



Réduction de difluorocyclopropènes par transfert d'hydrogène. Synthèse de difluorocyclopropanes optiquement enrichis

Khalil Yamani

► To cite this version:

Khalil Yamani. Réduction de difluorocyclopropènes par transfert d'hydrogène. Synthèse de difluorocyclopropanes optiquement enrichis. Chimie organique. Université Paris sciences et lettres, 2020. Français. NNT : 2020UPSLS024 . tel-03150586

HAL Id: tel-03150586

<https://pastel.hal.science/tel-03150586>

Submitted on 23 Feb 2021

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

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



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'ESPCI Paris

**Réduction de difluorocyclopropènes par transfert
d'hydrogène.**
**Synthèse de difluorocyclopropanes optiquement
enrichis**

Soutenue par

Khalil YAMANI

Le 30 Novembre 2020

Ecole doctorale n° 406

**Chimie Moléculaire de Paris-
Centre**

Spécialité

Chimie Moléculaire

Composition du jury :

Jean-Maurice, MALLET Directeur de recherche, ENS	<i>Président du jury</i>
Philippe, JUBAULT Professeur, INSA Rouen	<i>Rapporteur</i>
Benoît, CROUSSE Directeur de recherche, Paris-Saclay	<i>Rapporteur</i>
Philippe, BELMONT Professeur, Paris-Descartes	<i>Examineur</i>
Janine, COSSY Professeur émérite, ESPCI Paris	<i>Directrice de thèse</i>
Christophe, MEYER Directeur de recherche, ESPCI Paris	<i>Co-directeur de thèse</i>

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	4
ABRÉVIATIONS.....	7
Introduction Générale.....	10
Chapitre 1: Partie Bibliographique	21
1. Caractéristiques structurales des <i>gem</i>-difluorocyclopropanes et approches synthétiques	23
2. Synthèse de <i>gem</i>-difluorocyclopropanes racémiques	26
2.1 A partir d'oléfines.....	26
2.1.1 Précurseurs du difluorocarbène.....	26
2.1.2 Difluorocyclopropanation d'oléfines	27
2.1.2.1 L'utilisation de la difluorodiazirine.....	27
2.1.2.2 Utilisation d'organométalliques (dérivés de Sn, Hg, Cd).....	28
2.1.2.3 Utilisation de CF ₂ Br ₂	32
2.1.2.4 Utilisation du chlorodifluoroacétate de sodium (ClCF ₂ CO ₂ Na).....	33
2.1.2.5 Utilisation des dérivés de l'acide fluorosulfonyldifluoroacétique	37
2.1.2.6 Utilisation de (trifluorométhyl)triméthylsilane et de ses dérivés	41
2.2 Addition de Michael suivie d'une cyclisation	44
2.3 Addition sur des alkylidène(<i>gem</i> -difluorocyclopropanes)	46
2.4 Additions sur les <i>gem</i> -difluorocyclopropènes	48
2.4.1 Caractéristiques structurales et synthèse de <i>gem</i> -difluorocyclopropènes	48
2.4.2 Hydrométallation de <i>gem</i> -difluorocyclopropènes	50
2.4.3 Réduction conjuguée de <i>gem</i> -difluorocyclopropénylescétones.....	53
3. Synthèse de <i>gem</i>-difluorocyclopropanes énantio-enrichis	55
3.1 Dédoublage de <i>gem</i> -difluorocyclopropanes racémiques	55
3.2 Réactions diastéréosélectives	57
3.2.1 Difluorocyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes	57
3.2.2 Utilisation d'auxiliaires chiraux.....	59
3.3 Réactions énantiosélectives.....	61
3.3.1 Désymétrisation enzymatique de difluorocyclopropanes méso	61
3.3.2 Additions énantiosélectives cupro-catalysées sur des cyclopropènes	61
4. Ouverture du cycle à trois chaînons des <i>gem</i>-difluorocyclopropanes	64
5. Bilan et Objectif	70

Chapitre 2: Synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis 73

1. Choix du système catalytique et des substrats..... 74

2. Réduction énantiosélective d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques 82

2.1 Préparation des substrats 82

2.1.1 Préparation des esters α,β -acétyléniques **V 83**

2.1.1.1 Préparation à partir d'acides α,β -acétyléniques commerciaux..... 83

2.1.1.2 Préparation par carboalcoxylation/carboxylation d'alcyneures 84

2.1.1.3 Préparation à partir de propiolates 89

2.1.2 Difluorocyclopropénation des esters α,β -acétyléniques 91

2.1.3 Préparation d'une *gem*-difluorocyclopropényl cétone 95

2.2 Réduction énantiosélective de *gem*-difluorocyclopropènes 96

2.2.1 Expériences préliminaires..... 96

2.2.1.1 Réactivité de la cyclopropényl cétone **64 96**

2.2.1.2 Réactivité de l'ester cyclopropénique **44..... 98**

2.2.1.3 Interprétation des résultats 103

2.2.2 Champ d'application de la réduction d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques par transfert d'hydrogène asymétrique..... 106

2.2.2.1 Influence de l'ester 106

2.2.2.2 Réactivité des *gem*-difluorocyclopropénoates substitués en C2 par un groupe aryle . 107

2.2.2.3 Réactivité des *gem*-difluorocyclopropénoates substitués en C2 par un groupe alkyle ou par un halogène 112

2.2.2.4 Détermination des excès énantiomériques 115

2.2.3 Bilan 118

3. Transformations ultérieures de *gem*-difluoro-cyclopropanoates optiquement actifs119

3.1 Transformations impliquant la fonction ester 120

3.1.1 Transformation en acide carboxylique 120

3.1.2 Transformation en amide 121

3.1.3 Transformation en alcool, aldéhyde et amine..... 123

3.2 Transformation impliquant le substituant en C2 125

3.3 Application à la synthèse de composés hétérocycliques azotés incorporant un motif *gem*-difluorocyclopropyle 126

3.3.1 Synthèse d'un antagoniste des récepteurs d'acides lysophosphatidiques 126

3.3.2 Synthèse d'hétérocycles substitués par un motif *gem*-difluorocyclopropyle 129

3.3.2.1 Utilisation d'une cycloaddition 1,3-dipolaire 129

3.3.2.2 Synthèse d'une (*gem*-difluorocyclopropyl)pyrazole 131

3.3.3 Synthèse d'hétérocycle fusionné à un <i>gem</i> -difluorocyclopropane	132
Conclusion et perspectives	135
Partie Expérimentale – Experimental section.....	141
1. Preparation of substrates	143
1.1 Preparation of α,β -acetylenic esters	143
1.2 Synthesis of difluorocyclopropenylesters	158
1.3 Synthesis of a difluorocyclopropenyl ketone	166
2. Asymmetric transfer hydrogenation of <i>gem</i>-difluorocyclopropene	168
2.1 Transfer hydrogenation of <i>gem</i> -difluorocyclopropenyl ketone 64.....	168
2.2 Transfer hydrogenation of <i>gem</i> -difluorocyclopropenyl-ester 44	169
2.3 Palladium-catalyzed hydrogenolysis of 44.....	171
2.4 Determination of the absolute configuration of 69	172
2.5 Variation of the ester substituent.....	174
2.6 Variation of the substituent on the C2 position.....	177
3. Post-functionalization	195
3.1 Saponification of difluorocyclopropyl methyl ester 69.....	195
3.2 Preparation of amid	196
3.3 Preparation of conjugated esters	199
3.4 Preparation of a β -aminodifluorocyclopropane	200
3.5 Oxidation of the aromatic ring of 69.....	202
3.6 Synthesis of an antagonist of LPA receptors.....	202
3.7 Synthesis of pyrrolidines	205
3.8 Synthesis of <i>gem</i> -difluorocyclopropyl(pyrazole) 127	207
3.9 Synthesis of <i>gem</i> -difluoro-tetrahydrocyclopropa[c]-quinoline 131	207

REMERCIEMENTS

Avant de commencer par la partie chimie de ce manuscrit (qui en réalité commence par des abréviations), je tenais à effectuer quelques remerciements.

Tout d'abord, je voulais remercier les membres du jury, le président, Jean-Maurice Mallet, les rapporteurs, Benoit Crousse et Philippe Jubault, et l'examineur Philippe Belmont, d'avoir pris le temps de lire ce manuscrit afin d'examiner mon travail. Vous avez été un jury très consciencieux au niveau de la rédaction des rapports ainsi qu'au niveau de l'analyse de mon manuscrit, ce qui a permis une discussion très intéressante à la suite de ma présentation.

Ensuite, je voudrais remercier, ma directrice de thèse, Janine Cossy pour tout ce qu'elle m'a apporté. Vous m'avez permis de réaliser plusieurs stages au sein de votre laboratoire et m'avez ensuite proposé de continuer en thèse pour mon plus grand plaisir. J'ai appris grâce à vous une méthodologie de travail avec la rédaction des rapports mensuels et les « points », qui m'ont permis d'être prêt à raconter mes travaux à tout moment. Vous vous êtes aussi beaucoup impliquée dans les corrections du manuscrit ainsi que dans ma préparation à la présentation et vos conseils m'ont été très utiles et pour tout cela je voulais vous dire Merci, Janine. Malheureusement, je n'ai pas de gâteaux arabes pour accompagner ces remerciements mais j'essaierai de vous en rapporter dès que je pourrai.

Ma thèse n'aurait pas été possible sans mon directeur de thèse Christophe Meyer aka « ReaChris ». Lors du premier stage que j'ai effectué dans ton équipe, j'ai réalisé ce qu'était un chimiste, quelqu'un qui est capable de « contrôler ce que les petites molécules font » comme tu me l'as dit lors de la première manip que tu m'as montrée. Et tous les jours depuis, je tente de tendre vers cette idée du chimiste. Tu as une connaissance incroyable en chimie organique et tu es toujours disponible lorsqu'on a besoin de discuter de chimie, ce qui fait de toi un excellent directeur de thèse. De plus, ta personnalité joviale, ton humour et toutes tes histoires ont rythmé mes journées de thèse et je suis heureux d'avoir vécu dans une telle ambiance de travail que je ne retrouverai nulle part ailleurs. Pour tout cela, Merci Christophe !

Je voulais aussi remercier tous les permanents qui ont participé au bon fonctionnement du laboratoire et à sa bonne ambiance, Stellios, mon premier maître de stage, Fatou, Domingo, Arthur, Thomas, Benjamin, le nouveau maître de conférences, j'espère que tu te plairas dans ce

laboratoire et Amandine, notre directrice de laboratoire, qui m'impressionne toujours par la gestion de sa vie professionnelle et personnelle.

Un laboratoire académique ne serait rien sans les étudiants donc je tenais à remercier tous les stagiaires, thésards et post-docs, que j'ai croisés dans ce laboratoire : Baptiste, Laurine, Thibault, Etienne, Henrique, Morgan, Marllon, Tao, Mélanie, Vanessa, Sara, Alexandra, Andrea & Kevin (my « irish » friends), Zezette, Maya, Pauline et Aubert.

Un remerciement spécial aux Anciens de la Meyer équipe : Ernouf, Boiss, Marie-Florence. Vos carrières ne font que commencer mais je suis sûr qu'elles seront à la hauteur de vos attentes.

Mes contemporains du laboratoire maintenant. Je tenais à remercier Claire, pour son extravagance en toute circonstance, sa gentillesse et son humour des plus absurdes, on se reverra probablement à Mulhouse et bon courage à toi d'ici là.

Je voulais aussi faire une dédicace spéciale à Ondine, de ma promo de thèse, avec qui on aura bien rigolé pendant ces trois ans. Ton intelligence et ton oisiveté m'impressionneront toujours, le quotidien au laboratoire aurait été très différent sans toi, on se reverra probablement aussi. Merci !

Big'up au petit Masson, j'espère que ton invitation à Strasbourg tient toujours !

Quant à mes contemporains de la Meyer Equipe. Je tenais à remercier Barbu Sr, avec qui il est toujours possible de discuter de chimie et de gossiper sur les PC1, avec des blagues toujours limite-limites. Bon courage pour ta future carrière, Alex !

Mon co-paillasse, mon parrain, Aziz, cela a vraiment été un régal ces années avec toi ! T'as toujours été là quand j'avais besoin de toi, par ta gentillesse, ton humour, tes histoires absurdes sans compter qu'on a vraiment pu faire les 400 coups pendant ces années et on aura vraiment bien profité de nos dernières années à PC, Cimer Parrain !

Un grand merci aussi à mon pote de CP, Tomas, ce génie, qui est toujours dispo pour t'aider et donner des conseils au laboratoire et (presque) toujours chaud pour sortir le vendredi soir.

Je remercie aussi les deux survivants de l'équipe Meyer, Barbu Jr pour sa présence au labo ces dernières années, tu as contribué grandement à l'ambiance et au bon fonctionnement

de ce laboratoire et je pense sincèrement que tu deviendras un grand chimiste ! Et Thomas, la nouvelle recrue qui a toujours le smile et est toujours présent pour t'écouter, bon courage pour la suite !

Un remerciement aussi pour Hugo, un stagiaire si facile à encadrer, car intelligent, débrouillard et passionné, ce fût un plaisir de travailler avec toi !

Bien sûr, il est nécessaire d'être bien entouré au laboratoire mais aussi à l'extérieur de celui-ci. Et pour cela j'avais mes coloc de la Skwatolok (oui, c'est comme ça que ça s'écrit, Bio). Votte et Bio, j'ai passé tellement de bons moments à la maison que je ne saurais les énumérer ou en sélectionner un en particulier. Ce qui est sûr, c'est qu'après une journée de boulot, il y avait toujours quelqu'un à qui parler, ou avec qui faire des jeux de sociétés ou juste pour se poser devant la télé, bref, j'ai vraiment vécu de très belles années avec vous, Merci !

Et en parlant des proches, je suis obligé de citer mes Potos Al, Maaary, Clem2, Ju de la coloc à côté dans le 94, Loulou, notre voisin de rue, Lady V et Sir V, nos contacts royaux, Laurelei, Gaby et Pout qu'on ne voyait clairement pas assez et Bag, de l'autre côté de l'Atlantique. Grâce à vous et votre soutien en dehors du lab, j'ai pu me détendre, penser à autre chose, relativiser les problèmes de thèses, passer des week-ends incroyables ! Bref, c'était cool, merci ! De même, un grand merci à la team du 100 et à tous mes potes de PC en particulier Cassis et Youg !

Je ne serais jamais arrivé jusqu'ici sans le soutien de toute ma famille en particulier mes frères et sœurs, Naila, Mimi, Alan, Is et Yass, mes cousines Fifi et Soundous, mes cousins dans la Khayma, You, A.B.D, Schweppes, Elmo et Doum avec qui je passe vraiment les meilleurs moments de ma vie depuis tout petit, merci !

Je voulais aussi remercier ceux qui m'ont poussé à arriver jusque ce niveau d'étude, mon père et mon grand-père (Allah y rahmou), qui m'ont fait comprendre très tôt que l'avenir ne sourit qu'à ceux qui travaillent.

Enfin, un énorme merci à ma mère qui m'a soutenu à travers tous les problèmes que j'ai pu rencontrer dans ma vie, qui a toujours été derrière moi et qui est clairement la meilleure maman au monde, je t'aime, maman !

ABRÉVIATIONS

5HT : récepteurs 5-hydroxytryptamine
Å : angström
Ac : acétyle
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation et Excrétion
Ar : aryle
aq : aqueux
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
c : concentration
CE₅₀ : concentration efficace médiane
CI₅₀ : concentration inhibitrice médiane
cat. : catalytique
cod : cycloocta-1,5-diène
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DME : diméthoxyléthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
EDCI : chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee : excès énantiomérique
équiv : équivalent
h : heure
HOBt : hydroxybenzotriazole
L ou L_n : ligand
LDA : diisopropylamidure de lithium
m : *mé*ta
MEK : MAP/ER K : mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase
min : minute
M. p. : point de fusion (melting point)
Me : méthyle
Ms : mésyle
NIS : *N*-iodosuccimide
Nu : nucléophile
Np- : Naphtyl-
o : *ortho*
p : *para*
Ph : phényle
PMB : *para*-méthoxybenzyle
PMP : *para*-méthoxyphényle
rd : rapport diastéréomérique
Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire

SFC : chromatographie en phase fluide supercritique (Supercritical Fluid Chromatography)

ta : température ambiante

TBAT : triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium

TBDPS : *tert*-butyldiphénysilyle

Tf : trifluorométhanesulfonyle

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

Ts : tosyle

-pin : pinacolato

Introduction Générale

En 2014, Taylor *et al.* ont recensé les structures cycliques les plus rencontrées dans les médicaments approuvés par la Food & Drug Administration aux Etats-Unis (FDA).¹ Dans le classement réalisé à partir de la base de données (« FDA Orange Book »), le cyclopropane apparaît comme le dixième cycle le plus rencontré et le troisième carbocycle après le benzène et le cyclohexane. Des hétérocycles, principalement azotés, ou encore les céphems (céphalosporines) figurent parmi les dix autres cycles les plus fréquents (Figure 1).

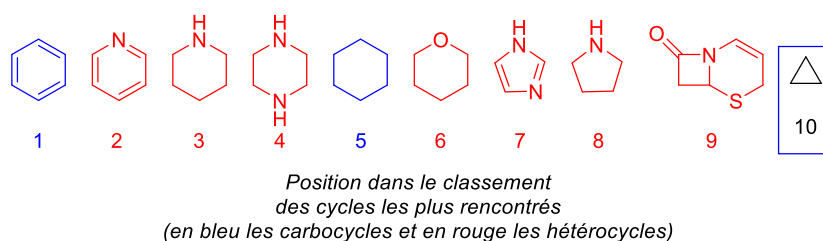


Figure 1

La présence du cyclopropane dans des produits naturels et/ou bioactifs peut paraître étonnante, puisqu'il s'agit d'un cycle tendu possédant une tension de cycle de 27.5 kcal/mol mais la plupart des composés cyclopropaniques sont stables.² Cette tension de cycle est voisine de celle du cyclobutane (26.3 kcal/mol), mais elle est considérable par rapport au cyclopentane (6.2 kcal/mol) ou au cyclohexane (0 kcal/mol) pris comme référence. Dans le cyclopropane, les liaisons C–C possèdent un caractère *p* plus marqué que dans les cycloalcanes de taille supérieure et, inversement, les liaisons établies entre le cyclopropane et d'autres substituants possèdent un caractère *sp*². C'est pourquoi les liaisons C–H du cyclopropane sont plus fortes (106 kcal/mol)³ que les liaisons C(*sp*³)–H (101 kcal/mol) de l'éthane.⁴ Cette particularité confère au cyclopropane une meilleure stabilité métabolique qu'un substituant alkyle pouvant subir plus facilement des réactions d'oxydation de liaison C–H. Le cyclopropane peut être utilisé comme motif en chimie médicinale pour induire une contrainte conformationnelle et orienter des pharmacophores dans des régions spécifiques de l'espace. Le coût entropique lors de l'interaction avec la cible thérapeutique (biomolécule tridimensionnelle) est alors moindre ce qui peut conduire à une meilleure affinité.⁵ Le tasimeltéon, un agoniste sélectif des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine, une hormone impliquée dans la régulation du cycle circadien, a

¹ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845–5859.

² Wiberg, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 312–322.

³ Marshall, R. M.; Purnell, H.; Sheppard, A. J. *Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **1986**, 82, 929–935.

⁴ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.

⁵ (a) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359–1472; (b) Ball, J. B.; Alewood, P. F. *J. Mol. Recognit.* **1990**, 3, 55–64.

été synthétisé par le groupe Vanda Pharmaceuticals et commercialisé sous le nom hetlioz[®] pour traiter l'insomnie.⁶ Dans ce composé, un cyclopropane *trans* 1,2-disubstitué a été utilisé comme lien conformationnellement contraint pour orienter l'atome d'oxygène du dihydrobenzofurane et la fonction amide. Ces derniers interagissent avec les récepteurs MT1 et MT2, imitant ainsi la conformation bio-active de la mélatonine (Figure 2).⁷

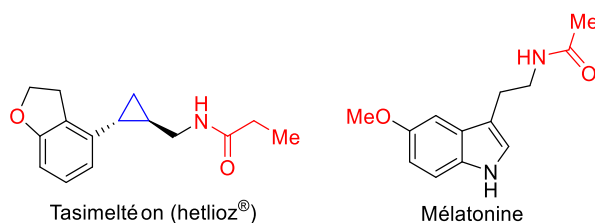


Figure 2

L'influence du cyclopropane sur la stabilité métabolique et la conformation des composés ne constitue pas les seules raisons pour lesquelles ce carbocycle est si souvent rencontré dans les molécules bioactives. En effet, ce carbocycle à 3 chaînons constitue aussi un isostère du benzène, qui est moins hydrophobe et qui permet d'augmenter la biodisponibilité d'un médicament dans l'organisme. Ainsi la molécule **A**, un inhibiteur de kinases (Mek1 et Mek2) faiblement actif ($CI_{50} = 990$ nM), possède trois cycles aromatiques qui la rendent particulièrement hydrophobe ($cLogP = 6.3$).⁸ Afin d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques, Abe *et al.* ont substitué l'atome de chlore en *para* de l'aniline secondaire par un brome et ont remplacé un des cycles aromatiques par un cyclopropane. L'analogue **B** ainsi synthétisé s'est révélé moins hydrophobe ($cLogP = 5.0$) et presque dix fois plus actif ($CI_{50} = 100$ nM) que le composé **A**. D'autres modifications structurales, notamment l'ajout d'un atome de fluor sur un des cycles aromatiques, ont ensuite permis à la compagnie GlaxoSmithKline de concevoir le tramétinib ($CI_{50} = 1.5$ nM), un anticancéreux actuellement sur le marché (mekinist[®]), utilisé pour le traitement de certains mélanomes métastatiques (Figure 3).⁹

⁶ Lavedan, C.; Forsberg, M.; Gentile, A. J. *Neuropharmacology* **2015**, *91*, 142–147.

⁷ Rivara, S.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.; Lamba, D.; Gatti, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Mor, M.; Spadoni, G.; Tarzia, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3383–3391.

⁸ le $cLogP$ (*calculated LogP*) est le coefficient de partage $\log P = \log ([A]_{\text{octanol}}/[A]_{\text{eau}})$, calculé en sommant les contributions de chaque atome ou groupe d'atome à l'hydrophilie de la molécule. La table permettant de connaître la valeur de la contribution d'un atome au coefficient de partage a été mise au point pour la première fois dans cette revue : Leo, A.; Hansch C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616.

⁹ Abe, H.; Kikuchi, S.; Hayakawa, K.; Iida, T.; Nagahashi, N.; Maeda, K.; Sakamoto, J.; Matsumoto, N.; Miura, T.; Matsumura, K.; Seki, N.; Inaba, T.; Kawasaki, H.; Yamagushi, T.; Kakefuda, R.; Nanayama, T.; Kurachi, H.;

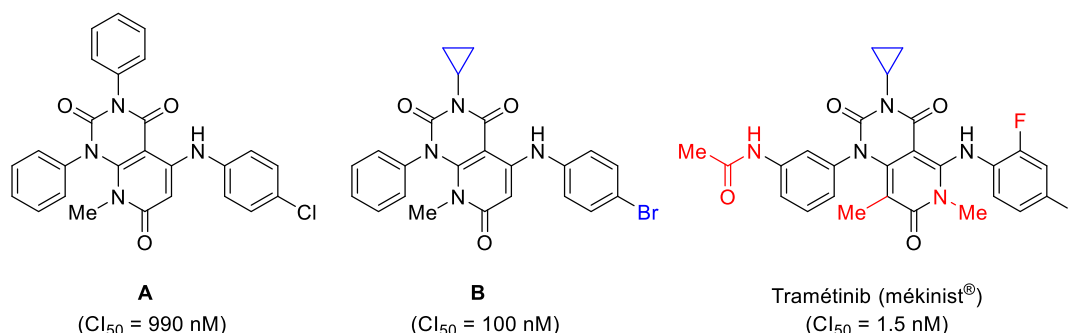


Figure 3

Ainsi, le cyclopropane constitue un motif incontournable largement utilisé dans les phases de constitution d'un médicament dans divers axes thérapeutiques (maladies cardiovasculaires, oncologie, antidiabétiques, antiviraux, etc...).¹⁰

En évoquant la recherche de nouveaux composés bioactifs en chimie médicinale ou en agrochimie, il est impossible de ne pas mentionner l'intérêt des chimistes pour l'atome de fluor. Cet atome est le douzième élément le plus abondant de la croûte terrestre, devant le soufre (14^{ème}), le carbone (15^{ème}) ou encore l'azote (30^{ème}).¹¹ Paradoxalement, seuls douze composés organiques fluorés naturels ont été recensés, tels que l'acide fluoroacétique ou des acides gras fluorés extraits des graines de l'arbuste *Dichapetalum toxicarium*.¹² Cette représentation faible des composés organofluorés parmi les substances naturelles est due à la faible solubilité, dans l'eau, des composés minéraux fluorés contenus dans la croûte terrestre [CaF₂, Ca₅(PO₄)₃F et Na₃AlF₆]. Au contraire, le nombre de composés fluorés d'origine synthétique d'intérêt biologique ou dans le domaine des matériaux n'a cessé de croître depuis la mise sur le marché des premières molécules fluorées approuvées par la FDA dans les années 1960. On peut notamment citer la 9α-fluorocortisol, un minéralcorticoïde,¹³ ou encore le 5-fluorouracile, un

Hori, Y.; Yoshida, T.; Kakegawa, J.; Watanabe, Y.; Gilmartin, A. G.; Richter, M. C.; Moss, K. G.; Laquerre, S. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 320–324.

¹⁰ Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8712–8758.

¹¹ Yaroshevsky, A. A. *Geochem. Int.* **2006**, 44, 48–55.

¹² O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127–133.

¹³ Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1130–1141.

antinéoplasique largement utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, notamment pour le traitement des cancers colorectaux (Figure 4).¹⁴

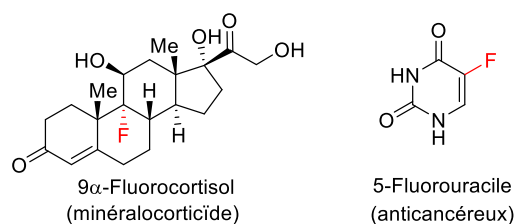


Figure 4

Aujourd'hui, 35% des nouvelles molécules biologiquement actives approuvées par la FDA sont fluorées et la moitié des médicaments prescrits possèdent des atomes de fluor.¹⁵ L'intérêt suscité par l'atome de fluor est lié à son électronégativité (3.98 sur l'échelle de Pauling), la plus élevée des éléments de la classification périodique. Cette caractéristique confère aux liaisons établies par un atome de carbone fluoré un caractère *s* plus marqué et une stabilité accrue.¹⁶

De par son rayon de van der Waals (r_{vdW}) de 1.47 Å, l'atome de fluor peut se substituer à l'hydrogène ($r_{vdW} = 1.20$ Å). Cette substitution conduit à une liaison C–F extrêmement forte (110-130 kcal/mol vs 101 kcal/mol pour C(*sp*³)–H). L'introduction d'un atome de fluor peut permettre d'augmenter la stabilité métabolique de composés en défavorisant l'oxydation des liaisons C–H adjacentes par des enzymes telles que les cytochromes P-450. Dans leur recherche d'analogue de la vitamine D, Ikakewa *et al.* ont montré que la 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D était cinq à dix fois plus efficace que son analogue hydrogéné car ce dernier composé subit une hydroxylation *in vivo* en position 24 conduisant à un métabolite moins actif (Figure 5).¹⁷

¹⁴ Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, 179, 663–666.

¹⁵ Zhu, Y.; Han, J.; Wang, J.; Shibata, N.; Sodeoka, M.; Soloshonok, V. A.; Coelhoe, J. A. S.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 3887–3964.

¹⁶ (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3–11; (b) Müller, K.; Faeh, C.; Diedrich, F. *Science* **2007**, 317, 1881–1886; (c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallo, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330; (d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359; (e) *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Haufe, G.; Leroux, F., Eds.; Progress in Fluorine Science Series, Tressaud, A. Sr. Ed.; Academic Press, **2019**; (f) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, 127, 303–319.

¹⁷ Okamoto, S.; Tanaka, Y.; DeLuca, H. F.; Kobayashi, Y.; Ikekawa, N. *Am. J. Physiol.* **1983**, 2, E159–E163.

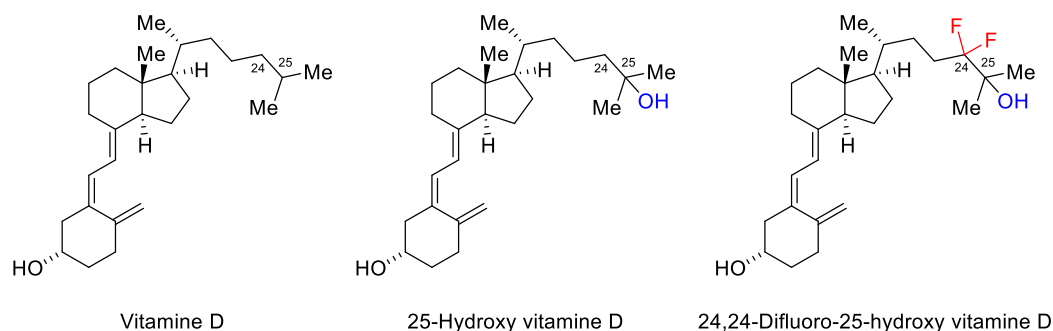


Figure 5

Les propriétés pharmacocinétiques d'une substance bioactive ne dépendent pas uniquement de sa Métabolisation par l'organisme mais aussi de son Absorption, de sa Distribution et de son Excrétion, propriétés regroupées sous le sigle « ADME ».¹⁸ Avant d'être métabolisé, un médicament doit pouvoir être absorbé, distribué dans l'organisme et donc traverser des membranes lipophiles telles que la barrière hémato-encéphalique. L'atome de fluor permet de moduler les propriétés lipophiles des molécules. Si son incorporation sur un cycle aromatique conduit à une augmentation de la lipophilie, l'effet inverse est observé lorsque l'atome de fluor substitue une chaîne alkyle grasse, bien qu'il existe des exceptions.¹⁹ Une autre propriété intéressante du fluor (et des groupements fluorés) est de diminuer la basicité des amines, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur l'absorption d'un médicament, sur son affinité avec la cible et limiter les interactions avec des cibles pharmacologiques non désirées.²⁰ En effet, l'absorption par voie orale de la pipéridine **C**, agoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, utilisé dans le traitement des migraines, est faible ($[C]_{\text{sang}} < 2 \text{ ng/mL}$ 30 min après une prise orale). La substitution d'un atome de fluor en β de l'atome d'azote dans l'analogue **C1** conduit à un pKa de 8.7 plus faible d'une unité comparé à celui de **C** (pKa = 9.7) et à une forte augmentation de l'absorption orale de la molécule ($[C1]_{\text{sang}} = 196 \text{ ng/mL}$) avec une affinité pour le récepteur similaire (Figure 6).²¹

¹⁸ Gleeson, M. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3164–3170.

¹⁹ T. Yamazaki, T. Taguchi and I. Ojima In *Fluorine in Bioorganic and Medicinal Chemistry*; I. Ojima, Ed.; Wiley-Blackwell: Chichester, U. K. **2009**, 3–47.

²⁰ (a) Peters, J.-U.; Hert, J.; Bissantz, C.; Hillebrecht, A.; Gerebtzoff, G.; Bendels, S.; Tillier, F.; Migeon, J.; Fischer, H.; Guba, W.; Kansy, M. *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 325–335; (b) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diedrich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem*. **2007**, *2*, 1100–1115.

²¹ Van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A. Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087–2104.

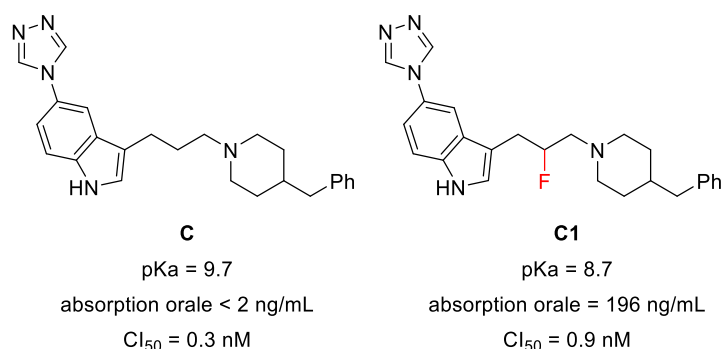


Figure 6

Les caractéristiques électroniques de l'atome de fluor lui permettent aussi d'interagir avec certains résidus d'acides aminés dans des protéines par des interactions de type van der Waals et certains auteurs évoquent même la formation de liaisons hydrogène. Böhm *et al.* ont observé que le composé fluoré **D** est 6 fois plus actif que son analogue hydrogéné dans l'inhibition de la thrombine. La structure cristallographique de ces molécules liées à la thrombine montre une différence de conformation entre le composé **D** et son analogue hydrogéné, qui semblerait indiquer l'existence d'une interaction polaire entre la liaison C–F et la liaison N–H d'un résidu glycine de la thrombine (Figure 7).²²

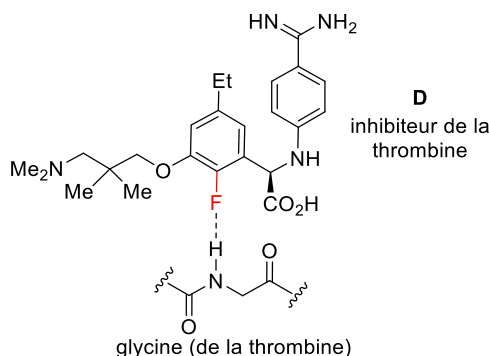


Figure 7

Il n'est pas surprenant que les cyclopropanes fluorés qui associent deux éléments structuraux (le cycle à trois chaînons et un/des atome(s) de fluor) capables de moduler les propriétés pharmacocinétiques et l'activité biologique des molécules organiques aient également suscité un intérêt en chimie médicinale. Les monofluorocyclopropanes constituent

²² Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, 5, 637–643.

une première classe de composés dont la synthèse et les applications ont fait l'objet de revues.²³ Nous avons pour notre part choisi de nous focaliser sur les *gem*-difluorocyclopropanes.

En 1986, Johnson *et al.* ont pour la première fois incorporé ce motif dans des analogues d'insecticides de type « DDT-pyréthroïdes » et ont observé que le difluorocyclopropane **E** possédait une activité supérieure ($DL_{50} = 9.3$ mg/kg) à celle du cyclopropane **F** ($DL_{50} > 200$ mg/kg) (Figure 8).^{24, 25}

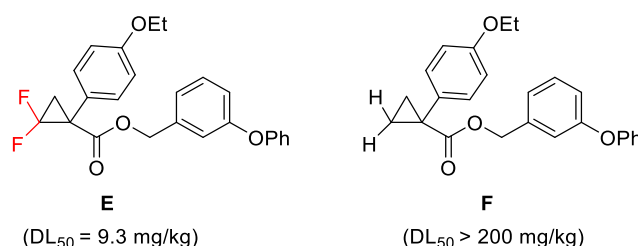


Figure 8

Plusieurs exemples de difluorocyclopropanes bioactifs ont été décrits. On peut citer l'acide-amino **G**, analogue contraint de la glycine possédant 3 centres stéréogènes contrôlés, qui est un agoniste sélectif des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR2).²⁶ Le *gem*-difluorocyclopropane *trans*-disubstitué (préparé sous forme de racémate) **H** est un antagoniste des récepteurs des acides lysophosphatidiques, des lysophospholipides susceptibles de promouvoir la prolifération, la migration et la survie des cellules tumorales.²⁷ L'antagoniste des récepteurs 2C de la sérotonine **I** possède une structure bicyclique dans laquelle un difluorocyclopropane est fusionné à une pipéridine (Figure 9).²⁸

²³ (a) David, E.; Milanole, G.; Ivashkin, P.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904–14917; (b) Pons, A.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Synthesis* **2016**, *48*, 4060–4071.

²⁴ Holan, G.; Johnson, W. M.; Virgona, C. T.; Walser, R. A. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, *34*, 520–524.

²⁵ DL_{50} : Dose nécessaire pour causer la mort de 50% d'une population donnée d'insectes, ici *Heliothis punctigera*, un insecte de la famille des mites.

²⁶ Shibuya, A.; Sato, A.; Taguchi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1979–1984.

²⁷ Staehle, W.; Schultz, M.; Schiemann, K. WO 2013/020622 A1, **2013**.

²⁸ Backfisch, G.; Bakker, M.; Blaich, G.; Braje, W.; Drescher, K.; Erhard, T.; Haupt, A.; Hoft, C.; Kling, A.; Lakics, V.; Mack, H.; Oellien, F.; Peter, R.; Pohlki, F.; Relo, A. L. WO2017/050807 A1, **2017**.

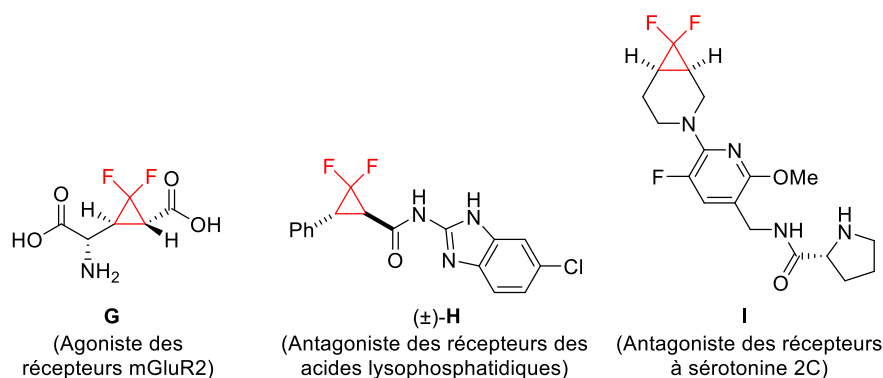


Figure 9

Bien que l'activité biologique des *gem*-difluorocyclopropanes **G**, **H** et **I** précédemment cités n'ait pas fait l'objet d'études plus approfondies, l'utilité des *gem*-difluorocyclopropanes en chimie médicinale a aussi été mise en avant par Pfister *et al* (Syntex Discovery Research).²⁹ Afin d'augmenter l'efficacité de certains anticancéreux, des inhibiteurs de glycoprotéine P sont utilisés afin de diminuer les phénomènes de résistance à la polythérapie. Le composé **J**, utilisé en association avec la doxorubicine, s'est révélé efficace contre une lignée de cellules cancéreuses multi-résistantes chez le hamster ($EC_{50} = 65$ nM). Un premier analogue **J1** possédant un cyclopropane fusionné au cycle à sept chaînons a été préparé et a conduit à une très légère amélioration de l'activité ($EC_{50} = 40$ nM). L'ajout de deux atomes de fluor sur le cycle à trois chaînons a permis le développement du zosuquidar, qui est deux fois plus efficace que son analogue hydrogéné ($EC_{50} = 20.7$ nM). Ce médicament a atteint la phase III des essais cliniques en 2010 pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe et la myélodysplasie mais Eli Lilly a interrompu son développement (Figure 10).

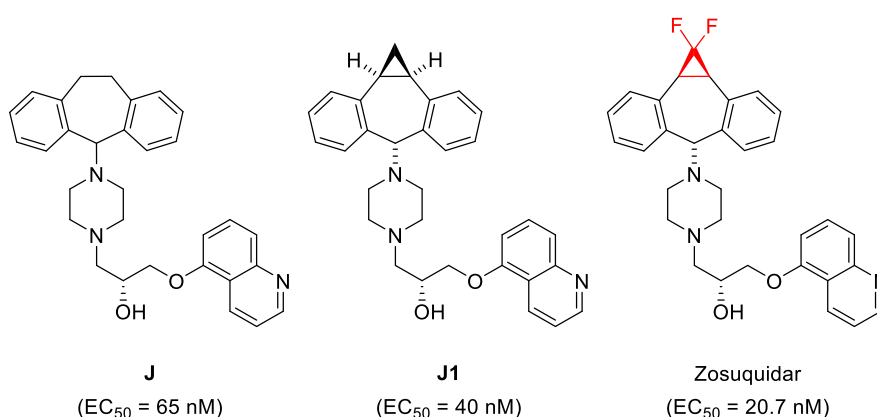


Figure 10

²⁹ Pfister, J. R.; Makra, F.; Muehldorf, A. V.; Wu, H.; Nelson, J. T.; Cheung, P.; Bruno, N. A.; Casey, S. M.; Zutschi, N.; Slate, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2473–2476.

L'importance des difluorocyclopropanes optiquement actifs peut être illustrée par les travaux de Itoh *et al.* qui ont synthétisé les difluorocyclopropanes énantiomères **K** et *ent-K* susceptibles d'induire, par photo-irradiation, la coupure de l'ADN. Le composé **K** s'est révélé 14 fois plus efficace que son énantiomère *ent-K* (Figure 11).³⁰

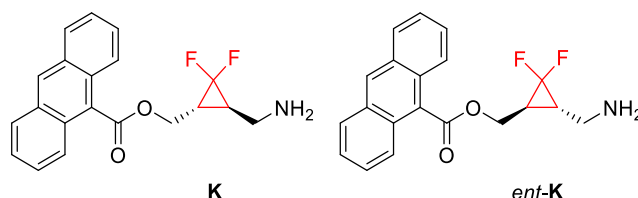


Figure 11

Bien que les *gem*-difluorocyclopropanes constituent des motifs d'intérêt en chimie médicinale, la synthèse énantiosélective de cette classe de composés a été très peu étudiée. C'est précisément dans ce contexte que s'inscrivent nos travaux consacrés à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à des *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis.

Ce manuscrit est organisé en deux chapitres. Le premier chapitre est une **partie bibliographique** consacrée aux différentes méthodes de synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes racémiques et énantio-enrichis. La réactivité des *gem*-difluorocyclopropanes a été également décrite pour illustrer les réactions d'ouverture de cycle dans lesquelles cette classe de composés a été largement impliquée.

Dans un **second chapitre**, nous présenterons nos résultats concernant la synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes optiquement actifs par hydrogénation par transfert catalytique à partir de *gem*-difluorocyclopropènes. Des exemples de fonctionnalisations ultérieures permettant d'accéder à des hétérocycles azotés incorporant un motif *gem*-difluorocyclopropane seront décrits.

³⁰ Ninomiya, K.; Tanimoto, K.; Ishida, N.; Horii, D.; Sisido, M.; Itoh, T. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, 127, 651–656.

Chapitre 1: Partie Bibliographique

1. Caractéristiques structurales des *gem*-difluorocyclopropanes et approches synthétiques

La présence de deux atomes de fluor géminaux sur un cyclopropane déstabilise le cycle à trois chaînons. Comme expliqué précédemment, un carbone portant un ou plusieurs atomes de fluor voit le caractère *s* de ses autres liaisons augmenter. Dans le cas du *gem*-difluorocyclopropane, les liaisons C2–C3 et C1–C3 ont un caractère *s* plus élevé, et par conséquent, elles sont plus courtes (C2–C3 = 1.477 Å) que dans le cyclopropane (C2–C3 = 1.515 Å). De plus, l'augmentation du caractère *s* de C2–C3 et C1–C3 conduit aussi à un angle entre ces liaisons légèrement plus élevé ($\alpha = 63^\circ$) que dans le cas du cyclopropane ($\alpha = 60^\circ$). Il en résulte un allongement de la liaison distale C1–C2 (1.550 Å) par rapport au cyclopropane (C1–C2 = 1.515 Å) et donc une augmentation de la tension de cycle de 14.3 kcal/mol pour le *gem*-difluorocyclopropane (Tableau 1).³¹

		
C2–C3	1.515 Å	1.477 Å
C1–C3	1.515 Å	1.477 Å
C1–C2	1.515 Å	1.550 Å
α	60°	63°
Tension de cycle (kcal/mol)	27.5	41.8

Tableau 1

Ces caractéristiques structurales particulières expliquent pourquoi de nombreuses transformations impliquant des *gem*-difluorocyclopropanes s'accompagnent de l'ouverture du cycle à trois chaînons. L'intérêt des chimistes organiciens pour cette classe de substrats a conduit au développement de différentes méthodes de synthèse.

La première synthèse d'un *gem*-difluorocyclopropane a été rapportée par Tarrant *et al.* Le traitement du composé 1,3-dibromé-1,1-difluoré **M1**, issu de l'addition radicalaire de

³¹ Dolbier, W. R., Jr.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071–1098.

CF₂Br₂ sur le 2-butène, a été traité par de la poudre de zinc et du chlorure de zinc dans le *n*-propanol à reflux. Dans ces conditions, une réaction de Wurtz intramoléculaire a lieu pour former le difluorocyclopropane **M2** (39%).³² Peu d'exemples d'application de cette méthode ont été décrits ultérieurement (Schéma 1).³³

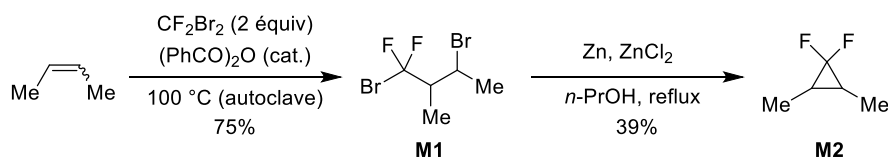


Schéma 1

Au même moment, la synthèse de cyclopropanes par cyclopropanation d'oléfines par le dichlorocarbène a été rapportée, mettant ainsi en évidence l'intérêt des carbènes halogénés.³⁴ Actuellement, les principales méthodes de synthèse des *gem*-difluorocyclopropanes **N** (Schéma 2) font intervenir :

- La cycloaddition (2+1) entre une oléfine **O** et le difluorocarbène (Schéma 2, *voie a*),
- L'addition de Michael d'énolates de lithium **P** sur des γ -bromo- γ,γ -difluorocrotonates **Q** suivie d'une cyclisation (Schéma 2, *voie b*),
- Des additions (électrophiles ou nucléophiles selon le substituant R'') sur la double liaison exocyclique d'(alkylidène)*gem*-difluorocyclopropanes **R** (Schéma 2, *voie c*),
- Des additions sur la double liaison de *gem*-difluorocyclopropènes **S**, notamment la réduction par hydrométallation ou la réduction conjuguée, selon la nature du substituant R'' (Schéma 2, *voie d*).

³² Tarrant, P.; Lovelace, A. M.; Lilyquist, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2783–2787.

³³ Misani, F.; Speers, L.; Lyon, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2801–2804; (b) Low, R. E.; Sharatt, A. P. WO Patent 2007/144599 A2, **2007**.

³⁴ Von E. Doering, W.; Hoffman, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162–6165.

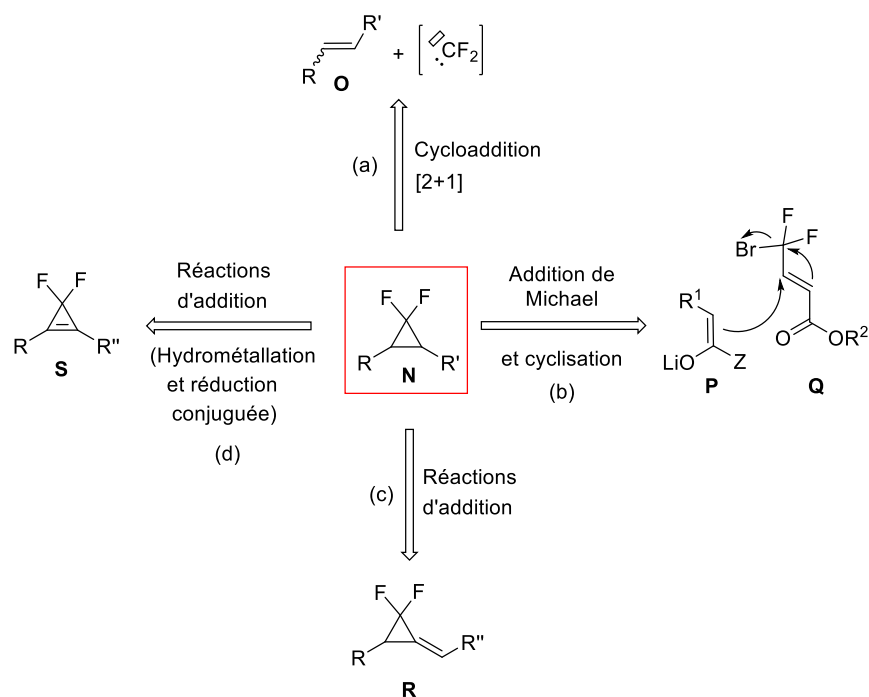


Schéma 2

Notons que les deux premières méthodes reposent sur la création du cycle à trois chaînons (Schéma 2, voies *a* et *b*) tandis que le cycle est déjà présent dans les substrats insaturés (alkylidèncyclopropanes ou cyclopropènes) utilisés dans les deux autres voies (Schéma 2, voies *c* et *d*).

Dans cette partie bibliographique, nous commencerons par décrire la synthèse de difluorocyclopropanes racémiques par ces différentes méthodes puis nous montrerons les approches possibles pour obtenir des difluorocyclopropanes énantio-enrichis.³⁵

³⁵ Pour des chapitres de livre sur la synthèse de difluorocyclopropanes: (a) Itoh, T. in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* Ojima, I., Ed.; Wiley Blackwell, **2009**, 313–334; (b) Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. in *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications*, Cahard, D.; Ma, J.-A.; Eds.; Wiley-VCH, **2020**, 135–194.

2. Synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes racémiques

2.1 A partir d'oléfines

2.1.1 Précurseurs du difluorocarbène

La méthode la plus couramment utilisée pour préparer des difluorocyclopropanes est la cycloaddition (2+1) entre un alcène et le difluorocarbène. La présence d'atomes de fluor sur ce carbène a deux effets majeurs :

- De par son électronégativité, le fluor tend à former des liaisons avec un haut caractère *p*, ce qui déstabilise l'état triplet du carbène et rend son état singulet beaucoup plus stable.³⁶
- L'atome de carbone bénéficie de l'effet π -donneur du fluor ce qui stabilise le difluorocarbène par rapport à d'autres carbènes halogénés (Figure 12).³⁷

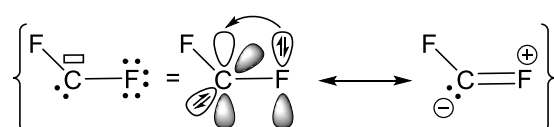


Figure 12

Le difluorocarbène peut être engendré à partir d'une grande diversité de précurseurs représentés sur la frise chronologique de la Figure 13.³⁸ Parmi ces différents précurseurs possibles, certains sont considérés comme hautement dangereux (représentés en rouge) :

- la difluorodiazirine de Mitsch (CN₂F₂) est un composé potentiellement explosif,
- les réactifs développés par Seyferth et Knunyants sont des organométalliques toxiques Me₃SnCF₃, PhHgCF₃ et Hg(CF₃)₂,
- Les réactifs [Ph₃P⁺CF₂Br, Br⁻], [CF₂Br₂, Pb] et [CF₂Br₂, Zn] sont des précurseurs préparés à partir du dibromodifluorométhane, qui est un liquide volatil et destructeur de la couche d'ozone,

³⁶ Gronert, S.; Keefe, J. R.; O'Ferral, R. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3381–3389.

³⁷ Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1585–1632.

³⁸ Nosik, P. S.; Gerasov, A. O.; Boiko, R. O.; Rusanov, A.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3126–3136.

- L'organocadmien $\text{Cd}(\text{CF}_3)_2$, développé par le groupe d'Eujen, est extrêmement toxique, pyrophorique et instable.

Naturellement, il existe des réactifs beaucoup moins dangereux et faciles d'utilisation pour engendrer le difluorocarbène³⁹ (représentés en vert) :

- le chlorodifluoroacétate de sodium ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$), premier précurseur du difluorocarbène décrit par Haszeldine *et. al.* en 1960,
- les dérivés de l'acide fluorosulfonyldifluoroacétique (TFDA et MFDA),
- le réactif de Ruppert-Prakash (Me_3SiCF_3) ainsi que le $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$, qui dérive du précédent.

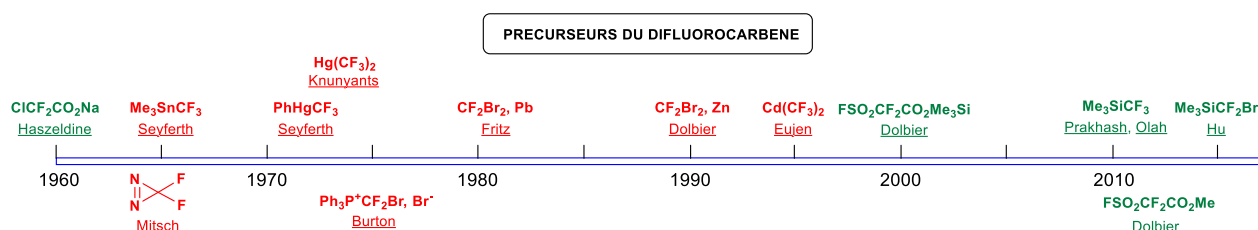


Figure 13

Après avoir présenté quelques exemples d'utilisation des précurseurs peu attractifs d'un point de vue expérimental, nous détaillerons l'utilisation des réactifs les plus couramment utilisés actuellement en indiquant les différentes classes de substrats compatibles.

2.1.2 Difluorocyclopropanation d'oléfines

2.1.2.1 L'utilisation de la difluorodiazirine

La difluorodiazirine de Mitsch **M4** est un gaz à température ambiante, qui a été initialement synthétisé par réduction de la tétrafluoroformamidine **M3** par le ferrocène. Ce réactif **M4** a principalement été utilisé pour la difluorocyclopropanation d'alcènes en phase gazeuse (Schéma 3).⁴⁰

³⁹ Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, 46, 842–863.

⁴⁰ (a) Mitsch, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 758–761; (b) Mitsch, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1847–1849; (c) Pour un protocole plus récent, voir : Moss, R. A.; Wang, L.; Krogh-Jespersen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2128–2130.

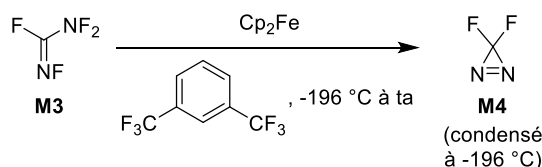


Schéma 3

Sous irradiation UV, la diazirine **M4** engendre le difluorocarbène et, en présence d'un excès d'alcène à température ambiante, les cyclopropanes **M5** (71%), **M6** (33%) et **M7** (26%) sont formés (Schéma 4).^{40a}

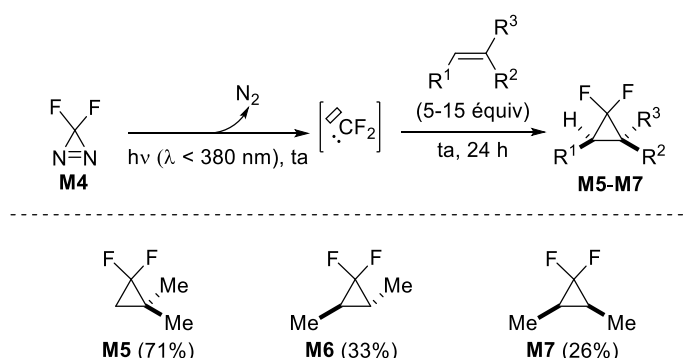


Schéma 4

Notons que la cyclopropanation des isomères géométriques du (*E*)- et du (*Z*)-but-2-ène conduit aux *gem*-difluorocyclopropanes diastéréomères **M6** et **M7**. Le résultat est en accord avec le fait que le difluorocarbène réagisse à l'état singulet. Une alternative à la photolyse consiste à thermolyser la difluorodiazirine **M4** (185 °C) et, dans ces conditions, le difluorocyclopropane **M7** peut être isolé avec un rendement plus élevé (83% au lieu de 26%).^{40a} Seules des difluorocyclopropanations d'alcènes gazeux ont été rapportées avec le réactif **M4**.

2.1.2.2 Utilisation d'organométalliques (dérivés de Sn, Hg, Cd)

Le triméthyl(trifluorométhyl)étain **M8**⁴¹ a été préparé à partir de l'hexaméthyl-diétain et de CF₃I sous irradiation UV. Le composé **M8**, très sensible à l'humidité, a été isolé après élimination des produits volatils et purification par chromatographie en phase gazeuse (Schéma 5).⁴²

⁴¹ (a) Seyferth, D.; Mui, J. Y.-M.; Gordon, M. E.; Burlitch, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 681–682; (b) Seyferth, D.; Dertouzos, H.; Suzuki, R.; Mui, J.-Y. P. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2980–2984.

⁴² Kaesz, H.; Philips, J. R.; Stone, F. G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6228–6232.

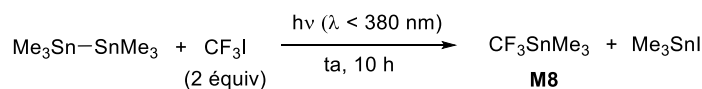


Schéma 5

En présence d'une quantité stœchiométrique de NaI (DME, reflux), Me_3SnCF_3 est transformé en Me_3SnI et NaCF_3 , qui subit l' α -élimination de NaF pour engendrer le difluorocarbène. Dans ces conditions, la difluorocyclopropanation d'une grande diversité d'oléfines peut être réalisée comme l'illustre la synthèse des difluorocyclopropanes **M9-M13** obtenus respectivement à partir d'oléfines mono-, α,α - et α,β -disubstituées (de configuration *E* ou *Z*) ou cycliques. Des alcènes tri- et tétrasubstitués ont également été impliqués dans des difluorocyclopropanations pour former respectivement **M14** (37%) et **M15** (68%). Le styrène, l'acétate de vinyle, le vinyltriéthylsilane, -germane et -stannane ont été utilisés comme partenaire et ont fourni les difluorocyclopropanes **M16-M20** (22-67%) (Schéma 6).^{41b}

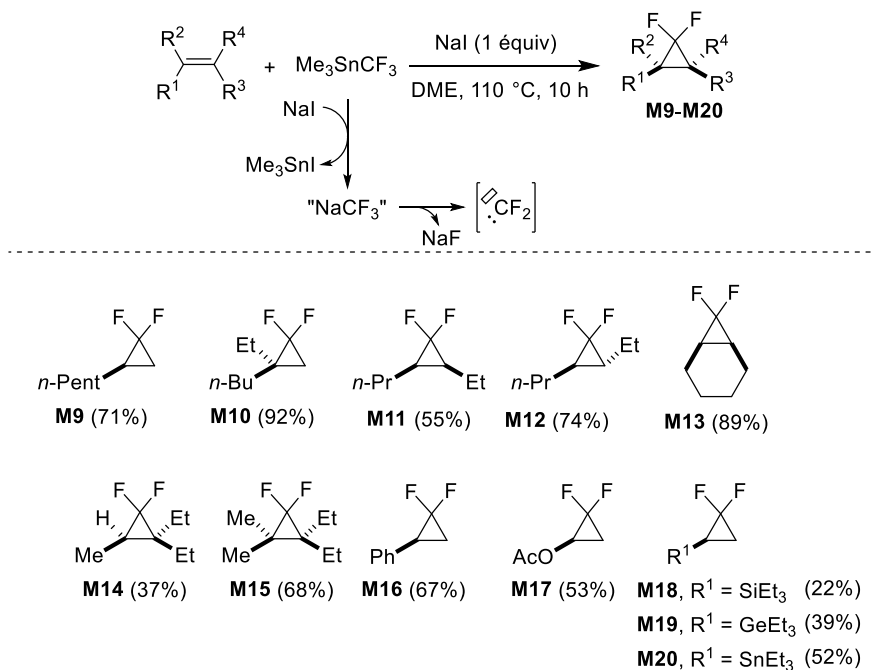


Schéma 6

Cependant, les organostanniques sont des réactifs toxiques (en particulier lorsque l'étain est substitué que par des groupes méthyle). Parallèlement à ces travaux, Seyferth *et al.* ont développé l'utilisation de PhHgCF_3 . Cet organomercurique a été préparé à partir du trifluoroacétate mercurique qui, chauffé à 300 °C, fournit, après décarboxylation, l'organomercurique $\text{CF}_3\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)$. Après traitement par NaOH puis HBr, le bromure de

trifluorométhylmercure a été engagé dans une réaction d'échange avec Ph_2Hg (C_6H_6 , reflux) pour fournir PhHgCF_3 et un sous-produit, PhHgBr (Schéma 7).⁴³

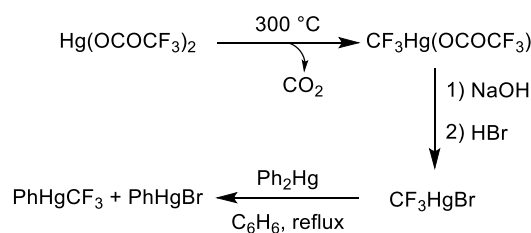


Schéma 7

Par analogie avec Me_3SnCF_3 , l'activation de PhHgCF_3 peut être réalisée avec NaI pour engendrer le difluorocarbène avec formation de PhHgI et NaF comme sous-produits. Il est possible de réaliser la difluorocyclopropanation d'oléfines terminales, α,β -disubstituées (de configuration *Z* ou *E*), trisubstituées acycliques et d'oléfines cycliques comme l'illustre respectivement la formation des composés **M9**, **M21**, **M22**, **M14** et **M13**. Notons que ces conditions permettent de réaliser la monocyclopropanation du cyclohexa-1,3-diène pour mener au composé **M23** (56%). L'acétate de vinyle et le vinyltriméthylsilane ont conduit aux difluorocyclopropanes **M17** (84%) et **M24** (53%). A partir de l'acrylonitrile, substrat possédant une double liaison appauvrie en électrons, le difluorocyclopropane **M25** n'a été obtenu qu'avec un faible rendement de 26% (Schéma 8).^{43b}

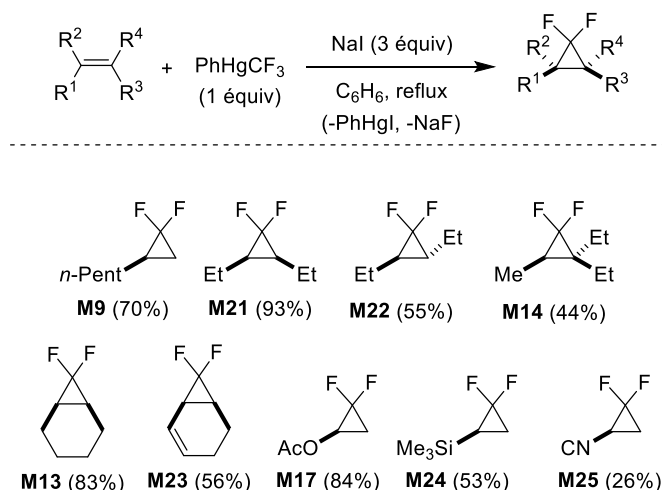


Schéma 8

⁴³ (a) Seyferth, D.; Hopper, S. P.; Murphy, G. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 201–209; (b) Seyferth, D.; Hopper, S. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4070–4075.

Knunyants *et al.* ont décrit la synthèse de $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ ⁴⁴ par double décarboxylation de $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ par chauffage à 300 °C en présence de K_2CO_3 (Schéma 9).

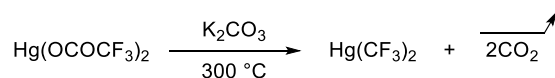


Schéma 9

Ce dernier organomercurique possède le même champ d'application que PhHgCF_3 .^{43b} En 2004, Robins *et al.* ont utilisé $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ pour synthétiser des amino-*gem*-difluorocyclopropanes. Les énamines cycliques **M26** ont été traitées par $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ (1 équiv) en présence d'un excès de NaI (4 équiv) (THF, 70 °C, 1 h). Une énamine cyclique à 5 chaînons **M26a** n'a pas conduit à l'aminodifluorocyclopropane **M27a** car ce dernier composé est instable et il subit probablement une ouverture de cycle et une décomposition dans les conditions réactionnelles utilisées. Le difluorocyclopropane **M27b** issu de la difluorocyclopropanation du 1-morpholinocyclohexène a pu être isolé avec un rendement faible (18%) mais l'aminodifluorocyclopropane **M27c**, dans lequel le cycle à 6 chaînons est fusionné à un cycle aromatique, a été obtenu avec un très bon rendement (93%). De très bons résultats ont été obtenus dans le cas d'énamines cycliques à sept chaînons qui ont mené aux aminodifluorocyclopropanes **M27d** (89%) ou encore **M27e** (88%) (dérivé d'une aniline) (Schéma 10).⁴⁵

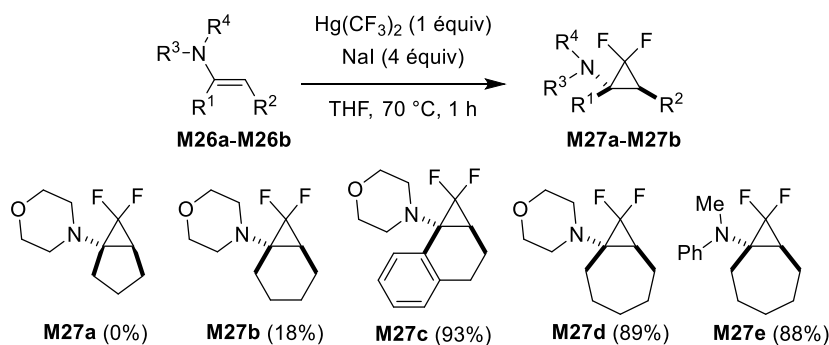


Schéma 10

Les organomercuriques trifluorométhylés permettent la difluorocyclopropanation d'oléfines polysubstituées dans des conditions relativement douces et neutres. La stabilité de ces organomercuriques, comparée à celle des dérivés trifluorométhylés de l'étain ou du

⁴⁴ Knunyants, I. L.; Komissarov, Y. F.; Dyatkin, B. L.; Lantseva, L. T. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div Chem. Sci.* **1973**, 22, 912–913.

⁴⁵ Nowak, I.; Cannon, J. F.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4767–4770.

cadmium, et leur aptitude à engendrer graduellement le difluorocarbène au cours de la réaction constituent un avantage. Cependant, $\text{PhHg}(\text{CF}_3)$ et $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ ne sont pas commerciaux et leur toxicité, ainsi que celle des organomercuriques engendrés comme sous-produits, a rendu leur utilisation obsolète.

Signalons que le bis(trifluorométhyl)cadmium a été préparé à partir de Et_2Cd par échange avec CF_3I (2.5 équiv) (CHCl_3 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$). Bien que le $\text{Cd}(\text{CF}_3)_2$ soit capable de produire le difluorocarbène à des températures très basses ($-5\text{ }^\circ\text{C}$), ce dernier réactif est extrêmement pyrophorique et explosif à température ambiante, ce qui rend son utilisation peu attractive.⁴⁶

2.1.2.3 Utilisation de CF_2Br_2

En 1973, Burton *et al.* ont utilisé les sels de phosphonium dérivés du dibromodifluorométhane (CF_2Br_2), liquide volatil, comme précurseurs du difluorocarbène. En présence d'une source de fluorure (CsF), le sel de phosphonium engendré *in situ* à partir de PPh_3 et CF_2Br_2 libère le difluorocarbène à température ambiante (Schéma 11).⁴⁷

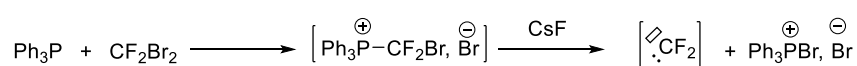


Schéma 11

La cyclopropanation du tétraméthyl- et du triméthyléthylène, oléfines riches en électrons, a conduit respectivement à **M28** (79%) et à **M29** (75%) avec de bons rendements dans des conditions douces (triglyme, ta, 24 h). Dans le cas de l'isobutylène et du *cis*-2-butène, un excès de réactif a dû être utilisé. Si le difluorocyclopropane **M5** a été isolé avec un rendement correct de 66%, le rendement de **M7** n'est que de 6%. Aussi, cette méthode n'est efficace qu'avec des oléfines trisubstituées ou tétrasubstituées riches en électrons (Schéma 12).⁴⁷

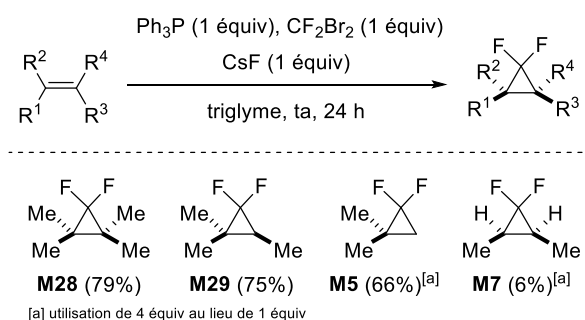


Schéma 12

⁴⁶ Eujen, R.; Hoge, B. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 503, C51–C54.

⁴⁷ Burton, D. J.; Naae, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8467–8468

D'autres dérivés de CF_2Br_2 ont été considérés comme précurseurs de difluorocarbène⁴⁸ mais, depuis 2000, l'usage de ce dérivé fluoré (principalement comme réfrigérant et dans les extincteurs) est interdit par le protocole de Montréal.⁴⁹

2.1.2.4 Utilisation du chlorodifluoroacétate de sodium ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$)

En 1960, Haszeldine *et al.* ont décrit pour la première fois l'utilisation du chlorodifluoroacétate de sodium.⁵⁰ Ce sel de sodium a été préparé à partir de l'hexachloroacétone par échange halogène/halogène (HF/SbCl_5 puis AlCl_3) suivi d'une réaction haloforme (NaOH , benzène, 40 °C) (Schéma 13).⁵¹ Ce réactif a ensuite été disponible commercialement.

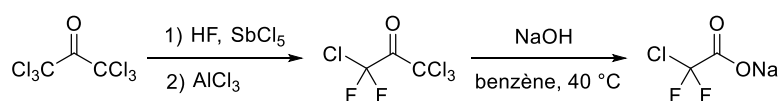


Schéma 13

La difluorocyclopropanation d'oléfines est alors généralement réalisée par addition lente d'une solution de $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$, en large excès, dans un solvant étheré à haut point d'ébullition tel que le diglyme. En effet, une température élevée (> 140-160 °C) est requise pour la décarboxylation de $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$, qui mène au difluorocarbène et à NaCl comme sous-produit. Grâce à ce dernier réactif non-toxique et facile à employer au laboratoire, la difluorocyclopropanation d'alcènes diversement substitués et fonctionnalisés a pu être réalisée et quelques exemples sont rapportés dans le Tableau 2. La difluorocyclopropanation de l'alcène **M30a**, dérivé du *cis*-but-2-ène-1,4-diol protégé sous forme d'éther de benzyle et d'acétate a été réalisée avec un large excès de $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (10 équiv) (addition en 1 h, diglyme, 160 °C) et a conduit au difluorocyclopropane **M31a** avec un très bon rendement (83%) (Tableau 2, entrée 1).⁵² Dans des conditions similaires, la cyclopropanation de l'acétate de cinnamyle **M30b** a fourni **M31b** (90%) (Tableau 2, entrée 2).⁵³ La difluorocyclopropanation de la double liaison disubstituée de l'alcène **M30c** [$\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (3 équiv) ajoutés en 2.5 h, diglyme, 160 °C] ne

⁴⁸ (a) Fritz, H. P.; Kornrumpf, W. Z. *Naturforsch. B* **1981**, 36, 1375–1380; (b) Dolbier, W. R., Jr.; Wojtowicz, H.; Burkholder, C. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5420–5422.

⁴⁹ Hodnebrog, O.; Etminan, M.; Fuglestedt, J. S.; Marston, G.; Myhre, G.; Nielsen, C. J.; Shine, K. P.; Wallington, T. J. *Rev. Geophys.* **2013**, 300–379.

⁵⁰ Birshall, J. M.; Cross, G. W.; Haszeldine, R. N. *Proc. Chem. Soc. London* **1960**, 81.

⁵¹ Miller, C. B.; Woolf, C. (Allied Chem. & Dye Corp.) US Patent 2853524, **1958**.

⁵² Csuk, R.; Eversmann, L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6445–6456.

⁵³ Kobayashi, T.; Taguchi, T.; Morikawa, T.; Takase, T.; Takanashi, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3232–3236.

s'effectue pas de manière efficace et le difluorocyclopropane **M31c** a été obtenu avec un rendement faible de 16% (Tableau 2, entrée 3), probablement dû à la gêne stérique créée par l'atome de chlore en position *ortho* sur le cycle aromatique. En effet, les difluorocyclopropanes **M31d** et **M31e**, possédant un cycle aromatique substitué par un atome de chlore respectivement en position *méta* et *para* ont été obtenus dans les mêmes conditions que **M31c**, mais avec un très bon rendement de 94% (Tableau 2, entrées 4 et 5). La difluorocyclopropanation d'acétates de cinnamyle diversement substitués en position *para* du noyau aromatique par un groupe méthoxy électrodonneur (Tableau 2, entrée 6) ou par un groupement électroattracteur par effet $-I$ (Tableau 2, entrées 7, 8 et 9) a été réalisée avec succès comme l'illustre l'obtention des cyclopropanes **M31f**, **M31g**, **M31h** et **M31i**. La cyclopropanation de l'ester β,γ -insaturé **M30j** possédant une chaîne alkyle linéaire a aussi pu être effectuée pour accéder à **M31j** (75%) (Tableau 2, entrée 10).⁵⁴ D'autres classes de substrats fonctionnalisés ont été impliquées dans cette réaction. La difluorocyclopropanation de l'énecarbamate **M30k** menant au cyclopropane **M31k** a été réalisée avec un rendement de 73% (Tableau 2, entrée 11). De même des difluorocyclopropylboronates diversement substitués tels que **M31l** (50%) ont été préparés grâce à cette méthode de cyclopropanation (Tableau 2, entrée 12).⁵⁵

⁵⁴ Specklin, S.; Fenneteau, J.; Subramanian, P.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 332–336.

⁵⁵ Fujikoa, Y.; Amii, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 769–772.

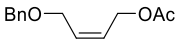
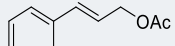
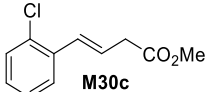
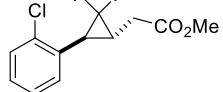
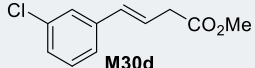
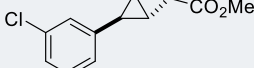
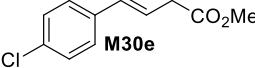
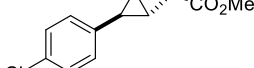
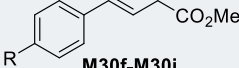
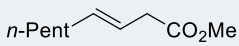
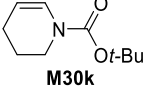
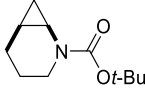
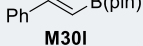
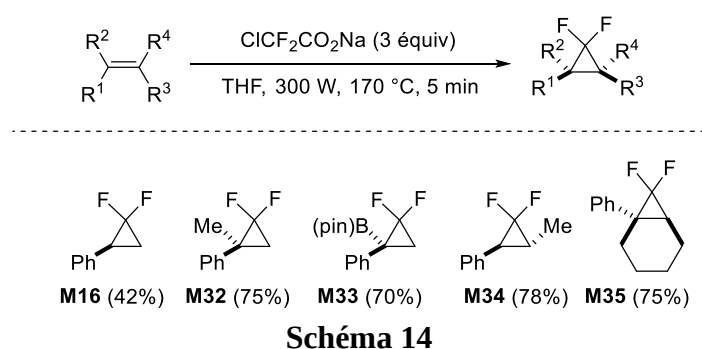
$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} & \xrightarrow[\text{diglyme, 160 } ^\circ\text{C, temps}]{\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na (n \u00e9quiv)}} & \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} \\ \text{M30a-M30k} & & \text{M31a-M31k} \end{array} $				
Entr\u00e9e	Substrat	n	temps	Produit
1	 M30a	10	1 h	 M31a (83%)
2	 M30b	7.5	1 h	 M31b (90%)
3	 M30c	3	2.5 h	 M31c (16%)
4	 M30d	3	2.5 h	 M31d (94%)
5	 M30e	3	2.5 h	 M31e (94%)
	 M30f-M30i			 M31f-M31i
6	M30f , R = OMe	3	2.5 h	M31f (88%)
7	M30g , R = Br	3	2.5 h	M31g (87%)
8	M30h , R = F	3	2.5 h	M31h (91%)
9	M30i , R = CF ₃	3	2.5 h	M31i (98%)
10	 M30j	3	2.5 h	 M31j (75%)
11	 M30k	10	0.5 h	 M31k (73%)
12	 M30l	4	8 h	 M31l (50%)

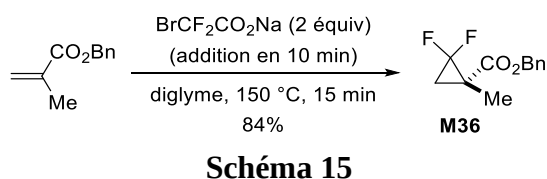
Tableau 2

Les principaux inconv\u00e9nients de la difluorocyclopropanation d'alc\u00e8nes impliquant ClCF₂CO₂Na sont li\u00e9s \u00e0 l'utilisation d'un large exc\u00e8s de ce r\u00e9actif, au temps de r\u00e9action parfois long et \u00e0 des temp\u00e9ratures \u00e9lev\u00e9es. De plus, ce r\u00e9actif ne permet pas de r\u00e9aliser la

difluorocyclopropanation de doubles liaisons appauvries en électrons (notamment les acrylates). Pour pallier certaines de ces limites, Sweeney *et al.* ont décrit la difluorocyclopropanation d'alcènes par utilisation de $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (3 équiv) sous irradiation par des micro-ondes avec des temps de réaction extrêmement courts (170 °C, 5 min). Dans ces conditions, la difluorocyclopropanation du styrène a mené à **M16** avec un rendement modeste contrairement aux autres styrènes possédant une double liaison α,α -, α,β -disubstituée ou trisubstituée, qui ont conduit aux difluorocyclopropanes correspondants **M32-M35** avec de bons rendements (70-78%) (Schéma 14).⁵⁶ Signalons que le champ d'application de la méthode n'a été illustré qu'à l'aide de styrènes substitués.



