16}H_{17}F_2O_2S$: 311.0912, found: 311.0895.

1,1-Difluoro-2-methyl-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)butan-2-ol II.21j



II.21j

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 88% yield, 50:50 d.r. by using **procedure 1a**. 89% yield, 60:40 d.r. by using **procedure 3e**.

First diastereomer (minor one with **procedure 3e**)

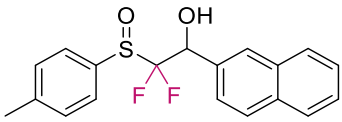
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (td, J = 5.0 Hz, 14 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 5.5 Hz, 13.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –113.3 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 220.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6205 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.8, 141.8, 132.5 (d, J = 3.6 Hz), 130.1, 128.6, 128.6, 126.8, 126.1, 123.8 (dd, J = 295.6 Hz, 318.8 Hz), 76.7 (unknown), 37.8, 29.1, 22.4, 21.8.

Second diastereomer (minor one with **procedure 3e**)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 2.93 (td, J = 4.8 Hz, 13.0 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 5.5 Hz, 12.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (td, J = 4.8 Hz, 13.3 Hz, 1H), 2.20 (tdd, J = 2.1 Hz, 5.4 Hz, 12.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –112.9 (AB system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 222.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5686 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 141.5, 132.4 (d, J = 4.1 Hz), 130.0, 128.7, 128.6, 126.8, 126.3, 39.4, 29.2, 22.9, 21.8.

IR ν (cm^{-1}) 3369, 2924, 1724, 1598, 1495, 1455, 1379, 1288, 1211, 1180, 1110, 1083, 1065, 1045, 1016, 985, 944, 809, 749, 701. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{18}H_{20}F_2NaO_2S$: 361.1044, found: 361.1047.

2,2-Difluoro-1-(naphthalen-1-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21k



II.21k

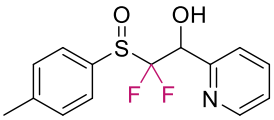
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 33% yield, 73:27 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.00 (s, 0.7H), 7.94 (s, 0.3H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.67-7.59 (m, 2.7H), 7.57-7.47 (m, 2.3H), 7.4-7.34 (m, 2H), 5.63-5.50 (m, 1H), 4.33-4.15 (br s, 0.4H), 3.79-3.58 (br s, 0.8H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (472 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.5 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 218.5 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 8.7 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 14.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4735 Hz, 0.7F). *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.5 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 225.4 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 21.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2483 Hz, 0.3F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.9, 143.8, 133.9, 133.8, 133.1, 133.1, 132.7, 132.7, 132.0, 131.6, 131.1, 130.2, 130.1, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.8, 126.9, 126.8, 126.6, 126.5, 126.5, 125.1, 125.0, 73.9 (t, J = 21.8 Hz), 71.7 (dd, J = 20.4 Hz, 28.6 Hz), 21.8, 21.8.

IR ν (cm^{-1}) 3320, 2958, 2924, 2869, 1724, 1597, 1380, 1272,1193, 1107, 1085, 1041, 1015, 976, 951, 900, 863, 795, 749. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{19}H_{16}F_2NaO_2S$: 369.0731, found: 369.0718.

2,2-Difluoro-1-(pyridin-2-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21l



II.21l

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 32% yield, 88:12 d.r. by using **procedure 3e**.

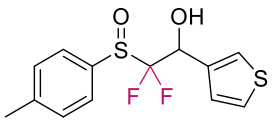
Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.60 (br s, 1H), 7.81-7.72 (m, 2.7H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 7.44-7.34 (m, 4H), 5.48 (d, J = 24.0 Hz, 0.1H), 4.92 (d, J = 15.0 Hz, 0.9H), 2.45 (s, 2.7H), 2.43 (s, 0.3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 220.0 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 15.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2776 Hz, 0.9F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –117.4 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 220.7 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 2.0 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 23.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1145 Hz, 0.1F).

One diastereomer (major one with **procedure 3e**)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 151.5, 148.2, 143.5, 137.7, 134.0, 130.1, 127.7 (dd, J = 299.7 Hz, 309.3 Hz), 126.7, 124.5, 123.0, 70.9 (t, J = 25.0 Hz), 21.8. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{14}H_{14}F_2NO_2S$: 298.0708, found: 298.0699.

2,2-Difluoro-1-(thiophen-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21m



II.21m

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 52% yield, 55:45 d.r. by using **procedure 3e**.

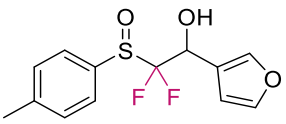
Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 0.56H), 7.44 (d, J = 2.8 Hz, 0.44H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 0.56H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 0.44H), 5.56-5.42 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 0.44H), 3.58 (d, J = 3.9 Hz, 0.56H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.6 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 218.7 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 9.5 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 15.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3640 Hz, 0.54F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.7 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 224.8 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 21.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1925 Hz, 0.46F); **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.8, 143.7, 135.7, 135.1 (d, J = 1.8 Hz), 132.8 (d, J = 3.6 Hz), 132.4 (d, J = 1.8 Hz), 131.1, 130.1, 129.0, 126.7, 126.6,

126.5, 126.4, 126.4, 125.6, 125.0, 123.3 (dd, *J* = 292.9 Hz, 310.6 Hz), 70.2 (t, *J* = 22.7 Hz), 68.5 (dd, *J* = 20.9 Hz, 29.1 Hz), 21.8, 21.8.

IR *v* (cm^{-1}) 3325, 2958, 2924, 2872, 1722, 1596, 1493, 1414, 1401, 1279, 1195, 1111, 1085, 1043, 1015, 986, 930, 836, 810,766, 703. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{12}F_2NaO_2S_2$: 325.0139, found: 325.0126.

2,2-Difluoro-1-(furan-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21n



II.21n

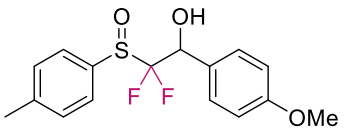
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 31% yield, 98:2 d.r. by using **procedure 3e**.

One diastereomer (major one with **procedure 3e**)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 7.66-7.60 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.5 Hz, 15.5 Hz, 1H), 3.30-3.10 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) –114.9 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 219.3 Hz, J_{AX} = J_{H-F} = 9.5 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 15.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3627 Hz, 0.98F); [*Second diastereomer* (minor one with **procedure 3e**) *δ* (ppm) –114.0 (ABX system, J_{AB} = J_{F-F} = 224.8 Hz, J_{BX} = J_{H-F} = 20.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1921 Hz, 0.02F)]. **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** *δ* (ppm) 143.8, 142.1, 132.6, 132.6, 130.0, 126.4, 123.4 (dd, *J* = 293.4 Hz, 310.2 Hz), 119.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 109.3, 67.1 (t, *J* = 23.2 Hz), 21.7.

IR *v* (cm^{-1}) 3324, 2926, 1761, 1730, 1596, 1494, 1454, 1286, 1196, 1161, 1112, 1085, 1042, 1016, 980, 953, 875, 811, 790. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{13}F_2O_3S$: 287.0548, found: 287.0558.

