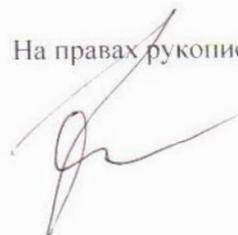


**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
Российской академии наук
(ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Федоров Олег Владимирович

**Генерация и синтетическое использование
силилокси(гем-дифтор)циклопропанов**

02.00.03 – органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель –
Доктор химических наук, профессор РАН
Дильман Александр Давидович

Москва - 2018

Оглавление

Введение.....	4
Литературный обзор.....	6
Химия дифторированных циклопропанов: синтез и трансформации.....	6
1. Введение.....	6
2. Синтез геминальных дифторциклопропанов.....	7
2.1 Методы, использующие дифторкарбен.....	7
2.1.1 Первое поколение :CF ₂ -реагентов.....	8
2.1.2 Новое поколение :CF ₂ -реагентов.....	16
2.1.3 Реагенты с общей формулой FSO ₂ CF ₂ CO ₂ X, где X = H, TMS, Me.....	16
2.1.4 Кремниевые реагенты с общей формулой TMSCF ₂ X, X = F, Cl, Br, I.....	18
2.1.5 Другие современные :CF ₂ реагенты и методы.....	23
2.2 Присоединение карбена к 1,1-дифторалкенам.....	27
2.3 Некарбеновые методы.....	28
3. Реакции фторированных циклопропанов.....	31
3.1 Структура и свойства.....	31
3.2 Трансформации без раскрытия цикла.....	33
3.3 Трансформации с разрывом эндоциклических связей.....	37
3.3.1 Разрыв дистальной связи.....	38
Радикальные и согласованные процессы.....	38
Винилциклопропановая перегруппировка.....	41
Радикальные трансформации.....	44
Взаимодействие с нуклеофилами.....	49
Взаимодействие с электрофилами.....	57
3.3.2 Разрыв проксимальной связи.....	61
Взаимодействие с нуклеофилами.....	61
Взаимодействие с электрофилами.....	62
Реакции гем-дифторметиленциклопропанов.....	66
Обсуждение результатов.....	69
1. Синтез :CF ₂ -гомологов кетонов.....	69
2. Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений.....	79
2.1. Каскадный синтез дифтор-замещенных шестичленных нитронатов.....	81
2.2. Синтез гем-дифторгидрокси-замещенных пирролидинов и тиофенов.....	86
2.3 Синтез 3-фторпиридинов.....	93

3. Перегруппировка силилокси-замещенного циклопропана как метод получения нового фторкремниевого реагента	103
Экспериментальная часть	110
Выводы	143
Список использованных сокращений	144
Список литературы	146

Введение

Из-за своих электронных свойств – высокой электроотрицательности, низкой поляризуемости, малого размера, близкого к размеру атома водорода, и прочности связи с углеродом [1] – фтор способен значительно изменять химические, физические и биологические свойства органических соединений, в которые его вводят в качестве заместителя. Благодаря способности фтора гибко настраивать такие свойства потенциально биологически активных молекул, как растворимость или липофильность, а также способности улучшать их конформационную и метаболическую стабильность [2–7], в последнее время устойчиво растет число агрохимикатов и лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре фторированные фрагменты. На момент 2014 г. до 25% всех коммерчески доступных лекарственных препаратов и до 40% агрохимикатов содержали фтор [8]. Вследствие этого, разработка новых методов введения фторированных структурных мотивов в целевые молекулы привлекает все больше внимания исследователей [9–12].

Циклопропильная группа также часто выступает в качестве структурного элемента биологически- и фармакологически активных веществ [13–21]. Направленное введение циклопропильного фрагмента в биологически активную молекулу рассматривается как важный инструмент для улучшения характеристик потенциальных препаратов и соединений-лидеров за счет добавления конформационной жесткости [22,23], где это необходимо, а также за счет привнесения потенциальной новой химической активности [24–26]. Фторированные циклопропаны, объединяющие в себе перспективные свойства циклопропанового фрагмента и F-заместителей, можно рассматривать как предшественники для большого числа фторированных молекул и использовать их для синтеза новых биологически активных веществ и терапевтических агентов [27–29].

В настоящее время химия *гем*-дифторциклопропанов интенсивно развивается, благодаря тому, что некоторое время назад было предложено множество новых удобных дифторкарбеновых реагентов для получения *гем*-дифторциклопропанов, сделавших эти структуры более доступными. А необычная и богатая реакционная способность *гем*-дифторциклопропанов делает их ценным классом исходных соединений для синтеза фторсодержащих молекул. Особый интерес представляют трансформации происходящие с раскрытием цикла, с помощью которых можно создавать сложные фторированные структуры и вводить фторированные фрагменты в органические соединения. *гем*-Дифторциклопропаны таким образом являются «строительными блоками», которые открывают новые синтетические подходы к синтезу ди- и монофторзамещенных алкеновых и насыщенных

моно- или полициклических структур. Изучение реакционной способности и разработка новых процессов трансформации *гем*-дифторциклопропанов является важной задачей, потому что способствует расширению методологии синтеза фторорганических соединений.

Целью диссертационной работы является разработка и изучение новых синтетических превращений *гем*-дифторциклопропанов с акцентом на трансформации происходящие с раскрытием цикла, а также поиск возможностей их применения в синтезе различных классов фторорганических соединений.

Литературный обзор.

Химия дифторированных циклопропанов: синтез и трансформации

1. Введение

гем-Дифторциклопропан представляет собой чрезвычайно важный структурный фрагмент, уникальные физические, химические и биологические свойства которого обусловлены специфическим влиянием атомов фтора [10], а также высокой напряженностью, свойственной малым циклам. Замещение на атомы фтора в целом способно существенно влиять на биологическую активность, биодоступность и в некоторых случаях на эффективность уже известных биологически активных молекул [4,30], а дифформетиленовая группа, в частности, находит применение в качестве биоизостера атома кислорода [31–33]. Производные *гем*-дифторциклопропанов часто упоминаются в качестве потенциально биологически активных молекул, например как ингибиторы Р-гликопротеинов [34], инсектициды [35] или противораковые препараты [36,37]. Дифторированные циклопропаны привлекают внимание исследователей в области материаловедения, как структурный элемент новых перспективных жидких кристаллов [38,39] и полимерных материалов [40]. Богатая химическая функциональность этого фрагмента позволяет создавать на его основе умные материалы с программируемыми свойствами – например, сокращающиеся в ответ на растяжение полимеры [41]. Помимо вышеописанных применений, *гем*-дифторциклопропаны чрезвычайно полезны с синтетической точки зрения при осуществлении множества трансформаций, таких как термические перегруппировки, биомолекулярные реакции и прочие процессы, включающие в себя разнообразные карбокатионные, карбоанионные и радикальные реакции, проходящие посредством гетеролитического, гомолитического или согласованного раскрытия цикла. Вкупе с богатством изученных и применяемых трансформаций, высокая доступность *гем*-дифторциклопропанов делает синтетические методы, основанные на превращениях этих синтонов перспективной альтернативой в синтезе фторированных соединений методам прямого фторирования.

Методы получения *гем*-дифторциклопропанов и их реакционная способность рассмотрены в обзоре Долбиера [42] 2003 года, посвященном синтезу и свойствам фторированных циклопропанов. Кроме того методы синтеза дифторциклопропанов описаны в обзоре Федорински по *гем*-дигалоциклопропанам [43]. Существует также несколько обзоров посвященных химии дифторкарбена, в которых рассматривается применение дифторкарбена в синтезе дифторциклопропанов [44,45]. К настоящему моменту появилось много новых

работ, разнообразивших инструментарий методов и подходов к получению таких соединений, а также расширивших область их синтетического применения. Целью настоящего обзора является актуализация информации по методам синтеза и трансформациям *гем*-дифторциклопропанов, а также анализ, систематизация и классификация синтетических превращений фторированных циклопропанов.

2. Синтез геминальных дифторциклопропанов

Исторически первым примером направленного синтеза *гем*-дифторзамещенных циклопропанов стал осуществленный в 1955 г. [46] синтез 1,1-дифтор-2,3-диметилциклопропана при взаимодействии цинка с 1,3-дибромо-2-метил-2,2-дифтор-бутаном в 1-пропаноле (схема 1).

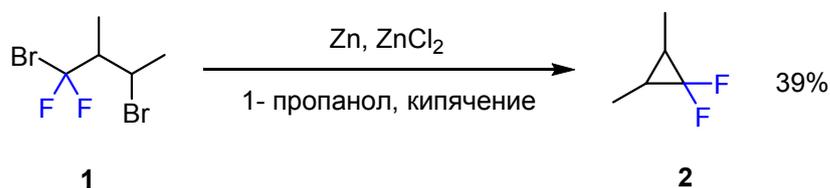


Схема 1

С развитием химии карбенов, и, в частности, дифторкарбенов, подавляющее большинство синтетических подходов к получению фторированных циклопропанов развивалось на основе использования стратегии [2+1]-циклоприсоединения фторированных карбенов по двойным связям алкенов или присоединения метиленового карбена к фторированным алкенам.

2.1 Методы, использующие дифторкарбен

Методы, основанные на [2+1]-циклоприсоединении дифторкарбена, остаются на текущий момент наиболее удобным, подробно разработанным и эффективным инструментом создания дифторциклопропанового структурного мотива. Недавний впечатляющий прогресс этой области был обусловлен интенсивным развитием химии дифторкарбена и, в частности, появлением современных реагентов для его генерации, в том числе позволивших заменить использовавшиеся ранее озон-разрушающие реагенты, регулирующиеся согласно Монреальскому Договору. Механизм генерации зависит от реагента, используемого в качестве источника дифторкарбена, и обычно связан с атакой реагента нуклеофилами, такими как галогенид-, гидроксид- анион, и др., либо с депротонированием в присутствии основания. Некоторые реагенты не требуют нуклеофильных либо основных инициаторов, высвобождая дифторкарбен в процессе термоллиза [44]. Однако, не все системы равно хороши для их использования в реакциях [2+1] циклоприсоединения. Благодаря совокупному

разнонаправленному влиянию –I эффекта атомов фторов и их существенного +M эффекта дифторкарбен является лишь умеренно электрофильной частицей. Замещение атомами фтора приводит к тому, что он оказывается менее реакционноспособным по сравнению с другими моно- и дигалогензамещенными карбенами [45]. Поэтому, в реакциях [2+1] циклоприсоединения он наиболее активен по отношению к электронодонорным субстратам, тогда как для реакции с большинством прочих непредельных соединений (даже таких умеренно электронодефицитных, как 1-октен или циклогексен) чаще всего требуется повышенная температура ($>80^{\circ}\text{C}$), чтобы преодолеть значительный энергетический барьер.

2.1.1 Первое поколение :CF₂-реагентов

Низкая реакционная способность дифторкарбена накладывает ограничения на методы его генерации, подходящие для использования в реакциях дифторметиленирования. В присутствии сильных нуклеофильных оснований дифторкарбен может эффективно ими захватываться, что будет конкурировать с желаемым [2+1] циклоприсоединением. Так, например, дегидрогалогенирование хлордифторметана или бромдифторметана алкоксидами или алкил-литием в присутствии алкенов приводило к весьма низким выходам желаемых дифторциклопропанов, благодаря чрезвычайно легкому взаимодействию оснований с дифторкарбеном [47,48]. Немного более удовлетворительные результаты дает использование метода Буддруса [49], в котором ClCF₂H депротонируется галогидрин-анионом, который, в свою очередь, образуется из оксирана в присутствии каталитических количеств солей тетраалкиламмония при автоклавировании реакционной смеси при 140°C . Дифторкарбен, генерируемый основаниями в условиях межфазного катализа (реакция Макоши, **схема 2**), может захватываться донорными алкенами, однако выходы не превышают 25-30%[50].

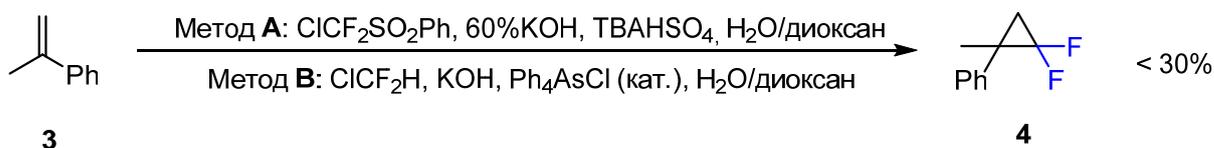


Схема 2

Хотя эти методы относительно дешевы и безопасны, в настоящее время в синтетической практике они практически не используются и имеют преимущественно историческое значение.

Принимая во внимание вышесказанное - наиболее подходящими для реакций дифторметиленирования являются условия, в которых дифторкарбен высвобождается медленно, в небольших стационарных концентрациях, при температурах выше $\sim 80^{\circ}\text{C}$ и,

предпочтительно, без использования оснований. В **таблице 1** в хронологическом порядке согласно времени их появления представлены реагенты, использовавшиеся ранее для генерации дифторкарбена.