Amii *et al.* ont recommandé l'utilisation du bromodifluoroacétate de sodium comme source de difluorocarbène. Ce sel, moins hygroscopique que $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (mais plus onéreux), permet de réduire de façon significative les temps de réaction et a permis d'abaisser légèrement la température (150 °C au lieu de 160 °C). La cyclopropanation du méthacrylate de benzyle a pu être effectuée en présence de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (2 équiv) (diglyme, 150 °C, 15 min) et a fourni le *gem*-difluorocyclopropylester **M36** (84%) (Schéma 15).⁵⁷



Lorsque l'éther d'énol silylé **M37** dérivé de l'acétophénone a été traité par $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (6 équiv) (diglyme, 180 °C, 60 min), le difluorocyclopropane **M38** n'a été isolé qu'avec un rendement de 23%. A température élevée, **M38** subit une ouverture électrocyclique avec élimination de Me_3SiF engendrant l' α -fluorostyrène **M39** (5%) qui subit une

⁵⁶ Gill, D. M.; McLay, N.; Waring, M. J.; Wilkinson, C. T.; Sweeney, J. B. *Synlett* **2014**, 25, 1756–1758.

⁵⁷ Oshiro, K.; Morimoto, Y.; Amii, H. *Synthesis* **2010**, 12, 2080–2084.

difluorocyclopropanation produisant le trifluorocyclopropane **M40** (20%). En utilisant $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (1.5 équiv) (diglyme, 150 °C, 15 min), seule la formation de **M38** a été observée et ce dernier a été isolé avec un rendement de 54% (Schéma 16).⁵⁷

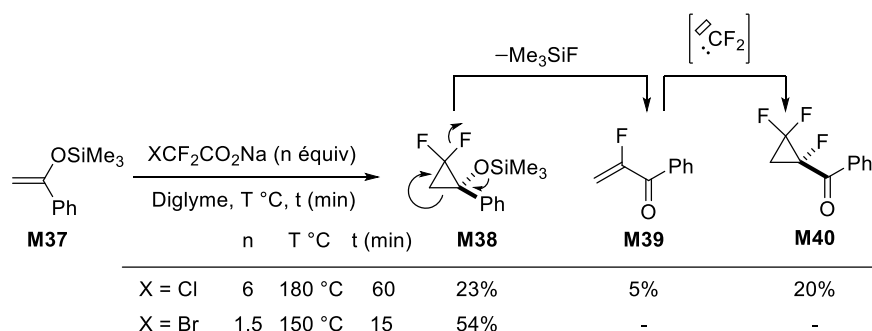


Schéma 16

2.1.2.5 Utilisation des dérivés de l'acide fluorosulfonyldifluoroacétique

En 2000, Dolbier *et al.* ont décrit un réactif de choix pour réaliser la difluorocyclopropanation d'alcènes : le (fluorosulfonyl)difluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA).⁵⁸ Le TFDA (commerciallement disponible) a été préparé par réaction entre le trioxyde de soufre et le tétrafluoroéthylène (autoclave, 80 °C, 93%). La sulfolactone **M41**, ainsi obtenue, a été ouverte (éther de pétrole, -10 °C) pour fournir l'acide (fluorosulfonyl)difluoroacétique **M42** (72%), qui a été transformé en ester de triméthylsilyle (TFDA) **M43** (80%) par réaction avec le chlorure de triméthylsilyle (4 équiv) (0 °C, 3 h puis reflux, 16 h) (Schéma 17).^{59, 60}

⁵⁸ Tian, F.; Kruger, V.; Bautista, O.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Dolbier, W. R., Jr.; Chen, Q.-Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 563–564.

⁵⁹ (a) England D. C. (DuPont de Nemours & Cie) US Patent 2852554, **1958**; (b) England, D. C.; Dietrich, M. A.; Lindsey, R. V., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6181–6188.

⁶⁰ Dolbier, W. R., Jr.; Tian, F.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Ait-Mohan, S.; Bautista, O.; Buathon, S.; Baker, J. M.; Crawford, J.; Anselme, P.; Cai, X. H.; Modzelewska, A.; Koroniak, H.; Battiste, M. A.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 459–469.

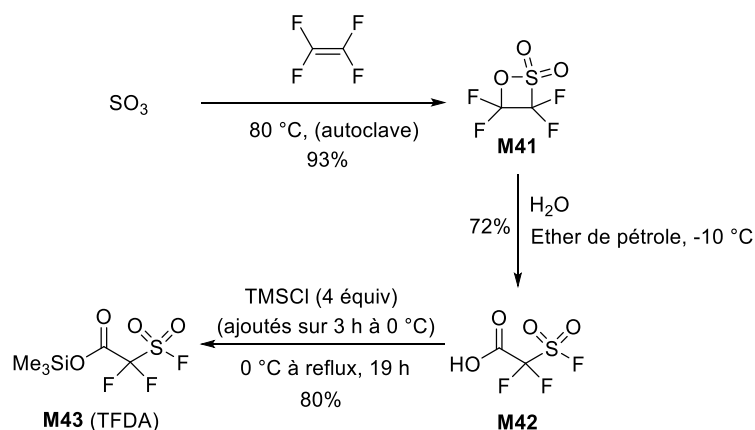


Schéma 17

En présence d'une quantité catalytique de fluorure (NaF), à des températures moyennement élevées (100-120 °C), le TFDA subit une fluorodésilylation, suivie d'une décarboxylation et d'une élimination de dioxyde de soufre, pour engendrer du difluorocarbène *in situ* qui réalise la cyclopropanation d'alcènes. Les sous-produits formés sont gazeux [CO₂, SO₂, Me₃SiF (T_{éb} = 16 °C)] et l'ion fluorure est régénéré (Schéma 18).

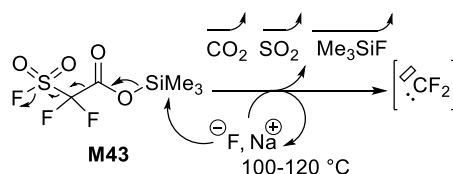


Schéma 18

Les conditions opératoires optimales font intervenir une addition lente de TFDA (≈ 0.8 équiv/h) sur l'alcène, en présence d'une quantité catalytique de NaF en l'absence de solvant ou en solution très concentrée. La pentan-3-one, le benzoate de méthyle, la diéthylcétone ou encore l'acétate de butyle ont été utilisés comme solvant ou plus précisément comme « diluant » compte tenu de la faible quantité ajoutée (< 2 équiv).⁶⁰

Quelques exemples de difluorocyclopropanation d'alcènes en utilisant le TFDA ont été rassemblés dans le Tableau 3. La cyclopropanation de l'oct-1-ène en présence de PhCO₂Me (2 équiv) comme diluant a fourni **M44** (74%) (Tableau 3, entrée 1). La chaîne alkyle peut comporter une fonction alcool protégée sous forme de benzoate comme l'illustre l'obtention des difluorocyclopropanes **M45** (86%), **M46** (89%) et **M47** (86%), la réaction ayant été réalisée en l'absence de solvant (Tableau 3, entrées 2-4). Dolbier *et al.* ont remarqué que la présence d'un substituant aromatique sur les substrats (benzoate comme groupe protecteur) ou dans la structure du diluant (PhCO₂Me) favorisait la réaction mais il n'existe pas de conditions

optimales standard, celles-ci devant être ajustées pour chaque substrat. La difluorocyclopropanation du *para*-nitrostyrène a pu être réalisée pour conduire à **M48** avec un rendement de 49% (Tableau 3, entrée 5). Un résultat remarquable concerne la difluorocyclopropanation de l'acrylate de *n*-butyle, possédant une double liaison appauvrie en électrons, par le TFDA qui a fourni le cyclopropane **M49** avec un bon rendement de 73% (Tableau 3, entrée 6). La cyclopropanation d'alcènes disubstitués a également été effectuée comme l'indique l'isolement des cyclopropanes **M50** (91%) et **M51** (81%) à partir du (*E*)- β -méthylstyrène et du cinnamate d'éthyle respectivement (Tableau 3, entrées 7 et 8). Notons aussi que la cyclopropanation d'un acétate d'énol possédant une double liaison trisubstituée a fourni le difluorocyclopropane **M52** (92%) (Tableau 3, entrée 9).

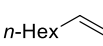
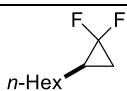
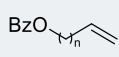
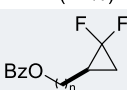
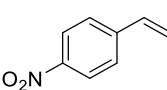
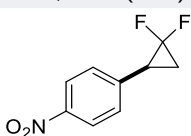
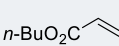
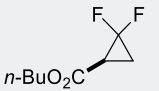
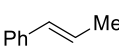
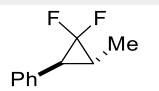
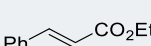
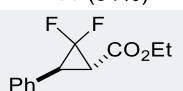
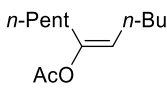
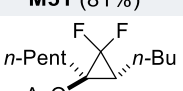
$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} R^2 & R^4 \\ \diagdown & / \\ C=C \\ / & \diagdown \\ R^1 & R^3 \end{array} \xrightarrow[\text{Diluant, T } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{c} \text{NaF (1.2-1.5 mol \%)} \\ \text{TFDA (n \text{ \text{équiv}} \text{ ajoutés en 2-5 h)} \end{array}} \begin{array}{c} F & F \\ \diagdown & / \\ C \\ / & \diagdown \\ R^1 & R^3 \end{array} \end{array} $						
Entrée	Substrat	n équiv	Diluant	temps	T °C	Produit
1		1.5	PhCO ₂ Me (2 équiv)	2 h	105	 M44 (74%)
2	 n = 1	2	—	2 h	105	 M45 , n = 1 (86%)
3	n = 2	1.5	—	2 h	105	M46 , n = 2 (89%)
4	n = 3	1.5	—	5 h	105	M47 , n = 3 (86%)
5		2	—	5 h	97	 M48 (49%)
6		1.5	PhCO ₂ Me (2 équiv)	2 h	105	 M49 (73%)
7		2	PhCO ₂ Me (2 équiv)	5 h	120	 M50 (91%)
8		2	3-pentanone (2.5 équiv)	5 h	105	 M51 (81%)
9		1.5	AcOn-Bu	5 h	120	 M52 (92%)

Tableau 3

Si la difluorocyclopropanation d'énones est possible avec le réactif de Dolbier, les énonés dont la double liaison est fortement appauvrie en électrons demeurent des substrats problématiques. Dans le cas des énonés énolisables et possédant un substituant aromatique telles que la benzalacétone, l'addition de TFDA (4.5 équiv) en présence de NaF (6 mol %) (C₆H₆, 80 °C, 7 h) fournit le styryldifluorocyclopropane **M53** (51%) possédant un éther difluorométhyle. La formation de ce composé est expliquée par la réaction du difluorocarbène (engendré à partir du TFDA) avec le groupe carbonyle de l'énone qui mènerait à l'ylure d'oxonium **M54**. Après migration d'hydrogène, la difluorocyclopropanation de l'éther d'énol du diène intermédiaire **M55** produirait le difluorocyclopropane **M53** (Schéma 19).⁶¹

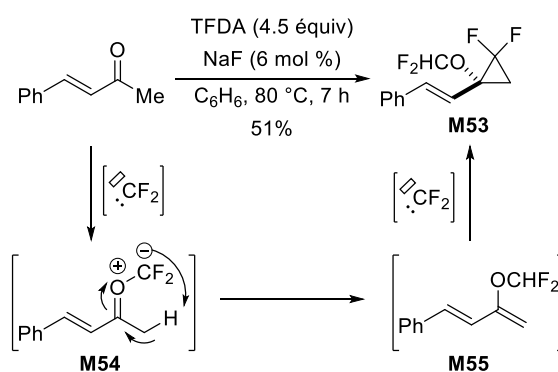


Schéma 19

Dolbier *et al.* ont aussi montré que le fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle (MDFA), fréquemment utilisé comme réactif de trifluorométhylation en présence de cuivre(I)⁶² ou de palladium(II),⁶³ pouvait être utilisé comme précurseur du difluorocarbène pour la difluorocyclopropanation d'alcènes.⁶⁴

Avec le MDFA, l'utilisation d'un protocole d'addition lente au pousse-seringue tel que celui employé avec le TFDA n'est plus nécessaire. Le chauffage de MDFA en présence de KI et de Me₃SiCl induit une décarbométhoxylation graduelle qui est suivie par une libération de SO₂ pour engendrer le difluorocarbène ainsi que le MeI, le Me₃SiF et KCl comme autres sous-produits. (Schéma 20).

⁶¹ Cai, X.; Zhai, Y.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4210–4215.

⁶² Fei, X.-S.; Tian, W. S.; Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1* **1998**, 1139–1142.

⁶³ Roche, A. J.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9137–9143.

⁶⁴ Eusterwiemann, S.; Martinez, H.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5461–5464.

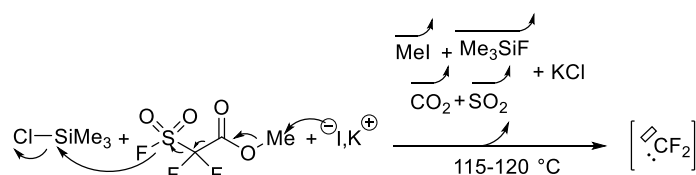
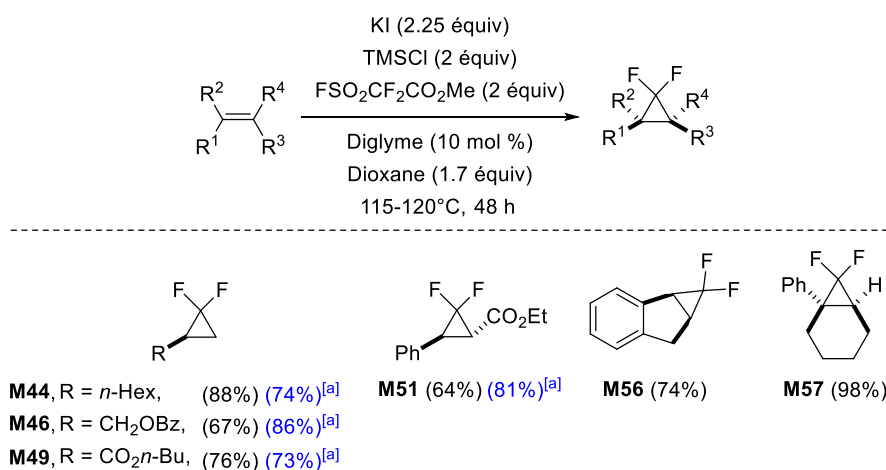


Schéma 20

Le champ d'application du MDFA est comparable à celui du TFDA sauf que des temps de réaction beaucoup plus longs (> 24 h) sont requis. La réaction est conduite dans du dioxane contenant du diglyme (10 mol %) comme co-solvant à des températures voisines de 115-120 °C. Quelques exemples de difluorocyclopropanation d'alcènes, utilisant le MDFA, sont représentés ci-dessous (Schéma 21). A titre de comparaison, les rendements obtenus avec le TFDA ont également été indiqués. A partir de l'indène et du phénylcyclohexène, les difluorocyclopropanes **M56** (74%) et **M57** (98%) ont aussi été préparés (Schéma 21).⁶⁴



^[a]Rendement obtenu en utilisant le TFDA

Schéma 21

Le TFDA et le MDFA permettent la difluorocyclopropanation d'oléfines aussi bien enrichies qu'appauvries en électrons.

2.1.2.6 Utilisation de (trifluorométhyl)triméthylsilane et de ses dérivés

Le (trifluorométhyl)triméthylsilane **M58** a été préparé pour la première fois par Ruppert *et al.* en 1984 à partir de BrCF₃ par réaction avec la tris(diéthylamino)phosphine en présence de Me₃SiCl (Schéma 22).⁶⁵ Ce réactif a été initialement utilisé comme agent de trifluorométhylation de composés carbonyles.⁶⁶

⁶⁵ Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195–2198.

⁶⁶ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395.

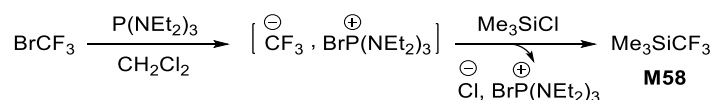


Schéma 22

En 2011, Hu et Prakash *et al.* ont montré que Me_3SiCF_3 pouvait être employé pour réaliser la difluorocyclopropanation d'alcènes.⁶⁷ En présence de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium [Conditions **A** : TBAT (5 mol %), THF, -50 °C à ta, 5 h], le Me_3SiCF_3 engendre le difluorocarbène qui peut alors réaliser la cyclopropanation d'alcènes relativement riches en électrons comme l'illustre la formation des difluorocyclopropanes **M28** (80%) et **M59** (80%) à partir du tétraméthyléthylène et du *para*-méthoxystyrène, respectivement. Cependant, ces conditions appliquées au styrène ou au cyclohexène ont conduit aux difluorocyclopropanes correspondants **M16** (20%) et **M13** (10%) avec des rendements médiocres. D'autres conditions faisant intervenir l'utilisation de NaI comme additif [Conditions **B** : NaI (20 mol %), THF, 65 °C] ont été développées et ont permis d'obtenir les cyclopropanes **M16** (81%) et **M13** (83%) avec des rendements nettement supérieurs à ceux obtenus avec les conditions précédentes (Conditions **A**). Pour certains substrats tels que le *para*-bromostyrène, la réaction a été conduite dans le MeCN à 110 °C (Conditions **C**) et le difluorocyclopropane **M60** a été isolé avec un très bon rendement de 83% (Schéma 23).⁶⁷

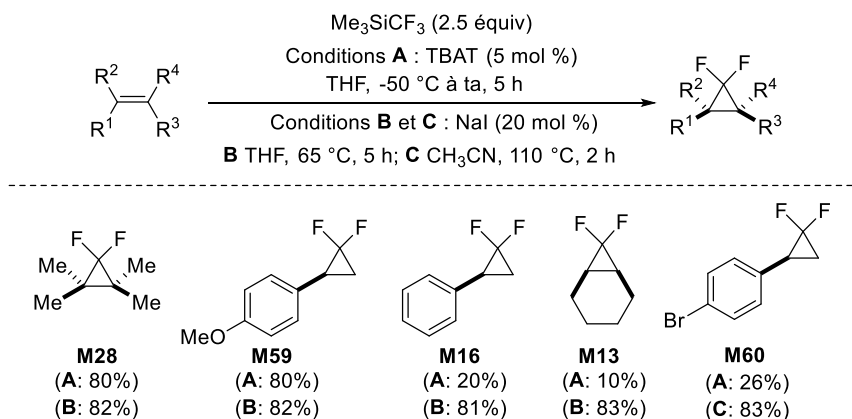


Schéma 23

Cependant, les conditions mentionnées précédemment ne permettent pas de réaliser la difluorocyclopropanation d'oléfines très appauvries en électrons ou d'hétérocycloalcènes incorporant un groupe *N*-Boc. Récemment, Grygorenko *et al.* ont développé de nouvelles conditions faisant intervenir une addition lente de Me_3SiCF_3 à une solution d'alcène contenant

⁶⁷ Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7153–7157.

une quantité catalytique de NaI (THF, 65 °C). Dans ces conditions, il est alors possible de synthétiser les difluorocyclopropanes **M61** (81%) et **M62** (87%) à partir des carbamates cycliques insaturés correspondants. De même, un styrène substitué en *para* par un groupe CO₂Me et des esters α,β-insaturés ont pu être difluorocyclopropanés dans ces conditions comme l'illustre la formation des composés **M63** (34%), **M64** (37%) et **M65** (78%) (Schéma 24).^{38, 68}

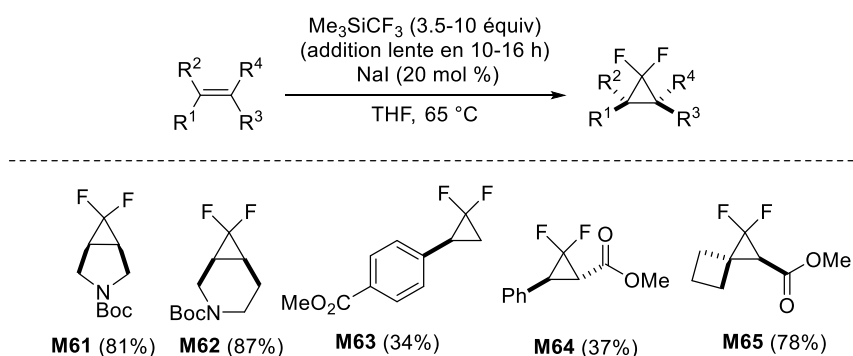


Schéma 24

Notons que l'utilisation du TFDA reste cependant plus efficace que celle de Me₃SiCF₃ pour la difluorocyclopropanation d'acrylates ou de cinnamates.

Hu *et al.* ont également décrit la préparation de Me₃SiCF₂Br (non-commercial) par réaction entre Me₃SiCF₂H et le *N*-bromosuccinimide (CH₂Cl₂, 90 °C, 48 h, 75%) ou entre Me₃SiCF₃ et BBr₃ (CH₂Cl₂, 15 °C, 2 min, 52%). La génération du difluorocarbène à partir de Me₃SiCF₂Br peut être catalysée par le bromure de tétrabutylammonium (toluène, 110 °C). Dans ces conditions, il est possible de réaliser la difluorocyclopropanation d'alcènes terminaux et, en particulier de substrats contenant un alcool ou un phénol comme l'illustre l'isolement des produits **M66** (59%) et **M67** (57%). La formation d'éthers difluorométhyliques ne se produit pas dans les conditions utilisées. La difluorocyclopropanation de l'acrylate de benzyle a fourni le composé **M68** avec un rendement faible de 43% (Schéma 25).⁶⁹

⁶⁸ Nosik, P. S.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4104–4114.

⁶⁹ Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12390–12394.

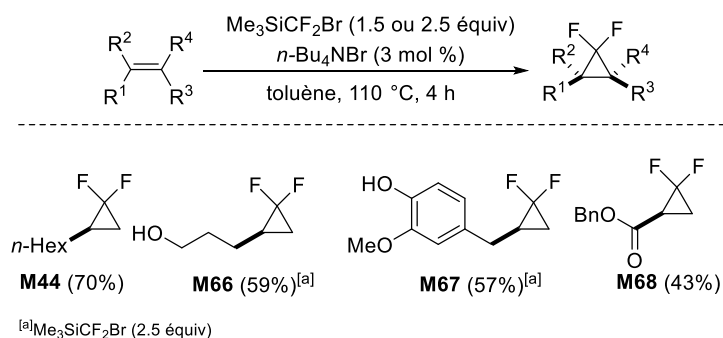


Schéma 25

La cycloaddition (2+1) entre le difluorocarbène et des oléfines constitue une méthode de choix afin de préparer des difluorocyclopropanes. Bien que son utilisation ait été décrite pour la première fois en 1960, ClCF₂CO₂Na reste encore actuellement un des précurseurs de difluorocarbène fréquemment employé. Les réactifs de Dolbier, TFDA et MDFA, et le réactif de Ruppert-Prakash, Me₃SiCF₃, constituent des alternatives intéressantes permettant d'étendre de manière significative le champ d'application des difluorocyclopropanations et d'opérer dans des conditions beaucoup plus douces que celles requises avec ClCF₂CO₂Na. Bien que la cyclopropanation d'esters α,β-insaturés puisse être réalisée (en particulier avec le TFDA), le nombre d'exemples décrits demeure relativement faible.

2.2 Addition de Michael suivie d'une cyclisation

Taguchi *et al.* ont montré que l'énolate de lithium **M69** dérivé de l'acétate de *tert*-butyle donnait lieu à une addition de Michael sur le 4-bromo-4,4-difluorocrotonate (THF, -78 °C à -20 °C). L'énolate intermédiaire **M70** est stable et ne réalise pas directement la substitution nucléophile intramoléculaire du brome. L'ajout d'un co-solvant polaire tel que la diméthylimidazolidinone (DMI), pour exacerber le caractère nucléophile de l'énolate de lithium, a conduit à un mélange de produits. Par addition de triéthylborane (3 équiv) et du dioxygène (THF/DMI, -20 °C), les auteurs ont observé la formation du *gem*-difluorocyclopropylester *trans* **M71** (71%). Dans ces conditions, le système Et₃B/O₂ initie probablement la coupure homolytique de la liaison C–Br et grâce au radical engendré, une cyclisation de type 3-*exo*-trig prend place. Les auteurs n'ont pas suggéré de mécanisme pour cette transformation, en particulier pour l'évolution du radical intermédiaire **M72** qui doit subir une oxydation pour mener à **M71** (Schéma 26).⁷⁰

⁷⁰ Taguchi, T.; Sasaki, H.; Shibuya, A.; Morikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 913–916.

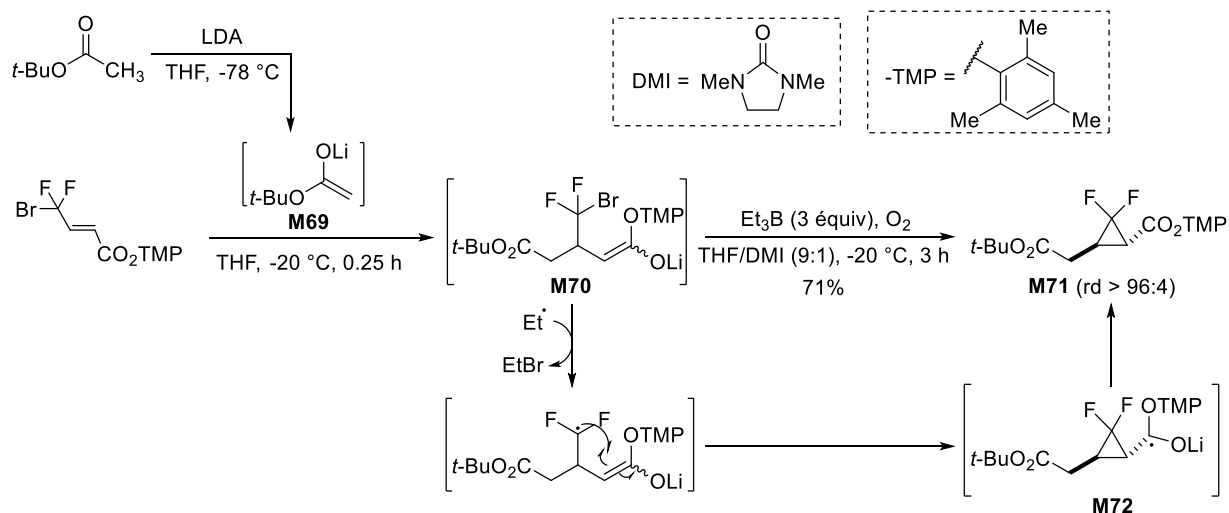


Schéma 26

Notons que le système $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ et le co-solvant polaire (DMI) sont requis pour la formation de **M71**. D'autres exemples de formation de *gem*-difluorocyclopropanes *trans* disubstitués **M73** (47%), **M74** (73%) et **M75** (51%) ont été décrits respectivement à partir des énolates de lithium dérivés de l'acétate de triméthylphényle, l'acétate de l'isobutyrate de triméthylphényle et de *N,N*-diméthylacétamide (Schéma 27).⁷⁰

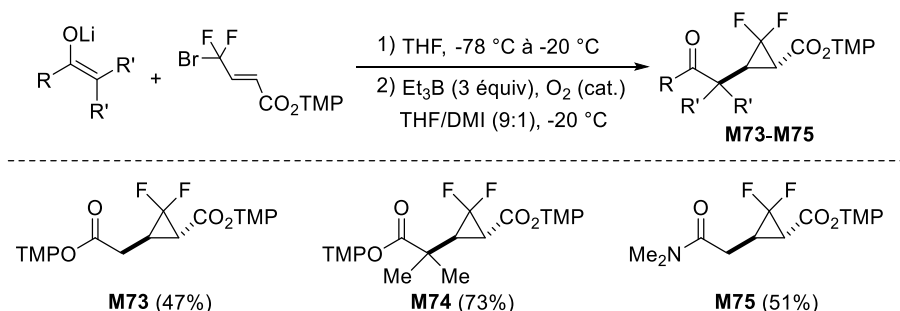


Schéma 27

Nous allons à présent décrire des méthodes de préparation de difluorocyclopropanes à partir de substrats dans lesquels le cycle à trois chaînons est déjà construit : les (alkylidène)difluorocyclopropanes et les *gem*-difluorocyclopropènes.

2.3 Addition sur des alkylidène(*gem*-difluorocyclopropanes)

Tagushi *et al.* ont observé que le *para*-aminobenzénethiol et le 2-acétaminoéthanthiol s'additionnaient sur la double liaison de **M76**⁷¹ (Et₃N, EtOH, 60 °C) pour fournir les difluorocyclopropanes correspondants **M77** (99%) et **M78** (96%) sous la forme de mélanges de diastéréomères (*trans/cis* = 86:14-87:13). Dans les mêmes conditions, l'addition de BnNH₂ a fourni **M79** (94%, *trans/cis* = 57:43) (Schéma 28).⁷²

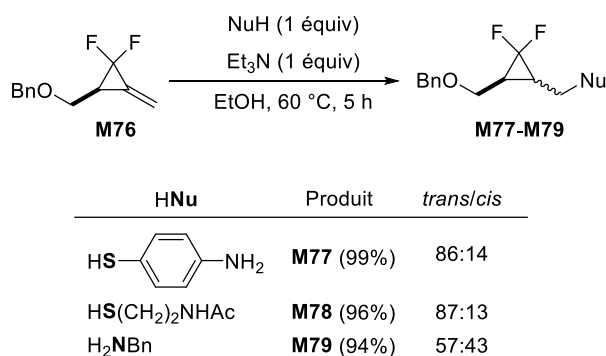


Schéma 28

Le composé difluoré **M76** a donc une réactivité analogue à celle d'un accepteur de Michael. Signalons qu'aucune addition n'a été observée sur le méthylèncyclopropane non fluoré, analogue de **M76**.

Dolbier *et al.* ont engagé le méthylène(difluorocyclopropane) **M80**⁷³ dans des cycloadditions comme l'illustre la réaction de Diels-Alder avec le furane qui a conduit majoritairement au cycloadduit *endo* **M81** (38%, rd = 92:8) (Schéma 29).⁷⁴

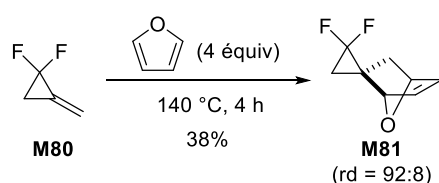
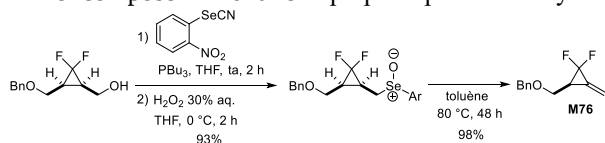


Schéma 29

⁷¹ Le composé **M76** a été préparé par thermolyse du sélénosénoxyde issu d'un difluorocyclopropylcarbinol :



⁷² Tagushi, T.; Kurishita, M.; Shibuya, A.; Aso, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9497–9508.

⁷³ Le composé **M80** a été synthétisé par déchloration du 1-chloro-1-(chlorométhyl)-2,2-difluorocyclopropane en présence de zinc.

⁷⁴ Dolbier, W. R., Jr.; Seaburay, M.; Daly, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 974–979.

L'addition conjuguée de nucléophiles tels que EtONa (EtOH, ta), PhONa, PhSNa ou le sel de sodium du malonate d'éthyle (THF, 50 °C) sur la sulfone **M82**⁷⁵ a été réalisée par Chen *et al.* et a conduit aux difluorocyclopropanes **M83** (79%), **M84** (52%), **M85** (59%) et **M86** (85%).⁷⁶ Signalons que dans le cas de la benzylamine, le caractère nucléophile de l'azote dans l'adduit initialement formé **M87** provoque l'ouverture du cycle à trois chaînons, avec élimination de HF, et c'est alors la diénamine fluorée **M88** qui a été isolée (59%) (Schéma 30).⁷⁷

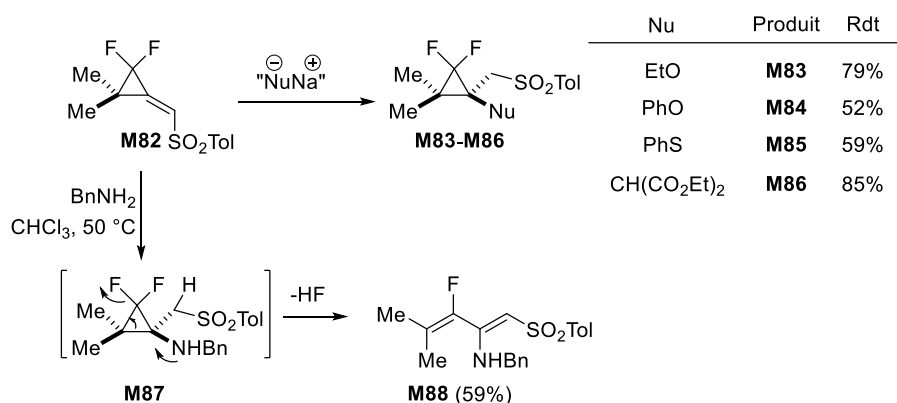


Schéma 30

D'autres exemples d'additions diastéréosélectives sur des alkylidène (difluorocyclopropanes) hautement fonctionnalisés ont été rapportés par notre laboratoire. L'hydrogénation diastéréosélective de l'oléfine **M89** dirigée par la fonction alcool de ce dernier a notamment été réalisée en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-**I** (6 mol %) (CH₂Cl₂, ta) et a mené au difluorocyclopropane **M90** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 31).⁷⁸

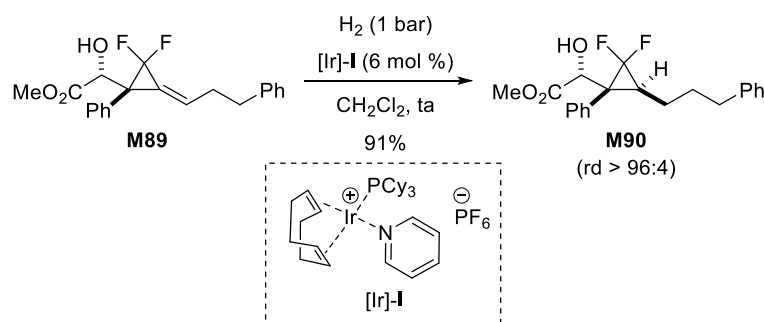


Schéma 31

⁷⁵ Le composé **M82** a été synthétisé par difluorocyclopropanation de la double liaison la plus enrichie en électrons d'une sulfone allénique.

⁷⁶ Cheng, Z.-L.; Xiao, J.-C.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5581–5587.

⁷⁷ Hang, X.-C.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8598–8600.

⁷⁸ Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Folléas, B.; Demoute, J.-P.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3965–3975.

La synthèse de difluorocyclopropanes peut être également réalisée à partir de cyclopropènes.

2.4 Additions sur les *gem*-difluorocyclopropènes

Avant d'exposer les méthodes de synthèse de difluorocyclopropanes à partir des *gem*-difluorocyclopropènes, il nous a semblé approprié d'effectuer quelques rappels sur la structure et la synthèse de cette dernière classe de composés que nous avons nous-mêmes utilisés comme substrats dans nos travaux.

2.4.1 Caractéristiques structurales et synthèse de *gem*-difluorocyclopropènes

L'introduction de deux atomes de fluor en C3 sur un cyclopropène conduit à une redistribution du caractère *s* et *p* des liaisons, ce qui se traduit par une liaison C2–C3 plus courte (1.438 Å) que dans le cas du cyclopropène (1.509 Å) et, réciproquement une liaison C1–C2 plus longue (1.321 Å comparé à 1.296 Å dans le cyclopropène). L'angle entre les liaisons C2–C3–C1 est aussi légèrement plus grand dans le cas du *gem*-difluorocyclopropène ($\alpha = 55^\circ$ vs $\alpha = 51^\circ$). Notons que la tension de cycle du 3,3-difluorocyclopropène (59 kcal/mol) est relativement comparable à celle du cyclopropène (54 kcal/mol) (Figure 14),^{79,80} alors qu'il existait une différence significative (+14 kcal/mol) entre le difluorocyclopropane et le cyclopropane.³¹

		
C2–C3	1.509 Å	1.438 Å
C1–C3	1.509 Å	1.438 Å
C1–C2	1.296 Å	1.321 Å
α	51°	55°
Tension de cycle (kcal/mol)	54	59

Figure 14

L'isomérisation d'alkylcyclopropènes en (alkylidène)cyclopropanes peut être réalisée en milieu basique grâce à un équilibre thermodynamique favorisé par un relâchement de la tension de cycle.⁸¹ En série *gem*-difluorée, la situation inverse est observée. En effet, la

⁷⁹ Lien, M. H.; Hopkinson, A. C. *J. Mol. Struct.* **1987**, 149, 139–151.

⁸⁰ Ramaprasad, K. R.; Laurie, V. W.; Craig, N. C. *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 4832–4835.

⁸¹ (a) Caubère, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234–2238; (b) Vincens, M.; Dumont, C.; Vidal, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2683–2694.

polarisation forte des liaisons C–F confère aux difluorocyclopropènes un caractère aromatique (cation cyclopropénium) (Schéma 32).⁸²

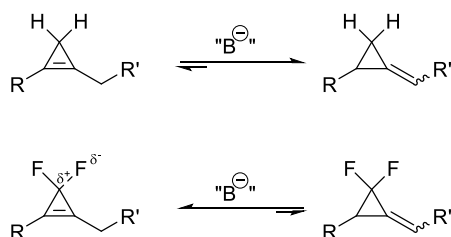


Schéma 32

Paradoxalement, cette dernière propriété explique aussi pourquoi les *gem*-difluorocyclopropènes, ayant un fort caractère de cyclopropénium, sont des composés instables et susceptibles de s'hydrolyser en cyclopropénones. L'isomérisation de l'(alkylidène)difluorocyclopropane **M91** en cyclopropène difluoré **M92** en milieu basique ainsi que l'hydrolyse de ce dernier composé en cyclopropénone **M93** (76%) illustre cette réactivité particulière (Schéma 33).^{82a}



Schéma 33

La synthèse des difluorocyclopropènes est généralement réalisée par cycloaddition (2+1) entre des alcynes et le difluorocarbène. Tous les précurseurs précédemment mentionnés pour la synthèse de difluorocyclopropanes à partir d'alcènes peuvent être utilisés pour la difluorocyclopropanation d'alcynes plus riches en électrons que les alcènes. Si ClCF₂CO₂Na a largement été employé,⁸³ le réactif de Dolbier (TFDA)^{58, 60} et le réactif de Ruppert-Prakash (Me₃SiCF₃)⁶⁷ ou l'analogue monobromé (Me₃SiCF₂Br)⁶⁹ constituent actuellement des réactifs de choix pour réaliser cette transformation (Schéma 34).

⁸² (a) Shibuya, A.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Kibashi, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10325–10340; (b) Sang, R.; Yang, H.-B.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3591–3594.

⁸³ (a) Crabbe, P.; Carpio, H.; Velarde, E.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1478–1483; (b) Babin, D.; Pilorge, F.; Delbarre, L. M.; Demoute, J. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9603–9610.

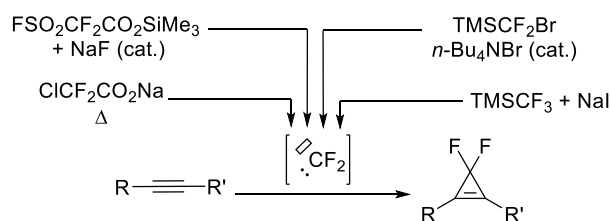


Schéma 34

2.4.2 Hydrométallation de *gem*-difluorocyclopropènes

Des difluorocyclopropanes peuvent être obtenus par hydrométallation de *gem*-difluorocyclopropènes. L'hydrostannylation de **M94a-M94e** (préparés par difluorocyclopropanation des alcynes correspondants avec TMSCF₃, NaI, THF, 110 °C) a été réalisée dans des conditions radicalaire en utilisant Et₃B (20 mol %) comme initiateur (toluène, 80 °C, 4 h).⁸⁴ A partir du diphényldifluorocyclopropène **M94a**, la réaction a conduit au difluorocyclopropane stannylé **M95a** (99%) sous la forme d'un unique diastéréomère possédant les deux groupes phényle en *trans*. Après addition du radical tributylstannyle sur **M94a**, l'hydruire de tri(*n*-butyl)étain transférerait préférentiellement un hydrogène au radical cyclopropyle intermédiaire **M96a** (configurationnellement instable) en *trans* du groupe *n*-Bu₃Sn très encombrant. L'hydrostannylation du difluorocyclopropène **M94b** non symétrique s'effectue de manière régiosélective (Bu₃Sn introduit en α du méthyle) pour conduire à un mélange des difluorocyclopropylstannanes **M95b/M95b'** (*trans/cis* = 85:15). Dans le cas des cyclopropènes **M94c-M94e** possédant leur double liaison monosubstituée, l'addition du radical Bu₃Sn[•] s'effectue sur le carbone le moins substitué, mais le transfert d'hydrogène n'est pas stéréosélectif lorsque le radical cyclopropyle est substitué par un groupe alkyle (Schéma 35).⁸⁴

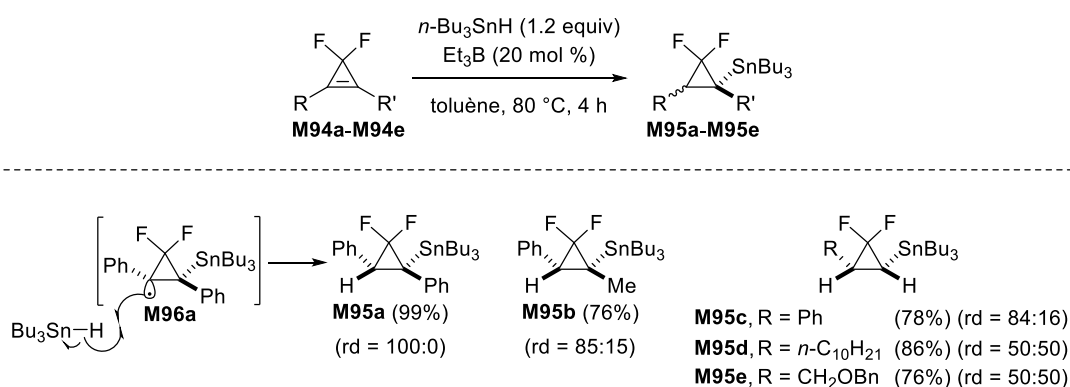


Schéma 35

⁸⁴ (a) Nihei, T.; Hoschino, T.; Konno, T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3721–3731; (b) Nihei, T.; Hoshino, T.; Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4170–4173.

Signalons qu'à partir de **M95a** l'échange étain-lithium (MeLi, THF, -78 °C) et l'addition ultérieure d'un électrophile n'ont pas permis d'accéder à des difluorocyclopropanes fonctionnalisés. En effet, l'organolithien initialement engendré **M97** donne lieu à une β -élimination d'un atome de fluor pour engendrer un fluorocyclopropène **M98**. Les auteurs ont suggéré la formation du carbène **M99** à partir du fluorocyclopropène **M98** et l'addition d'eau, au moment du traitement, expliquerait la formation de l'alcool fluoroallylique **M100** (64%) (Schéma 36).^{84b}

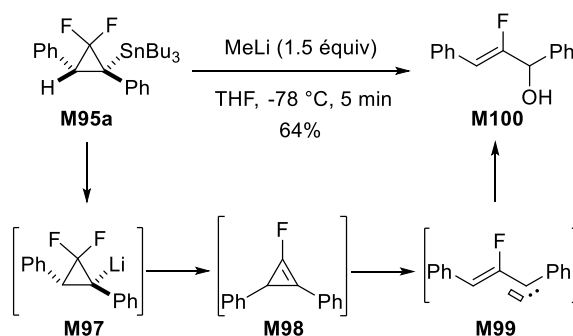


Schéma 36

Très récemment, Cao *et al.* ont mis au point des hydroborations et des hydrosilylations de *gem*-difluorocyclopropènes monosubstitués **M101** catalysées par le chlorure de cuivre(I) en présence du XantPhos comme ligand, de *tert*-butanolate de sodium comme base et de méthanol (toluène, ta, 12 h). La réaction est régiosélective avec l'addition du bore ou du silicium sur le carbone le moins encombré, et stéréosélective avec l'obtention des difluorocyclopropanes *trans* **M102** et **M103** (*trans/cis* > 20:1). Ces conditions ont permis la formation des difluorocyclopropanes **M102a** et **M103a** substitués par un groupe électrodonneur *para*-méthoxyphényle (+I, +M) avec un rendement de 97%. Un difluorocyclopropène possédant un cycle aromatique disubstitué **M101b** a été transformé en cyclopropanes *trans* **M102b** (70%) et **M103b** (77%). Ces conditions sont aussi compatibles avec une double liaison appauvrie en électrons comme l'illustre la formation des difluorocyclopropanes **M102c** (68%) et **M103c** (53%) possédant un substituant *para*-cyanophényle. Le difluorocyclopropène **M101d**, substitué par une chaîne alkyle, a conduit au composé **M102d** avec un rendement

modeste de 42% et au difluorocyclopropane silylé **M103d** avec un bon rendement de 74% (Schéma 37).⁸⁵

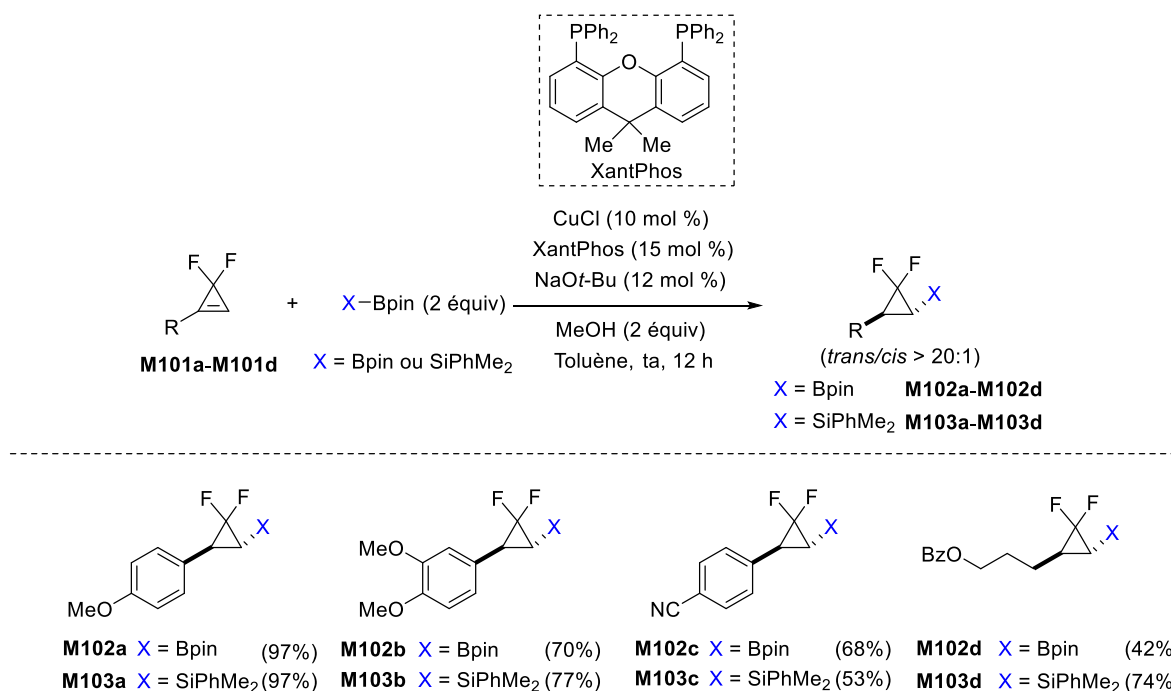


Schéma 37

Dans ces conditions, le complexe alcoolate de cuivre(I) LCu(Ot-Bu) , engendré *in situ*, transmétalle le bis(pinacolato)diborane ce qui produit une espèce de type borylcuivre. Après une addition *syn* régiosélective sur la double liaison du cyclopropène **M101**, la protonation de l'intermédiaire cyclopropylcuivre **M104** par le méthanol, explique la formation du difluorocyclopropane *trans* **M102** (Schéma 38).

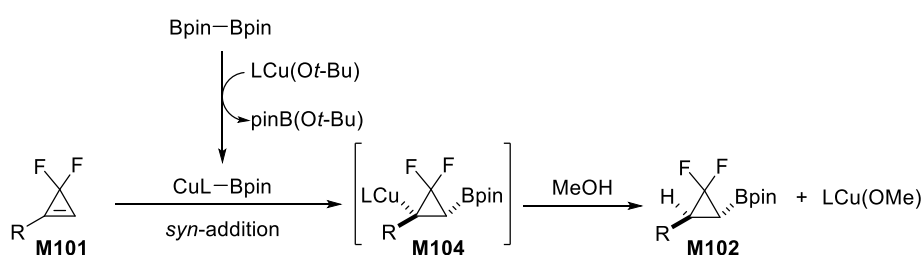


Schéma 38

Aucun exemple de fonctionnalisation ultérieure de difluorocyclopropanes borylés **M102** n'a été rapporté par les auteurs dans cet article récent.

⁸⁵ Zhao, X.; He, J.; Zhou, Y.; Cao, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2539–2543.

2.4.3 Réduction conjuguée de *gem*-difluorocyclopropénylcétones

Dolbier *et al.* ont montré que la réduction conjuguée des difluorocyclopropénylcétones **M105a-M105e**⁸⁶ pouvait être réalisée en utilisant un ester de Hantzsch **M106** (2 équiv) comme donneur d'hydruure en présence d'un acide carboxylique tel que l'acide 3,5-di-*tert*-butylbenzoïque (20 mol %) comme catalyseur (toluène, ta, 4 j). Des *gem*-difluorocyclopropénylcétones aromatiques (R' = Ar) ou aliphatiques (R' = Me) possédant un substituant aromatique (R = Ar) ou aliphatique (R = *n*-Pent) en β telles que **M107a-M107e** ont été obtenues sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis/trans* (54:46-85:15), duquel les composés *cis* ont été isolés avec de bons rendements (61-79%) (Schéma 39).⁸⁷

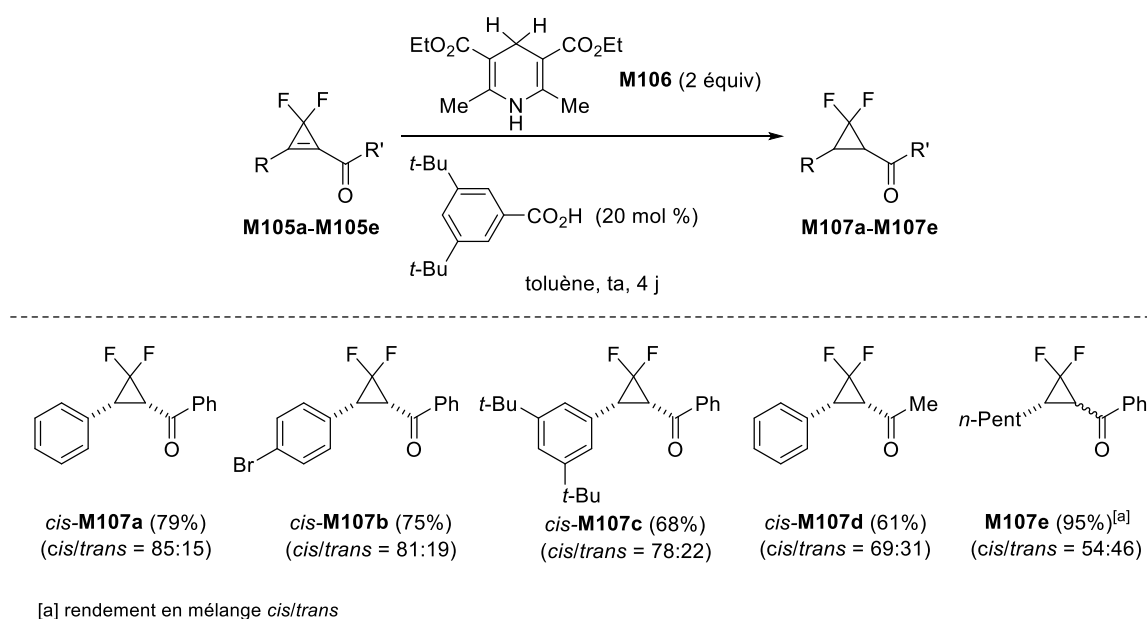


Schéma 39

Le mécanisme proposé pour cette réduction conjuguée débiterait par la protonation du groupe carbonyle des difluorocyclopropénylcétones **M105** par l'acide carboxylique pour former l'intermédiaire cationique **M108**, qui subirait alors un transfert d'hydruure de la part de l'ester de Hantzsch **M106** (addition 1,4) pour mener à l'énol **M109**. L'acide carboxylique, régénéré par la déprotonation du pyridinium **M110** par l'ion carboxylate, réaliserait un transfert de proton préférentiellement sur la face la plus dégagée de la double liaison de l'énol **M109** (en *trans* du substituant R) pour former l'oxonium **M111**. Ce dernier intermédiaire serait déprotoné

⁸⁶ Ces difluorocyclopropènes ont été préparés à partir des ynone correspondantes, en utilisant du TFDA : Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Synlett* **2006**, 478–480.

⁸⁷ Zheng, Z.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 149, 119–124.

par l'anion carboxylate pour régénérer l'acide carboxylique et fournir les *gem*-difluorocyclopropylcétones **M107** (Schéma 40).

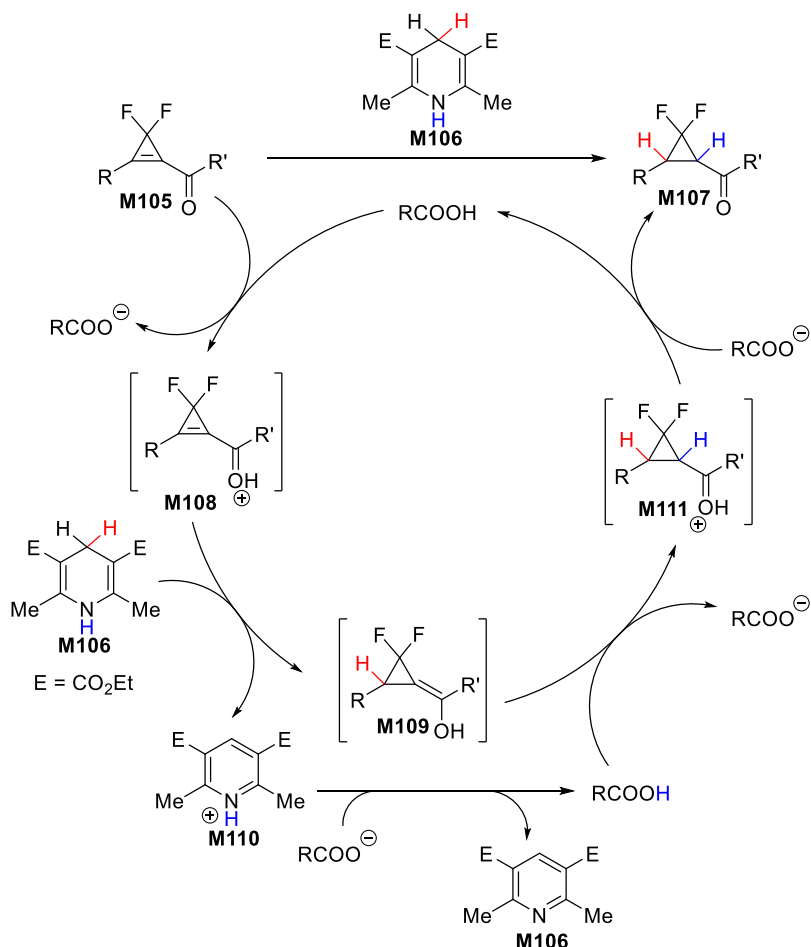


Schéma 40

Signalons que la double liaison des *gem*-difluorocyclopropènes peut être impliquée dans d'autres réactions d'addition ou dans des cycloadditions. Cependant, l'ouverture du cycle à trois chaînons est susceptible de se produire ultérieurement dans les adduits formés⁸⁸ et les cycloadditions menant à des produits incorporant un *gem*-difluorocyclopropane restent limitées à des cyclopropènes polyhalogénés.⁸⁹

⁸⁸ (a) Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3414–3417; (b) Feraldi-Xypolia, A.; Fredj, G.; Tran, G.; Tsuchiya, T.; Vors, J.-P.; Mykhailiuk, P.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 927–935.

⁸⁹ (a) Law, D. C. F.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376–2386; (b) Sargeant, P. B.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 415–419; (c) Smart, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 927–928; (d) Müller, P.; Rodriguez, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1546–1553; (e) Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 285–292; (f) Ohsawa, A.; Wada, I.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1023–1031.

Sachant que deux énantiomères peuvent avoir des propriétés biologiques différentes, il est important de pouvoir synthétiser des difluorocyclopropanes énantio-enrichis.

3. Synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis

Il est possible d'accéder à des *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis en utilisant :

- Des dédoublements de *gem*-difluorocyclopropanes racémiques par formation de dérivés diastéréomères ou grâce à des réactions enzymatiques.
- Des réactions diastéréosélectives à partir de substrats chiraux, eux-mêmes optiquement enrichis (éventuellement en incorporant un auxiliaire chiral) pour contrôler la configuration des centres stéréogènes sur le cycle à trois chaînons.
- Des réactions énantiosélectives à partir, par définition, de substrat achiraux (*gem*-difluorocyclopropanes et cyclopropènes).

3.1 Dédoublément de *gem*-difluorocyclopropanes racémiques

L'acide 2,2-difluorocyclopropanecarboxylique **M112** a été plusieurs fois utilisé pour introduire le motif *gem*-difluorocyclopropyle sur des substrats. Le dédoublement de (±)-**M112** a été décrit par formation de sels d'ammonium diastéréomères avec la (*R*)-1-(4-méthoxyphényl)éthylamine (H_2NX^*), cristallisation fractionnée et recristallisation du diastéréomère (*R,R*)-**M113** puis libération de l'acide (*R*)-**M112** optiquement enrichi par traitement en milieu acide (Schéma 41).⁹⁰

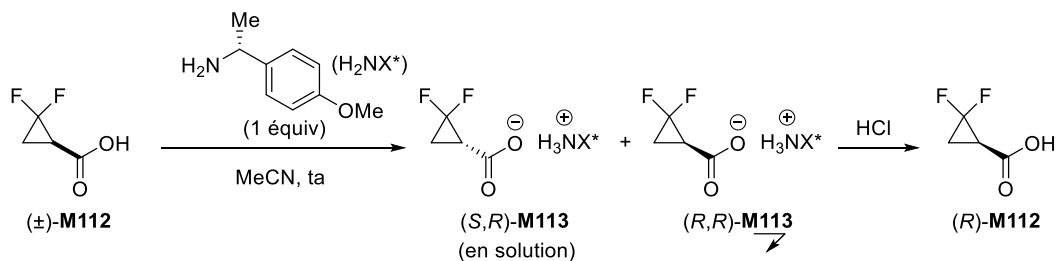


Schéma 41

⁹⁰ Roth, G. J.; Fleck, M.; Haebel, P. W.; Heimann, A.; Heine, N. (Boehringer Ingelheim International GmbH) WO Patent 2016041845 A1, 2016.

A partir de l'acide ($\pm$)-**M112**, les esters diastéréomères **M114** et **M114'**,⁹¹ ainsi que les *N*-acyloxazolidinones diastéréomères **M115** et **M115'** ont été formés grâce à des réactions de condensations classiques.⁹² Après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'acide (*S*)-**M112** a été obtenu à partir de l'ester **M114** par saponification (NaOH aq. 1M, MeOH). La coupure des oxazolidinones **M115** et **M115'** a été réalisée en présence de LiOOH (LiOH, H₂O₂ 30% aq., THF) et a fourni respectivement les acides (*S*)-**M112** et (*R*)-**M112** optiquement enrichis (Schéma 42). Signalons que les transformations précédentes ont été décrites dans des brevets et/ou des journaux de chimie médicinale et que la pureté optique des acides carboxyliques (*S*)-**M112** ou (*R*)-**M112** isolés n'a pas été indiquée clairement.

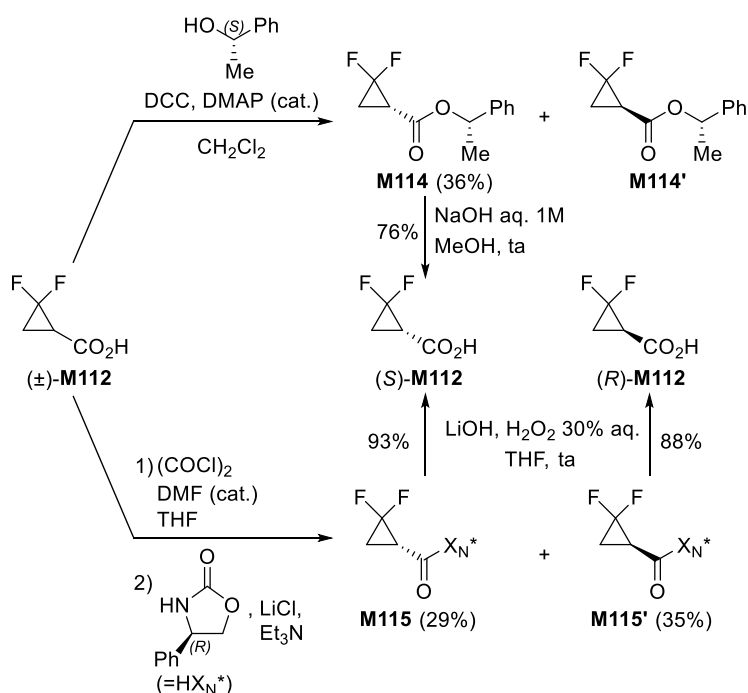


Schéma 42

Les réactions enzymatiques constituent une alternative intéressante pour réaliser des dédoublements de *gem*-difluorocyclopropanes racémiques. Le dédoublement du diacétate ($\pm$)-**M116** par hydrolyse enzymatique en présence de la Lipase SL-25 (issue de *Pseudomonas cepacia*) (tampon pH = 7.2, 35 °C, 1 h) illustre l'intérêt de cette méthode. La réaction a fourni

⁹¹ Fensome, A.; Ambler, C. A.; Arnold, E.; Banker, M. E.; Brown, M. F.; Chrencik, J.; Clark, J. D.; Dowty, M. E.; Efremov, I. V.; Flick, A.; Gerstenberger, B. S.; Gopalsamy, A.; Hayward, M. M.; Hegen, M.; Hollingshead, B. D.; Jussif, J.; Knafels, J. D.; Limburg, D. C.; Lin, D.; Lin, T. H.; Pierce, B. S.; Saiah, E.; Sharma, R.; Symanowicz, P. T.; Telliez, J.-B.; Trujillo, J. I.; Vajdos, F. F.; Vincent, F.; Wan, Z.-K.; Xing, L.; Yang, X.; Yang, X.; Zhang, L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8597–8612.

⁹² Kaieda, A.; Toyofuku, M.; Daini, M.; Nara, H.; Yoshikawa, M.; Ishii, N.; Idaka, K (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.) US Patent 20170015655 A1, **2017**.

le difluorocyclopropylcarbinol (+)-**M117** (53%) possédant un excès énantiomérique de 48% et le diacétate (–)-**M116**, réagissant plus lentement que son énantiomère, a été récupéré (36%) avec une excellente pureté optique (ee > 99%) (Schéma 43).⁹³

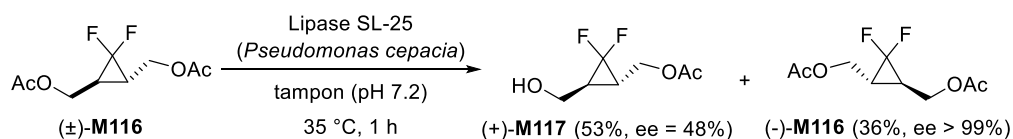


Schéma 43

Un autre exemple de biocatalyse fait intervenir le dédoublement de l'amide cyclopropanecarboxylique (±)-**M118** par l'hydratase issue de *Rhodococcus* sp. AJ270 (tampon pH = 7.0, 30 °C, 0.25 h). Cette transformation a permis d'obtenir l'acide difluorocyclopropane carboxylique (+)-**M119** (51%) possédant un excès énantiomérique de 87% et de récupérer l'amide (–)-**M118** (46%) quasiment optiquement pur (ee > 99%) (Schéma 44).⁹⁴

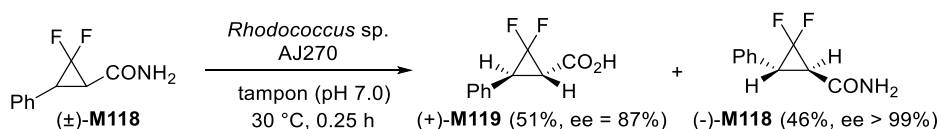


Schéma 44

En plus des méthodes de dédoublements chimiques et enzymatiques, des synthèses asymétriques de *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis ont été réalisées.

3.2 Réactions diastéréosélectives

3.2.1 Difluorocyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes

Quelques exemples de difluorocyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes possédant des centres stéréogènes (contrôlés) ont été décrits. Taguchi *et al.* ont montré que l'addition du difluorocarbène, engendré par décomposition thermique de ClCF₂CO₂Na (diglyme, 180 °C), sur l'éther allylique **M120** (dérivé de l'acétonide du D-glyceraldéhyde) menait à un mélange des difluorocyclopropanes diastéréomères **M121** et **M121'** dans un rapport 72:28 (77%) (Schéma 45).⁹⁵ Les auteurs n'ont pas proposé de modèle pour tenter d'expliquer l'induction - certes modeste - de diastéréosélectivité induite par le centre stéréogène présent en

⁹³ (a) Itoh, T.; Mitsukura, K.; Furutani, M. *Chem. Lett.* **1998**, 9, 903–904; (b) Itoh, T.; Ishida, N.; Mitsukura, K.; Hayase, S.; Ohashi, K. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 775–783.

⁹⁴ Wang, M.-X.; Feng, G.-Q.; Zheng, Q.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 347–354.

⁹⁵ Taguchi, T.; Shibuya, A.; Sasaki, H.; Endo, J.; Morikawa, T.; Shiro, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1423–1426.

position allylique dans **M120**. En accord avec le modèle de Houk (« inside alkoxy effect »),⁹⁶ l'addition du difluorocarbène pourrait se produire sur la face la plus dégagée de l'alcène *via* le conformère réactif **M120'** dans lequel le groupe alcoxy du dioxolane éclipse la double liaison afin de minimiser le recouvrement des orbitales $\pi_{C=C}$ et σ^*_{C-O} .^{60, 97}

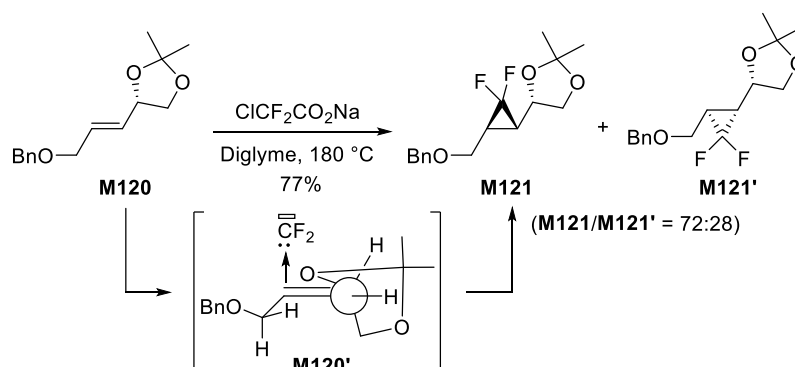


Schéma 45

Un autre exemple a été rapporté par Robins et Nowak. Ces auteurs utilisent l'organomercurique de Seyferth (PhHgCF_3) pour engendrer le difluorocarbène et réaliser la cyclopropanation de l'éther d'énol **M122** (dérivé de l'uridine) dans des conditions douces (DME, 90 °C). Les diastéréomères **M123** et **M123'** ont été obtenus dans un rapport 85:15 (Schéma 46).⁹⁸

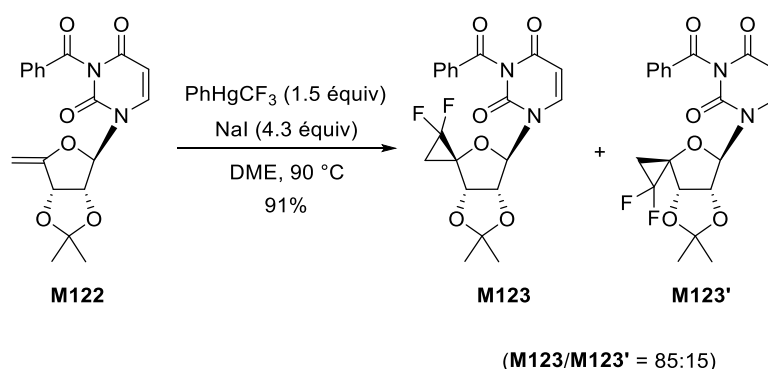


Schéma 46

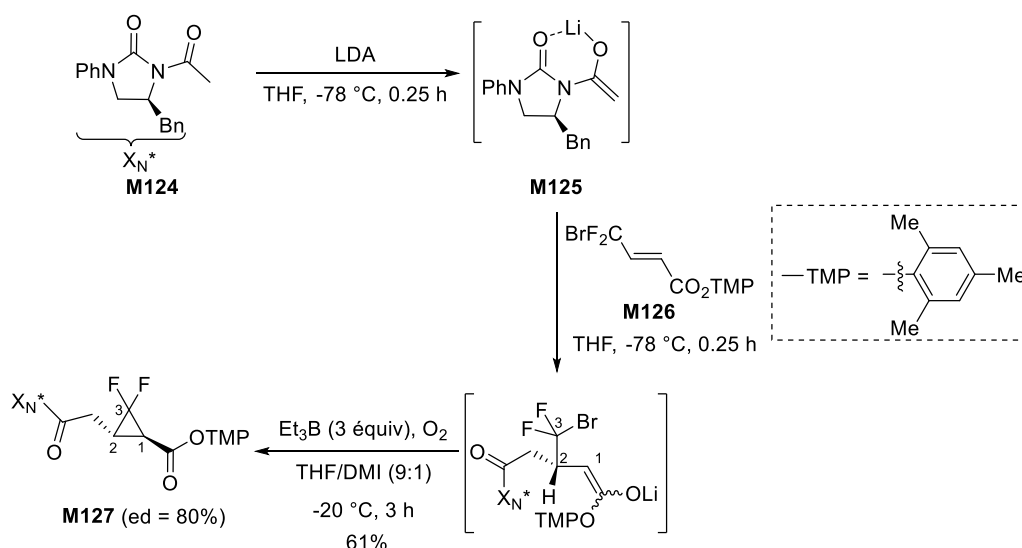
⁹⁶ (a) Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondon, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880–3882; (b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943–3946; (c) Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951–3954.

⁹⁷ Aucun effet directeur du groupe oxygéné n'a été observé lors de la difluorocyclopropanation du benzoate ou de l'éther de méthoxyméthyle dérivé du cyclohex-2-én-1-ol, voir : Schlosser, M.; Bessard, Y. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5222–5229.

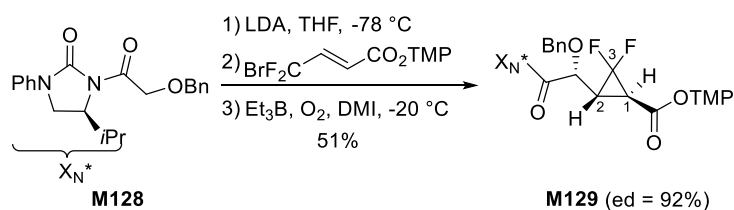
⁹⁸ Nowak, I.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8876–8883.

3.2.2 Utilisation d'auxiliaires chiraux

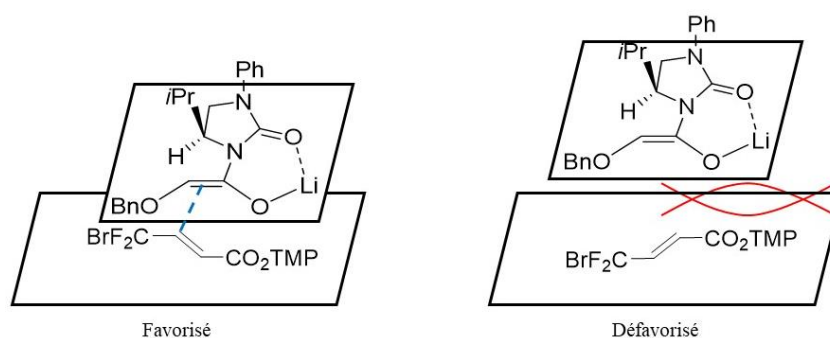
L'addition de nucléophile sur des accepteurs de Michael possédant un groupe CF₂Br, suivie d'une cyclisation, constitue une voie de synthèse de dérivés difluorocyclopropanecarboxyliques. Taguchi *et al.* ont décrit une version asymétrique de cette réaction en utilisant un nucléophile optiquement actif. Ainsi, l'énolate de lithium **M125** engendré à partir de l'imidazolidinone optiquement active **M124** (LDA, THF, -78 °C) a été additionné sur le γ -bromo- γ,γ -difluorocrotonate **M126**. Après cyclisation dans des conditions radicalaires (Et₃B, O₂, DMI, -20 °C), le difluorocyclopropane *trans* disubstitué **M127** majoritaire est formé avec un bon excès diastéréoisomérique (ed = 80%) (Schéma 47).⁹⁵ Notons que dans cette transformation, la configuration du centre C2 est contrôlée par l'imidazolidinone chirale alors que le contrôle de C1 résulte d'une cyclisation radicalaire diastéréosélective.