2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.21p



II.21p

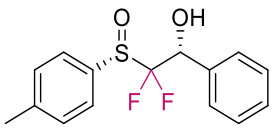
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 73% yield, 79:21 d.r. by using **procedure 3e**.

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66-7.58 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 4H), 6.96-6.86 (m, 2H), 5.38-5.25 (m, 1H), 3.82 (s, 2.3H), 3.80 (s, 0.7H), 2.44 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** *First diastereomer*, δ (ppm) –114.9 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 218.0 Hz, $J_{AX} = J_{H-F}$ = 8.9 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 15.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 3905 Hz, 0.79F); *Second diastereomer*, δ (ppm) –113.8 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 226.2 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 21.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2625 Hz, 0.21F).**^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 160.6, 160.4, 143.7, 143.6, 132.9 (dd, J = 2.3 Hz), 130.1, 129.6, 129.3, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3 (d, J = 1.8 Hz), 123.6 (dd, J = 292.0 Hz, 309.7 Hz), 114.1, 114.0, 73.3 (t, J = 21.8 Hz), 71.0 (dd, J = 20.0 Hz, 29.1 Hz), 55.4, 55.4, 21.8, 21.7.

IR ν (cm^{-1}) 3325, 2925, 1611, 1498, 1589, 1513, 1463, 1443, 1305, 1249, 1175, 1105, 1085, 1032, 1016, 974, 841, 810, 789, 750, 703. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{16}H_{16}F_2NaO_3S$: 349.0680, found: 349.0676.

(*R*)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-((*S*$_S$)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.(*S*$_S$,*R*)-21a

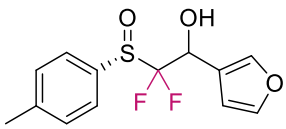


II.(*S*$_S$,*R*)-21a

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). 43% yield, 97% e.e., 97:3 d.r. by using **procedure 3e**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 5H), 5.39 (dd, J = 8.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –114.4 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 219.3 Hz, $J_{AX} = J_{H-F}$ = 7.5 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 17.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 4447 Hz, 0.97F); [*Second diastereomer* (minor one with **procedure 3e**) δ (ppm) –113.4 (ABX system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 227.5 Hz, $J_{BX} = J_{H-F}$ = 23.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2664 Hz, 0.03F)]. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 210 nm, τ = 10.1 min, 11.1 min, 21.2 min and 25.1 min).

2,2-Difluoro-1-(furan-3-yl)-2-((*S*$_S$)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.(*S*$_S$)-21n



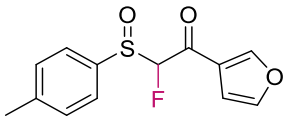
II.(*S*$_S$)-21n

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). 35% yield, 97% e.e., 97:3 d.r. by using **procedure 3e**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66-7.59 (m, 3H), 7.45 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 9.8 Hz, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −110.0 (dd, J = 9.5 Hz, 219.3 Hz, 0.97F) and −119.7 (dd, J = 15.0 Hz, 218.7 Hz, 0.97F); [*Second diastereomer* (minor one with **procedure 3e**) δ (ppm) −111.4 (d, J = 224.8 Hz, 0.02F) and −116.6 (dd, J = 20.4 Hz, 225.5 Hz, 0.02F)]. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 11.5 min, 14.3 min, 18.0 min and 29.6 min).

e. Analyses of one α-monofluoro-β-ketosulfoxide

2-Fluoro-1-(furan-3-yl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-one II.25n



II.25n

The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20).

Mixture of diastereomers

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.9 Hz, 0.9H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1.8H), 7.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.5 Hz, 0.9H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1.8H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 0.9H), 5.87 (d, J = 50.5 Hz, 0.9H), 5.63 (d, J = 48.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 2.7H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –189.6 (dd, J = 3.4 Hz, 50.4 Hz, 0.9F) and –190.7 (dd, J = 2.7 Hz, 48.4 Hz, 1F).

IR ν (cm^{-1}) 2926, 2874, 1725, 1669, 1596, 1558, 1514, 1493, 1456, 1382, 1288, 1161, 1143, 1119, 1080, 1057, 1016, 943, 873, 811, 745, 703. **HRMS (ESI positive)** calcd for $C_{13}H_{11}FNaO_3S$: 289.0305, found: 289.0294.

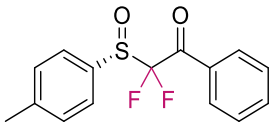
B. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides – Second strategy – Diastereoselective reduction of α,α-difluoro-β-ketosulfoxides

a. Access to highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides through oxidation of the previously synthesised highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides

(*S*S)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-one I.(*S*S)-63a

Procedure

4 Å molecular sieves and PDC (1.5 equiv., 285 mg, 759 µmol) were added to a solution of 2,2-difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol **II.**(*S*S)-**21a** in anhydrous CH_2Cl_2. The resulting suspension was stirred at room temperature for 43 h. Et_2O and water were added to the reaction mixture that was then filtered. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). Quantitative yield.



I.(*S*S)-63a

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.01 (dd, J = 1.1 Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.67 (tt, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). **^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$)** –103.7 (AB system, $J_{AB} = J_{F-F}$ = 237.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 1223.8 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 185.5 (t, J = 22.7 Hz), 144.1, 135.3, 132.8, 132.5, 130.7, 130.2, 129.0, 126.4, 21.8.

IR (cm^{-1}) 2924, 1694, 1597, 1493, 1450, 1274, 1142, 1090, 1067, 974, 810. **HRMS (ESI)** calcd for $C_{15}H_{13}F_2O_2S$: 295.0598, found: 295.0584.

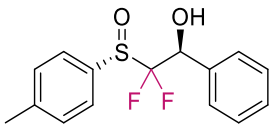
b. Reduction of I.(*S*S)-63a with DIBAL

(*S*)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-((*S*S)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol II.(*S*S,*S*)-21a

Procedure

A solution of DIBAL-H (1.1 equiv., 1 M in THF, 187 µL, 187 µmol) was added to a solution of enantiopure (*S*S)-2,2-difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-one **I.**(*S*S)-**63a** (1 equiv., 50 mg, 0.17 mmol) in 1 mL of freshly distilled THF under argon at –78°C. The resulting mixture was stirred

at –78°C for 15 minutes. It was then allowed to warm to 22 °C and stirred at this temperature for 3 hours. The mixture was cooled to 0 °C and diluted with Et_2O. Water was slowly added, followed by an aqueous solution of NaOH 1M. The cooling bath was removed, and the mixture was stirred for 15 minutes at 22 °C. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 50/50). 77% yield. 98:2 d.r., 96% e.e.