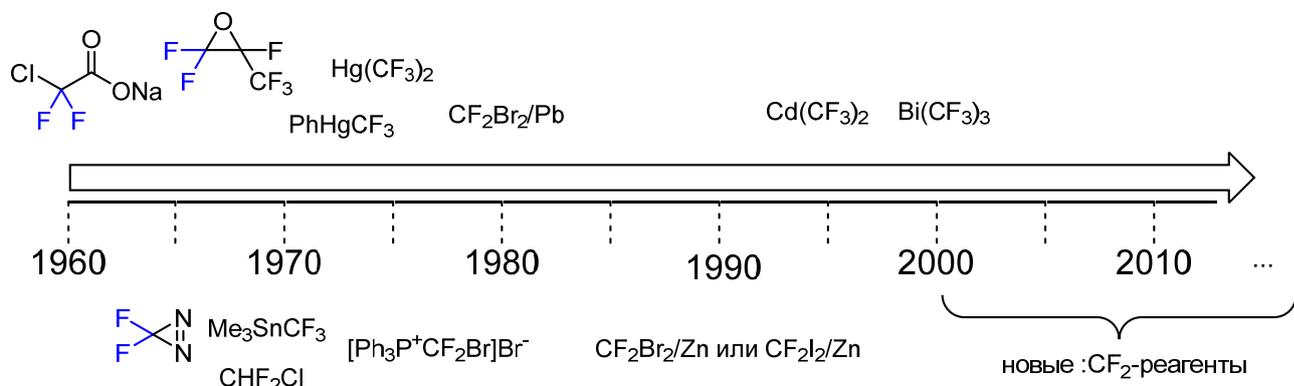
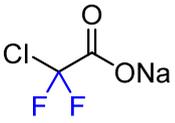
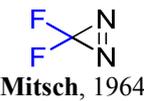
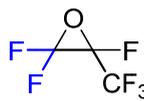


Таблица 1 исторические источники дифторкарбена.

 Haszeldine, 1960 [51]	 Mitsch, 1964 [52]	 Sargeant, 1967 [53]	Me₃SnCF₃ Seyferth, 1967 [54]
CHF₂Cl Robinson, 1965 [47]	PhHgCF₃ Seyferth, 1972 [55]	Hg(CF₃)₂ Knunyants, 1973 [56,57]	[Ph₃P⁺CF₂Br]Br⁻ Burton, 1973 [58]
CF₂Br₂/Pb Fritz, 1981 [59]	CF₂Br₂/Zn или CF₂I₂/Zn Dolbier, 1990 [60]	Cd(CF₃)₂ Eujen, 1995 [61]	Bi(CF₃)₃ Yagupolskii, 1993 [9]

Первым примером использования присоединения дифторкарбена по двойной связи алкенов, как универсального методологического подхода к синтезу дифторциклопропанов, стала публикация [51], в которой для дифторциклопропанирования алкенов использовался пиролиз хлордифторацетата натрия (ClCF₂CO₂Na) в кипящем диглиме (**схема 3**).

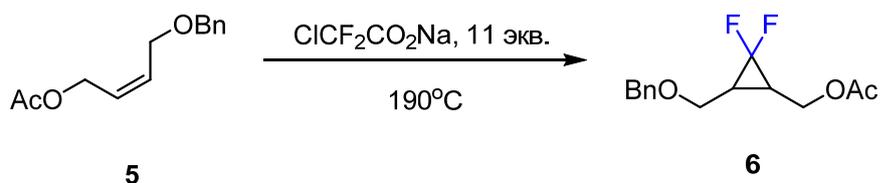


Схема 3

К недостаткам метода относится большой требуемый избыток $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (5-10 экв.) и высокая температура; к тому же хлордифторацетаты гигроскопичны. Однако метод достаточно эффективен для циклопропанирования даже сравнительно малоактивных субстратов с хорошей конверсией. При температуре $125\text{-}140^\circ\text{C}$ $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ декарбоксилируется, а образующийся ClCF_2^- анион обратимо теряет хлорид-анион и высвобождает дифторкарбен [62] (схема 4).

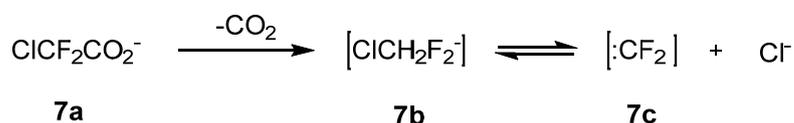


Схема 4

В некоторых случаях, хлордифторацетаты других металлов могут оказаться более эффективными [45]. До сих пор метод остается одним из самых надежных и часто применяемых для *гем*-дифторциклопропанирования различных алкенов, благодаря доступности хлордифторацетата и высокой толерантности метода к различным функциональным группам [63–68]. Метод применяется для дифторциклопропанирования производных аллиловых спиртов, стероидов, алленов, енаминов и также некоторых α,β -непредельных карбонильных соединений. Для проведения реакции подходят такие высококипящие растворители как диглим, триглим или сульфолан.

Модификация этого метода, использующая микроволновое излучение, позволяет значительно сократить время реакции и сделать этот метод более препаративно-удобным, поскольку позволяет избежать использования высококипящих растворителей [69] (схема 5).

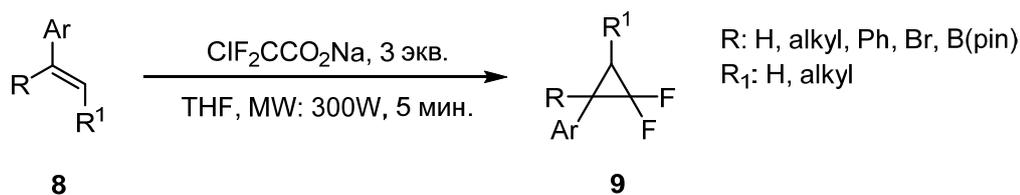
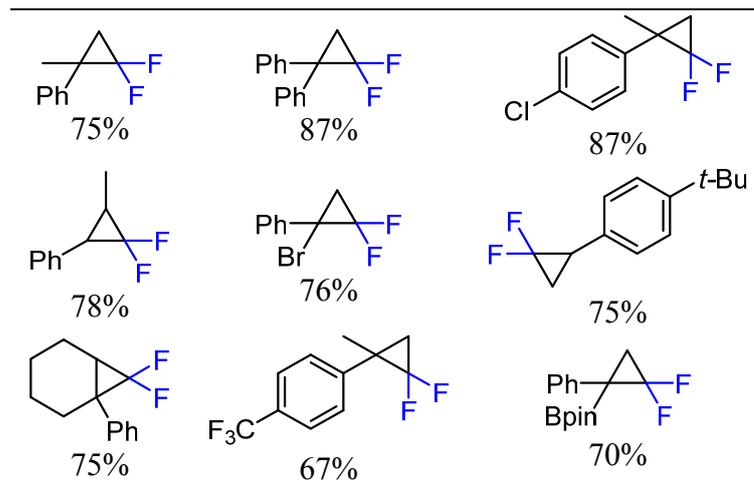


Схема 5

Таблица 2. Избранные примеры [69].



Высокая температура, необходимая для термоллиза $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$, препятствует его использованию для получения термически лабильных соединений, таких как силилокси-(дифторциклопропаны). Бромдифторацетат натрия ($\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$) может использоваться как более мягкий источник дифторкарбена: благодаря тому, что связь C-Br слабее связи C-Cl , его термоллиз протекает при сравнительно более низкой температуре, а его количество можно уменьшить [70]. Так, используя бромдифторацетат натрия можно синтезировать термически неустойчивые 1,1-дифтор-2-силилоксициклопропаны (таблица 3, пример №4), которые в случае использования $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ претерпевают разложение.

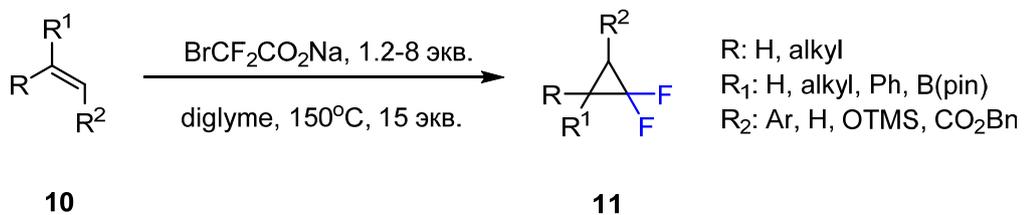
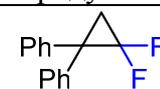
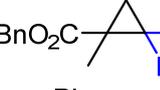
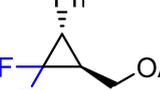
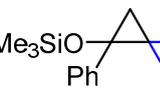
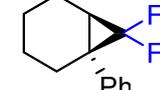
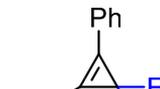


Схема 6

Таблица 3 Избранные примеры дифторциклопропанирования с использованием $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$.

№	Продукт 11	Экв. $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$	Выход, %
1		2	99
2		2	84
3		8	73
4		1.5	54
5		3	80
6		4	80

Реагент Сейферта, фенил(трифторметил)ртуть (PhHgCF_3), был одной из лучших альтернатив $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ в качестве источника $:\text{CF}_2$. PhHgCF_3 можно было использовать в сравнительно небольшом избытке, и широкий спектр алкенов, в том числе, например, 1-октен (схема 7), вступали с ним в реакцию, давая соответствующие продукты [2+1] циклоприсоединения с хорошими выходами, а метод толерантен к практически любым функциональным группам [71]. В настоящее время реагент Сейферта практически не используется, несмотря на свою высокую реакционную способность – высокая токсичность, малая коммерческая доступность, трудность получения делают его применение неоправданным.

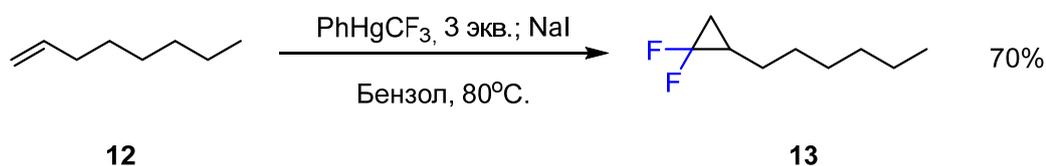


Схема 7

В оригинальной публикации, посвященной PhHgCF_3 [55], используется избыток алкена, как менее ценного субстрата, а полная конверсия реагента, как дорогого и токсичного более приоритетна, чем конверсия алкена (схема 8).

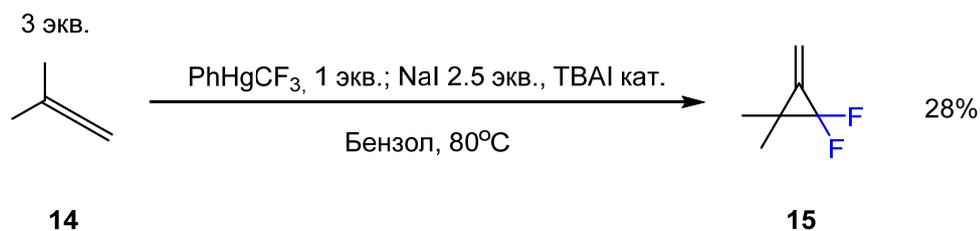


Схема 8 [72]

Кроме реагента Сейферта источниками дифторкарбена могут служить и другие металлоорганические соединения, в которых металл связан с трифторметильной группой. К такого типа реагентам относятся триметил(трифторметил)станнан Me₃SnCF₃ [73], трийодид трифторметилгермания CF₃GeI₃ [74], йодид трифторметил(тетракарбонил)железа Fe(CO)₄CF₃I [75], трифторметилтрифторсилан CF₃SiF₃ [76], трис(трифторметил)арсин As(CF₃)₃ [77], трис(трифторметил)дифторфосфоран (CF₃)₃PF₂ [78], и др. Обычно такие реагенты используются в условиях пиролиза при достаточно высоких температурах (100-200°C) [79,80], (схема 9)

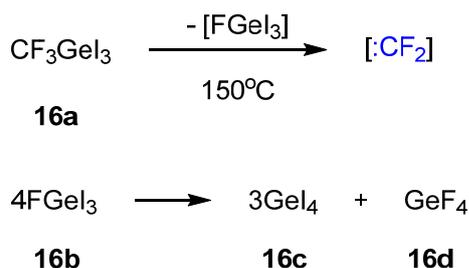


Схема 9

Также возможна генерация :CF₂ при действии иодида натрия (схема 10) [54]

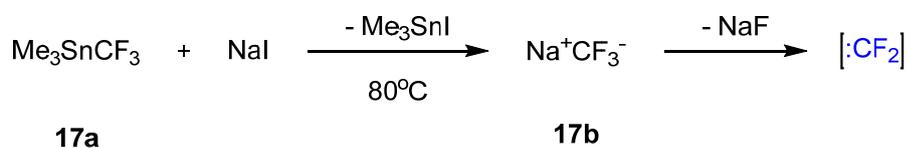


Схема 10

Однако, некоторые трифторметил-замещенные металлоорганические соединения могут претерпевать разложение при гораздо более низких температурах. Бис(трифторметил)кадмий количественно разлагается в неполярных некоординирующих растворителях, таких как хлороформ или дихлорметан, уже при -5°C, и в присутствии алкенов осуществляется их дифторциклопропанирование, и элиминирование CdF₂ [61]. С малоактивными алкенами, такими как аллилбромид, происходит димеризация дифторкарбена. Этот побочный процесс

характерен и для других металлоорганических источников дифторкарбена, вступающих в реакцию при более высоких температурах.