D'autres difluorocyclopropylesters optiquement actifs ont été synthétisés à partir d'autres imidazolidinones chirales en particulier une imidazolidinone dérivée de l'acide *ortho*-benzylglycolique **M128**. Un centre stéréogène adjacent au difluorocyclopropane est contrôlé, le difluorocyclopropane **M129** ayant été obtenu avec un excès diastéréomérique élevé de 92% (Schéma 48).

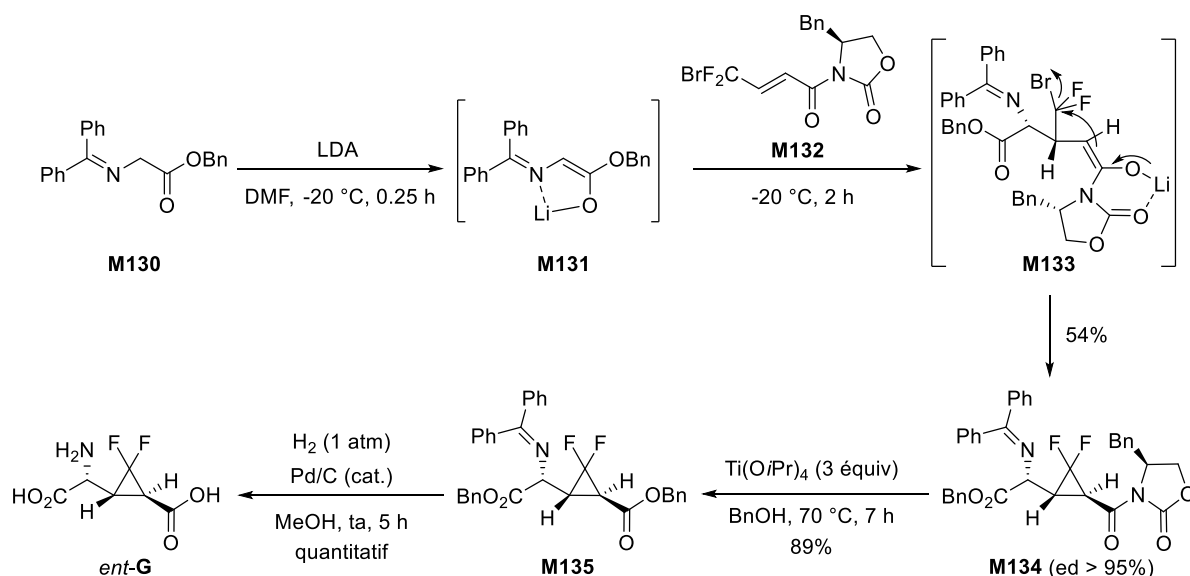


Les auteurs expliquent le contrôle du centre C2 en considérant l'approche du crotonate sur la face la plus dégagée de l'énolate de lithium chélaté (en *anti* du substituant de l'imidazolidinone chirale). De plus, l'addition se produirait préférentiellement sur la face *ré* de l'alcène afin de minimiser les interactions stériques entre l'ester de triméthylphényle et l'imidazolidinone (Figure 15). Signalons que les auteurs n'ont jamais décrit la coupure de l'auxiliaire chirale présent dans les composés **M127** et **M129**.



Une approche complémentaire, plus classique, a été développée en introduisant un auxiliaire chiral sur l'accepteur de Michael. L'imine **M130**, dérivée de la glycine, a été déprotonée par le LDA (DMF, -20 °C, 0.25 h) et l'énolate de lithium **M131** a été additionné à la *N*-(3-bromo-3,3-difluorocrotonyl)oxazolidinone chirale **M132**. Dans ces conditions, en présence de DMF comme solvant polaire, l'énolate de lithium intermédiaire **M133** subit directement une cyclisation 3-*exo*-tet pour conduire au difluorocyclopropane **M134** avec une excellente diastéréosélectivité (ed > 95%). A partir du composé **M134**, les auteurs ont pu synthétiser l'énantiomère d'un agoniste des récepteurs m-GluR2 du glutamate *ent-G* en réalisant la coupure de l'oxazolidinone chirale par alcoololyse avec BnOH en présence de Ti(OiPr)₄ suivie d'une hydrogénation pallado-catalysée pour couper les esters de benzyle, réduire l'imine et réaliser la coupure du groupe diphenylméthyle (Schéma 49).⁹⁹

⁹⁹ Shibuya, A.; Kurishita, M.; Ago, C.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 271–278.



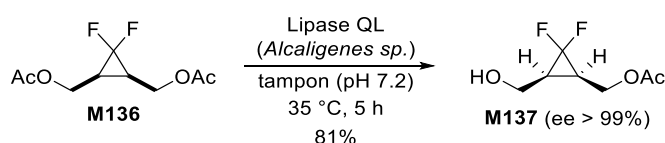
A notre connaissance, depuis les travaux rapportés par Taguchi *et al.*, aucune autre application de cette méthode ne semble avoir été décrite.

3.3 Réactions énantiosélectives

3.3.1 Désymétrisation enzymatique de difluorocyclopropanes méso

Jusque très récemment, les exemples de synthèses énantiosélectives de difluorocyclopropanes étaient limités à des désymétrisations enzymatiques de composés *méso*.

Itoh *et al.* ont montré que la Lipase QL (issue de la bactérie *Alcaligenes*) (tampon pH = 7.2, 35 °C, 5 h) permettait de réaliser la désymétrisation du diacétate *méso* **M136** par monohydrolyse pour mener à l'alcool **M137** avec un rendement de 81% et une pureté énantiomérique très élevée (ee > 99%) (Schéma 50).⁹³



3.3.2 Additions énantiosélectives cupro-catalysées sur des cyclopropènes

La première méthode de synthèse énantiosélective (non enzymatique) de difluorocyclopropanes n'a été rapportée que très récemment en 2020. Mikami *et al.* ont décrit la réduction énantiosélective d'aryl-*gem*-difluorocyclopropènes **M138** par hydrocupration en

utilisant le poly(hydrométhylsiloxane) (PMHS) comme réducteur, une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol %) et le ligand chiral WalPhos. Le phényldifluorocyclopropane **M139a** (60%) a été obtenu avec une pureté optique de 74%. La présence d'un atome de chlore ou d'un groupe carboéthoxy en *para* du groupe aromatique conduit à une augmentation des rendements et des excès énantiomériques pour les difluorocyclopropanes correspondants, respectivement **M139b** (89%) et **M139c** (80%). Une forte érosion de l'excès énantiomérique a été observée dans le cas de **M139d** lorsqu'un groupe *para*-nitrophényle est présent sur le cyclopropène (ee = 12%). Signalons que, le difluorocyclopropane **M139e** substitué par un groupe *para*-méthoxyphényle a été isolé avec un rendement faible (31%). Lorsque le substituant méthoxy du groupe aryle est positionné en *méta* ou en *ortho*, les difluorocyclopropanes **M139f** et **M139g** ont été obtenus avec de bons rendements (83% et 67%) et des puretés optiques plus élevées que pour **M139e** (ee > 70%). Des résultats très satisfaisants ont été obtenus pour la synthèse énantiosélective du difluorocyclopropylnaphtalène **M139h** (73%, ee = 86%) et la quinoléine **M139i** (80%, ee = 90%) (Schéma 51).¹⁰⁰

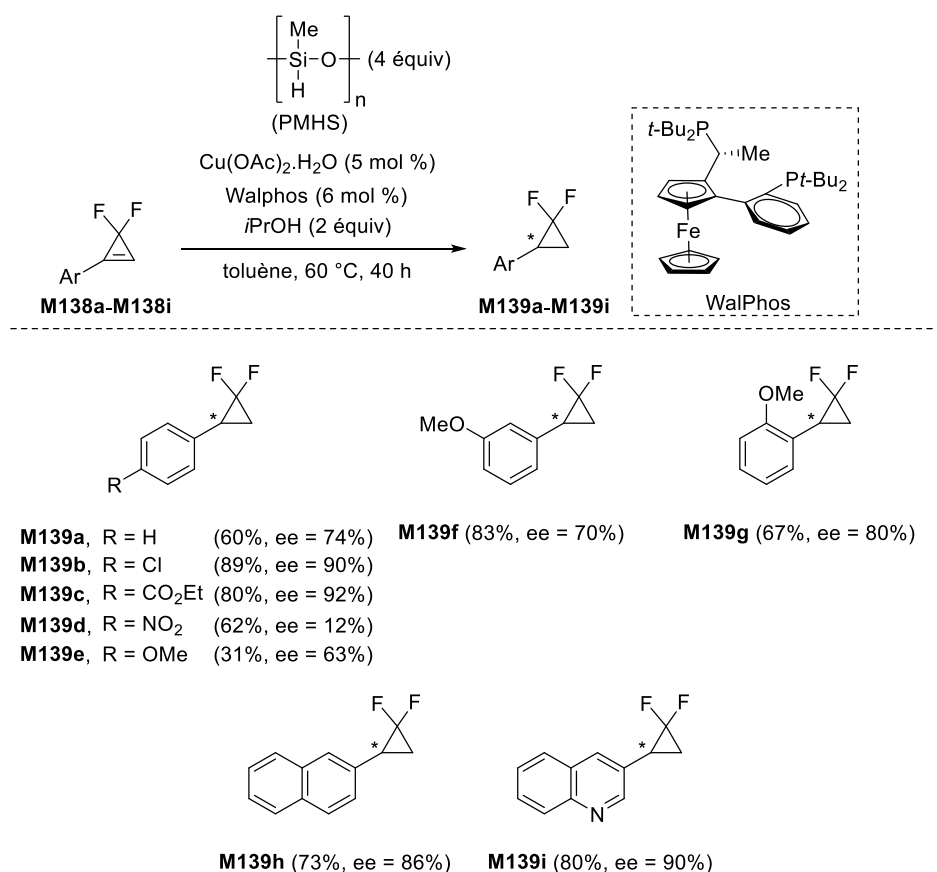


Schéma 51

¹⁰⁰ Sekine, K.; Ushiyama, A.; Endo, Y.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7916–7924.

Les auteurs ont également décrit d'autres réactions d'additions énantiosélectives cupro-catalysées en utilisant uniquement le difluorocyclopropène **M140**, substitué par le groupe 6-méthoxynapht-2-yle comme substrat. Ainsi, il est possible de réaliser l'hydroboration cupro-catalysée énantiosélective de **M140** en présence du ligand chiral (*R*)-DTBM-Segphos qui fournit le difluorocyclopropylboronate **M141** (71%, ee = 81%). Le substrat a aussi été engagé dans une carbozincation cupro-catalysée en présence du ligand chiral (*R*)-BTfM-Garphos pour obtenir le difluorocyclopropane **M142** (56%, ee = 61%) possédant un centre quaternaire (Schéma 52).¹⁰⁰

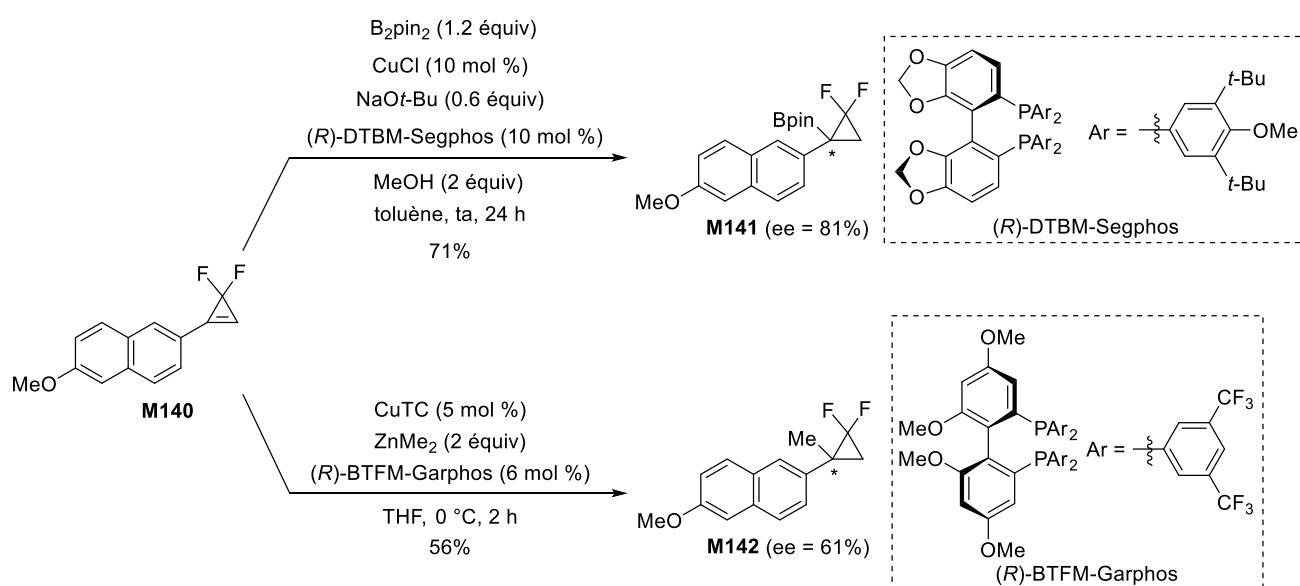


Schéma 52

Signalons que seuls des cyclopropènes substitués par un groupe (hétéro)aromatique ont été exclusivement utilisés comme substrats par les auteurs et que la configuration absolue des difluorocyclopropanes n'a pas été déterminée.

Ces résultats ont été publiés en mai 2020 alors que nous étions sur le point de soumettre un article pour la publication de nos propres travaux. Lorsque nous avons débuté nos recherches en 2017, aucune méthode de synthèse énantiosélective de *gem*-difluorocyclopropanes n'avait été décrite en dehors des exemples de désymétrisation de difluorocyclopropanes *méso* grâce à des réactions enzymatiques. La mise au point d'additions catalysées par les métaux de transition sur des difluorocyclopropènes nous a semblé constituer une approche intéressante pour accéder à des difluorocyclopropanes optiquement actifs. Cependant, les métaux de transition sont également connus pour catalyser des ouvertures de cycles de *gem*-difluorocyclopropanes et il est donc pertinent d'effectuer quelques rappels bibliographiques sur ces transformations.

4. Ouverture du cycle à trois chaînons des *gem*-difluorocyclopropanes

Comme nous l'avons mentionné précédemment dans ce chapitre, l'introduction de deux atomes de fluor géminaux sur un cyclopropane (en C3) induit une augmentation significative de la tension de cycle (*ca* + 14 kcal/mol) et un allongement de la liaison éloignée (« distale ») C1–C2. L'affaiblissement de la liaison C1–C2 rend les *gem*-difluorocyclopropanes plus prompts à subir des ouvertures de cycle, par rapport aux cyclopropanes non fluorés, et explique aussi la régiosélectivité observée au cours de certaines de ces transformations. Dans le contexte de nos travaux, nous nous focaliserons principalement sur les ouvertures de *gem*-difluorocyclopropanes induites par les métaux de transition.

En 1983, Isogai *et al.* ont observé que le *gem*-difluorocyclopropane **M16** subissait une hydrogénolyse en présence d'une quantité catalytique de PdO ou de nickel de Raney dans des conditions douces (MeOH, ta) pour conduire à des mélanges de produits contenant le *gem*-difluoroalcane **M143**, le monofluoroalcane **M144** et le 1-phénylpropane **M145** dans des proportions qui dépendent du catalyseur utilisé (Schéma 53).¹⁰¹

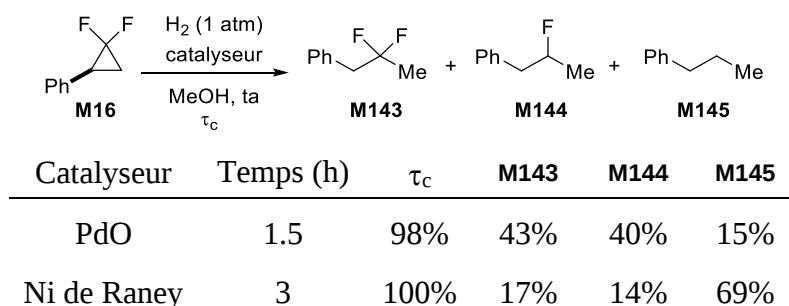


Schéma 53

Bessard et Schlosser ont montré que l'hydrogénolyse de *gem*-difluorocyclopropanes, avec ouverture de cycle et défluoruration, n'était pas limitée aux substrats possédant un groupe phényle. En effet, le *gem*-difluorocyclopropane *cis*-disubstitué **M146** est converti, de manière quasi quantitative, dans des conditions d'hydrogénation sous pression [H₂ (25 atm), Pd(10%)/C (10 mol %), pentane, 0.5 h] en un mélange de 3,3-difluoroheptane **M147**, de 3-fluoroheptane **M148** et d'heptane **M149**. Dans les mêmes conditions, le diastéréomère *trans* **M146'** s'est révélé beaucoup moins réactif (τ_c = 9%) que **M146** et a principalement fourni le

¹⁰¹ Isogai, K.; Nishizawa, N.; Saito, T.; Sakai, J.-I *Bull. Chem. Soc. Japan* **1983**, 56, 1555–1556.

3,3-difluoroheptane **M147** comme produit majoritaire. Cette différence de réactivité entre les diastéréomères **M146** et **M146'** pourrait être due à une interaction plus difficile entre le métal de transition et la liaison C1–C2 du cyclopropane *trans* **M146'** qu'avec celle de son isomère *cis* à cause de la gêne stérique créée par l'un ou l'autre des substituants (*n*-Pr ou Me) (Schéma 54).¹⁰²

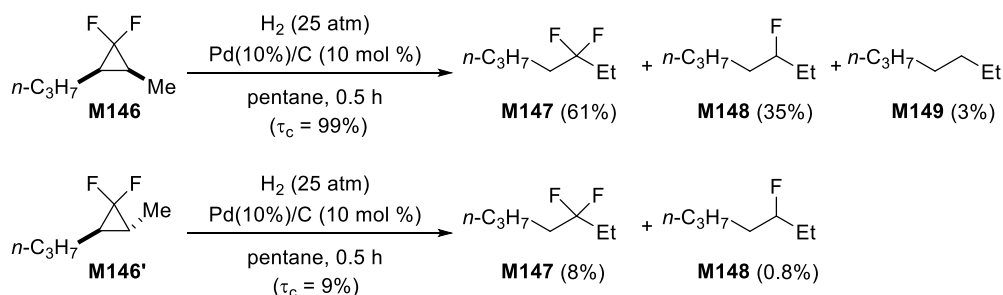


Schéma 54

Bien que les auteurs n'aient pas élucidé le mécanisme de l'hydrogénolyse de difluorocyclopropanes, cette transformation débiterait probablement par l'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C1–C2 pour fournir le palladacycle **M150**. Après métathèse de liaisons σ avec H₂ (adsorbé sur le catalyseur hétérogène), le *gem*-difluoroalcane **M151** serait obtenu. Le palladacycle **M150** pourrait subir une ouverture (par β-élimination d'un atome de fluor) pour former un complexe π-allylique de palladium **M152** ce qui mènerait, par réaction avec H₂, à une fluorooléfine de type **M153**. Signalons que des oléfines fluorées ont été parfois observées comme sous-produits lors de tentative de modulation de l'activité du catalyseur par des additifs (Et₃N).¹⁰¹ L'hydrogénation catalytique de **M153** expliquerait la formation du monofluoroalcane **M154**. L'alcane **M155** résulterait de l'hydrogénolyse de la liaison C(sp²)–F et de l'hydrogénation de l'alcène résultant (Schéma 55).¹⁰²

¹⁰² Bessard, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7323–7328.

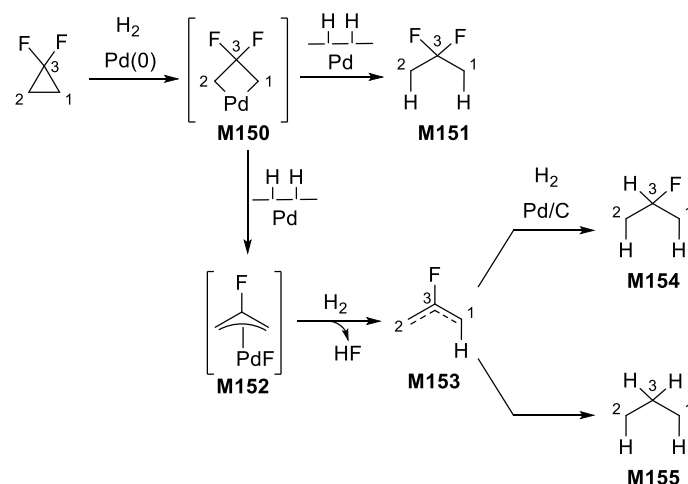


Schéma 55

La possibilité d'engendrer un complexe π -allylique de palladium à partir de *gem*-difluorocyclopropanes n'a été mise à profit qu'en 2015 par Fu *et al.* pour synthétiser des fluorooléfines diversement substituées. Le substrat **M139h** a été traité par des pro-nucléophiles en présence d'une base, d'une quantité catalytique de Pd(OCOCF₃)₂ (10 mol %) et du ligand *t*-BuXPhos (10 mol %). En utilisant une amine secondaire, un phénol, un acide carboxylique et le phénylcycloacétate d'éthyle comme pro-nucléophiles, les fluorooléfines **M157** (88%), **M158** (93%), **M159** (63%) et **M160** (97%) ont été isolées avec de bons rendements. Ces composés résultent de l'addition du nucléophile engendré, *in situ*, sur le complexe π -allylique intermédiaire **M156** (Schéma 56).¹⁰³

¹⁰³ Xu, J.; Ahmed, E.-A. M. A.; Xiao, B.; Lu, Q.-Q.; Wang, Y.-L.; Yu, C.-G.; Fu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8231–8235.

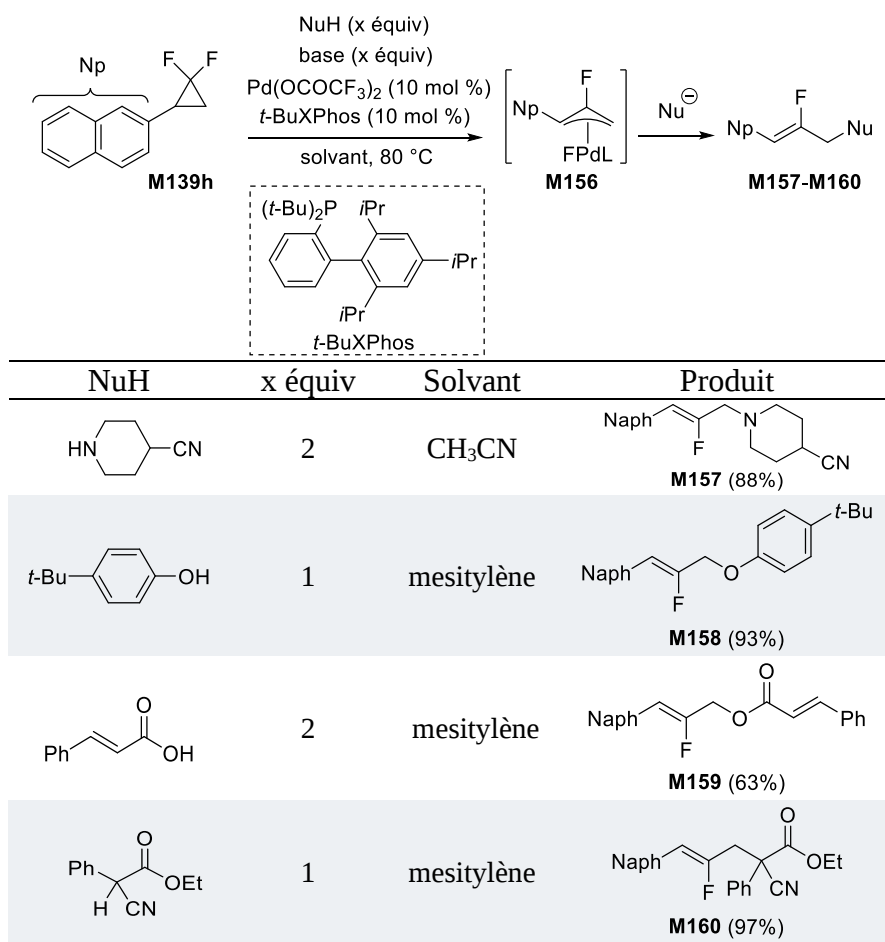


Schéma 56

Récemment, des couplages entre des *gem*-difluorocyclopropanes et des acides boroniques ont été mis au point, selon le même principe (*via* le complexe π -allylique **M156**) comme l'illustre la formation de la fluorooléfine **M161** (72%) à partir de **M139h** et de l'acide 4-chlorophénylboronique (Schéma 57).¹⁰⁴

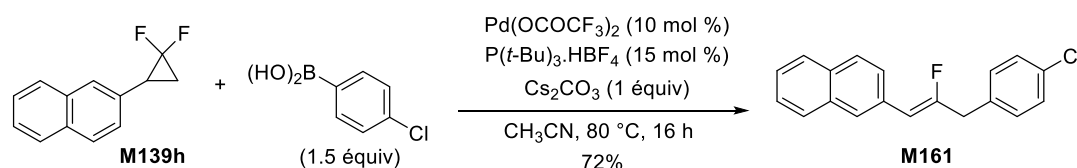


Schéma 57

Signalons que l'isomérisation de *gem*-difluorocyclopropanes en fluorooléfines catalysée par un complexe de nickel(II) en présence du complexe Me₂NH.BH₃ comme réducteur a été décrite par Gade *et al.*¹⁰⁵

¹⁰⁴ Ahmed, E.-A. M. A.; Suliman, A. M. Y.; Gong, T.-J.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5645–5649.

¹⁰⁵ Wenz, J.; Rettenmeier, C. A.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 202–205.

La formation de fluorooléfines à partir de *gem*-difluorocyclopropanes semble *a priori* indiquer l'incompatibilité de ces substrats avec des complexes de métaux de transition réducteurs, en particulier le palladium(0). Cependant, quelques exemples de couplages croisés entre un bromure aromatique possédant un cyclopropane trifluoré ont été décrits en 2018 par O'Hagan *et al.* Le couplage de Sonogashira entre le 4-propylphénylacétylène et le substrat **M162** dans des conditions classiques (pallado- et cuprocatalysées) a fourni l'alcyne disubstitué **M163** (76%) et le cycle à trois chaînons n'a pas été affecté. Une amination de Hartwig-Buchwald appliquée à **M162** avec la morpholine a aussi conduit à l'amine aromatique **M164** avec un excellent rendement (93%) (Schéma 58).¹⁰⁶

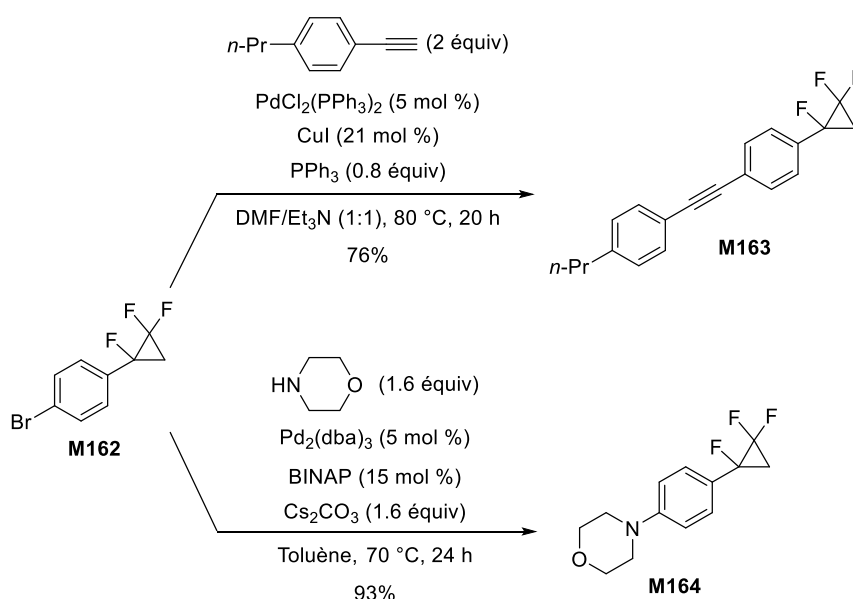


Schéma 58

L'ouverture de *gem*-difluorocyclopropanes a été observée dans bien d'autres transformations que celles utilisant des métaux de transition comme catalyseurs. Ces réactions ne sont pas nécessairement spécifiques des difluorocyclopropanes mais la présence des deux atomes de fluor les rend plus facilement réalisables dans des conditions douces et peut permettre de contrôler la régiosélectivité. Par souci de concision, nous avons rassemblé dans un tableau quelques transformations illustrant la réactivité des difluorocyclopropanes (Tableau 4).

L'isomérisation des vinylcyclopropanes en cyclopentènes est une transformation qui nécessite, en l'absence d'un catalyseur, des températures extrêmement élevées (300-500 °C).¹⁰⁷

¹⁰⁶ Thomson, C. J.; Zhang, Q.; Al-Maharik, N.; Buehl, M.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8415–8418.

¹⁰⁷ (a) Neureiter, N. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 2044–2046; (b) Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1197–1212.

Le réarrangement du difluorocyclopropane **M165** en difluorocyclopentène **M167** (99%) s'effectue dans des conditions particulièrement douces (toluène, 100 °C), *via* le diradical intermédiaire **M166**, la rupture homolytique de la liaison C1–C2 étant favorisée par les deux atomes de fluor (Tableau 4, entrée 1).¹⁰⁸ L'ouverture de radicaux cyclopropylméthyle est aussi une réaction classique en chimie radicalaire.¹⁰⁹ L'allylation radicalaire du (bromométhyl)difluorocyclopropane **M168** a conduit au diène 1,6 **M170** (80%), possédant une unité *gem*-difluorométhylène, qui résulte d'une ouverture régiosélective du cyclopropylradical intermédiaire **M169** suivi de l'addition du radical engendré sur l'allyltributylstannane (Tableau 4, entrée 2).¹¹⁰ La formation de polymères comportant des unités CF₂ **M172** a été réalisée à partir du vinyldifluorocyclopropane **M171** par polymérisation radicalaire (Tableau 4, entrée 3).¹¹¹ L'ouverture du cycle à trois chaînons peut aussi être déclenchée par un carbocation en α du cycle à trois chaînons comme l'illustre la transformation du cétal **M173** en fluorofurane **M175** (47%) *via* le cation intermédiaire **M174** (Tableau 4, entrée 4).¹¹² La formation d'une charge négative par déprotonation en α du cycle grâce à la présence d'un groupe électroattracteur (CN) dans le substrat **M176** provoque également l'ouverture électrocyclique du cyclopropane et permet d'accéder au fluorodiène **M178** (48%) *via* l'intermédiaire **M177** (Tableau 4, entrée 5).¹¹³ Récemment, notre laboratoire a décrit la synthèse stéréosélective de fluorodiénals à partir d'aldéhydes tels que **M179**. Le traitement par la tétraméthylguanidine a conduit au (*E,E*)-fluorodiénal **M180** (91%) (Tableau 4, entrée 6).⁵⁴

¹⁰⁸ (a) Orr, D.; Percy, J. M.; Tuttle, T.; Kennedy, A. R.; Harrison, Z. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14305–14316; (b) Orr, D.; Percy, J. M.; Harrison, Z. A. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6369–6380.

¹⁰⁹ Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347–359.

¹¹⁰ Masuhara, Y.; Tanaka, T.; Takenaka, H.; Hayase, S.; Nokami, T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5440–5449.

¹¹¹ Feast, W. J.; Gimeno, M.; Kenwright, A. M. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4076–4080.

¹¹² Xu, W.; Chen, Q.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1151–1156.

¹¹³ Kobayashi, Y.; Morikawa, T.; Yoshizawa, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5297–5300.

Entrée	Transformation	Ref
1	M165 $\xrightarrow[100\text{ }^{\circ}\text{C}, 17\text{ h}]{\text{toluène}}$ M166 $\rightarrow$ M167 (99%)	108
2	M168 $\xrightarrow[benzene, 80\text{ }^{\circ}\text{C}, 12\text{ h}]{\text{SnBu}_3 (8\text{ équiv}), \text{AIBN} (10\text{ mol } \%)}$ M169 $\rightarrow$ M170 (80%)	110
3	M171 $\xrightarrow[50\text{ }^{\circ}\text{C}, 5\text{ j}]{\text{AIBN} (0.75\text{ mol } \%)}$ $\rightarrow$ M172 (15%)	111
4	M173 $\xrightarrow[dioxane, 110\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{HO}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{H}}$ M174 $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$ M175 (47%)	112
5	M176 $\xrightarrow[THF, -78\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{LDA}}$ M177 $\rightarrow$ M178 (48%) (E,E / E,Z > 95:5)	113
6	M179 $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2 (1.2\text{ équiv})}$ $\rightarrow$ M180 (91%) (E,E/E,Z = 96:4)	54

Tableau 4

5. Bilan et Objectif

La synthèse de difluorocyclopropanes peut être réalisée par différentes méthodes mais la cycloaddition (2+1) entre des alcènes et le difluorocarbène reste de loin la plus utilisée et la plus efficace pour accéder à cette classe de composés. La synthèse de difluorocyclopropanes peut aussi être réalisée par addition de Michael d'énolates de lithium sur des bromodifluorocrotonates suivie d'une cyclisation dans des conditions radicalaires. Quelques exemples d'addition sur des (alkylidène)difluorocyclopropanes ont été également décrits mais le champ d'application des méthodes n'a été illustré qu'avec un nombre restreint d'exemples.

Les *gem*-difluorocyclopropènes constituent des précurseurs intéressants de difluorocyclopropanes comme l'illustre la réduction conjuguée de cyclopropénylcétones ainsi que l'hydroboration de difluorocyclopropènes.

Malgré l'intérêt croissant suscité par les *gem*-difluorocyclopropanes en chimie médicinale, force est de constater que très peu de méthodes permettant d'accéder à cette classe de composés sous forme énantio-enrichie ont été développées. Lorsque nous avons débuté nos travaux, les outils disponibles pour la synthèse asymétrique reposaient sur :

- Des difluorocyclopropanations diastéréosélectives d'alcènes chiraux (possédant des centres stéréogènes) optiquement enrichis,
- L'utilisation d'auxiliaires chiraux greffés sur le nucléophile (énolate) ou l'acide bromodifluorocrotonique pour contrôler les centres stéréogènes des difluorocyclopropanes *trans* issus de la séquence addition de Michael/cyclisation,
- Des réactions biocatalytiques utilisant des enzymes pour le dédoublement de difluorocyclopropanes racémiques ou la désymétrisation de composés *méso*.

Pour notre part, nous avons envisagé de développer une version énantiosélective de la transformation la plus simple que l'on puisse envisager à partir de cyclopropènes disubstitués pour accéder à des difluorocyclopropanes, à savoir l'hydrogénation de la double liaison de *gem*-difluorocyclopropènes. Plusieurs défis devaient être relevés, en effet, l'hydrogénation de 3,3-difluorocyclopropènes ne peut pas être facilement réalisée en présence de métaux de transition tels que le palladium ou le nickel car elle conduit à l'hydrogénéolyse du cycle à trois chaînons et à celle des liaisons C–F. De plus, si la réactivité des difluorocyclopropènes dans des processus métallo-catalysés n'a pas fait l'objet de travaux jusque très récemment,^{84,100} il est connu que les cyclopropènes engendrent facilement des complexes métalliques de vinylcarbènes en présence de métaux électrophiles.¹¹⁴ Afin d'accéder à des difluorocyclopropanes fonctionnalisés, nous nous sommes intéressés à la réactivité de *gem*-difluorocyclopropènes dont la double liaison est conjuguée à un groupe carbonyle électroattracteur. Notre objectif a été de développer l'hydrogénation (formelle) catalytique énantiosélective de la double liaison des acyl difluorocyclopropènes **T** éventuellement *via* un

¹¹⁴ (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179; (b) Archambeau, A.; Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1021–1031; (c) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 717–734; (d) Binger, P.; Büch, H. M. Cyclopropenes and Methylenecyclopropanes as Multifunctional Reagents in Transition Metal Catalyzed Reactions. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77–151.

processus de réduction conjuguée, pour accéder aux difluorocyclopropanes fonctionnalisés **U** et contrôler la configuration des centres créés (Schéma 59).

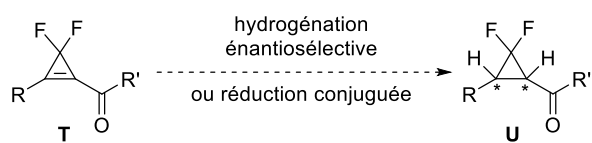


Schéma 59

Chapitre 2: Synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes énantio-enrichis

Afin de développer une nouvelle méthode de réduction énantiosélective de *gem*-difluorocyclopropènes, il nous fallait sélectionner un système catalytique, des conditions opératoires et des substrats appropriés pour réaliser notre étude.

1. Choix du système catalytique et des substrats

Si la réduction conjuguée de *gem*-difluorocyclopropényl cétones par transfert d'hydrogène à partir d'un ester de Hantzsch a été décrite par Dolbier *et al.*,^{86b} aucune méthode de réduction énantiosélective de *gem*-difluorocyclopropènes conjugués à un groupe carbonyle n'avait été décrite lorsque nous avons débuté nos travaux.

Une étude de la bibliographie pour des substrats possédant une structure similaire, à savoir des dérivés carbonylés cyclopropéniques, a donc été entreprise. Un seul exemple, décrit dans un brevet japonais, a été recensé, celui-ci décrit la réduction énantiosélective de l'acide *gem*-diméthylcyclopropane carboxylique **M181**. Il s'agit d'une hydrogénation sous pression de H₂ (48 atm) en présence d'un complexe de rhodium(I) engendré à partir de [Rh(COD)Cl]₂ (0.25 mol %), AgBF₄ (0.5 mol %), d'une diphosphine chirale **M182** (0.625 mol %) et de triéthylamine (5 mol %) (MeOH, ta, 66 h, autoclave). L'acide diméthylcyclopropane carboxylique **M183** a été obtenu avec un rendement de 98%, sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* (issu d'une addition *syn* de H₂) avec un excès énantiomérique de 94%. La configuration absolue de l'acide **M183** n'a cependant pas été déterminée par l'auteur (Schéma 60).¹¹⁵

¹¹⁵ Kawamura, N. (Jpn. Kokai Tokkyo Koho) JP 08073400 A2 1996.

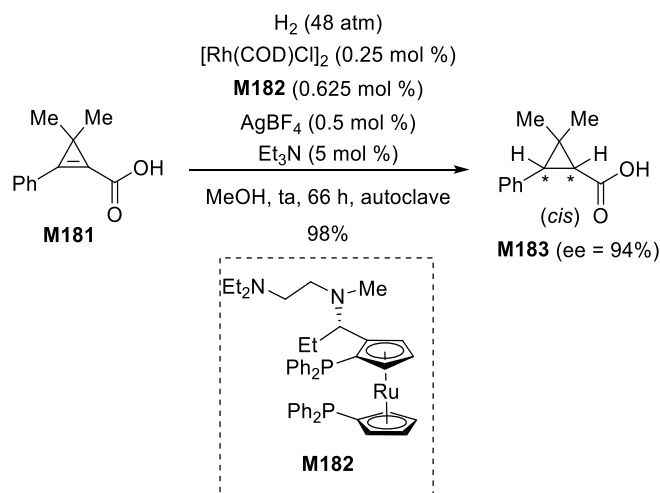


Schéma 60

A notre connaissance, le champ d'application de cette transformation n'a cependant pas été rapporté. Il convient de préciser que les cyclopropènes, dont la double liaison est conjuguée à un groupe carbonyle, sont généralement des composés instables. En effet, de par leur tension de cycle élevée, ces composés carbonylés constituent d'excellents accepteurs de Michael.¹¹⁶ Des cyclopropényl cétones trisubstituées ont pu être engendrées *in situ* par oxydation des alcools secondaires correspondants et engagées dans des cycloadditions [4+2] de manière monotope.¹¹⁷ En revanche, les cyclopropènes tétrasubstitués conjugués à un groupe carbonyle sont des composés stables. Ces dernières années, notre laboratoire a développé différentes transformations fonctionnelles catalysées par des métaux de transition, impliquant des dérivés de cyclopropénylcarbinols comme substrats.¹¹⁸

Pour accéder à des cyclopropénylcarbinols optiquement enrichis, la réduction énantiosélective de cyclopropényl cétones tétrasubstituées avait été envisagée. Ainsi, la réduction de la *gem*-diméthylcyclopropényl cétone **M184** a été réalisée grâce à un transfert d'hydrogène catalysé par le complexe (*R,R*)-[**Ru**]-I (5 mol %) en utilisant l'isopropanol comme donneur [*i*PrOH/ CH_2Cl_2 (10:1), ta, 1 h]. Dans ces conditions, similaires à celles décrites par

¹¹⁶ (a) Dietrich-Buchecker, C.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1977**, 33, 751–755; (b) Smith, N. J.; Rohlfing, K.; Sawicki, L. A.; Kharkar, P. M.; Boyd, S. J.; Kloxin, A. M.; Fox, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2164–2169.

¹¹⁷ Fisher, L. A.; Smith, N. J.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3342–3348.

¹¹⁸ (a) Archambeau, A.; Miège, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1021–1031; (b) Archambeau, A.; Nguyen, D.-V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 6100–6110; (c) Hiault, F.; Archambeau, A.; Miegé, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synthesis* **2016**, 48, 3165–3174; (d) Alexis Archambeau, thèse de Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie soutenue le 31 octobre 2013

Noyori *et al.* pour la réduction de cétones α,β -acétyléniques ou aromatiques,¹¹⁹ le *gem*-diméthylcyclopropénylcarbinol **M185** a été obtenu avec un rendement de 80% et un excès énantiomérique de 72% (configuration absolue non déterminée) (Schéma 61).^{118d}

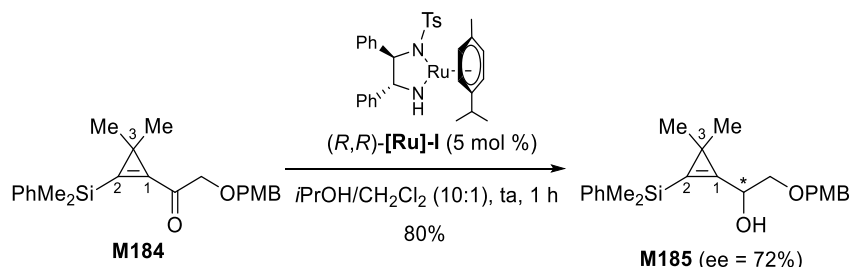


Schéma 61

Dans les mêmes conditions que précédemment, la cétone **M186** substituée en position C2 sur le cyclopropène par un groupe méthyle a conduit à la cyclopropyl cétone **M187** (83%) sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* possédant un excès énantiomérique élevé de 94%. Signalons que la configuration absolue de **M187** n'a pas non plus été déterminée (Schéma 62).

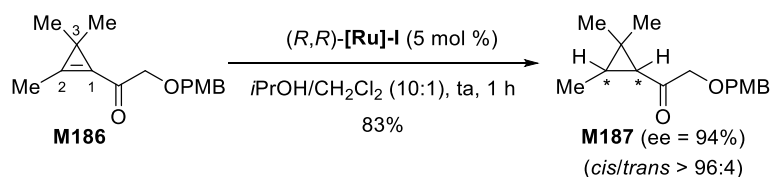


Schéma 62

Ainsi, le remplacement du groupe phényldiméthylsilyl en C2 (substrat **M184**) par un méthyle a donné lieu à un changement total de chimiosélectivité en faveur d'un transfert d'hydrogène sur la double liaison du substrat **M186** (réduction conjuguée). La réduction de l'ester cyclopropénique **M188**, dans des conditions similaires a fourni l'ester cyclopropanique **M189** (*cis/trans* > 96:4) avec un rendement quantitatif et une pureté optique élevée (ee = 98%). Cependant, aucune réaction n'a été observée dans le cas de l'ester cyclopropénique **M190**, possédant en C2 une chaîne 3-benzyloxypropyle, plus encombrante qu'un groupe méthyle. L'augmentation de la charge catalytique en complexe (R,R)-[Ru]-I (20 mol %) et un chauffage

¹¹⁹ (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563; (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522; (c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917; (d) Matsumara, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739; (e) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.

au reflux n'ont pas non plus permis de détecter la formation de l'ester cyclopropanique **M191** (aucune conversion du substrat ne se produit) (Schéma 63).

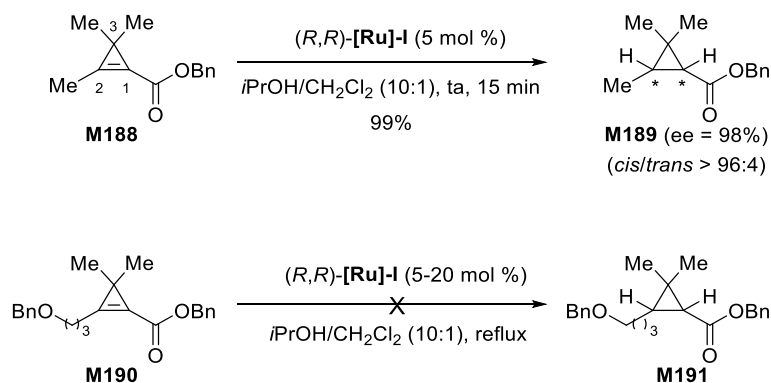


Schéma 63

Bien qu'il semble possible de réaliser la réduction énantiosélective de la double liaison C=C de cyclopropènes accepteurs de Michael (cétones, esters) par un transfert d'hydrogène catalysé par le complexe de Noyori (R,R) -[Ru]-I, les travaux antérieurs réalisés au laboratoire ont montré que le champ d'application était limité à des substrats substitués en C2 par un méthyle, du moins dans les conditions testées.

Le système catalytique mis au point par Noyori *et al.* est habituellement employé pour réaliser la réduction de cétones aromatiques ou de cétones α,β -acétyléniques.¹¹⁹ La réaction utilise des complexes de type $(\eta^6\text{-arène})\text{ruthénium(II)}$ associés à des dérivés mono *N*-sulfonylés de la 1,2-diphényléthylenediamine (DPEN) en présence d'un donneur d'hydrogène pouvant être l'isopropanol ou plus généralement l'azéotrope $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ (5:2) (TEAF).

Dans le cas de la réduction d'ynones **M192** par transfert d'hydrogène, catalysé par le complexe (S,S) -[Ru]-I, la réaction débute par la déshydrogénation de l'isopropanol, *via* un état de transition cyclique à six centres (**ET1**), pour fournir l'hydruide de ruthénium chiral (S,S) -[Ru]-II (complexe à 18 électrons) et de l'acétone comme sous-produit. Un transfert d'hydruide prend alors place du complexe (S,S) -[Ru]-II vers l'ynone **M192**, *via* les états de transitions cycliques **ET2** et **ET3** dans lesquels le proton axial porté par le groupe amino établit une liaison hydrogène avec le groupe carbonyle pour conduire, respectivement, aux alcools énantiomères **M193** (majoritaire) et *ent*-**M193**. Des calculs théoriques suggèrent que l'excellente énantiosélectivité observée lors de ce transfert d'hydrogène serait due à une interaction CH/π stabilisante dans l'état de transition **ET2** entre une liaison CH du ligand arène,

appauvri en électrons par complexation du métal, et les électrons π de l'alcyne pour mener préférentiellement à l'alcool **M193** (Schéma 64).¹²⁰

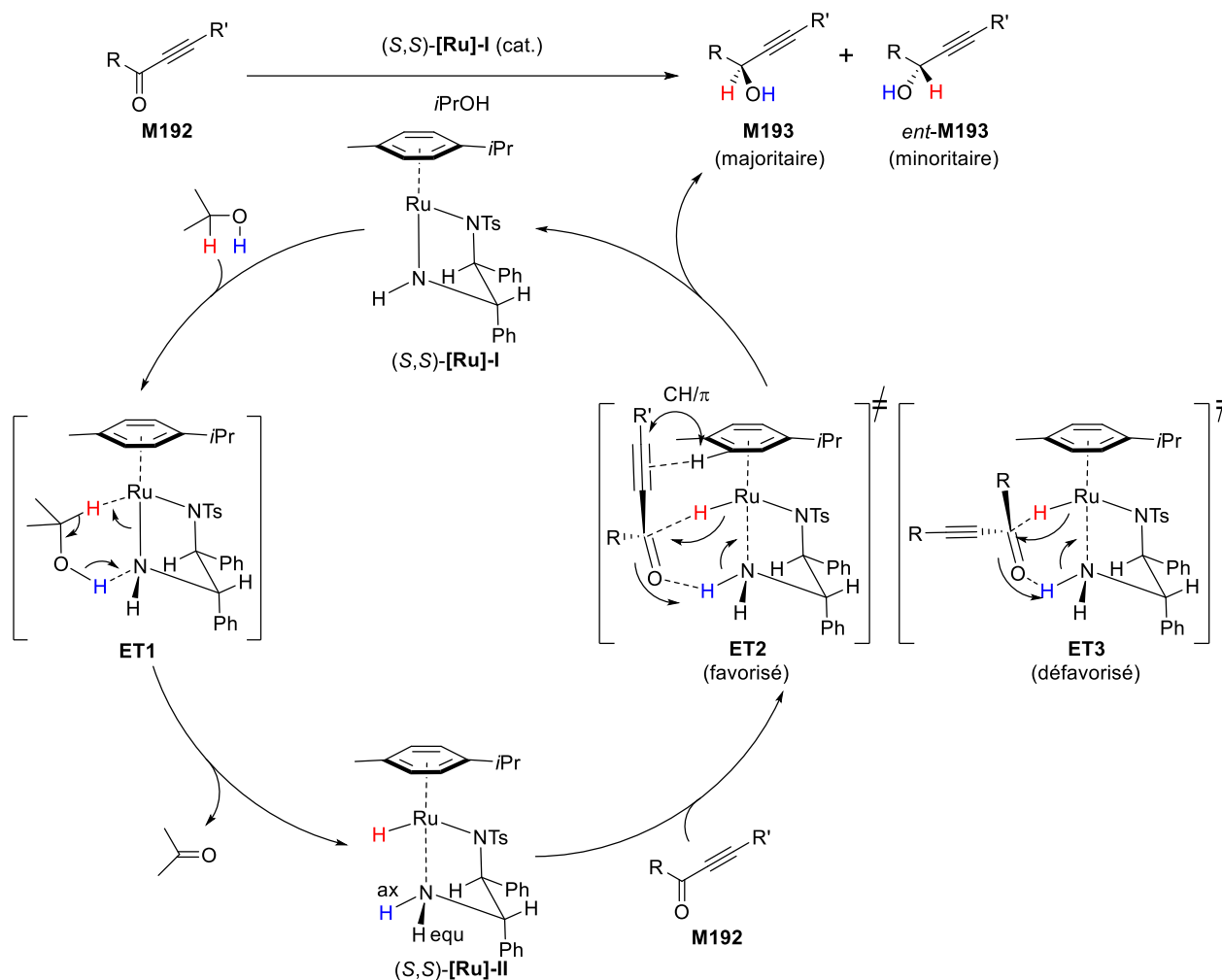


Schéma 64

Quelques exemples de réductions de doubles liaisons $C=C$ appauvries en électrons ont été aussi rapportés en utilisant le système catalytique de Noyori *et al.*

Deng *et al.* ont étudié la réduction conjuguée d'accepteurs de Michael diversement substitués **M194** par transfert d'hydrogène à partir du mélange TEAF en présence du catalyseur achiral **M195** (0.5 mol %) (CH_2Cl_2 , 30 °C). Si la réduction conjuguée du β -nitrostyrène a bien mené au produit **M196a** (89%), le cinnamate de méthyle s'est révélé inerte et n'a pas conduit à l'ester **M196b**. En revanche, la double liaison du (benzylidène)malonate de diméthyle, activée par deux fonctions ester, a pu être réduite pour accéder au malonate substitué **M196c** (99%).

¹²⁰ (a) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2818–2821; (b) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1466–1478.

Cependant, la réduction d'accepteurs de Michael possédant un atome de carbone β,β -disubstitué ne fonctionne que lorsque la double liaison est activée par deux groupes cyano comme l'illustre la formation de **M196e** (93%) alors que **M196d** n'est pas formé dans les mêmes conditions (Schéma 65).¹²¹

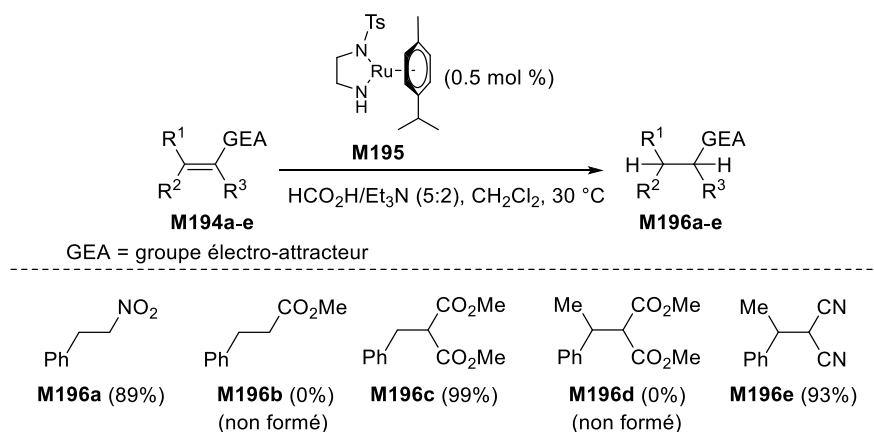


Schéma 65

Une version énantiosélective de la réduction conjuguée d'(alkylidène)malonitriles β,β -disubstitués par transfert d'hydrogène catalytique dans les conditions de Noyori a été ensuite développée. Le catalyseur **M197**, dans lequel la diamine chirale est *N*-monosubstituée par un groupe 2,4,6-triéthylphénylsulfonyl, qui est le ligand du (*p*-cymène)ruthénium(II), a conduit aux meilleurs résultats. Le dinitrile **M199a** substitué par deux groupes alkyle (Me, *i*Pr) en β a été obtenu avec un bon rendement (95%) mais avec une pureté optique faible (ee = 27%). La présence d'un substituant aromatique en β contribue à améliorer l'induction asymétrique comme le montre la formation de **M199b**. La réduction de l'(indanylidène)malonitrile **M198c** a fourni **M199c** (ee = 58%) avec un rendement faible (37%) qui s'explique par la formation d'un sous-produit secondaire issu d'une addition 1,4 de **M199c** sur **M198c**. Cette réaction parasite n'a pas été observée dans le cas des substrats **M198d** et **M198e** possédant un cycle à six chaînons, qui ont fourni les dinitriles **M199d** (98%) et **M199e** (95%) possédant des excès énantiomériques élevés (respectivement, ee = 85% et 89%) (Schéma 66).¹²²

¹²¹ Xue, D.; Chen, Y.-C.; Cui, X.; Wang, Q.-W.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3584–3591.

¹²² Chen, Y.-C.; Xue, D.; Deng, J.-G.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1555–1558.

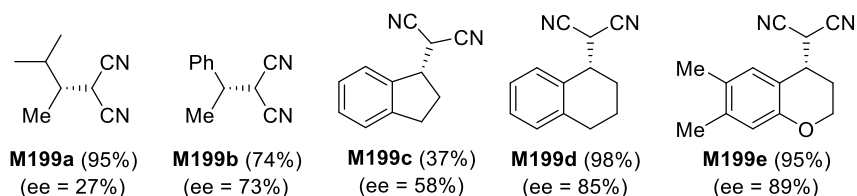
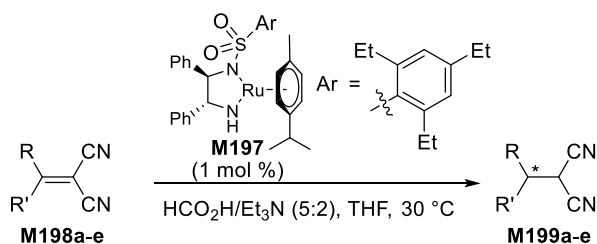


Schéma 66

Alors que le cinnamate de méthyle ($\text{PhCH=CHCO}_2\text{Me}$) est inerte en présence du mélange TEAF et du complexe de ruthénium(II) **M195** (possédant un ligand achiral), la benzalacétone **M200** a fourni un mélange de la cétone **M201**, de l'alcool **M202** et de l'alcool allylique **M203** dans un rapport $\text{M201}/\text{M202}/\text{M203} = 40:24:36$. L'alcool allylique **M203** et la cétone **M201** résultent respectivement d'une réduction 1,2 et 1,4 de la benzalacétone alors que **M202** est formé exclusivement à partir de **M201** par réduction du groupe carbonyle (et non pas par hydrogénation de la double liaison de **M203**). Deng *et al.* ont pu augmenter la sélectivité en faveur de la cétone en utilisant le complexe de rhodium(III) **M204** comme catalyseur, le formiate de sodium comme réducteur et en opérant dans l'eau comme solvant (60 °C, 10 min) (Schéma 67).¹²³

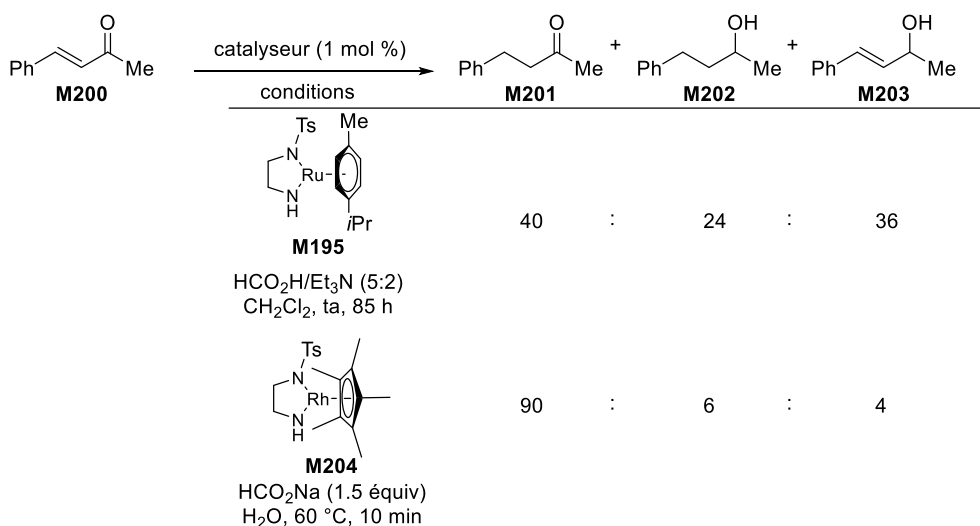


Schéma 67

¹²³ Li, X.; Li, L.; Tang, Y.; Zhong, L.; Cun, L.; Zhu, J.; Liao, J.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2981–2988.

Par souci de concision, nous n'avons pas souhaité consacrer une partie bibliographique plus détaillée à la réduction par transfert d'hydrogène d'oléfines appauvries en électrons. Signalons qu'il est possible d'enchaîner des réductions de groupes C=C et C=O sur des substrats polyfonctionnalisés comme l'illustre la transformation de la 3-formylchromone **M205** en *cis*-3-(hydroxyméthyl)chroman-4-ol **M206** (84%, ee > 99%) catalysée par le complexe de rhodium(III) **M207** (0.5 mol %) en présence de TEAF (CH₂Cl₂, 30 °C, 65 h).¹²⁴ Cette transformation débute par la réduction de la fonction aldéhyde en **M208** qui à son tour subit une réduction conjuguée pour fournir la chromanone **M209** racémique. La réduction du groupe carbonyle de **M209** met alors en jeu un dédoublement cinétique dynamique¹²⁵ (via l'énol intermédiaire **M210**) et mène à **M206** avec un excellent contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité (Schéma 68).

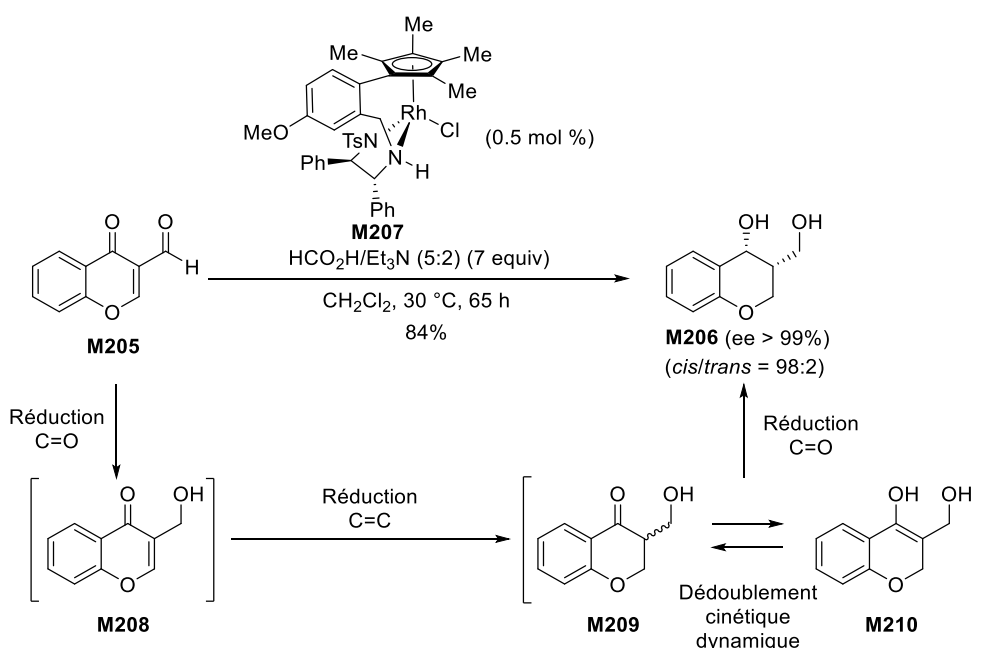


Schéma 68

La réduction de doubles liaisons appauvries en électrons peut être réalisée par transfert d'hydrogène catalysé par des complexes de type (η^6 -arène)ruthénium(II) possédant une diamine monosulfonylée comme ligand. L'activation par un groupe (NO₂) ou deux groupes électroattracteurs (CO₂R, CN) est requise et la réaction est sensible à l'encombrement stérique au niveau de l'atome de carbone en β de la double liaison. Dans le cas des cétones

¹²⁴ He, B.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3276–3280.

¹²⁵ (a) Zhao, D.; Beiring, B.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8454–8458; (b) Echevarria, P.-G.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Synthesis* **2016**, 48, 2523–2539; (c) Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 2754–2771.

α,β -insaturées, la réduction conjuguée peut entrer en compétition avec la réduction du groupe carbonyle (réduction 1,2). Nous avons envisagé d'utiliser le système catalytique de Noyori pour réaliser la réduction énantiosélective de la double liaison d'esters *gem*-difluorocyclopropène carboxyliques **W** en *gem*-difluorocyclopropanes **X**. Bien que les esters α,β -insaturés soient inertes dans ces conditions, la réduction des substrats **W** devrait s'accompagner d'une diminution importante de la tension de cycle, ce qui pourrait constituer la force motrice de la réaction. La présence d'une fonction ester, à la différence d'une fonction cétone, nous permettrait de nous affranchir des problèmes de chimiosélectivité. La présence des deux atomes de fluor en C3 induirait une gêne stérique moindre par rapport à deux groupes alkyle. Au lieu de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ (5:2) comme donneur d'hydrogène, nous avons sélectionné l'isopropanol afin d'opérer dans des conditions neutres (Schéma 69).

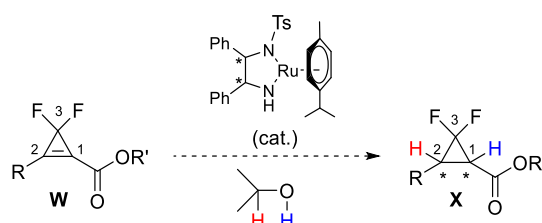


Schéma 69

2. Réduction énantiosélective d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques

2.1 Préparation des substrats

Les esters *gem*-difluorocyclopropéniques **W** seraient synthétisés par difluorocyclopropénation des esters α,β -acétyléniques **V** qui peuvent être préparés :

- A partir d'acides α,β -acétyléniques (Schéma 70, *voie a*) commerciaux ou issus de la carboxylation d'acétylures de lithium.
- Par carboalcoxylation d'acétylures de lithium (condensation avec un chloroformiate) (Schéma 70, *voie b*). Les acétylures de lithium peuvent être eux-mêmes engendrés par déprotonation d'alcynes terminaux ou à partir de *gem*-dibromooléfines par réaction de Corey-Fuchs.¹²⁶

¹²⁶ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3169–3172.

- A partir de propiolates par réaction avec une espèce électrophile (E^+) ou grâce à un couplage pallado-catalysé avec un halogénure d'aryle (Schéma 70, voie c).

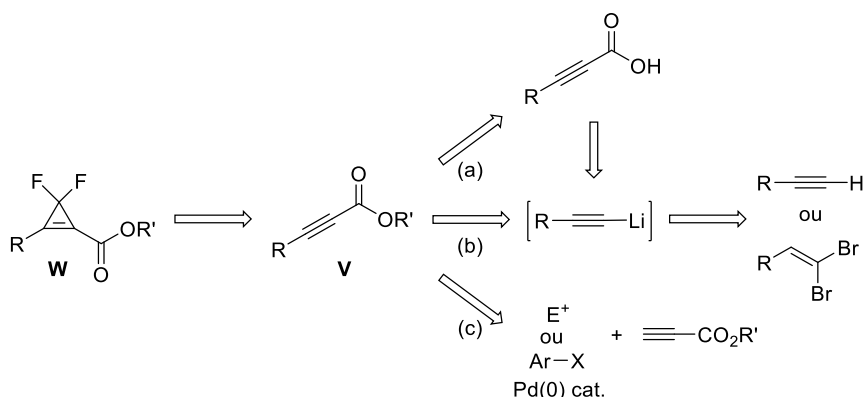


Schéma 70

La préparation d'esters α,β -acétyléniques **V** diversement substitués a d'abord été entreprise.

2.1.1 Préparation des esters α,β -acétyléniques **V**

2.1.1.1 *Préparation à partir d'acides α,β -acétyléniques commerciaux*

Trois esters différents ont été synthétisés à partir de l'acide phénylpropiolique **1** commercial. Le traitement de l'acide **1** par l'iodométhane en présence de K_2CO_3 (DMF, ta, 15 h) a fourni l'ester de méthyle **2** (98%). L'ester de benzyle **3** a été préparé par couplage de l'acide **1** avec l'alcool benzylique en présence de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1 équiv) et de DMAP (10 mol %) (CH_2Cl_2 , ta, 16 h) avec un rendement de 85%. L'addition de l'acide **1** sur l'isobutène gazeux catalysée par une résine, l'Amberlyst®-15 (CH_2Cl_2 , ta, 17 h), a fourni l'ester de *tert*-butyle **4** (82%) (Schéma 71).

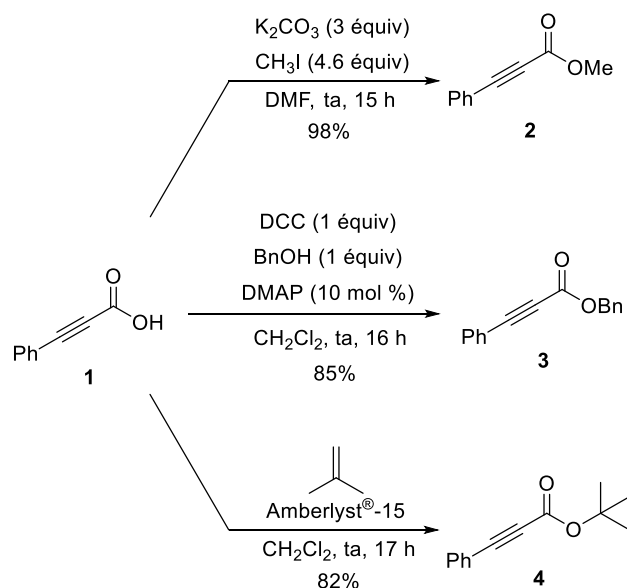


Schéma 71

L'acide 2-butynoïque **5**, commercial, a été transformé en ester de benzyle **6** (92%) par condensation avec le bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 (DMF, ta, 24 h) (Schéma 72).

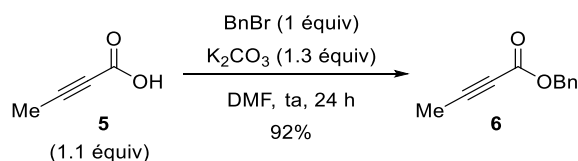


Schéma 72

2.1.1.2 Préparation par carboalcoxylation/carboxylation d'alcyneures

Des esters α,β -acétyléniques substitués par divers groupement aromatiques et alkyles ont ensuite été préparés à partir d'alcyne terminaux commerciaux ou facilement accessibles.

Après déprotonation de la triple liaison [$n\text{-BuLi}$ (1.2 équiv), THF, -78°C , 0.25 h], les acétylures de lithium formés ont été condensés avec le chloroformiate de méthyle (THF, -78°C à ta, 1 h). C'est ainsi qu'à partir d'aryl alcyne, les phénylpropiolates **7-10**, diversement monosubstitués sur le noyau aromatique, respectivement par des groupes OMe, *t*-Bu ou un atome de fluor en *para* ou en *meta*, ont pu être préparés avec des rendements compris entre 65% et 90%. A partir d' ω -alcynols protégés (sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle ou de benzyle), les ynoates **11** (93%), **12** (83%) et **13** (90%) ont été synthétisés (Schéma 73).¹²⁷

¹²⁷ Fritzemeier, R.; Gates, A.; Guo, X.; Lin, Z.; Santos, W. L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10436–10444.

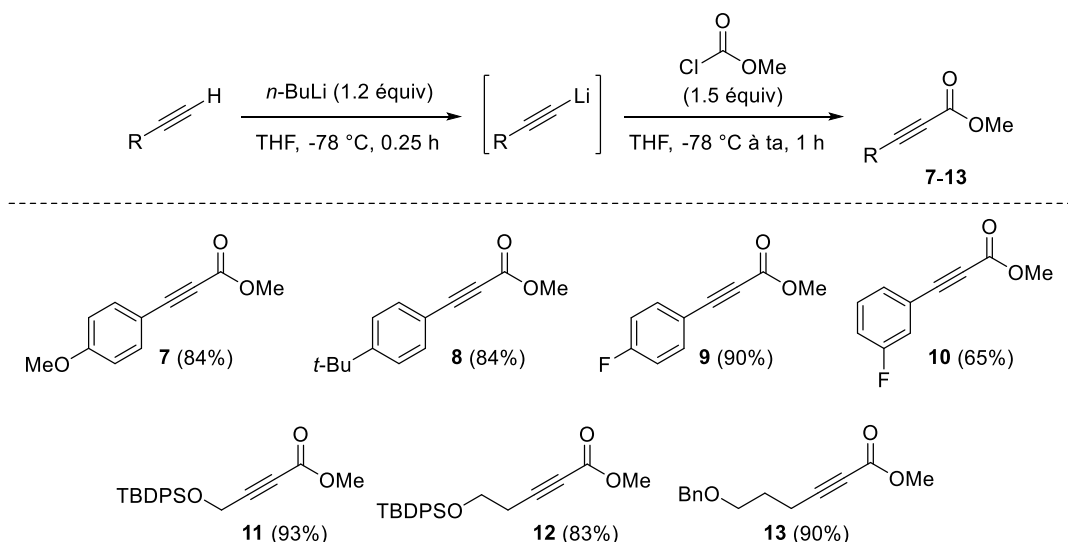


Schéma 73

Un aryl alcyne terminal possédant deux substituants sur le noyau aromatique a été synthétisé à partir du 2-fluorobenzonitrile **14**, qui a été déprotoné de manière régiosélective en *ortho* du fluor par LiTMP (1.5 équiv) (THF, -78 °C à -50 °C, 0.5 h). L'iodolyse de l'organolithien résultant **15** [I₂ (1.5 équiv), THF, -50 °C à ta, 1 h] a fourni le 3-iodo-2-fluorobenzonitrile **16** qui a été directement engagé dans un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène (2 équiv) dans des conditions standard [Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mol %), CuI (5 mol %), Et₃N/THF (1:1), 30 °C, 2 h]. Après désilylation de la triple liaison par traitement avec *n*-Bu₄NF (2 équiv) (THF/CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 1.5 h), l'alcyne terminal **17** a été isolé avec un rendement de 58% (trois étapes à partir de **14**). L'alcyne **17** a ensuite été déprotoné par le LDA (1.6 équiv) (THF, -78 °C, 0.25 h) et l'organolithien acétylénique résultant a été condensé avec le chloroformiate de méthyle (1.5 équiv) (THF, -78 °C à -10 °C, 1 h) pour fournir l'ester α,β-acétylénique **18** avec un rendement faible de 38%. Signalons que la *N*-acylamidine **19** (20%), probablement issue de l'addition du LDA sur la fonction nitrile suivie de l'acylation de l'atome d'azote par ClCO₂Me, a été détectée comme sous-produit (Schéma 74).

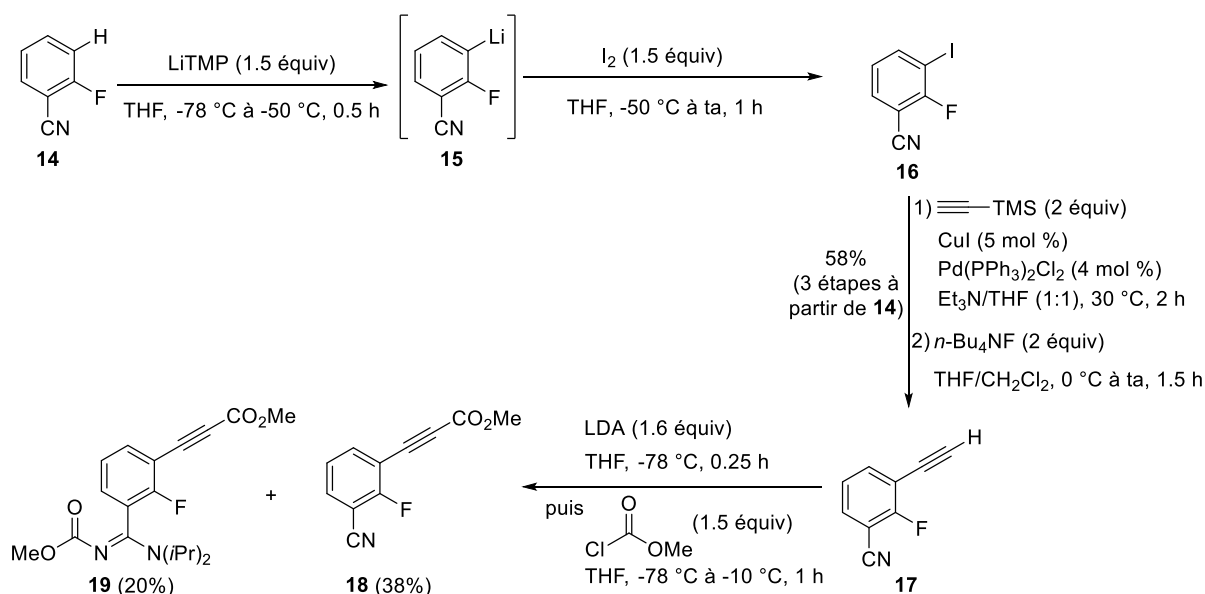


Schéma 74

La réaction de Corey-Fuchs constitue une alternative intéressante pour engendrer des acétylures de lithium. Le 2-bromobenzaldéhyde **20** a été engagé dans une dibromo-oléfination par traitement avec CBr_4 (2 équiv) et PPh_3 (4 équiv) (CH_2Cl_2 , 0 °C à ta, 1 h) pour obtenir la *gem*-dibromooléfine **21** (96%). La réaction de Corey-Fuchs a été initialement réalisée en suivant exactement les conditions décrites pour ce substrat **21**,¹²⁸ à savoir l'addition de *n*-BuLi (2.1 équiv) en solution dans le THF (0 °C, 0.25 h). Après addition de ClCO_2Me (1.5 équiv) (THF, 0 °C, 1.5 h), pour acyler l'organolithien intermédiaire, l'ester α,β -acétylénique **22** désiré n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 13% (Schéma 75).