II.(S_S,S)-**21a**

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 5H), 5.42 (ddd, J = 1.4 Hz, 5.0 Hz, 22.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). **^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –114.7 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 225.4 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 22.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 2417 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 143.6, 134.7, 132.3, 130.1, 129.2, 128.5, 128.0, 126.5, 124.4 (dd, J = 297.5 Hz, 305.6 Hz), 70.9 (dd, J = 20.0 Hz, 28.6 Hz), 21.7. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH= 80/20, flow rate 0.5 mL/min, λ = 205 nm, τ = 9.4 min, 10.8 min, 20.0 min, 23.6 min. **Specific rotation** [α_{589}] = +125.07 (20 °C, 0.895 g/100 mL, $CHCl_3$).

IR (cm^{-1}) 3225, 2924, 1494, 1456, 1112, 1086, 1042, 809, 729, 698.

C. Other pathways tested to access highly enantioenriched α,α-difluoro-β-ketosulfoxides

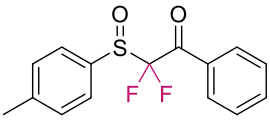
i. Condensation of highly enantioenriched α,α-difluoromethylated sulfoxide I.(S_S)-57d on different carbonyl derivatives bearing a leaving group

2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-one I.63a

Procedure giving access to the best results – preliminary test starting with racemic **I.57d**

To a solution of α,α-difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide **I.57d** (1 equiv., 15 mg, 78.9 µmol) in 0.5 mL of anhydrous toluene at –30 °C was added dropwise P_4*t*-Bu (2 equiv., 0.8 M in hexane, 197 µL, 158 µmol). benzoyl chloride (2 equiv., 18.3 µL, 158 µmol) was then added to the reaction mixture that was stirred at –30 °C for 3 h. The reaction mixture was quenched with water. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a

saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.



I.63a

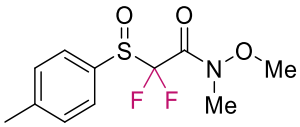
The crude was purified by chromatography on silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 70/30). 30% yield.

ii. Use of Weinreb amid

2,2-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetamide II.31

Procedure – preliminary tests starting with racemic **I.57d**

N,*O*-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (6 equiv., 341 mg, 3.43 mmol) and 6 mL of anhydrous CH_2Cl_2 were introduced in a Schlenk tube. $AlMe_3$ (6 equiv., 2 M, 1.72 mL, 3.43 mmol) was then added dropwise to the previous solution at 0 °C. This solution was then stirred at 20 °C for 30 minutes. Ethyl 2,2-difluoro-2-[(*p*-tolyl)sulfinyl]acetate **I.56d** (1 equiv., 150 mg, 572 µmol) dissolved in 6 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was then added to the previous mixture. The reacting mixture was stirred at 20 °C for 20 hours. The reacting mixture became dark yellow. It was carefully quenched with an aqueous solution of HCl 2M and then diluted with CH_2Cl_2 and water. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). 2,2-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-[(*p*-tolyl)sulfinyl] acetamide **II.31** (107 mg, 386 µmol, 67 %) was obtained as light yellow solid.



II.31

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.39 (s, 1H). **^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) −106.1 (d, J =228 Hz, 1F), −111.0 (d, J = 228 Hz, 1F). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 159.7 (t, J = 25.7 Hz), 144.0, 133.8 (d, J = 4.4 Hz), 130.0, 126.3, 120.0 (t, J = 303.3 Hz), 62.4, 33.2, 21.7.

C. Access to highly enantioenriched α,α-difluoromethylated alcohols through desulfinylation or desulfonylation reactions

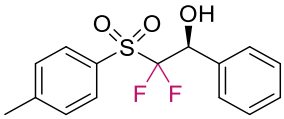
a. Method 1 – Desulfonylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfone II.(*S*)-99a

i. Access to (*S*)-2,2-difluoro-1-phenyl-2-tosylethan-1-ol II.(*S*)-99a

(*S*)-2,2-Difluoro-2-(4-methylbenzenesulfonyl)-1-phenylethan-1-ol II.(*S*)-99a

Procedure

To a solution of 2,2-difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl) ethan-1-ol **II.**(S_S,*S*)-**21a** (1 equiv., 3.3 mg, 11.1 µmol) in 0.2 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was added *m*-CPBA (78% of active oxygen, 1.5 equiv., 3.74 mg, 16.7 µmol) at 25 °C. The solution was stirred at this temperature for 24 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.



II.(*S*)-99a

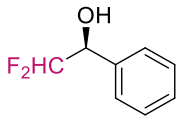
The crude was purified by chromatography on silica gel using cyclohexane/AcOEt (100/0 to 80/20). Quantitative yield. 94% e.e. Colorless solid. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 5.56 (dd, *J* = 21.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.44-3.17 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H). **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) –111.9 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 237.1 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 21.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5850 Hz, 2F). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) 147.4, 133.8, 130.9, 130.3, 129.7, 129.7, 128.7, 128.3, 120.2 (dd, *J* = 288.8 Hz, 298.4 Hz), 71.5 (dd, *J* = 20.0 Hz, 26.3 Hz), 22.1. **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 220 nm, τ = 17.8 min and 20.1 min). **Specific rotation** [α_{589}] = +22.93 (20 °C, 1.25 g/100 mL, $CHCl_3$).

ii. Desulfonylation of α,α-difluoro-β-hydroxysulfone II.(S)-99a

(*S*)-2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-ol II.(*S*)-98a

Procedure

Magnesium turnings (30 equiv., 68.26 mg, 2.59 mmol) were previously activated 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 ol **II.**(*S*)-**99a** (1 equiv., 27 mg, 0.086 mmol) 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_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. 66% yield. 95% e.e.



II.(*S*)-98a

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.46-7.35 (m, 5H), 5.77 (td, J = 4.8 Hz, 55.9 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 4.6 Hz, 10.1 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –127.2 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 284.1 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.9 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 9.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 278.5 Hz, 1F) and –128.0 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 284.1 Hz, $J_{AX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.9 Hz, $J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 10.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 278.8 Hz, 1F). **Chiral HPLC** Chiracel IC column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 207 nm, τ = 10.7 min and 11.7 min). These data are consistent with those already reported in the literature.[198]

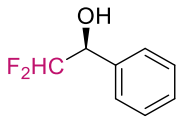
b. Method 2 – Direct desulfinylation of highly enantioenriched α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxide II.(S_S,*S*)-21a

(*S*)-2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-ol II.(*S*)-98a

Procedure

To a stirred solution of 2,2-difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl) ethan-1-ol **II.**(S_S,*S*)-**21a** (1 equiv., 50 mg, 169 µmol) and *t*-BuOK (3 equiv., 56.8 mg, 506 µmol) in freshly distilled THF was added dropewise PMHS (3 equiv., 137 µL, 506 µmol). The mixture was stirred at 20 °C for 48 h in a sealed tube. The mixture was quenched with a solution of KOH in a mixture H_2O/methanol (1:1, V/V) and let under stirring for 2 h. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and with a saturated solution of

NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered through Celite® and activated charcoal and concentrated under reduced pressure.



II.(*S*)-98a

52% yield. 88% e.e.