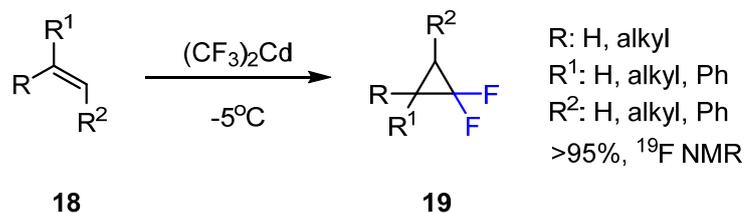


Схема 11

(CF₃)₂Cd получают взаимодействием диметилкадмия с CF₃I при -40°C. Реагент является влаго- и воздухочувствительным, а его растворы большой концентрации взрывоопасны, поэтому его применение сильно ограничено.

Кислоты Льюиса могут выступать катализатором разложения CF₃-замещенных элементоорганических соединений. Так, (CF₃)₃Bi при взаимодействии с AlCl₃ при -20°C высвобождает дифторкарбен, который может далее присоединяться к неактивированным алкенам с удовлетворительными выходами [81] (схема 12, таблица 4)

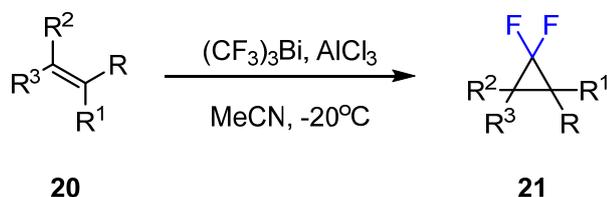
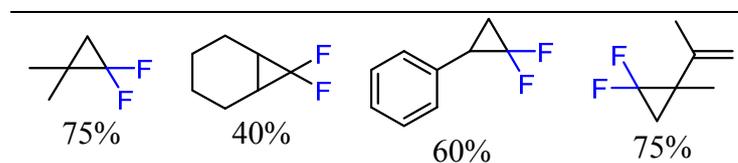


Схема 12

Таблица 4



В целом, высокая токсичность, сложность в использовании и получении, коммерческая недоступность, влаго- и воздухочувствительность а также пирофорность этих металлоорганических реагентов заставляют искать им более удобные для лабораторного использования альтернативы.

Еще одним широко применявшимся ранее :CF₂-реагентом, который оказался достаточно эффективным, чтобы реагировать с неактивированными субстратами является

гексафторпропиленоксид (HFPO) [53] (**схема 13**). HFPO претерпевает пиролиз и служит газообразным источником дифторкарбена при температурах $>180^{\circ}\text{C}$. Поскольку HFPO – газ, а его применение требует высоких температур и давления, то оно сопряжено с рядом технических сложностей, таких как необходимость проведения превращения в автоклаве или специализированной лабораторной посуде.

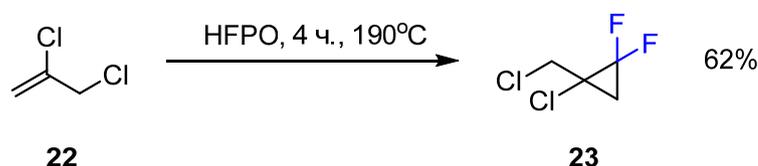


Схема 13

Несмотря на ограничения метода, к нему прибегали для дифторциклопропанирования сложных субстратов. HFPO использовался для получения перфторалкил-циклопропанов [82].

До 2000 года было также опубликовано некоторое количество работ, предложивших мягкие системы для генерации дифторкарбена, которые можно использовать при комнатной температуре [58,60,83]. Впрочем, их эффективность в реакции дифторциклопропанирования неактивированных алкенов осталась невысокой, что утвердило в научном сообществе консенсус, согласно которому любой дифторкарбеновый реагент обязан быть способным генерировать $:\text{CF}_2$ при температурах выше 80°C , чтобы его можно было эффективно использовать для дифторциклопропанирования.

Принимая во внимание недостатки вышеперечисленных методов, можно заключить, что существовал большой запрос на поиск новых дифторкарбеновых реагентов, которые позволяли бы осуществлять присоединение дифторкарбена с хорошими выходами к неактивированным субстратам. Кроме того, присоединение дифторкарбена к высокоэлектроноацепторным алкенам, таким как акриловые эфиры вообще не было описано до работ Чена и Долбиера [84].

2.1.2 Новое поколение :CF₂-реагентов

Таблица 5

Haszeldine, 1960 [51]	Burton, 1976 [85]	Chen, 1989 [86]	Chen, 1986 [87]	Chen, 2000 [84]	Amii, 2010 [70]
Hu, 2011 [88]	Hu, 2011 [88]	Hu, 2011 [89]	Hu, 2006 [90]	Hu, 2007 [91]	Zafrani & Segall, 2009 [92]
Hu, 2009 [93]	Hu, 2011 [94]	Hartwig, 2013 [95]	Dolbier, 2013 [96]	Xiao, 2013 [97]	Shibata, 2012 [98]

2.1.3 Реагенты с общей формулой FSO₂CF₂CO₂X, где X = H, TMS, Me

Новая эра в развитии химии дифторкарбена и *гем*-дифторциклопропанов началась в 2000 г., когда исследовательские группы Долбиера и Чена сообщили о первом применении триметилсилил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (TFDA) в качестве реагента для дифторциклопропанирования [84]. К достоинствам дифторциклопропанирования с использованием TFDA относятся практически нейтральные условия, низкая температура, широкий круг субстратов и высокая эффективность [99–104] (схема 14, таблица 6). TFDA высвобождает дифторкарбен в присутствии каталитических количеств фторид-аниона, выделяя CO₂ и SO₂ в качестве побочных продуктов. Его получают по реакции TMSCl с дифтор(фторсульфонил)уксусной кислотой (выход реакции 78%), поэтому готовый реагент может содержать в себе следы дифтор(фторсульфонил)уксусной кислоты, что нужно учитывать при работе с субстратами, чувствительными к кислотам. Поэтому в таких случаях критически важно чтобы TFDA был высокой чистоты. [99] Существенным недостатком, в свою очередь, является высокая подверженность гидролизу, что осложняет хранение реагента и его использование.

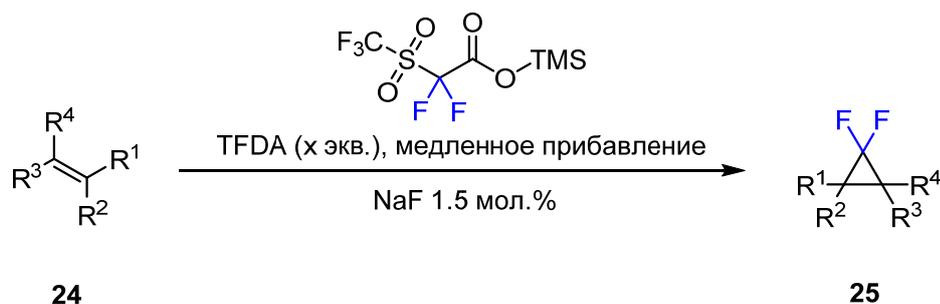


Схема 14

Таблица 6 Избранные примеры дифторциклопропанирования с использованием TFDA.

<p>$\text{n-BuO}_2\text{C}$</p> <p>X = 1.5 105°C, 73%</p>	<p>Et Me Ts H</p> <p>X = 2, ксилол 120°C, 80%</p>	<p>X = 2, толуол 105°C, 45%</p>
<p>Me Ph</p> <p>X = 2, толуол 115°C, 91%</p>	<p>CO₂Et Ph</p> <p>X = 2, толуол 115°C, 67%</p>	<p>BzOH₂C</p> <p>X = 2, без растворителя 105°C, 78%</p>
<p>OBz</p> <p>X = 1.5, без растворителя 105°C, 65% Z/E = 1:5</p>	<p>C₅H₁₁ AcO C₅H₁₁</p> <p>X = 1.5 105°C, 73%</p>	<p>Ph</p> <p>X = 3, диглим 120°C, 68%</p>

Метод позволил впервые синтезировать *гем*-дифторциклопропаны с хорошими выходами даже из таких сложных субстратов, как акриловые эфиры (схема 15).

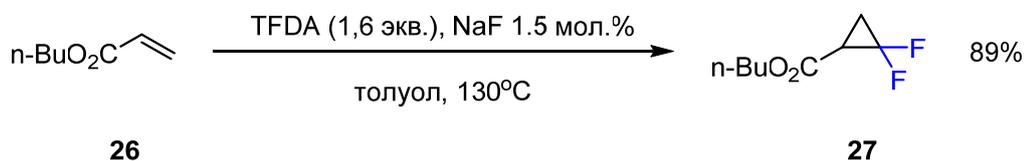


Схема 15

В сравнении с методами дифторциклопропанирования, использующими хлордифторацетаты щелочных металлов TFDA позволяет получать желаемые аддукты с значительно более высокими выходами, хотя простота использования и дешевизна

$\text{ClF}_2\text{CCO}_2\text{Na}$ до сих пор в отдельных случаях склоняет чашу весов в пользу использования последнего.

Позднее было обнаружено, что в определенных условиях (большие концентрации и высокая температура) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$) проявляет схожую с TFDA активность, хотя реакции с его использованием и занимают значительно больше времени (2-3 дня). С другой стороны, $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ более удобен в обращении, безопаснее и дешевле чем TFDA, что делает его перспективной альтернативой[105].

2.1.4 Кремниевые реагенты с общей формулой TMSCF_2X , $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

В 2011 г. в исследовательской группе Ху был разработан новый дифторкарбеновый реагент – хлор(диформетил)триметилсилан (TMSCF_2Cl), и предложена методология активации связи C-Si галогенид-анионами [88]. Метод оказался чрезвычайно удобен для осуществления [2+1] циклоприсоединения, что было продемонстрировано на серии реакций с алкинами и алкенами.

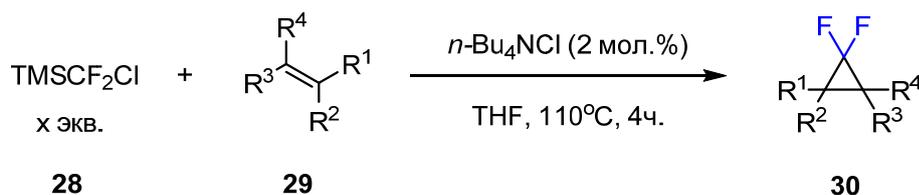
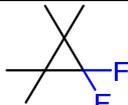
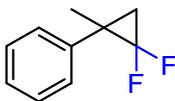
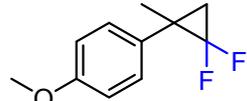
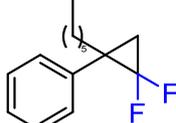
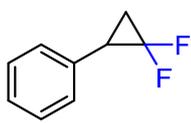
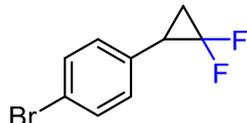
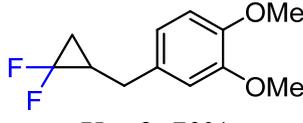
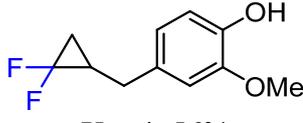
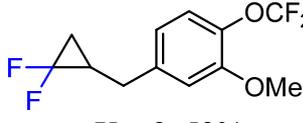


Схема 16

Таблица 7

 X = 2, 80%	 X = 3, 75%	 X = 3, 99%
 X = 3, 99%	 X = 3, 82%	 X = 3, 99%
 X = 3, 70%	 X = 4, 56%	 X = 3, 53%

Этот подход выгодно отличается использованием каталитических количеств активатора (тетра-*n*-бутиламмоний хлорида), мягкими и нейтральными условиями реакции. Развитием такой методологии стал способ дифторциклопропанирования, предложенный Ху/Пракашем, основанный на активации реагента Рупперта-Пракаша (TMSCF₃) [89]. Варьированием инициатора удастся гибко настраивать условия реакции для разных субстратов. Так, активация дифтор(трифенил)силикатом тетрабутиламмония (ТВАТ) протекает при -50°C-rt, что что может быть удобно для электронодонорных субстратов. Для электронодефицитных алкенов можно использовать альтернативный метод активации иодидом натрия, которая осуществляется в диапазоне температур от 65 до 110°C (схема 17, таблица 8).