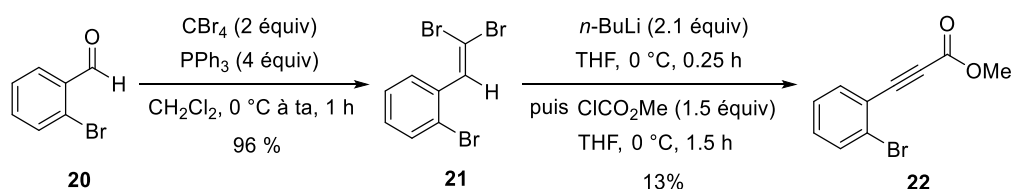


Schéma 75

Ce rendement faible en ynoate **22** s'explique par la formation de sous-produits, parmi lesquels nous avons pu identifier le phénylpropiolate de méthyle **2** (ca 20%). L'observation du produit **2** au sein du brut réactionnel suggère qu'un échange brome-lithium ait eu lieu sur le noyau aromatique au cours de la transformation. Ainsi après un premier échange Br/Li rapide sur la dibromooléfine **21**, le lithien (carbénolide) **23** engendré pourrait aussi subir, dans le THF, un échange Br/Li sur le noyau aromatique et produire **24**. Après réarrangement de

¹²⁸ Hojo, D.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1492–1495.

Fritsch-Buttenberg-Wiechell (F.B.W), le lithien aromatique **25** serait formé. Ce dernier pourrait assurer, tout comme le *n*-BuLi, la déprotonation de l'alcynure terminal **26** et mener à l'alcynure de lithium **27** dont l'acylation par le ClCO₂Me expliquerait la formation de l'ynoate **2** (Schéma 76).

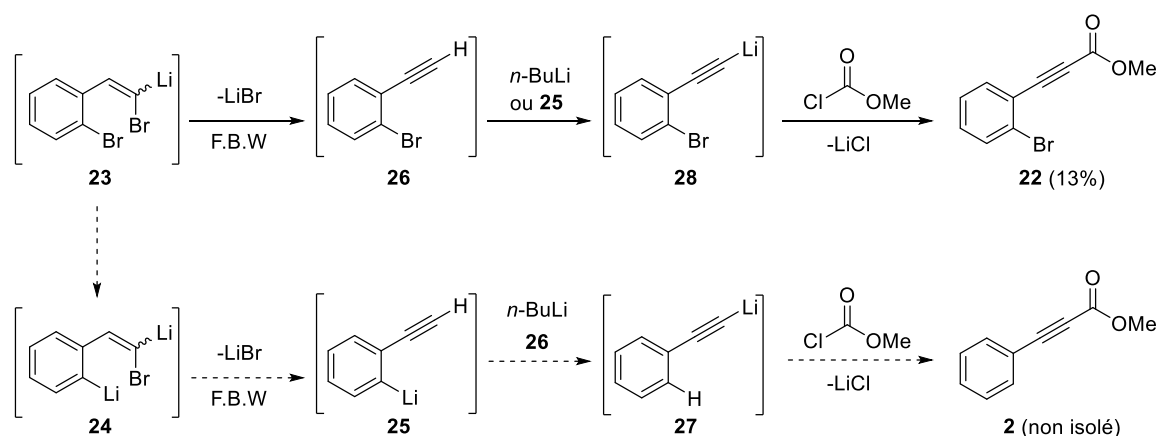


Schéma 76

Afin de ralentir l'échange brome-lithium sur le noyau aromatique, l'éther éthylique a été utilisé comme solvant, moins dissociant des oligomères de *n*-BuLi, que le THF.¹²⁹ La *gem*-dibromooléfine **21** a été traitée par du *n*-BuLi (2.1 équiv) (Et₂O, -78 °C, 0.25 h) puis du chloroformiate de méthyle (1.5 équiv) a été ajouté au milieu réactionnel pour acyler l'organolithien intermédiaire **28** (Et₂O, -78 à 0 °C, 1.5 h). Dans ces conditions, l'ynoate **22** a été isolé avec un bon rendement de 72%. L'organolithien intermédiaire a également été carboxylé par bullage de CO₂ gazeux dans le milieu réactionnel ce qui nous a permis d'isoler après hydrolyse en milieu acide, l'acide carboxylique **29**. Ce dernier acide a ensuite été traité par un excès d'acétate de *tert*-butyle en présence d'une quantité catalytique de TfOH (16 mol %) (CH₂Cl₂/CHCl₃, 0 °C à ta, 18 h) pour accéder à l'ynoate de *tert*-butyle **30** avec un rendement de 62% (deux étapes à partir de **21**) (Schéma 77).^{130, 131}

¹²⁹ Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Jordan, K. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2825–2828.

¹³⁰ Rodriguez, J. F.; Burton, K. I.; Franzoni, I.; Petrone, D. A.; Scheipers, I.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6915–6919.

¹³¹ Vercruyssen, S.; Cornelissen, L.; Nahra, F.; Collard, L.; Riant, O. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1834–1838.

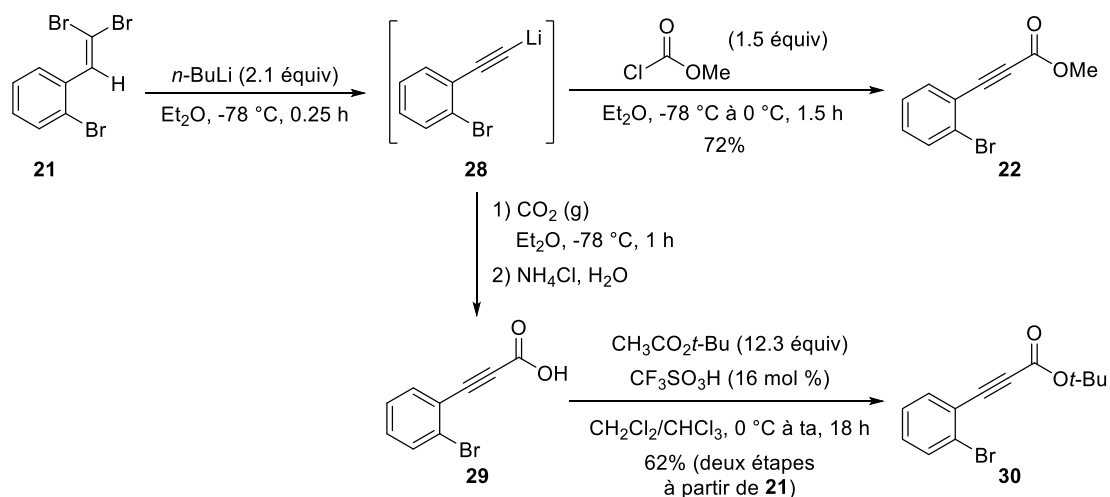


Schéma 77

La réaction de Corey-Fuchs a également été utilisée pour préparer un ester α,β -acétylénique substitué par une chaîne alkyle ramifiée (incorporant déjà un carbone asymétrique). L'ester de méthyle **31**, dérivé de l'ester de Roche de configuration (*S*) a été partiellement réduit par le DIBAL-H (1.2 équiv) (hexanes, -78 °C, 2 h). L'aldéhyde **32** résultant a ensuite été engagé dans une oléfination de Ramirez [PPh₃ (4 équiv), CBr₄ (2 équiv), CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 2 h] pour mener à la *gem*-dibromomooléfine **33** avec un rendement de 50% (deux étapes à partir de **31**). La réaction de Corey-Fuchs appliquée à la dibromomooléfine **33** [*n*-BuLi (2.9 équiv), THF, -78 °C, 0.25 h] suivie de la condensation du lithien acétylénique résultant avec ClCO₂Me (1.6 équiv) (THF, -78 °C à ta, 2 h) a mené à l'ester α,β -acétylénique **34** (60%) (Schéma 78).

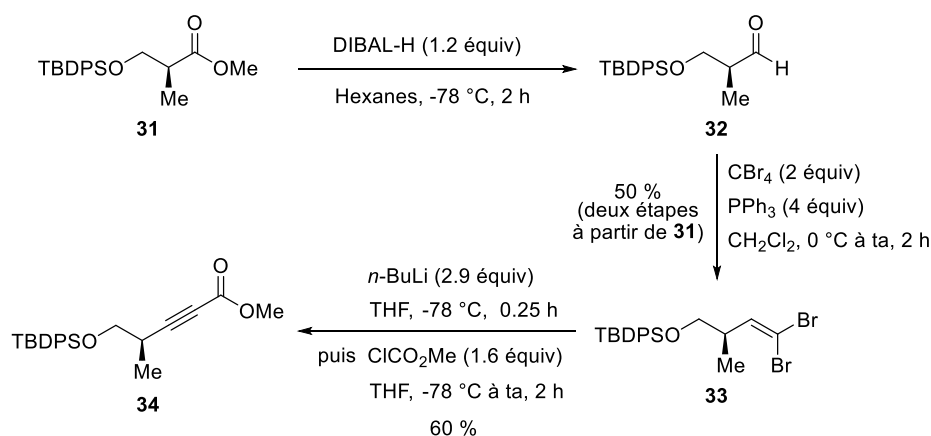


Schéma 78

L'inconvénient de la réaction de Corey-Fuchs est l'utilisation de *n*-BuLi qui peut être incompatible avec certaines fonctions présentes sur le substrat telles qu'un groupe nitro.¹³²

Pour accéder à un ester α,β -acétylénique possédant un groupe *meta*-nitrophényle, une variante a donc été utilisée dans laquelle la *gem*-dibromo-oléfine **36** (préparée à partir du 3-nitrobenzaldéhyde **35** par oléfaction de Ramirez, CBr₄/PPh₃, 93%) a été mise en présence de *n*-Bu₄NF·3H₂O (6.3 équiv) et de PPh₃ (1.5 équiv) [THF/H₂O (20:1), 80 °C, 5.5 h] afin d'obtenir l'alcyne terminal **37** (55%).¹³³ Après déprotonation de **37** par le LDA (THF, -78 °C, 5 min) et condensation de l'organolithien résultant avec le ClCO₂Me (1.7 équiv) (THF, -78 °C à -20 °C, 1 h), l'ynoate **38** a été isolé avec un rendement de 52% (Schéma 79).

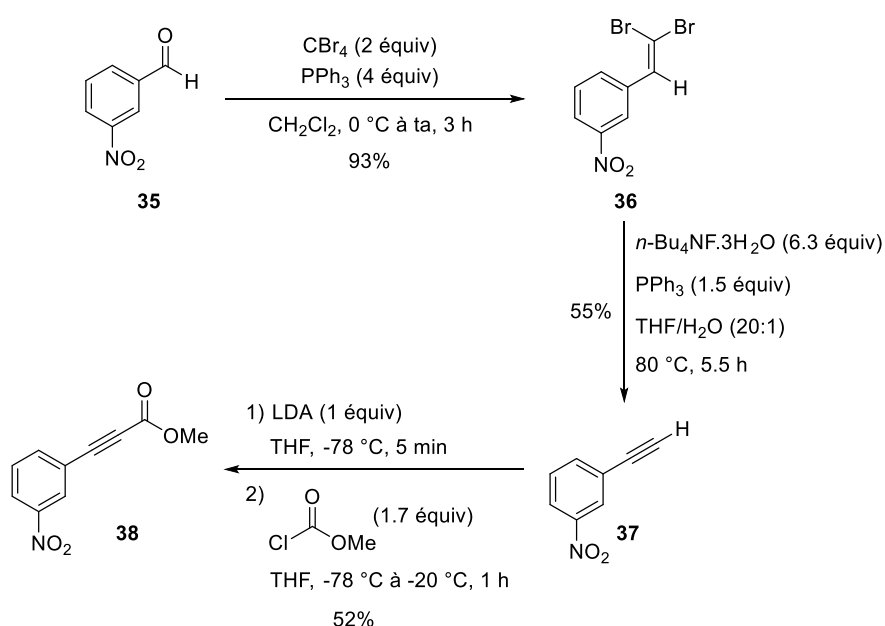


Schéma 79

2.1.1.3 Préparation à partir de propiolates

L'acide propiolique **39** a été transformé en ester de benzyle **40** (87%) par couplage avec l'alcool benzylique en présence de DCC et de DMAP (20 mol %) (CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 18 h). L'iodation de l'alcyne **40** a été réalisée par traitement avec le *N*-iodosuccinimide (1.6 équiv) en présence d'une quantité catalytique de AgNO₃ (10 mol %) (acétone, ta, 24 h)¹³⁴ pour fournir le β -iodopropiolate de benzyle **41** (85%) (Schéma 80).

¹³² Gallardo, I.; Guirado, G.; Marquet, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 631–633.

¹³³ Liu, S.; Chen, X.; Hu, Y.; Yuan, L.; Chen, S.; Wu, P.; Wang, W.; Zhang, S.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 553–560.

¹³⁴ Szuroczki, P.; Borbála, B.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2018**, 74, 6129–6136.

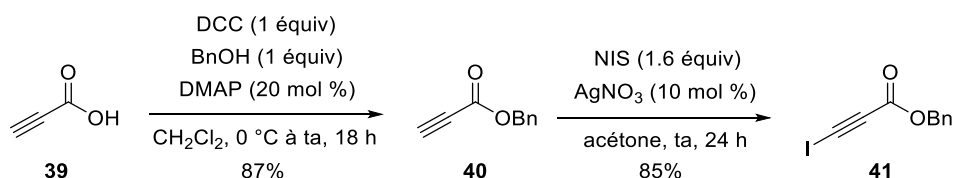


Schéma 80

Le couplage de Sonogashira constitue une méthode de choix pour accéder à des alcynes disubstitués.¹³⁵ Cependant, les alcynes substitués par des groupes électroattracteurs, tels que les propiolates, sont des partenaires peu réactifs et problématiques dans cette transformation en raison de leur faible caractère nucléophile.^{135b} De plus, les propiolates peuvent se comporter comme des accepteurs de Michael et donner lieu à des réactions secondaires en présence des amines tertiaires, généralement, utilisées comme bases.¹³⁶ Nous avons cependant utilisé un protocole, rapporté dans la bibliographie, pour réaliser un couplage de Sonogashira entre le 4-iodonitrobenzène **42** et le propiolate de méthyle en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mol %), de CuI (4 mol %) et de K_2CO_3 (2 équiv) (THF, 65 °C, 5 h). L'ynoate **43** a été isolé avec un rendement acceptable de 56% (Schéma 81).¹³⁷

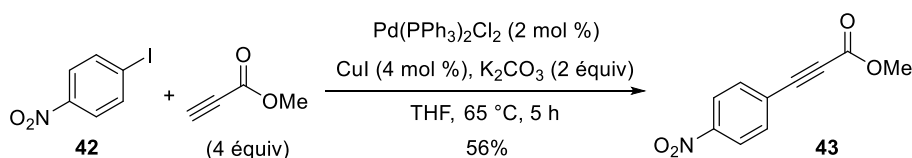


Schéma 81

Notons que l'iodure **42** possède un noyau aromatique appauvri en électrons ce qui facilite l'étape d'addition oxydante du $\text{Pd}(0)$ engendré *in situ*.

Disposant d'esters α,β -acétyléniques diversement substitués **V**, leur transformation en esters *gem*-difluorocyclopropéniques **W** a été étudiée par cycloaddition (2+1) avec le difluorocarbène (Schéma 82).

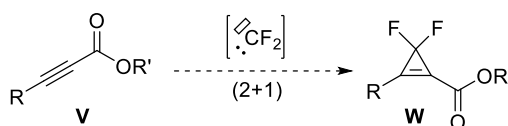


Schéma 82

¹³⁵(a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467–4470; (b) Negishi, E.-I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2017.

¹³⁶ Wenkert, E.; Adams, K. A. H. Leicht, C. L. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 1844–1846.

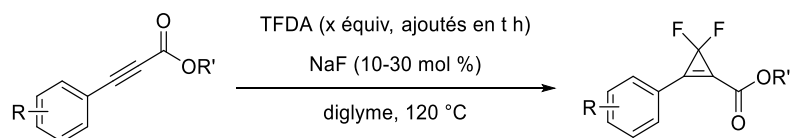
¹³⁷ Eckert, T.; Ipaktschi, J. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 327–335.

2.1.2 Difluorocyclopropénation des esters α,β -acétyléniques

Un seul exemple de difluorocyclopropénation d'ynoate (le phénylpropiolate de méthyle) par le difluorocarbène, engendré à partir du réactif $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (non commercial) et de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (cat.), a été décrit.⁶⁹ Dolbier *et al.* ont montré que le (fluorosulfonyl)difluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA) pouvait être utilisé comme précurseur du difluorocarbène pour la cyclopropénation d'ynones^{86b} et c'est précisément l'utilisation de ce réactif que nous avons privilégiée. Ainsi, du TFDA a été ajouté lentement, sur plusieurs heures, à une solution concentrée des ynoates précédemment préparés dans le diglyme ($c = 1.0\text{--}4.0\text{ mol/L}$) à $120\text{ }^\circ\text{C}$ en présence d'une quantité catalytique de fluorure de sodium (10-30 mol %).^{86a} Les réactions ont généralement été conduites sur une échelle de 0.3-2.8 mmol sauf indications contraires. A l'issue de la réaction, le milieu réactionnel a été purifié directement par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice pour éliminer le diglyme et isoler les difluorocyclopropènes.

Les résultats obtenus pour les esters α,β -acétyléniques dont la triple liaison est substituée par un noyau aromatique ont été reportés dans un tableau (Tableau 5). La difluorocyclopropénation de l'ynoate **2** a été réalisée par ajout de TFDA (4.5 équiv) en 4.5 h en présence de NaF (10 mol %). Cette transformation a été réalisée à partir de 1.08 g de substrat (6.74 mmol) et a fourni le *gem*-difluorocyclopropénoate de méthyle **44** avec un excellent rendement de 94% (Tableau 5, entrée 1). Le remplacement de l'ester de méthyle par un ester de benzyle (ynoate **3**) ou de *tert*-butyle (ynoate **4**) n'a aucune influence sur la réactivité de l'alcyne vis-à-vis du difluorocarbène et les difluorocyclopropènes **45** (77%) et **46** (83%) ont été respectivement isolés avec de bons rendements (Tableau 5, entrées 2 et 3). Dans le substrat **7**, la présence d'un groupe méthoxy, donneur par effet mésomère, en *para* sur le noyau aromatique contribue à enrichir la triple liaison en électrons et favorise la cycloaddition (2+1) avec le difluorocarbène (électrophile). La difluorocyclopropénation de **7** a été complète en utilisant seulement deux équivalents de TFDA et a fourni **47** avec un rendement de 59% (Tableau 5, entrée 4). La substitution du noyau aromatique par un *tert*-butyle en *para*, comme dans le substrat **8**, conduit à une réactivité similaire à celle de l'ynoate **2** et le difluorocyclopropène correspondant **48** a été isolé avec un rendement de 56% (Tableau 5, entrée 5). En revanche, un large excès de TFDA (8.5-9.5 équiv) s'est révélé nécessaire pour convertir les ynoates **9** et **43** dont le noyau aromatique est substitué en *para* par un atome de fluor (effet $-I$) ou par un groupement nitro (effet $-I$, $-M$) bien que les difluorocyclopropènes correspondants,

respectivement **49** (80%) et **50** (76%) aient été isolés avec des rendements satisfaisants (Tableau 5, entrées 6 et 7). Malgré la présence d'un atome de fluor en *meta* sur le cycle aromatique, la difluorocyclopropénation de l'ynoate **10** a pu être réalisée en utilisant seulement quatre équivalents de TFDA (ajoutés en 4 h) et a fourni le difluorocyclopropène **51** (72%) (Tableau 5, entrée 8). Un excès de TFDA (7 équiv, ajoutés en 7 h) a été utilisé dans le cas du substrat **38** mais nous n'avons jamais pu observer une conversion totale de ce substrat. Le milieu réactionnel est dans ce cas inhomogène, dû à la faible solubilité du substrat et du cyclopropène **52** formé, ce qui ne facilite pas la diffusion du TFDA ajouté au milieu réactionnel. Le difluorocyclopropène **52** et l'alcyne **38** étant difficilement séparables par chromatographie éclair sur gel de silice, c'est un mélange du difluorocyclopropénoate **52** et de l'ynoate **38** dans un rapport 60:40 que nous avons isolé à l'issue de la réaction (33%) (Tableau 5, entrée 9). L'effet inductif attracteur et l'encombrement stérique de l'atome de brome en position *ortho* sur le cycle aromatique des ynoates **22** et **30** ralentit la cycloaddition (2+1) avec le difluorocarbène, mais en utilisant un excès de TFDA (6-7 équiv) les difluorocyclopropènes correspondants **53** et **54** ont été isolés avec de bons rendements (respectivement 68% et 70%) (Tableau 5, entrées 10 et 11). La difluorocyclopropénation de l'ester α,β -acétylénique **18** possédant un groupement aryle disubstitué appauvri en électrons n'est pas complète ($\tau_c = 47\%$) malgré l'utilisation d'un excès de TFDA (8 équiv). Après purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, le difluorocyclopropène **55** a pu être isolé pur avec un rendement très faible de 10% (Tableau 5, entrée 12).



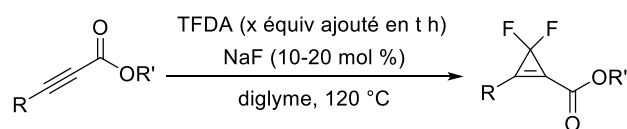
Entrée	Ynoate	x équiv	t	Produits (rendement)
1	 2	4.5	4.5 h	 44 (94%) ^[a]
2	 3	5	5 h	 45 (77%)
3	 4	5	4 h	 46 (83%)
4	 7, R = OMe	2	4 h	 47 (59%)
5	8, R = <i>t</i> -Bu	4	4 h	48 (56%)
6	9, R = F	9.5	6 h	49 (80%)
7	43, R = NO ₂	8.5	8 h	50 (76%)
8	 10	4	4 h	 51 (72%)
9	 38	7	7 h	 52 + (52/38 = 60:40, 33%)
10	 22	6	6 h	 53 (68%)
11	 30	7	6.5 h	 54 (70%) ^[b]
12	 18	8	7.5 h	 55 (10%)

Réaction réalisée [a] à l'échelle de 6.74 mmol [b] à l'échelle de 7.44 mmol

Tableau 5

La difluorocyclopropénation des ynoates **6**, **11** et **12** dont la triple liaison est substituée par un méthyle ou une chaîne alkyle incorporant un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle ont conduit aux difluorocyclopropènes correspondants, respectivement **56** (63%), **57** (70%) et **58** (70%) avec des rendements satisfaisants (Tableau 6, entrées 1-3). Notons que l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle est compatible avec les conditions réactionnelles utilisées malgré la présence d'ions fluorures en solution. La difluorocyclopropénation de l'ynoate **13** incorporant un groupe 3-benzyloxypropyle a mené au difluorocyclopropène **59** avec un rendement faible de 30% dû à la formation de produits secondaires que nous n'avons pas réussi à caractériser (Tableau 6, entrée 4). Il est possible que l'éther de benzyle, à la différence de l'éther silylé, ne soit pas totalement compatible avec le difluorocarbène. La présence d'un substituant en position propargylique, dans le cas de l'ynoate **34**, qui possèdent une chaîne ramifiée, ralentit considérablement la difluorocyclopropénation. Malgré l'utilisation d'un excès de TFDA, le substrat **34** n'a pas été totalement converti ($\tau_c = 33\%$) et c'est un mélange de **34** et du difluorocyclopropène **60** dans un rapport 60:40 qui a été isolé (67%) (Tableau 6, entrée 5). Si la difluorocyclopropénation d'iodoalcynes avait déjà été décrite,¹³⁸ nous avons pu montrer que son champ d'application pouvait être étendu à des iodoynoates tels que **41** qui a fourni le difluorocyclopropène **61** avec un rendement correct de 54% (Tableau 6, entrée 6).

¹³⁸ Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9421–9427.



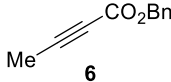
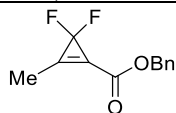
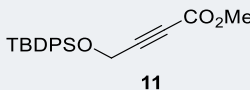
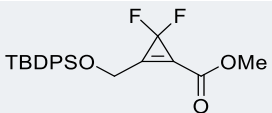
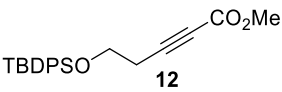
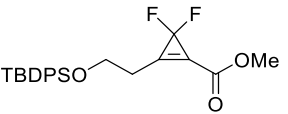
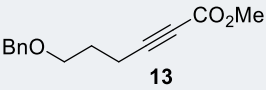
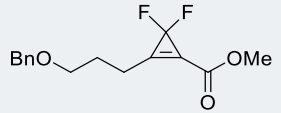
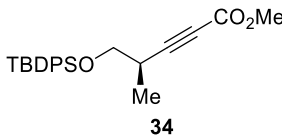
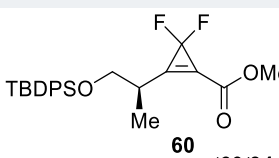
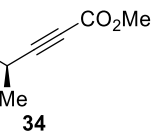
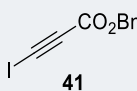
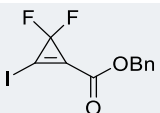
Entrée	Ynoate	x équiv	t	Produits (rendement)
1	 6	4	5 h	 56 (63%)
2	 11	6.5	6 h	 57 (70%)
3	 12	6.5	6 h	 58 (70%)
4	 13	4	7 h	 59 (30%)
5	 34	8	7 h	 60 +  34 (60/34 = 60:40, 67%)
6	 41	4	2 h	 61 (54%)

Tableau 6

Signalons que l'iododifluorocyclopropène **61** a été synthétisé dans le but de pouvoir réaliser ultérieurement des réactions de couplage qui auraient pu permettre d'accéder à des esters difluorocyclopropéniques diversement substitués. Cependant, le β-iodoester **61** s'est révélé totalement inerte dans les conditions décrites pour réaliser une réaction de Heck¹³⁸ ou un couplage de Sonogashira¹³⁹ à partir d'iododifluorocyclopropènes substitués par un groupe aryle ou alkyle.

2.1.3 Préparation d'une *gem*-difluorocyclopropényl cétone

Dans le but de s'affranchir des problèmes de chimiosélectivité lors de la réduction par transfert d'hydrogène, les esters *gem*-difluorocyclopropéniques **W** ont été considérés comme

¹³⁹ Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 39–43.

substrats plutôt que des *gem*-difluorocyclopropényl cétones. Toutefois, il nous a semblé intéressant d'examiner aussi la réactivité de *gem*-difluorocyclopropényl cétones dans le cadre de nos travaux. Un substrat a été préparé à partir de l'amide de Weinreb **62** (dérivé du (*S*)-lactate d'éthyle), disponible au laboratoire.¹⁴⁰ L'addition du bromure de phényléthynylmagnésium (THF, -78 °C à ta, 1 h) a fourni l'ynone **63** (86%) qui a été engagée dans une difluorocyclopropénation [TFDA (3 équiv) ajoutés en 4 h, NaF (10 mol %), diglyme, 120 °C]. La *gem*-difluorocyclopropényl cétone **64**, possédant un carbone asymétrique en α du carbonyle, a été isolée avec un rendement de 54% (Schéma 83).

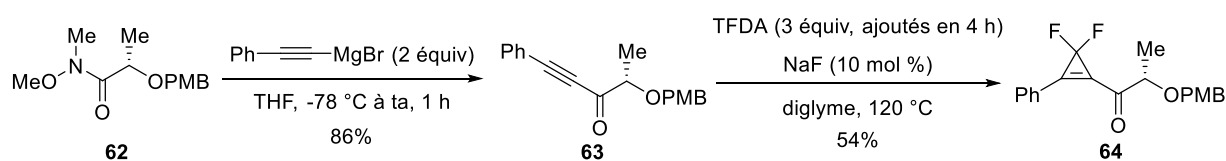


Schéma 83

Disposant de composés carbonylés *gem*-difluorocyclopropéniques, nous avons entrepris l'étude de leur réduction énantiosélective par transfert d'hydrogène dans des conditions de Noyori.

2.2 Réduction énantiosélective de *gem*-difluorocyclopropènes

2.2.1 Expériences préliminaires

2.2.1.1 Réactivité de la cyclopropényl cétone **64**

Afin de catalyser le transfert d'hydrogène à partir de l'isopropanol comme donneur, dans des conditions neutres, les complexes de ruthénium(II) à seize électrons (*S,S*)-**[Ru]-I** et (*R,R*)-**[Ru]-I** ont été préparés. Le mode opératoire utilisé par Noyori *et al.*,¹⁴¹ consiste à réaliser la condensation du [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ (0.5 équiv) avec les 1,2-diphényléthylènediamines *N*-monotosylées commerciales (*S,S*)-**65** et (*R,R*)-**65** en présence de KOH (7 équiv) (CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/H₂O, ta). Les complexes (*S,S*)-**[Ru]-I** et (*R,R*)-**[Ru]-I** (solides pourpres) ont été isolés avec des rendements quantitatifs (Schéma 84). Ces complexes sont fraîchement préparés le jour où les essais de transfert d'hydrogène sont réalisés, car ils perdent leur activité après 24 h à

¹⁴⁰ Fernandes, A. A. G.; Leonarczyk, I. A.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3167–3180.

¹⁴¹ Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285–288.

température ambiante ou sous argon au congélateur (-20 °C). D'un point de vue pratique, ces complexes ont été manipulés en solution dans le dichlorométhane.

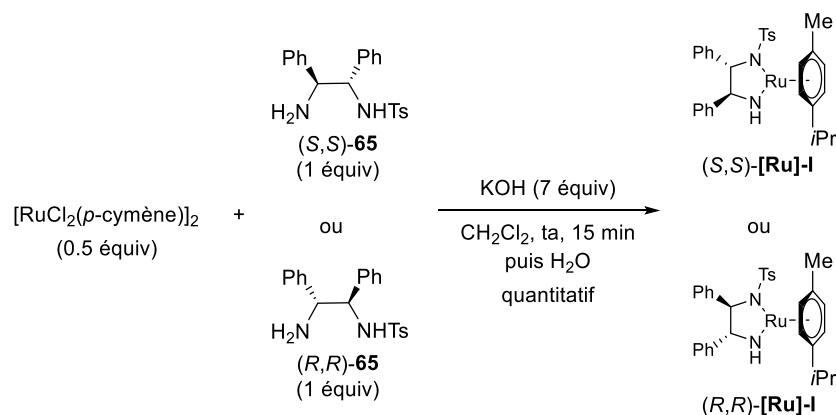


Schéma 84

La réactivité de la difluorocyclopropényl cétone **64** a d'abord été évaluée et ce substrat a été traité par le complexe (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) en solution dans un mélange *i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1) (*c* = 0.1 M). Aucune réaction n'ayant été observée à température ambiante, le milieu réactionnel a été chauffé à 60 °C. Dans ces conditions, une conversion totale du substrat **64** a été observée et un mélange du difluorocyclopropényl carbinol **66** et du difluorocyclopropyl carbinol **67** dans un rapport **66/67** = 85:15 a été obtenu. Ces alcools **66** et **67** n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et le mélange a été isolé avec un rendement de 51%. L'analyse des spectres RMN (¹H et ¹⁹F) montre que les composés **66** et **67** ont été chacun obtenus sous la forme d'un unique diastéréomère (Schéma 85). La configuration du/des nouveau(x) centre(s) stéréogène(s) formé(s) présents dans ces alcools secondaires n'a pas été déterminée. L'orientation relative *cis* des substituants (en C1 et C2) sur le cyclopropyl carbinol **67** a été confirmée par analyse des spectres RMN ¹H et ¹⁹F (voir ci-après l'analyse des spectres dans le cas du substrat **44**, cf Figure 16).

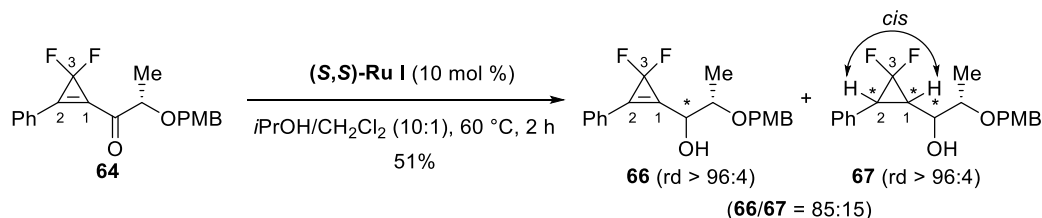
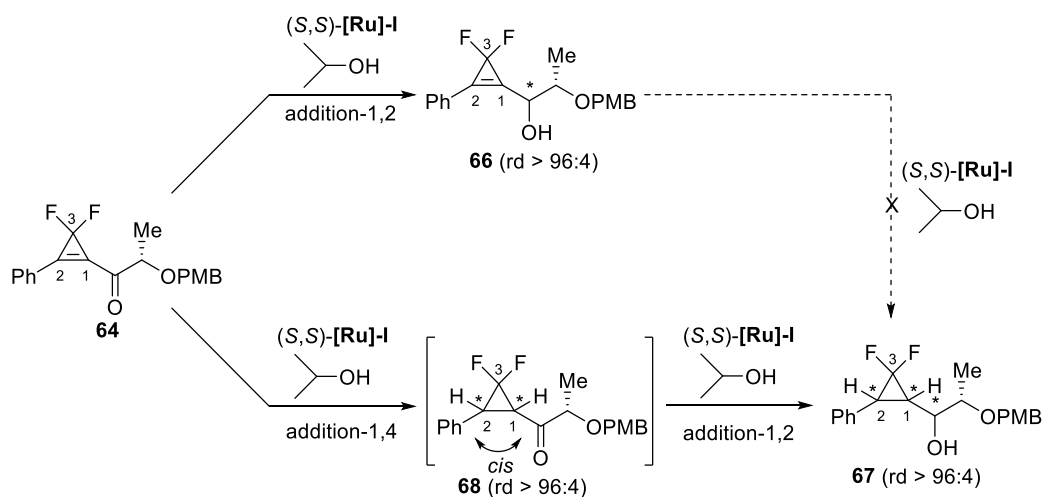


Schéma 85

L'alcool **66** est issu de la réduction du carbonyl dont la diastéréosélectivité est probablement contrôlée par le catalyseur (S,S)-[Ru]-I. Le cyclopropylcarbinol minoritaire **67** serait issu d'un transfert d'hydrogène diastéréosélectif (contrôlé par le catalyseur) sur la double

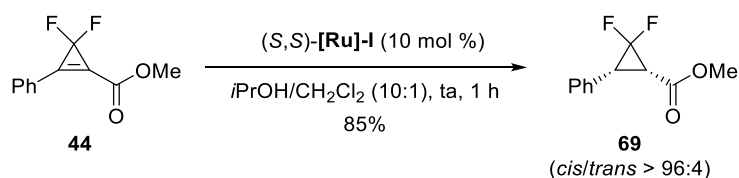
liaison de la cyclopropényl cétone **64** suivi de la réduction diastéréosélective du groupe carbonyle de la *gem*-difluorocyclopropyl cétone résultante **68**. L'addition d'une quantité supplémentaire de complexe (S,S)-[Ru]-I, une fois les composés **66** et **67** formés (**66/67** = 85:15), ne modifie pas leur proportion. Cette observation semble indiquer que le cyclopropylcarbinol **67** ne peut pas être formé par transfert d'hydrogène sur la double liaison du difluorocyclopropène **66** (Schéma 86).



Comme le transfert d'hydrogène semble se produire majoritairement sur le groupe carbonyle dans le cas des cyclopropényl cétones telles que **64**, la réactivité de l'ester *gem*-difluorocyclopropénique **44** a été étudiée.

2.2.1.2 Réactivité de l'ester cyclopropénique **44**

Le cyclopropène **44** a été traité par le complexe (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) dans un mélange *i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1) à température ambiante. Après une heure, une conversion totale du substrat a été observée et l'ester *gem*-difluorocyclopropanique **69** a été isolé avec un bon rendement de 85% sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* (d'après l'analyse des spectres de RMN ¹H et ¹⁹F du brut réactionnel, rd > 96:4) (Schéma 87).



La charge catalytique en (S,S)-[Ru]-I peut être abaissée à 5 mol % et un temps de réaction plus long (3 h au lieu de 1 h) est alors requis pour observer une conversion totale du cyclopropène **44** en ester cyclopropanique **69**. L'utilisation de charges catalytiques inférieures à 5 mol % ont conduit à des conversions incomplètes du substrat **44**, quels que soient les temps de réaction utilisés, ce qui nécessite une séparation ultérieure difficile du produit **69** et du substrat non consommé **44** par chromatographie éclair sur gel de silice.

La formation du diastéréoisomère *cis* a été confirmée sans ambiguïté par analyse du spectre RMN ^1H de **69**. Le signal correspondant au proton H2 ($\delta = 3.27$ ppm) est un doublet de doublet ($J = 13.5, 12.5, 2.2$ Hz) alors que celui attribué à H1 ($\delta = 2.82$ ppm) apparaît sous forme de triplet de doublets ($J = 12.2, 2.2$ Hz). Williamson *et al.* ont analysé les spectres de cyclopropanes mono- et difluorés et ils ont mesuré les constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ et $^3J_{\text{H-F}}$ (*cis* ou *trans*).¹⁴² Sur la base de ces travaux, nous avons pu attribuer les différents couplages observés pour les protons H1 et H2 dans le composé **69**. La constante de couplage élevée observée entre H1 et H2 ($^3J_{\text{H1-H2}} = 12.5$ Hz) confirme l'orientation relative *cis* entre ces deux protons (une valeur plus faible de 8-9 Hz serait attendue pour le diastéréoisomère *trans*). De plus, le spectre RMN ^{19}F (découplé des noyaux ^1H et ^{13}C) du difluorocyclopropane **69** comporte deux doublets séparés de $\Delta\delta = 28.2$ ppm comparable à celui observé dans le cas des *gem*-difluorocyclopropyl cétones *cis* ($\Delta\delta = 28-32$ ppm) alors que dans le cas des *gem*-difluorocyclopropyl cétones *trans*, les spectres RMN ^{19}F ne comportent qu'un unique multiplet entre 130 et 140 ppm (Figure 16).⁸⁷

¹⁴² Williamson, K. L.; Mosser, S.; Stedman, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7208–7213.

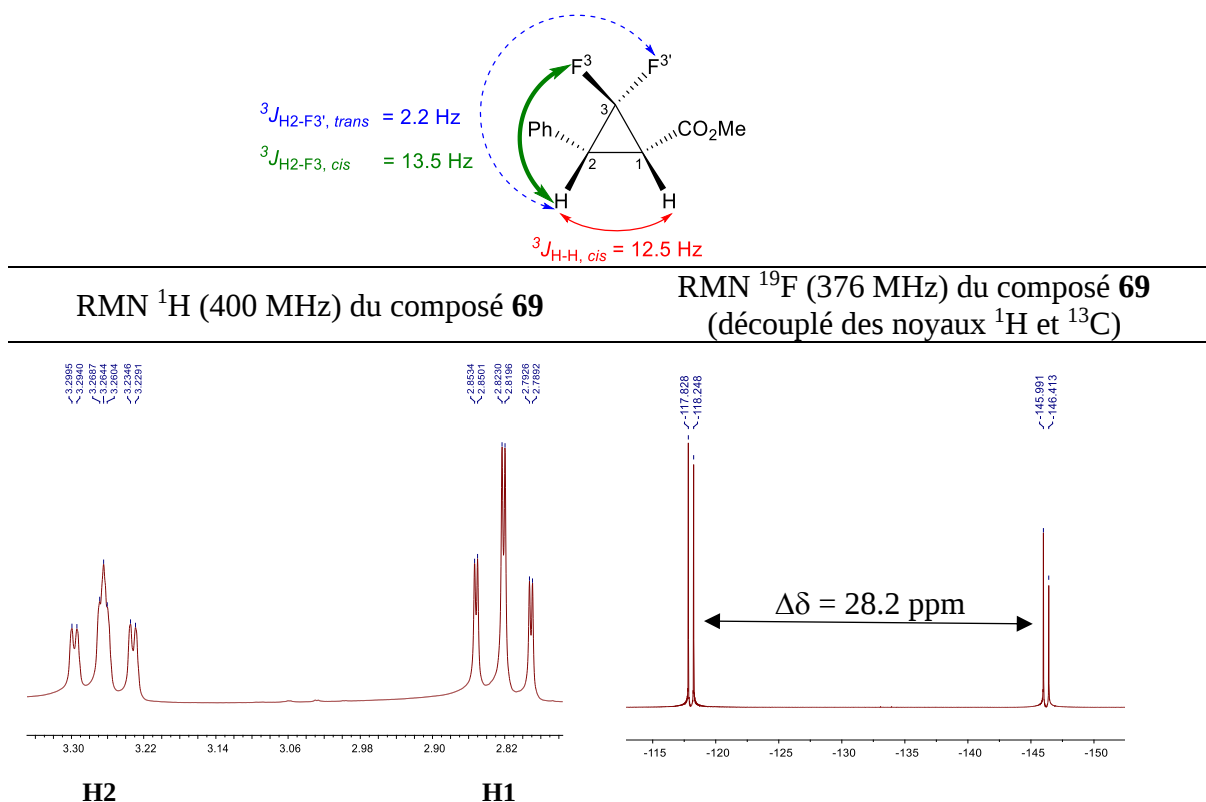


Figure 16

Pour déterminer l'excès énantiomérique du composé **69**, une analyse par chromatographie en phase fluide supercritique (SFC) sur phase stationnaire chirale a été envisagée mais il nous fallait disposer du racémate correspondant ($\pm$)-**69** ou de l'énantiomère *ent*-**69** pour calibrer l'appareil.

Nous avons tenté d'effectuer l'hydrogénation catalytique de **44** dans des conditions standard [H_2 (1 atm), Pd/C (10 mol %), AcOEt, ta, 3 h]. Cette réaction a conduit à un mélange de trois composés **70**, **71** et **72** dans un rapport 50:40:10. Le produit **71** résulte de l'hydrogénation et de l'ouverture du cycle à trois chaînons. La réaction s'accompagne de la coupure d'une ou de deux liaisons C–F comme l'indique la formation des deux autres composés, respectivement **70** et **72**. Après purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, le β -fluoroester **70** a été séparé et isolé avec un rendement de 48% et une fraction contenant un mélange du composé *gem*-difluoré **71** et de l'ester **72** a été récupérée (**71/72** = 75:25, 49%) (Schéma 88).

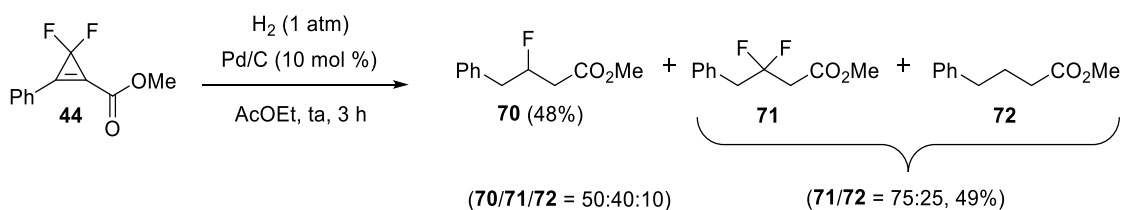


Schéma 88

Comme cela avait été précédemment rapporté par Bessard et Schlosser,¹⁰² les *gem*-difluorocyclopropanes subissent une ouverture de cycle et la coupure d'une ou deux liaisons C–F dans des conditions d'hydrogénation catalytique classiques. D'autres tentatives de réduction en utilisant des catalyseurs moins réactifs que Pd/C (Pd/BaSO₄ ou Pd de Lindlar) ont aussi mené à un mélange des composés **70**, **71** et **72**.

Nous avons décidé de réaliser un transfert d'hydrogène sur le difluorocyclopropanoate **44** catalysé par le complexe de ruthénium(II) (*R,R*)-[**Ru**]-I dans les conditions précédentes [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h] pour accéder à l'ester difluorocyclopropanique *ent*-**69** (83%) (*cis/trans* > 96:4). Par SFC sur phase stationnaire chirale, nous avons pu déterminer un excès énantiomérique (ee) de 94% pour l'ester difluorocyclopropanique **69** et de 98% pour *ent*-**69** (Schéma 89).

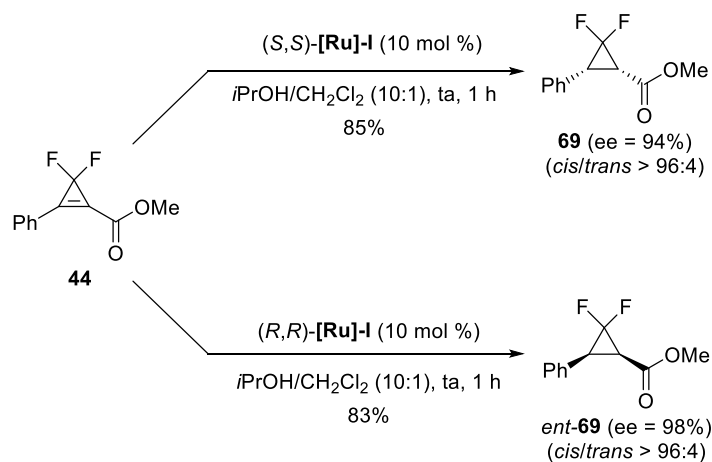


Schéma 89

Les analyses réalisées indiquent une différence non négligeable entre les excès énantiomériques de **69** et *ent*-**69**. Les analyses ont été reproduites plusieurs fois et des variations de ± 1% ont été observées autour des valeurs des excès précédemment indiquées pour **69** et *ent*-**69**. Ce qui réduit l'écart, en tenant compte de l'incertitude liée à la mesure, mais il subsiste une différence entre les deux valeurs. En principe, des énantiomères ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice, qui est une phase stationnaire achirale. Cependant,

il a été rapporté que certains composés optiquement enrichis, en particulier des composés fluorés peuvent s'assembler et former des oligomères d'énantiomères grâce à des interactions électrostatiques. Ces oligomères peuvent être des diastéréoisomères qui n'éluent plus à la même vitesse sur le gel de silice et peuvent donc être séparés. Il peut en résulter un enrichissement partiel en l'un ou l'autre des énantiomères dans certaines des fractions collectées au cours de la chromatographie.¹⁴³

Ce phénomène « d'auto-ségrégation » des énantiomères a été largement étudié par Soloshonok *et al.* qui l'ont évalué et quantifié dans le cas de plusieurs composés optiquement actifs. L'analyse du brut réactionnel après réduction du cyclopropène **44** catalysée par (S,S)-[Ru]-I par SFC sur phase stationnaire chirale a indiqué un excès énantiérique de 94% pour le difluorocyclopropane **69**. Cependant, le brut réactionnel peut contenir des impuretés absorbant dans l'ultra-violet qui peuvent co-éluer avec **69** ou *ent*-**69** et fausser la mesure de la pureté optique. Au cours de la purification du difluorocyclopropane **69** par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, nous avons mesuré l'excès énantiérique de différentes fractions collectées. En début d'élution, un excès énantiérique de 92% a été mesuré alors qu'en fin d'élution, la valeur est de 94% ce qui semble confirmer qu'un phénomène d'auto-ségrégation des énantiomères puisse se produire pour **69** (et *ent*-**69**). Toutefois, les variations sont peu importantes.

Afin de déterminer la configuration absolue du composé **69**, celui-ci a été réduit par le DIBAL-H (3 équiv) (Et₂O, -78 °C à ta, 1 h) pour obtenir le difluorocyclopropylcarbinol **73** (97%, ee = 93%) qui a été condensé avec le chlorure de *para*-bromobenzoyl (Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, ta) pour fournir le *para*-bromobenzoate **74** (63%) (Schéma 90).

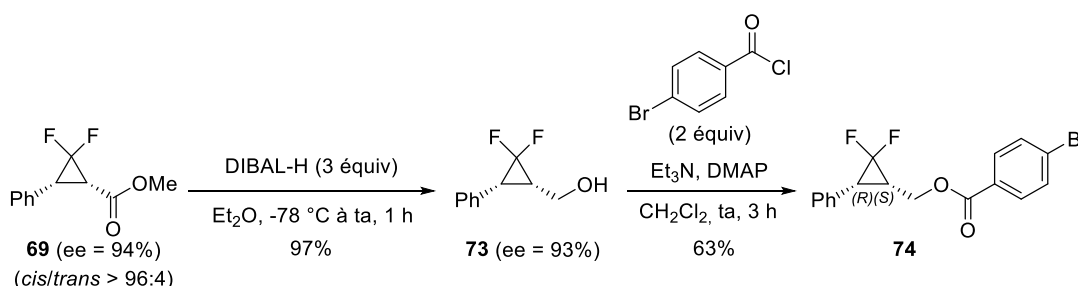


Schéma 90

¹⁴³ (a) Soloshonok, V. A.; Wzorek, A.; Klika, K. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1430–1434; (b) Han, J.; Kitagawa, O.; Wzorek, A.; Klika, K.; Soloshonok, V. A. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 1718–1739.

Après recristallisation ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexanes}$) des cristaux de l'ester **74**, analysables par diffraction des rayons X, ont été obtenus, ce qui a permis d'attribuer la configuration absolue de ce composé. Par conséquent, nous avons pu attribuer une configuration absolue (*S*) et (*R*) aux carbones asymétriques C1 et C2 de l'ester 3,3-difluorocyclopropanique **69** issu de la réduction de **44** par réduction par transfert d'hydrogène catalysée par (*S,S*)-**[Ru]-I** (Schéma 91).

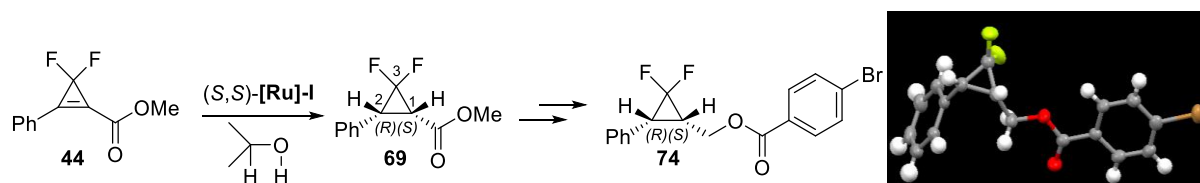


Schéma 91

Les résultats obtenus à l'issue de ces expériences préliminaires montrent qu'il est possible de réduire la double liaison d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques tels que **44** par transfert d'hydrogène à partir de l'isopropanol en présence du catalyseur de Noyori à seize électrons (*S,S*)- ou (*R,R*)-**[Ru]-I**. La réaction est diastéréosélective et fait intervenir une addition *syn* de deux atomes d'hydrogène sur la double liaison. Elle s'effectue avec un très bon degré de discrimination énantiofaciale pour mener à l'ester *gem*-difluorocyclopropanique **69** avec une pureté optique élevée (ee = 94%).

Par rapport aux travaux antérieurs menés au laboratoire, le remplacement du motif *gem*-diméthyle en C3 par deux atomes de fluor a permis de réaliser le transfert d'hydrogène sur l'ester cyclopropénique **44** substitué en C2 par un groupe phényle. Avant d'entreprendre l'étude du champ d'application de cette transformation, nous nous sommes demandés quel pouvait être le mécanisme du transfert d'hydrogène et l'origine de l'énantiosélectivité observée.

2.2.1.3 Interprétation des résultats

Au cours de leurs travaux sur la réduction d'énone par transfert d'hydrogène catalysé par des complexes de rhodium(III), Deng *et al.* ont effectué des calculs théoriques (DFT) pour tenter d'élucider le mécanisme d'hydrogénation de la double liaison.¹²³ Les calculs ont révélé que l'hydruure de rhodium **[Rh]-II**, engendré à partir du complexe **[Rh]-I** et de $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{O}$, établissait une liaison hydrogène entre le groupe carbonyle de la méthyl vinyl cétone et le ligand amino dans **75**. La réduction de l'énone s'effectuerait préférentiellement par transfert d'hydruure sur l'atome de carbone en β (C_β), via l'état de transition **ET4**, pour conduire à l'intermédiaire **76**. Au sein de ce complexe, un transfert de proton entre les atomes d'azote et d'oxygène

prendrait place *via* l'état de transition **ET5** pour mener au complexe de l'énol **77**. Après décomplexation du métal et régénération du complexe **[Rh]-I**, l'énol conduirait, par tautomérisation, à la méthyl éthyl cétone (Schéma 92).

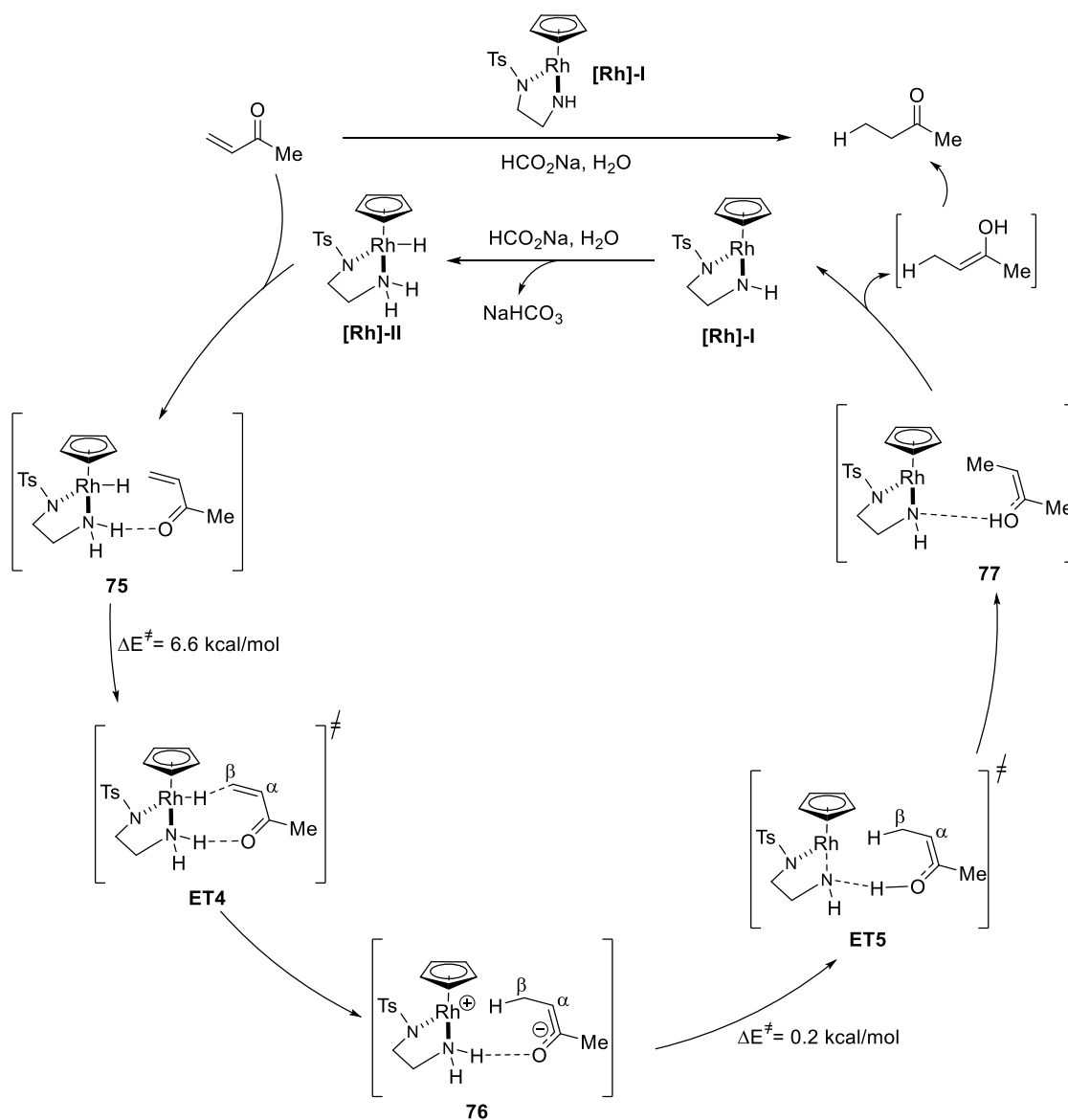


Schéma 92

Un mécanisme similaire pourrait être invoqué pour la réduction conjugée de cyclopropène par transfert d'hydrogène sur la double liaison. L'hydruure de ruthénium chiral (S,S)-**[Ru]-II** serait formé par déshydrogénation de l'isopropanol en acétone à partir du complexe à seize électrons (S,S)-**[Ru]-I**. Le transfert de l'hydruure sur le carbone C2 du substrat **44**, dont le groupe carbonyle est activé par une liaison hydrogène avec le proton axial de l'amine pourrait se produire *via* les états de transition **ET6** ou **ET7**. L'existence d'une interaction stérique défavorable entre le carbone C3 *gem*-difluoré et le ligand *p*-cymène pourrait expliquer

que **ET6** soit plus bas en énergie que **ET7** et que l'énol **78** soit préférentiellement formé par rapport à l'énantiomère *ent*-**78**. Après tautomérisation, avec transfert de proton sur la face la plus dégagée de la double liaison (en *trans* du substituant en C2), l'ester *gem*-difluorocyclopropanique *cis*-disubstitué **69** serait formé (Schéma 93).

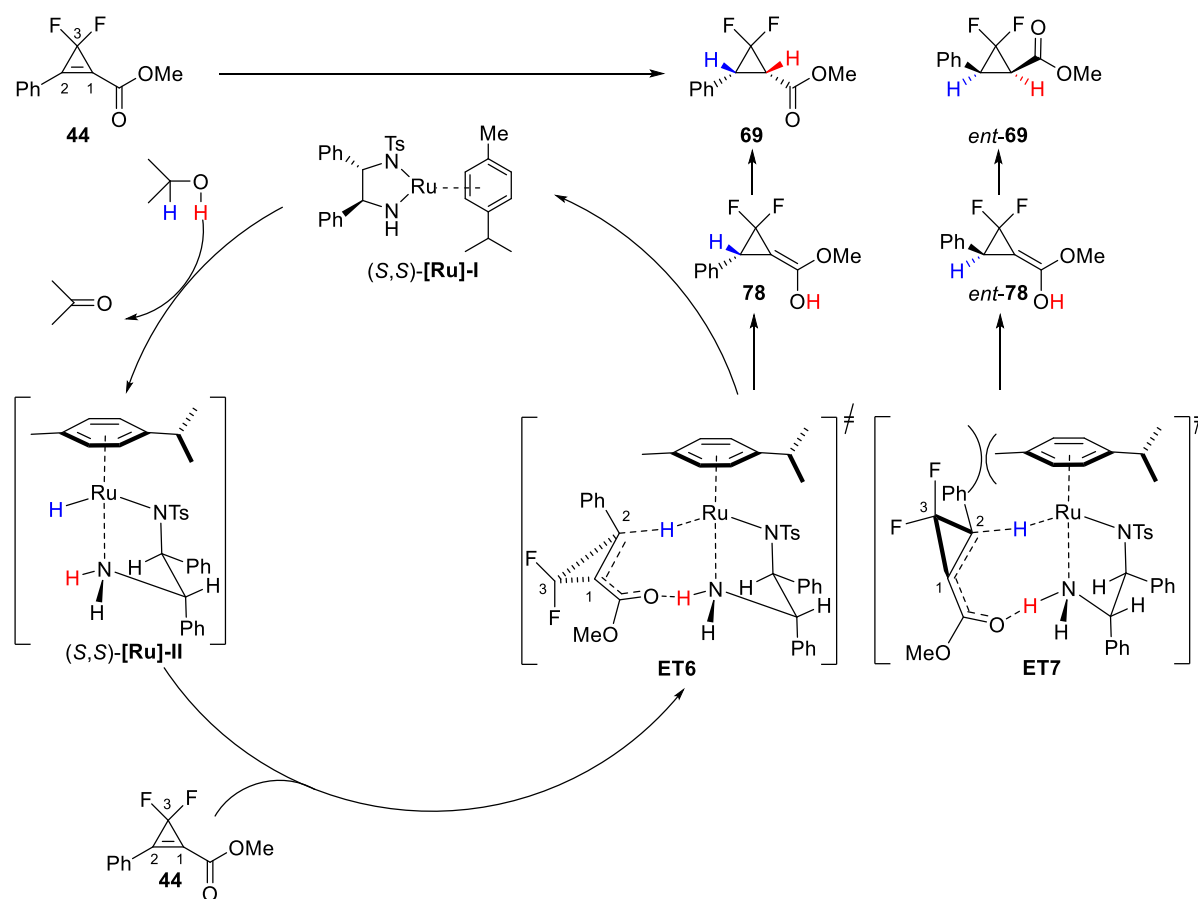


Schéma 93

Pour notre part, nous n'avons pas réalisé d'études mécanistiques sur cette transformation. Nous avons simplement mis en évidence l'importance cruciale de la présence du groupe carbonyle conjugué à la double liaison du *gem*-difluorocyclopropène pour que le transfert d'hydrogène puisse avoir lieu. En effet, le 1,2-diphényl-3,3-difluorocyclopropène **79** a été préparé¹⁴⁴ et traité par le complexe $(S,S)\text{-[Ru]-I}$ (10 mol %) [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1-12 h]. Dans ces conditions, aucune réduction de la double liaison du difluorocyclopropène **79** ne se produit et le substrat a été intégralement récupéré (Schéma 94).

¹⁴⁴ Le substrat **79** a été préparé par difluorocyclopropénation du diphenylacétylène avec Me₃SiCF₃, NaI (THF, 110 °C, 2 h) selon un protocole décrit dans la référence 67

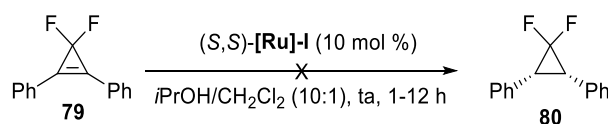


Schéma 94

Dans la suite de nos travaux, nous nous sommes intéressés à l'étude du champ d'application de la réduction par transfert d'hydrogène catalytique énantiosélectif d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques.

2.2.2 Champ d'application de la réduction d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques par transfert d'hydrogène asymétrique

2.2.2.1 *Influence de l'ester*

Le *gem*-difluorocyclopropène **45**, substitué en C2 par un groupe phényle et possédant un ester de benzyle, a été engagé dans un transfert d'hydrogène catalysé par (S,S)-[Ru]-I (15 mol %) dans un mélange *i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1) (ta, 1 h). Une charge catalytique un peu plus élevée que pour l'ester méthylique analogue **44** a été utilisée pour observer une conversion totale du substrat **45** en ester *gem*-difluorocyclopropanique **81** (82%). Dans les mêmes conditions, en utilisant le catalyseur (R,R)-[Ru]-I (15 mol %), l'ester difluorocyclopropanique énantiomère *ent*-**81** a été isolé avec un rendement de 75%. Un excès énantiomérique de 92%, légèrement inférieur à celui observé pour l'ester de méthyle analogue, a été déterminé pour les énantiomères **81** et *ent*-**81** par analyse SFC sur phase stationnaire chirale (Schéma 95).

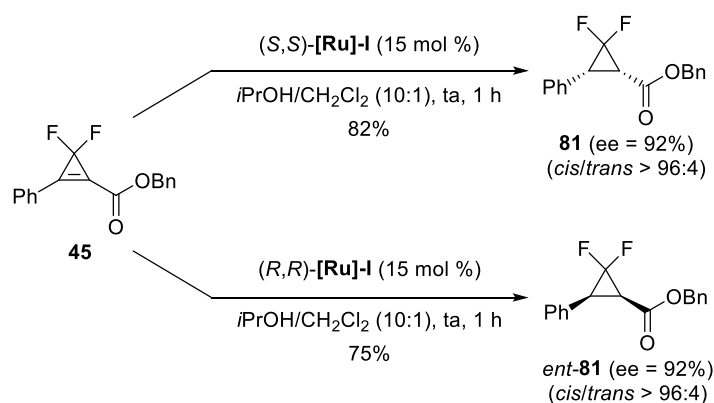


Schéma 95

Signalons qu'il n'a pas été possible de réaliser la débenzylation de l'ester **81** dans des conditions d'hydrogénolyse pallado-catalysée, cette dernière transformation s'accompagnant de l'ouverture du cycle à trois chaînons et de la coupure (partielle) des liaisons C-F.

La réactivité de l'ester de *tert*-butyle **46** a ensuite été examinée. Dans des conditions identiques à celles utilisées pour l'ester de méthyle, le transfert d'hydrogène catalysé par (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h] a fourni le difluorocyclopropane optiquement enrichi **82** avec un rendement de 79% et un excès énantiomérique de 85% (inférieur à celui observé pour l'ester méthylrique analogue, ee = 94%). La pureté optique de **82** a été déterminée grâce à une corrélation chimique avec l'ester de méthyle **69**. La coupure de l'ester de *tert*-butyle **82** a été réalisée par traitement avec de l'acide trifluoroacétique (CH₂Cl₂, ta) et l'acide carboxylique **83** (67%) obtenu, a été transformé en ester méthylrique **69**, par traitement avec du triméthylsilyldiazométhane [MeOH/toluène (1:1), ta].¹⁴⁵ La pureté optique de **69** a été déterminée par SFC sur phase stationnaire chirale (Schéma 96).

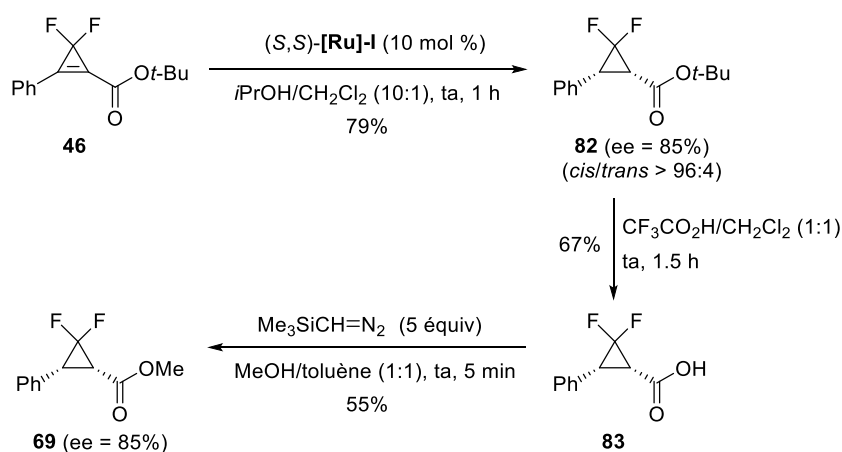


Schéma 96

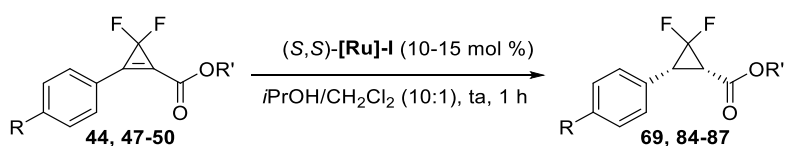
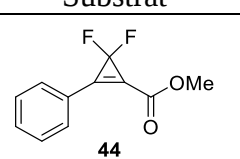
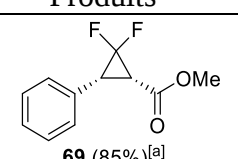
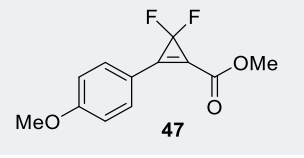
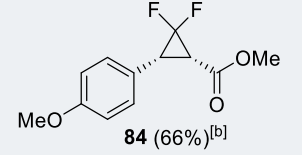
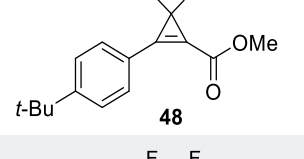
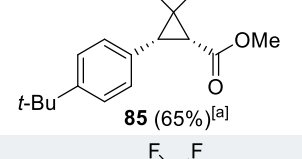
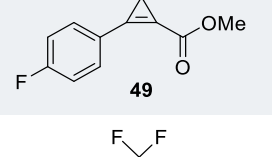
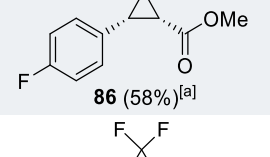
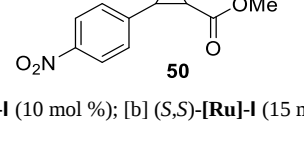
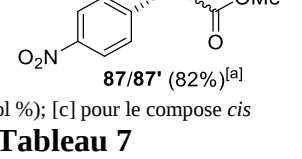
2.2.2.2 Réactivité des *gem*-difluorocyclopropénoates substitués en C2 par un groupe aryle

La réactivité des esters *gem*-difluorocyclopropéniques possédant un groupe aryle en C2 a ensuite été étudiée. Les résultats obtenus pour les substrats **47-50** possédant un noyau aromatique substitué en *para* ont été reportés dans un tableau (Tableau 7) avec un rappel des observations réalisées pour le substrat **44** substitué par un phényle en C2.

Dans le cas du cyclopropène **47**, possédant un groupe *para*-méthoxyphényle, une charge catalytique plus élevée que pour l'analogue substitué par un groupe phényle (15 mol % au lieu de 10 mol %) s'est révélée nécessaire pour obtenir une conversion totale du substrat

¹⁴⁵ (a) Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475–1478; (b) Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7075–7078.

[*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h]. Le groupe *para*-méthoxyphényle, mésomère donneur, contribue à atténuer le caractère électrophile du carbone C2, ce qui explique la vitesse plus faible observée pour le transfert d'hydrogène par rapport à l'analogue **44** possédant un phényle. L'ester *gem*-difluorocyclopropanique **84** a été isolé avec un rendement de 66% et ce composé possède une pureté optique de 83% (Tableau 7, entrée 2), inférieure à celle observée pour le produit **69** (Tableau 7, entrée 1). La réduction du cyclopropène **48** dans lequel le noyau est substitué en *para* par un groupe *tert*-butyle (effet +I) a été effectuée dans les mêmes conditions que celles appliquées au substrat de référence **44**. La réaction a conduit à **85** (65%) possédant une pureté optique (ee = 85%) proche de celle observée dans le cas du substrat précédent **47**, substitué en *para* par un groupe méthoxy (Tableau 7, entrée 3). La réduction par transfert d'hydrogène du substrat **49**, substitué par un groupe *para*-fluorophényle en C2, a fourni le *gem*-difluorocyclopropane correspondant **86** (58%) avec une pureté optique élevée (ee = 92%) (Tableau 7, entrée 4). La présence d'un substituant en position *para* du groupe aryle en C2 induit une diminution de l'énantiosélectivité par rapport au substrat de référence **44** mais un groupe stériquement encombrant (*t*-Bu) a une influence similaire à celle d'un méthoxy. Pour les trois substrats **47**, **48** et **49**, le transfert d'hydrogène a mené aux difluorocyclopropanes correspondants, respectivement **84**, **85** et **86** sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* (Tableau 7, entrées 2-4). La présence du groupe nitro, fortement électroattracteur (par effet –I et –M), en *para* du noyau aromatique dans le substrat **50** a conduit à des modifications de la réactivité. Le transfert d'hydrogène est bien plus rapide que dans le cas du substrat **44** et est complet après vingt minutes de réaction à température ambiante. Cette observation est en accord avec le plus fort caractère électrophile du carbone C2 dans le cyclopropénoate **50** par rapport à **44**, ce qui facilite le transfert d'hydrure. La réaction a conduit à un mélange de deux esters *gem*-difluorocyclopropaniques **87** et **87'** dans un rapport 80:20 avec un rendement global de 82%. Ces deux diastéréoisomères sont difficilement séparables par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice mais une fraction enrichie en *gem*-difluorocyclopropane *cis* **87** a pu être isolée, ce qui a grandement facilité la caractérisation de **87** et **87'**. Les deux diastéréoisomères *cis* et *trans* possèdent une pureté optique similaire, respectivement 68% et 66% (*vide infra*) (Tableau 7, entrée 5).

				
Entrée	Substrat	Produits	<i>cis/trans</i>	ee
1	 44	 69 (85%) ^[a]	> 96 : 4	94%
2	 47	 84 (66%) ^[b]	> 96 : 4	83%
3	 48	 85 (65%) ^[a]	> 96 : 4	85%
4	 49	 86 (58%) ^[a]	> 96 : 4	92%
5	 50	 87/87' (82%) ^[a]	80:20	68% ^[c]

[a] (S,S)-[Ru]-I (10 mol %); [b] (S,S)-[Ru]-I (15 mol %); [c] pour le composé *cis*

Tableau 7

Nous avons supposé que la présence du groupe *para*-nitrophényle en C2 électroattracteur, pourrait exalter l'acidité du proton H1 en α du groupe CO₂Me ce qui pourrait entraîner une épimérisation partielle en présence d'une trace de base (provenant du catalyseur lui-même au moment de sa préparation et/ou de sa décomposition et libération de la 1,2-diphényléthylènediamine monotosylée). Cette épimérisation pourrait se produire *via* l'énolate intermédiaire **88** qui serait rapidement reprotoné mais ces équilibres induiraient la formation partielle de l'ester *gem*-difluorocyclopropanique *trans* **87'** plus stable que l'épimère *cis* (Schéma 97).

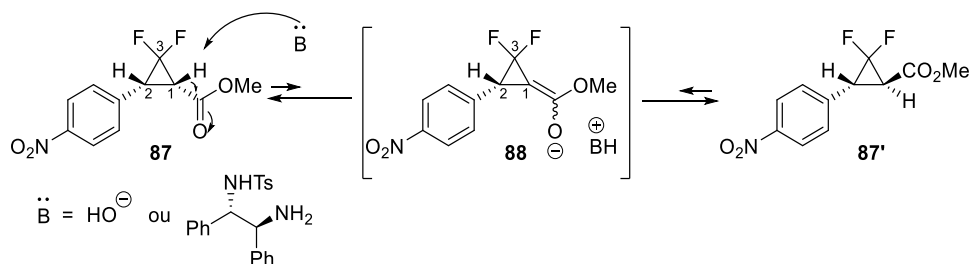


Schéma 97

Lorsque le mélange des esters *gem*-difluorés *cis* et *trans*, respectivement **87** et **87'** (**87/87'** = 80:20), a été mis en présence du complexe (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) dans CD₃OD (ta, 15 h), l'analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN ¹H a révélé que le proton H1 était totalement échangé par un deutérium et qu'une épimérisation totale s'était produite pour fournir un mélange des esters [D1]-**87'** et [D4]-**87'** (résultant d'une transestérification par CD₃OD, [D4]-**87'**/[D1]-**87'** = 60:40) (Schéma 98).

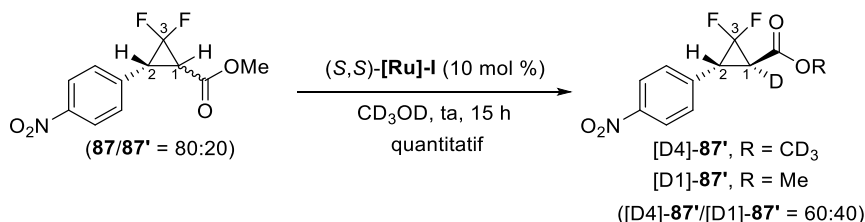


Schéma 98

Signalons que dans les mêmes conditions, l'ester *gem*-difluorocyclopropanique **69** possédant un groupe phényle en C2 ne subit ni épimérisation, ni échange du proton H1 par un deutérium ce qui montre bien le comportement particulier du substrat substitué par un groupe *para*-nitrophényle en C2. Nous avons alors délibérément réalisé l'épimérisation totale de l'ester *gem*-difluorocyclopropanique *cis* **87** en épimère *trans* **87'** (80%) (*trans/cis* > 96:4), plus stable thermodynamiquement, par traitement avec de la triéthylamine [MeCN/Et₃N (4:1), 70 °C, 16 h]. Cette expérience nous a permis de vérifier que **87'** possède un excès énantiomérique de 66% similaire à celui de **87** (ee = 68%) issu du *gem*-difluorocyclopropénoate **50** (Schéma 99).