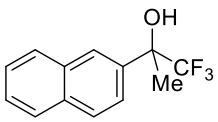
3. Experimental part – Chapitre 3 – Etude préliminaire pour l'accès à des alcools α,α-difluorométhylés énantioenrichis par catalyse à transfert de phase en présence de cyclopeptoïdes chiraux

A. Trifluoromethylation

Trifluoro-2-(naphthalen-2-yl)propan-2-ol III.19

General procedure

To a stirred solution of acethonaphthone **III.17** (1 equiv., 13.6 mg, 80 µmol), cyclohexapeptoïd **III.12b-2** (5 mol%, 2.93 mg, 5 µmol) and Lewis Base (1 equiv., 80 µmol) in anhydrous toluene (0.4 mL) was added $TMSCF_3$ (2 equiv., 24 µL, 160 µmol) at room temperature under a nitrogen atmosphere. After stirring this reaction mixture at room temperature for the desired time, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica and washed several times with CH_2Cl_2. A ^1H NMR analysis allowed to determine the conversion. The crude was purified by chromatography on silica gel by using petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 90/10) to give **III.18** as a transparent oil. The silylated alcohol **III.18** was treated with TBAF 1N in THF (1 equiv., 80 µL, 80 µmol,) in THF (0.5 mL). After 1 hour of stirring at room temperature, the solution was filtered through a short pad of silica by using CH_2Cl_2. Alcohol **III.19** was obtained as a colorless solid.



III.19

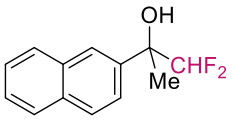
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.89 (s, 3H). **Chiral HPLC** OD-H column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate: 1.0 mL/min, λ = 260 nm, τ = 11.8 min and 23.2 min). In agreement with previous reports.[379]

B. Difluoromethylation

1,1-Difluoro-2-(naphthalen-2-yl)propan-2-ol III.21

General procedure

The Lewis base, cyclopeptoïd **III.12b** (2.5 to 5 mol%) and 2-acetonaphthone (1 equiv., 8.55 mg, 50.2 µmol) were added in a Schlenk tube. 0.25 mL of anhydrous toluene was then introduced under an atmosphere of argon followed by dropwise addition of $TMSCHF_2$ (2 equiv., 13.7 µL, 100 µmol) at room temperature. This solution was stirred at room temperature for the desired time. 0.1 mL of TBAF (1M in THF) were then added dropwise to the reaction mixture and the solution was stirred for 1 hour at r.t. 1 mL of a 1M solution of HCl was then added to the solution than was stirred for another hour. The mixture was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel by using cyclohexane/AcOEt (100/0 to 70/30).



III.21

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 5.84 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1.77 (t, J = 1.5 Hz, 3H). **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) –129.6 (ABX system, $J_{AB} = J_{F\text{-}F}$ = 276.6 Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H\text{-}F}$ = 55.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 301.2 Hz, 2F). **Chiral HPLC** Chiracel OD-H column (*n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate: 0.5 mL/min, λ = 214 nm, τ = 16.3 min and 20.6 min). In agreement with previous reports.[380]

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1] G. Haufe, F. Leroux, in *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Elsevier, **2018**.

[2] H. Groult, F. Leroux, A. Tressaud, in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science*, Elsevier Science, **2016**.

[3] V. Gouverneur, K. Müller, in *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, Imperial College Press, London ed., **2012**.

[4] I. Ojima, in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell ed., **2009**.

[5] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, **2008**.

[6] *Fluorine and the Environment: Agrochemicals, Archaeology, Green Chemistry and Water*, Elsevier Science, **2006**.

[7] T. Hiyama, in *Organofluorine Compounds - Chemistry and Applications*, Springer, Berlin ed. (Ed.: H. Yamamoto), **2000**.

[8] B. E. Smart, in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Eds.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Springer US, Boston, MA, **1994**, pp. 57-88.

[9] C. D. Murphy, G. Sandford, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2015**, *11*, 589-599.

[10] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.

[11] T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16-29.

[12] 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.

[13] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.

[14] D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081.

[15] L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.

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

[17] K. L. Kirk, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305-321.

[18] P. Shah, A. D. Westwell, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527-540.

[19] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.

[20] K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029.

[21] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012.

[22] P. Maienfisch, R. G. Hall, *Chimia* **2004**, *58*, 93-99.

[23] H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.

[24] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589.

[25] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.

[26] G. Agricola, in *Bermannus, sive de re metallica, Vol. 125*, **1530**.

[27] P. Meiers, http://www.fluoride-history.de, **February 2018**.

[28] M. E. Weeks, *J. Chem. Educ.* **1932**, *9*, 1915.

[29] H. Moissan, in *La fluor et ses composés*, G. Steinheil, **1900**.

[30] M. M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *2*, 55-76.

[31] P. Kirsch, in *Modern Fluoroorganic Chemistry - Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, **2006**.

[32] C. Thiehoff, Y. P. Rey, R. Gilmour, *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 92-100.

[33] R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, in *Fluorine : The First Hundred Years (1886-1986)*, Elsevier, Lausanne, **1986**.

[34] I. Ojima, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 628-635.

[35] 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.

[36] E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842.

[37] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.

[38] M. Schüler, D. O'Hagan, A. M. Z. Slawin, *Chem. Commun.* **2005**, 4324-4326.

[39] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, M. Schüler, A. M. Z. Slawin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 19.

[40] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365.

[41] D. Cantacuzene, K. Kirk, D. McCulloh, C. Creveling, *Science* **1979**, *204*, 1217-1219.

[42] M. Braun, J. Eicher, in *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds* (Eds.: H. Groult, F. R. Leroux, A. Tressaud), Elsevier, **2017**, pp. 7-25.

[43] Y. Miura, in *EP 361114*, **1989**.

[44] W. Meyer, in *EP 70804*, **1982**.

[45] V. Kastron, in *DE 2900537*, **1978**.

[46] F. Giornal, S. Pazenok, L. Rodefeld, N. Lui, J.-P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2-11.

[47] Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804.

[48] C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**.

[49] K. Müller, *Chimia* **2014**, *68*, 356-362.

[50] 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.

[51] J. A. Erickson, J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626-1631.

[52] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.

[53] L. Xing, D. C. Blakemore, A. Narayanan, R. Unwalla, F. Lovering, R. A. Denny, H. Zhou, M. E. Bunnage, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 715-726.

[54] S. Thompson, S. A. McMahon, J. H. Naismith, D. O'Hagan, *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 37-41.

[55] V. F. Mironov, E. R. Zagidullina, G. A. Ivkova, A. B. Dobrynin, A. T. Gubaidullin, S. K. Latypov, R. Z. Musin, I. A. Litvinov, A. A. Balandina, I. V. Konovalova, *Arkivoc* **2004**, *7*, 95-127.

[56] C. R. Jones, P. K. Baruah, A. L. Thompson, S. Scheiner, M. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12064-12071.

[57] W. Caminati, S. Melandri, P. Moreschini, P. G. Favero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2924-2925.

[58] 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.