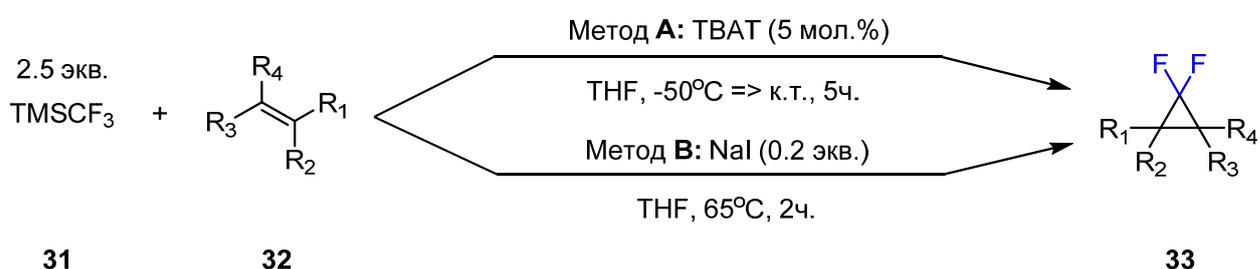
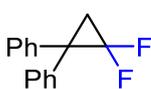
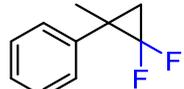
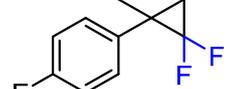
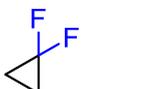
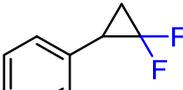
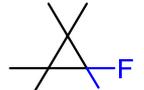
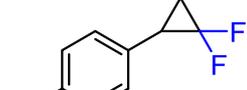
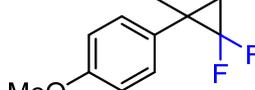
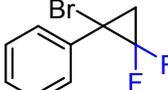
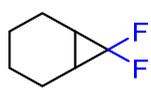
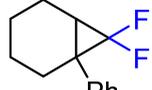
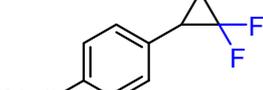
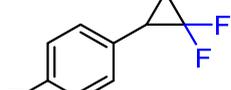
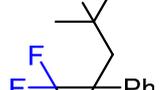


Схема 17

Таблица 8

 82% ^a 85% ^b	 83% ^a 85% ^b	 82% ^a 85% ^b	 79% ^a 88% ^b	 90% ^b
 20% ^a 81% ^b	 80% ^a 82% ^b	 26% ^a 83% ^b	 94% ^b	 0% ^a 78% ^b
 10% ^a 83% ^b	 83% ^a 82% ^b	 80% ^a 82% ^b	 23% ^a 78% ^b	 78% ^a 83% ^b

^aиспользовался метод А. ^bиспользовался метод В.

С момента опубликования первой работы, демонстрирующей использование реагента Рупперта-Пракаша для дифторциклопропанирования алкенов, было опубликовано несколько работ, расширяющих спектр применения и варьирующих параметры метода [106,107]. Было показано, что описанный выше подход к дифторциклопропанированию с использованием

TMSCF₃ может быть реализован в проточном реакторе [108] (схема 18). Возможность проведения такого рода реакций в проточных реакторах открывает путь к легкому и безопасному масштабированию, а сам процесс характеризуется атом-экономичностью и высокой скоростью протекания реакции, что является преимуществом для промышленных и лабораторных полупромышленных производств.

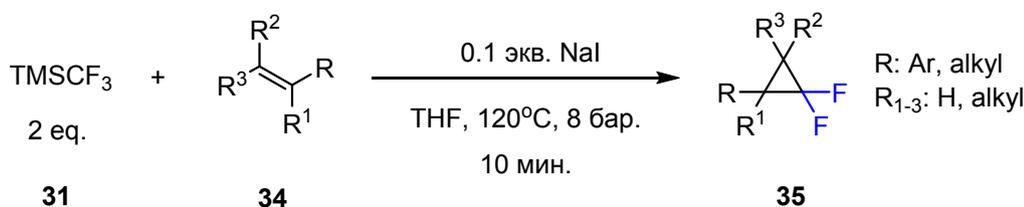


Схема 18

Позднее было показано, что TMSCF₃ в условиях Пракаша способен дифторциклопропанировать неактивированные алкены, имеющие функциональные заместители, такие как амины, простые и сложные эфиры, нитрилы и кетали [109]. Амины сами по себе несовместимы с реакцией дифторциклопропанирования, в отличие от карбаматов, следовательно, желаемое превращение можно реализовать с использованием защитных групп [110] (схема 19).

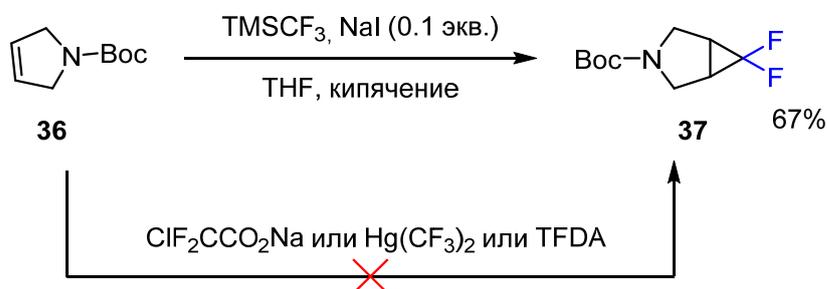


Схема 19

В то время как, неактивированные карбаматы, например, **36**, не получалось ранее дифторциклопропанировать, используя такие распространенные реагенты, как ClF₂CCO₂Na, Hg(CF₃)₂ или TFDA. Тем не менее, некоторые субстраты до последнего времени не удавалось ввести в реакцию, используя оригинальные условия Пракаша[89]. В частности, некоторые производные аллил- замещенных аминов (таблица 9, примеры № 2-5) не вступали в реакцию дифторциклопропанирования, давая только следы желаемых продуктов. Такое поведение может быть объяснено исходя из электрофильного характера дифторкабена, и более выгодного переходного карбокатионоидного состояния для *гем*-, три- и тетразамещенных алкенов, и менее выгодного – для моно-замещенных [111]. С такими малоактивными

субстратами приобретает большее значение побочный процесс разложения TMSCF_3 , (схема 20) дающий сложную смесь продуктов, преимущественно состоящую из тетрафторэтилена, гексафторциклопропана и TMSF .

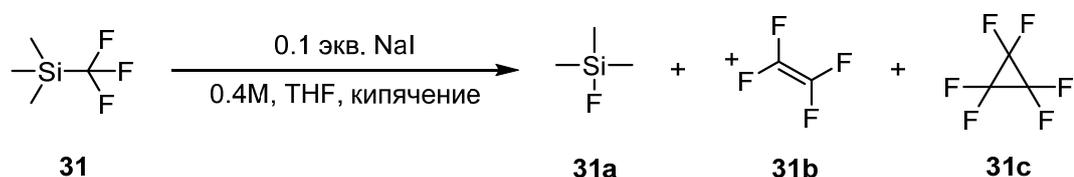


Схема 20

Чтобы ввести в реакцию моно- и 1,2-дизамещенные алкены с хорошей конверсией необходимо медленное добавление TMSCF_3 к реакционной смеси. Эта модификация метода легко масштабируема, и в целом делает возможным получение вторичных аминов, имеющих *гем*-дифтор содержащий заместитель, которые востребованы как синтетические блоки для медицинской химии (схема 21, таблица 9).

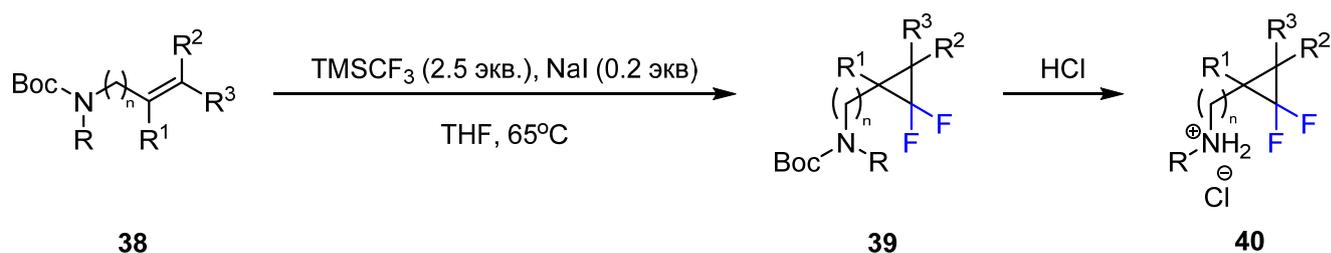


Схема 21

Таблица 9

№	Вос-производное	Выход 39 , %
1		-, (91 ^б)
2		50 ^а , (следы ^б)
3		81 ^а , (следы ^б)
4		81 ^а , (следы ^б)
5		76 ^а , (следы ^б)

^аМетод **A**: медленное добавление TMSCF_3 . ^бМетод **B**: весь TMSCF_3 добавлен сразу.

(Бромодифторметил)триметилсилан (TMSCF₂Br) является одним из самых перспективных дифторкарбеновых реагентов. Он был впервые предложен в группе Ху [88], как более синтетически доступная альтернатива TMSCF₂Cl (схема 22, таблица 10). Так же как и в случае реагента Рупперта-Пракаша, для активации TMSCF₂Br требуется каталитическое количество тетрабутиламмоний бромида (TBAB) [112]. TMSCF₂Br достаточно активен, чтобы вступать в реакцию с электронодефицитными алкенами, такими как бензилакрилат.

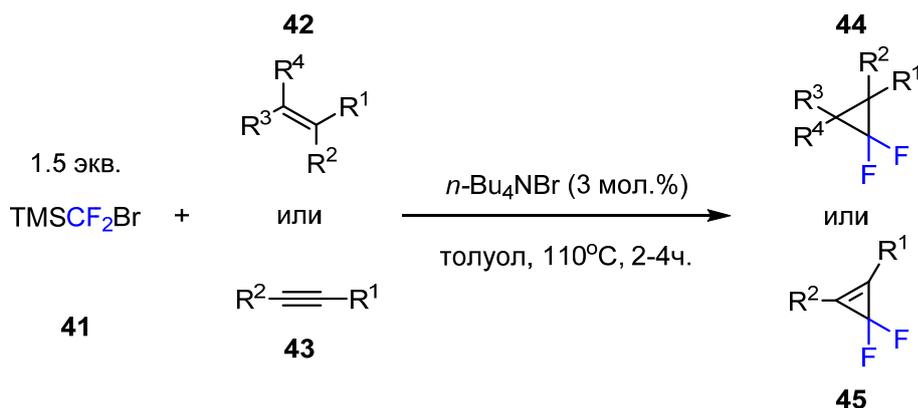
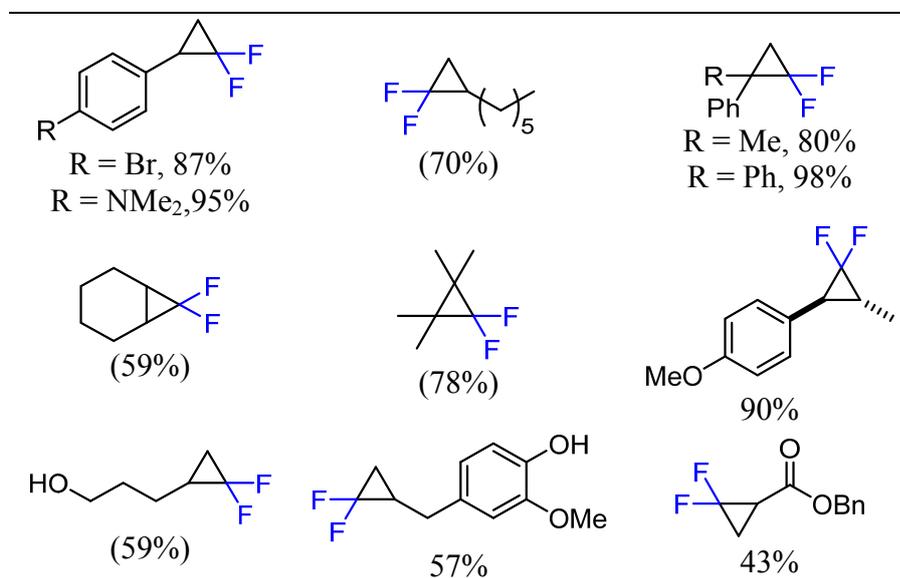


Схема 22

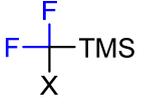
Таблица 10



Хотя реагент Рупперта-Пракаша отличается самой высокой доступностью из кремниевых дифторкарбеновых реагентов, он наименее реакционноспособен по сравнению с остальными, и может требовать сравнительно жестких условий для активации [113]. TMSCF₂Br также весьма широко доступен, поскольку его возможно получать в

препаративных количествах восстановлением TMSCF_3 , с последующим бромированием TMSCF_2H взаимодействием с NBS или системой $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ [114] (схема23).

Таблица 11

	X	Реакционная способность	Доступность
46			
а	F	*	****
б	Cl	**	**
в	Br	***	***
г	I	****	*

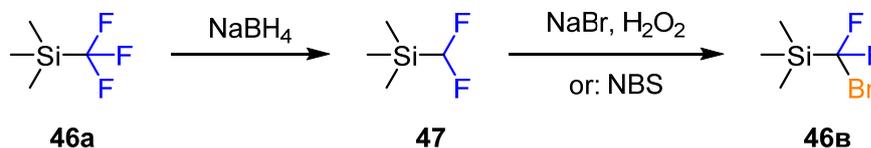


Схема 23 Сравнение кремниевых реагентов

Однако TMSCF_2Br значительно более активен в силу меньшей прочности связи C-Br (см. **таблица 11**), и его использование часто более удобно и оправдано. Было предложено множество систем генерации дифторкарбена из TMSCF_2Br в разных условиях, что делает его применение очень гибким. Так, кроме бромид-аниона в качестве прочих активаторов TMSCF_2Br допустимо использование таких слабоосновных, мягких активаторов, как гексаметилфосфотриамид (HMPA), N,N-диметилпропиленмочевина (DMPU) или ацетат-анион. HMPA является очень слабым основанием, и способен активировать TMSCF_2Br при температурах $-10 - 0^\circ\text{C}$, что, предположительно, является наиболее мягким способом генерации дифторкарбена [115].