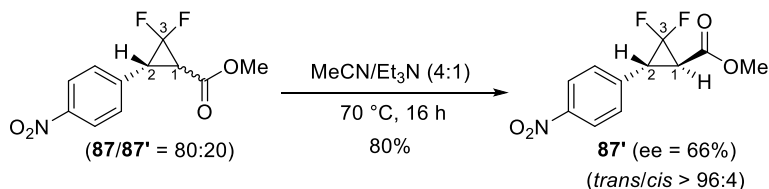
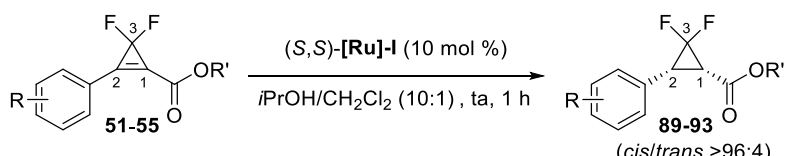
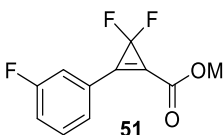
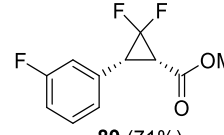
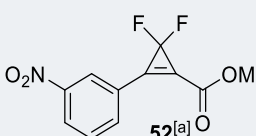
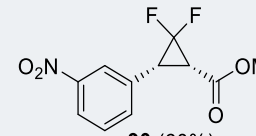
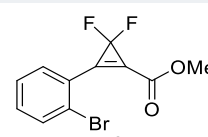
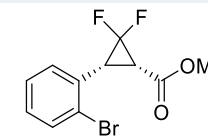
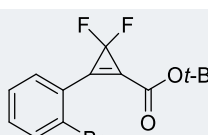
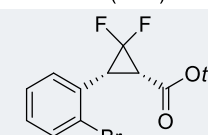
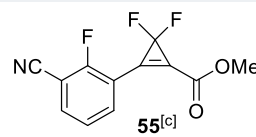
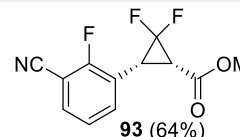


Schéma 99

La réaction des esters 2-aryl *gem*-difluorocyclopropéniques possédant un noyau aromatique substitué en *meta* et/ou en *ortho* a été examinée. Le substrat **51**, substitué en C2 par un groupe *m*-fluorophényle a donné des résultats similaires à son analogue **49** possédant l'atome de fluor en *para*. La réduction de **51** par transfert d'hydrogène a fourni l'ester *gem*-difluorocyclopropanique **89** (71%) possédant un excès énantiomérique de 95% (Tableau 8, entrée 1). Contrairement à son isomère **50** substitué en *para* par un groupe nitro, la réduction de **52** a fourni le cyclopropane **90** (60%) sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* dont la pureté optique est plus élevée (ee = 89%) (Tableau 8, entrée 2) que celle de **87** (ee = 68%) (Tableau 7, entrée 5). Les meilleures énantiosélectivités ont été atteintes lors de la réduction de l'ester de méthyle **53** et de l'ester de *tert*-butyle **54**, possédant en C2 un groupe *ortho*-bromophényle. Les *gem*-difluorocyclopropanes correspondants, respectivement **91** (65%) et **92** (85%), ont été obtenus avec des puretés optiques élevées (respectivement ee = 97% et ee = 99%) (Tableau 8, entrées 3 et 4). La réduction du 2-arylcyclopropénoate **55**, possédant un noyau aromatique disubstitué en *ortho* et en *meta*, a fourni le difluorocyclopropane **93** (64%) possédant un ee de 86% (Tableau 8, entrée 5).

			
Entrée	Substrat	Produit	ee
1	 51	 89 (71%)	95%
2	 52 ^[a]	 90 (60%)	89%
3	 53	 91 (65%)	97%
4	 54 ^[b]	 92 (85%)	99% ^[d]
5	 55 ^[c]	 93 (64%)	86%

[a] Réaction effectuée sur le mélange des composés (**52/37** = 60:40); [b] *i*PrOH/*CH*₂Cl₂ (8:1); [c] *i*PrOH/*CH*₂Cl₂ (1:1); [d] L'ee de **92** a été déterminé par corrélation chimique avec **91** (cf partie expérimentale)

Tableau 8

La réduction conjuguée de *gem*-difluorocyclopropénoates possédant d'autres substituants qu'un noyau aromatique en C2 a ensuite été étudiée.

2.2.2.3 Réactivité des *gem*-difluorocyclopropénoates substitués en C2 par un groupe alkyle ou par un halogène

Nous avons tenté de réaliser un transfert d'hydrogène sur le 2-iodo 3,3-difluorocyclopropénoate **61**. L'objectif était d'obtenir l'iodure cyclopropanique **94** qui aurait pu constituer une excellente plateforme pour accéder à des esters *gem*-difluorocyclopropaniques diversement substitués grâce à des couplages pallado-catalysés.¹⁴⁶ Cependant, dans les conditions utilisées précédemment pour le transfert

¹⁴⁶ (a) Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8718–8719; (b) Charette, A. B.; Pereira De Freitas-Gil, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2809–2812; (c) Cai, S.; Dimitroff, M.; McKennon, T.; Reider, M.; Robarge, L.;

d'hydrogène catalysé par (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h], l'iodure cyclopropénique **61** a conduit à un mélange complexe de produits fluorés dont la structure n'a pas été déterminée (Schéma 100).

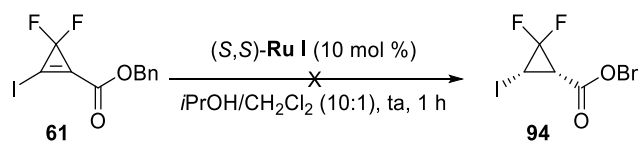


Schéma 100

La réduction de *gem*-difluorocyclopropénoates substitués en C2 par une chaîne alkyle a été réalisée dans les conditions standard en présence de (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h]. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 9).

Le *gem*-difluorocyclopropénoate **56**, possédant un groupe méthyle en C2, a été réduit en ester *gem*-difluorocyclopropanique **95**, obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère *cis* isolé avec un bon rendement de 86%. Le remplacement d'un groupe phényle par un groupe méthyle, moins encombrant, en C2 n'a pas d'incidence sur la diastéréosélectivité du transfert d'hydrogène. Cependant, l'excès énantiomérique du cyclopropane **95** est de 79%, inférieur à celui observé pour le cyclopropane analogue **69** substitué en C2 par un phényle (ee = 94%) (Tableau 9, entrée 1). Nous avons supposé que le contrôle de l'énantiosélectivité (sélectivité faciale par le catalyseur (S,S)-[Ru]-I du transfert d'hydrogène) était le même pour les substrats **44** et **56**. Bien que le cyclopropénoate **57** substitué par un groupe (*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyle en C2 ait pu être réduit en ester *gem*-difluorocyclopropanique **96** en présence de (S,S)-[Ru]-I (20 mol %) [*i*PrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h] avec un très bon rendement (90%), l'excès énantiomérique de ce dernier composé n'est que de 11% (Tableau 9, entrée 2). Ce résultat est très surprenant et difficile à expliquer mais il est probablement dû à la position du groupement OTBDPS en α du difluorocyclopropène. En effet, l'éloignement de ce même éther silylé d'une unité méthylène dans le substrat **58** n'a pas d'effet adverse sur l'énantiosélectivité du transfert d'hydrogène. Le *gem*-difluorocyclopropane **97** (65%), obtenu sous la forme d'un unique diastéréomère *cis*, possède une pureté optique élevée de 90% (Tableau 9, entrée 3). Une chaîne alkyle linéaire possédant un éther de benzyle peut être également présente en C2 comme l'illustre la réduction

par transfert d'hydrogène du substrat **59** qui a fourni l'ester *gem*-difluorocyclopropanique **98** (81%) avec un excès énantiomérique de 90% (Tableau 9, entrée 4).

$$\text{56-59} \xrightarrow[\text{iPrOH/CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (10:1), ta, 1 h}]{(S,S)\text{-[Ru]-I (10 mol \%)}} \text{95-98}$$

Entrée	Substrat	Produit	ee
1	56	95 (86%)	79%
2	57^[a]	96 (90%)	11%
3	58	97 (65%)	90%
4	59	98 (81%)	90% ^[b]

[a] (S,S)-[Ru]-I (20 mol %); [b] L'excès énantiomérique de **98** a été déterminé après réduction de la fonction ester de **98** en alcool (cf partie expérimentale)

Tableau 9

L'influence d'une chaîne ramifiée en C2 a été étudiée avec le *gem*-difluorocyclopropénoate **60** qui incorpore déjà un carbone asymétrique adjacent au cycle à trois chaînons. Rappelons que malgré l'utilisation d'un large excès de précurseur de difluorocarbène (TFDA), la difluorocyclopropénation de l'ynoate **34** demeure incomplète et le mélange de **34** et du difluorocyclopropène **60** (**60/34** = 60:40) a donc été directement engagé dans le transfert d'hydrogène catalysé par le catalyseur (S,S)-[Ru]-I (10 mol %) [iPrOH/CH₂Cl₂ (10:1), ta, 1 h]. Dans ces conditions, le *gem*-difluorocyclopropane **99** a été obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère (d'après l'analyse des spectres de RMN ¹H et ¹⁹F du brut réactionnel) et celui-ci a été isolé avec un rendement de 62% (basé sur la proportion de cyclopropène au sein du mélange de **60** et **34**) (Schéma 101).

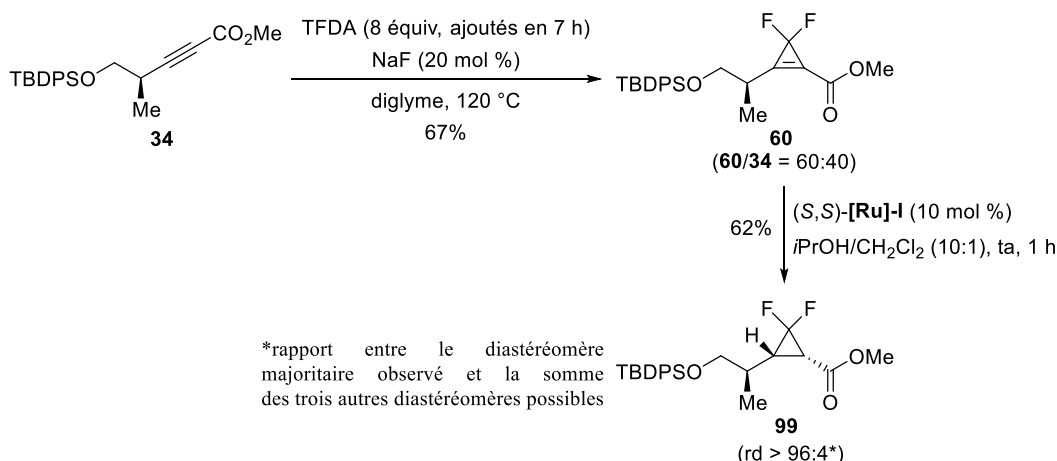


Schéma 101

2.2.2.4 Détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques des *gem*-difluorocyclopropanes, issus de la réduction des *gem*-difluorocyclopropénoates catalysée par le catalyseur (S,S)-[Ru]-I, décrits dans cette section, ont été déterminés par analyse des produits isolés (après purification par chromatographie éclair sur gel de silice) par SFC en utilisant une phase stationnaire chirale. Rappelons qu'il n'est pas possible d'accéder aux racémates, requis pour calibrer les mesures de puretés optiques par SFC puisque l'hydrogénation catalytique des difluorocyclopropénoates entraîne l'ouverture du cycle à trois chaînons. Pour obtenir les racémates, il était envisageable de réaliser des transferts d'hydrogène catalysés par un complexe de ruthénium(II) possédant un ligand achiral. L'autre option, que nous avons retenue, a été d'accéder aux esters *gem*-difluorocyclopropaniques énantiomères en catalysant les transferts d'hydrogène par le complexe (R,R)-[Ru]-I. Comme nous avons suspecté un risque de séparation des énantiomères au cours de la purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (phénomène « d'auto-ségrégation » des énantiomères),¹⁴³ nous pourrions aussi comparer les excès énantiomériques des *gem*-difluorocyclopropanes obtenus avec des catalyseurs énantiomères (S,S)- et (R,R)-[Ru]-I. Les résultats concernant la réduction des *gem*-difluorocyclopropénoates catalysée par (R,R)-[Ru]-I ont été reportés dans deux tableaux et comparés à ceux obtenus précédemment avec le catalyseurs (S,S)-[Ru]-I. Dans la plupart des cas, la différence des valeurs des excès énantiomériques est inférieure à 3% (Tableau 10).

Cette faible différence d'excès énantiomérique rentre dans la marge d'erreur acceptable pour la détermination des puretés optiques par SFC sur colonne chirale.

Pour les difluorocyclopropanes **69/ent-69** et **87'/ent-87'**, substitués en C2 respectivement par des groupes phényle et *p*-nitrophényle, cette différence atteint 4% pour des rendements en produits isolés comparables (Tableau 11, entrées 1 et 2). Il existe cependant trois cas dans lesquels le phénomène « d'auto-ségrégation » des énantiomères se manifeste de manière significative. Il s'agit des *gem*-difluorocyclopropanes substitués en C2 par des groupes (4-*tert*-butyl)phényle, méthyle et CH₂OTBDPS pour lesquelles les différences entre les puretés optiques varient entre 9% et 15% (Tableau 11, entrées 3, 4 et 5). Dans le cas de **85/ent-85**, le produit issu de la réduction catalysée par (*R,R*)-**[Ru]-I**, enrichi en *ent*-**85**, a été isolé avec un meilleur rendement (75%) que celui issu du transfert d'hydrogène en présence de (*S,S*)-**[Ru]-I** (65%) enrichi en **85**. Une partie de l'énantiomère majoritaire serait donc séparée (involontairement) au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice (Tableau 11, entrée 3). Le même phénomène se produit avec les *gem*-difluorocyclopropanes **95/ent-95**, substitués en C2 par un groupe méthyle (Tableau 11, entrée 4). Dans le cas des *gem*-difluorocyclopropanes **96/ent-96** possédant un groupe CH₂OTBDPS, les excès énantiomériques sont faibles pour **96** et *ent*-**96** (11% et 26% respectivement) mais, au cours de la purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, il est possible de séparer une partie de l'énantiomère minoritaire [*ent*-**96**, obtenu avec le rendement le plus faible (63% vs 90%), possède une pureté optique plus élevée que **96**] (Tableau 11, entrée 5).

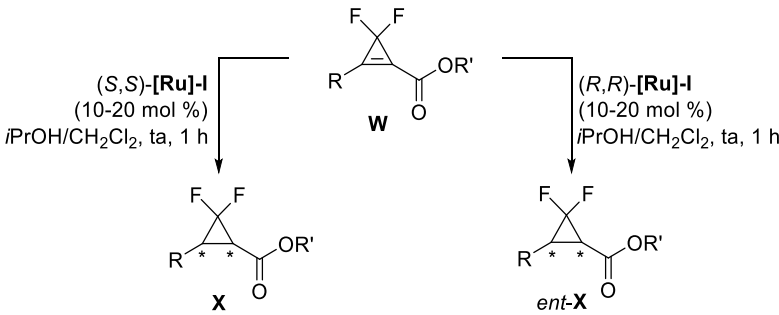
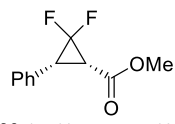
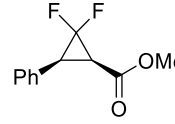
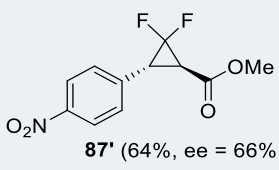
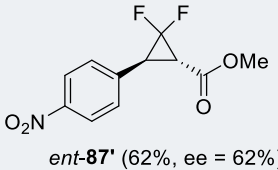
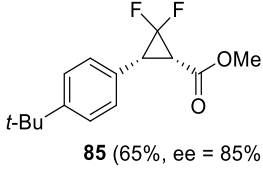
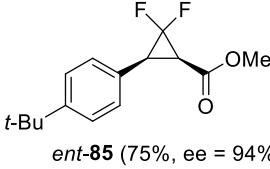
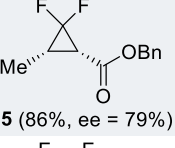
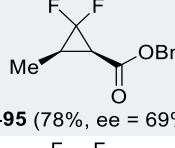
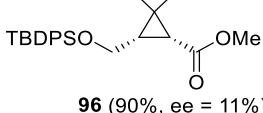
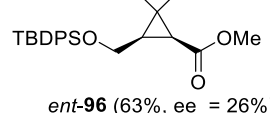
Entrée			ee _X –ee _{ent-X}
	X	ent-X	
1	 69 (85%, ee = 94%)	 ent-69 (83%, ee = 98%)	-4%
2	 87' (64%, ee = 66%)	 ent-87' (62%, ee = 62%)	4%
3	 85 (65%, ee = 85%)	 ent-85 (75%, ee = 94%)	-9%
4	 95 (86%, ee = 79%)	 ent-95 (78%, ee = 69%)	10%
5	 96 (90%, ee = 11%)	 ent-96 (63%, ee = 26%)	-15%

Tableau 11

2.2.3 Bilan

La réduction conjuguée d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques diversement substitués peut être réalisée par transfert d'hydrogène énantiosélectif, à partir de l'isopropanol comme donneur d'hydrogène, en présence des catalyseurs de Noyori à seize électrons (S,S)-[Ru]-I ou (R,R)-[Ru]-I. La réaction s'effectue dans des conditions douces et mène à des esters *gem*-difluorocyclopropaniques **X** avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (*cis/trans* > 96:4) hormis dans un cas (R = *p*-NO₂C₆H₄, *cis/trans* = 80:20). Les esters *gem*-difluorocyclopropaniques **X** ont été obtenus avec des puretés optiques allant de 64% à 99% hormis dans un cas particulier où R = CH₂OTBDPS (ee = 11%) (Schéma 102).

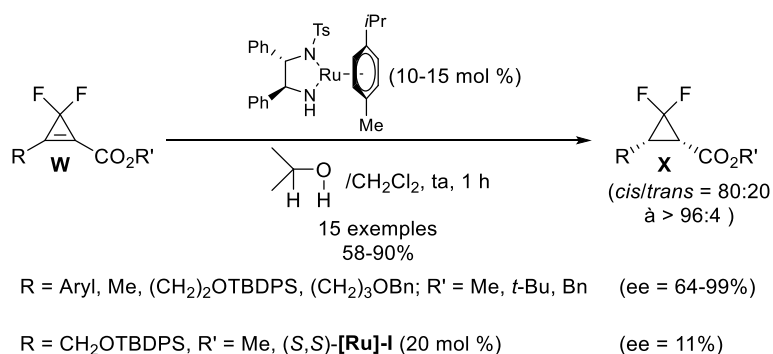


Schéma 102

Dans la suite de nos travaux, nous avons souhaité illustrer l'intérêt synthétique des esters *gem*-difluorocyclopropaniques optiquement enrichis produits par ce transfert d'hydrogène asymétrique de difluorocyclopropénoates. Nous avons voulu étudier différentes transformations fonctionnelles impliquant la fonction ester et réaliser la synthèse de composés hétérocycliques azotés substitués par un motif *gem*-difluorocyclopropyle à partir des esters *gem*-difluorocyclopropaniques **X**. En effet, la préparation des *gem*-difluorocyclopropènes **W** est réalisée à partir d'esters α,β -acétyléniques par cyclopropanation de la triple liaison avec le difluorocarbène qui est une espèce électrophile incompatible avec la présence d'atomes d'azote basique.

3. Transformations ultérieures de *gem*-difluorocyclopropanoates optiquement actifs

Les transformations ultérieures ont été conduites à partir de *gem*-difluorocyclopropanoates optiquement enrichis (issus de la réduction par transfert d'hydrogène énantiosélectif d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques). En principe, (en l'absence de racémisation) les produits finaux devraient posséder la même pureté optique que celle des *gem*-difluorocyclopropanoates initiaux. Cependant, le phénomène « d'auto-ségrégation » des énantiomères doit être pris en compte, en particulier, pour cette famille de composés fluorés. Nous avons indiqué la pureté optique des produits issus des fonctionnalisations ultérieures uniquement lorsque celle-ci a été déterminée par SFC sur phase stationnaire chirale par comparaison avec leur énantiomère (synthétisé selon la même séquence).

3.1 Transformations impliquant la fonction ester

La fonction ester présente dans les *gem*-difluorocyclopropanoates **X** peut être engagée dans diverses transformations fonctionnelles. L'accès aux acides carboxyliques correspondants a été examiné en premier.

3.1.1 Transformation en acide carboxylique

L'ester **69** a été mis en présence de LiOH·H₂O (3 équiv) dans un mélange MeCN/H₂O (2:1) (ta, 2 h). Dans ces conditions, la fonction ester de **69** a bien été saponifiée en acide carboxylique mais cette transformation s'accompagne d'une épimérisation du centre en α du groupe carbonyle et c'est l'acide difluorocyclopropanique *trans* **100** qui a été formé (*trans/cis* > 96:4) et isolé avec un rendement de 81%. Le traitement de l'ester méthylique *cis* **69** par le triméthylsilanolate de potassium (THF, ta, 0.5 h) a également conduit à l'acide carboxylique *trans* **100** (85%) (Schéma 103).

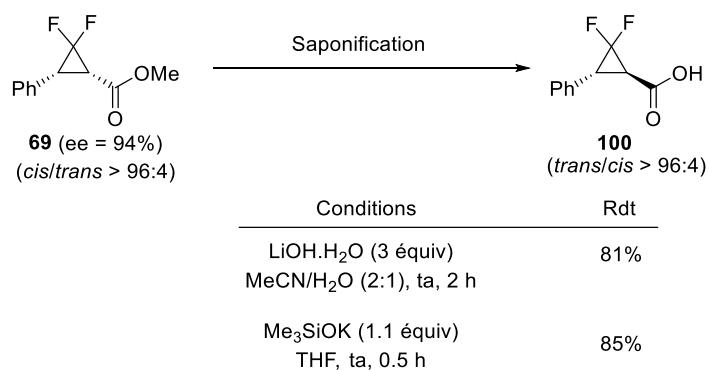


Schéma 103

Afin d'éviter l'épimérisation, nous avons tenté l'hydrolyse de l'ester méthylique **69** en milieu acide [HCl 35% aq. (10 équiv), dioxane/H₂O (5:1), 100 °C, 2 h]. Dans ces conditions, c'est le γ -chloro β,β -difluoroacide **101** (41%) qui a été récupéré. La protonation du groupe carbonyle de l'ester **69** ou de l'acide **100** provoquerait l'ouverture du cycle à trois chaînons en carbocation benzylique intermédiaire **102**. Après addition nucléophile de l'ion chlorure, le composé **101** serait obtenu. L'hydrolyse de l'ester méthylique peut avoir lieu avant et/ou après ouverture du cyclopropane (Schéma 104).

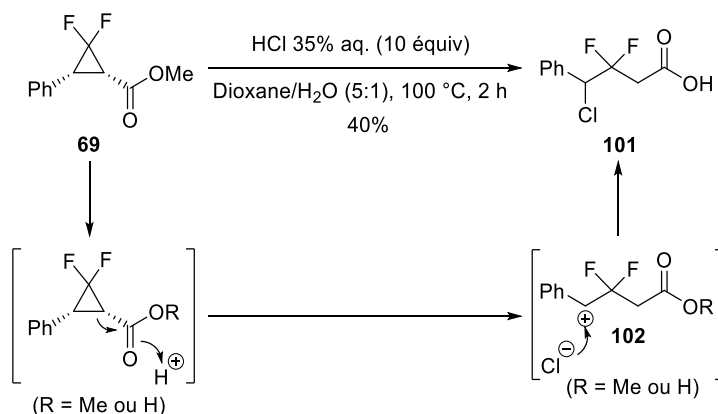


Schéma 104

La déméthylation de l'ester **69** a été tentée dans des conditions de Krapcho, par chauffage en présence de LiI (10 équiv) dans le DMF à reflux,¹⁴⁷ mais un mélange complexe de produits a été obtenu. Pour accéder à l'acide *gem*-difluorocyclopropanecarboxylique *cis* **83**, la meilleure option est de réaliser la coupure de l'ester de *tert*-butyle **82** par traitement avec l'acide trifluoroacétique. L'acide **83** a été obtenu avec un rendement de 67% (Schéma 105).

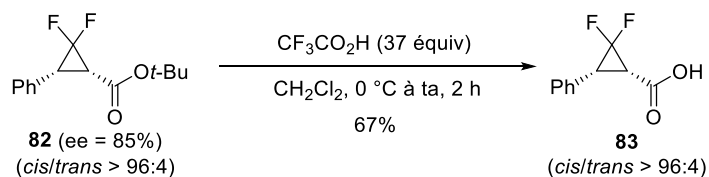


Schéma 105

Rappelons que la pureté optique de **82** a pu être déterminée par SFC sur colonne chirale après traitement de l'acide **83** par TMSCH=N₂ (Schéma 96).

3.1.2 Transformation en amide

L'accès aux *gem*-difluorocyclopropanecarbamides peut être envisagé grâce à un couplage entre un acide *gem*-difluorocyclopropanecarboxylique et une amine. L'acide **103**, issu de la coupure de l'ester de *tert*-butyle **92** en milieu acide [CF₃CO₂H/CH₂Cl₂ (1:1), 0 °C à ta, 1 h], a été engagé dans un couplage avec la benzylamine en présence d'EDCI (2 équiv), de HOBT (2 équiv) et Et₃N (4 équiv). Le *N*-benzyl *gem*-difluorocyclopropanecarbamide **104** a été isolé avec un rendement de 76% et sous la forme d'un unique diastéréomère *cis* (Schéma 106).

¹⁴⁷ Dean, P. D. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6655

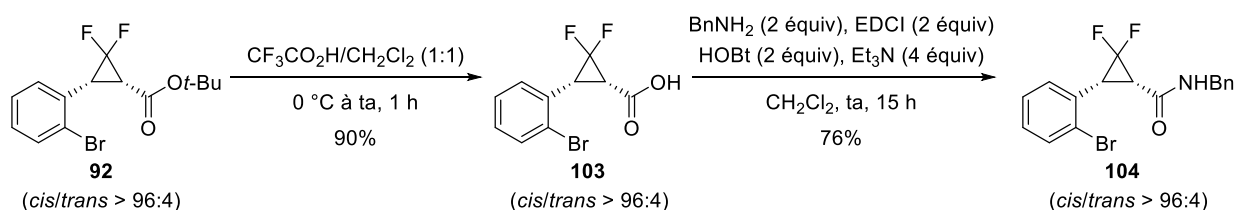


Schéma 106

Malgré l'utilisation d'un excès d'amines (BnNH_2 et Et_3N), notons qu'aucune épimérisation du carbone asymétrique en α du carbonyle de l'amide ne se produit dans ces conditions douces.

Nous nous sommes intéressés à la transformation directe d'esters *gem*-difluorocyclopropaniques en amides sans passer par les acides intermédiaires. Dans ce but, l'ester **69** a été ajouté à un mélange de benzylamine (3 équiv) et de Me_3Al (3 équiv) (toluène, 50 °C, 0.5 h)¹⁴⁸ puis le milieu réactionnel a été chauffé pendant cinq heures à 80 °C. L'amidation de l'ester **69** a bien eu lieu dans ces conditions mais elle s'accompagne de l'épimérisation partielle du centre en α du carbonyle pour conduire à un mélange des *N*-benzylamides *gem*-difluorocyclopropaniques *trans* et *cis*, respectivement **105** et **106**, dans un rapport 75:25 (**105/106** = 75:25). Ces deux amides ont été séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et isolés avec des rendements respectifs de 45% et 21% (Schéma 107).

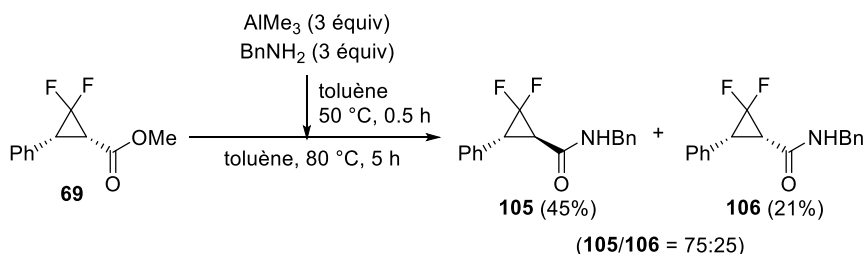


Schéma 107

La transformation de l'ester **69** en amide de Weinreb¹⁴⁹ a été également étudiée. Le traitement du chlorhydrate de la *N,O*-diméthylhydroxylamine (3 équiv) par le triméthylaluminium (3 équiv) (toluène, ta, 0.25 h) a engendré l'amino-aluminate **107**,¹⁵⁰ qui a été condensé avec l'ester **69** (toluène, 70 °C, 1.5 h) pour fournir le difluorocyclopropylamide de Weinreb **108** avec un rendement de 65% (Schéma 108).

¹⁴⁸ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171–4174

¹⁴⁹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.

¹⁵⁰ Reider, P. J.; McNamara, J. M.; Lovelace, T. C.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1231–1233.

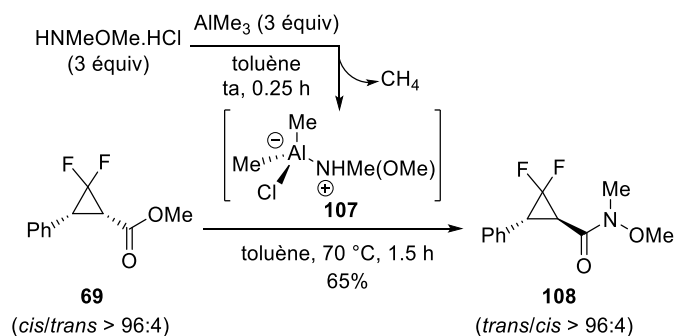


Schéma 108

Notons que l'épimérisation du centre en α du carbonyle est totale dans le cas de l'amide de Weinreb **108** qui a été obtenu sous la forme d'un unique diastéréomère (*trans/cis* > 96:4, d'après l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{19}F). L'amide de Weinreb **108** constitue un intermédiaire intéressant pour accéder à d'autres dérivés carbonylés *gem*-difluorocyclopropaniques.

3.1.3 Transformation en alcool, aldéhyde et amine

Nous avons tenté de réaliser la réduction partielle de l'ester méthylique **69** en aldéhyde par le DIBAL-H (1 équiv) (toluène ou CH_2Cl_2 , -78°C) mais, dans tous les cas, l'alcool primaire **73** a été détecté alors que la conversion du substrat est incomplète. C'est pourquoi l'ester **69** a été délibérément réduit en alcool [DIBAL-H (3 équiv), Et_2O , -78°C à ta, 1 h] puis une oxydation du cyclopropylcarbinol **73** résultant (97%) a été réalisée par l'action de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.2 équiv) en présence d'une quantité catalytique de TEMPO (10 mol %) (CH_2Cl_2 , ta, 14 h).¹⁵¹ Bien qu'une conversion complète de l'alcool en aldéhyde **109** ait été observée d'après l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{19}F du brut réactionnel, l'aldéhyde **109** est instable et s'est dégradé lors de la purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (Schéma 109).

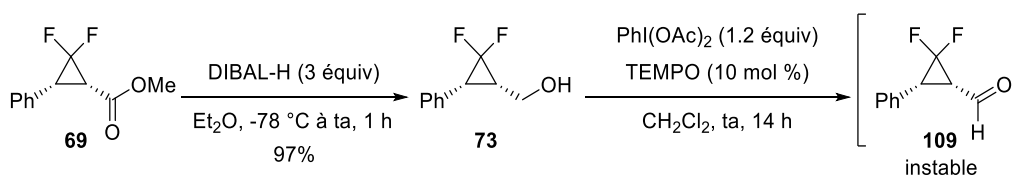


Schéma 109

¹⁵¹ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.

Nous avons envisagé d'impliquer l'aldéhyde **109** dans des transformations fonctionnelles réalisées de façon monotope telles qu'une réaction de Wittig¹⁵² ou une amination réductrice.¹⁵³

Après oxydation de l'alcool **73** dans les conditions précédentes [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.2 équiv), TEMPO (10 mol %), CH_2Cl_2 , ta, 14 h], l'aldéhyde résultant **109** n'a pas été isolé mais directement traité par l'ylure de phosphore **110** (2 équiv) (CH_2Cl_2 , ta, 1.5 h). La réaction de Wittig, réalisée de manière monotope, a conduit à un mélange des *gem*-difluorocyclopropylénoates isomères géométriques **111** et **112** respectivement de configuration (*E*) et (*Z*), dans un rapport (*E*)/(*Z*) = 80:20. Ces énoates isomères **111** et **112** ont été séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et isolés avec des rendements respectifs de 57% et 10% (deux étapes à partir de **73**) (Schéma 110).

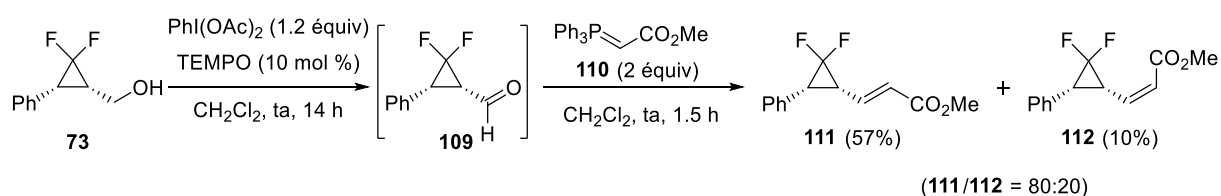


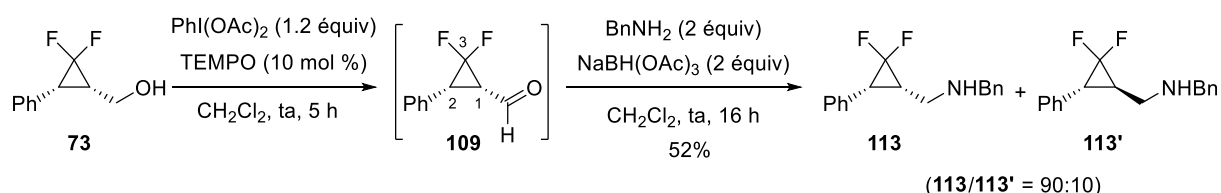
Schéma 110

L'aldéhyde **109**, issu de l'oxydation du *gem*-difluorocyclopropylcarbinol **73**, a été engagé dans une amination réductrice avec la benzylamine (2 équiv) en présence de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 équiv) de manière monotope (CH_2Cl_2 , ta, 16 h).¹⁵³ L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{19}F du brut réactionnel a indiqué la formation d'un mélange des *N*-benzyl cyclopropylméthylamines diastéréomères *cis* **113** et *trans* **113'** dans un rapport 90:10 et avec un rendement de 52%.¹⁵⁴ Une épimérisation partielle du centre en C1 (en α du groupe carbonyle ou de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ de l'imine ou de l'ion iminium intermédiaire) se produit lors de l'amination réductrice. Les diastéréomères **113** et **113'** sont très difficiles à séparer par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (Schéma 111).

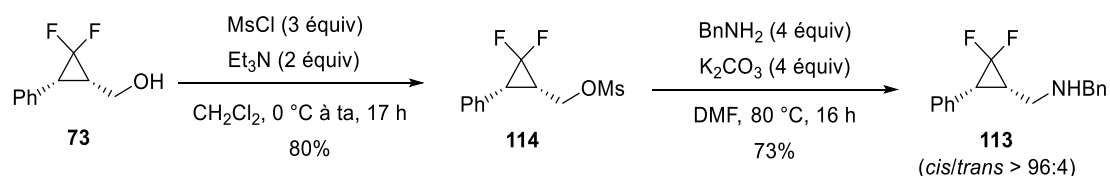
¹⁵² Vatèle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 715–718.

¹⁵³ Guérin, C.; Bellosta, V.; Guillaumot, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3534–3537.

¹⁵⁴ Des amines tertiaires résultant de l'amination réductrice de l'aldéhyde **109** avec les amines **113/113'** ont été détectées comme sous-produits (ca 15% de rendement)



Pour accéder à l'amine **113**, une autre voie d'accès a été mise au point à partir de l'alcool **73** qui a été transformé en mésylate **114** dans des conditions classiques [MsCl (3 équiv), Et₃N (3 équiv), CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 17 h]. Le mésylate résultant **114** (80%) a ensuite été substitué par la benzylamine (4 équiv) en présence de K₂CO₃ (4 équiv) (DMF, 80 °C, 16 h) ce qui a permis d'isoler la (*gem*-difluorocyclopropyl)méthylamine **113** (*cis/trans* > 96:4) avec un bon rendement de 73% (58%, deux étapes à partir de **73**) (Schéma 112).



3.2 Transformation impliquant le substituant en C2

Bien que des transformations ultérieures faisant intervenir la fonction ester des *gem*-difluorocyclopropanoates aient été principalement considérées, celles impliquant un substituant en position C2 sur le cycle à trois chaînons sont également intéressantes. Nous avons seulement montré que le groupe phényle du *gem*-difluorocyclopropane **69** pouvait être transformé en acide carboxylique dans des conditions de coupure oxydante décrites par Sharpless *et al.* [RuCl₃ (10 mol %), NaIO₄ (10 équiv), H₂O/CCl₄/MeCN (3:2:2)].¹⁵⁵ Après 72 h de réaction à température ambiante, le substrat **69** n'était pas intégralement transformé (τ_c = 83%) mais la réaction a été stoppée. L'acide carboxylique **115** a été isolé avec un rendement correct de 52% et sous la forme d'un unique diastéromère *cis*, cette coupure oxydante s'effectuant sans épimérisation (Schéma 113).

¹⁵⁵ Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936–3938.

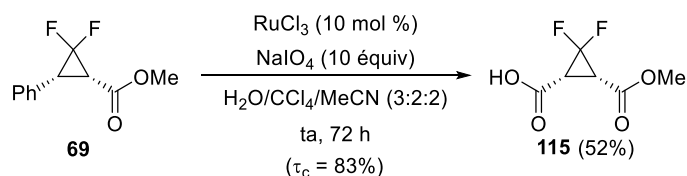


Schéma 113

Cette réaction n'a pas été optimisée mais l'acide-ester **115** constitue un composé potentiellement intéressant pour accéder à des *gem*-difluorocyclopropanes diversement substitués.

3.3 Application à la synthèse de composés hétérocycliques azotés incorporant un motif *gem*-difluorocyclopropyle

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction du mémoire, le motif *gem*-difluorocyclopropyle suscite un intérêt croissant en chimie médicinale. Dans ce domaine de recherche, il est bien connu que les composés hétérocycliques, en particulier azotés, constituent des structures privilégiées.¹⁵⁶ Pour illustrer l'intérêt des *gem*-difluorocyclopropanoates issus du transfert d'hydrogène énantiosélectif sur des *gem*-difluorocyclopropènes, la synthèse de composés incorporant à la fois un hétérocycle azoté et un motif *gem*-difluorocyclopropyle a été envisagée. Plusieurs approches ont été considérées : L'introduction d'un hétérocycle sur des dérivés de *gem*-difluorocyclopropanoates grâce à des réactions de couplage ou la création d'un hétérocycle azoté à partir de *gem*-difluorocyclopropanoates fonctionnalisés.

3.3.1 Synthèse d'un antagoniste des récepteurs d'acides lysophosphatidiques

Les acides lysophosphatidiques (LPA) sont des dérivés de phospholipides constitués d'un squelette glycérol-phosphate sur lequel est greffé un acide gras. Il existe trois sous-types de récepteurs à LPA qui sont couplés à une protéine G et leur activation peut conduire à différentes voies de transduction des signaux cellulaires (« signalisation lipidiques »).¹⁵⁷ Les LPA pourraient grâce à leurs effets mitogéniques et anti-apoptotiques être impliqués dans la

¹⁵⁶ Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society* **2011**, John Wiley and Sons, 2011; b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435–446; b) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611–6638; c) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 442–495; d) Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2265–2319; (e) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.

¹⁵⁷ Saulnier-Blache, J.-S. *Med. Sci. (Paris)* **2004**, 20, 799–803

prolifération des cellules cancéreuses. C'est pourquoi les récepteurs à LPA pourraient constituer une cible potentielle en chimiothérapie anticancéreuse.¹⁵⁸

Les composés ($\pm$)-**116** et ($\pm$)-**117**, des amides dérivés du 2-aminobenzimidazole et de l'acide *trans*-2-phénylcyclopropanecarboxylique, ont été identifiés comme des antagonistes des récepteurs à LPA2 (CI_{50} = 10-100 nM). Dans le cas du composé **116**, les énantiomères ont été séparés par HPLC sur phase stationnaire chirale et il a été montré que l'énantiomère de configuration (1*R*,2*R*) était plus actif (CI_{50} < 10 nM) que son antipode (CI_{50} = 1-10 μ M). Alors que l'analogue *gem*-diméthylé ($\pm$)-**118** du composé ($\pm$)-**116** est totalement inactif, l'analogue *gem*-difluoré ($\pm$)-**119** possède une activité comparable à celle de **117** (CI_{50} = 10-100 nM) (Schéma 114).²⁷

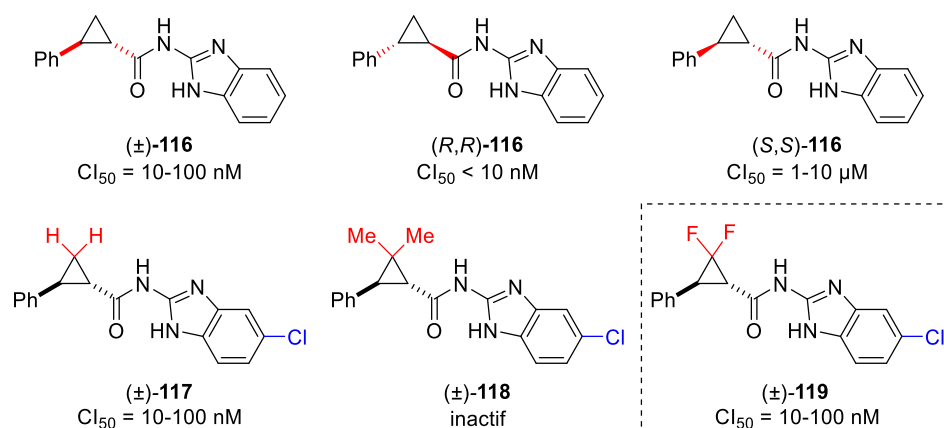


Schéma 114

Nous avons envisagé de synthétiser les énantiomères de l'amide *gem*-difluorocyclopropanique **119** à partir des acides *gem*-difluorocyclopropaniques correspondants.

La 4-chloro-*o*-phénylènediamine commerciale a été condensée avec le bromure de cyanogène (3 équiv) dans un mélange MeOH/H₂O (1:1) (50 °C, 1 h) pour fournir le benzimidazole chloré **120** avec un rendement quantitatif (Schéma 115).

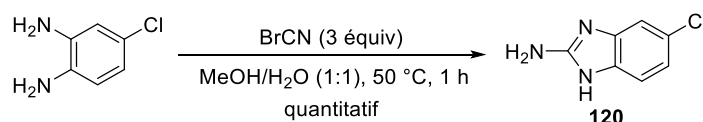


Schéma 115

¹⁵⁸ Moolenaar, W. H.; Kranenburg, O.; Postma, F. R.; Zondag, G. C. M. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, 9, 168–173; Mills, G. B.; Moolenaar, W. H. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 682–691.

Les acides *trans*-2-phénylcyclopropanecarboxyliques énantiomères **100** et *ent*-**100**, issus de la saponification des esters méthyliques **69** et *ent*-**69**, ont été engagés dans un couplage avec l'aminobenzimidazole **120** (3 équiv) en présence d'EDCI (2 équiv) et de HOBT (2 équiv) (DMF, ta, 16 h). Les amides **119** et *ent*-**119** ont été isolés sous forme de solides de couleur violette avec des rendements respectifs de 68% (à partir de **69**) et de 86% (à partir de *ent*-**69**) après purification par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (Schéma 116).

L'analyse de ces amides par SFC sur phase stationnaire chirale a permis de déterminer les puretés optiques de **119** (ee = 81%) et de son énantiomère *ent*-**119** (ee = 95%) dont les excès étaient proches des esters méthyliques correspondants (ee = 94% et 98%, respectivement). Cette érosion de pureté optique ne peut s'expliquer que par une séparation partielle de l'énantiomère majoritaire par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice dans le cas de l'amide **119**.¹⁴³

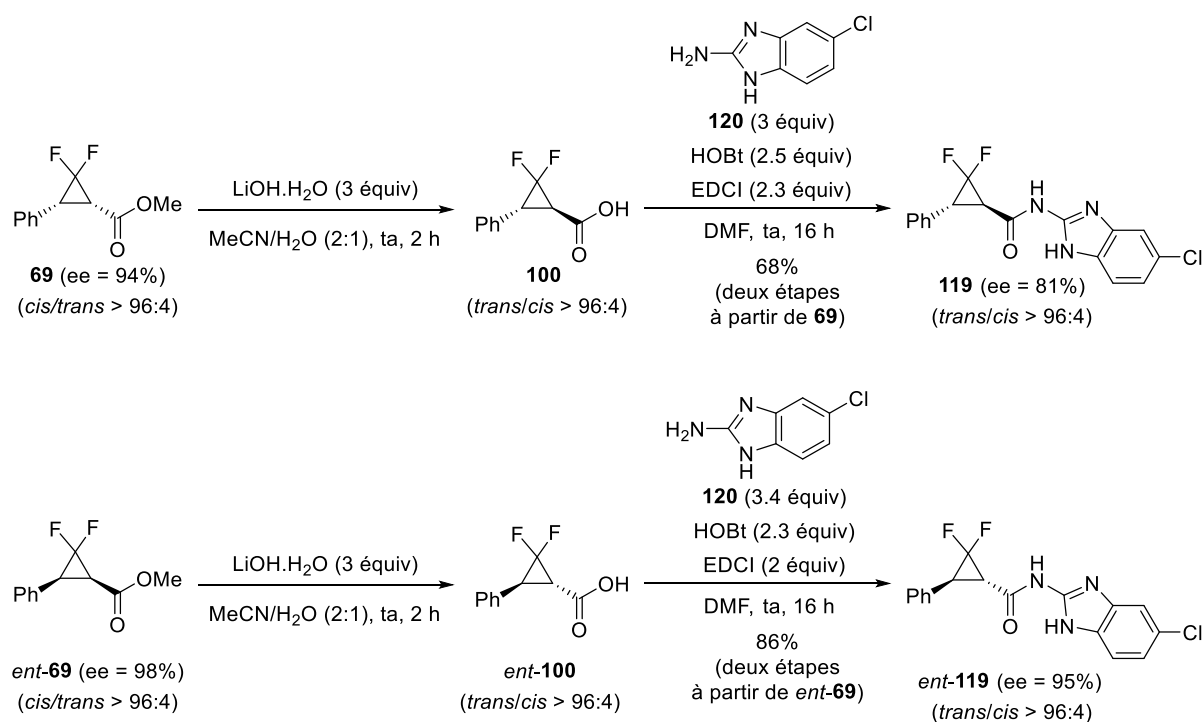


Schéma 116

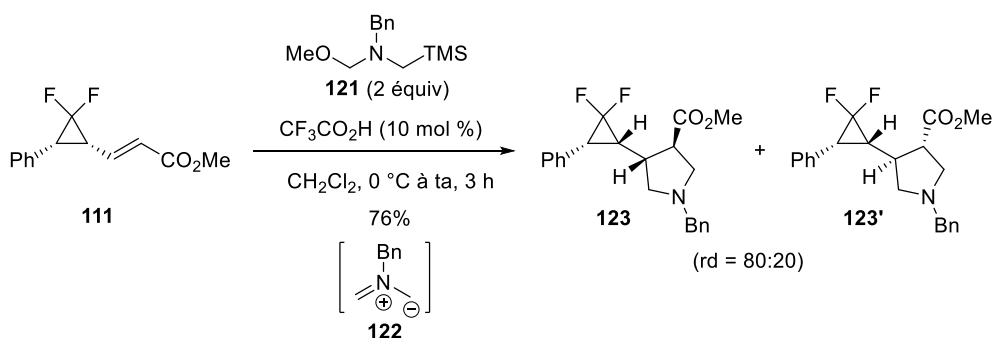
Notre laboratoire cherche actuellement à établir des contacts pour réaliser l'évaluation biologique des énantiomères **119** et *ent*-**119** de cet antagoniste des récepteurs LPA2. L'énantiomère *ent*-**119** devant être *a priori* le plus actif si l'on tient compte des résultats décrits dans le brevet.²⁷

3.3.2 Synthèse d'hétérocycles substitués par un motif *gem*-difluorocyclopropyle

Des *gem*-difluorocyclopropanes issus des fonctionnalisations ultérieures du 2-phényl *gem*-difluorocyclopropane carboxylate de méthyle **69** (décrites dans la section précédente de ce chapitre) ont été utilisés comme substrats pour construire des hétérocycles azotés.

3.3.2.1 Utilisation d'une cycloaddition 1,3-dipolaire

L'ester α,β -insaturé **111** a été mis en réaction avec la *N*-(méthoxyméthyl)-*N*-(triméthylsilylméthyl)benzylamine **121** (2 équiv) en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (10 mol %) (CH_2Cl_2 , 0 °C à ta, 3 h). Dans ces conditions, l'ylure d'azométhine **122**, engendré *in situ*, donne lieu à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec la double liaison de l'énoate **111**.¹⁵⁹ Cette cycloaddition a conduit à un mélange des pyrrolidines diastéréomères **123/123'** dans un rapport 80:20, qui ont été isolées avec un rendement global de 76% (Schéma 117).



La stéréochimie relative des (*gem*-difluorocyclopropyl)pyrrolidines **123** et **123'** n'a pas encore été déterminée faute de temps. Nous avons tenté d'attribuer la configuration des centres stéréogènes en nous appuyant sur une étude conformationnelle des cyclopropanes conjugués à un groupe π -accepteur, grâce à des calculs théoriques (DFT) et l'analyse des clichés radiocristallographiques (Cambridge structural Database).¹⁶⁰

Le substrat **111** existerait préférentiellement sous la forme du conformère bisecté *trans* **124** qui permet une conjugaison entre le cyclopropane et la double liaison tout en minimisant

¹⁵⁹ (a) Padwa, A.; Dent, W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235–244. Pour des revues sur l'utilisation des ylures d'azométhines pour des réactions de cycloadditions: (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231–349; (c) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765–2809.

¹⁶⁰ (a) Cruz-Cabeza, A. J.; Allen, F. H. *Acta Cryst.* **2011**, B67, 94–102; (b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484–4517; (c) Karlsson, S.; Högberg, H.-E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 103–172.

les interactions stériques (par rapport à la conformation bissectée *cis*). En supposant que **124** corresponde au conformère réactif lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'ylure **122**, cette réaction devrait s'effectuer sur la face la plus dégagée de la double liaison soit en *anti* de la liaison C1–C2 en raison de l'encombrement stérique du groupe phényle. La pyrrolidine **123** devrait alors être obtenu de façon majoritaire (Schéma 118).

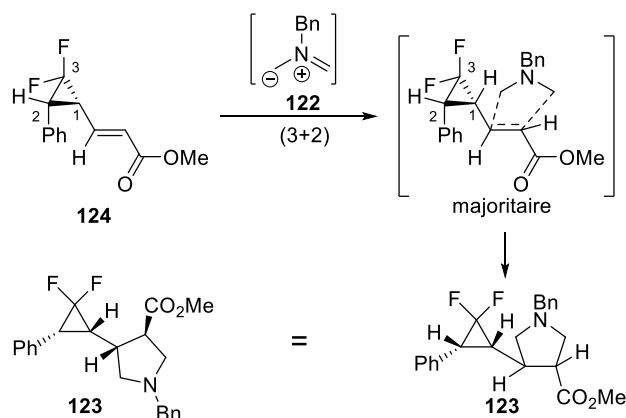


Schéma 118

L'énolate **112** de configuration (*Z*), isomère géométrique de **111**, a aussi été engagé dans une cycloaddition (3+2). L'ester α,β -insaturé **112** a été mis en réaction avec la *N*-(méthoxyméthyl)-*N*-(triméthylsilylméthyl)benzylamine **121** (2 équiv) [$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (12 mol %), toluène, 0 °C à ta, 17 h]. La réaction a conduit à un mélange des pyrrolidines diastéréoisomères **125** et **125'** dans un rapport 90:10, qui ont été isolées avec un rendement global de 64%. La stéréochimie relative des pyrrolidines **125** et **125'** n'a pas été attribuée pour le moment. La configuration indiquée pour les centres stéréogènes tient compte du modèle discuté précédemment pour l'isomère géométrique **111** en supposant que la cycloaddition 1,3-dipolaire se produise sur la face la plus dégagée de l'énolate dans la configuration bissectée *trans* (Schéma 119).

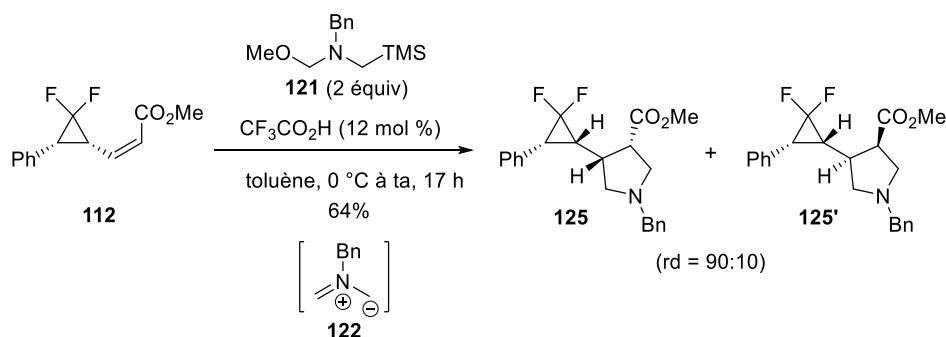


Schéma 119

3.3.2.2 Synthèse d'une (gem-difluorocyclopropyl)pyrazole

Récemment, Grygorenko *et al.* ont décrit la synthèse de pyrazol-3-, -4-, ou -5-yl *gem*-difluorocyclopropanes **M212a-c** par cyclopropanation des alcènes correspondants avec le difluorocarbène engendré à partir d'un large excès de CF₃SiMe₃ et de NaI (Schéma 120).¹⁶¹

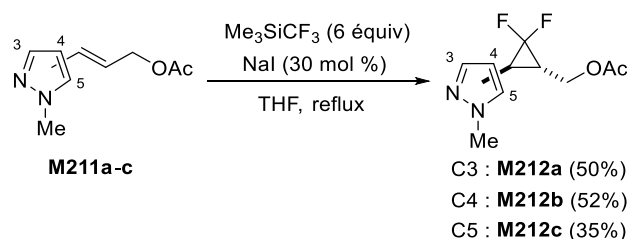


Schéma 120

Inspirés par ces résultats et compte tenu de l'importance des pyrazoles en chimie médicinale et en agrochimie,¹⁵⁶ nous avons souhaité réaliser la synthèse d'un *gem*-difluorocyclopropylpyrazole à partir des *gem*-difluorocyclopropanes dont nous disposons.

L'amide de Weinreb **108** a été condensé avec le phénylacétylénure de lithium (4 équiv) (THF, -78 °C, 1 h) (engendré par déprotonation du phénylacétylène par le *n*-butyllithium). La cétone α,β -acétylénique **126** a ensuite été condensée avec l'hydrate d'hydrazine (4 équiv) (EtOH, ta, 2 h)¹⁶² ce qui nous a permis d'accéder au pyrazole **127** substituée par un motif *gem*-difluorocyclopropyle avec un rendement de 42% (deux étapes à partir de l'amide de Weinreb **108**) (Schéma 121).

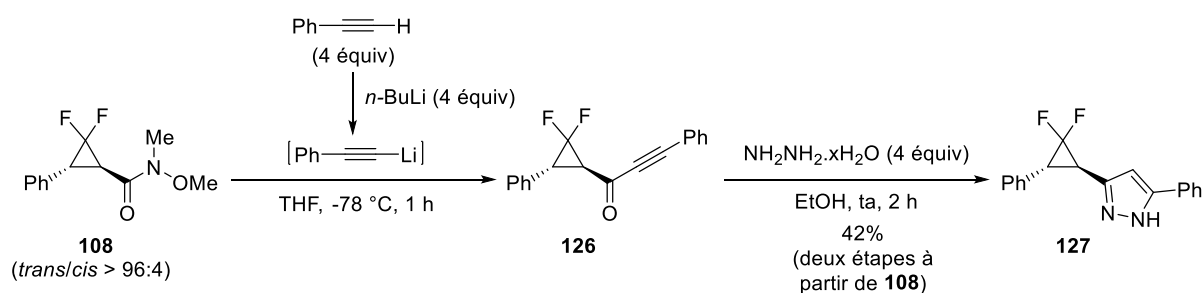


Schéma 121

Une dernière stratégie a été explorée pour la construction d'un hétérocycle azoté fusionné au *gem*-difluorocyclopropane.

¹⁶¹ Nosik, P. S.; Ryabukhin, S. V.; Pashko, M. O. Grabchuk, G. P., Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *J. Fluorine Chem.* **2019**, 217, 80–89.

¹⁶² Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *J. Chem. Soc. Trans. 1* **2001**, 2906–2908.

3.3.3 Synthèse d'hétérocycle fusionné à un *gem*-difluorocyclopropane

La synthèse de tétrahydroquinoléines **Y**, fusionnés à un *gem*-difluorocyclopropane, a été envisagée grâce à une amination intramoléculaire de Buchwald-Hartwig à partir des (2-*ortho*-bromophényl)cyclopropylméthylamines **Z** *cis*-disubstituées (Schéma 122).

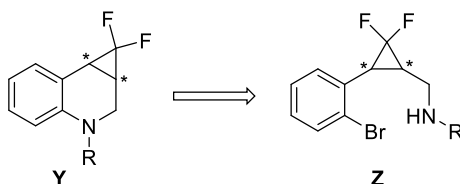


Schéma 122

L'ester **91** (ee = 97%) a été réduit par le DIBAL-H (3 équiv) (Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à ta, 1 h). L'alcool primaire **128** obtenu (87%) a été transformé en mésylate **129** (90%) dans les conditions usuelles (MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ à ta, 72 h). Puis, une substitution nucléophile par la benzylamine (4 équiv) en présence de K_2CO_3 (4 équiv) (DMF , $90\text{ }^\circ\text{C}$, 17 h) a fourni l'aminodifluorocyclopropane **130** avec un rendement de 64%. L'amine **130** a été traitée par une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %) et de ($\pm$)-BINAP (10 mol %) comme ligand en présence de Cs_2O_3 (2 équiv) comme base (toluène, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h) pour induire l'amination intramoléculaire de Buchwald-Hartwig du bromure aromatique.¹⁶³ Cette transformation a fourni la *gem*-difluoro-tétrahydrocyclopropa[*c*]quinoléine optiquement active **131** avec un bon rendement de 84%. Il est intéressant de noter que le *gem*-difluorocyclopropane est compatible avec les conditions de cette transformation,¹⁰⁶ et ne subit pas d'ouverture en complexe π -allylique de palladium (Schéma 123).

¹⁶³ (a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525–7546; (b) Hardy, S.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3102–3105; (c) Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584–3591.

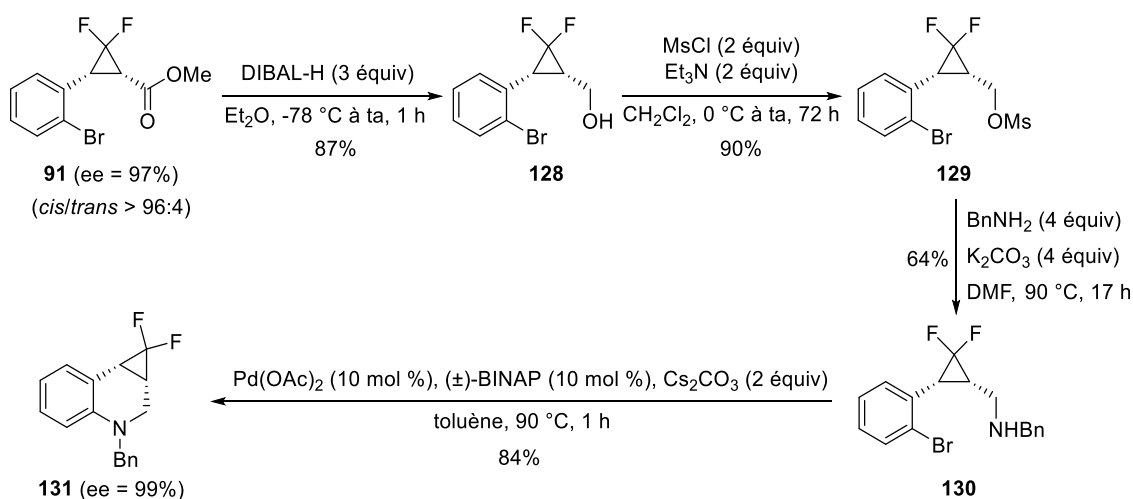


Schéma 123

L'ester *gem*-difluorocyclopropanique énantiomère *ent*-**91** a été impliqué dans cette même séquence réactionnelle pour obtenir la quinoléine *ent*-**131** (18%, quatre étapes à partir de *ent*-**91**) (Schéma 124).

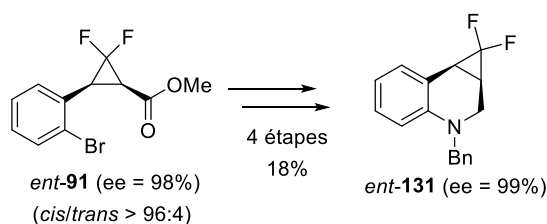


Schéma 124

Nous avons ainsi pu déterminer les puretés optiques des hétérocycles azotés **131** (ee = 99%) et *ent*-**131** (ee = 99%) par analyse par SFC sur colonne chirale. Le composé **131** possède un excès énantiomérique similaire ($\Delta ee = 2\%$) à celui de l'ester de départ **91** (ee = 97%).

Conclusion et perspectives

Au cours de nos travaux, nous avons mis au point une méthode de réduction diastéréo- et énantiosélective de la double liaison carbone-carbone de *gem*-difluorocyclopropénoates **W**. La synthèse et la réactivité de cette classe de cyclopropènes fonctionnalisés avait été très peu décrites auparavant (un seul exemple de substrat rapporté dans la littérature). Nous avons montré que les *gem*-difluorocyclopropénoates **W** pouvaient être préparés par difluorocyclopropénation des esters α,β -acétyléniques **V** en utilisant le fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA, réactif de Dolbier) comme précurseur du difluorocarbène. La réduction conjuguée des cyclopropénoates **W** a été réalisée grâce à un transfert d'hydrogène, en utilisant l'isopropanol comme donneur, catalysé par le complexe de ruthénium(II) chiral (S,S)-**[Ru]-I** décrit par Noyori *et al.* La méthode mise au point permet d'accéder à des esters *gem*-difluorocyclopropaniques diversement substitués **X** avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité en faveur du diastéréomère *cis* (*cis/trans* > 96:4 hormis dans un cas, R = *p*-NO₂C₆H₄) et des excès énantiomériques compris entre 66% et 99% (hormis dans le cas d'un substrat possédant un groupe CH₂OTBDPS) (Schéma 125).

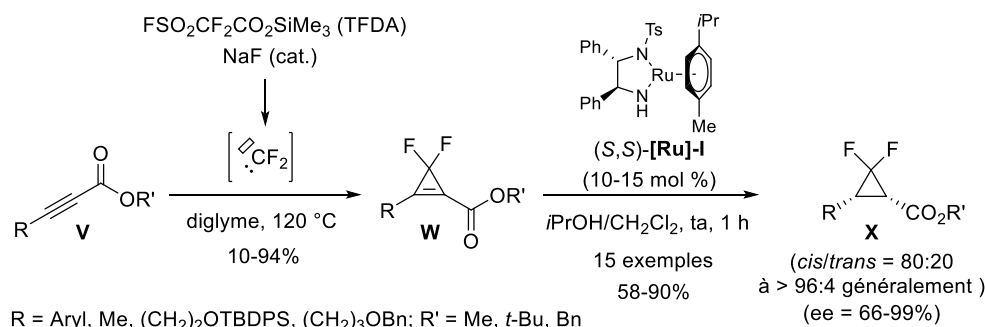


Schéma 125

Pour qu'il s'agisse d'une transformation simple, mettre au point une méthode de réduction de *gem*-difluorocyclopropènes substitués, tels que **W**, en difluorocyclopropanes correspondants constituait un défi compte tenu de l'aptitude de ces derniers produits à subir des réactions d'ouverture de cycle dans des conditions standard d'hydrogénation catalytique. Au cours de notre étude, nous nous sommes focalisés principalement sur la réactivité des composés cycliques **W** et **X** mais de nombreuses améliorations mériteraient d'être apportées au système catalytique. En effet, une charge catalytique élevée en complexe de ruthénium (S,S)-**[Ru]-I** (10-15 mol %) s'est révélée nécessaire pour observer une conversion totale en une heure des *gem*-difluorocyclopropénoates. En outre, le complexe de ruthénium(II) à 16 électrons nécessite d'être préparé fraîchement. Pour pallier à ces inconvénients, l'utilisation d'un précatalyseur à 18 électrons (S,S)-**[Ru]-III** décrit et d'une quantité rigoureusement contrôlée d'une base (telle

que *i*PrOK) paraît envisageable pour engendrer (S,S)-[Ru]-I *in situ*. De plus, l'emploi de complexes de ruthénium décrits par Wills *et al.* dans lesquels le ligand arène est connecté à la diamine, tels que **132**,¹⁶⁴ pourrait être considéré. Il serait également intéressant d'évaluer l'activité catalytique de complexes de rhodium(III), tels que **133**,¹²⁴ pour comparer les résultats obtenus avec les complexes de ruthénium(II) (Schéma 126).

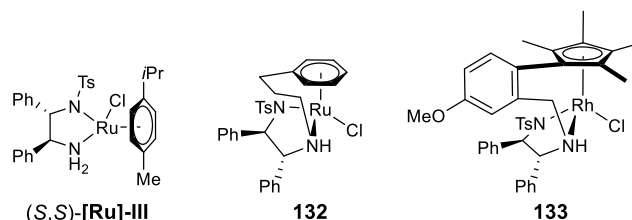


Schéma 126

Nous avons aussi mis en évidence, au cours de nos travaux, que les *gem*-difluorocyclopropanoates optiquement actifs **X** constituaient des « briques moléculaires » intéressantes pour accéder à une grande diversité de *gem*-difluorocyclopropanes disubstitués fonctionnalisés tels que des acides carboxyliques ou des amides, des aldéhydes ou des cétones, ainsi que des alcools et des amines (Schéma 127).

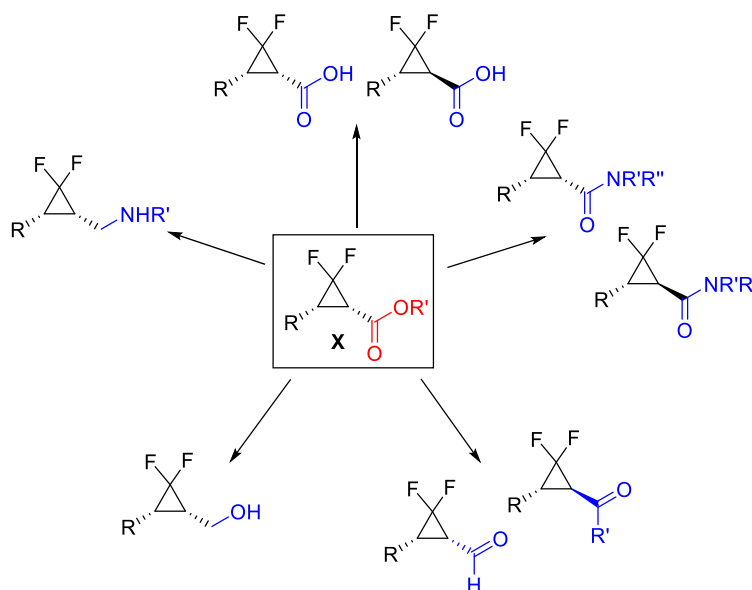


Schéma 127

Grâce à des transformations ultérieures des esters cyclopropaniques **69** et **91**, nous avons pu synthétiser l'amide **119** qui est un antagoniste des récepteurs à acides lysophosphatidiques

¹⁶⁴ (a) Vyas, V. K.; Knighton, R. C.; Bhanage, B. M.; Wills, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 975–978; (b) Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 986–987; (c) Cheung, F. K.; Hayes A. M.; Hannedouche, J.; Yim, A. S. Y.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3188–3197.

(LPA2) et construire des hétérocycles azotés incorporant un motif *gem*-difluorocyclopropyle tels que le pyrazole **127** ou la tétrahydroquinoléine **131** (Schéma 128).

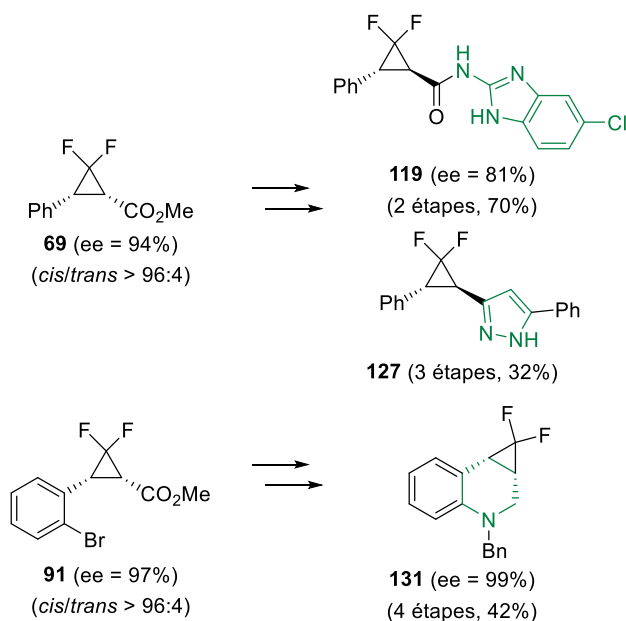


Schéma 128

Par analogie avec la synthèse du pyrazole **127**, d'autres hétérocycles pourraient être construits à partir de la *gem*-difluorocyclopropyl ynone **126**. Par condensation avec l'amidine **134**, la pyrimidine **135** pourrait être obtenue.¹⁶² Une réaction à trois composants avec le β -céto ester **136** et de l'acétate d'ammonium¹⁶⁵ conduirait potentiellement à la (*gem*-difluorocyclopropyl)pyridine **137** (Schéma 129).

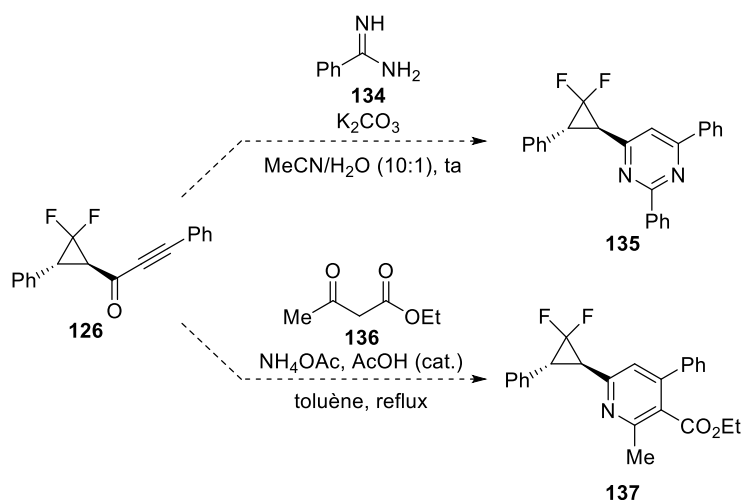


Schéma 129

¹⁶⁵ Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1682–1683.

La synthèse de la quinoléine **131** a révélé qu'un (2-bromophényl)difluorocyclopropane pouvait être engagé avec succès dans une réaction de Buchwald-Hartwig intramoléculaire. A partir du substrat **128** et en utilisant une hydrazone, issue de la benzophénone, comme partenaire, il pourrait être possible de construire, après transhydrazotation avec une cétone, telle que **139**, et réaction de Fischer, l'indole **140** substitué par un groupe *gem*-difluorocyclopropyle (Schéma 130).¹⁶⁶

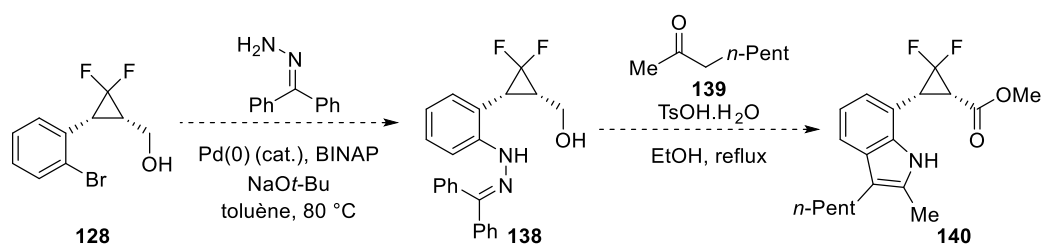


Schéma 130

La construction d'un hétérocycle azoté fusionné au *gem*-difluorocyclopropane pourrait être aussi envisagée à partir de *gem*-difluorocyclopropanoates possédant une chaîne alkyle fonctionnalisée en β de la fonction ester tels que **97**. Après réduction de l'ester de méthyle, déprotection de l'alcool primaire et double mésylation du diol intermédiaire, le bis(mésylate) **141** résultant pourrait être traité par des amines primaires pour construire grâce à des substitutions nucléophiles inter- puis intramoléculaires, des (difluorométhano)pipéridines telles que **142**. Ce motif est retrouvé dans la structure du composé **I**,²⁸ un antagoniste des récepteurs de la sérotonine (Schéma 131).

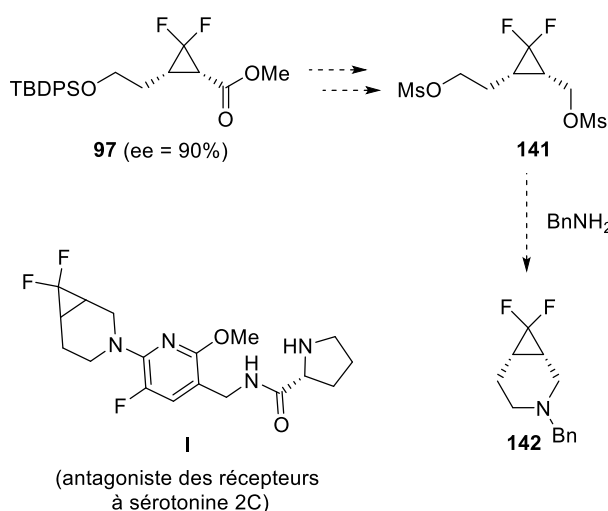


Schéma 131

¹⁶⁶ Wagaw, S.; Yanh, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621–6622

Partie Expérimentale – Experimental section

General experimental methods

All reactions sensitive to air- and/or moisture were carried out under anhydrous conditions, using flame-dried glassware, under an argon atmosphere. THF and Et₂O were distilled from Na/benzophenone. CH₂Cl₂, *i*PrNH₂, Et₃N and *i*PrOH were distilled from CaH₂. Methyl chloroformate was distilled prior to use. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica gel 60F₂₅₄ plates and visualization was accomplished with a UV lamp (254 nm) or by using various stains (solutions of KMnO₄/K₂CO₃ in water or *p*-anisaldehyde-sulfuric acid-acetic acid in EtOH] followed by heating. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh). Yields refer to isolated analytically pure compounds, unless otherwise noted.