[59] R. A. Hartz, V. T. Ahuja, M. Rafalski, W. D. Schmitz, A. B. Brenner, D. J. Denhart, J. L. Ditta, J. A. Deskus, E. W. Yue, A. G. Arvanitis, S. Lelas, Y.-W. Li, T. F. Molski, H. Wong, J. E. Grace, K. A. Lentz, J. Li, N. J. Lodge, R. Zaczek, A. P. Combs, R. E. Olson, R. J. Mattson, J. J. Bronson, J. E. Macor, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4161-4172.

[60] G. K. S. Prakash, S. Krishnamoorthy, S. K. Ganesh, A. Kulkarni, R. Haiges, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 54-57.

[61] M. D. Martínez, L. Luna, A. Y. Tesio, G. E. Feresin, F. J. Durán, G. Burton, *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**, *68*, 233-244.

[62] G. H. Posner, B. C. Suh, K. S. Petersen, P. Dolan, E. S. Agoston, T. W. Kensler, J. T. Koh, S. Peleg, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 213-221.

[63] 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.

[64] 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.

[65] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, *1981*, 185-196.

[66] M. C. Carreno, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760.
[67] G. Hanquet, F. Colobert, S. lanners, G. Solladié, *Arkivoc* **2003**, *7*, 328-401.
[68] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601.
[69] J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, D. Krasowska, M. Mikołajczyk, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis, Vol. 40* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**, pp. 31-54.
[70] J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. Á. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín-Castro, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis, Vol. 40* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**, pp. 55-159.
[71] M. C. Carreno, G. Hernandez-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144.
[72] J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307-1350.
[73] J. Legros, J. R. Dehli, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 19-31.
[74] P. Pitchen, C. J. France, I. M. McFarlane, C. G. Newton, D. M. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 485-488.
[75] G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834-3860.
[76] B. M. Trost, M. C. Ryan, M. Rao, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1136-1152.
[77] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026-5043.
[78] B. M. Trost, M. Rao, A. P. Dieskau, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18697-18704.
[79] A. Gavezzotti, in *Sulphones and Sulphoxides* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, **1988**, pp. 1-32.
[80] K. K. Andersen, in *Sulphones and Sulphoxides* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, **1988**, pp. 55-94.
[81] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185-196.
[82] D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854-4860.
[83] H. Hauptmann, W. F. Walter, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 347-404.
[84] G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, A. Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047-5050.
[85] M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, H. Shiraki, H. Kunishige, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12883-12894.
[86] D. A. Alonso, C. N. Ájera, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**.
[87] H. B. Kagan, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**, pp. 1-29.
[88] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303-4356.
[89] C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1020-1021.
[90] P. Pitchen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049-1052.
[91] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193.
[92] F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, *1984*, 325-326.
[93] S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135-5144.
[94] S. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Org. Synth.* **1990**, 49-56.
[95] P. Diter, O. Samuel, S. Taudien, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 549-552.
[96] J.-M. Brunel, P. Diter, M. Duetsch, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086-8088.
[97] J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, *1996*, 404-406.
[98] A. Massa, V. Mazza, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2271-2275.
[99] M. I. Donnoli, S. Superchi, C. Rosini, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9392-9395.
[100] S. Superchi, M. I. Donnoli, C. Rosini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8541-8544.
[101] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8560-8564.
[102] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529-4533.
[103] M. T. Reetz, C. Merk, G. Naberfeld, J. Rudolph, N. Griebenow, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5273-5276.
[104] C. Bolm, O. A. G. Dabard, *Synlett* **1999**, *1999*, 360-362.
[105] B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873-3876.

[106] K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*, 280-287.
[107] A. Lattanzi, S. Piccirillo, A. Scettri, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 357-363.
[108] Y. Mekmouche, H. Hummel, R. Y. N. Ho, J. L. Que, V. Schünemann, F. Thomas, A. X. Trautwein, C. Lebrun, K. Gorgy, J.-C. Leprêtre, M.-N. Collomb, A. Deronzier, M. Fontecave, S. Ménage, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1196-1204.
[109] J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5487-5489.
[110] J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225-4228.
[111] J. Legros, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086-1092.
[112] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8940-8941.
[113] K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8045-8050.
[114] S. Liao, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2363-2367.
[115] J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628-3634.
[116] Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1378-1380.
[117] Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 533-542.
[118] T. Yamaguchi, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4729-4731.
[119] K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1483-1486.
[120] J. Sun, C. Zhu, Z. Dai, M. Yang, Y. Pan, H. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8500-8503.
[121] C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640-2642.
[122] J. Skarżewski, E. Ostrycharz, R. Siedlecka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3457-3461.
[123] B. Pelotier, M. S. Anson, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, G. Priem, R. F. W. Jackson, *Synlett* **2002**, *2002*, 1055-1060.
[124] P. Kelly, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4500-4509.
[125] A. H. Vetter, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1741-1744.
[126] Y.-C. Jeong, S. Choi, Y. D. Hwang, K.-H. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9249-9252.
[127] C. Ohta, H. Shimizu, A. Kondo, T. Katsuki, *Synlett* **2002**, *2002*, 0161-0163.
[128] M. Palucki, P. Hanson, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7111-7114.
[129] K. Noda, N. Hosoya, K. Yanai, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1887-1890.
[130] K. Noda, N. Hosoya, R. Irie, Y. Yamashita, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9609-9618.
[131] C. Kokubo, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13895-13900.
[132] N. Takushi, I. Kiyomi, Y. Tohru, M. Teruaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3241-3246.
[133] A. U. Barlan, W. Zhang, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6075-6087.
[134] G. E. O'Mahony, P. Kelly, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Arkivoc* **2011**, *1*, 1-110.
[135] T. Takata, W. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1591-1594.
[136] A. Massa, F. R. Siniscalchi, V. Bugatti, A. Lattanzi, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1277-1283.
[137] M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 187-207.
[138] F. A. Davis, R. Jenkins, S. Q. A. Rizvi, T. W. Panunto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 600-601.
[139] F. A. Davis, R. H. Jenkins, S. B. Awad, O. D. Stringer, W. H. Watson, J. Galloy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5412-5418.
[140] F. A. Davis, J. M. Billmers, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2672-2675.
[141] F. A. Davis, J. P. McCauley, M. E. Harakal, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1465-1467.
[142] F. A. Davis, J. P. McCauley, S. Chattopadhyay, M. E. Harakal, J. C. Towson, W. H. Watson, I. Tavanaiepour, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3370-3377.
[143] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703-5742.
[144] F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428-1437.
[145] F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B. C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274-7285.
[146] P. C. Bulman Page, J. P. Heer, D. Bethell, E. W. Collington, D. M. Andrews, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2911-2914.
[147] L. Bohé, G. Hanquet, M. Lusinchi, X. Lusinchi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7271-7274.
[148] L. Bohé, M. Lusinchi, X. Lusinchi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 155-166.