2.1.5 Другие современные $:\text{CF}_2$ реагенты и методы

Дифторкарбен сравнительно легко взаимодействует с различными нуклеофилами, а ассоциация с ними может быть обратимой. Так, взаимодействие с нейтральными нуклеофилами приводит к образованию илидов, которые могут диссоциировать на исходные нуклеофил и дифторкарбен. Дифторметилфосфониевые илиды ($\text{R}_3\text{P}=\text{CF}_2$) могут образовываться в результате трансформации дифторированных фосфониевых солей, таких например, как бромодифторметилфосфоний бромид [58], или в результате прямого взаимодействия $:\text{CF}_2$ *in situ* с R_3P [116–118]. Благодаря довольно низкому энергетическому

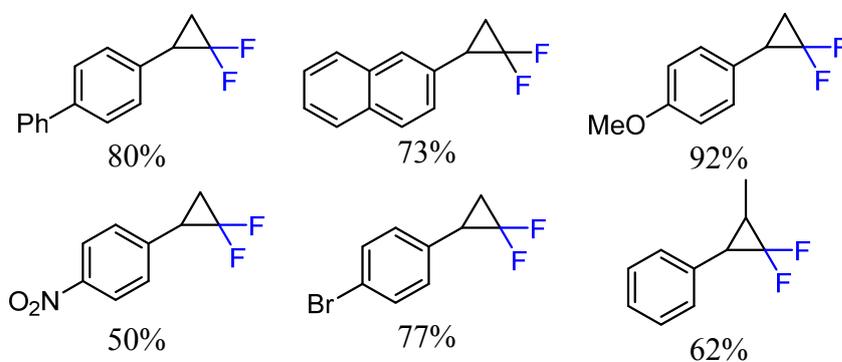
барьеру диссоциации таких илидов [97], предшествующие им дифторированные фосфониевые соли возможно использовать как источники дифторкарбена [119].

Недавно группе Цзяо удалось выделить в индивидуальном состоянии дифторметиленфосфобетайн $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ (PDFA) [120]. PDFA, как было показано, является надежным и удобным источником дифторметиленилида, который образуется при его термическом декарбосилировании. Ими же было обнаружено, что генерация илида в неполярных растворителях, таких как *n*-ксилол существенно смещает равновесие в сторону диссоциации илида на дифторкарбен и фосфин [97]. Взаимодействие PDFA с алкенами в неполярных растворителях позволяет получать *гем*-дифторциклопропаны с хорошими выходами (схема 24, таблица 12).



Схема 24

Таблица 12



В целом, PDFA является удобным $:\text{CF}_2$ реагентом благодаря тому, что позволяет проводить реакции в нейтральных условиях и не требует дополнительной активации, кроме температуры.

Важной нерешенной проблемой остается невозможность ввести в реакцию дифторциклопропанирования сильно электронодефицитные алкены с хорошими выходами. Комплексы переходных металлов с дифторкарбеном $\text{L}_n\text{M}=\text{CF}_2$ являются многообещающими интермедиатами для реакций [2+1] циклоприсоединения. Ассоциация дифторкарбена с переходными металлами дает более нуклеофильную частицу по сравнению со

свободным :CF_2 , что облегчает трансфер CF_2 фрагмента на электронодефицитные алкены [121]. Хотя синтез комплексов переходных металлов и дифторкарбена описан в литературе [122–124], их синтетическое применение встречалось до последнего времени гораздо реже [125].

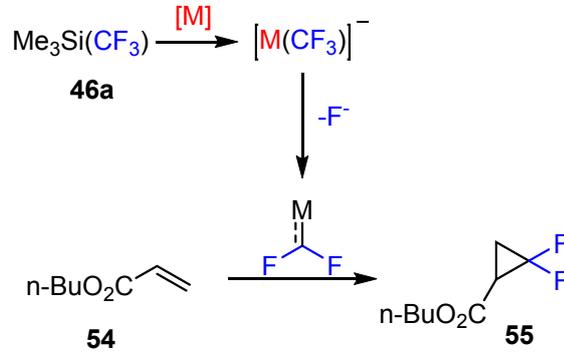


Схема 25

Трифторметил- $\text{Co}(\text{III})$ -тетрафенилпорфирилаты могут служить интермедиатами-переносчиками дифторкарбена: будучи восстановлены до $\text{Co}(\text{II})$ такие комплексы теряют F^- анион, после чего становится возможным их взаимодействие с алкеном. Каталитический трансфер :CF_2 из TMSCF_3 на *n*-бутилакрилат становится возможен при использовании тетрафенилпорфирилата кобальта (II) в присутствии NaI .

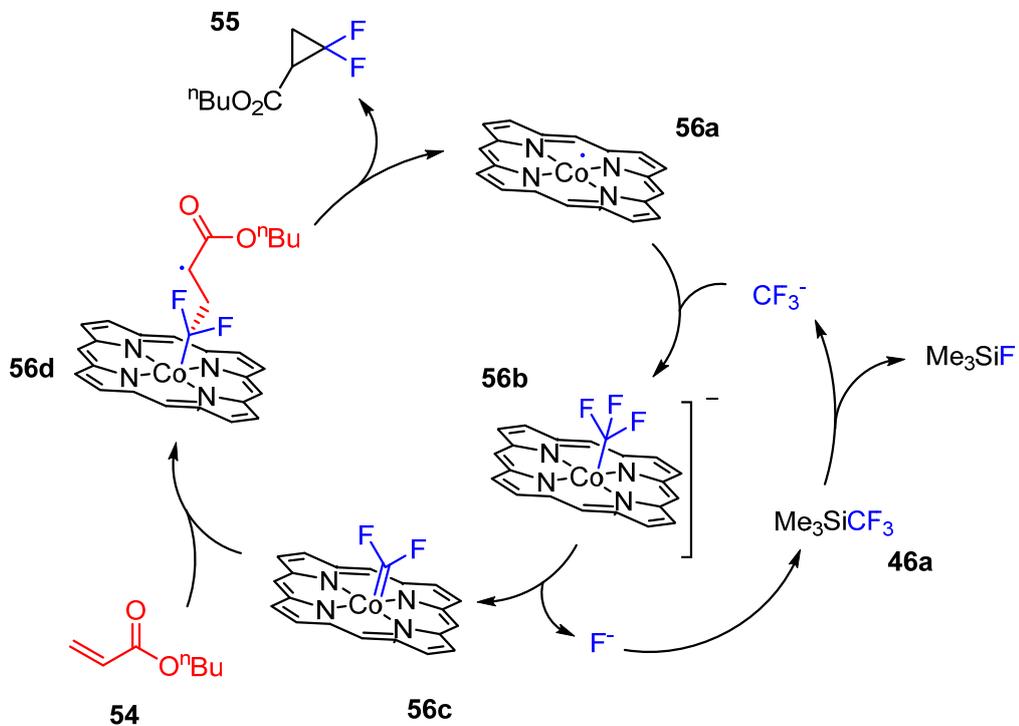


Схема 26

Первым примером реакции дифторциклопропанирования, катализируемой комплексами переходных металлов стал процесс присоединения дифторкарбена к силил диеноловым эфирам с участием NHC-комплексов никеля, обнаруженный Ичикавой с сотр. [126].

На модельной реакции дифторциклопропанирования TBS-енолята **57** использование Ni комплексов с донорными NHC лигандами позволило увеличить выход продукта циклопропанирования до 73% (схема 27), что является существенным улучшением по сравнению с опытом сравнения, в котором енолят вводили в реакцию с TFDA в присутствии 5 мол.% KF при 100°C без добавления никелевого катализатора **59**.

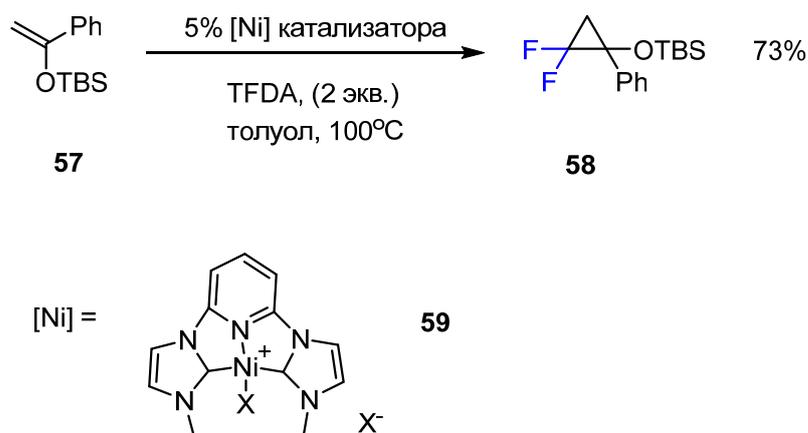


Схема 27

Чтобы исключить возможность того, что NHC лиганд служит катализатором разложения TFDA, была исследована реакция енолята **57** с TFDA в присутствии соответствующего дибромида бис(имидазолия) и карбоната калия. В этом случае продукта циклопропанирования было обнаружено лишь 45%, в связи с чем можно предполагать, что реакция действительно ускоряется в присутствии комплекса никеля. Предполагаемый авторами механизм включает образование дифторкарбенового комплекса $[\text{LNi}=\text{CF}_2]^{2+}$, наличие которого подтверждено обнаружением продукта его аминолита $[\text{LNi}=\text{C}=\text{N}(\text{2,6-диметилфенил})]^{2+}$ методом HRMS.

2.2 Присоединение карбена к 1,1-дифторалкенам

[2+1] Циклоприсоединение $:CH_2$ карбена по двойной связи 1,1-дифторалкенов представляет собой еще один альтернативный синтетический подход к получению *гем*-дифторциклопропанов. Благодаря тому, что $-I$ эффект атомов фтора компенсируется значительным $+M$ эффектом, 1,1-дифторированные алкены мало отличаются от незамещенных алкенов по способности вступать в реакции циклопропанирования. Первым примером применения такого подхода была работа [127], в которой был осуществлен синтез 1,1-дифторциклопропана из 1,1-дифторэтилена и диазометана, однако выход целевого продукта был низким. Впоследствии такой метод успешно применялся для циклопропанирования, например, этил-3,3-дифтор-2-фенилакрилата:

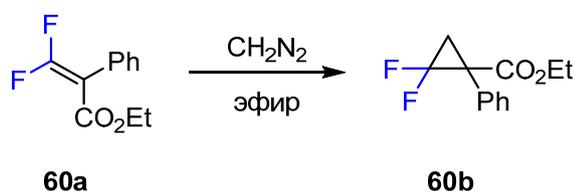


Схема 28 [128,129]

Присоединение карбена по двойной связи 1,1-дифторалкенов может быть как межмолекулярным, так и внутримолекулярным процессом [130].

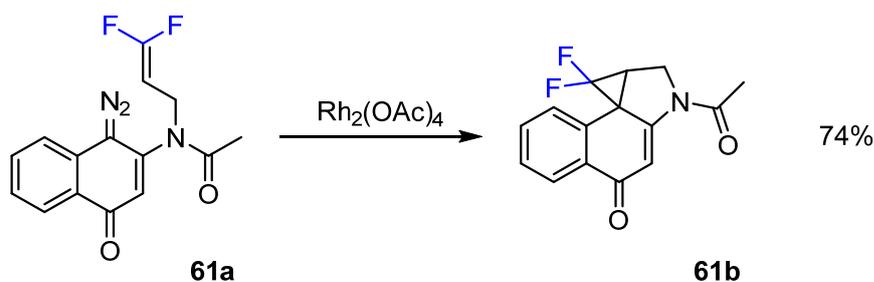


Схема 29

2.3 Некарбеновые методы

Хотя подходы к синтезу дифторциклопропанов с использованием дифторкарбена составляют большинство доступных методов создания дифторциклопропанового фрагмента, в последнее время было приложено много усилий для развития *не*-карбеновых способов синтеза дифторциклопропанов. Так, Тагучи с соавторами [131–133] разработал примечательный тандемный процесс присоединения по Михаэлю к 4-бromo-4,4-дифторкротонатам с последующей внутримолекулярной циклизацией дифторциклопропанового фрагмента [131]. Реакция характеризуется высокой регио- и *транс*-стереоселективностью (схема 30).

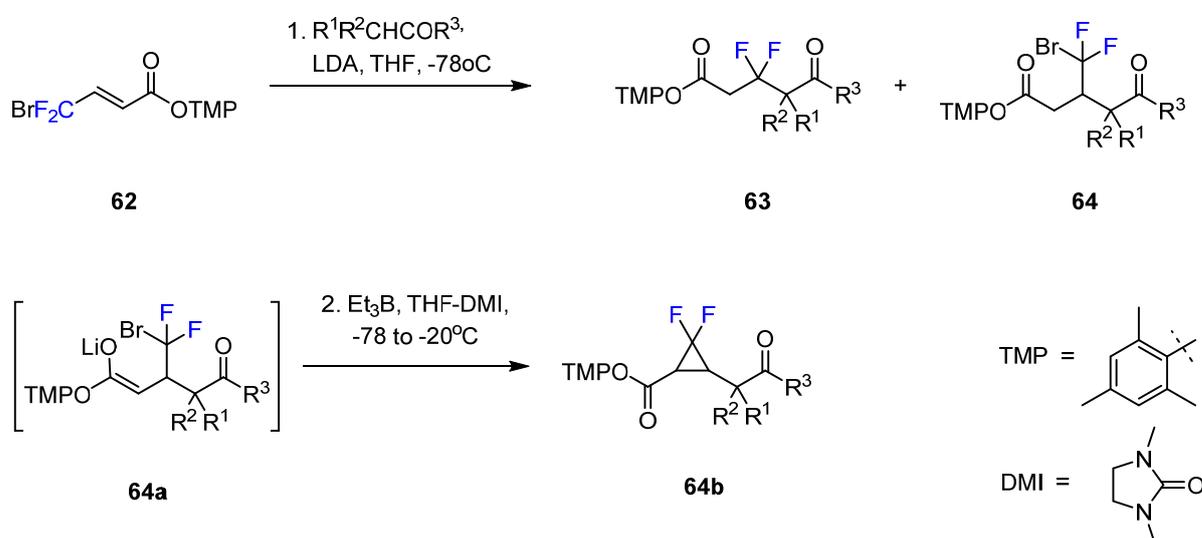


Схема 30

Таблица 13. $\text{Et}_3\text{B}\text{-O}_2$ катализируемая реакция циклопропанирования.