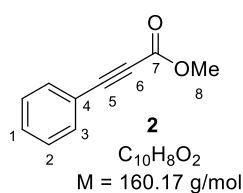
Melting points were determined using a Thomas-Hoover apparatus in open capillaries. IR spectra were recorded with attenuated total reflectance (ATR) sampling technique. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane referenced to the residual isotopomer solvent signal (CHCl₃: δ = 7.26 ppm, CD₃S(=O)CHD₂: δ = 2.50 ppm, CHD₂OD: δ = 3.31 ppm), multiplicity (with standard abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non equivalent resonances, br = broad, app. = apparent), integration. Assignments were confirmed by 2D COSY spectra. ¹³C NMR were recorded at 100 MHz and were broadband ¹H-decoupled. The carbon environment (C, CH, CH₂ or CH₃) was deduced from DEPT experiments. The chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced to the solvent signal (CDCl₃: δ = 77.16 ppm, DMSO-*d*₆: δ = 39.52 ppm, CD₃OD: δ = 49.00 ppm). Assignments were confirmed by 2D HSQC and HMBC experiments. ¹⁹F NMR spectra were recorded at 376 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm referenced to external CFCl₃ (δ = 0 ppm), integration.

High resolution mass spectra (HRMS) were performed on a mass spectrometer equipped with an orbitrap mass analyzer and an electrospray ionization (ESI) ion source. Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded from a Shimadzu GCMS-QP 2010S (70 eV).

1. Preparation of substrates

1.1 Preparation of α,β -acetylenic esters

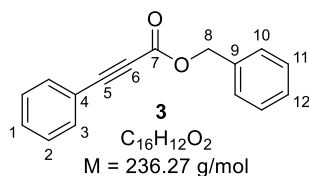
Methyl 3-phenylpropiolate (2). To a solution of phenylpropionic acid (2.17 g, 14.9 mmol) in DMF (35 mL) were successively added iodomethane (4.33 mL, 69.6 mmol, 4.7 equiv) and K_2CO_3 (6.27 g, 45.3 mmol, 3 equiv) at rt. After 15 h stirring, the suspension was warmed to 55 °C for 0.5 h and then poured into a mixture of Et_2O and H_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were successively washed with a 5% aqueous solution of LiCl then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 80:20) to afford 2.33 g (98%) of **2** as a yellow oil.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60–7.56 (m, 2H, H_3), 7.48–7.43 (m, 1H, H_1), 7.40–7.34 (m, 2H, H_2), 3.84 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (C, C_7), 133.1 (2 x CH, C_3), 130.8 (CH, C_1), 128.7 (2 x CH, C_2), 119.6 (C, C_4), 86.6 (C, C_5), 80.5 (C, C_6), 52.9 (CH_3 , C_8). Spectral data

matched with those previously reported.¹⁶⁷

Benzyl 3-phenylpropiolate (3). To a suspension of K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol, 2.1 equiv) in DMF (3 mL) at rt, was added a solution of phenylpropionic acid (250 mg, 1.71 mmol) in DMF (2 mL). After 10 min stirring, benzyl bromide (0.27 mL, 2.3 mmol, 1.3 equiv) was added and the solution was stirred for 66 h. The suspension was then poured into a mixture of CH_2Cl_2 and H_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were successively washed with a 5% aqueous solution of LiCl then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 85:15) to afford 374 mg (93%) of **3** as a yellow oil.

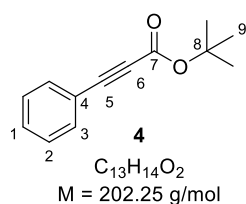


1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59–7.55 (m, 2H, H_3), 7.46–7.33 (m, 8H, H_{ar}), 5.26 (s, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0 (C, C_7), 135.1 (C, C_9), 133.1 (2 x CH, C_3), 130.8 (CH, C_{ar}), 128.8

¹⁶⁷ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L.; Pace, P. *Synlett* **1997**, 1367–1370.

(2 x CH, C_{ar}), 128.74 (3 x CH, C_{ar}), 128.69 (2 x CH, C_{ar}), 119.7 (C, C₄), 86.9 (C, C₅ or C₆), 80.6 (C, C₅ or C₆), 67.8 (CH₂, C₈). Spectral data matched with those previously reported.¹⁶⁸

tert-Butyl 3-phenylpropiolate (4). To a solution of phenylpropionic acid (520 mg, 3.56 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) (into a two-neck round-bottom flask fitted with a gas inlet and a bubbler outlet) was added a spatula of Amberlyst-15[®] and isobutene was bubbled through the resulting mixture at rt (at such a rate that almost complete absorption of the gas was observed). After 1 h, the stream of isobutene was stopped and the reaction mixture was further stirred under an atmosphere of isobutene (balloon) for 17 h at rt, then filtered through Celite (CH₂Cl₂). The filtrate was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 590 mg (82%) of **4** as a yellow oil.

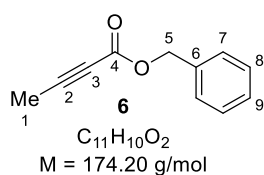


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 1H, H₁), 7.35 (app. t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₂), 1.55 (s, 9H, H₉); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (C, C₇), 133.0 (2 x CH, C₃), 130.4 (CH, C₁), 128.6 (2 x CH, C₂), 120.1 (C, C₄), 83.9 (C, C₅ or C₆), 83.6 (C, C₅ or C₆), 82.2 (C, C₈), 28.2 (3 x CH₃, C₉). Spectral data matched with those previously reported.¹⁶⁹

Benzyl but-2-ynoate (6). To a suspension of K₂CO₃ (532 mg, 3.85 mmol, 1.3 equiv) in DMF (3 mL) at rt, were successively added a solution of 2-butyneic acid **5** (273 mg, 3.25 mmol, 1.11 equiv) in DMF (2 mL) and benzyl bromide (0.35 mL, 2.9 mmol, 1 equiv). After 24 h stirring at rt, the suspension was poured into a mixture of EtOAc and H₂O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O gradient, 100:0 to 90:10) to afford 470 mg (92%) of **6** as a yellow oil.

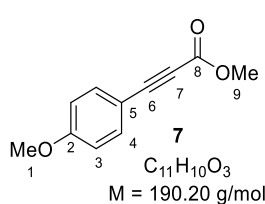
¹⁶⁸ Cao, Q.; Hughes, N. L.; Muldoon, M. J. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11982–11985.

¹⁶⁹ Beltrani, M.; Carfagna, C.; Milani, B.; Mancuso, R.; Gabriele, B.; Fini, F. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3244–3253



IR 2361, 1704, 1498, 1455, 1375, 1242, 1061, 1028, 908, 794, 748, 696 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.28 (m, 5H, H_{ar}), 5.18 (s, 2H, H_5), 1.98 (s, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7 (C, C_4), 135.1 (C, C_6), 128.8 (2 $\times$ CH, C_2 or C_3), 128.7 (CH, C_9), 128.6 (2 $\times$ CH, C_2 or C_3), 86.2 (C, C_2), 72.4 (C, C_3), 67.6 (CH_2 , C_5), 3.96 (CH_3 , C_1). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 197.0573. Found: 197.0572.

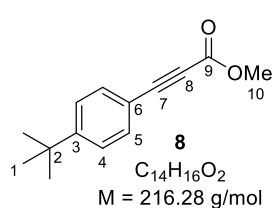
Methyl 3-(4-methoxyphenyl)propiolate (7) (representative procedure). To a solution of 4-ethynylanisole (0.85 mL, 6.6 mmol) in THF (10 mL) at -78°C , was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.8 mL, 2.5 M in hexanes, 6.9 mmol, 1.1 equiv). After 10 min at -78°C , ClCO_2Me (0.76 mL, 9.8 mmol, 1.5 equiv) was added. After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was poured into a mixture of Et_2O and a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 90:10) to afford 1.05 g (84%) of **7** as a white solid.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_4), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_3), 3.83 (s, 3H, H_9), 3.82 (s, 3H, H_1). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 161.7 (C, C_8), 154.9 (C, C_2), 135.1 (2 $\times$ CH, C_4), 114.4 (2 $\times$ CH, C_3), 111.4 (C, C_5), 87.5 (C, C_6), 80.0 (C, C_7), 55.5 (CH_3 , C_1), 52.8 (CH_3 , C_9). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁰

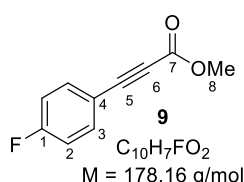
Methyl 3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)propiolate (8). Prepared according to the representative procedure from 1-(*tert*-butyl)-4-ethynylbenzene (174 mg, 1.10 mmol) using *n*-BuLi (0.53 mL, 2.5 M in hexanes, 1.3 mmol, 1.2 equiv) and ClCO_2Me (0.10 mL, 1.3 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 90:10) to afford 199 mg (84%) of **8** as a yellow oil.

¹⁷⁰ Jankova, S.; Dracinsky, M.; Cisarova, I.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 47–51.



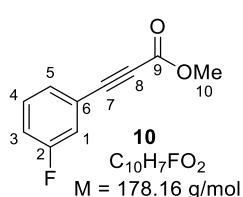
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₅), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₄), 3.84 (s, 3H, H₁₀), 1.32 (s, 9H, H₁); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8 (C, C₃), 154.6 (C, C₉), 133.1 (2 x CH, C₅), 125.8 (2 x CH, C₄), 116.5 (C, C₆), 87.2 (C, C₇), 80.1 (C, C₈), 52.9 (CH₃, C₁₀), 35.2 (C, C₂), 31.2 (3 x CH₃, C₁). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷¹

Methyl 3-(4-fluorophenyl)propiolate (9). Prepared according to the representative procedure from 1-ethynyl-4-fluorobenzene (0.13 mL, 1.1 mmol) using *n*-BuLi (0.53 mL, 2.5 M in hexanes, 1.3 mmol, 1.2 equiv) and ClCO₂Me (0.13 mL, 1.7 mmol, 1.5 equiv) in THF (7 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) to afford 177 mg (90%) of **9** as a white solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (m, 2H, H₃), 7.08 (m, 2H, H₂), 3.84 (s, 3H, H₈); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -106.26 (s, 1F). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷²

Methyl 3-(3-fluorophenyl)propiolate (10). Prepared according to the representative procedure from 1-ethynyl-3-fluorobenzene (596 mg, 4.96 mmol) using *n*-BuLi (2.4 mL, 2.5 M in hexanes, 6.0 mmol, 1.2 equiv) and ClCO₂Me (0.55 mL, 7.1 mmol, 1.4 equiv) in THF (10 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 578 mg (65%) of **10** as an orange oil.



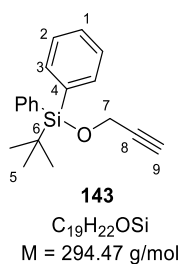
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.32 (m, 2H, H₄+H₅), 7.29–7.25 (m, 1H, H₁), 7.21–7.13 (m, 1H, H₃), 3.84 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (d, $^1J_{C-F}$ = 248.0 Hz, C, C₂), 154.3 (C, C₉), 130.5 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.4 Hz, CH, C₄), 129.0 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.2 Hz, CH, C₅), 121.5 (d, $^3J_{C-F}$ = 9.4 Hz, C, C₆), 119.8 (d, $^2J_{C-F}$ = 23.5 Hz, CH, C₁), 118.3 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.3 Hz, CH, C₃), 84.8 (C, C₇), 81.0 (C, C₈), 53.1 (CH₃, C₁₀); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -111.7 (s, 1F). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷³

¹⁷¹ Jeong, Y. S.; Lee, K.-W.; Choi, J. K.; Lim, K. M.; Koh, H. J.; Moh, J. H.; Kim, S.-I.; Woo, B. Y. WO2006/101318 A1 *Patent*, **2006**.

¹⁷² McComas, C. C.; Serrano-Wu, M. H.; Vacca, J. P. US2017/190713 A1 *Patent*, **2017**.

¹⁷³ Sánchez-Larios, E.; Giacometti, R. D.; Hanessian, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5664–5669.

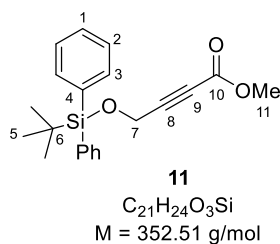
***tert*-Butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (143).** To solution of 2-propyn-1-ol (1.50 mL, 25.4 mmol, 1.37 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) at rt were added successively imidazole (2.00 g, 29.4 mmol, 1.59 equiv) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (4.80 mL, 18.5 mmol, 1 equiv). After 24 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 95:5) to afford 5.09 g (93%) of **143** as a white solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H₂), 7.48–7.38 (m, 6H, H₁+H₃), 4.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H₇), 2.39 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H₉), 1.08 (s, 9H, H₅); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (4 $\times$ CH, C₂), 133.08 (2 $\times$ C, C₄), 130.0 (2 $\times$ CH, C₁), 127.9 (4 $\times$ CH, C₃), 82.2 (C, C₈), 73.2 (CH, C₉), 52.6 (CH₂, C₇), 26.8 (3 $\times$ CH₃, C₅), 19.3 (C, C₆). Spectral data matched with those

previously reported.¹⁷⁴

Methyl 4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]but-2-ynoate (11). Prepared according to the representative procedure from alkyne **143** (5.03 g, 17.1 mmol) using *n*-BuLi (8.2 mL, 2.5 M in hexanes, 20 mmol, 1.2 equiv) and ClCO₂Me (1.8 mL, 23.3 mmol, 1.4 equiv) in THF (35 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 5.58 g (93%) of **11** as a yellow oil.



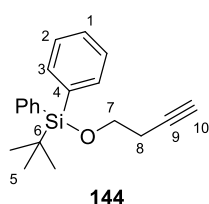
IR 2243, 1715, 1428, 1251, 1105, 1076, 1055, 913, 822, 736, 700 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73–7.64 (m, 4H, H₂), 7.49–7.35 (m, 6H, H₁+H₃), 4.40 (s, 2H, H₇), 3.77 (s, 3H, H₁₁), 1.06 (s, 9H, H₅); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.9 (C, C₁₀), 135.7 (4 $\times$ CH, C₂), 132.5 (2 $\times$ C, C₄), 130.2 (2 $\times$ CH, C₁), 128.0 (4 $\times$ CH, C₃), 86.0 (C, C₈), 76.6 (C, C₉), 52.9 (CH₃, C₁₁), 52.4 (CH₂, C₇), 26.8 (3 $\times$ CH₃, C₅), 19.3 (C, C₆).

HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₄O₃SiNa (M+Na⁺): 375.1387. Found: 375.1385.

¹⁷⁴ Ghosh, A.; Brueckner, A. C.; Cheong, P. H.-Y.; Carter, R.G. *J. Org. Chem.* **2019**, 9196–9214.

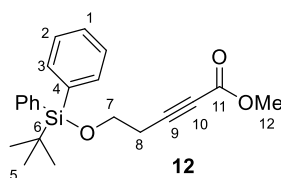
(But-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)diphenylsilane (144). To solution of 3-butyne-1-ol (2.60 mL, 34.4 mmol, 1.26 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL) at rt were added successively imidazole (2.71 g, 39.7 mmol, 1.45 equiv) and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (7.1 mL, 27.4 mmol, 1 equiv). After 24 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) to afford 7.58 g (90%) of **144** as a colorless oil.



144
C₂₀H₂₄OSi
M = 308.50 g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.65 (m, 4H, H₂), 7.46–7.36 (m, 6H, H₁+H₃), 3.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₇), 2.45 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H, H₈), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁₀), 1.06 (s, 9H, H₅); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (4 x CH, C₂), 133.7 (2 x C, C₄), 129.8 (2 x CH, C₁), 127.8 (4 x CH, C₃), 81.6 (C, C₉), 69.5 (CH, C₁₀), 62.4 (CH₂, C₇), 26.9 (3 x CH₃, C₅), 22.7 (CH₂, C₈), 19.4 (C, C₆). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁵

Methyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-2-ynoate (12). Prepared according to the representative procedure from *tert*-butyldiphenylsilyl ether **144** (7.58 g, 24.6 mmol) using *n*-BuLi (11.0 mL, 2.5 M in hexanes, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and ClCO₂Me (2.5 mL, 32.4 mmol, 1.3 equiv) in THF (65 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O gradient, 98:2 to 90:10) to afford 7.45 g (83%) of **12** as a colorless oil.



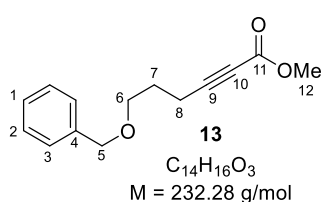
12
C₂₂H₂₆O₃Si
M = 366.53 g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.66 (m, 4H, H₂), 7.47–7.36 (m, 6H, H₁+H₃), 3.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₇), 3.76 (s, 3H, H₁₂), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.06 (s, 9H, H₅); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (C, C₁₁), 135.7 (4 x CH, C₂), 133.3 (2 x C, C₄), 129.9 (2 x CH, C₁), 127.9 (4 x CH, C₃), 87.0 (C, C₉), 73.9 (C, C₁₀), 61.4 (CH₂, C₇), 52.7

¹⁷⁵ Yu, T.; Zhang, Y.; Wadell, S. T.; Stamford, A.; Wai, J. S.; Coleman, P. J.; Sanders, J. M.; Ferguson, R. WO2015/48363 A1 Patent, 2015.

(CH₃, C₁₂), 26.9 (3 × CH₃, C₅), 23.0 (CH₂, C₈), 19.3 (C, C₆). Spectral data matched with those previously reported for ¹H NMR (no ¹³C reported).¹⁷⁶

Methyl 6-(benzyloxy)hex-2-ynoate (13). Prepared according to the representative procedure from benzyl ether derived from pent-4-yn-1-ol (533 mg, 3.06 mmol) using *n*-BuLi (1.5 mL, 2.5 M in hexanes, 3.8 mmol, 1.2 equiv) and ClCO₂Me (0.3 mL, 3.9 mmol, 1.3 equiv) in THF (10 mL). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 640 mg (90%) of **13** as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (m, 5H, H_{ar}), 4.51 (s, 2H, H₅), 3.76 (s, 3H, H₁₂), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₆), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 1.88 (m, 2H, H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C, C₁₁), 138.4 (C, C₄), 128.5 (2 × CH, C₂), 127.8 (3 × CH, C₁+C₃), 89.3 (C, C₉), 73.2 (2 × CH₂, C₅+C₆), 68.4 (C, C₁₀), 52.7 (CH₃, C₁₂),

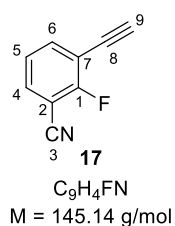
27.9 (CH₂, C₈), 15.7 (CH₂, C₇). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁷

3-Ethynyl-2-fluorobenzonitrile (17). To a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (5.6 mL, 33 mmol, 2 equiv) in THF (20 mL) at –78 °C, were added *n*-BuLi (10 mL, 2.5 M in hexanes, 25 mmol, 1.5 equiv). After 0.25 h stirring at –78 °C, 2-fluorobenzonitrile **14** (1.80 mL, 16.5 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to –50 °C over 0.5 h and then a solution of iodine (6.4 g, 25 mmol, 1.5 equiv) in THF (10 mL) was added dropwise. After warming to rt over 1 h, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and Et₂O was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aromatic iodide **16** as a brown oil which was dissolved in THF (15 mL). To the resulting solution at rt, were successively added CuI (157 mg, 0.824 mmol, *ca* 5 mol %), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (412 mg, 0.587 mmol, *ca* 4 mol %), trimethylsilylacetylene (4.7 mL, 33 mmol, 2 equiv) and then Et₃N (15.0 mL, 108 mmol, 6.5 equiv). After stirring for 2 h at 30 °C, the reaction mixture was cooled to rt and filtered through a pad of Celite (Et₂O). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). To the resulting solution at 0 °C,

¹⁷⁶ Yu, T.; Graham, T. H.; Waddell, S. T.; McCauley, J. A.; Stamford, A. W.; Sanders, J. M.; Hu, L.; Cai, J.; Zhao, L. WO2016/187788 A1 *Patent*, **2016**.

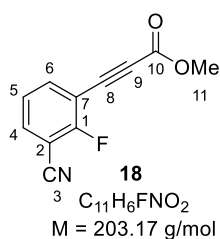
¹⁷⁷ Spence, J. D.; Wyatt, J. K.; Bender, D. M.; Moss, D. K.; Nantz, M. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4014–4021.

was added a solution of *n*-Bu₄NF (32 mL, 1 M in THF, 32 mmol, *ca* 2 equiv) and after stirring for 1.5 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed to rt and then hydrolyzed with H₂O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 85:15) to afford 1.40 g (58%, three steps from **14**) of terminal alkyne **17** as an orange oil.

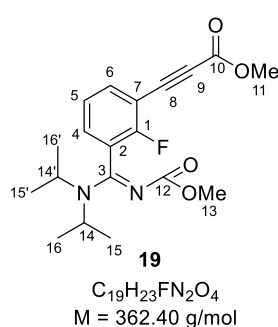


IR 3247, 2240, 1685, 1609, 1573, 1457, 1271, 1120, 1095, 1067, 1028, 976, 925, 830, 795, 762 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 1H, H₆), 7.62 (ddd, *J* = 7.7, 6.0, 1.7 Hz, 1H, H₄), 7.25 (app. t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 3.43 (s, 1H, H₉); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (d, ¹*J*_{C-F} = 264.8 Hz, C, C₁), 138.7 (d, ³*J*_{C-F} = 1.8 Hz, CH, C₆), 133.7 (CH, C₄), 124.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 4.6 Hz, CH, C₅), 113.3 (C, C₃), 112.7 (d, ²*J*_{C-F} = 14.4 Hz, C, C₂), 102.3 (d, ²*J*_{C-F} = 15.2 Hz, C, C₇), 85.2 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.4 Hz, CH, C₉), 74.8 (C, C₈); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -103.3 (s, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₉H₅FN (M+H⁺): 146.0401. Found: 146.0400.

Methyl 3-(3-cyano-2-fluorophenyl)propiolate (18) and Methyl 3-(3-(*N,N*-diisopropyl-*N'*-(methoxycarbonyl)carbamimidoyl)-2-fluorophenyl)propiolate (19). To a solution of **17** (1.01 g, 6.96 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C, was added dropwise a solution of LDA (9.00 mL, *ca* 1.25 M in THF/hexanes, 11.3 mmol, 1.6 equiv) [stock solution prepared by reaction of *i*Pr₂NH (3.0 mL, 21 mmol) with *n*-BuLi (8.0 mL, 2.5 M in hexanes, 20 mmol) in THF (5 mL), -78 °C to 0 °C, 0.25 h]. After 0.25 h stirring at -78 °C, ClCO₂Me (0.80 mL, 10 mmol, 1.4 equiv) was added and the solution was warmed to -10 °C over 1 h. The reaction mixture was then poured into a mixture of EtOAc and a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were successively washed with a 1 M solution of hydrochloric acid, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc gradient, 80:20 to 60:40) afforded 533 mg (38%) of **18** and 493 mg (20%) of **19** as orange solids.



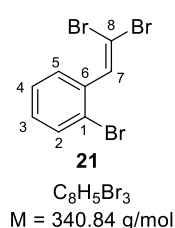
M. p. = 80 °C. **IR** 3075, 2228, 1704, 1611, 1574, 1460, 1435, 1307, 1215, 1191, 1091, 1070, 1023, 935, 849 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (ddd, $J = 8.0, 6.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 7.72 (ddd, $J = 7.7, 6.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 7.31 (app. t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 3.86 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 164.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 267.8 \text{ Hz}$, C, C_1), 153.6 (C, C_{10}), 139.1 (CH, C_6), 135.5 (CH, C_4), 125.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4.7 \text{ Hz}$, CH, C_5), 112.8 (C, C_3), 110.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.0 \text{ Hz}$, C, C_2), 102.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.7 \text{ Hz}$, C, C_7), 86.7 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7 \text{ Hz}$, C, C_9), 76.7 (C, C_8), 53.3 (CH₃, C_{11}); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -101.0 (s, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{11}H_7FNO_2$ ($M+H^+$): 204.0455. Found: 204.0456.



M. p. = 107 °C. **IR** 2973, 2359, 2341, 2231, 1714, 1683, 1559, 1453, 1433, 1373, 1356, 1286, 120, 1193, 1138, 1021, 956, 917 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 7.30 (ddd, $J = 6.2, 4.9, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 7.21 (app. t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 3.87 (s, 3H, H_{11}), 3.77 (dt, $J = 13.6, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{14}), 3.60 (dt, $J = 13.3, 6.6 \text{ Hz}$, 1H, $H_{14'}$), 3.48 (s, 3H, H_{13}), 1.64 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, H_{15}), 1.61 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, H_{16}), 1.22 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, $H_{15'}$), 1.11 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, $H_{16'}$); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -108.8 (s, 1F); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 161.8 (C, C_3), 159.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 256.8 \text{ Hz}$, C, C_1), 158.1 (C, C_{12}), 154.1 (C, C_{10}), 135.3 (CH, C_6), 130.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1 \text{ Hz}$, CH, C_4), 124.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4.3 \text{ Hz}$, CH, C_5), 124.2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 17.9 \text{ Hz}$, C, C_2), 108.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 15.7 \text{ Hz}$, C, C_7), 85.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6 \text{ Hz}$, C, C_8), 79.1 (C, C_9), 53.1 (CH₃, C_{11}), 52.8 (CH₃, C_{13}), 51.9 (CH, C_{14}), 47.9 (CH, $C_{14'}$), 20.9 (CH₃, C_{15}), 20.5 (CH₃, C_{16}), 20.2 (CH₃, $C_{15'}$), 20.0 (CH₃, $C_{16'}$). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_4FH$ ($M+H^+$): 363.1715 Found: 363.1715.

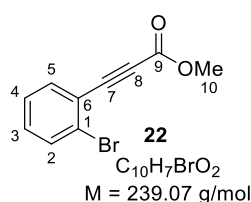
1-Bromo-2-(2,2-dibromovinyl)benzene (21). To a solution of CBr_4 (4.02 g, 12.1 mmol, 1.9 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of triphenylphosphine (6.4 g, 24.4 mmol, 3.8 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL). After 0.25 h stirring at rt, 2-bromobenzaldehyde **20** (0.75 mL, 6.4 mmol, 1 equiv) was added at 0 °C. After 1 h stirring, while warming to rt, the solution was poured into a mixture of CH_2Cl_2 and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford an orange residue, which was dissolved in

pentane (150 mL). After 16 h stirring, the suspension was filtered on Celite (pentane) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether 100%) to afford 2.09 g (96%) of dibromoolefin **21** as a white solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62–7.57 (m, J = 7.9 Hz, 2H, H₂+H₅), 7.51 (s, 1H, H₇), 7.33 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 7.21 (app. td, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H₄); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (CH, C₇), 136.2 (C, C₁), 132.8 (CH, C₂), 130.5 (CH, C₅), 130.0 (CH, C₄), 127.3 (CH, C₃), 123.24 (C, C₆), 93.0 (C, C₈). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁸

Methyl 3-(2-bromophenyl)propiolate (22). To a solution of *gem*-dibromoolefin **21** (1.00 g, 2.93 mmol) in Et₂O (15 mL) at –78 °C, was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.4 mL, 2.5 M in hexanes, 6.0 mmol, 2.1 equiv). After 10 min stirring at –78 °C, ClCO₂Me (0.34 mL, 4.4 mmol, 1.5 equiv) was added. The resulting mixture was warmed to 0 °C over 1.5 h and was then hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After addition of Et₂O, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) to afford 508 mg (72%) of **22** as a yellow melting solid.



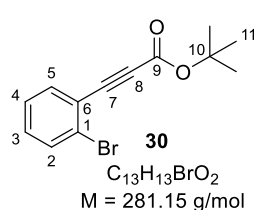
M. p. = 34 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65–7.58 (m, 2H, H₂+H₅), 7.36–7.27 (m, 2H, H₃+H₄), 3.86 (s, 3H, H₁₀); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C, C₉), 135.0 (CH, C₅), 132.9 (CH, C₂), 131.9 (CH, C₃), 127.4 (CH, C₄), 126.7 (C, C₆), 122.3 (C, C₁), 84.4 (C, C₇), 84.1 (C, C₈), 53.1 (CH₃, C₁₀). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁹

***tert*-Butyl 2-(2-bromophenyl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (30).** To a solution of *gem*-dibromoolefin **21** (3.68 g, 10.8 mmol) in Et₂O (30 mL) at –78 °C, was added a solution of *n*-BuLi (8.7 mL, 2.5 M in hexanes, 22 mmol, 2 equiv). After 10 min at –78 °C, a stream of CO₂ (generated by evaporation of dry ice and passed through a CaSO₄ drying tube)

¹⁷⁸ Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3796–3799.

¹⁷⁹ Wendling, T.; Risto, E.; Krause, T.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6019–6024.

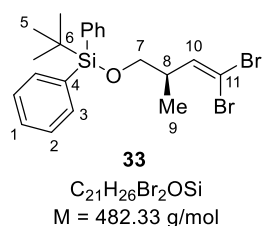
was bubbled through the reaction mixture for 10 min. The resulting mixture was warmed to rt over 1 h and then poured into a 1 M solution of hydrochloric acid. After addition of Et₂O, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude carboxylic acid **29** which was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (25 mL) and CHCl₃ (15 mL). To the resulting solution at 0 °C, were successively added *tert*-butyl acetate (18.0 mL, 133 mmol, 12.3 equiv) and TfOH (0.15 mL, 1.7 mmol, *ca* 16 mol %). After stirring for 18 h at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 1.88 g (62%, two steps from **21**) of **30** as a yellow oil.



IR 2214, 1670, 1469, 1369, 1300, 1251, 1209, 1144, 841, 751 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.56 (m, 2H, H₂+H₅), 7.39–7.14 (m, 2H, H₃+H₄), 1.55 (s, 9H, H₁₁); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0 (C, C₉), 134.8 (CH, C₅), 132.8 (CH, C₂), 131.5 (CH, C₃), 127.3 (CH, C₄), 126.5 (C, C₆), 122.7 (C, C₁), 85.8 (C, C₈), 84.0 (C, C₁₀), 81.6 (C, C₇), 28.2 (3 $\times$ CH₃). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₃H₁₃BrO₂Na [(⁷⁹Br)M+Na⁺] and [(⁸¹Br)M+Na⁺]: 302.9991 and 304.9971. Found: 302.9991 and 304.9971.

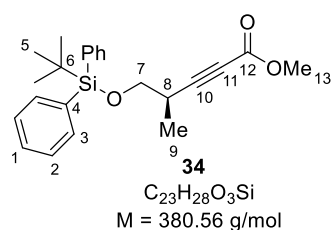
(R)-tert-Butyl((4,4-dibromo-2-methylbut-3-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (33). To a solution of methyl ester **31** (614 mg, 1.72 mmol, 1 equiv) in hexanes (20 mL) at –78 °C was added dropwise DIBAL-H (2.0 mL, 1 M in hexanes, 2.0 mmol, 1.2 equiv) via syringe pump. After 2 h stirring at –78 °C, the solution was poured into an ice-cold mixture of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and Et₂O. After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde **32** as a colorless oil. Then, a phosphorous ylide was prepared by adding a solution of triphenylphosphine (1.49 g, 5.68 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) to a solution of CBr₄ (942 mg, 2.84 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C. After 0.25 h stirring at rt, a solution of the previously formed aldehyde **32** (452 mg, 1.38 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was

added dropwise to the mixture at 0 °C. After 2 h stirring at rt, the mixture was hydrolyzed with H₂O and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc gradient, 100:0 to 95:5) to afford 398 mg (50%, two steps from **31**) of *gem*-dibromoolefin **33** as a white solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 4H, H₂), 7.46–7.37 (m, 6H, H₁+H₃), 6.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.60–3.51 (m, 2H, H₇), 2.76–2.65 (m, 1H, H₈), 1.07 (s, 9H, H₅), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉). Spectral data matched with those previously reported.¹⁸⁰

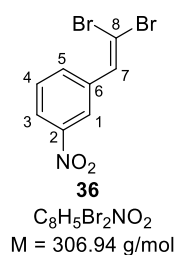
Methyl (R)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylpent-2-ynoate (34). To a solution of dibromoolefin **33** (368 mg, 0.789 mmol, 1 equiv) in Et₂O (10 mL) at –78 °C was added *n*-BuLi (0.90 mL, 2.5 M in hexanes, 2.3 mmol, 2.9 equiv). After 0.25 h stirring at –78 °C, ClCO₂Me (0.10 mL, 1.3 mmol, 1.6 equiv) was added. The resulting mixture was warmed to rt over 2 h and was then hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After addition of Et₂O, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 174 mg (60%) of **34** as light-yellow oil.



[α]_D²⁵ +13 (c 0.80, CHCl₃); IR 1715, 1472, 1428, 1389, 1250, 1111, 1084, 1010, 823, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 4H, H₂), 7.46–7.37 (m, 6H, H₁+H₃), 3.76 (s, 3H, H₁₃), 3.75–3.72 (m, 1H, H₇), 3.61 (dd, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, H₇), 2.85–2.75 (m, 1H, H₈), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₉), 1.07 (s, 9H, H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C, C₁₂), 135.7 (4 × CH, C₂), 133.4 (2 × C, C₄), 129.9 (2 × CH, C₁), 127.9 (4 × CH, C₃), 91.3 (C, C₁₀), 73.7 (C, C₁₁), 66.7 (CH₂, C₇), 52.7 (CH₃, C₁₃), 29.2 (CH, C₈), 26.9 (3 × CH₃, C₅), 19.4 (C, C₆), 16.4 (CH₃, C₉). HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₈O₃SiNH₄ (M+NH₄⁺): 398.2146. Found: 398.2146.

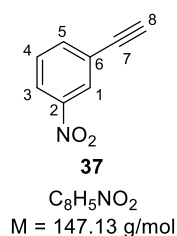
¹⁸⁰ Wipf, P.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 103–106.

1-(2,2-dibromovinyl)-3-nitrobenzene (36). To a solution of CBr₄ (1.24 g, 3.74 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of triphenylphosphine (2.00 g, 7.63 mmol, 4.1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL). After 20 min stirring while warming to rt, a solution of 3-nitrobenzaldehyde **35** (278 mg, 1.84 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added at 0 °C. After 3 h stirring at rt, the mixture was hydrolyzed with water and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc gradient, 100:0 to 95:5) to afford 524 mg (93%) of **36** as a yellow solid.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 8.20 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H₃), 7.83 (app. d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.59–7.53 (m, 2H, H₇+H₄); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (C, C₂), 137.0 (C, C₆), 134.6 (CH, C₇), 134.4 (CH, C₅), 129.6 (CH, C₄), 123.34 (CH, C₁ or C₃), 123.33 (CH, C₁ or C₃), 93.50 (C, C₈). Spectral data matched with those previously reported.¹⁷⁸

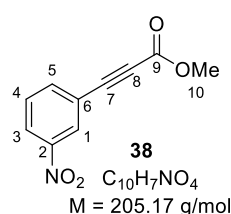
1-Ethynyl-3-nitrobenzene (37). To a solution of dibromoolefin **36** (415 mg, 1.35 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) at rt were added successively tetrabutylammonium fluoride trihydrate (1.71 g, 5.41 mmol, 4 equiv), triphenylphosphine (531 mg, 2.03 mmol, 1.5 equiv) and H₂O (0.20 mL). After 2.5 h stirring in a sealed vial at 80 °C, additional tetrabutylammonium fluoride trihydrate (972 mg, 3.07 mmol, 2.3 equiv) was added and the solution was stirred for 3 h at 80 °C. The mixture was then hydrolyzed with water and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) to afford 110 mg (55%) of alkyne **37** as a light-yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35–8.33 (m, 1H, H₁), 8.21 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H, H₃), 7.81–7.78 (m, 1H, H₅), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 3.22 (s, 1H, H₈). Spectral data matched with those previously reported.¹³³

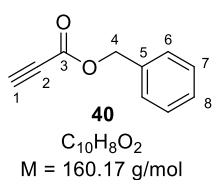
Methyl 3-(3-nitrophenyl)propiolate (38). To a solution of 1-ethynyl-3-nitrobenzene **37** (110 mg, 0.748 mmol) in THF (4 mL) at –78 °C, was added dropwise a solution of LDA

(0.83 mL, 0.93 M in THF/hexanes, 0.77 mmol, 1 equiv) [from a stock solution prepared by reaction of $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.0 mL 7.1 mmol) with $n\text{-BuLi}$ (1.9 mL, 2.5 M in hexanes, 4.8 mmol) in THF (2.1 mL), $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.25 h]. After 5 min stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ClCO_2Me (0.10 mL, 1.3 mmol, 1.7 equiv) was added and the reaction mixture was warmed to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After 1 h at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was poured into a mixture of Et_2O and a saturated aqueous solution of NH_4Cl , the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 70:30) to afford 80 mg (52%) of **38** as a yellow oil.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (dd, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H, H_1), 8.30 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H, H_3), 7.88 (m, 1H, H_5), 7.60 (app. t, J = 8.0 Hz, 1H, H_4), 3.87 (s, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 153.9 (C, C_9), 148.3 (C, C_2), 138.5 (CH, C_5), 130.0 (CH, C_4), 127.8 (CH, C_1), 125.4 (CH, C, C_3), 121.6 (C, C_6), 83.1 (C, C_7), 82.1 (C, C_8), 53.3 (CH_3 , C_{10}). Spectral data matched with those previously reported.¹⁸¹

Benzyl propiolate (40). To a solution of propiolic acid (1.3 mL, 21 mmol, 1 equiv) and benzyl alcohol (2.1 mL, 20 mmol, 0.97 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added a solution of N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (4.24 g, 20.6 mmol, 0.985 equiv) and DMAP (53 mg, 0.43 mmol, 0.021 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) dropwise for 30 min. After 18 h stirring at rt, the reaction mixture was poured into Et_2O (100 mL), filtered through Celite (Et_2O) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 70:30) to afford 2.91 g (87%) of **40** as a colorless oil.

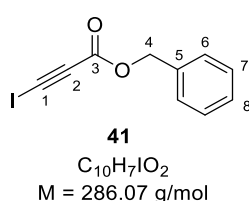


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.33 (m, 5H, H_{ar}), 5.23 (s, 2H, H_4), 2.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 152.7 (C, C_3), 134.6 (C, C_5), 128.9 (CH, C_8), 128.8 (2 x CH, C_6 or C_7), 128.7 (2 x CH, C_6 or C_7), 75.2 (CH, C_1), 74.7 (C, C_2), 68.1 (CH_2 , C_4). Spectral data matched with those previously reported.¹⁸²

¹⁸¹ V. Gómez, A. Perez-Medrano, A. J. Org. Chem. **1994**, 59, 1219–1221.

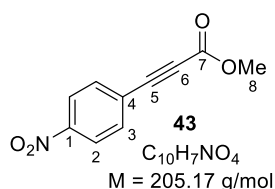
¹⁸² Aioub, A. G.; Higginson, C. J.; Finn, M. G. Org. Lett. **2018**, 20, 3233–3236.

Benzyl 3-iodopropiolate (41). To a solution of benzyl propiolate **40** (1.01 g, 6.30 mmol, 1 equiv) in acetone (15 mL) at rt were added successively *N*-iodosuccinimide (2.27 g, 10.1 mmol, 1.6 equiv) and AgNO₃ (107 mg, 0.63 mmol, 10 mol %) in a flask protected from light with alumina. After 24 h stirring, the reaction mixture was hydrolyzed with a 15% aqueous solution of Na₂S₂O₃ and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 70:30) to afford 1.54 g (85%) of **41** as a light-yellow oil.



M. p. = 55 °C. **IR** 2930, 1815, 1712, 1499, 1457, 1447, 1372, 1328, 1259, 1222, 1185, 1162, 1081, 1030, 1003, 956, 866, 825, 748 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.31 (m, 5H, H_{ar}), 5.20 (s, 2H, H₄); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (C, C₃), 134.6 (C, C₄), 128.83 (CH, C₈), 128.79 (2 x CH, C₆ or C₇), 128.7 (2 x CH, C₆ or C₇), 86.9 (C, C₂), 68.1 (CH₂, C₄), 14.5 (C, C₁). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₇IO₂H (M+H⁺): 286.9563. Found: 286.9564.

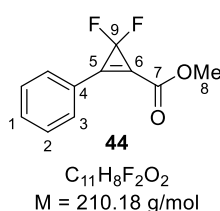
Methyl 3-(4-nitrophenyl)propiolate (43). To a solution of methyl propiolate (1.00 mL, 11.2 mmol, 3.92 equiv) and 1-iodo-4-nitrobenzene **42** (710 mg, 2.85 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at rt, were successively added CuI (22 mg, 0.12 mmol, 0.04 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0.057 mmol, 0.02 equiv) and K₂CO₃ (788 mg, 5.70 mmol, 2 equiv). The resulting suspension was warmed to 65 °C. After 5 h stirring at this temperature, this suspension was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, diluted with Et₂O and filtered to remove metal wastes. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford 329 mg (56%) of **43** as an orange solid.¹³⁷



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₃), 3.87 (s, 3H, H₈); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.9 (C, C₇), 148.7 (C, C₁), 133.9 (2 x CH, C₂), 126.3 (C, C₄), 123.9 (2 x CH, C₃), 84.0 (C, C₅ or C₆), 83.3 (C, C₅ or C₆), 53.3 (CH₃, C₈). Spectral data matched with those previously reported.¹⁶⁹

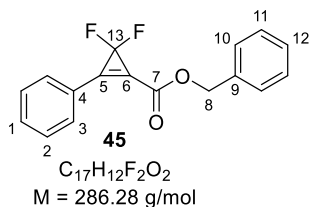
1.2 Synthesis of difluorocyclopropenylesters

Methyl 3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-ene-1-carboxylate (44) (representative procedure). A reaction vial, with a magnetic stirring bar, was charged with NaF (28 mg, 0.67 mmol, 10 mol %), methyl 3-phenylpropiolate **2** (1.08 g, 6.74 mmol) and anhydrous diglyme (2 mL, $c = 3.4$ M). The vial was immersed in an oil bath at 120 °C and TFDA (6.00 mL, 30.5 mmol, 4.5 equiv) was added over 4.5 h *via* a syringe pump. Once the addition was complete, the reaction mixture was stirred for a further 15 min at 120 °C, then cooled to rt and directly subjected to purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 50:50) to afford 1.33 g of **44** (94%) as a low-melting yellow solid.



M. p. < 35 °C. **IR** 1781, 1723, 1450, 1353, 1324, 1209, 1099, 1025, 998, 872, 752, 687 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.85 (m, 2H, H₂), 7.63–7.57 (m, 1H, H₁), 7.51–7.57 (m, 2H, H₃), 3.96 (s, 3H, H₈); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.2 (C, C₇), 138.6 (t, $^2J_{C-F} = 10.3$ Hz, C, C₅), 133.6 (CH, C₁), 132.4 (2 x CH, C₂), 129.5 (2 x CH, C₃), 122.8 (C, C₄), 115.4 (t, $^2J_{C-F} = 13.5$ Hz, C, C₆), 99.0 (t, $^1J_{C-F} = 276$ Hz, C, C₉), 53.1 (CH₃, C₈); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CFCl₃) δ -107.7 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₁H₈F₂O₂Na (M+Na⁺): 233.0385. Found: 233.0387. Data matched with those previously reported for this compound.¹⁸³

Benzyl 3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-ene-1-carboxylate (45). Prepared according to the representative procedure from ynoate **3** (214 mg, 0.906 mmol) using TFDA (0.90 mL, 4.5 mmol, 5.0 equiv) (added over 5 h) and NaF (6 mg, 0.1 mmol, 16 mol %) in diglyme (0.7 mL, $c = 1.3$ M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 60:40) afforded 200 mg (77%) of **45** as a yellow solid.

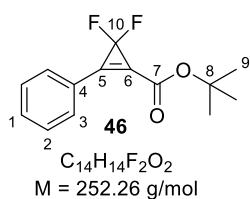


M. p. = 54 °C. **IR** 1700, 1598, 1498, 1451, 1381, 1266, 1190, 1173, 1097, 1002, 907, 845 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89–7.83 (m, 2H, H₃), 7.59 (m, 1H, H₁), 7.55–7.48 (m, 2H, H₂), 7.48–7.34 (m, 5H, H₁₀+H₁₁+H₁₂), 5.37 (s, 2H, H₈); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (C, C₇), 138.8 (t, $^2J_{C-F} = 10.3$ Hz, C, C₅), 134.9 (C, C₉), 133.6 (CH, C₁), 132.4 (2 x CH, C₃), 129.4 (2 x CH, C₂), 128.92 (CH), 128.90 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), (C₁₀ or C₁₁ or

¹⁸³ This compound was previously synthesized using Me₃SiCF₂Br (not commercially available) as the difluorocarbene precursor, see reference 69

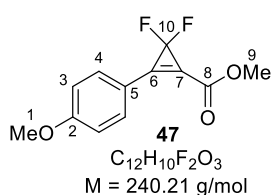
C₁₂), 122.9 (C, C₄), 115.6 (t, ²J_{C-F} = 12.2 Hz, C, C₆), 99.0 (t, ¹J_{C-F} = 277 Hz, C, C₁₃), 68.0 (CH₂, C₈); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.5 (s, 2F). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₂F₂O₂Na (M+Na⁺): 309.0698. Found: 309.0697.

tert-Butyl 3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-ene-1-carboxylate (46). Prepared according to the representative procedure from ynoate **4** (570 mg, 2.82 mmol) using TFDA (2.8 mL, 14 mmol, 5.0 equiv) (added over 4 h) and NaF (12 mg, 0.28 mmol, 10 mol %) in diglyme (1.5 mL, c = 1.9M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 60:40) afforded 592 mg (83%) of **46** as a yellow oil.



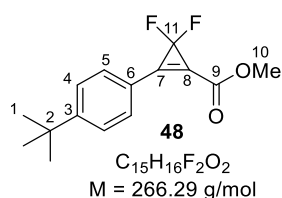
IR 1777, 1722, 1606, 1354, 1320, 1304, 1290, 1212, 1176, 1048, 843, 824 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88–7.85 (m, 2H, H₃), 7.61–7.55 (m, 1H, H₁), 7.52 (app. t, J = 7.3 Hz, 2H, H₂), 1.61 (s, 9H, H₉); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C, C₇), 137.3 (t, ²J_{C-F} = 10.3 Hz, C, C₅), 133.2 (C, C₄), 132.3 (2 × CH, C₃), 129.4 (2 × CH, C₂), 123.1 (CH, C₄), 117.5 (t, ²J_{C-F} = 13.4 Hz, C, C₆), 99.4 (t, ¹J_{C-F} = 276 Hz, C, C₁₀), 84.1 (C, C₈), 28.16 (3 × CH₃, C₉); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.4 (s, 2F). HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄F₂O₂Na (M+Na⁺): 275.0854. Found: 275.0853.

Methyl 2,2-difluoro-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1-carboxylate (47). Prepared according to the representative procedure from ynoate **7** (796 mg, 4.19 mmol) using TFDA (1.4 mL, 7.1 mmol, 1.7 equiv) (added over 4 h) and NaF (18 mg, 0.42 mmol, 10 mol %) in diglyme (1 mL, c = 4.2M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 70:30) afforded 590 mg (59%) of **47** as a white solid.



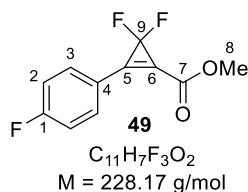
M. p. = 66 °C. **IR** 1774, 1720, 1603, 1511, 1315, 1294, 1259, 1210, 1165, 1029, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₄), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₃), 3.93 (s, 3H, H₉), 3.89 (s, 3H, H₁); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C, C₂), 157.4 (C, C₈), 138.0 (t, ²J_{C-F} = 10.0 Hz, C, C₆), 134.6 (2 × CH, C₄), 115.4 (C, C₅), 115.0 (2 × CH, C₃), 111.8 (t, ²J_{C-F} = 13.5 Hz, C, C₇), 99.1 (t, ¹J_{C-F} = 276 Hz, C, C₁₀), 55.7 (CH₃, C₁), 52.9 (CH₃, C₉); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.8 (s, 2F). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀F₂O₃Na (M+Na⁺): 263.0490. Found: 263.0492.

Methyl 2-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (48). Prepared according to the representative procedure from ynoate **8** (194 mg, 0.897 mmol) using TFDA (0.73 mL, 3.7 mmol, 4.1 equiv) (added over 4 h) and NaF (4 mg, 0.09 mmol, 10 mol %) in diglyme (0.7 mL, $c = 1.3\text{M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 50:50$) afforded 133 mg (56%) of **48** as yellow oil.



IR 1779, 1724, 1608, 1355, 1322, 1306, 1292, 1213, 1177, 1048, 977, 845, 813 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_5), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_4), 3.95 (s, 3H, H_{10}), 1.36 (s, 9H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 157.7 (C, C_9), 157.2 (C, C_3), 138.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz, C, C_7), 132.3 (2 $\times$ CH, C_5), 126.5 (2 $\times$ CH, C_4), 120.0 (C, C_6), 114.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.4$ Hz, C, C_8), 99.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, C, C_{11}), 53.0 (CH_3 , C_{10}), 35.5 (C, C_2), 31.1 (3 $\times$ CH_3 , C_1); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -107.7 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 289.1011. Found: 289.1013.

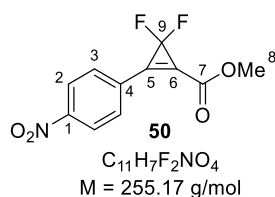
Methyl 3,3-difluoro-2-(4-fluorophenyl)cycloprop-1-ene-1-carboxylate (49). Prepared according to the representative procedure from ynoate **9** (145 mg, 0.813 mmol,) using TFDA (1.5 mL, 7.6 mmol, 9.3 equiv) (added over 6 h) and NaF (4 mg, 0.09 mmol, 11 mol %) in diglyme (0.7 mL, $c = 1.2\text{M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /petroleum ether = 80:20) afforded 149 mg (80%) of **49** as a yellow oil.



IR 1782, 1722, 1601, 1508, 1437, 1410, 1311, 1296, 1211, 1157, 1047, 845, 757, 689 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.87 (m, 2H, H_3), 7.28–7.18 (m, 2H, H_2), 3.95 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 165.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz, C, C_1), 157.1 (C, C_7), 137.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.5$ Hz, C, C_5), 134.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.4$ Hz, 2 $\times$ CH, C_3), 119.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, C, C_4), 117.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz, 2 $\times$ CH, C_2), 114.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.4$ Hz, C, C_6), 98.7 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 277$ Hz, C, C_9), 53.1 (CH_3 , C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -102.5 (s, 1F), -107.6 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 251.0290. Found: 251.0289.

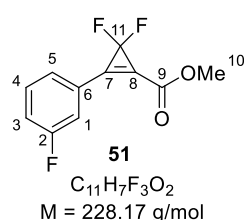
Methyl 3,3-difluoro-2-(4-nitrophenyl)cycloprop-1-ene-1-carboxylate (50). Prepared according to the representative procedure from ynoate **43** (289 mg, 1.41 mmol) using TFDA (2.4 mL, 12 mmol, 8.6 equiv) (added over 8 h) and NaF (10 mg, 0.24 mmol, 17 mol %) in

diglyme (1 mL, $c = 1.4\text{M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 60:40$) afforded 274 mg (76%) of **50** as a yellow solid.



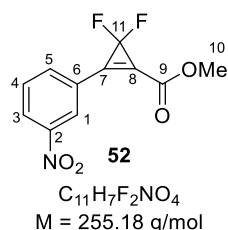
M. p. = 79 °C. **IR** 1840, 1784, 1723, 1529, 1492, 1318, 1287, 1176, 1055, 829, 745, 688 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (dt, $J = 8.9, 2.1 \text{ Hz}$, 2H, H_2), 8.06 (dt, $J = 8.9, 2.1 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 3.99 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 156.6 (C, C_7), 150.3 (C, C_1), 136.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 11.0 \text{ Hz}$, C, C_5), 133.1 (2 x CH, C_3), 128.1 (C, C_4), 124.6 (2 x CH, C_2), 120.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.5 \text{ Hz}$, C, C_6), 98.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 278 \text{ Hz}$, C, C_9), 53.5 (CH_3 , C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -107.0 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 278.0235. Found: 278.0236.

Methyl 3,3-difluoro-2-(3-fluorophenyl)cycloprop-1-ene-1-carboxylate (51). Prepared according to the representative procedure from ynoate **10** (514 mg, 2.89 mmol) using TFDA (2.4 mL, 12 mmol, 4.2 equiv) (added over 4 h) and NaF (18 mg, 0.43 mmol, 15 mol %) in diglyme (1 mL, $c = 2.9\text{M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 80:20$) afforded 472 mg (72%) of **51** as a yellow solid.



M. p. = 66 °C. **IR** 1727, 1587, 1438, 1356, 1308, 1269, 1228, 1057, 794, 760, 682 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (app. dt, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 7.58 (ddd, $J = 8.5, 2.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 7.52 (app. td, $J = 8.0, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 7.30 (app. tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 3.96 (s, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 162.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.5 \text{ Hz}$, C, C_2), 156.8 (C, C_9), 137.6 (td, $^2J_{\text{C-F}} = 10.7$ and $^4J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$, C, C_7), 131.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH, C_4), 128.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$, CH, C_5), 124.4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4 \text{ Hz}$, C, C_6), 120.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.3 \text{ Hz}$, CH, C_1), 118.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.6 \text{ Hz}$, CH, C_3), 117.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 13.5 \text{ Hz}$, C, C_8), 98.6 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 277 \text{ Hz}$, C, C_{11}), 53.23 (CH_3 , C_{10}); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -107.4 (s, 2F), -110.6 (s, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 229.0471. Found: 229.0473.

Methyl 3,3-difluoro-2-(3-nitrophenyl)cycloprop-1-ene-1-carboxylate (52). Following the representative procedure, TFDA (0.40 mL, 2.0 mmol, 6.5 equiv) was added over 7 h (via a

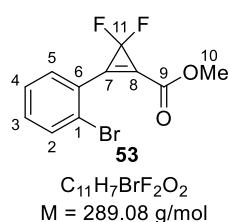


syringe pump) to a stirred mixture of ynoate **38** (64 mg, 0.31 mmol) and NaF (2 mg, 0.048 mmol, 15 mol %) in diglyme (0.3 mL, $c = 1.0 \text{ M}$) at 120 °C. The difluorocyclopropenation of **38** did not reach complete conversion. The reaction mixture was purified by flash chromatography

on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 50:50) to afford 40 mg (33%) of a mixture of difluorocyclopropene **52** and ynoate **38** in a 60:40 ratio which could not be separated. Analysis of this latter mixture by ¹H NMR spectroscopy was used to determine the **52/38** ratio but the product was directly engaged in the transfer hydrogenation step.

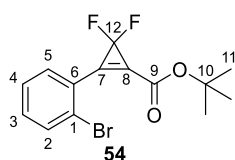
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (m, 1H), 8.47–8.44 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.77, (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H, H₁₀).

Methyl 2-(2-bromophenyl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (53). Prepared according to the representative procedure from ynoate **22** (200 mg, 0.837 mmol) using TFDA (1.0 mL, 5.1 mmol, 6.1 equiv) (added over 6 h) and NaF (10 mg, 0.24 mmol, 29 mol %) in diglyme (0.7 mL, *c* = 1.2 M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 164 mg (68%) of **53** as a yellow oil.



IR 1777, 1727, 1588, 1438, 1350, 1315, 1261, 1216, 1181, 1122, 1107, 1063, 913, 748 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H, H₂), 7.73 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H₅), 7.48 (app. td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₃), 7.43 (app. td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H₄), 3.97 (s, 3H, H₁₀); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.2 (C, C₉), 137.6 (t, ²*J*_{C-F} = 10.4 Hz, C, C₇), 135.3 (CH, C₂), 134.6 (CH, C₄), 133.7 (CH, C₅), 128.1 (CH, C₃), 126.2 (C, C₁), 125.1 (C, C₆), 117.5 (t, ²*J*_{C-F} = 13.8 Hz, C, C₈), 97.6 (t, ¹*J*_{C-F} = 277 Hz, C, C₁₁), 53.2 (CH₃, C₁₀); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -101.8 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₁H₇BrF₂O₂Na [(⁷⁹Br)M+Na⁺] and [(⁸¹Br)M+Na⁺]: 310.9490 and 312.9469. Found: 310.9489 and 312.9469.

tert-Butyl 2-(2-bromophenyl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (54). Prepared according to the representative procedure from ynoate **30** (2.09 g, 7.44 mmol) using TFDA (10.0 mL, 50.8 mmol, 6.8 equiv) (added over 6.5 h) and NaF (34 mg, 0.81 mmol, 11 mol %) in diglyme (2.2 mL, *c* = 3.4 M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 80:20) afforded 1.72 g (70%) of **54** as a yellow solid.

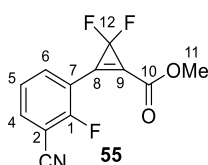


$C_{14}H_{13}BrF_2O_2$
M = 331.16 g/mol

M. p. = 78 °C. **IR** 2361, 1773, 1713, 1315, 1151, 1054, 1041, 755 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_2), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.48–7.38 (m, 2H, H_3+H_4), 1.61 (s, 9H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0 (C, C_9), 136.2 (t, $^2J_{C-F}$ = 10.4 Hz, C, C_7), 135.2 (CH, C_2), 134.2 (CH, C_4), 133.6 (CH, C_5), 128.0 (CH, C_3), 126.0 (C, C_6), 125.4 (C, C_1), 119.6 (t, $^2J_{C-F}$ = 13.7 Hz, C, C_8), 98.0 (t, $^1J_{C-F}$ = 277 Hz, C, C_{12}), 84.5 (C, C_{10}), 28.2 (3 $\times$ CH_3 , C_{11}); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ –101.4 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{14}H_{13}BrF_2O_2Na$ [$(^{79}Br)M+Na^+$] and [$(^{81}Br)M+Na^+$]: 352.9959 and 354.9939. Found: 352.9960 and 354.9939.

Methyl 2-(3-cyano-2-fluorophenyl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (18).

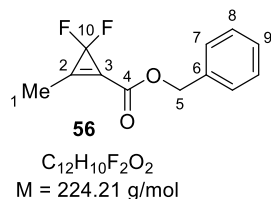
Prepared according to the representative procedure from ynoate **18** (460 mg, 2.26 mmol) using TFDA (3.5 mL, 18 mmol, 7.8 equiv) (added over 7.5 h) and NaF (10 mg, 0.24 mmol, 11 mol %) in diglyme (0.9 mL, c = 2.5 M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ CH_2Cl_2 gradient, 50:50 to 30:70) afforded 60 mg (10%) of **55** as a yellow solid. This poor yield can be explained by the poor conversion of the alkyne **18** into the difluorocyclopropene **55** (τ_c = 47%), moreover these two compounds were difficult to separate with the flash chromatography on silica gel technique.



$C_{12}H_6F_3NO_2$
M = 253.18 g/mol

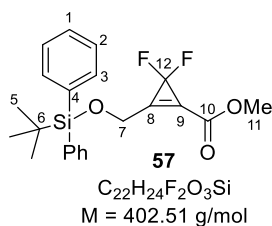
M. p. = 77 °C. **IR** 2360, 2241, 1788, 1726, 1612, 1467, 1437, 1352, 1316, 1239, 1219, 1128, 1057, 973, 906 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (ddd, J = 7.9, 6.4, 1.7 Hz, 1H, H_6), 7.88 (ddd, J = 7.8, 6.1, 1.7 Hz, 1H, H_4), 7.48 (app. t, J = 7.8 Hz, 1H, H_5), 3.98 (s, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1 (d, $^1J_{C-F}$ = 271.5 Hz, C, C_1), 156.6 (C, C_{10}), 138.3 (CH, C_4), 138.1 (CH, C_6), 130.5 (td, $^2J_{C-F}$ = 11.1 Hz and $^3J_{C-F}$ = 1.2 Hz, C, C_8), 126.0 (d, $^4J_{C-F}$ = 4.6 Hz, CH, C_5), 119.9 (td, $^2J_{C-F}$ = 13.3 Hz and $^4J_{C-F}$ = 2.4 Hz, C, C_9), 113.1 (d, $^2J_{C-F}$ = 13.2 Hz, C, C_2), 112.6 (C, C_3), 103.3 (d, $^2J_{C-F}$ = 14.5 Hz, C, C_7), 97.3 (t, $^1J_{C-F}$ = 278 Hz, C, C_{12}), 53.5 (CH_3 , C_{11}); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ –102.2 (s, 1F), –105.7 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{12}H_7F_3NO_2$ ($M+H^+$): 276.0243. Found: 276.0243.

Benzyl 3,3-difluoro-2-methylcycloprop-1-ene-1-carboxylate (56). Prepared according to the representative procedure from ynoate **6** (207 mg, 1.19 mmol) using TFDA (1.0 mL, 5.1 mmol, 4.3 equiv) (added over 5 h) and NaF (6 mg, 0.1 mmol, 10 mol %) in diglyme (0.5 mL, c = 2.4M). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ CH_2Cl_2 = 75:25) afforded 167 mg (63%) of **56** as a yellow oil.



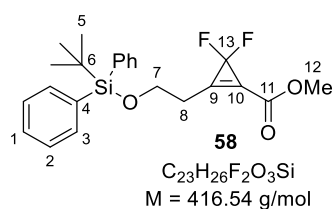
IR 3036, 1800, 1723, 1499, 1456, 1435, 1380, 1320, 1173, 1043, 1016, 950, 880, 752, 696 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.33 (m, 5H, H_{ar}), 5.30 (s, 2H, H_5), 2.29 (app. t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 156.4 (C, C_4), 140.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.5 \text{ Hz}$, C, C_2), 134.7 (C, C_6), 128.87 (CH, C_9), 128.82 (2 $\times$ CH, C_2 or C_3), 128.7 (2 $\times$ CH, C_2 or C_3), 121.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.3 \text{ Hz}$, C, C_3), 99.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 275 \text{ Hz}$, C, C_{10}), 67.8 (CH_2 , C_5), 9.42 (CH_3 , C_1); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ –106.3 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{12}H_{10}F_2O_2\text{Na}$ ($M+\text{Na}^+$): 247.0541. Found: 247.0541.

Methyl 2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (57). Prepared according to the representative procedure from ynoate **11** (728 mg, 2.07 mmol, 1.00 equiv) using TFDA (2.6 mL, 13 mmol, 6.4 equiv) (added over 6 h) and NaF (8 mg, 0.2 mmol, 0.1 equiv) in diglyme (1 mL, $c = 2.0 \text{ M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 40:60$) afforded 584 mg (70%) of **57** as a colorless oil.



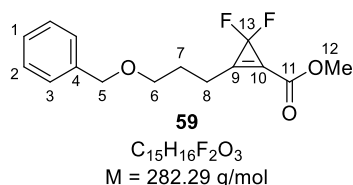
IR 2933, 2859, 1804, 1730, 1590, 1429, 1324, 1202, 1161, 1110, 1055, 858, 770, 741, 700 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 4H, H_2), 7.51–7.38 (m, 6H, H_1+H_3), 4.78 (s, 2H, H_7), 3.87 (s, 3H, H_{11}), 1.10 (s, 9H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 156.9 (C, C_{10}), 141.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.7 \text{ Hz}$, C, C_8), 135.6 (4 $\times$ CH, C_2), 132.3 (2 $\times$ C, C_4), 130.3 (2 $\times$ CH, C_1), 128.1 (4 $\times$ CH, C_3), 121.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 12.9 \text{ Hz}$, C, C_9), 99.5 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 275.7 \text{ Hz}$, C, C_{12}), 58.1 (CH_2 , C_7), 53.0 (CH_3 , C_{11}), 26.6 (3 $\times$ CH_3 , C_5), 19.3 (C, C_6); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ –104.3 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{22}H_{24}O_3F_2\text{SiNa}$ ($M+\text{Na}^+$): 425.1355 Found: 425.1355.

Methyl 2-{2-[(tert-butylidiphenylsilyl)oxy]ethyl}-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (58). Prepared according to the representative procedure from ynoate **12** (350 mg, 0.955 mmol) using TFDA (1.2 mL, 6.1 mmol, 6.4 equiv) (added over 6 h) and NaF (4 mg, 0.095 mmol, 10 mol %) in diglyme (1 mL, $c = 1.0 \text{ M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 40:60$) afforded 278 mg (70%) of **58** as a yellow oil.



IR 1729, 1429, 1361, 1259, 1221, 1160, 1108, 1047, 821, 739, 700 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.61 (m, 4H, H_2), 7.49–7.35 (m, 6H, H_1+H_3), 3.96 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H, H_7), 3.84 (s, 3H, H_{12}), 2.87 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H, H_8), 1.04 (s, 9H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (C, C_{11}), 141.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.6 \text{ Hz}$, C, C_9), 135.7 (4 x CH, C_2), 133.3 (2 x C, C_4), 130.0 (2 x CH, C_1), 127.9 (4 x CH, C_3), 121.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.1 \text{ Hz}$, C, C_{10}), 100.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 262 \text{ Hz}$, C, C_{13}), 60.3 (CH_2 , C_7), 52.9 (CH_3 , C_{12}), 28.4 (CH_2 , C_8), 26.8 (3 x CH_3 , C_5), 19.2 (C, C_6); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -105.1 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_3\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 439.1511. Found: 439.1510.

Methyl 2-[3-(benzyloxy)propyl]-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (59). Prepared according to the representative procedure from ynoate **13** (578 mg, 2.49 mmol) using TFDA (2.0 mL, 10 mmol, 4.1 equiv) (added over 7 h) and NaF (16 mg, 0.38 mmol, 15 mol %) in diglyme (1 mL, $c = 2.4 \text{ M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 20:80$) afforded 210 mg (30%) of **59** as a yellow oil.

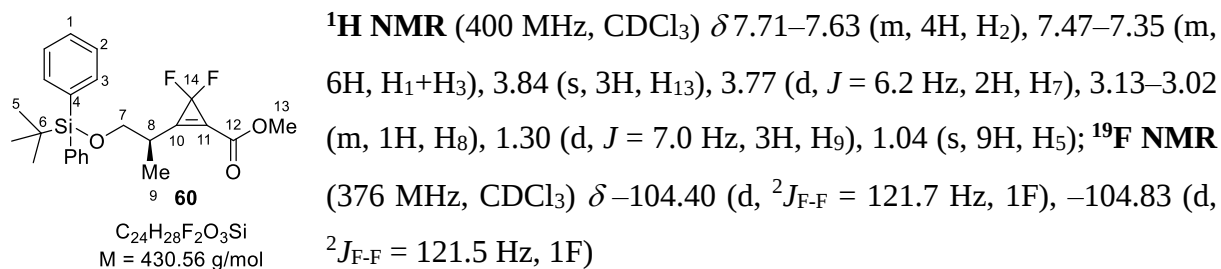


IR 1796, 1729, 1454, 1437, 1323, 1203, 1160, 1106, 1040, 738, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.24 (m, 5H, H_{ar}), 4.51 (s, 2H, H_5), 3.86 (s, 3H, H_{12}), 3.57 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, H_6), 2.79 (tt, $J = 7.2, 1.6 \text{ Hz}$, 2H, H_8), 2.08–1.99 (m, 2H, H_7); **^{13}C**

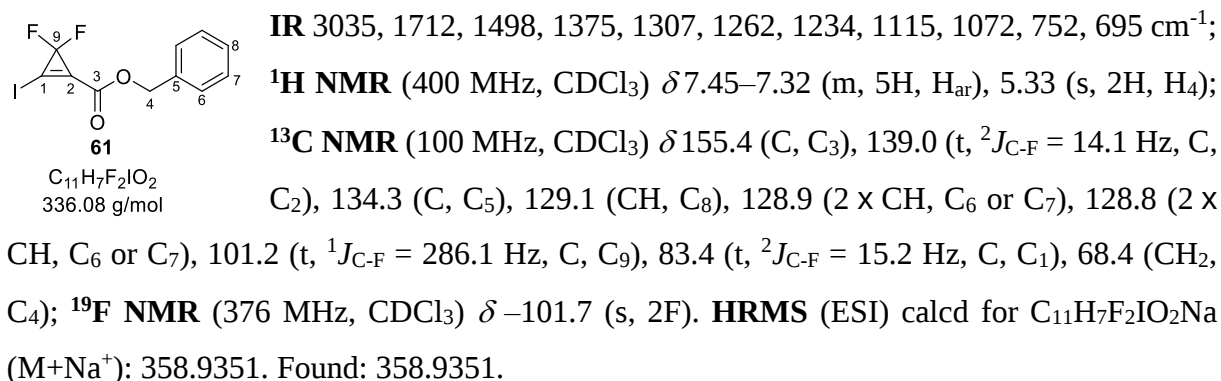
NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0 (C, C_{11}), 143.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 10.4 \text{ Hz}$, C, C_9), 138.3 (C, C_4), 128.6 (2 x CH, C_2 or C_3), 127.81 (CH, C_1), 127.79 (2 x CH, C_2 or C_3), 120.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 13.2 \text{ Hz}$, C, C_{10}), 100.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 275 \text{ Hz}$, C, C_{13}), 73.2 (CH_2 , C_5), 68.5 (CH_2 , C_6), 52.9 (CH_3 , C_{12}), 26.7 (CH_2 , C_7), 21.7 (CH_2 , C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -105.7 (s, 2F). **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 300.1407. Found: 300.1406.

Methyl (R)-2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3,3-difluorocycloprop-1-ene-1-carboxylate (60). Prepared according to the representative procedure from ynoate **34** (139 mg, 0.365 mmol) using TFDA (0.56 mL, 2.8 mmol, 7.8 equiv) (added over 7 h) and NaF (3 mg, 0.07 mmol, 20 mol %) in diglyme (0.9 mL, $c = 0.4 \text{ M}$). The difluorocyclopropeneation of **34** did not reach complete conversion. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O} = 90:10$) to afford 142 mg (67%) of a mixture of difluorocyclopropene **60** and ynoate **34** in a 60:40 ratio which could not be separated.

Analysis of this latter mixture by ^1H NMR spectroscopy was used to determine the **60/34** ratio but the product was directly engaged in the transfer hydrogenation step.



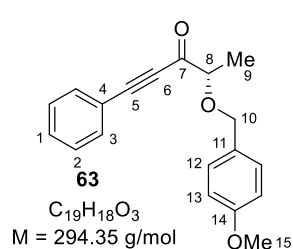
Benzyl 3,3-difluoro-2-iodocycloprop-1-ene-1-carboxylate (61). Prepared according to the representative procedure from ynoate **41** (538 mg, 1.88 mmol) using TFDA (1.5 mL, 7.6 mmol, 4.1 equiv) (added over 2 h) and NaF (12 mg, 0.29 mmol, 15 mol %) in diglyme (1 mL, $c = 1.9 \text{ M}$). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 70:30$) afforded 341 mg (54%) of **61** as a yellow oil.



1.3 Synthesis of a difluorocyclopropenyl ketone

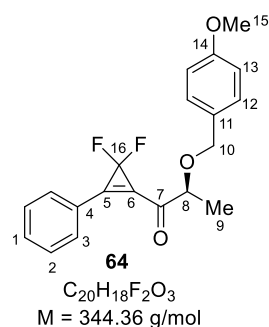
(S)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-1-phenylpent-1-yn-3-one (63). To a solution of Weinreb amide **62** (560 mg, 2.21 mmol) in THF (15 mL) at -78°C was added dropwise a solution of (2-phenylethynyl)magnesium bromide (4.4 mL, 1 M in THF, 4.42 mmol, 2 equiv). After 1 h stirring while warming to rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 562 mg (86%) of **63** as a yellow oil.



[α]_D²⁵ – 66 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** 2934, 2837, 1673, 1612, 1513, 1490, 1443, 1369, 1248, 1174, 1070, 998, 824, 759 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₃), 7.48 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁), 7.39 (app. t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₃), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 4.71 (d, AB syst., *J* = 11.2 Hz, 1H, H₁₀), 4.47 (d, AB syst., *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{10'}), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 3.80 (s, 3H, H₁₅), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₉); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 190.2 (C, C₇), 159.6 (C, C₁₄), 133.4 (2 x CH, C₁₂), 131.1 (2 x CH, C₃), 129.8 (CH, 2 x C₂), 129.7 (C, C₁₁), 128.8 (CH, C₁), 120.0 (C, C₄), 114.0 (2 x CH, C₁₃), 94.2 (C, C₅), 86.4 (C, C₆), 80.7 (CH, C₈), 72.0 (CH₂, C₁₀), 55.4 (CH₃, C₁₅), 18.1 (CH₃, C₉). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₉H₁₈O₃H (M+H⁺): 295.1329. Found: 295.1327.

(S)-1-(3,3-Difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-one (64). A reaction vial, with a magnetic stirring bar, was charged with NaF (8 mg, 0.2 mmol, 10 mol %), ynone **63** (562 mg, 1.91 mmol) and anhydrous diglyme (1.1 mL, *c* = 1.7 M). The vial was immersed in an oil bath at 120 °C and TFDA (1.13 mL, 5.73 mmol, 3 equiv) was added over 4 h *via* a syringe pump. Once the addition was complete, the reaction mixture was stirred for a further 15 min at 120 °C, then cooled to rt and directly subjected to purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ gradient = 50:50 to 30:70) to afford 353 mg (94%) of **64** as a yellow oil.



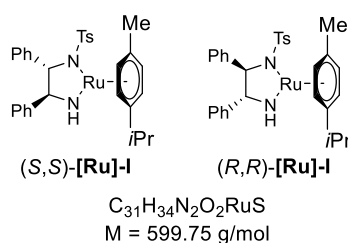
[α]_D²⁵ – 32 (*c* 0.6, CH₃OH); **IR** 2934, 1754, 1686, 1612, 1514, 1451, 1295, 1249, 1175, 1101, 1084, 1037, 998, 963, 852, 830, 769, 689 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.78 (app. d, ³*J* = 6.7 Hz, 2H, H₃), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₂), 7.01–6.86 (m, 3H, H₁+H₂), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₃), 4.47 (d, AB syst., *J* = 11.4 Hz, 1H, H₁₀), 4.23 (d, AB syst., *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{10'}), 3.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 3.25 (s, 3H, H₁₅), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₉); **¹³C NMR** (100 MHz, C₆D₆) δ 192.4 (C, C₇), 160.0 (C, C₁₄), 139.1 (t, ²*J*_{C-F} = 10.1 Hz, C, C₅), 133.4 (CH, C₁), 132.7 (2 x CH, C₃), 130.2 (2 x CH, C₁₂), 129.7 (C, C₁₁), 129.3 (2 x CH, C₂), 123.5 (C, C₄), 119.2 (t, ²*J*_{C-F} = 13.6 Hz, C, C₆), 114.1 (2 x CH, C₁₃), 99.0 (t, ¹*J*_{C-F} = 229.6 Hz, C, C₁₆), 80.1 (CH, C₈), 72.3 (CH₂, C₁₀), 54.7 (CH₃, C₁₅), 16.7 (CH₃, C₉);

^{19}F NMR (376 MHz, C_6D_6) δ -105.2 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 127.9$ Hz, 1F), -105.9 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 128.7$ Hz, 1F).
 HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_3\text{H}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 345.1297. Found: 345.1297.

2. Asymmetric transfer hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropene

Preparation of catalyst (S,S)-[Ru]-I.¹⁴¹ To a solution of *N*-tosyl-(1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (S,S)-**65** (30 mg, 0.082 mmol, 1.0 equiv) and $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (25 mg, 0.041 mmol, 0.50 equiv) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) at rt, was added freshly finely ground KOH (17 mg, 0.30 mmol, 7.4 equiv). After 5 min stirring, deionized H_2O (0.8 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL) were added. After 10 min stirring, the layers were separated and the organic layer was washed with deionized H_2O (3 mL), dried over CaH_2 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 48 mg (98%) of catalyst (S,S)-[Ru]-I as a deep purple solid residue. The catalyst was conveniently handled as a solution in CH_2Cl_2 . Complex (S,S)-[Ru]-I was always involved as catalyst in the transfer hydrogenation reactions directly after its preparation.

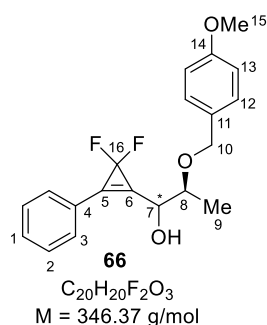
Catalyst (R,R)-[Ru]-I was prepared according to the same procedure from *N*-tosyl-(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine.