[149] R. E. del Río, B. Wang, S. Achab, L. Bohé, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2265-2268.
[150] A. Akhatou, M. Rahimi, K. Cheboub, L. Ghosez, G. Hanquet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6232-6240.
[151] W. B. Jennings, M. J. Kochanewycz, C. J. Lovely, D. R. Boyd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2569-2570.
[152] T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967-968.
[153] M. Xia, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1321-1326.
[154] V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299-5302.
[155] U. Ladziata, J. Carlson, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301-6304.
[156] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
[157] S. Ghosh, S. Pradhan, I. Chatterjee, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1244-1262.
[158] H. Phillips, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1925**, *127*, 2552-2587.
[159] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93-95.
[160] H. Gilman, J. Robinson, N. J. Beaber, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 2715-2718.
[161] C. Mioskowski, G. Solladie, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227-236.
[162] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991-5999.
[163] N. Pelloux-Léon, I. Gautier-Luneau, S. Wendt, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1007-1010.
[164] F. Wudl, T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349-6358.
[165] S. C. Benson, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5885-5888.
[166] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7880-7881.
[167] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, H. S. Wilkinson, Q. K. Fang, X. Su, Z.-H. Lu, D. Magiera, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2032-2035.
[168] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977-5985.
[169] G. H. Posner, in *The chemistry of sulphones and sulphoxides* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, **1988**, pp. 823-849.
[170] S. M. Allin, S. J. Shuttleworth, P. C. Bulman Page, in *Organosulfur Chemistry, Vol. 2* (Ed.: P. Page), Academic Press, **1998**, pp. 97-155.
[171] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 1687-1690.
[172] H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 211-213.
[173] G. Solladié, G. Demailly, C. Greck, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435-438.
[174] A. Solladié-Cavallo, J. Suffert, A. Adib, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649-6652.
[175] M. Botta, R. Saladino, A. Gambacorta, R. Nicoletti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 441-444.
[176] T. Fujisawa, A. Fujimura, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1273-1279.
[177] G. Solladie, C. Frechou, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912-1914.
[178] G. Solladié, X. J. Salom-Roig, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2737-2740.
[179] G. Solladié, X. J. Salom-Roig, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 551-554.
[180] L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 132-134.
[181] A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, G. Salani, F. Viani, M. Zanda, C. Zappalà, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 79-82.
[182] J. Drabowicz, P. Kiełbasinski, M. Mikołajczyk, in *Sulphones and Sulphoxides* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), John Wiley & Sons, **1988**, pp. 233-378.
[183] S. S. Kim, K. Nehru, S. S. Kim, D. W. Kim, H. C. Jung, *Synthesis* **2002**, 2484-2486.
[184] C. G. Venier, T. G. Squires, Y. Y. Chen, B. F. Smith, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3773-3774.
[185] K.-M. Chen, Y.-W. Sun, Y.-W. Tang, Z.-Y. Sun, C.-H. Kwon, *Molecular Pharmaceutics* **2005**, *2*, 118-128.
[186] E. Magnier, M. Tordeux, R. Goumont, K. Magder, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 55-59.
[187] A. V. Matsnev, N. V. Kondratenko, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2949-2952.
[188] T. T. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6360-6363.

[189] K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549-2551.
[190] T. Poisson, M.-C. Belhomme, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9277-9285.
[191] L. Xu, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2536-2539.
[192] H. Serizawa, K. Ishii, K. Aikawa, K. Mikami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3686-3689.
[193] K. Aikawa, K. Ishii, Y. Endo, K. Mikami, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 122-129.
[194] T. Kitazume, M. Asai, T. Tsukamoto, T. Yamazaki, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 271-284.
[195] K. Nakamura, R. Yamanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2529-2533.
[196] K. Kato, H. Nakamura, K. Nakanishi, *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *293*, 312-317.
[197] W. Borzęcka, I. Lavandera, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7312-7317.
[198] P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, B. Gong, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1075-1086.
[199] S. Goushi, K. Funabiki, M. Ohta, K. Hatano, M. Matsui, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4061-4066.
[200] S. V. Slungard, T.-A. Krakeli, T. H. Kane Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B. H. Hoff, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5642-5650.
[201] K. Aikawa, S. Yoshida, D. Kondo, Y. Asai, K. Mikami, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5108-5111.
[202] N. Shibata, S. Mizuta, H. Kawai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2633-2644.
[203] C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 21.
[204] W. Zhang, C. Ni, J. Hu, in *Fluorous Chemistry, Vol. 308* (Ed.: I. Horváth), Topics in Current Chemistry, **2011**.
[205] C. Ni, Y. Li, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6829-6833.
[206] C. Ni, J. Liu, L. Zhang, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 786-789.
[207] G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 697-756.
[208] I. Fleming, in *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions* (Ed.: I. Fleming), Wiley, **2010**, pp. 127-144.
[209] G. P. Stahly, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 53-66.
[210] C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699-5713.
[211] G. K. S. Prakash, J. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5203-5206.
[212] G. K. S. Prakash, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5216-5219.
[213] G. K. Surya Prakash, J. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2218-2223.
[214] J. Liu, C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1605-1608.
[215] L. Zhu, Y. Li, C. Ni, J. Hu, P. Beier, Y. Wang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1241-1247.
[216] G. K. S. Prakash, J. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4315-4317.
[217] Y. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882-5886.
[218] A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961-998.
[219] A. Volonterio, M. Zanda, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2008**, pp. 351-374.
[220] C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5303-5305.
[221] G.-i. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, M. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4605-4608.
[222] K. Norio, K. Masayoshi, N. Junzo, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 289-292.
[223] G. Demailly, C. Greck, G. Solladie, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4113-4116.
[224] H. Sakuraba, S. Ushiki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5349-5352.
[225] O. De Lucchi, D. Fabri, *Synlett* **1990**, *1990*, 287-289.
[226] M. Braun, W. Hild, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 413-414.
[227] C. L. Liotta, E. E. Grisdale, H. P. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4205-4208.
[228] G. W. Gokel, H. D. Durst, *Synthesis* **1976**, *1976*, 168-184.
[229] C. L. Liotta, in *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds* (Eds.: R. M. Izatt, J. J. Christensen), Academic Press, **1978**, pp. 111-205.
[230] C. M. Starks, C. L. Liotta, in *Phase Transfer Catalysis: Principles and Applications*, Academic: New York, **1978**, pp. 57-90.
[231] E. V. Dehmlow, in *Phase Transfer Catalysis*, 2nd ed., Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1983**.