№	Донор Михаэля	Выход 63 , %	Выход 64 , %
1	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{TMP}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{TMP}$)	47 (48)	18(17)
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{TMP}$	73	8
3	$\text{CH}_3\text{CONMe}_2$	51	23
4		75	3
5	$\text{CH}_3\text{CO}_2t\text{-Bu}$	71	7

В ходе стадии внутримолекулярной циклизации система $\text{Et}_3\text{B}\text{-O}_2$ необходима в качестве радикального инициатора для расщепления связи $\text{CF}_2\text{-Br}$ промежуточного продукта

присоединения по Михаэлю. Основным побочным продуктом остается простой нециклизованный продукт присоединения по Михаэлю (схема 30, таблица 13).

Если в качестве донора Михаэля использовать малонат-анион, то циклизация происходит при углеродном атоме малоната, и вторая стадия процесса с участием Et_3B не требуется [133] (схема 31).

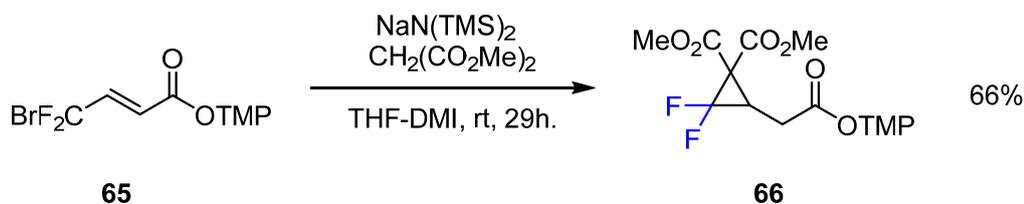


Схема 31

При использовании 4-бromo-4,4-дифторкротонамидов вместо TMP-эфиров циклизация проходит также без необходимости присутствия Et_3B [132], а применение хиральных амидов Эванса [134] дает возможность реализовывать энантиоселективные варианты реакции (схема 32).

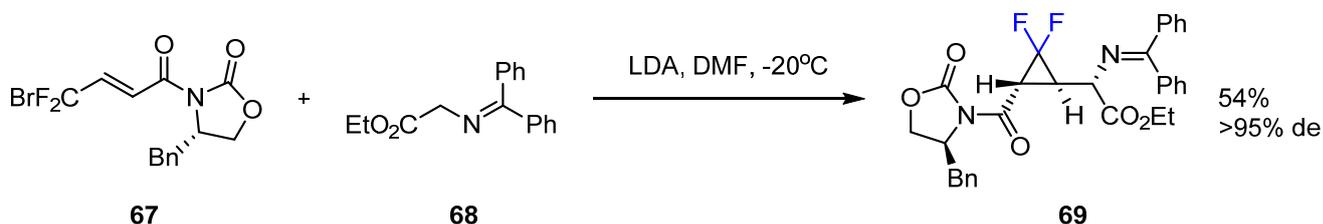


Схема 32

Кроме метода Тагучи, *гем*-дифторциклопропаны могут быть получены из соответствующих *гем*-дихлорциклопропанов, имеющих сильно электроноакцепторный заместитель и α -атом водорода, посредством последовательных процессов элиминирования HCl и присоединения фторид-аниона. Для осуществления превращения используют TBAF в DMF или KF/TBAHS в системе ацетонитрил/вода [135] (схема 33, таблица 14).

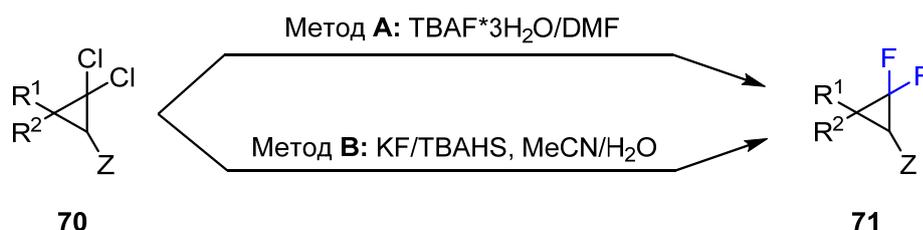


Схема 33

Таблица 14

№	R ₁	R ₂	Z	Выход, % ^а	Выход, % ^б
1	H	H	<i>t</i> -BuO ₂ C	41	35
2	Me	H	<i>i</i> -PrO ₂ C	46	47
3	Me	Me	<i>i</i> -PrO ₂ C	40	-
4	H	H	PhSO ₂	43	49
5	H	H	PhCO	41	12

^аусловия А. ^бусловия В.

Не любые субстраты способны вступать в реакцию в таких условиях, а выходы обычно низки, и не превышают 50%, однако метод позволяет получать структуры сравнительно труднодоступные другими способами. В некоторых случаях, основным является продукт раскрытия цикла, а не нуклеофильного замещения [136].

3. Реакции фторированных циклопропанов

Свойства и синтетические превращения *гем*-дифторциклопропанов рассмотрены в обзорах Долбиера В.Р., Федорински М., Сонга Ц. [42,43,137]. Реакции с участием *гем*-дигалогензамещенных циклопропанов происходят с сохранением либо раскрытием циклопропанового фрагмента [130], однако наибольший интерес представляют трансформации происходящие с раскрытием цикла.

Уникальность химии фторированных циклопропанов и их производных обусловлена по большей части напряженностью структуры и поляризацией связей, которые проистекают из влияния атомов фтора на электронную структуру молекулы [138]. Различные аспекты этого влияния подробно изучены и рассмотрены в нескольких обзорах и книгах [139,140], но для понимания контекста и создания непротиворечивой классификации трансформаций дифторциклопропанов ниже будут вкратце рассмотрены ключевые особенности структуры и свойств таких соединений.

3.1 Структура и свойства.

Экспериментально посредством измерения теплот гидрирования [141] установлено, что при последовательном замещении всех атомов водорода циклопропана на атомы фтора, энергия напряжения в цикле увеличивается в среднем на 4,5-5 ккал/моль в пересчете на один атом фтора [142].

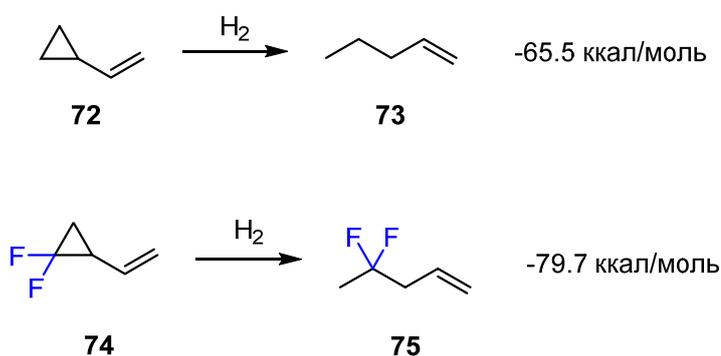
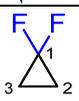


Схема 34 [141]

С учетом данных по энтальпии сгорания и гидрирования для *гем*-дифторзамещенных циклопропанов [143] увеличение энергии напряжения цикла за счет 1,1-замещения на атомы фтора оценивается в 14.2 ккал/моль (схема 34).

Кроме того, F-заместитель ослабляет и удлиняет дистальную связь в циклопропане, по отношению к атому углерода, с которым связан атом фтора [144], в то время как влияние на проксимальные связи не так очевидно. В результате изучения микроволновых спектров *гем*-дифторзамещенных циклопропанов было обнаружено, что дистальная связь (C_2-C_3) значительно удлинена, в сравнении с незамещенным циклопропаном, а проксимальные (C_1-C_2 и C_1-C_3) связи слегка короче чем в циклопропане [145], вследствие чего можно было бы ожидать, что они должны быть более прочными. С другой стороны, на основании кинетических и термодинамических данных по изомеризации 2,2-дифторметиленициклопропанов было установлено, что прочность проксимальных связей ослаблена по сравнению с циклопропаном, но в гораздо меньшей степени, чем дистальной связи [146]. Экспериментальная оценка ослабления противоположной к CF_2 фрагменту связи находится в районе 9-10 ккал/моль [147–149], в то время как для прилежащих связей приводится оценка в 0-2 ккал/моль [146,150]. Такое влияние объясняется лучше всего σ -акцепторной природой F-заместителей, которые оттягивают электронную плотность с одной из двух вырожденных $1e''$ молекулярных орбиталей циклопропана, которые легче всего могут выступать в роли σ -доноров, что и проявляется в уменьшении длины C_1-C_2 и C_1-C_3 связей, и увеличении длины связи C_2-C_3 [151].

Таблица 15 расчётные параметры структуры *гем*-дифторциклопропана [152].

Циклопропан	$(C_1-C_2), \text{Å}$	$(C_2-C_3), \text{Å}$	Угол $(C_1-C_3-C_2)$	Угол $(X-C-X)$
	1.515	1.515	60	114,5
	1.477	1.550	63.3	109.6

В **таблице 15** приведены расчетные структурные данные, и, как показывает эксперимент [153], они хорошо согласуются с параметрами дифторциклопропанов, полученных методами газофазной электронной дифракции, либо изучением спектров микроволнового диапазона [145]. Благодаря избытку энергии напряжения *гем*-дифторциклопропаны легче разлагаются термически, по сравнению с незамещенными циклопропанами. Исторически первой попыткой объяснить химические свойства *гем*-дифторциклопропанов было изучение термических перегруппировок и гомолитического расщепления дистальной связи (C_2-C_3). Замещение на атомы фтора отражается в уменьшении энергии активации реакций проходящих с раскрытием цикла. Например, энергия активации термической *цис-транс* изомеризации 1,1-дифтор-2,3-диметилциклопропана на 9,7 ккал/моль меньше, чем для аналогичного нефторированного соединения [147], а в случае

винилциклопропановой перегруппировки – на 9,4 ккал/моль [154]. Предпочтительный разрыв дистальной связи может быть проиллюстрирован большей на 6 ккал/моль термодинамической стабильностью 2,2-дифторциклопропана по сравнению с 1,1-дифторциклопропаном, а также общим замечанием, что для таких электроотрицательных заместителей, как фтор, термодинамически более выгодно находиться при более замещенных атомах углерода [155].

Следовательно, в итоге, введение F-заместителей увеличивает реакционную способность, определяет региоселективность превращений, затрагивающих дифторциклопропановый фрагмент, или позволяет реализовывать новые типы реакций, характерных исключительно для химии фторированных циклопропанов.

3.2 Трансформации без раскрытия цикла

Вопрос о том, какие трансформации возможно осуществлять с функциональными заместителями *гем*-дифторциклопропанов сводится к вопросу о том, по отношению к каким условиям *гем*-дифторциклопропановый фрагмент толерантен. Несмотря на наличие большого циклического напряжения, *гем*-дифторциклопропаны достаточно стабильны кинетически [156,157], вследствие чего устойчивы в условиях большинства органических реакций и не мешают дальнейшим синтетическим превращениям других структурных фрагментов молекул. В качестве примера, можно привести следующие превращения, не затрагивающие эндоциклические связи *гем*-дифторциклопропанов:

1. Кросс-сочетания, например [158] (схема 35)

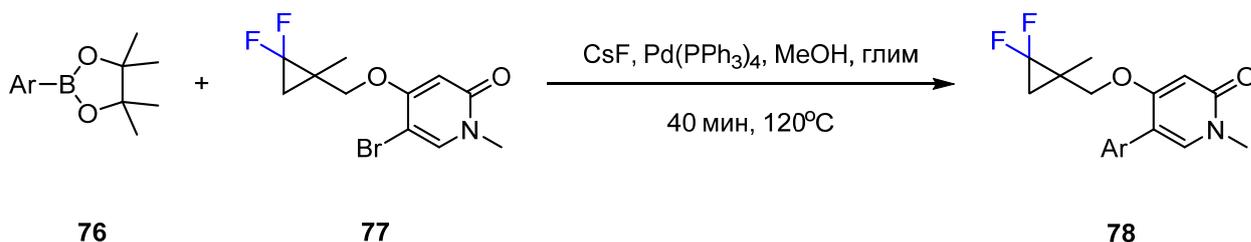


Схема 35 [159]

2. Ацилирование N-нуклеофилов циклопропил-замещенными карбоновыми кислотами и их производными [160,161] (схема 36).