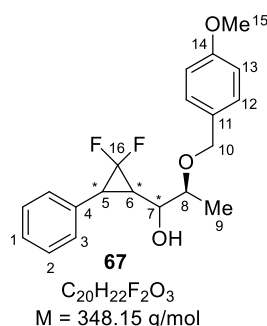
2.1 Transfer hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropenyl ketone **64**

To a solution of *gem*-difluorocyclopropene **64** (57 mg, 0.17 mmol) in freshly distilled *i*PrOH (2 mL) was added a solution of (S,S)-[Ru]-I (0.24 mL, 0.068 M in CH_2Cl_2 , 8.3 μmol , 10 mol %). After 2 h stirring at 60 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^{19}F NMR spectroscopy indicated the formation of difluorocyclopropenylcarbinol **66** and difluorocyclopropylcarbinol **67** in a 85:15 ratio. The residue was filtered on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 80:20) to afford 29 mg (51%) of a

mixture of difluorocyclopropenyl carbinol **66** and difluorocyclopropylcarbinol **67** in a 85:15 ratio as a yellow oil.



(2S)-1-(3,3-Difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (66). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77–7.69 (m, 2H, H₃), 7.49–7.39 (m, 3H, H₁+H₂), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₃), 4.89 (m, 1H, H₇), 4.63 (d, AB syst., J = 11.3 Hz, 1H, H₁₀), 4.47 (d, AB syst., J = 11.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (qd, J = 6.3, 3.5 Hz, 1H, H₈), 3.80 (s, 3H, H₁₅), 2.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H, OH), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₉); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.5 (C, C₁₄), 131.2 (CH, C₁), 130.9 (2 x CH, C₃), 130.0 (C, C₁₁), 129.6 (2 x CH, C₁₂), 129.1 (2 x CH, C₂), 123.6 (C, C₄), 114.1 (2 x CH, C₁₃), 102.71 (t, ¹J_{C-F} = 271.8 Hz, C, C₁₆), 75.8 (CH, C₈), 70.9 (CH₂, C₁₀), 70.10 (CH, C₇), 55.4 (CH₃, C₁₅), 14.5 (CH₃, C₉); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –105.7 (d, ²J_{F-F} = 127.8 Hz, 1F), –106.7 (d, ²J_{F-F} = 128.2 Hz, 1F).

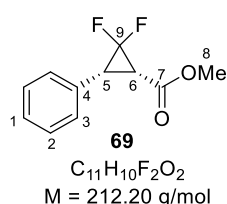


(2S)-1-(2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropyl)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (67). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.27 (m, 5H, H₁+H₂+H₃) 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₃), 4.17 (d, AB syst., J = 11.6 Hz, 1H, H₁₀), 4.13 (d, AB syst., J = 11.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.79 (s, 3H, H₁₅), 3.65 (br d, J = 10 Hz, 1H, H₇), 3.30 (qd, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H, H₈), 2.82 (app. dd, J = 14, 2.0 Hz, 1H, H₅), 2.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH), 2.11–1.98 (m, 1H, H₆), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H₉); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *only δ signals attributed by using HSQC correlation are reported* 129.5 (2 x CH, C₁₂), 114.1 (2 x CH, C₁₃), 75.5 (CH, C₈), 70.4 (CH₂, C₁₀), 67.6 (CH, C₇), 29.6 (CH, C₅), 29.1 (CH, C₆), 13.9 (CH₃, C₉) (signals corresponding to C₁, C₂, C₃, C₄, C₁₁, C₁₄ and C₁₆ are not distinguishable); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –118.8 (d, ²J_{F-F} = 163.7 Hz, 1F), –148.4 (d, ²J_{F-F} = 163.7 Hz, 1F).

2.2 Transfer hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropenyl-ester **44**

Methyl (1S,3R)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (69) (representative procedure). To a solution of *gem*-difluorocyclopropene **44** (908 mg, 4.32 mmol) in freshly

distilled *i*PrOH (25 mL) at rt, was added a solution of (*S,S*)-[Ru]-I (2.5 mL, 0.17 M in CH₂Cl₂, 0.425 mmol, 10 mol %). After 1 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) to afford 780 mg (85%) of difluorocyclopropyl ester **69** as a yellow oil.

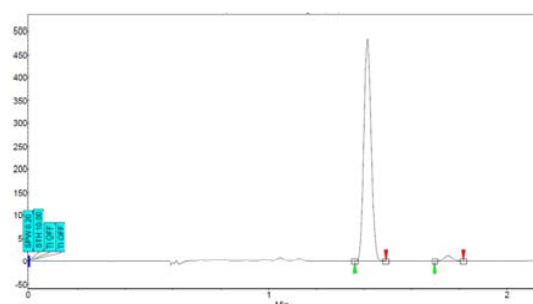


[α]_D²⁵ +49 (*c* 1.2, CHCl₃); IR 3031, 1744, 1607, 1584, 1354, 1329, 1196, 1094, 1005, 920, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 3.56 (s, 3H, H₈), 3.27 (ddd, *J* = 13.5, 12.5, 2.2 Hz, 1H, H₅), 2.82 (app. td, *J* = 12.2, 1.3 Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C, C₇), 129.6 (2 x CH, C₂), 129.5 (C, C₄), 128.5 (2 x CH, C₃), 128.1 (CH, C₁), 111.3 (dd, ¹*J*_{C-F} = 291.4 Hz and ¹*J*_{C-F} = 285.2 Hz, C, C₉), 52.0 (CH₃, C₈), 32.1 (dd, ²*J*_{C-F} = 11.7 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.8 Hz, CH, C₅), 30.4 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.7 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.0 Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.0 (d, ²*J*_{F-F} = 158 Hz, 1F), -146.2 (d, ²*J*_{F-F} = 159 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁F₂O₂ (M+H⁺): 213.0722. Found: 213.0720.

Methyl (1*R*,3*S*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (*ent*-69**).** According to the representative procedure, transfer hydrogenation of **44** catalyzed by (*R,R*)-[Ru]-I afforded *ent*-**69** (340 mg, 83%); [α]_D²⁵ -55 (*c* 0.70, CHCl₃).

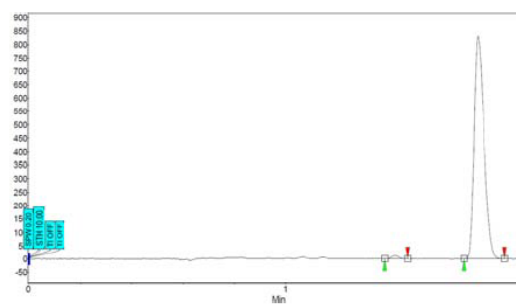
The enantiomeric excess of **69** (ee = 94%) and *ent*-**69** (ee = 98%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/*i*PrOH = 96:4, detection at 220 nm).

69



Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
1.41	484.9	16.9	96.817	0.00	0.00
1.76	13.6	0.6	3.183	1.24	5.74
	498.5	17.4	100.000		

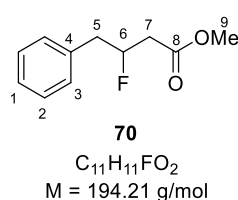
ent-**69**



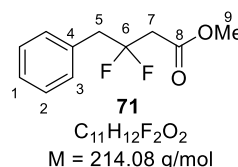
Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
1.43	12.2	0.4	1.047	0.00	0.00
1.75	832.3	38.2	98.953	1.22	5.08
	844.5	38.6	100.000		

2.3 Palladium-catalyzed hydrogenolysis of 44

To a solution of difluorocyclopropene **44** (52 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOAc (3 mL) was added Pd(5%)/C (58 mg, 0.027 mmol, 11 mol %) at rt under an hydrogen (1 atm) atmosphere. After 3 h stirring, the reaction mixture was filtered through Celite (EtOAc) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^1H and ^{19}F NMR spectroscopy indicated the formation of a mixture of **70/71/72** in a 50:40:10 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 85:15) to afford 23 mg (48%) of **70** as a colorless oil and 25 mg (49%) of a mixture of **71/72** in a 75:25 ratio as a yellow oil.

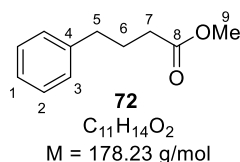


Methyl 3-fluoro-4-phénylbutanoate (70). IR 2954, 1740, 1692, 1450, 1436, 1403, 1347, 1316, 1260, 1227, 1202, 1147, 947, 917, 884, 842 cm⁻¹; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.29 (m, 2H, H₂), 7.28–7.20 (m, 3H, H₁+H₃), 5.16 (dddd, J = 47.4, 8.1, 6.7, 5.7, 4.6 Hz, 1H, H₆), 3.70 (s, 3H, H₉), 3.11–2.89 (m, 1H, H₅), 2.75–2.50 (m, 1H, H₇); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 6.0 Hz, C, C₈), 136.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 5.3 Hz, C, C₄), 129.6 (2 x CH, C₃), 128.7 (2 x CH, C₂), 127.1 (CH, C₁), 90.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 173.2 Hz, CH, C₆), 52.1 (CH₃, C₉), 41.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 21.2 Hz, CH₂, C₅), 39.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 23.9 Hz, CH₂, C₇); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -177.69 (s, 1F). HRMS calcd for C₁₁H₁₁FO₂Na (M+Na⁺): 217.0635. Found: 217.0637. Spectral data matched with those previously reported.¹⁸⁴



Methyl 3,3-difluoro-4-phenylbutanoate (71). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.26 (m, 5H, H₁+H₂+H₃), 3.74 (s, 3H, H₉), 3.38 (t, J = 16.4 Hz, 2H, H₅), 2.82 (t, J = 14.5 Hz, 2H, H₇); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (t, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz, C, C₈), 133.0 (t, $^3J_{\text{C-F}}$ = 5.0 Hz, C, C₄), 130.6 (2 x CH, C₃), 128.7 (2 x CH, C₂), 127.7 (CH, C₁), 121.7 (t, $^1J_{\text{C-F}}$ = 243.8 Hz, C, C₆), 52.3 (CH₃, C₉), 42.3 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 24.8 Hz, CH₂, C₅), 40.56 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 28.5 Hz, CH₂, C₇); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -92.2 (s, 2F).

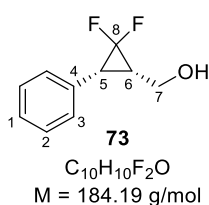
¹⁸⁴ Qi, X.; Yu, F.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12692–12696



Methyl 4-phenylbutanoate (72). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.16 (m, 5H, H_{1'}+H_{2'}+H_{3'}), 3.66 (s, 3H, H_{9'}), 2.65 (m, 2H, H_{5'}), 2.33 (app. t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{7'}), 2.01–1.92 (m, 2H, H_{6'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (C, C_{8'}), 141.5 (C, C_{4'}), 128.6 (2 × CH, C_{2'} or C_{3'}), 128.5 (2 × CH, C_{2'} or C_{3'}), 126.1 (CH, C_{1'}), 51.7 (CH₃, C_{9'}), 35.3 (CH₂, C_{5'}), 33.5 (CH₂, C_{7'}), 26.6 (CH₂, C_{6'}). Spectral data matched with those previously reported.¹⁸⁵

2.4 Determination of the absolute configuration of 69

((1*S*,3*R*)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropyl)methanol (73). To a solution of **69** (579 mg, 2.73 mmol) in Et₂O (15 mL) at –78 °C, was added dropwise a solution of DIBAL-H (8.5 mL, 1 M in heptane, 8.5 mmol, 3.1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt within 1 h, then cooled to 0 °C and poured into an ice-cold mixture of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and Et₂O. After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded 487 mg (97%) of alcohol **73** as a yellow solid.

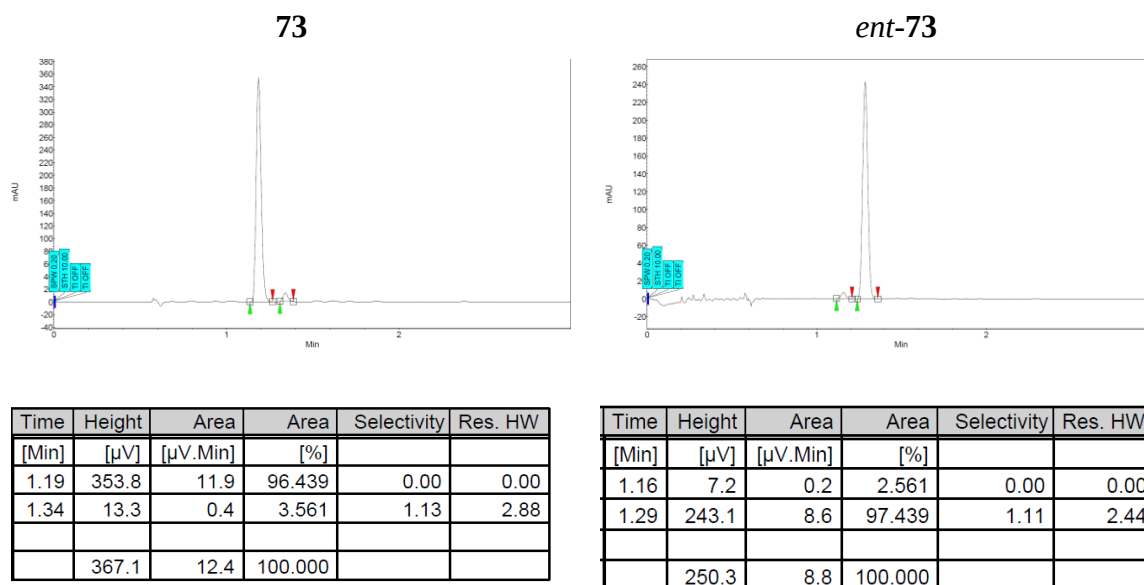


M. p. = 51 °C. [α]_D²⁵ +80 (c 1.2, CHCl₃); IR 3324, 1500, 1466, 1444, 1282, 1243, 1158, 1109, 1029, 946, 745, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 3.71–3.52 (m, 2H, H₇), 2.97 (m, 1H, H₅), 2.25 (m, 1H, H₆), 1.45 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.1 (C, C₄), 129.9 (t, ⁴*J*_{C-F} = 1.6 Hz, 2 × CH, C₃), 128.8 (CH, C₁), 127.7 (2 × CH, C₂), 113.9 (dd, ¹*J*_{C-F} = 289 Hz and ¹*J*_{C-F} = 285 Hz, C, C₈), 57.2 (t, ³*J*_{C-F} = 5.9 Hz, CH₂, C₇), 29.4 (dd, ²*J*_{C-F} = 12.1 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.8 Hz, CH, C₅), 29.0 (t, ²*J*_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –120.8 (d, ²*J*_{F-F} = 162 Hz, 1F), –148.0 (d, ²*J*_{F-F} = 162 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀F₂ONa (M+Na⁺): 207.0592. Found: 207.0592.

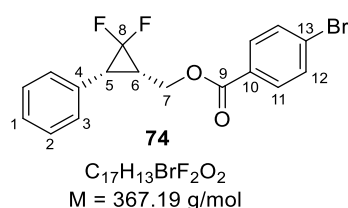
¹⁸⁵ Liu, X.-G.; Zhou, C.-J.; Lin, E.; Han, X.-L.; Zhang, S.-S.; Li, Q.; Wang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13096–13100.

((1*R*,3*S*)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropyl)methanol (*ent*-73**).** Reduction of *ent*-**69** with DIBAL-H and subsequent purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded *ent*-**73** (227 mg, 89%).

The enantiomeric excess of **73** (ee = 93%) and *ent*-**73** (ee = 95%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 90:10, detection at 220 nm).



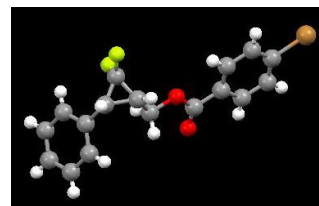
((1*S*,3*R*)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropyl)methyl 4-bromobenzoate (74**).** To a solution of **73** (20 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C, were successively added Et₃N (0.10 mL, 0.72 mmol, 6.5 equiv), *N,N*-dimethylaminopyridine (4 mg, 0.03 mmol, 30 mol %) and *p*-bromobenzoyl chloride (38 mg, 0.17 mmol, 1.6 equiv). After 3 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded 25 mg (63%) of **74** as a white solid.



M. p. = 59 °C. [α]_D²⁵ –11 (c 2.5, CHCl₃); **IR** 3030, 1719, 1591, 1501, 1265, 1174, 1098, 1066, 1010, 847, 755, 683 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₂), 7.37–7.24 (m, 5H, H₁+H₂+H₃), 4.40–

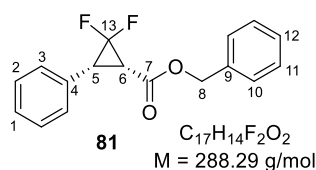
4.27 (m, 1H, H₇), 4.16 (dd, $J = 12.1, 8.2$ Hz, 1H, H_{7'}), 3.07 (m, 1H, H₅), 2.44 (app. tt, $J = 12.5, 7.8$ Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (C, C₉), 131.9 (2 × CH, C₁₂), 131.3 (2 × CH, C₁₁), 130.4 (C, C₄), 130.0 (2 × CH, C₂ or C₃), 128.8 (2 × CH + C, C₂ or C₃ + C₁₃), 128.5 (C, C₁₀), 127.9 (CH, C₁), 113.3 (dd, $^2J_{C-F} = 289$ Hz and $^2J_{C-F} = 286$ Hz, C, C₈), 59.6 (d, $^2J_{C-F} = 6.0$ Hz, CH₂, C₇), 29.5 (dd, $^2J_{C-F} = 12.1$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.9$ Hz, CH, C₅), 25.8 (dd, $^2J_{C-F} = 11.0$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.8$ Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.4 (d, $^2J_{F-F} = 162$ Hz, 1F), -147.3 (d, $^2J_{F-F} = 162$ Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₃BrF₂O₂Na [(⁷⁹Br)M+Na⁺] and [(⁸¹Br)M+Na⁺]: 388.9959 and 390.9939. Found: 388.9960 and 390.9940.

Crystals were obtained by slow evaporation of a solution of **74** in a mixture of CH₂Cl₂ and *n*-hexane. The absolute configuration of **74** was determined by X-ray diffraction analysis. Crystallographic data were deposited at The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 2006671). These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



2.5 Variation of the ester substituent

Benzyl (1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (81**).** According to the representative procedure, transfer hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropene **45** (175 mg, 0.611 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[Ru]-I (0.57 mL, 0.16 M in CH₂Cl₂, 0.091 mmol, 15 mol %) in *i*PrOH (5.7 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 50:50) afforded 144 mg (82%) of **81** as a pale yellow solid.



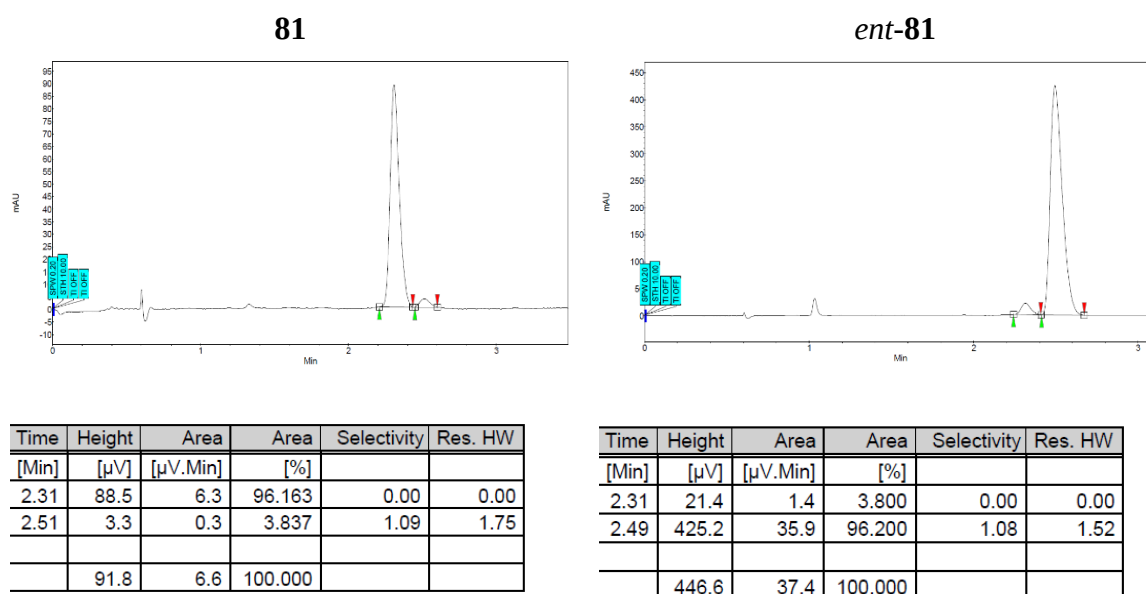
M. p. = 67 °C. [α]_D²⁵ +2.0 (*c* 0.30, CHCl₃); IR 1735, 1453, 1348, 1298, 1138, 1065, 758, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.27 (m, 8H, H_{Ar}), 7.18–7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 5.03 (d, AB syst., $J = 12.3$ Hz, 1H, H₈), 4.96 (d, AB syst., $J = 12.3$ Hz, 1H, H_{8'}),

3.27 (app. t, $J = 13.0$ Hz, 1H, H₅), 2.86 (td, $J = 12.1, 1.2$ Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C, C₇), 135.3 (C, C₄), 129.7 (2 × CH, C_{Ar}), 129.5 (C, C₉), 128.60 (2 × CH, C_{Ar}), 128.56 (2 × CH, C_{Ar}), 128.46 (2 × CH, C_{Ar}), 128.41 (CH), 128.1 (CH) (C₁, C₁₂), 111.3 (dd, $^1J_{C-F} = 292$ Hz and $^1J_{C-F} = 285$ Hz, CH, C₁₃), 66.9 (CH₂, C₈), 32.2 (dd, $^2J_{C-F} = 11.9$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.8$ Hz, CH, C₅), 30.6 (dd, $^2J_{C-F} = 13.8$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.1$ Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376

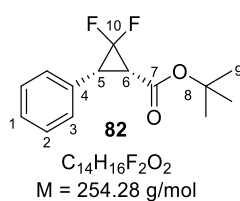
MHz, CDCl₃) δ -117.9 (d, $^2J_{F-F}$ = 159 Hz, 1F), -146.0 (d, $^2J_{F-F}$ = 159 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₁₅F₂O₂ (M+H⁺): 289.1035. Found: 289.1033.

Benzyl (1*R*,3*S*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (ent-81). Transfer hydrogenation of **45** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-I (15 mol %) afforded *ent*-**81** (22 mg, 75%); [α]_D²⁵ -0.32 (c 0.94, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **81** (ee = 92%) and *ent*-**81** (ee = 92%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).



***tert*-Butyl (1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (82).** According to the representative procedure, transfer hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropene **46** (360 mg, 1.43 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-I (0.60 mL, 0.24 M in CH₂Cl₂, 0.14 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (6 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 287 mg (79%) of **82** as a colorless oil.

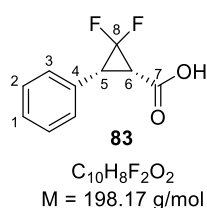


[α]_D²⁵ +7.7 (c 0.70, CHCl₃); **IR** 1736, 1715, 1503, 1460, 1443, 1394, 1310, 1164, 1133, 988, 696 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 3.18 (ddd, *J* = 13.8, 12.6, 2.0 Hz, 1H, H₅), 2.67 (app. td, *J* = 12.4, 1.1 Hz, 1H, H₆), 1.20 (s, 9H, H₉); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C, C₇), 130.2 (C, C₄), 129.8 (2 × CH, C₃), 128.4 (2 × CH, C₂), 127.8 (CH, C₁),

111.4 (dd, $^1J_{C-F} = 292$ Hz and $^1J_{C-F} = 284$ Hz, C, C₁₀), 81.9 (C, C₈), 31.9–31.6 (m, 2 × CH, C₅+C₆), 27.8 (3 × CH₃, C₉); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –117.4 (d, $^2J_{F-F} = 159$ Hz, 1F), –146.3 (d, $^2J_{F-F} = 158$ Hz, 1F); **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₇F₂O₂ (M+H⁺): 255.1191. Found: 255.1187.

The optical purity of **82** (ee = 85%) was determined by cleavage of the *tert*-butyl ester and transformation of the resulting carboxylic acid **83** into methyl ester **69** which was analyzed by supercritical fluid chromatography.

(1S,3R)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylic acid (83). To a solution of **82** (185 mg, 0.728 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt, was added trifluoroacetic acid (2 mL). After 1.5 h stirring at rt, toluene (5 mL) was added and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 95:4:1) to afford 96 mg (67%) of carboxylic acid **83** as a white solid.

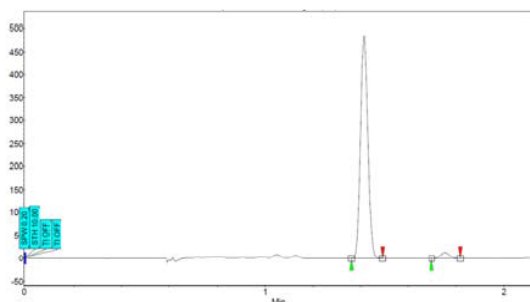


M. p. = 60 °C. [α]_D²⁵ –15 (c 1.0, CHCl₃); **IR** 3033, 1710, 1504, 1468, 1444, 1422, 1295, 1235, 1168, 1038, 988, 923, 771, 711, 696 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (br s, 1H, CO₂H), 7.35–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 3.29 (m, 1H, H₅), 2.75 (app. t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C, C₇), 129.6 (2 × CH, C₃), 129.0 (C, C₄), 128.6 (2 × CH, C₂), 128.2 (CH, C₁), 111.2 (dd, $^1J_{C-F} = 291$ Hz and $^1J_{C-F} = 285$ Hz, C, C₈), 32.7 (dd, $^2J_{C-F} = 11.4$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.8$ Hz, CH, C₅), 30.3 (dd, $^2J_{C-F} = 13.6$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.3$ Hz, CH, C₆); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –117.7 (d, $^2J_{F-F} = 158$ Hz, 1F), –146.2 (d, $^2J_{F-F} = 158$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₇F₂O₂ (M–H⁺): 197.0420. Found: 197.0419.

Determination of the optical purity of 82 and 83. To a solution of acid **83** (17 mg, 0.086 mmol) in a mixture of MeOH (0.6 mL) and toluene (0.6 mL) at rt, was added a solution of Me₃SiCHN₂ (0.20 mL, 2 M in Et₂O, 0.40 mmol, 4.7 equiv). After 5 min stirring at rt, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by preparative thin layer chromatography on a silica gel plate (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 10 mg (55%) of methyl ester **69** as a yellow oil.

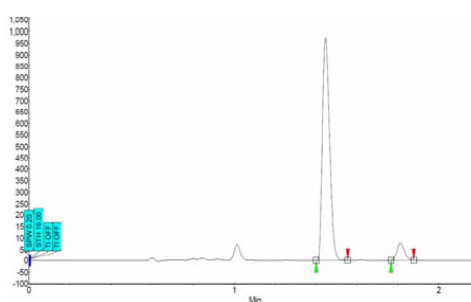
The enantiomeric excess of **69** (ee = 85%), synthesized from **82** (two steps, *via* carboxylic acid **83**), was determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/*i*PrOH = 96:4, detection at 220 nm).

69 (by transfer hydrogenation of **44**)



Time [Min]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1.41	484.9	16.9	96.817	0.00	0.00
1.76	13.6	0.6	3.183	1.24	5.74
	498.5	17.4	100.000		

69 (synthesized from **82**)

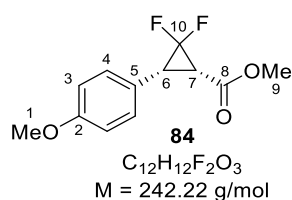


Time [Min]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1.44	974.2	38.9	92.429	0.00	0.00
1.81	77.4	3.2	7.571	1.26	5.72
	1051.7	42.1	100.000		

2.6 Variation of the substituent on the C2 position

Methyl (1S,3R)-2,2-difluoro-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1-carboxylate (84).

Transfer hydrogenation of **47** (30 mg, 0.12 mmol) in the presence of catalyst (S,S)-[Ru]-I (0.36 mL, 0.051 M in CH₂Cl₂, 0.018 mmol, 15 mol %) in iPrOH (3.6 mL) and purification by preparative thin layer chromatography on a silica gel plate (petroleum ether/Et₂O = 70:30) afforded 20 mg (66%) of **84** as a colorless oil.



[α]_D²⁵ +73 (c 0.60, CHCl₃); IR 1743, 1684, 1457, 1438, 1131, 1297,

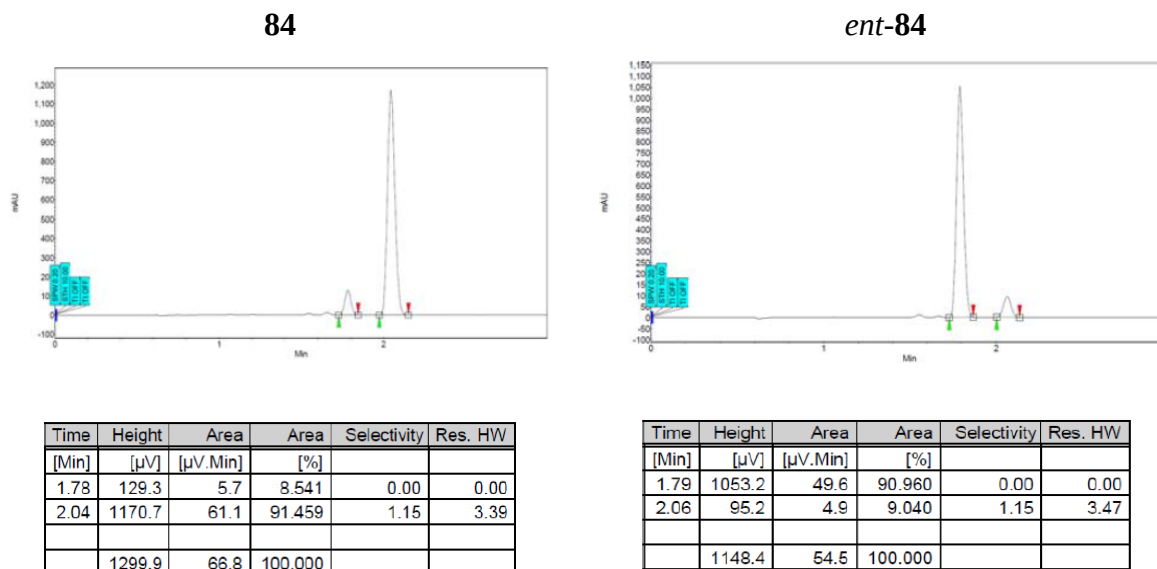
1196, 1015, 995, 875, 836 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₄), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₃), 3.80 (s, 3H, H₉),

3.57 (s, 3H, H₁), 3.21 (app. t, J = 13.1 Hz, 1H, H₆), 2.77 (td, J = 12.2,

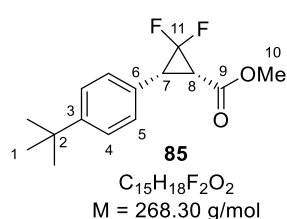
0.7 Hz, 1H, H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C, C₈), 159.3 (C, C₂), 130.8 (2 × CH, C₄), 121.3 (C, C₅), 114.0 (2 × CH, C₃), 111.5 (dd, ¹J_{C-F} = 291 Hz and ¹J_{C-F} = 285 Hz, C, C₁₀), 55.3 (CH₃, C₉), 52.0 (CH₃, C₁), 31.8 (dd, ²J_{C-F} = 11.9 Hz and ²J_{C-F} = 9.8 Hz, CH, C₆), 30.4 (dd, ²J_{C-F} = 13.8 Hz and ²J_{C-F} = 8.9 Hz, CH, C₇); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.9 (d, ²J_{F-F} = 158 Hz, 1F), -146.4 (d, ²J_{F-F} = 158 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₃F₂O₃ (M+H⁺): 243.0827. Found: 243.0828.

Methyl (1*R*,3*S*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylate (ent-84). Transfer hydrogenation of **47** using catalyst (*R,R*)-[Ru]-I afforded *ent*-**84** (36 mg, 71%); [α]_D²⁵ –21 (c 0.30, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **84** (ee = 83%) and *ent*-**84** (ee = 82%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 97:3, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*R*)-3-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (85). Transfer hydrogenation of **48** (35 mg, 0.13 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[Ru]-I (0.38 mL, 0.035 M in CH₂Cl₂, 0.013 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (3.8 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) afforded 23 mg (65%) of **85** as a yellow oil.

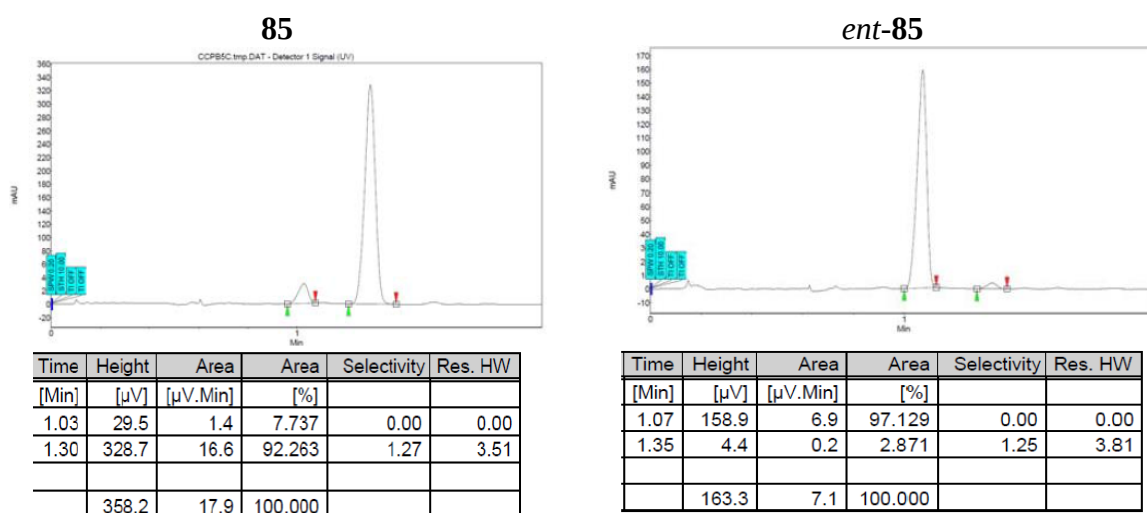


[α]_D²⁵ +23 (c 1.5, CHCl₃); IR 1749, 1520, 1460, 1354, 1307, 1226, 1197, 1180, 1140, 1059, 997, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₅), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₄), 3.49 (s, 3H, H₁₀), 3.14 (m, 1H, H₇), 2.71 (td, *J* = 12.2, 1.2 Hz, 1H, H₈), 1.23 (s, 9H, H₁); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C, C₉), 151.0 (C, C₃), 129.3 (2 × CH, C₅), 126.4 (C, C₆), 125.5 (2 × CH, C₄), 111.4 (dd, ¹*J*_{C-F} = 291 Hz and ¹*J*_{C-F} = 285 Hz, C, C₁₁), 52.0 (CH₃, C₁₀), 34.7 (C, C₂), 32.0 (dd, ²*J*_{C-F} = 11.5 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₇), 31.4 (3 × CH₃, C₁), 30.3 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.7 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.0 Hz, CH, C₈); ¹⁹F NMR

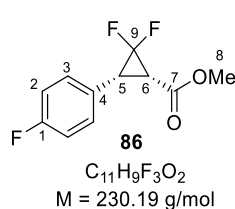
(376 MHz, CDCl₃) δ -118.1 (d, $^2J_{F-F}$ = 158 Hz, 1F), -146.4 (d, $^2J_{F-F}$ = 158 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂F₂NO (M+NH₄⁺): 286.1613. Found: 286.1613.

Methyl (1*R*,3*S*)-3-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (*ent*-85). Transfer hydrogenation of **48** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** afforded *ent*-**85** (14 mg, 75%); [α]_D²⁵ -7.0 (c 0.20, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **85** (ee = 85%) and *ent*-**85** (ee = 94%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 98:2, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (86**).** Transfer hydrogenation of **49** (34 mg, 0.15 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (0.14 mL, 0.11 M in CH₂Cl₂, 0.015 mmol, 10 mol %) in iPrOH (1.4 mL) and by purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) afforded 20 mg (58%) of **86** as a yellow oil.



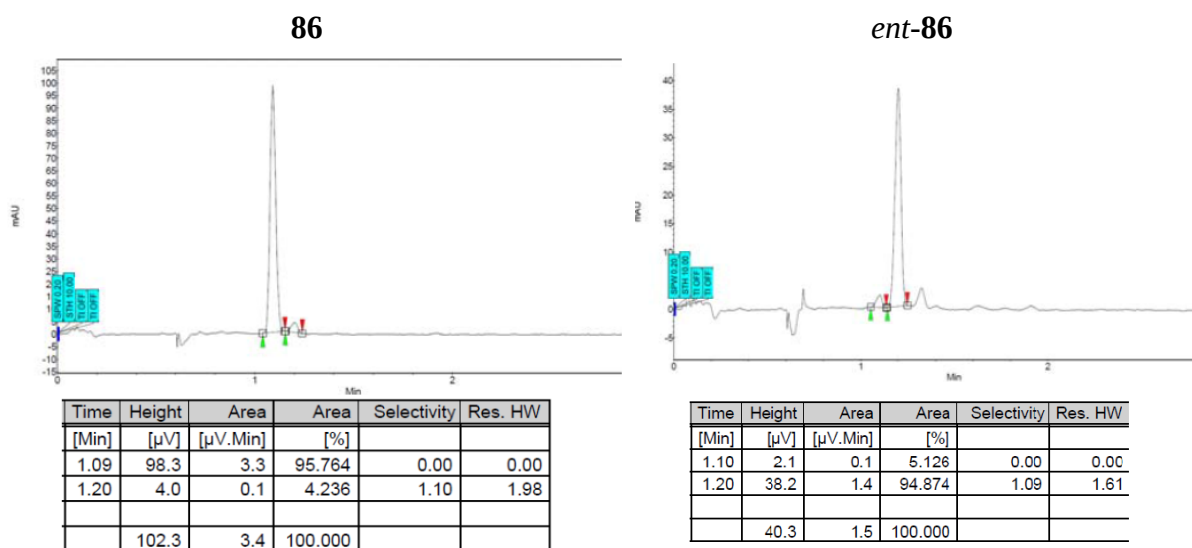
[α]_D²⁵ +34 (c 0.40, CHCl₃); **IR** 1743, 1515, 1459, 1409, 1227, 1139, 839, 619 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.26 (m, 2H, H₃), 7.07–6.99 (m, 2H, H₂), 3.57 (s, 3H, H₈), 3.22 (m, 1H, H₅), 2.81 (td, J = 12.1, 1.3 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C, C₇),

162.5 (d, $^1J_{C-F}$ = 247 Hz, C, C₁), 131.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.4 Hz, 2 × CH, C₃), 125.3 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.5 Hz, C, C₄), 115.6 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.7 Hz, 2 × CH, C₂), 111.2 (dd, $^1J_{C-F}$ = 291 Hz and $^1J_{C-F}$ = 285 Hz, C, C₉), 52.1 (CH₃, C₈), 31.4 (dd, $^2J_{C-F}$ = 11.9 Hz and $^2J_{C-F}$ = 9.7 Hz, CH, C₅), 30.4 (dd, $^2J_{C-F}$ = 13.7 Hz and $^2J_{C-F}$ = 9.1 Hz, CH, C₆); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -113.7 (s, 1F), -118.2 (d,

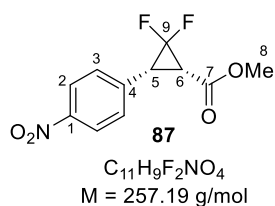
$^2J_{F-F} = 159$ Hz, 1F), -146.3 (d, $^2J_{F-F} = 158$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{11}H_{10}F_3O_2$ ($M+H^+$): 231.0627. Found: 231.0627.

Methyl (1R,3S)-2,2-difluoro-3-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (ent-86). Transfer hydrogenation of **49** catalyzed by (*R,R*)-[Ru]-I afforded *ent*-**86** (14 mg, 60%); $[\alpha]_D^{25} -33$ (c 0.50, $CHCl_3$).

The enantiomeric excess of **86** (ee = 92%) and *ent*-**86** (ee = 90%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: $scCO_2/iPrOH = 97:3$, detection at 220 nm).



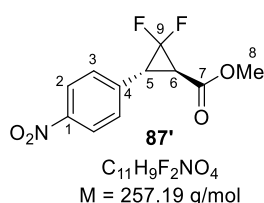
Transfer hydrogenation of gem-difluorocyclopropene 50: Transfer hydrogenation of **50** (29 mg, 0.11 mmol) was carried out in the presence of catalyst (*S,S*)-[Ru]-I (0.10 mL, 0.11 M in CH_2Cl_2 , 0.011 mmol, 10 mol %) in *iPrOH* (1 mL). and led to a 80:20 diastereomeric mixture of the *cis*- and *trans*-difluorocyclopropyl esters **87** and **87'**. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $CH_2Cl_2 = 50:50$), 24 mg (82%) of a mixture of **87** and **87'** (**87/87'** = 80:20) was isolated as a yellow oil. A fraction containing the pure *cis* diastereomer **87** was collected to facilitate individual characterization of this compound.



Methyl (1S,3R)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (87). IR 1739, 1602, 1519, 1459, 1346, 1303, 1183, 1085, 964, 854, 691 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_2), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_3), 3.60 (s, 3H, H_8), 3.30 (td, $J = 12.6$,

2.3 Hz, 1H, H₅), 2.94 (td, $J = 12.1, 1.3$ Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C, C₇), 147.6 (C, C₁), 137.1 (C, C₄), 130.8 (2 $\times$ CH, C₂), 123.7 (2 $\times$ CH, C₃), 110.6 (dd, $^1J_{C-F} = 291$ Hz and $^1J_{C-F} = 287$ Hz, C, C₉), 52.4 (CH₃, C₈), 31.2 (dd, $^2J_{C-F} = 12.2$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.3$ Hz, CH, C₅), 30.7 (dd, $^2J_{C-F} = 13.2$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.1$ Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –118.54 (d, $^2J_{F-F} = 160$ Hz, 1F), –145.88 (d, $^2J_{F-F} = 160$ Hz, 1F).

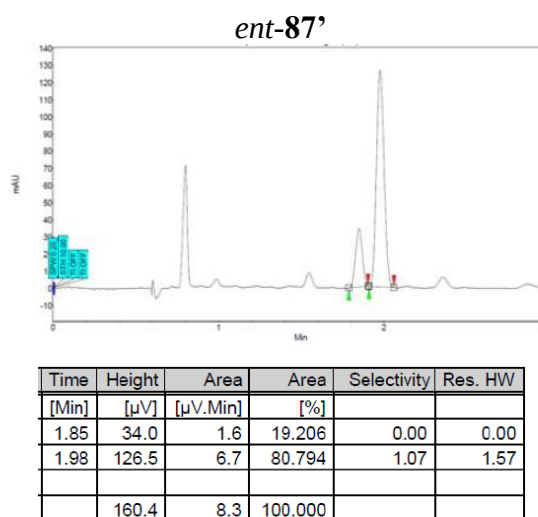
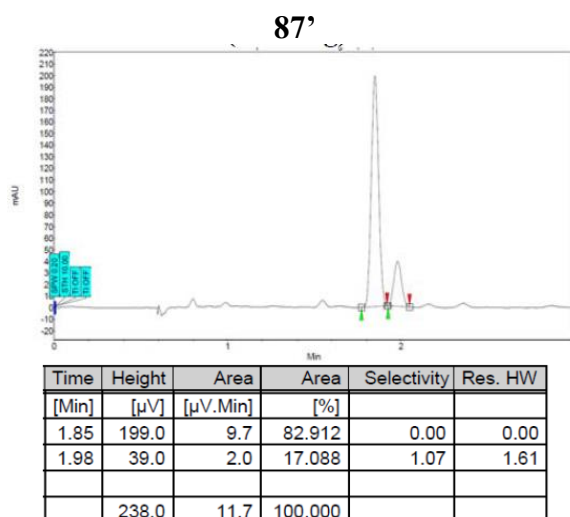
Methyl (1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (87'). A solution of a mixture **87** and **87'** (**87**/**87'** = 80:20) (5.0 mg, 0.019 mmol) in MeCN (2 mL) and Et₃N (0.5 mL) was stirred for 16 h at 70 °C. After evaporation under reduced pressure, the residue was filtered through silica gel (petroleum ether/Et₂O = 70:30) to afford 4.0 mg (80%) of **87'** (**87'**/**87** > 96:4) as a brown oil.



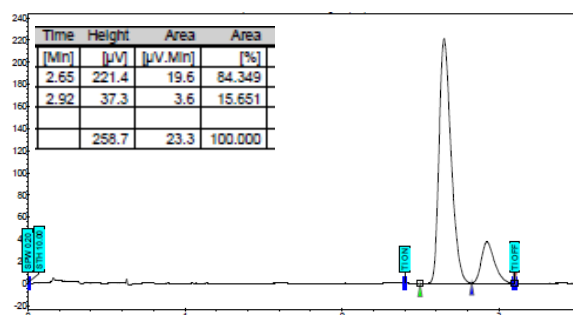
[α]_D²⁵ –55 (c 0.50, CHCl₃); **IR** 1740, 1603, 1522, 1460, 1438, 1346, 1292, 1231, 1157, 992, 856 cm^{–1}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H₂), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H₃), 3.83 (s, 3H, H₈), 3.58 (ddd, $J = 12.7, 7.9, 2.7$ Hz, 1H, H₅), 2.82 (app. dd, $J = 13.2, 7.9$ Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.1 (C, C₇), 147.7 (C, C₁), 138.6 (C, C₄), 129.2 (2 $\times$ CH, C₃), 124.1 (2 $\times$ CH, C₂), 53.1 (CH₃, C₈), 32.9–32.6 (m, 2 $\times$ CH, C₅+C₆) (*signal corresponding to CF₂ was not distinguishable from the baseline*); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –132.6 (d, $^2J_{F-F} = 153$ Hz, 1F), –133.8 (d, $^2J_{F-F} = 154$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₁H₉F₂NO₄Na (M+Na⁺): 280.0392. Found: 280.0392.

Methyl (1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (ent-87'). Transfer hydrogenation of **50** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** followed by treatment of the crude material with Et₃N (MeCN, 70 °C, 16 h) and purification by flash chromatography afforded *ent*-**87'** (3 mg, 60%); **[α]_D²⁵ +64** (c 0.30, CHCl₃).

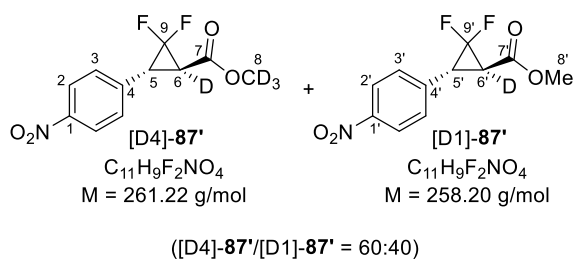
The enantiomeric excess of **87'** (ee = 66%) and *ent*-**87'** (ee = 62%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 96:4, detection at 220 nm).



An enantiomeric excess of 68% was determined for the isolated pure *cis*-difluorocyclopropyl ester **87** by SFC analysis (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 97:3, detection at 220 nm).



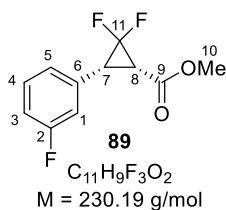
Methyl (1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate-1-d ([D1]-87') and **methyl-d3 (1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate-1-d ([D4]-87')**. To a solution of a mixture **87** and **87'** (**87**/**87'** = 80:20) (10 mg, 0.039 mmol) in CD₃OD (1 mL) was added (*S,S*)-**[Ru]-I** (0.07 mL, 0.06 M in CH₂Cl₂, 0.042 mmol, 11 mol %). After 15 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/iPrOH = 97:3) to afford 10 mg (quantitative) of a mixture of [D4]-**87'** and [D1]-**87'** ([D4]-**87'**/[D1]-**87'** = 60:40) as a yellow oil.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 4H, $H_2+H_{2'}$), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 4H, $H_3+H_{3'}$), 3.83 (s, 3H, $H_{8'}$), 3.58 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 2H, $H_5+H_{5'}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (2 x C, $C_7+C_{7'}$), 147.7 (2 x C, $C_1+C_{1'}$),

138.6 (2 x C, $C_4+C_{4'}$), 129.2 (4 x CH, $C_3+C_{3'}$), 124.1 (4 x CH, $C_2+C_{2'}$), 53.1 (CH_3 , $C_{8'}$), 32.9–32.6 (m, 2 x CH, $C_5+C_{5'}$) (signal corresponding to CF_2 and C_8 was not distinguishable from the baseline); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -132.6 (d, $^2J_{F-F}$ = 153 Hz, 2F), -133.8 (d, $^2J_{F-F}$ = 154 Hz, 2F).

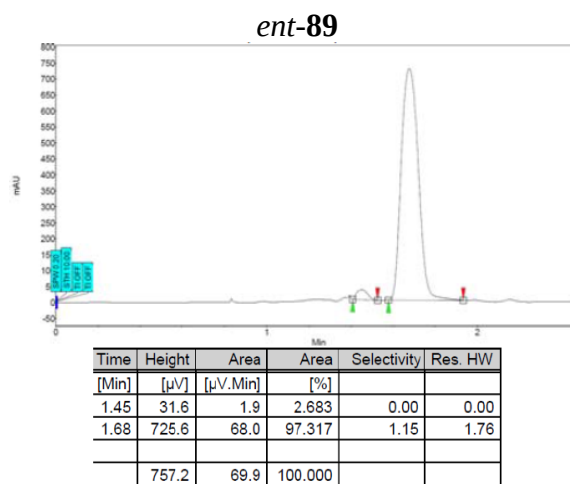
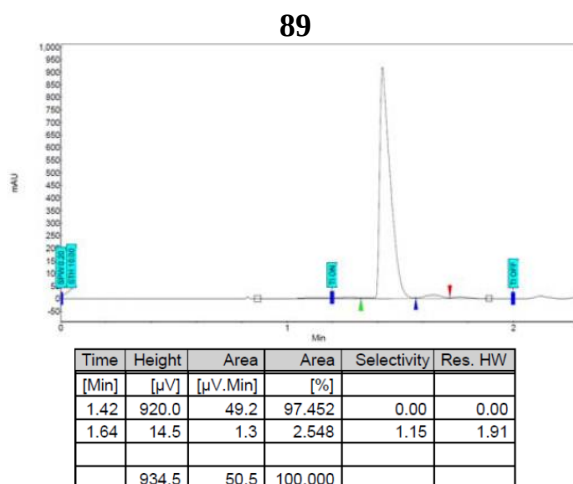
Methyl (1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-(3-fluorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (89). Transfer hydrogenation of **51** (61 mg, 0.27 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[Ru]-I (0.30 mL, 0.09 M in CH_2Cl_2 , 0.027 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (3 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 90:10) afforded 44 mg (71%) of **89** as a yellow oil.



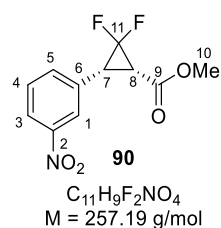
$[\alpha]_D^{25}$ +62 (c 0.53, $CHCl_3$); **IR** 1742, 1589, 1439, 1251, 1134, 1092, 1010, 953, 927, 895, 815, 687 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (app. td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H, H_3), 7.10 (app. dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H, H_1), 7.07–6.95 (m, 2H, H_4+H_5), 3.57 (s, 3H, H_{10}), 3.22 (m, 1H, H_7), 2.83 (td, J = 12.2, 1.4 Hz, 1H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9 (C, C_9), 162.7 (d, $^1J_{C-F}$ = 246 Hz, C, C_2), 131.8 (app. d, $^3J_{C-F}$ = 8.3 Hz, C, C_6), 130.0 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.4 Hz, CH, C_4), 125.4 (m, CH, C_5), 116.8 (dd, $^2J_{C-F}$ = 24.0 Hz and $^4J_{C-F}$ = 1.3 Hz, CH, C_1), 115.2 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.1 Hz, CH, C_3), 110.9 (dd, $^1J_{C-F}$ = 291 Hz and $^1J_{C-F}$ = 285.7 Hz, C, C_{11}), 52.2 (CH_3 , C_{10}), 31.5 (ddd, $^2J_{C-F}$ = 12.1 Hz, $^2J_{C-F}$ = 9.2 Hz, and $^4J_{C-F}$ = 2.2 Hz CH, C_7), 30.4 (dd, $^2J_{C-F}$ = 13.7 Hz and $^2J_{C-F}$ = 9.1 Hz, CH, C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -112.8 (s, 1F), -118.4 (d, $^2J_{F-F}$ = 159 Hz, 1F), -146.4 (d, $^2J_{F-F}$ = 159 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{11}H_9F_3O_2Na$ ($M+Na^+$): 253.0447. Found: 253.0447.

Methyl (1*R*,3*S*)-2,2-difluoro-3-(3-fluorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (*ent*-89). Transfer hydrogenation of **51** catalyzed by (*R,R*)-[Ru]-I afforded *ent*-**89** (36 mg, 60%); **$[\alpha]_D^{25}$** -28 (c 0.75, $CHCl_3$).

The enantiomeric excess of **89** (ee = 95%) and *ent*-**89** (ee = 95%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 4 mL/min, eluent: $scCO_2/iPrOH$ = 98:2, detection at 220 nm).



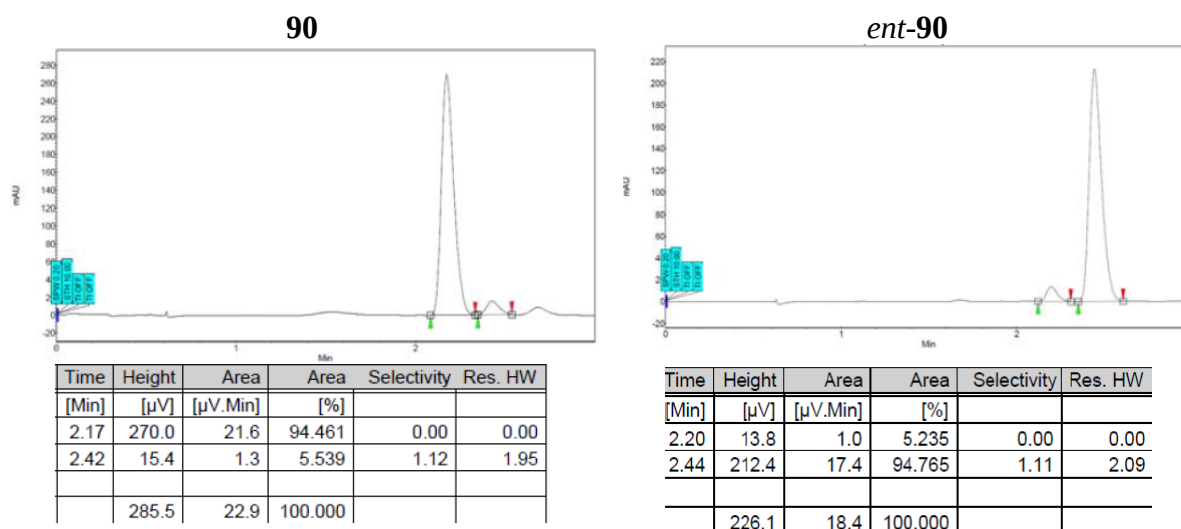
Methyl (1S,3R)-2,2-difluoro-3-(3-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (90). The mixture of difluorocyclopropene **52** and ynoate **37** (**52/37** = 60:40 ratio) (24 mg, 0.059 mmol of **52**) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (0.24 mL, 0.025 M in CH₂Cl₂, 0.0060 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (2.4 mL) and purification by preparative thin layer chromatography on a silica gel plate (petroleum ether/Et₂O = 70:30) afforded 9 mg (60%, based on **52**) of **90** as a colorless oil.



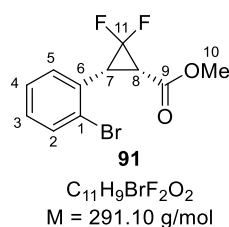
$[\alpha]_D^{25} +6.3$ (*c* 0.80, CHCl₃); IR 1741, 1530, 1460, 1350, 1308, 1230, 1200, 1144, 1058, 1007, 946 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22–8.15 (m, 2H, H₁+H₃), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.53 (app. t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 3.61 (s, 3H, H₁₀), 3.30 (app. t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H₈), 2.92 (app. t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C, C₉), 148.4 (C, C₂),* 135.9 (CH, C₅), 131.6 (C, C₆), 129.5 (CH, C₄), 125.0 (CH, C₁), 123.2 (CH, C₃), 52.4 (CH₃, C₁₀), 31.0 (dd, ²*J*_{C-F} = 12.1 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.2 Hz, CH, C₈), 30.4 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.1 Hz and ²*J*_{C-F} = 8.9 Hz, CH, C₇) (*confirmed by HMBC correlation. Signal corresponding to CF₂ was not distinguishable from the baseline); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.8 (d, ²*J*_{F-F} = 160 Hz, 1F), -145.9 (d, ²*J*_{F-F} = 160 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₉F₂NO₄Na (M+Na⁺): 280.0392. Found: 280.0392.

Methyl (1R,3S)-2,2-difluoro-3-(3-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (ent-90). Transfer hydrogenation of a mixture of difluorocyclopropene **52** and ynoate **37** (**52/37** = 60:40 ratio) catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** afforded *ent*-**90** (6 mg, 85% based on **52**); $[\alpha]_D^{25} -21$ (*c* 0.60, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **90** (ee = 89 %) and *ent*-**90** (ee = 90%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 97:3, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*R*)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (91**).** Transfer hydrogenation of **53** (320 mg, 1.10 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (1.1 mL, 0.096 M in CH₂Cl₂, 0.11 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (11 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 208 mg (65%) of **91** as a yellow oil.

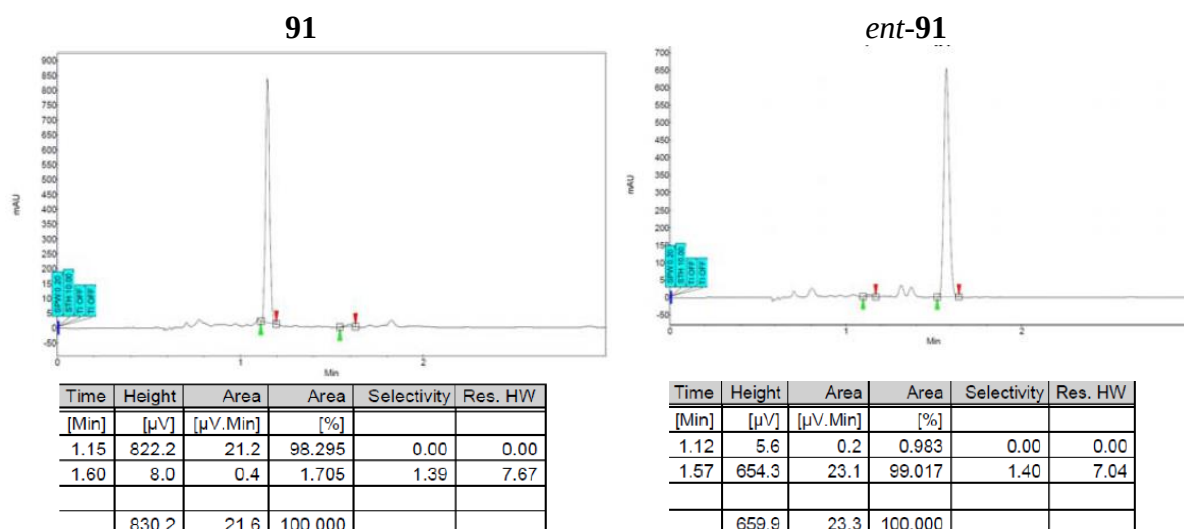


[α]_D²⁵ +9.4 (c 1.9, CHCl₃); IR 3016, 1738, 1488, 1429, 1228, 1217, 1205, 1142, 1111, 1029, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H₂), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H₅), 7.32 (app. td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H₄), 7.20 (app. td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H₃), 3.58 (s, 3H, H₁₀), 3.20 (app. t, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₇), 2.95 (app. td, *J* = 12.2, 1.2 Hz, 1H, H₈); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C, C₉), 132.5 (CH, C₂), 131.1 (app. d, ⁴*J*_{C-F} = 3.5 Hz, CH, C₅), 129.7 (C, C₁), 129.6 (CH, C₃), 127.3 (CH, C₄), 125.7 (app. d, ³*J*_{C-F} = 2.8 Hz, C, C₆), 111.7 (dd, ¹*J*_{C-F} = 293 Hz and ¹*J*_{C-F} = 287 Hz, C, C₁₁), 52.1 (CH₃, C₁₀), 32.7 (dd, ²*J*_{C-F} = 12.2 Hz and ²*J*_{C-F} = 8.4 Hz, CH, C₇), 30.9 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.0 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.1 Hz, CH, C₈); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.2 (d, ²*J*_{F-F} = 157 Hz, 1F), -144.5 (d, ²*J*_{F-F} = 157 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀BrF₂O₂ [(⁷⁹Br)M+H⁺] and [(⁸¹Br)M+H⁺]: 290.9827 and 292.9806. Found: 290.9826 and 292.9806.

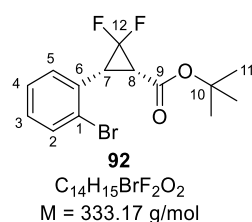
Methyl (1*R*,3*S*)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (ent-91).

Transfer hydrogenation of **53** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** afforded *ent*-**91** (16 mg, 53%); $[\alpha]_D^{25} -8.8$ (*c* 0.60, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **91** (ee = 97%) and *ent*-**91** (ee = 98%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).

***tert*-Butyl (1*S*,3*R*)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (92).**

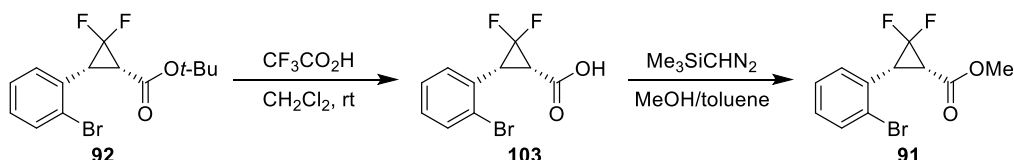
Transfer hydrogenation of **54** (1.50 g, 4.53 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (1.4 mL, 0.3 M in CH₂Cl₂, 0.46 mmol, 10 mol %) in a mixture of *i*PrOH (20 mL) and CH₂Cl₂ (1 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 1.29 g (85%) of **92** as a white solid.



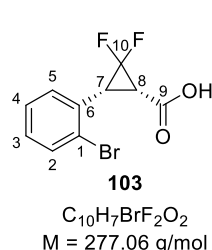
M. p. = 43 °C. $[\alpha]_D^{25} +110$ (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** 1717, 1437, 1331, 1309, 1163, 1133, 1052, 989, 846, 747 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₂), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.30 (app. t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.18 (app. t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₃), 3.09 (app. t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₇), 2.81 (app. t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H₈), 1.20 (s, 9H, H₁₁); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C, C₉), 132.5 (CH, C₂), 131.2 (app. d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz, CH, C₅), 130.8 (C, C₁), 129.4 (CH, C₃), 127.3 (CH, C₄), 126.1 (app. d, ³*J*_{C-F} = 2.8 Hz, C, C₆), 111.9 (dd, ¹*J*_{C-F} = 293 Hz and ¹*J*_{C-F} = 286 Hz, C, C₁₂), 81.8 (C, C₁₀), 32.7–32.4 (m, 2 x CH, C₇+C₈), 27.7 (3 x CH₃, C₁₁); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -117.4 (d, ²*J*_{F-F} = 156 Hz, 1F), -144.4 (d, ²*J*_{F-F} = 156 Hz, 1F).

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{15}BrF_2O_2Na$ [$(^{79}Br)M+Na^+$] and [$(^{81}Br)M+Na^+$]: 355.0116 and 357.0095. Found: 355.0117 and 357.0097.

The optical purity of **91** was determined after cleavage of the *tert*-butyl ester and transformation of the resulting carboxylic acid **103** into methyl ester **90**.



(1*S*,3*R*)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylic acid (103). To a solution of *tert*-butyl ester **92** (198 mg, 0.600 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL). After 16 h stirring at rt, toluene (5 mL) was added and the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/MeOH = 98:2$ then $CH_2Cl_2/MeOH/AcOH = 95:4:1$) to afford 148 mg (90%) of carboxylic acid **103** as a yellow oil.

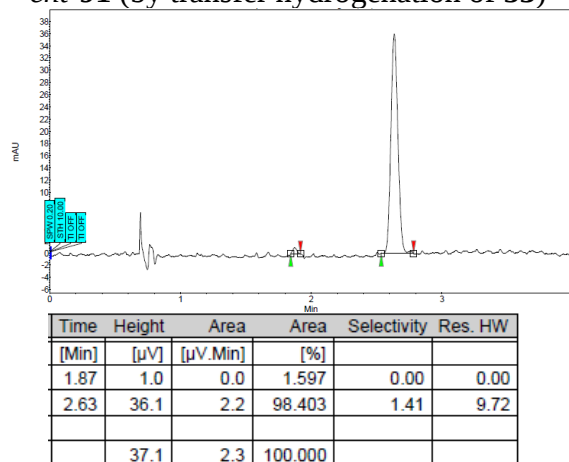


$[\alpha]_D^{25} +144$ (c 1.5, $CHCl_3$); **IR** 1706, 1437, 1306, 1150, 1029, 943, 753 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_2), 7.45 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, H_5), 7.31 (app. td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_4), 7.21 (m, 1H, H_3), 3.38–3.33 (m, 1H, H_7), 3.00 (app. t, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3OD) δ 168.0 (m, C, C_9), 133.6 (CH, C_2), 132.2 (app. d, $^4J_{C-F} = 3.1$ Hz, CH, C_5), 131.8 (C, C_1), 130.5 (CH, C_4), 128.3 (CH, C_3), 126.8 (app. d, $^3J_{C-F} = 2.8$ Hz, C, C_6), 113.5 (dd, $^1J_{C-F} = 290$ Hz and $^1J_{C-F} = 286$ Hz, C, C_{10}), 33.8 (app. d, $^2J_{C-F} = 8.0$ Hz, CH, C_7), 31.9 (m, CH, C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, CD_3OD) δ -119.9 (d, $^2J_{F-F} = 156$ Hz, 1F), -146.3 (d, $^2J_{F-F} = 156$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) for $C_{10}H_7BrF_2O_2Na$ [$(^{79}Br)M+Na^+$] and [$(^{81}Br)M+Na^+$]: 298.9790 and 300.9469. Found: 298.9790 and 300.9469.

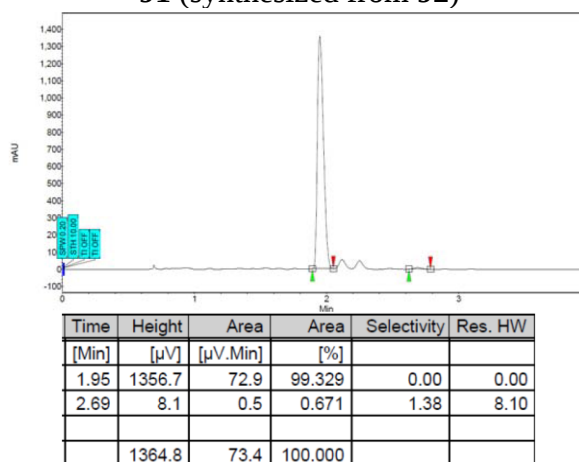
Determination of the optical purity of *tert*-butyl ester 92 by a chemical correlation with methyl ester 91. To a solution of acid **103** (30 mg, 0.11 mmol) in a mixture of MeOH (1.2 mL) and toluene (1.2 mL) at rt, was added a solution of Me_3SiCHN_2 (0.13 mL, 2 M in Et_2O , 0.26 mmol, 2.4 equiv). After 50 min stirring at rt, the reaction mixture was directly evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by preparative thin layer chromatography (petroleum ether/ $EtOAc = 80:20$) to afford 20 mg (63%) of methyl ester **91** as a yellow oil. The enantiomeric excess of **91** (ee = 99%) thus obtained from **92** (two steps via

carboxylic acid **103**) was determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).

ent-**91** (by transfer hydrogenation of **53**)

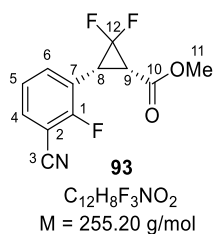


91 (synthesized from **92**)



Methyl (1*S*,3*R*)-3-(3-cyano-2-fluorophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (93**).**

Transfer hydrogenation of **55** (20 mg, 0.079 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (0.11 mL, 0.07 M in CH₂Cl₂, 0.0077 mmol, 10 mol %) was carried out in a mixture of *i*PrOH (1 mL) and CH₂Cl₂ (1 mL). More CH₂Cl₂ was used in this case to ensure complete solubility of the substrate. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 80:20), 13 mg (64%) of **93** were isolated as a colorless oil.

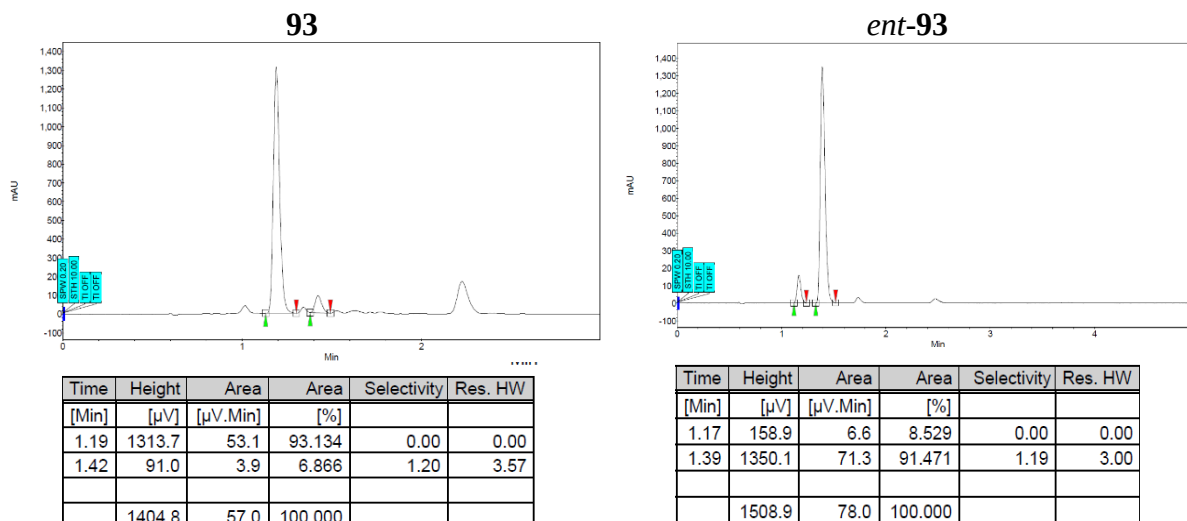


[α]_D²⁵ +117 (c 0.60, CHCl₃); **IR** 2189, 1739, 1679, 1605, 1521, 1487, 1451, 1321, 1222, 1150, 989, 957, 855, 834, 796, 709 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₆), 7.64–7.57 (m, 1H, H₄), 7.27 (app. t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 3.64 (s, 3H, H₁₁), 3.17 (app. t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H₈), 2.96 (app. td, *J* = 12.0, 1.2 Hz, 1H, H₉); **¹³C NMR**

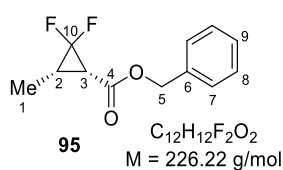
(100 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C, C₁₀), 162.4 (dd, ¹*J*_{C-F} = 260 Hz and ⁴*J*_{C-F} = 1.9 Hz, C, C₁), 136.3 (app. t, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, CH, C₆), 133.3 (CH, C₄), 124.8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 4.3 Hz, CH, C₅), 119.0 (d, ²*J*_{C-F} = 13.5 Hz, C, C₇), 113.7 (C, C₃), 110.3 (app. td, ¹*J*_{C-F} = 286 Hz and ⁴*J*_{C-F} = 1.8 Hz, C, C₁₂), 101.7 (d, ²*J*_{C-F} = 15.4 Hz, C, C₂), 52.5 (CH₃, C₁₁), 29.7 (m, CH, C₉), 25.5 (m, CH, C₈); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -108.2 (s, 1F), -119.7 (d, ²*J*_{F-F} = 158 Hz, 1F), -145.5 (d, ²*J*_{F-F} = 158 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₂F₃N₂O₂ (M+NH₄⁺): 273.0845. Found: 273.0847.

Methyl (1*R*,3*S*)-3-(3-cyano-2-fluorophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (*ent*-93). Transfer hydrogenation of **55** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-I afforded *ent*-93 (13 mg, 72%); $[\alpha]_D^{25} -21$ (c 0.70, CHCl₃)

The enantiomeric excess of **93** (ee = 86%) and *ent*-93 (ee = 83%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: CO₂/*i*PrOH = 95:5, detection at 220 nm).



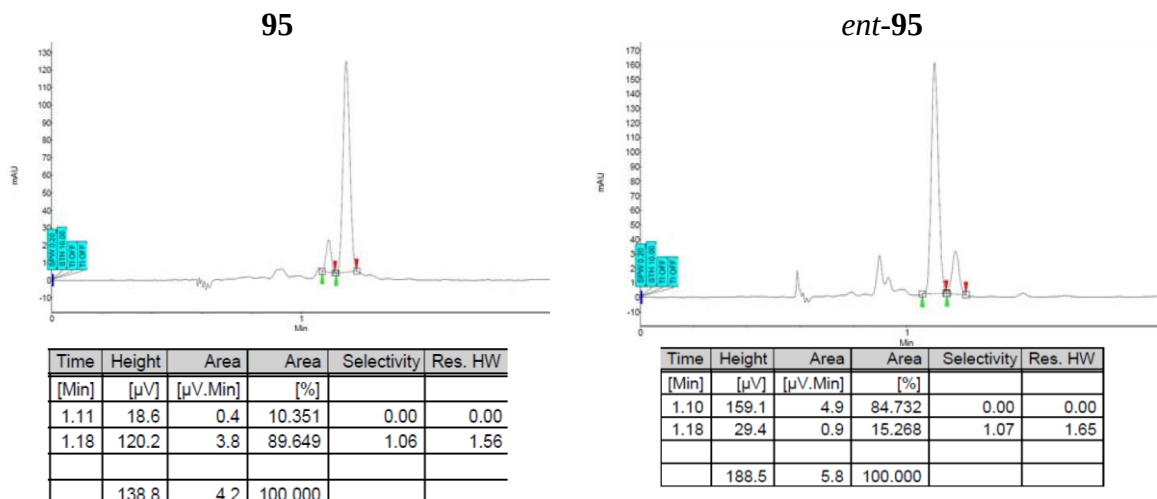
Benzyl (1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-3-methylcyclopropane-1-carboxylate (95). Transfer hydrogenation of **56** (67 mg, 0.30 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-I (0.33 mL, 0.09 M in CH₂Cl₂, 0.030 mmol, 10 mol %) in *i*PrOH (3.3 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 80:20) afforded 58 mg (86%) of **95** as a yellow oil.



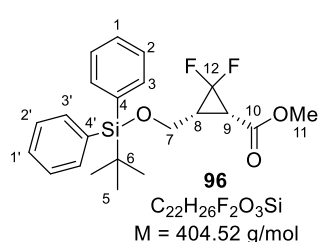
$[\alpha]_D^{25} +2.5$ (c 1.5, CHCl₃); IR 1737, 1478, 1456, 1440, 1346, 1300, 1204, 1166, 1097, 1066, 945, 738, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 5.16 (s, 2H, H₅), 2.43 (m, 1H, H₃), 2.04 (m, 1H, H₂), 1.36 (app. ddd, *J* = 6.7, 2.4, 0.9 Hz, 3H, H₁); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C, C₄), 135.6 (C, C₆), 128.8 (2 x CH, C_{Ar}), 128.6 (CH, C₉), 128.5 (2 x CH, C_{Ar}), 112.3 (t, ¹*J*_{C-F} = 288 Hz, C, C₁₀), 66.8 (CH₂, C₅), 27.7 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.8 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.3 Hz, CH, C₃), 24.1 (dd, ²*J*_{C-F} = 10.9 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₂), 5.71 (app. d, ³*J*_{C-F} = 4.7 Hz, CH₃, C₁); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –122.2 (d, ²*J*_{F-F} = 155 Hz, 1F), –150.7 (d, ²*J*_{F-F} = 155 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁F₂O₂Na (M+Na⁺): 249.0698. Found: 249.0697.