[232] C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, in *Phase Transfer Catalysis*, Springer Science Business Media Dordrecht, **1994**.
[233] J. W. Steed, J. L. Atwood, in *Supramolecular Chemistry* (Ed.: J. W. S. a. J. L. Atwood), **2009**.
[234] L. Yu, I. Yoshihisa, H. Tadao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3044-3046.
[235] G. E. Pacey, Y. P. Wu, *Talanta* **1984**, *31*, 165-168.
[236] D. Landini, A. Maia, in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry, Vol. 2* (Eds.: J. L. Atwood, J. W. Steed), **2004**.
[237] 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**, *1996*, 1055-1081.
[238] R. Schwesinger, Y. Kondo, in *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2010**.
[239] Y. Zhang, M. Fujiu, H. Serizawa, K. Mikami, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 367-371.
[240] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1446-1450.
[241] T. Punirun, D. Soorukram, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4162-4169.
[242] B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, *2003*, 0185-0194.
[243] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324-1327.
[244] M. Kiyohide, T. Etsuko, A. Midori, K. Kiyosi, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1719-1720.
[245] B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057-9058.
[246] J. G. MacNeil, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 225-227.
[247] S. De-Bao, D. Jian-Xiang, C. Qing-Yun, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689-7690.
[248] Q.-Y. Chen, J.-X. Duan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4241-4244.
[249] G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600-8601.
[250] S. Wu, W. Zeng, Q. Wang, F.-X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9334-9337.
[251] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901-20913.
[252] Z. Mazloomi, A. Bansode, P. Benavente, A. Lishchynskyi, A. Urakawa, V. V. Grushin, *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 1020-1026.
[253] A. Lishchynskyi, M. A. Novikov, E. Martin, E. C. Escudero-Adán, P. Novák, V. V. Grushin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11126-11146.
[254] A. I. Konovalov, J. Benet-Buchholz, E. Martin, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11637-11641.
[255] P. Novák, A. Lishchynskyi, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770.
[256] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.
[257] J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820-821.
[258] G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131.
[259] J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, M. P. Wilmshurst, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5475-5478.
[260] G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Synlett* **2001**, *2001*, 77-78.
[261] G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847-2850.
[262] G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589-590.
[263] T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2-4.
[264] B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. S. Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973-2976.
[265] R. Barhdadi, M. Troupel, J. Périchon, *Chem. Commun.* **1998**, 1251-1252.
[266] J. Russell, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782.
[267] B. t. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275-283.
[268] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856.
[269] T. Billard, S. Bruns, B. R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101-2103.
[270] T. Saito, J. Wang, E. Tokunaga, S. Tsuzuki, N. Shibata, *Scientific Reports* **2018**, *8*, 11501.
[271] S. Okusu, K. Hirano, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 581-585.
[272] N. Punna, T. Saito, M. Kosobokov, E. Tokunaga, Y. Sumii, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4294-4297.

[273] A. Solladié-Cavallo, D. Roche, J. Fischer, A. De Cian, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2690-2694.
[274] A. Solladié-Cavallo, T. Liptaj, M. Schmitt, A. Solgadi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 415-418.
[275] G. Ludwig, T. Rüffer, A. Hoppe, T. Walther, H. Lang, S. G. Ebbinghaus, D. Steinborn, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 5323-5330.
[276] T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1837-1843.
[277] M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, A. M. Martin, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, A. Rubio, J. Sanchez, G. Solladie, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120-2128.
[278] G. Solladie, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552-1554.
[279] G. Solladié, N. Huser, J. L. Garcia-Ruano, J. Adrio, M. C. Carreño, A. Tito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297-5300.
[280] M. Obringer, Vers la synthèse totale des Triènomycines Développement d'une réaction de type Reformatsky asymétrique, Université de Strasbourg **2006**.
[281] G. Solladié, M. Adamy, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369-4373.
[282] J. P. Marino, M. S. McClure, D. P. Holub, J. V. Comasseto, F. C. Tucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664-1668.
[283] D. A. Shirley, *Org. Reac.* **1954**, *8*, 28.
[284] A. S. Kende, D. Scholz, J. Schneider, *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 59-63.
[285] A. I. Meyers, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5179-5182.
[286] F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303-4306.
[287] I. Kikkawa, T. Yorifuji, *Synthesis* **1980**, *1980*, 877-880.
[288] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
[289] F. A. Davis, P. Xu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3329-3337.
[290] G. H. Posner, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 379-382.
[291] J. L. García Ruano, J. A. Núñez, M. Rosario Martín, A. Fraile, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9366-9371.
[292] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Montanari, A. Restelli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1138-1139.
[293] A. V. Sivakumar, G. S. Babu, S. V. Bhat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1095-1099.
[294] W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5089-5090.
[295] W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1033-1034.
[296] S. Fustero, C. del Pozo, S. Catalán, J. Alemán, A. Parra, V. Marcos, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 641-644.
[297] S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1086-1093.
[298] T. Satoh, T. Oohara, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2851-2854.
[299] Y. Arroyo, Á. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151-2154.
[300] W. H. Midura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3907-3910.
[301] M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, P. Tortorella, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2843-2846.
[302] W. H. Midura, A. Rzewnicka, J. A. Krysiak, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1513-1517.
[303] B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3477-3478.
[304] D. Enders, B. Jandeleit, O. F. Prokopenko, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6273-6284.
[305] M. Shindo, T. Sugioka, Y. Umaba, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8863-8866.
[306] K. Takeda, M. Urahata, E. Yoshii, H. Takayanagi, H. Ogura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4735-4737.
[307] A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 947-961.
[308] S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3661-3663.
[309] H. Hioki, S. Yoshio, M. Motosue, Y. Oshita, Y. Nakamura, D. Mishima, Y. Fukuyama, M. Kodama, K. Ueda, T. Katsu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 961-964.
[310] J. D. White, R. Hanselmann, R. W. Jackson, W. J. Porter, Y. Ohba, T. Tiller, S. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217-5231.
[311] D. B. Berkowitz, R. de la Salud-Bea, W.-J. Jahng, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1821-1824.
[312] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.
[313] A. C. Brown, L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749-1750.
[314] A. F. Cunningham, E. P. Kuendig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1823-1825.