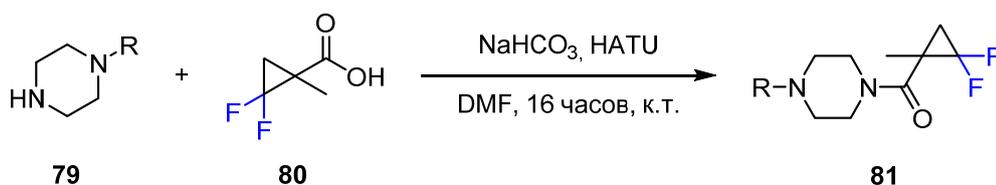


Схема 36

3. Гидролиз сложноэфирной связи и этерификация (схема 37)

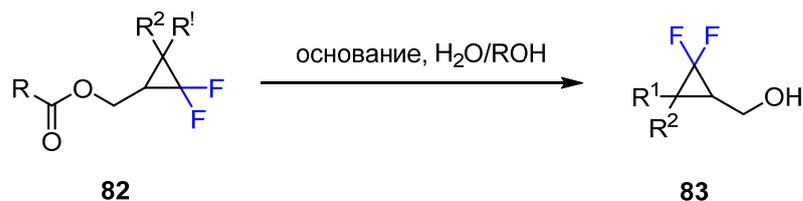


Схема 37 [162,163]

В том числе стоит отметить разделение энантиомеров производных *гем*-дифторциклопропил-замещенных карбоновых кислот за счет ферментативного гидролиза сложноэфирной связи [164–166] (схема 38).

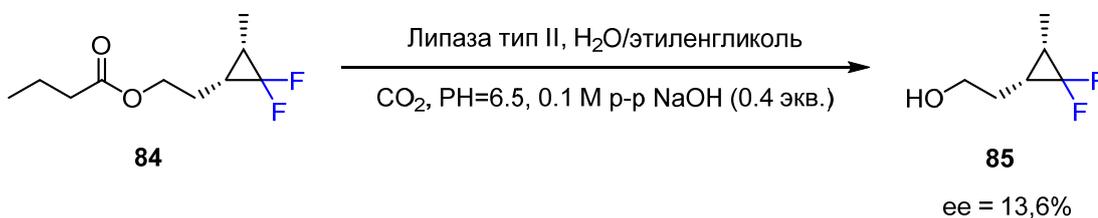


Схема 38. [167]

или при ферментативной этерификации *гем*-дифторциклопропил-содержащих диолов, имеющих прохиральные гидроксильные группы (схема 39):

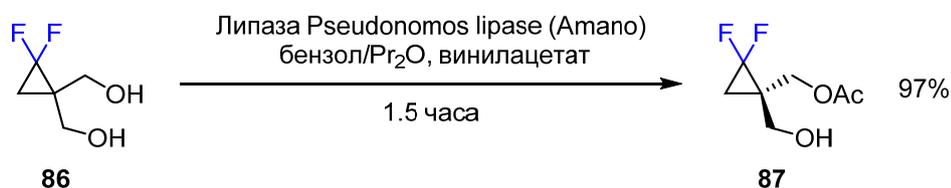


Схема 39. ee = 91% [164]

4. Биокаталитический высокоэнантиоселективный гидролиз *гем*-дифторциклопропанкарбонитрилов и *гем*-дифторциклопропанкарбамидов [168].

5. Гидрогенолиз и снятие защитных групп, например (схема 40, 41):

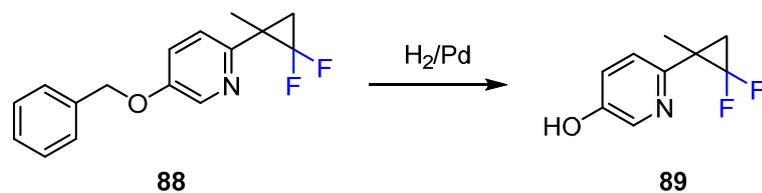


Схема 40 [169]

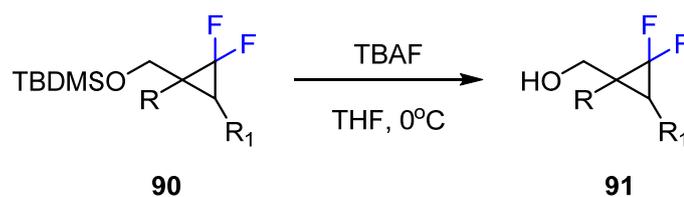


Схема 41 [163]

6. Синтез бис- и олиго- гем-дифторциклопропанов с помощью реакции метатезиса [170] (схема 42)

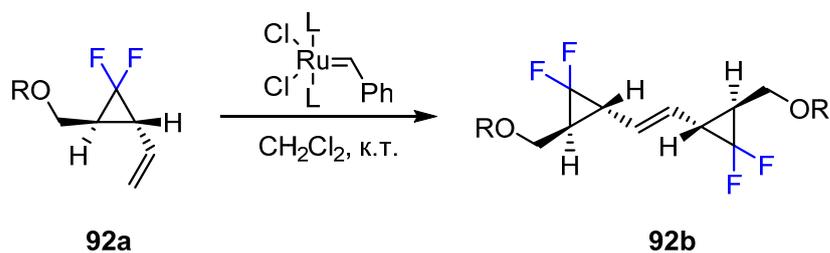


Схема 42

7. Окислительное расщепление двойной связи с образованием гем-дифторциклопропан-замещенных кислот [171,172] (схема 43).

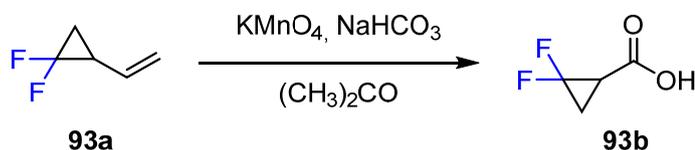


Схема 43

8. Окисление β-ОН группы по отношению к циклопропановому фрагменту [173–175] (схема 44).

12. Получение фторированных аминциклопропанов по перегруппировке Курциуса из соответствующих азидов кислот [128] а также аминдекарбоксилированием [164,172] (схема 48)

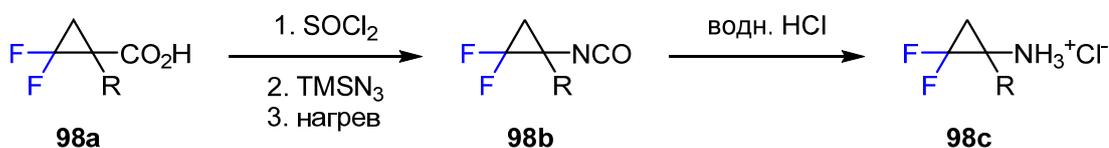


Схема 48. R = H, Me [172]

13. Некоторые прочие примечательные частные трансформации, не затрагивающие *гем*-дифторциклопропановый фрагмент [103,178].

3.3 Трансформации с разрывом эндоциклических связей

Трансформации, основанные на раскрытии дифторциклопропанового фрагмента представляют собой мощный инструмент для синтеза разных классов фторированных соединений, и разработка новых применений этих процессов привлекает повышенное внимание исследователей. В обзоре Долбиера [42] были приведены важнейшие достижения в области синтетического применения и трансформаций дифторциклопропанового структурного мотива, осуществленные до 2002 года. Применение трансформаций дифторированных циклопропанов особенно важно при конструировании синтонов, использующих его реакционную способность, для того чтобы осуществлять более сложные процессы. На данный момент благодаря усилиям множества исследовательских групп разработан ряд синтонов, основанных на реакциях раскрытия дифторированных циклопропанов, позволяющих применять их для удобного получения фторированных продуктов практически неограниченной сложности. Среди важнейших структурных фрагментов, синтетические пути к которым открывают методы, использующие трансформации *гем*-дифторциклопропанов являются:

1. Дифторметиленовый фрагмент, обычно получаемый преимущественно деоксофторированием карбонильной группы, либо прямым электрофильным фторированием. Разработка предорганизованных фторированных синтетических блоков и методов сборки на их основе более сложных фтор-содержащих систем является актуальной задачей.

2. Фтораллильный структурный фрагмент [179–181], который применяется в дизайне ингибиторов энзимов [182,183], изостеров пептидов [184,185], при разработке

жидких кристаллов [186,187] а также как строительный блок для создания более сложных молекул [188,189].

3. Фторированные производные циклопентанона, являющиеся важными объектами для медицинской химии [86,190,191]. Недавно было предложено целое семейство методов получения различных фторированных производных циклопентена, циклопентенона и циклопентанона [192] с использованием домино-процессов включающих реакции дифторциклопропанирования силиловых эфиров диенолов, с последующими трансформациями с раскрытием дифторциклопропана.

Рассмотрение трансформаций по различным типам синтонов, содержащих *гем*-дифторциклопропильный фрагмент приведено в обзоре [137]. На наш взгляд более системным подходом к классификации будет группировка трансформаций по признаку разрываемой связи (дистальная, проксимальная, экзоциклическая) и по характеру ее расчленения (гетеролитический, гомолитический).

3.3.1 Разрыв дистальной связи

Радикальные и согласованные процессы

Ранние работы, посвященные изучению химических свойств фторированных циклопропанов, преимущественно описывают их термические перегруппировки и превращения [138]. При повышенной температуре 1,1-дифторциклопропаны подвержены гомолитическому разрыву C_2-C_3 связи, давая 1,3-триметиленовый дирадикальный интермедиат. Вследствие этого термического процесса замещенные циклопропаны способны претерпевать *цис-транс*-эпимеризацию и рацемизацию. 1,1-Дифтор замещение существенно влияет на стереохимию процесса термохимической стереомутации. Для нефторированных циклопропанов наблюдается предпочтение конротаторных процессов циклизации по отношению к дисротаторным, что проявляется в значительно более быстрой рацемизации *транс*-1,2-дифенилзамещенных циклопропанов, чем эпимеризации в соответствующий *цис*-изомер, если принять, что 1,3-дирадикальный интермедиат имеет трансoidную конформацию [193]. Если циклопропан имеет 1,2-алкильные заместители, то различие в выгодности обоих процессов практически исчезает [194]. Однако в случае *гем*-дифторциклопропанов было теоретически предсказано, что для них значительно более предпочтительным будет механизм раскрытия цикла за счет дисротаторного разрыва C_2-C_3 связи [155], что обусловлено симметрией орбиталей. Экспериментальное изучение стереомутации оптически активных *цис*- и *транс*-1,1-дифтор-2-этил-3-метилциклопропанов показало, что *цис*-изомер рацемизуется на 2 порядка быстрее чем эпимеризуется в *транс*-изомер.

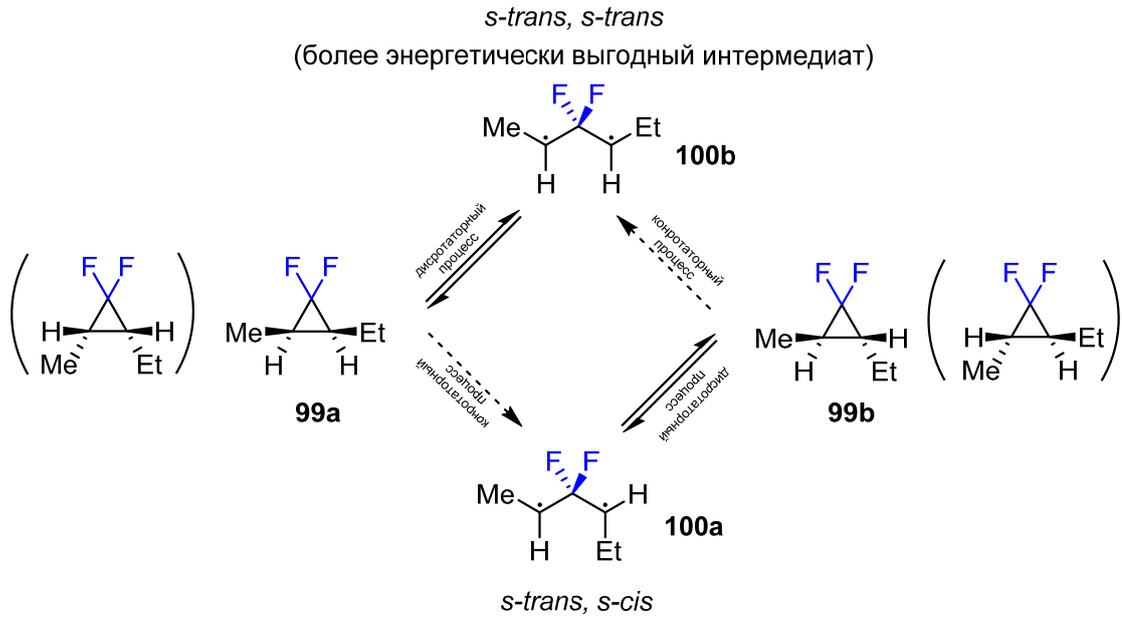


Схема 49

Вместе с тем, *цис*-изомер рацемизируется в 40 раз быстрее чем *транс*-изомер, поскольку дисротаторное раскрытие *транс*-изомера приводит к менее энергетически выгодному цисоидному интермедиату, а дисротаторное раскрытие *цис*-изомера приводит к более выгодному трансоидному дирадикалу [195] (схема 49). Таким образом, есть веские физико-химические основания утверждать, что процесс термического гомолитического раскрытия 1,1-дифторциклопропанов происходит по дисротаторному пути [167]. Кинетические данные по стереоинтерконверсии *цис*- и *транс*-1,1-дифтор-2,3-дифенилциклопропанов также подтверждают, что, во-первых, переходный интермедиат и для процесса рацемизации и для процесса эпимеризации одинаков, и представляет собой дирадикал (**1016**, схема 50) (экспериментально определенная одинаковая энергия активации обоих процессов), и во-вторых, разница в энергии переходных состояний рацемизации и эпимеризации составляет 1.2 ккал/моль, что свидетельствует о большей выгодности дисротаторного механизма [71].