Benzyl (1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-methylcyclopropane-1-carboxylate (ent-95). Transfer hydrogenation of **56** (57 mg, 0.25 mmol) catalyzed by (*R,R*)-[Ru]-I afforded **ent-95** (45 mg, 78%); $[\alpha]_D^{25} -3.0$ (c 0.20, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **95** (ee = 79%) and **ent-95** (ee = 69%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*R*)-3-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (96). Transfer hydrogenation of **57** (30 mg, 0.075 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[Ru]-I (0.43 mL, 0.035 M in CH₂Cl₂, 0.015 mmol, 20 mol %) in iPrOH (4.3 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 95:5) afforded 27 mg (90%) of **96** as a colorless oil.

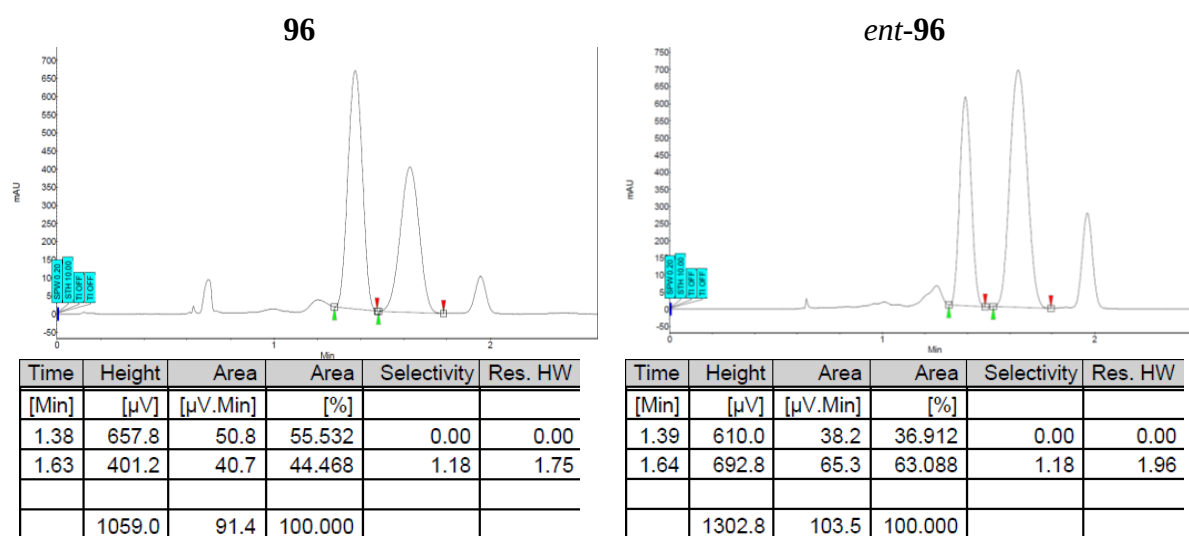


$[\alpha]_D^{25} -4.2$ (c 0.73, CHCl₃); IR 2933, 2858, 1743, 1715, 1462, 1428, 1349, 1299, 1267, 1212, 1167, 1111, 1088, 1059, 972, 840, 823, 740, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74–7.62 (m, 4H, H₂+H₂'), 7.50–7.34 (m, 6H, H₁+H₃+H₁' +H₃'), 4.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₇), 3.68 (s, 3H, H₁₁), 2.47 (app. t, *J* = 11.9 Hz, 1H, H₉), 2.33–2.17 (m, 1H, H₈), 1.05 (s, 9H, H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C, C₁₀), 135.7 (4 × CH, C₂+C₂'), 133.4 (2 × C, C₄+C₄'), 129.96 (CH, C₁), 129.93 (CH, C₁'), 127.9 (4 × CH, C₃+C₃'), 111.4 (t, ¹*J*_{C-F} = 288.3 Hz, C, C₁₂), 55.9 (app. d, ³*J*_{C-F} = 5.0 Hz, CH₂, C₇), 52.2 (CH₃, C₁₁), 30.6 (t, ²*J*_{C-F} = 9.4 Hz, CH, C₈), 27.4 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.3 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.5 Hz, CH, C₉), 26.8 (3 × CH₃, C₅), 19.3 (C, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.5 (d, ²*J*_{F-F} = 158.6 Hz, 1F), -149.4 (d,

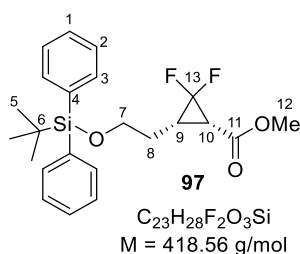
$^2J_{F-F} = 158.3$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{22}H_{26}F_2O_3SiH$ ($M+H^+$): 405.1692. Found: 405.1693.

Methyl (1*R*,3*S*)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (*ent*-96). Transfer hydrogenation of **57** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** afforded *ent*-**96** (133 mg, 63%), $[\alpha]_D^{25} +5.8$ (*c* 0.60, $CHCl_3$)

The enantiomeric excess of **96** (ee = 11%) and *ent*-**96** (ee = 26%) were determined by supercritical fluid HPLC using a chiral stationary phase (OJ-H column, P = 100 bars, flow rate = 5 mL/min, eluent: $scCO_2/iPrOH$ = 98:2, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*S*)-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (97**).** Transfer hydrogenation of **58** (23 mg, 0.055 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (0.08 mL, 0.07 M in CH_2Cl_2 , 0.0056 mmol, 10 mol %) in *iPrOH* (0.8 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 90:10) afforded 15 mg (65%) of **97** as a colorless oil.

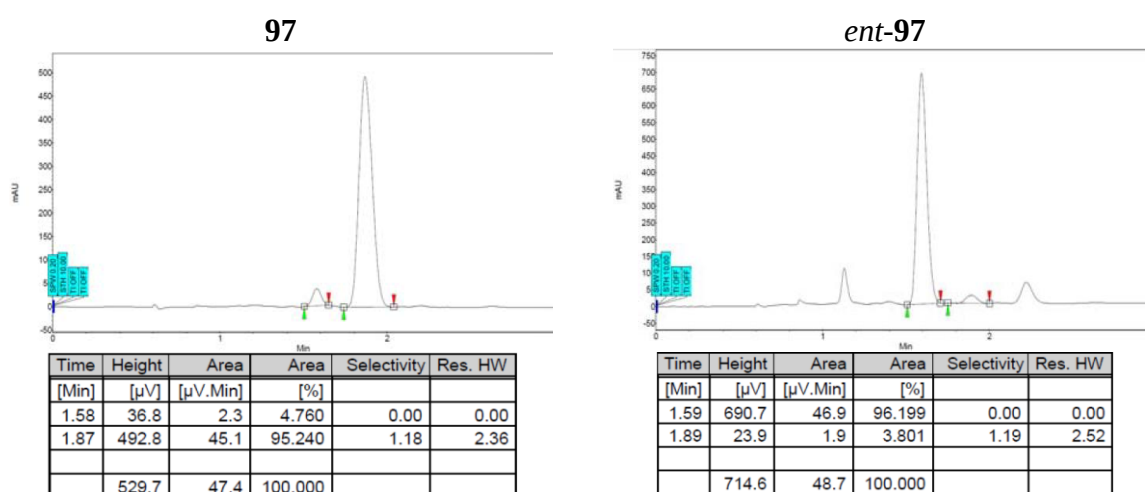


$[\alpha]_D^{25} -24$ (*c* 0.40, $CHCl_3$); **IR** 1743, 1590, 1463, 1429, 1202, 1108, 994, 939, 823, 739, 702, 688 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H, H_2), 7.48–7.36 (m, 6H, H_1+H_3), 3.78–3.72 (m, 1H, H_7), 3.72–3.62 (m, 4H, H_7+H_{12}), 2.39 (app. t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_{10}), 2.31–1.98 (m, 3H, H_9+H_8), 1.06 (s, 9H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6 (C, C_{11}), 135.7 (4 x CH, C_2), 133.7 (C, C_4), 133.6 (C, $C_{4'}$), 129.84 (2 x CH, C_3), 129.83 (2 x CH, $C_{3'}$), 127.9 (2 x CH, C_1), 112.3 (t, $^1J_{C-F} = 288$ Hz, C, C_{13}), 62.5 (CH_2 , C_7), 52.1 (CH_3 , C_{12}), 27.2 (dd, $^2J_{C-F} = 13.5$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.4$ Hz, CH, C_{10}), 26.9 (3 x CH_3 ,

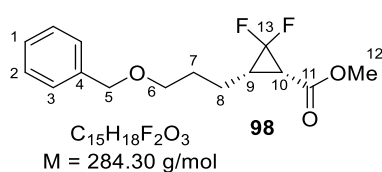
C₅), 26.7 (m, CH, C₉), 24.0 (app. d, ³J_{C-F} = 2.4 Hz, CH₂, C₈), 19.3 (C, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.6 (d, ²J_{F-F} = 155 Hz, 1F), -149.6 (d, ²J_{F-F} = 155 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₉O₃SiF₂ (M+H⁺): 419.1849. Found: 419.1847.

Methyl (1*R*,3*R*)-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (*ent*-97**).** Transfer hydrogenation of **1o** catalyzed by (*R,R*)-[**Ru**]-**I** afforded *ent*-**97** (50 mg, 57%); [α]_D²⁵ +26 (c 2.0, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **97** (ee = 90%) and *ent*-**97** (ee = 92%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bars, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).



Methyl (1*S*,3*S*)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (98**).** Transfer hydrogenation of **59** (60 mg, 0.21 mmol) catalyzed by (*S,S*)-[**Ru**]-**I** (0.13 mL, 0.16 M in CH₂Cl₂, 0.021 mmol, 10 mol %) in iPrOH (1.3 mL) followed by concentration and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 49 mg (81%) of **98** as a yellow oil.

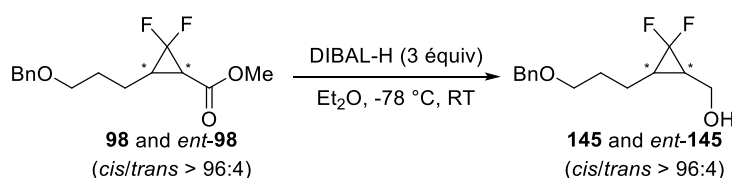


[α]_D²⁵ -49 (c 0.80, CHCl₃); IR 1739, 1455, 1362, 1220, 1199, 1182, 1099, 957, 735, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 4.50 (s, 2H, H₅), 3.70 (s, 3H, H₁₂), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₆), 2.39 (m, 1H, H₁₀), 2.07–1.82 (m, 3H, H₈+H₉), 1.77–1.65 (m, 2H, H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C, C₁₁), 138.5 (C, C₄), 128.5 (2 × CH, C_{Ar}), 127.8 (2 × CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C₁), 112.2 (t, ¹J_{C-F} = 288 Hz, C, C₁₃), 73.1 (CH₂, C₅), 69.6 (CH₂, C₆), 52.1 (CH₃, C₁₂), 29.1 (dd, ²J_{C-F} = 10.8 Hz and ²J_{C-F} = 9.2 Hz,

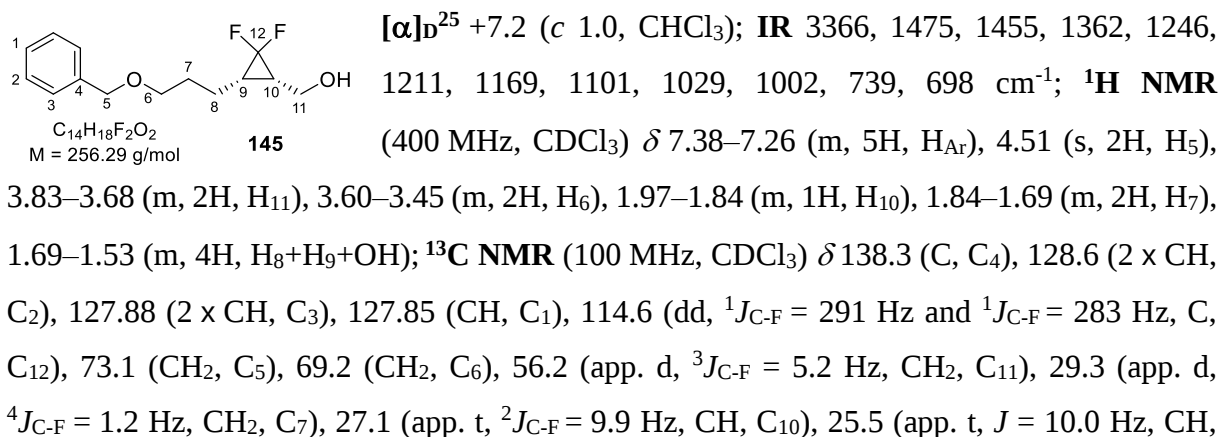
CH, C₉), 28.8 (app. d, ⁴J_{C-F} = 1.1 Hz, CH₂, C₇), 27.4 (dd, ²J_{C-F} = 13.6 Hz and ²J_{C-F} = 9.4 Hz, CH, C₁₀), 17.8 (app. d, ³J_{C-F} = 3.5 Hz, CH₂, C₈); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.3 (d, ²J_{F-F} = 156 Hz, 1F), -150.4 (d, ²J_{F-F} = 155 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉F₂O₃ (M+H⁺): 285.1297. Found: 285.1296.

Methyl (1*R*,3*R*)-3-[3-(benzyloxy)propyl]-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (*ent*-98**).** Transfer hydrogenation of **59** catalyzed by (*R,R*)-[Ru]-**I** afforded *ent*-**98** (59 mg, 98%); [α]_D²⁵ +25 (c 0.91, CHCl₃).

The optical purity of *gem*-difluorocyclopropanes **98** and *ent*-**98** (ee = 90%) was determined by analysis of the corresponding alcohols **145** and *ent*-**145**, obtained after reduction of the ester with DIBAL-H, by supercritical fluid chromatography on a chiral stationary phase.



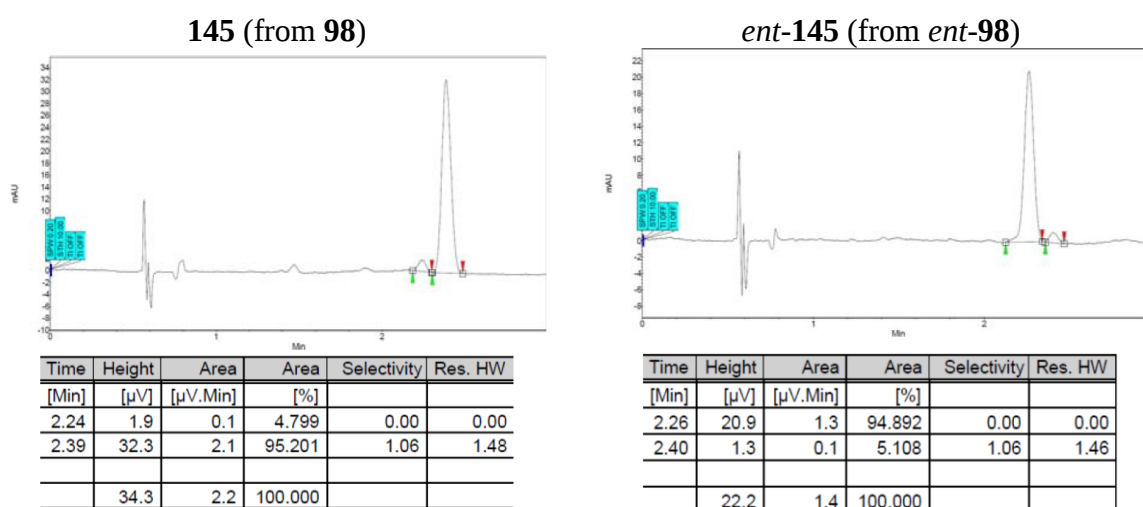
{(1*R*,3*S*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-2,2-difluorocyclopropyl}methanol (145**).** To a solution of **98** (12 mg, 0.042 mmol) in Et₂O (1 mL) at -78 °C, was added dropwise a solution of DIBAL-H (0.13 mL, 1 M in hexanes, 0.13 mmol, 3 equiv). After 1 h stirring from -78 °C to rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and poured into a mixture of an ice-cold saturated aqueous solution of Rochelle's salt and Et₂O. After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford 10 mg (92%) of **145** as a colorless oil.



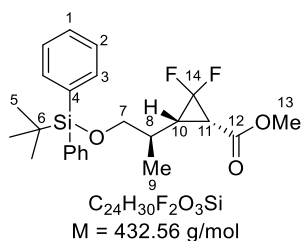
C₉), 18.3 (app. d, ³J_{C-F} = 4.2 Hz, CH₂, C₈); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -124.4 (d, ²J_{F-F} = 161 Hz, 1F), -152.9 (d, ²J_{F-F} = 161 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₈F₂O₂Na (M+Na⁺): 279.1167. Found: 279.1166.

{{(1*S*,3*R*)-3-[3-(Benzyloxy)propyl]-2,2-difluorocyclopropyl]methanol (*ent*-145). Reduction of *ent*-**98** (13 mg, 0.046 mmol) with DIBAL-H, as described for the preparation of the enantiomer **145**, led to *ent*-**145** (11 mg, 94%); [α]_D²⁵ -4.5 (c 1.0, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **145** (ee = 90%) and *ent*-**145** (ee = 90%) were determined by supercritical fluid chromatography (OD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm.



Methyl (1*S*,3*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylate (99**).** The mixture of difluorocyclopropene **60** and ynoate **34** (**60**/**34** = 60:40 ratio) (51 mg, 0.12 mmol of **60**) catalyzed by (*S,S*)-[Ru]-I (0.10 mL, 0.17 M in CH₂Cl₂, 0.017 mmol, 14 mol %) in *i*PrOH (1 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) afforded 32 mg (62%, based on **60**) of **99** as a colorless oil.



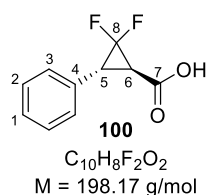
[α]_D²⁵ -26 (c 0.30, CHCl₃); IR 2978, 2030, 1764, 1429, 1357, 1220, 1224, 1081, 1041, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.63 (m, 4H, H₂), 7.46–7.36 (m, 6H, H₁+H₃), 3.56 (s, 3H, H₁₃), 3.55–3.47 (m, 2H, H₇), 2.58–2.47 (m, 1H, H₈), 2.31 (app. t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H₁₁), 2.09–1.98 (m, 1H, H₁₀), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₉), 1.06 (s, 9H, H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C, C₁₂), 135.73 (2 x CH, C₂), 135.68 (2 x CH,

C_{2'}), 133.7 (C, C₄), 133.5 (C, C_{4'}), 129.82 (CH, C₁), 129.79 (CH, C_{1'}), 127.8 (4 × CH, C₃), 112.5 (C, C₁₄), 67.0 (d, ⁴J_{C-F} = 2.0 Hz, CH₂, C₇), 52.0 (CH₃, C₁₃), 32.1 (dd, ²J_{C-F} = 10.4 Hz and ²J_{C-F} = 8.6 Hz, CH, C₁₀), 28.4 (CH, C₈), 27.5 (dd, ²J_{C-F} = 13.3 Hz and ²J_{C-F} = 8.9 Hz, CH, C₁₁), 27.0 (3 × CH₃, C₅), 19.5 (C, C₆), 17.0 (CH₃, C₉); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.6 (d, ²J_{F-F} = 155.9 Hz, 1F), -151.0 (d, ²J_{F-F} = 156.2 Hz, 1F). HRMS calcd for C₂₄H₃₀F₂O₃SiNa (M+Na⁺): 455.1824. Found: 455.1823.

3. Post-functionalization

3.1 Saponification of difluorocyclopropyl methyl ester **69**

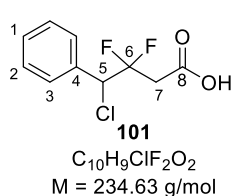
(1R,3R)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxylic acid (100). First procedure: To a solution of **69** (54 mg, 0.25 mmol) in a mixture of MeCN (2 mL) and H₂O (1 mL) at rt, was added LiOH·H₂O (32 mg, 0.76 mmol, 3 equiv). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M solution of hydrochloric acid and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 90:9:1) afforded 41 mg (81%) of carboxylic acid **100** as a white solid. **Second procedure:** To a solution of methyl ester **69** (54 mg, 0.25 mmol) in THF (4 mL) was added potassium trimethylsilanolate (36 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv) at rt. After 0.5 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 90:9:1) afforded 43 mg (85%) of carboxylic acid **100** as a white solid.



M. p. = 107 °C, Litt.⁹⁴ **M. p.** = 105–107 °C. **[α]_D²⁵** -79 (c 1.0, CHCl₃); **IR** 3146, 1703, 1500, 1467, 1444, 1411, 1324, 1308, 1273, 1221, 1188, 1162, 1039, 976, 925, 908, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 3.44 (ddd, *J* = 13.5, 7.9, 2.3 Hz, 1H, H₅), 2.83 (app. dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 170.0 (C, C₇), 132.9 (C, C₄), 129.7 (2 × CH, C₂), 129.1 (2 × CH, C₃), 128.7 (CH, C₁), 112.7 (dd, ¹J_{C-F} = 293 Hz and ¹J_{C-F} = 286 Hz,

C, C₈), 34.2 (dd, $^2J_{C-F}$ = 10.6 Hz and $^2J_{C-F}$ = 9.4 Hz, CH, C₅), 30.8 (C, C₆); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -134.7 (d, $^2J_{F-F}$ = 151 Hz, 1F), -136.1 (d, $^2J_{F-F}$ = 151 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₈F₂O₂Na (M+Na⁺): 221.0385. Found: 221.0383.

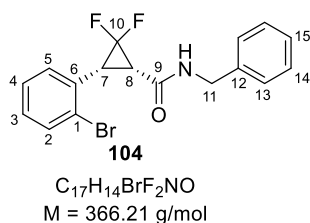
4-chloro-3,3-difluoro-4-phenylbutanoic acid (101). To a solution of cyclopropylester **69** (36 mg, 0.17 mmol) in a mixture of dioxane (1 mL) and H₂O (0.2 mL) was added a 35% aqueous solution of hydrochloric acid (0.2 mL) at 100 °C. After 2 h stirring at this temperature, the reaction mixture was cooled to rt and was diluted with EtOAc and water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) to afford 16 mg (40%) of carboxylic acid **101** as a colorless oil.



^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53–7.48 (m, 2H, H₂), 7.42–7.37 (m, 3H, H₁+H₃), 5.70 (t, J = 12.8 Hz, 1H, H₅) 3.10 (app. dd, J = 31.2, 15.1 Hz, 1H, H₇), 2.81 (app. dd, J = 31.0, 16.0 Hz, 1H, H₇); ^{13}C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 170.4 (C, C₈), 136.2 (C, C₄), 130.4 (CH, C₁), 130.3 (2 x CH, C₂), 129.6 (2 x CH, C₃), 121.0 (t, $^1J_{C-F}$ = 247.7 Hz, C, C₆), 62.5 (t, $^2J_{C-F}$ = 26.8 Hz, CH, C₅), 40.8 (t, $^2J_{C-F}$ = 26.5 Hz, CH₂, C₇). MS (EI) m/z : 216 (17), 214 (52), 174 (7), 172 (18), 169 (12), 140 (6), 134 (8), 133 (17), 127 (33), 126 (8), 125 (100), 115 (6), 89 (16), 77 (5), 63 (8).

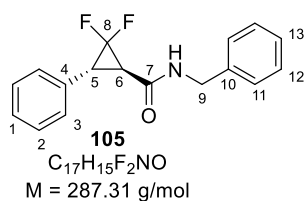
3.2 Preparation of amid

(1S,3R)-N-Benzyl-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxamide (104). To a solution of carboxylic acid **103** (125 mg, 0.451 mmol, 1 equiv) and benzylamine (0.10 mL, 0.91 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (7 mL) were added successively EDCI (140 mg, 0.902 mmol, 2 equiv), HOBT (138 mg, 0.902 mmol, 2 equiv) and Et₃N (0.25 mL, 1.8 mmol, 4 equiv). After 15 h stirring, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 80:20) to afford 125 mg (76%) of carboxamide **104** as a white solid.

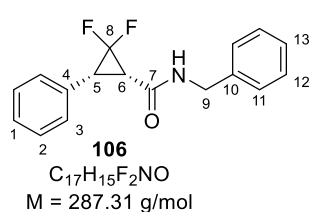


M. p. = 154 °C. $[\alpha]_D^{25} +32$ (c 0.60, $CHCl_3$); **IR** 3303, 2924, 2361, 1646, 1544, 1169, 1053, 956, 747 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H_2), 7.47 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 7.25–7.20 (m, 4H, $H_4+H_{13}+H_{15}$), 7.16 (app. td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_3), 7.00 (dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 2H, H_{14}), 5.52 (br s, 1H, NH), 4.33 (dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, 1H, H_{11}), 4.24 (dd, $J = 14.7, 5.4$ Hz, 1H, H_{11}) 3.17 (app. t, $J = 11.7$ Hz, 1H, H_8), 2.85 (app. td, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H, H_7); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4 (C, C_9), 137.5 (C, C_{12}), 133.1 (CH, C_2), 130.8 (d, $^4J_{C-F} = 3.6$ Hz, CH, C_5), 130.0 (C, C_6), 129.9 (CH, C_3), 128.8 (2 x CH, C_{13}), 127.9 (2 x CH, C_{14}), 127.69 (CH, C_4 or C_{15}), 127.65 (CH, C_4 or C_{15}), 126.4 (C, C_1), 43.8 (CH_2 , C_{11}), 32.5–31.9 (m, 2 x CH, C_7+C_8) (signal corresponding to CF_2 was not distinguishable from the baseline); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ –118.4 (d, $^2J_{F-F} = 162.7$ Hz, 1F), –143.9 (d, $^2J_{F-F} = 163.5$ Hz, 1F). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{17}H_{14}BrF_2NONa$ [$(^{79}Br)M+Na^+$] and [$(^{81}Br)M+Na^+$]: 388.0119 and 390.0099. Found: 388.0124 and 390.0104.

(1R,3R)-N-benzyl-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxamide (105) and (1S,3R)-N-benzyl-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxamide (106). To a solution of benzylamine (0.16 mL, 1.4 mmol, 3 equiv) in toluene (2 mL) was added dropwise a solution of Me_3Al (0.71 mL, 2 M in hexanes, 1.4 mmol, 3 equiv). After 0.25 h stirring at 50 °C, a solution of **69** (100 mg, 0.471 mmol) in toluene (0.8 mL) was added and the resulting mixture was warmed to 80 °C. After 5 h stirring, the reaction mixture was cooled to rt and poured into an ice-cold 1 M aqueous solution of hydrochloric acid and diluted with CH_2Cl_2 . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by NMR spectroscopy indicated the formation of a mixture of **105** and **106** (**105/106** = 75:25) of *trans/cis* isomers. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) to afford 61 mg (45%) of difluorocyclopropylamide *trans* **105** as a white solid and 29 mg (21%) of difluorocyclopropylamide *cis* **106** as a yellow oil.



M. p. = 132 °C. **[α]_D²⁵** –5.55 (*c* 2.90, CHCl₃); **IR** 3281, 2934, 1642, 1567, 1466, 1456, 1442, 1234, 1167 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.27 (m, 8H, H_{ar}), 7.25 (m, 2H, H₁₁), 6.11 (br s, 1H, NH), 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₉), 3.65–3.53 (m, 1H, H₅), 2.54 (ddd, *J* = 11.9, 7.8, 1.4 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C, C₇), 137.7 (C, C₁₀), 131.8 (C, C₄), 129.0 (CH, C₁), 128.8 (2 × CH, C₂), 128.2 (2 × CH, C₁₂), 128.1 (2 × CH, C₁₁), 128.0 (CH, C₁₃), 127.9 (2 × CH, C₃), 111.0 (dd, ¹*J*_{C-F} = 293.7 Hz and ¹*J*_{C-F} = 288.4 Hz, C, C₈), 44.4 (CH₂, C₉), 34.0 (app. t, ²*J*_{C-F} = 10.3 Hz, CH, C₆), 32.3 (dd, ²*J*_{C-F} = 11.1 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.3 Hz, CH, C₅); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –133.1 (d, ²*J*_{F-F} = 152.5 Hz, 1F), –133.8 (d, ²*J*_{F-F} = 152.5 Hz, 1F). **HRMS** calcd for C₁₇H₁₅F₂NOH (M+H⁺): 288.1194. Found: 288.1195.

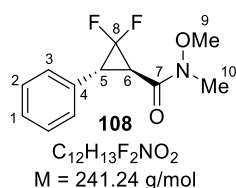


[α]_D²⁵ –74.5 (*c* 1.10, CHCl₃). **IR** 3298, 3059, 2925, 1646, 1552, 1499, 1459, 1166, 948 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H, H₁+H₂+H₃), 7.19 (m, 3H, H₁₂+H₁₃), 6.88–6.72 (m, 2H, H₁₁), 5.55 (br s, 1H, NH), 4.31 (dd, *J* = 14.8, 6.1 Hz, 1H, H₉), 4.15 (dd, *J* = 14.9, 4.9 Hz, 1H, H₉), 3.24 (app. t, *J* = 13.1 Hz, 1H, H₅), 2.83 (td, *J* = 12.6, 1.8 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C, C₇), 137.3 (C, C₄), 129.9 (2 × CH, C₃), 129.3 (C, C₁₀), 129.0 (2 × CH, C₂), 128.7 (2 × CH, C₁₂), 128.4 (CH, C₁), 127.53 (2 × CH, C₁₁), 127.49 (CH, C₁₃), 111.8 (dd, ¹*J*_{C-F} = 291.1 Hz and ¹*J*_{C-F} = 283.5 Hz, C, C₈), 43.5 (CH₂, C₉), 32.2 (dd, ²*J*_{C-F} = 12.0 Hz and ²*J*_{C-F} = 10.1 Hz, CH, C₆), 31.1 (dd, ²*J*_{C-F} = 11.9 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₅); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –118.8 (d, ²*J*_{F-F} = 165.4 Hz, 1F), –144.2 (d, ²*J*_{F-F} = 165.4 Hz, 1F). **HRMS** calcd for C₁₇H₁₅F₂NOH (M+H⁺): 288.1194. Found: 288.1187.

(1*R*,3*R*)-2,2-Difluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylcyclopropane-1-carboxamide (**108**).

To a solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (97 mg, 0.99 mmol, 3 equiv) in toluene (3 mL) was added dropwise a solution of Me₃Al (0.50 mL, 2 M in hexanes, 1.0 mmol, 3 equiv). After 15 min stirring at rt, a solution of **69** (70 mg, 0.33 mmol) in toluene (1 mL) was added and the resulting mixture was warmed to 70 °C. After 1.5 h, the reaction mixture was cooled to rt and poured into an ice-cold 1 M solution of hydrochloric acid. After addition of CH₂Cl₂, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by NMR spectroscopy indicated the formation of a single difluorocyclopropanecarboxamide diastereomer

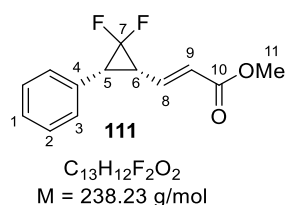
(*trans/cis* > 96:4). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) to afford 52 mg (65%) of Weinreb amide **108** as a yellow oil.



[α]_D²⁵ -4.4 (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** 1666, 1461, 1441, 1419, 1386, 1262, 1216, 1170, 1037, 1000, 989, 969, 747, 700 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 3.79 (s, 3H, H₉), 3.60 (ddd, *J* = 13.3, 8.1, 2.8 Hz, 1H, H₅), 3.29 (s, 3H, H₁₀), 3.23 (app. dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C, C₇), 132.0 (C, C₄), 128.8 (2 × CH, C₂), 128.4 (2 × CH, C₃), 127.8 (CH, C₁), 111.4 (dd, ¹*J*_{C-F} = 294 Hz and ¹*J*_{C-F} = 289 Hz, C, C₈), 62.0 (CH₃, C₉), 32.8 (CH₃, C₁₀), 31.7 (dd, ²*J*_{C-F} = 11.3 Hz and ²*J*_{C-F} = 8.9 Hz, CH, C₅), 30.7 (app. t, ²*J*_{C-F} = 10.3 Hz, CH, C₆); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -132.5 (d, ²*J*_{F-F} = 149 Hz, 1F), -133.4 (d, ²*J*_{F-F} = 149 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₂H₁₃F₂NO₂Na (M+Na⁺): 264.0807. Found: 264.0807.

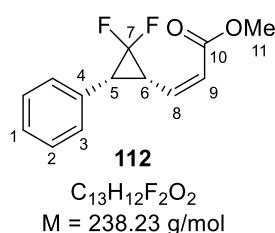
3.3 Preparation of conjugated esters

Methyl (*E*)-3-((1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)acrylate (111**) and Methyl (*Z*)-3-((1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)acrylate (**112**).** To a solution of alcohol **73** (55 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) at rt were added successively PhI(OAc)₂ (106 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv) and TEMPO (6 mg, 0.036 mmol, 12 mol %). After 14 h stirring, methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (200 mg, 0.596 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at rt before concentration under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H and ¹⁹F NMR spectroscopy indicated the formation of a mixture of *E/Z* geometric isomers **111/112** in a 80:20 ratio. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 40 mg (57%) of (*E*)-**111** and 7 mg (10%) of (*Z*)-**112** as oils.



[α]_D²⁵ -19 (*c* 1.20, CHCl₃); **IR** 1722, 1653, 1501, 1460, 1435, 1289, 1260, 1150, 1128, 1016, 980, 749, 690 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.28 (m, 3H, H₁+H₃), 7.28–7.20 (m, 2H, H₂), 6.39 (dd, *J* = 15.7, 10.3 Hz, 1H, H₈), 6.05 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₉), 3.67 (s, 3H, H₁₁), 3.20 (app. t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₅), 2.76 (app. dd, *J* = 22.6, 11.5 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C, C₁₀), 139.0 (dd, ³*J*_{C-F} = 5.3, 2.0 Hz, CH, C₈), 130.1 (C, C₄), 130.0 (2 × CH, C₂), 128.8 (2 × CH, C₃), 128.0 (CH, C₁), 124.2 (CH, C₉), 113.5 (dd, ¹*J*_{C-F} = 293.2 Hz and ¹*J*_{C-F} = 287.7 Hz, C, C₇), 51.7 (CH₃, C₁₁), 33.1 (app. t, ²*J*_{C-F} = 10.3 Hz, CH, C₅),

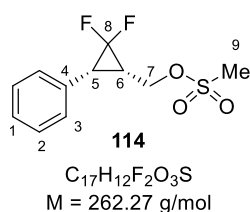
31.3 (dd, $^2J_{C-F} = 13.5$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.8$ Hz, CH, C₆); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -119.7 (d, $^2J_{F-F} = 157.8$ Hz, 1F), -142.9 (d, $^2J_{F-F} = 157.8$ Hz, 1F). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{NH}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 256.1144. Found: 256.1145.



$[\alpha]_D^{25}$ -141 (c 0.50, CHCl_3); **IR** 2953, 1719, 1643, 1606, 1500, 1459, 1435, 1412, 1197, 1180, 1160, 1089, 1072, 1018, 989, 945, 830, 751, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.21 (m, 5H, H_{ar}), 5.89 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H_9), 5.63 (app. t, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_8), 4.09 (app. dd, $J = 23.4, 11.8$ Hz, 1H, H_6), 3.76 (s, 3H, H_{11}), 3.24 (app. t, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_5); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C, C₁₀), 139.4 (dd, $^3J_{C-F} = 6.4$ Hz and $^3J_{C-F} = 1.9$ Hz, CH, C₈), 130.7 (C, C₄), 130.2 (2 x CH, C₂), 128.7 (2 x CH, C₃), 127.8 (CH, C₁), 122.1 (CH, C₉), 114.4 (dd, $^1J_{C-F} = 292.6$ Hz and $^1J_{C-F} = 286.5$ Hz, C, C₇), 51.5 (CH₃, C₁₁), 33.1 (app. t, $^2J_{C-F} = 10.4$ Hz, CH, C₅), 28.6 (dd, $^2J_{C-F} = 14.3$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.1$ Hz, CH, C₆); **^{19}F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ -119.7 (d, $^2J_{F-F} = 156.2$ Hz, 1F), -143.93 (d, $^2J_{F-F} = 156.0$ Hz, 1F). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{H}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 239.0878. Found: 239.0877.

3.4 Preparation of a β -aminodifluorocyclopropane

((1S,3R)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)methyl methanesulfonate (114). To a solution of alcohol **73** (72 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C were added Et_3N (0.16 mL, 1.2 mmol, 2.9 equiv) and methanesulfonyl chloride (0.10 mL, 1.3 mmol, 3.3 equiv). The solution was warmed to rt and stirred for 17 h. The reaction mixture was hydrolyzed with H_2O and diluted with CH_2Cl_2 . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 75:25) to afford 82 mg (80%) of **114** as a yellow oil.

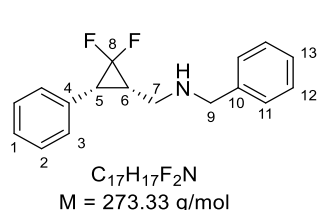


$[\alpha]_D^{25}$ +51 (c 3.0, CHCl_3); **IR** 3030, 1501, 1471, 1446, 1418, 1356, 1288, 1224, 1174, 1126, 975, 947, 827, 746, 700 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.27 (m, 5H, H_{ar}), 4.19 (app. t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_7), 4.12–4.01 (m, 1H, H_7), 3.11 (app. t, $J = 12.7$ Hz, 1H, H_5), 2.85 (app. d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H_9), 2.40 (app. tt, $J = 12.0, 7.8$ Hz, 1H, H_6); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 129.9 (C, C₄), 129.7 (2 x CH, C₂ or C₃), 129.0 (2 x CH, C₂ or C₃), 128.2 (CH, C₁), 112.8 (dd, $^1J_{C-F} =$

289.4 Hz and $^1J_{C-F} = 285.9$ Hz, C, C₈), 64.3 (d, $^3J_{C-F} = 6.0$ Hz, CH₂, C₇), 37.4 (CH₃, C₉), 29.7 (dd, $^2J_{C-F} = 12.0$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.9$ Hz, CH, C₅), 25.7 (dd, $^2J_{C-F} = 11.7$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.5$ Hz, CH, C₆); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -121.6 (d, $^2J_{F-F} = 163.6$ Hz, 1F), -147.0 (d, $^2J_{F-F} = 163.8$ Hz, 1F). **HRMS** calcd for C₁₁H₁₂F₂O₃SNH₄ (M+NH₄⁺): 280.0813. Found: 280.0814.

***N*-benzyl-1-((1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)methanamine (113). First**

procedure: To a solution of alcohol **73** (39 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at rt were added TEMPO (3 mg, 0.02 mmol, 10 mol %) and PhI(OAc)₂ (79 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv). After 5 h stirring, benzylamine (46 μ L, 0.42 mmol, 2 equiv) and NaBH(OAc)₃ (88 mg, 0.42 mmol, 2 equiv) were added successively to the reaction mixture at rt. After 16 h stirring, the solution was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of NaOH and diluted with Et₂O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40), 30 mg (52%) of a mixture of **113** and **113'** (**113/113'** = 90:10) was isolated as a yellow oil. A fraction containing the pure *cis* diastereomer **113** was collected to facilitate individual characterization of this compound. **Second procedure:** To a solution of mesylate **114** (33 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in DMF (0.9 mL) were added K₂CO₃ (64 mg, 0.46 mmol, 3.7 equiv) and benzylamine (50 μ L, 0.46 mmol, 3.6 equiv). After 16 h stirring at 80 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with H₂O and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford **113** as a yellow oil.

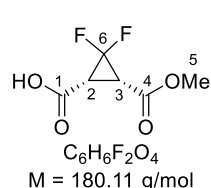


[α]_D²⁵ -26 (c 1.4, CHCl₃); **IR** 2926, 2854, 1502, 1466, 1447, 1284, 1211, 1164, 1125, 1077, 1020, 1003, 947, 894, 746, 700 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.17 (m, 8H, H_{ar}), 7.17–7.13 (m, 2H, H_{ar}), 3.69 (d, AB syst., $J = 13.1$ Hz, 1H, H₉), 3.58 (d, AB syst., $J = 13.1$ Hz, 1H, H₉), 2.84 (m, 1H, H₅), 2.73–2.61 (m, 1H, H₇), 2.51 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H, H₇), 2.09 (m, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 139.8 (C, C₁₀), 131.6 (C, C₄), 129.8 (2 x CH, C_{ar}), 128.64 (2 x CH, C_{ar}), 128.56 (2 x CH, C_{ar}), 128.1 (2 x CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C₁

or C₁₃), 127.2 (CH, C₁ or C₁₃), 114.4 (dd, ¹J_{C-F} = 289.4, 286.5 Hz, C, C₈), 53.7 (CH₂, C₉), 42.9 (d, ³J_{C-F} = 3.9 Hz, CH₂, C₇), 29.1 (dd, ²J_{C-F} = 12.5 and ²J_{C-F} = 9.7 Hz, CH, C₅), 27.7 (app. t, ²J_{C-F} = 10.0 Hz, CH, C₆); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.4 (d, ²J_{F-F} = 159.2 Hz, 1F), -148.1 (d, ²J_{F-F} = 159.7 Hz, 1F). HRMS calcd for C₁₇H₁₇F₂NH (M+H⁺): 274.1402. Found: 274.1404.

3.5 Oxidation of the aromatic ring of 69

(1R,3S)-2,2-Difluoro-3-(methoxycarbonyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (115). To a solution of cyclopropylester **69** (36 mg, 0.17 mmol) in a mixture of H₂O (1.5 mL), CCl₄ (1 mL) and MeCN (1 mL) were added successively NaIO₄ (360 mg, 1.68 mmol, 10 equiv) and RuCl₃ 3.5 mg, 0.017 mmol, 10 mol %) at rt. After 72 h stirring at this temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and water, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 95:4.5:0.5) to afford 16 mg (52%) of carboxylic acid **115** as a colorless oil.

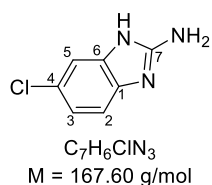


[α]_D²⁵ +7 (c 0.50, CHCl₃). IR 2923, 2854, 1735, 1601, 1462, 1324, 1212, 1156, 1083, 1038, 961, 932 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (br s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, H₅), 2.83 (app. d, J = 10.9 Hz, 2H, H₂+H₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (C, C₄), 108.3 (t, ¹J_{C-F} = 256.9 Hz, C, C₆), 53.3 (CH₃, C₅), 29.6–29.3 (m, 2 × CH, C₂+C₃) (signal corresponding to COOH was not distinguishable from the baseline); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.9 (d, ²J_{F-F} = 159.6 Hz, 1F), -146.8 (d, ²J_{F-F} = 159.9 Hz, 1F).

3.6 Synthesis of an antagonist of LPA receptors

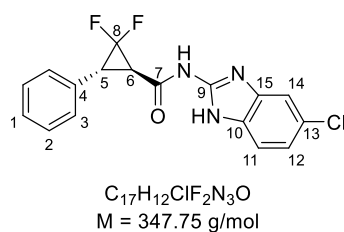
6-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (120). To a solution of 4-chloro-1,2-diaminobenzene (1.02 g, 7.17 mmol, 1 equiv.) in a mixture of MeOH (45 mL)/H₂O (45 mL) at 50 °C was added BrCN (2.30 g, 21.7 mmol, 3 equiv). After 1 h stirring at this temperature, a Dean-Stark apparatus (toluene) was connected to the flask and the reaction mixture was warmed to 100 °C to remove methanol. The solution was then hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of NaOH and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with

EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.18 g (98%) of **120** as a purple solid.



M. p. = 164 °C. **IR** 1651, 1563, 1462, 1428, 1286, 1269, 1221, 1059, 1025, 924, 855, 800 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H, NH), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₅), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₂), 6.83 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H₃), 6.32 (s, 2H, NH₂); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 156.4 (C, C₇), 141.0 (C, C₆), 136.8 (C, C₁), 123.2 (C, C₄), 118.4 (CH, C₃), 111.9–111.43 (m, 2 x CH, C₂+C₅).

(1R,3R)-N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxamide (119). To a solution of **69** (34 mg, 0.16 mmol) in a mixture of MeCN (2 mL) and H₂O (1 mL) at rt, was added LiOH·H₂O (20 mg, 0.48 mmol, 3 equiv). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M aqueous solution of hydrochloric acid and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude carboxylic acid **100**. The latter acid **100** (31 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF (2.2 mL). EDCI (69 mg, 0.36 mmol, 2.3 equiv), benzimidazole **120** (85 mg, 0.51 mmol, 3.2 equiv) and HOBT (52 mg, 0.38 mmol, 2.5 equiv) were successively added to the solution at rt. After 16 h stirring at this temperature, the reaction mixture was hydrolyzed with H₂O and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with a 5% aqueous solution of LiCl, then with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 60:40) to afford 38 mg (68%, two steps from **69**) of **119** as a purple solid.

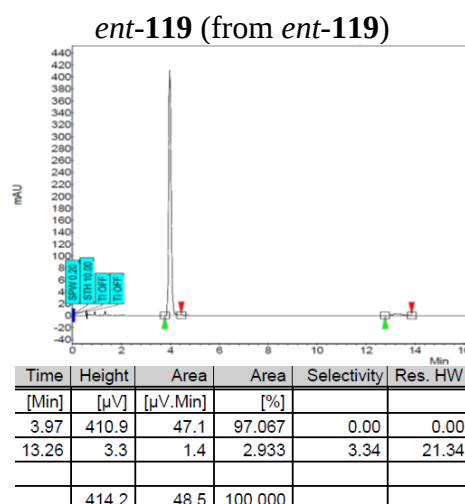
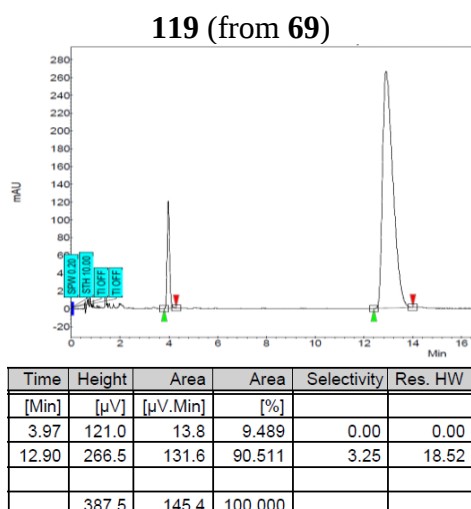


M. p. = 253 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –110 (c 0.46, CH₃OH). **IR** 3370, 2923, 1693, 1638, 1588, 1522, 1461, 1442, 1348, 1290, 1225, 1193, 1156, 1125, 1056, 1033, 1015, 986 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, DMSO+TFA) δ 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₁₄), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₁₁), 7.46–7.33 (m, 5H, H₁+H₂+H₃), 7.21 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H₁₂), 3.74 (m, 1H, H₆), 3.43 (m, 1H, H₅); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO+TFA) δ 164.1 (C,

C₇), 146.3 (C, C₉), 136.0 (C, C₁₅), 133.6 (C, C₁₀), 130.9 (C, C₄), 128.7 (2 x CH, C₂ or C₃), 128.2 (2 x CH, C₂ or C₃), 127.9 (CH, C₁), 126.3 (C, C₁₃), 122.2 (CH, C₁₂), 115.2 (CH, C₁₁), 113.8 (CH, C₁₄), 111.7 (dd, ¹J_{C-F} = 294 Hz and ¹J_{C-F} = 274 Hz, C, C₈)*, 32.4 (t, ²J_{C-F} = 10.2 Hz, CH, C₅), 31.9 (t, ²J_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₆) (*confirmed by HMBC correlation. Signal corresponding to CF₂ barely distinguishable from the baseline); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO+TFA) δ -132.8 (d, ²J_{F-F} = 147.0 Hz, 1F), -133.4 (d, ²J_{F-F} = 147.2 Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₂ClF₂N₃OH (M+H⁺): 348.0710. Found: 348.0710.

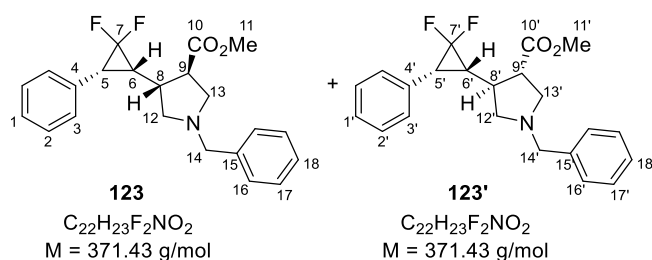
(1S,3S)-N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropane-1-carboxamide (ent-119). The saponification of the methyl ester *ent*-69 (106 mg, 0.500 mmol) with LiOH·H₂O (63 mg, 1.5 mmol, 3 equiv) afforded crude carboxylic acid *ent*-100. The reaction between *ent*-100 (99 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) and benzimidazole 120 (281 mg, 1.68 mmol, 3.4 equiv) was performed using EDCI (191 mg, 0.996 mmol, 2 equiv) and HOBt (281 mg, 1.68 mmol, 3.4 equiv) in DMF (7 mL) to afford after treatment 150 mg (86%, two steps from *ent*-69) of *ent*-119 as a purple solid: [α]_D²⁵ +160 (c 0.46, CH₃OH).

The enantiomeric excess of 119 (ee = 81%) and *ent*-119 (ee = 94%) were determined by supercritical fluid chromatography (OJ-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/MeOH = 80:20, detection at 220 nm).



3.7 Synthesis of pyrrolidines

Methyl (3*R*,4*R*)- and (3*S*,4*S*)- 1-benzyl-4-((1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)pyrrolidine-3-carboxylate (123** and **123'**).** To a solution of conjugated ester **111** (39 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C were added *N*-(methoxymethyl) *N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (0.08 mL, 0.30 mmol, 2 equiv) and a solution of trifluoroacetic acid (0.04 mL, 0.45 M in CH₂Cl₂, 0.02 mmol, 10 mol %). After 3 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was analyzed by ¹H NMR spectroscopy which indicated a mixture of the two diastereoisomeric pyrrolidine **123** and **123'** in a 80:20 ratio. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 70/30), 46 mg (76%) of a mixture of the two diastereoisomers **123** and **123'** (**123**/**123'** = 80:20) was isolated as a white solid.

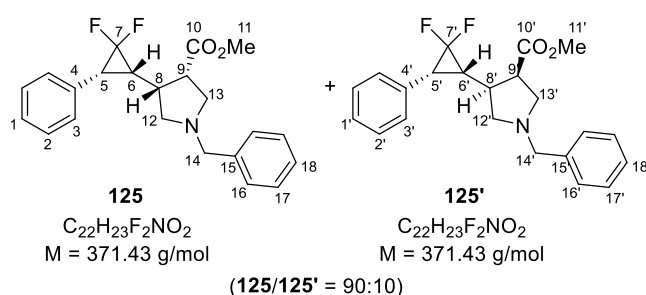


IR 2654, 2799, 1736, 1692, 1500, 1471, 1444, 1399, 1365, 1252, 1170, 1152, 1111, 1037, 838, 751, 699 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) *only all signals corresponding to the major*

diastereoisomer 123 could be assigned unambiguously δ major diastereoisomer 7.35–7.19 (m, 10H, H_{ar}), 3.61 (d, AB syst., J = 13.1 Hz, 1H, H₁₄), 3.57 (d, AB syst., J = 13.2 Hz, 1H, H₁₄), 3.28 (s, 3H, H₁₁), 2.98 (app. t, J = 8.8 Hz, 1H, H₁₂), 2.89–2.80 (m, 1H, H₅), 2.79–2.70 (m, 2H, H₈+H₁₂), 2.66 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 1H, H₁₃), 2.45–2.36 (m, 2H, H₉+H₁₃), 2.15 (app. dd, J = 25.4, 11.8 Hz, 1H, H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ major diastereoisomer 174.3 (C, C₁₀), 138.7 (C, C₁₅), 132.3 (C, C₄), 129.8 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.0 Hz, 2 x CH, C₃), 128.7 (2 x CH, C_{ar}), 128.49 (2 x CH, C_{ar}), 128.45 (2 x CH, C_{ar}), 127.23 (CH, C₁ or C₁₈), 127.17 (CH, C₁ or C₁₈), 114.8 (dd, $^1J_{C-F}$ = 291.0 Hz and $^1J_{C-F}$ = 287.4 Hz, C, C₇), 59.9 (CH₂, C₁₃), 59.6 (CH₂, C₁₄), 57.7 (CH₂, C₁₂), 51.8 (CH₃, C₁₁), 48.7 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.2 Hz, CH, C₉), 35.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 2.4 Hz, CH, C₈), 34.0 (app. t, $^2J_{C-F}$ = 9.5 Hz, CH, C₆), 30.0 (app. dd, $^2J_{C-F}$ = 12.8 Hz and $^2J_{C-F}$ = 9.2 Hz, CH, C₅); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ major diastereoisomer -118.4 (d, $^2J_{F-F}$ = 161.5 Hz, 1F), -147.9 (d,

$^2J_{F-F} = 161.2$ Hz, 1F); δ *minor diastereoisomer* -119.7 (d, $^2J_{F-F} = 161.2$ Hz, 1F), -146.6 (d, $^2J_{F-F} = 160.4$ Hz). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{22}H_{23}F_2NO_2H$ ($M+H^+$): 372.1770. Found: 372.1762.

Methyl (3*S*,4*R*)- and (3*R*,4*S*)- 1-benzyl-4-((1*R*,3*R*)-2,2-difluoro-3-phenylcyclopropyl)pyrrolidine-3-carboxylate. To a solution of conjugated ester **112** (10 mg, 0.042 mmol, 1 equiv) in toluene (0.3 mL) at 0 °C were added *N*-(methoxymethyl) *N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (22 μ L, 0.084 mmol, 2 equiv) and a solution of trifluoroacetic acid (0.1 mL, 0.05 M in CH_2Cl_2 , 0.005 mmol, 12 mol %). After 17 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and diluted with CH_2Cl_2 . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was analyzed by 1H NMR spectroscopy which indicated a mixture of the two diastereoisomeric pyrrolidine **125** and **125'** in a 90:10 ratio. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O gradient, 75:25 to 65:35), 10 mg (64%) of a mixture of the two diastereoisomers **125** and **125'** (**125/125'** = 90:10) was isolated as a white solid.

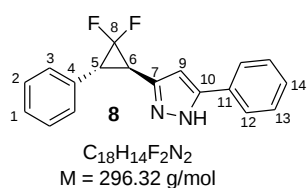


1H NMR only all signals corresponding to the major diastereoisomer **125** could be assigned unambiguously δ major diastereoisomer (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.21 (m, 10H, H_{ar}), 3.75 (s, 3H, H_{11}), 3.66 (d, AB syst., $J = 12.7$ Hz, 1H, H_{14}),

3.59 (d, AB syst., $J = 12.7$ Hz, 1H, H_{14}), 3.09–2.99 (m, 2H, $H_{12}+H_{13}$), 2.95–2.86 (m, 1H, H_9), 2.82 (dd, $J = 14.5, 11.6$ Hz, 1H, H_5), 2.62 (dd, $J = 9.5, 7.2$ Hz, 1H, H_{13}), 2.40–2.34 (m, 1H, H_{12}), 2.18 (app. dt, $J = 14.6, 10.3$ Hz, 1H, H_8), 1.93 (dd, $J = 24.9, 11.4$ Hz, 1H, H_6); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ major diastereoisomer 174.6 (C, C_{10}), 138.7 (C, C_{15}) 131.9 (C, C_4), 129.94 (2 x CH, C_{ar}), 128.89 (2 x CH, C_{ar}), 128.6 (2 x CH, C_{ar}), 128.5 (2 x CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{18} or C_1), 127.3 (CH, C_{18} or C_1), 114.4 (dd, $^1J_{C-F} = 290.3$ Hz and $^1J_{C-F} = 287.5$ Hz, C, C_7), 60.2 (CH_2 , C_{14}), 58.8 (CH_2 , C_{12}), 57.0 (CH_{12} , C_{13}), 51.9 (CH_3 , C_{11}), 44.2 (CH, C_9), 35.8 (d, $^3J_{C-F} = 1.8$ Hz, CH, C_8), 29.8 (dd, $^2J_{C-F} = 12.1$ and $^2J_{C-F} = 9.3$ Hz, CH, C_5), 27.9 (app. t, $^2J_{C-F} = 9.9$ Hz, CH, C_6); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.4 (d, $J = 159.2$ Hz, 1F), -146.8 (d, $J = 158.7$ Hz, 1F).

3.8 Synthesis of *gem*-difluorocyclopropyl(pyrazole) 127

3-((1*R*,3*R*)-2,2-Difluoro-3-phenylcyclopropyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole (127). To a solution of phenylacetylene (50 μ L, 0.46 mmol, 4.6 equiv) in THF (1.5 mL) at -78 $^{\circ}$ C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (0.18 mL, 2.5 M in hexanes, 0.45 mmol, 4.5 equiv). After 0.5 h at -78 $^{\circ}$ C, a solution of amide **108** (25 mg, 0.10 mmol) in THF was added. The resulting mixture was stirred for 1 h from -78 $^{\circ}$ C to rt and then poured into a mixture of Et₂O and a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through silica gel (petroleum ether/Et₂O = 70:30) to afford corresponding ynone **126** which was dissolved in EtOH (2 mL). To the resulting solution was added hydrazine hydrate (13 μ L, 0.17 mmol). After 2 h stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 13 mg (42%, two steps from amide **108**) of pyrazole **127** as a colorless oil.

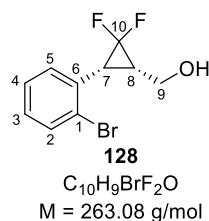


[α]_D²⁵ +130 (*c* 0.40, CHCl₃); **IR** 3028, 1606, 1572, 1499, 1461, 1444, 1412, 1275, 1260, 1216, 1177, 1158, 1053, 985, 967, 762, 694 cm^{-1} ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.58 (m, 2H, H₁₃), 7.45–7.27 (m, 8H, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H, H₉), 3.18–3.04 (m, 2H, H₅+H₆); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (m, C, C₇), 144.6 (m, C, C₁₀), 132.9 (C, C₄), 130.3 (C, C₁₁), 129.2 (2 $\times$ CH, C₁₂), 128.77 (2 $\times$ CH, C₂), 128.72 (CH, C₁₄), 128.2 (2 $\times$ CH, C₃), 127.7 (CH, C₁), 125.7 (2 $\times$ CH, C₁₃), 112.5 (app. t, C, ¹*J*_{C-F} = 292 Hz, C₈), 102.1–101.9 (m, CH, C₉), 34.8 (app. t, CH, ²*J*_{C-F} = 10.5 Hz, C₅), 28.0 (dd, CH, ²*J*_{C-F} = 11.9 Hz and ²*J*_{C-F} = 10.9 Hz, C₆); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –133.2 (d, ²*J*_{F-F} = 153 Hz, 1F), –136.0 (d, ²*J*_{F-F} = 153 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₈H₁₄F₂N₂Na (M+Na⁺): 319.1017. Found: 319.1017.

3.9 Synthesis of *gem*-difluoro-tetrahydrocyclopropa[c]-quinoline 131

[(1*S*,3*R*)-3-(2-Bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methanol (128). To a solution of **91** (208 mg, 0.715 mmol) in Et₂O at -78 $^{\circ}$ C, was added dropwise a solution of DIBAL-H (2.2 mL, 1 M in heptane, 2.2 mmol, 3.1 equiv). After 1 h stirring from -78 $^{\circ}$ C to rt, the reaction mixture

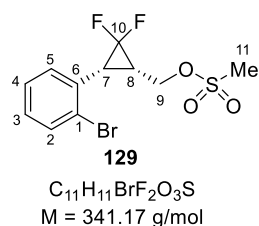
was cooled to 0 °C and poured into a mixture of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and Et₂O. After 1 h stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 164 mg (87%) of alcohol **128** as a yellow oil.



[α]_D²⁵ +40 (c 1.0, CHCl₃); **IR** 3329, 1592, 1566, 1486, 1457, 1434, 1288, 1272, 1160, 1108, 1029, 1014, 752 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H, H₂), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.31–7.25 (m, 1H, H₄), 7.18 (app. td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H₃), 3.70 (br s, 1H, H₉), 3.48–3.39 (m, 1H, H₉'), 2.91 (app. t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H₇), 2.40 (m, 1H, H₈), 1.50 (br s, 1H, OH); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 133.0 (CH, C₂), 131.8 (C, C₁), 131.1 (app. d, ⁴*J*_{C-F} = 4.2 Hz, CH, C₅), 129.5 (CH, C₃), 127.6 (CH, C₄), 126.1 (app. d, ³*J*_{C-F} = 2.7 Hz, C, C₆), 114.0 (dd, ¹*J*_{C-F} = 290 Hz and ¹*J*_{C-F} = 287 Hz, C, C₁₀), 57.1 (app. d, ³*J*_{C-F} = 6.0 Hz, CH₂, C₉), 30.5 (dd, ²*J*_{C-F} = 13.1 Hz and ²*J*_{C-F} = 9.0 Hz, CH, C₇), 29.6 (app. t, ²*J*_{C-F} = 9.9 Hz, CH, C₈); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -120.5 (d, ²*J*_{F-F} = 163 Hz, 1F), -147.2 (d, ²*J*_{F-F} = 163 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₀H₉BrF₂ONa [(⁷⁹Br)M+Na⁺] and [(⁸¹Br)M+Na⁺]: 284.9697 and 286.9677. Found: 284.9698 and 296.9678.

[(1R,3S)-3-(2-Bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methanol (*ent*-128). Reduction of *ent*-**91** (45 mg, 0.15 mmol) with DIBAL-H, as described for the preparation of the enantiomer **128**, led to *ent*-**128** (36 mg, 89%).

[(1S,3R)-3-(2-Bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methyl methanesulfonate (129**).** To a solution of **128** (157 mg, 0.597 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) at 0 °C, were successively added Et₃N (0.15 mL, 1.1 mmol, 1.8 equiv) and MsCl (0.11 mL, 1.4 mmol, 2.4 equiv). After 72 h stirring at rt, the reaction mixture was hydrolyzed with H₂O. After addition of CH₂Cl₂, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 75:25) afforded 184 mg (90%) of mesylate **129** as a yellow oil.

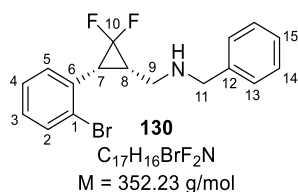


$[\alpha]_D^{25} +130$ (c 0.40, $CHCl_3$); **IR** 3028, 1592, 1566, 1487, 1458, 1437, 1356, 1292, 1173, 1122, 944, 815, 753 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_2), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_5), 7.31 (app. td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H_3), 7.21 (m, 1H, H_4), 4.41 (m, 1H, H_9), 3.82 (app. ddd, $J = 11.0, 9.6, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 3.05 (app. t, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_7), 2.93 (s, 3H, H_{11}), 2.54 (app. dddd, $J = 9.6, 8.0, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H_8); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.2 (CH, C_2), 130.8 (app. d, $^4J_{C-F} = 4.4$ Hz, CH, C_5), 130.5 (C, C_1), 130.0 (CH, C_4), 127.8 (CH, C_3), 126.2 (app. d, $^3J_{C-F} = 2.5$ Hz, C, C_6), 112.9 (dd, $^1J_{C-F} = 290$ Hz and $^1J_{C-F} = 287$ Hz, C, C_{10}), 63.7 (m, CH_2 , C_9), 37.7 (CH_3 , C_{11}), 30.6 (dd, $^2J_{C-F} = 13.1$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.1$ Hz, CH, C_7), 26.0 (dd, $^2J_{C-F} = 11.5$ Hz and $^2J_{C-F} = 9.8$ Hz, CH, C_8); **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.6 (d, $^2J_{F-F} = 164$ Hz, 1F), -146.5 (d, $^2J_{F-F} = 165$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for $C_{11}H_{15}BrF_2SO_3N$ [$(^{79}Br)M+NH_4^+$] and [$(^{81}Br)M+NH_4^+$]: 357.9919 and 359.9898. Found: 357.9919 and 359.9898.

[(1R,3S)-3-(2-Bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methyl methanesulfonate (*ent*-129).

Mesylation of *ent*-128 (36 mg, 0.14 mmol) with $MsCl$ and triethylamine, as described for the preparation of the enantiomer **129**, led to *ent*-129 (22 mg, 47%).

***N*-Benzyl-1-[(1S,3R)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methanamine (130).** To a solution of mesylate **129** (160 mg, 0.469 mmol) in DMF (5 mL) at rt, were added successively benzylamine (0.23 mL, 2.1 mmol, 4.4 equiv) and K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmol, 4.25 equiv). After 17 h stirring at 90 °C, the reaction mixture was hydrolyzed with H_2O and the resulting mixture was diluted with Et_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were successively washed with a 5% aqueous solution of $LiCl$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $EtOAc$ = 70:30) afforded 106 mg (64%) of amine **130** as a yellow oil.



$[\alpha]_D^{25} +100$ (c 0.95, $CHCl_3$); **IR** 1592, 1565, 1484, 1453, 1435, 1364, 1272, 1160, 1124, 1101, 1053, 1025, 950, 750, 697 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5), 7.30–7.18 (m, 6H, H_{Ar}), 7.14 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_3), 3.74 (d, AB syst., $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{11}), 3.63 (d, AB syst., $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{11}), 2.86

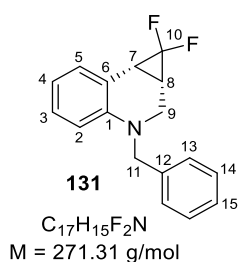
(app. t, $J = 12.8$ Hz, 1H, H₇), 2.76–2.69 (m, 1H, H₉), 2.44 (app. dd, $J = 12.8, 8.2$ Hz, 1H, H₉), 2.28 (m, 1H, H₈), 1.42 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C, C₁₂), 132.8 (CH, C₂), 132.3 (C, C₆), 130.8 (app. d, $^4J_{C-F} = 4.9$ Hz, CH, C₅), 129.1 (CH, C₃), 128.5 (2 $\times$ CH, C_{Ar}), 128.0 (2 $\times$ CH, C_{Ar}), 127.4 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 126.2 (app. d, $^4J_{C-F} = 2.8$ Hz, C, C₁), 114.5 (dd, $^1J_{C-F} = 289$ Hz and $^1J_{C-F} = 287$ Hz, C, C₁₀), 53.6 (CH₂, C₁₁), 42.8 (app. d, $^3J_{C-F} = 4.9$ Hz, CH₂, C₉), 30.0 (dd, $^2J_{C-F} = 13.4$ Hz and $^2J_{C-F} = 8.8$ Hz, CH, C₇), 28.0 (app. t, $^2J_{C-F} = 10.0$ Hz, CH, C₈); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.9 (d, $^2J_{F-F} = 160$ Hz, 1F), -147.0 (d, $^2J_{F-F} = 160$ Hz, 1F). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₇BrF₂N [(⁷⁹Br)M+H⁺] and [(⁸¹Br)M+H⁺]: 352.0507 and 354.0486. Found: 352.0508 and 354.0486.

***N*-Benzyl-1-[(1*R*,3*S*)-3-(2-bromophenyl)-2,2-difluorocyclopropyl]methanamine (*ent*-**130**).**

Nucleophilic substitution of *ent*-**129** (22 mg, 0.064 mmol) by benzylamine with K₂CO₃, as described for the preparation of the enantiomer **130**, led to *ent*-**130** (13 mg, 57%).

(1*aS*,7*bR*)-3-Benzyl-1,1-difluoro-1*a*,2,3,7*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[*c*]quinoline (131**).**

A mixture of ($\pm$)-BINAP (8.0 mg, 0.013 mmol, 11 mol %) and Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 0.013 mmol, 11 mol %) in toluene (2 mL) was warmed to 40 °C until complete dissolution was observed. The resulting mixture was cooled to rt and then Cs₂CO₃ (74 mg, 0.23 mmol, 2 equiv) and a solution of **130** (40 mg, 0.11 mmol) in toluene (1.8 mL) were successively added. After 1 h heating at reflux, the reaction mixture was cooled to rt, filtered through a pad of Celite (toluene) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) to afford 26 mg (84%) of **131** as a red oil.



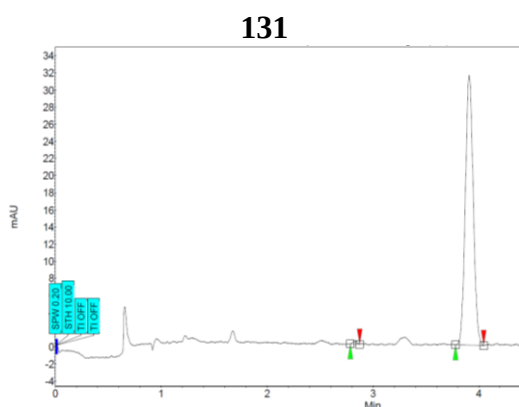
$[\alpha]_D^{25} -74$ (c 0.30, CHCl₃). IR 1603, 1577, 1505, 1480, 1450, 1279, 1146, 1014, 944, 742, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₅), 7.10–7.04 (m, 1H, H₃), 6.71 (app. t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₄), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₂), 4.46 (d, AB syst., $J = 16.0$ Hz, 1H, H₁₁), 4.37 (d, AB syst., $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{11'}), 3.42 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H, H₉), 3.28–3.20 (m, 1H, H₉), 2.71 (app. t, $J = 11.9$ Hz, 1H, H₇), 2.28 (m, 1H, H₈); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C, C₁), 138.0 (C, C₁₂), 130.2 (CH, C₅), 128.8 (CH, C₁₅), 128.2 (CH, C₃), 127.17 (2 $\times$ CH), 127.14 (2 $\times$ CH) (C₁₃, C₁₄), 117.6 (CH, C₄), 116.4 (C, C₆), 113.1 (dd, $^1J_{C-F} = 301$ Hz and $^1J_{C-F} = 288$ Hz, C, C₁₀), 112.8 (CH, C₂), 55.0 (CH₂, C₁₁), 40.9 (CH₂, C₉), 25.6 (app. t, $^2J_{C-F} = 9.5$ Hz, CH, C₈), 23.8 (dd, $^2J_{C-F} = 13.1$ Hz and $^2J_{C-F} =$

11.9 Hz, CH, C₇); **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -121.0 (d, ²J_{F-F} = 153 Hz, 1F), -146.7 (d, ²J_{F-F} = 153 Hz, 1F). **HRMS** (ESI) calcd for C₁₇H₁₆F₂N (M+H⁺): 272.1245. Found: 272.1245.

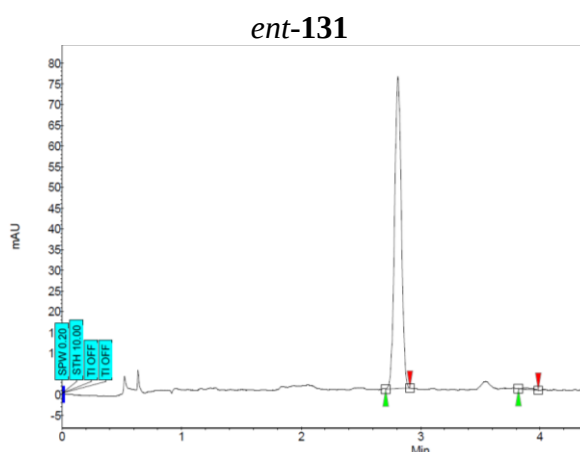
(1aR,7bS)-3-Benzyl-1,1-difluoro-1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[c]quinoline

(ent-131). Intramolecular Buchwald-Hartwing coupling reaction with *ent*-**130** (13 mg, 0.037 mmol), as described for the preparation of the enantiomer **131**, led to *ent*-**131** (7 mg, 76%); [α]_D²⁵ +33 (c 0.40, CHCl₃).

The enantiomeric excess of **131** (ee = 99%) and *ent*-**131** (ee = 99%) were determined by supercritical fluid chromatography (AD-H column, P = 100 bar, flow rate = 5 mL/min, eluent: scCO₂/iPrOH = 95:5, detection at 220 nm).



Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
2.83	0.3	0.0	0.582	0.00	0.00
3.91	31.6	2.7	99.418	1.38	10.07
	31.9	2.7	100.000		



Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
2.81	75.3	4.9	99.317	0.00	0.00
3.89	0.4	0.0	0.683	1.38	8.16
	75.7	5.0	100.000		

RÉSUMÉ

Les *gem*-difluorocyclopropanes sont rencontrés dans des produits bioactifs et suscitent un intérêt croissant en chimie médicinale. Des réactions diastéréosélectives, contrôlées par le substrat ou par des auxiliaires chiraux, ainsi que des réactions enzymatiques ont été traditionnellement utilisées pour accéder à des *gem*-difluorocyclopropanes optiquement enrichis. Le développement de méthodes de synthèse énantiosélectives catalytiques de *gem*-difluorocyclopropanes fonctionnalisés constitue donc un défi important. Dans ce contexte, nos travaux ont porté sur la mise au point d'une méthode de réduction conjuguée énantiosélective d'esters *gem*-difluorocyclopropéniques, facilement préparés par addition du difluorocarbène sur des esters α,β -acétyléniques. La réduction des *gem*-difluoro-cyclopropénoates a été réalisée par transfert d'hydrogène, en utilisant l'isopropanol comme donneur, catalysé par un complexe (arène)ruthénium(II) possédant la *N*-tosyl-1,2-diphényléthylènediamine comme ligand chiral. Des esters *gem*-difluorocyclopropaniques *cis*-disubstitués optiquement enrichis ont été ainsi obtenus avec un très bon contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité. L'intérêt synthétique des esters *gem*-difluorocyclopropaniques résultants a été illustré par différentes transformations ultérieures qui ont permis d'accéder à une grande diversité de composés carbonylés, d'alcools, d'amines et d'hétérocycles azotés incorporant un motif *gem*-difluorocyclopropyle.

MOTS CLÉS

Catalyse – Énantiosélectivité – Hydrogénation par transfert – Difluorocyclopropènes - Difluorocyclopropanes

ABSTRACT

gem-Difluorocyclopropanes are encountered in bioactive compounds and are eliciting an increasing interest in medicinal chemistry. Diastereoselective reactions, controlled by the substrate or chiral auxiliaries, as well as enzymatic reactions have classically been used to access enantio-enriched *gem*-difluorocyclopropanes. Therefore, devising enantioselective catalytic synthetic methods toward functionalized *gem*-difluorocyclopropanes constitutes a major challenge. In this context, our work has been devoted to the development of an enantioselective conjugate reduction of *gem*-difluorocyclopropenyl esters which are readily accessible by the addition of difluorocarbene to α,β -unsaturated acetylenic esters. The conjugate reduction of *gem*-difluorocyclopropenoates was achieved by transfer hydrogenation, using isopropanol as donor, catalyzed by an (arene)ruthenium(II) complex possessing *N*-tosyl-1,2-diphenylethylenediamine as a chiral ligand. Optically enriched *cis*-disubstituted *gem*-difluorocyclopropyl esters were obtained with a very good control of both the diastereoselectivity and the enantioselectivity. The interest of the resulting *gem*-difluorocyclopropyl esters was highlighted through different post-functionalization reactions enabling access to a wide variety of carbonyl compounds, alcohols, amines and nitrogen heterocycles incorporating the *gem*-difluorocyclopropyl unit.

KEYWORDS

Catalysis – Enantioselectivity – Transfer hydrogenation – Difluorocyclopropenes - Difluorocyclopropanes