[315] Y. Kazuta, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1669-1677.
[316] C. Ni, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8273-8277.
[317] K. Sugase, M. Horikawa, M. Sugiyama, M. Ishiguro, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 489-492.
[318] C. M. Starks, C. Liotta, in *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, **1978**.
[319] S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312-4348.
[320] C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199.
[321] A. Brändström, in *Advances in Physical Organic Chemistry, Vol. 15* (Eds.: V. Gold, D. Bethel), Academic Press, **1977**, pp. 267-330.
[322] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, F. M. Pirisi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 46-51.
[323] A. C. Knipe, *J. Chem. Educ.* **1976**, *53*, 618.
[324] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, P. Tundo, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2526-2530.
[325] M. Mąkosza, M. Fedoryński, *Cat. Rev.* **2003**, *45*, 321-367.
[326] R. Schettini, M. Sicignano, F. De Riccardis, I. Izzo, G. Della Sala, *Synthesis*.
[327] S. Kaneko, Y. Kumatabara, S. Shirakawa, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5367-5376.
[328] J. Tan, N. Yasuda, *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *19*, 1731-1746.
[329] K. Maruoka, *The Chemical Record* **2010**, *10*, 254-259.
[330] S.-S. Jew, H.-G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090-7103.
[331] K. Maruoka, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 679-697.
[332] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682.
[333] M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517.
[334] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.
[335] S.-S. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, I. Y. Park, H.-G. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245-4248.
[336] M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551.
[337] L. Töke, P. Bakó, G. M. Keser"u, M. Albert, L. Fenichel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213-222.
[338] G. D. Sala, B. Nardone, F. De Riccardis, I. Izzo, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 726-731.
[339] R. Schettini, B. Nardone, F. De Riccardis, G. Della Sala, I. Izzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7793-7797.
[340] R. Schettini, F. De Riccardis, G. Della Sala, I. Izzo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2494-2505.
[341] R. Schettini, A. D'Amato, F. De Riccardis, G. Della Sala, I. Izzo, *Synthesis* **2017**, *49*, 1319-1326.
[342] X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730.
[343] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
[344] J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119-6146.
[345] X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826-870.
[346] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137-3138.
[347] S. Caron, N. M. Do, P. Arpin, A. Larivée, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1693-1698.
[348] S. Mizuta, N. Shibata, S. Akiti, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.
[349] S. Mizuta, N. Shibata, M. Hibino, S. Nagano, S. Nakamura, T. Toru, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8521-8528.
[350] H. Kawai, S. Mizuta, E. Tokunaga, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 46-50.
[351] N. Hitoshi, Y. Yoshinobu, M. Teruaki, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666-667.
[352] X. Hu, J. Wang, W. Li, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4378-4380.
[353] H. Kawai, A. Kusuda, S. Mizuta, S. Nakamura, Y. Funahashi, H. Masuda, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 762-765.
[354] N. Hitoshi, K. Yoshikazu, M. Teruaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2406-2412.
[355] A. A. Tyutyunov, V. E. Boyko, S. M. Igoumnov, *Fluorine notes* **2011**, *78*, 9-10.
[356] T. Hagiwara, T. Fuchikami, *Synlett* **1995**, *1995*, 717-718.
[357] Y. Zhao, W. Huang, J. Zheng, J. Hu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342-5345.
[358] G.-F. Du, Y. Wang, C.-Z. Gu, B. Dai, L. He, *RSC Advances* **2015**, *5*, 35421-35424.
[359] C. Dingben, N. Chuanfa, Z. Yanchuan, C. Xian, L. Xinjin, X. Pan, H. Jinbo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12632-12636.
[360] O. M. Michurin, D. S. Radchenko, I. V. Komarov, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1351-1356.

[361] N. Maulucci, I. Izzo, G. Bifulco, A. Aliberti, C. De Cola, D. Comegna, C. Gaeta, A. Napolitano, C. Pizza, C. Tedesco, D. Flot, F. De Riccardis, *Chem. Commun.* **2008**, 3927-3929.
[362] K. Aikawa, K. Maruyama, J. Nitta, R. Hashimoto, K. Mikami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3354-3357.
[363] J. S. Hubbard, T. M. Harris, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2566-2570.
[364] G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315-325.
[365] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447-454.
[366] V. Hugenberg, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 942-950.
[367] A. Konno, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8579-8581.
[368] J. F. W. A. P. Krapcho, J. M. Eldridge, Jr. E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens *J. Org. Chem.* **1978**, *43*.
[369] J. Yang, M. Jiang, Y. Jin, H. Yang, H. Fu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2758-2761.
[370] B. Xing, C. Ni, J. Hu, *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 206-212.
[371] B. Kitir, M. Baldry, H. Ingmer, C. A. Olsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7721-7732.
[372] J. Ferreira, S. C. M. Rees-Jones, V. Ramaotsoa, A. Msutu, R. Hunter, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1545-1549.
[373] J. W. Skiles, C. Miao, R. Sorcek, S. Jacober, P. W. Mui, G. Chow, S. M. Weldon, G. Possanza, M. Skoog, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4795-4808.
[374] T. T. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6360-6363.
[375] D. J. Burton, J. C. Easdon, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *38*, 125-129.
[376] K. Sato, A. Tarui, T. Kita, Y. Ishida, H. Tamura, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5735-5737.
[377] Kappa CCD Operation Manual; Nonius B.V.: Delft, The. Netherlands, 1997.
[378] G. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A* **2008**, *64*, 112-122.
[379] I. A. Sanhueza, K. J. Bonney, M. C. Nielsen, F. Schoenebeck, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7749-7753.
[380] A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3458-3461.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Chloé BATISSE

Nouvelles voies de synthèse énantiosélective pour l'accès à des composés difluorométhylés

EDSC
École Doctorale des Sciences Chimiques

En dépit de sa rareté au sein des produits naturels et des processus biologiques, le fluor joue un rôle de plus en plus important dans nos vies quotidiennes. Un atome de fluor ou un groupement fluoré, lorsqu'il fait partie d'une molécule biologiquement active, permet d'améliorer drastiquement ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. Le groupement $-CHF_2$, en plus de posséder les propriétés remarquables communes à de nombreuses espèces émergentes fluorées, est considéré comme un bioisostère des groupements hydroxyle, thiol et amino. Il peut également être engagé dans des liaisons de type hydrogène grâce à son proton acide. Cependant, les voies de synthèse permettant d'introduire stéréosélectivement le groupe $-CHF_2$ sont encore peu nombreuses. Par exemple, seuls peu de groupes ont concentré leurs efforts sur la synthèse d'alcools α,α-difluorométhylés. Afin de remédier à ce manque de méthodologies, deux stratégies ont été imaginées au sein de notre équipe. La première consiste à utiliser un sulfoxyde α,α-difluorométhylé énantiopur en tant qu'inducteur de chiralité. La seconde méthode repose sur l'utilisation de cyclopeptoïdes chiraux lors de la difluorométhylation énantiosélective de dérivés carbonylés dans des conditions de catalyse à transfert de phase. Ces deux stratégies ainsi que les résultats qui ont été obtenus au cours de ce projet de thèse sont exposés dans le présent manuscrit.

Mots clés : synthèse asymétrique, chimie du fluor, CHF_2, sulfoxyde, inducteur de chiralité, catalyse à transfert de phase, cyclopeptoïde

Despite being largely absent from natural products and biological processes, fluorine plays an increasingly important role in numerous areas of our daily life. The presence of fluorine atoms or fluoroalkyl groups in bioactive molecules can indeed deeply modify their physical, chemical and biological properties. In addition to these outstanding properties common to many emerging fluorinated groups, the $-CHF_2$ group has been shown to be an interesting bioisostere of hydroxyl, thiol and amine groups and a strong hydrogen bond donor. However, in contrast to enantioselective trifluoromethylation, the enantioselective introduction of a difluoromethyl group is still in its infancy. For instance only few examples in the literature describe the synthesis of enantioenriched α,α-difluoromethyl alcohols. As part of our study to overcome this scarcity, we envisaged two different strategies to synthesise these compounds. The first method aimed to access highly enantioenriched α,α-difluoromethyl alcohols by using an enantiopure aryl α,α-difluoromethyl sulfoxide as chiral and traceless auxiliary. Phase transfer catalysis was chosen as a second strategy for the enantioselective difluoromethylation of carbonyl derivatives in presence of chiral cyclopeptoïds. Those two methods and the results obtained are discussed in this manuscript.

Key words: asymmetric synthesis, fluorine chemistry, $-CHF_2$, sulfoxide, chiral inductor, phase transfer catalysis, cyclopeptoid