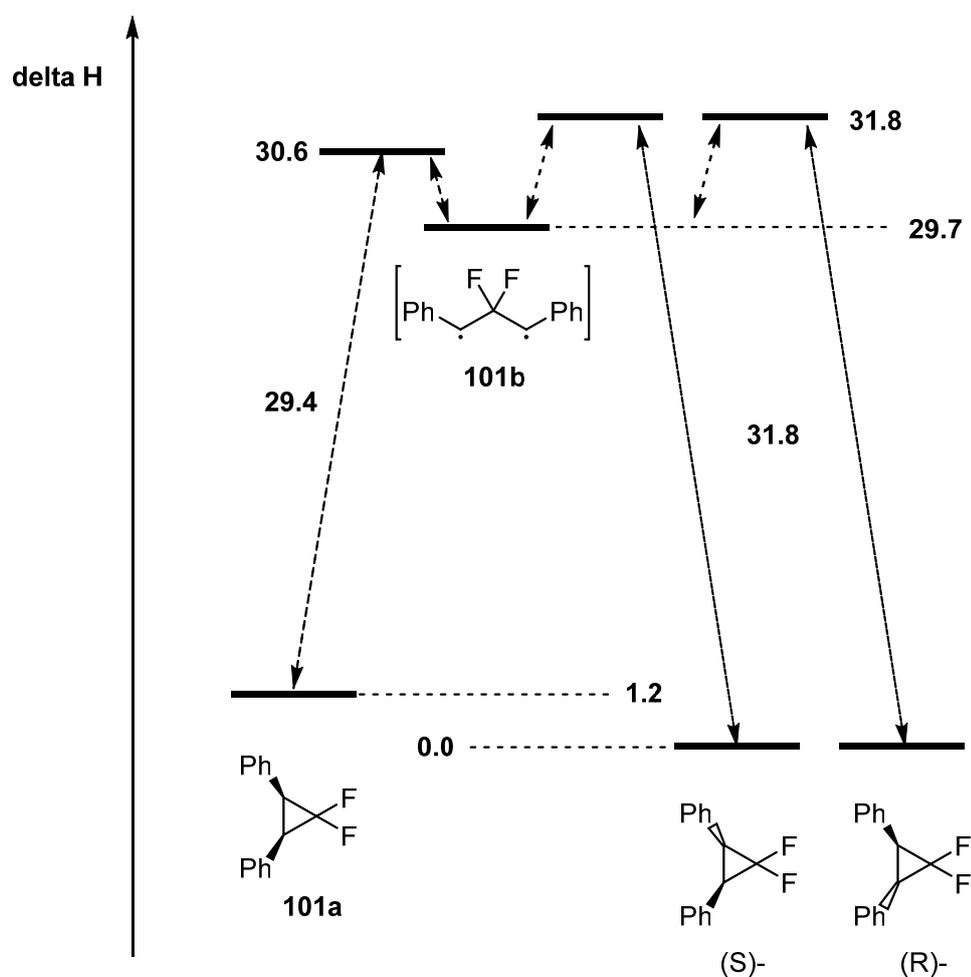


Схема 50

1,3-Дирадикальный интермедиат возможно зафиксировать механохимически, в полимере содержащем *транс-гем*-дифторциклопропановые фрагменты, если его подвергнуть внешнему растяжению или экспозиции ультразвуком. По окончании механического воздействия дирадикал снова циклизуется по дисротаторному либо конротаторному механизму. Поскольку последний запрещен по симметрии, изомеризация происходит на уровне 5% от всех *гем*-дифторциклопропановых фрагментов [196]. *гем*-Дифторзамещенные циклопропаны представляют собой достаточно редкий пример, когда поверхность потенциальной энергии реакции имеет точку бифуркации, после которой есть два энергетических подъема до разных переходных состояний, соответствующих дис- и конротаторному механизму [197], тогда как напротив, для нефторированных циклопропанов после точки бифуркации подъемов нет, и то, по какому пути пойдет реакция определяют во многом динамические факторы [198].

Винилциклопропановая перегруппировка.

Перегруппировка винилциклопропанов в циклопентены (**схема 51**) является хорошо изученным процессом, в ходе которого происходит раскрытие циклопропанового фрагмента, сочетающим черты согласованного и бирадикального механизмов [199,200]. Термическая перегруппировка фторированных винил-циклопропанов имеет энергию активации значительно ниже, чем для соответствующего нефторированного модельного винилциклопропана [201]. В то время как для простых винилциклопропанов требуемая для перегруппировки температура варьируется в промежутке 325-500°C, для *гем*-дифторвинилциклопропанов требуются температуры порядка 200-275°C [154,202], а энергия активации для перегруппировки *гем*-дифторвинилциклопропана меньше, чем для модельного винилциклопропана на 10.3 ккал/моль.

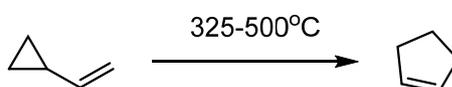


Схема 51

Кроме того, эффект ослабления дистальной связи *гем*-дифторциклопропанов влияет на региоселективность процесса (**схема 52**), а энергия активации для перегруппировки винилциклопропана **102** в циклопентен **102a** на 3.6 ккал/моль меньше чем для перегруппировки в изомерный **102b** [141,199].

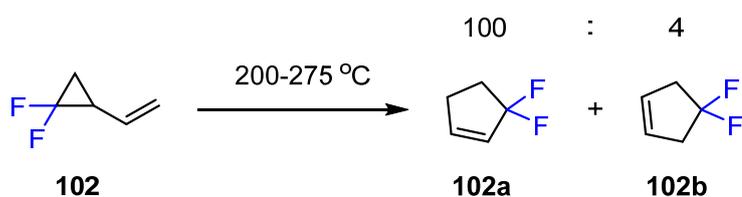


Схема 52

Из современных примеров использования такой трансформации можно упомянуть реакцию 3-(2,2-дифтор-3-фенилциклопропил)акрилатов [203], которая протекает всего лишь при 100°C. Особенностью процесса является *транс*-стереоспецифичность, которая обусловлена тем, что *цис*-**103b** не способен напрямую перегруппироваться в циклопентен, в отличие от *транс*-изомера, с которым они находятся в равновесии. Поэтому *цис*-изомер в этих условиях сначала эпитермеризуется в *транс*-**103a**, который затем претерпевает перегруппировку в циклопентен **104** с *транс*-расположением заместителей с количественным выходом (**схема 53**).

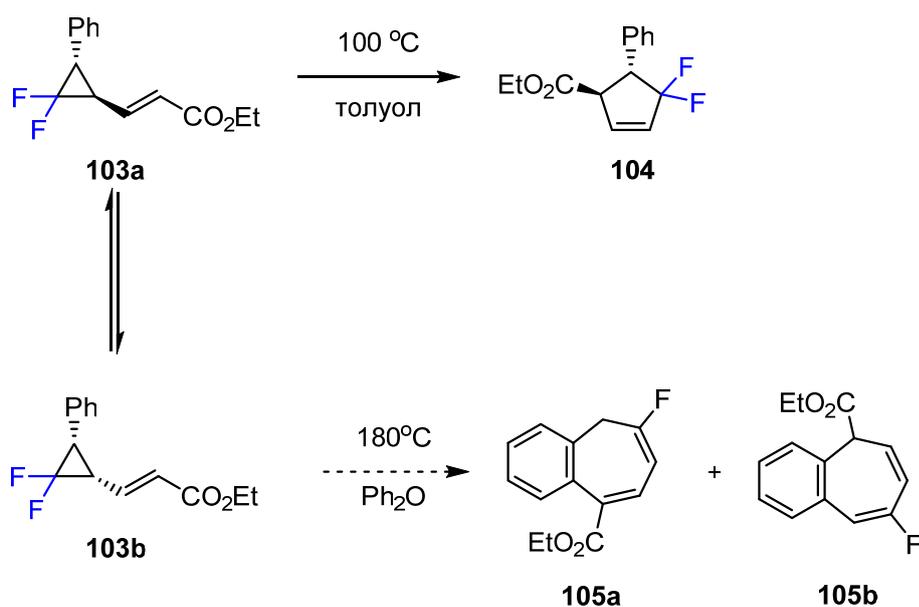


Схема 53

Однако при повышении температуры *цис*-**103b** подвергается [3,3]-перегруппировке, которая приводит к производным бензоциклогептадиена **105a** и **105b**. Перегруппировка винилдифторциклопропан-содержащих структур в циклогептадиены встречалась и ранее (схема 54) [204].

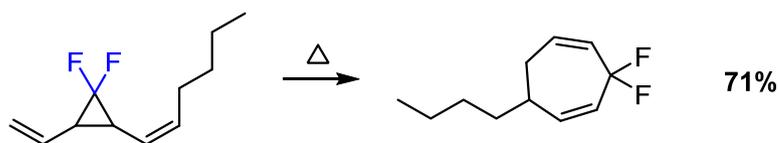


Схема 54

Зачастую раскрытие циклопропана представляет собой лишь часть сложной домино-трансформации, происходящей в одну лабораторную стадию. Так, недавно был предложен концепт получения дифторциклопентанонов из силиловых эфиров диенолов [126] (схема 55):

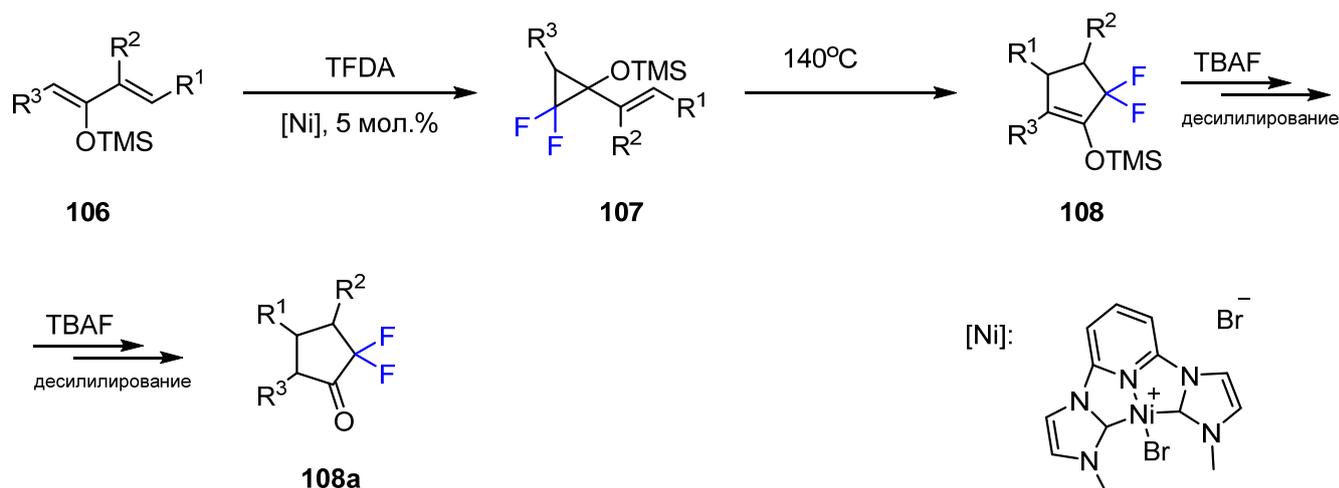


Схема 55

В подходе, разработанном Ичикавой с соавторами, силиловые эфиры диенолов сначала подвергаются Ni-катализируемому дифторциклопропанированию, а промежуточные силилокси-фенилдифторциклопропаны далее претерпевают винилциклопропановую перегруппировку при 140°C, давая силиловые эфиры **108**. Циклопропанирование в данном случае, вероятно, происходит с участием дифторкарбенового комплекса никеля ($[LNi]=CF_2$)²⁺ (см. раздел 2.1.5).

В 2017 на основе этой трансформации был предложен более удобный метод, в котором избыток бромдифторметилсилана помимо источника дифторкарбена выступает в том числе как силилирующий агент в присутствии каталитических количеств бромид-аниона (схема 56, таблица 16). Процесс протекает через образование силиловых эфиров *in situ*, затем они подвергаются дифторциклопропанированию с последующей термической винилциклопропановой перегруппировкой и десилилированием (схема 57, механизм). Таким образом, авторам удалось предложить удобный метод превращения метилвинилкетонов в α,α -дифторциклопентаноны [205].

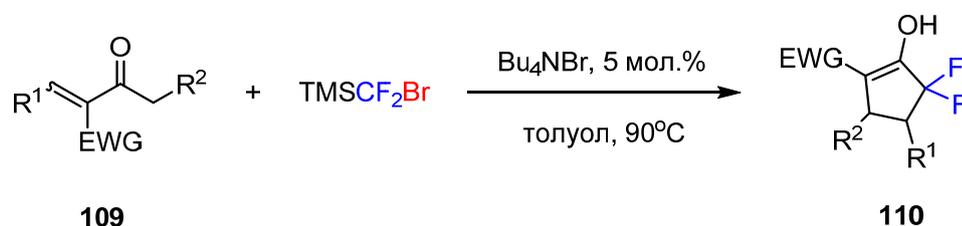


Схема 56

Таблица 16 Избранные примеры получения α,α -дифторциклопентанов.

№	R ¹	EWG	R ²	Выход 110 , %
1	Ph	PhCO	H	86
2	4-MeC ₆ H ₄	PhCO	H	80
3	4-MeOC ₆ H ₄	PhCO	H	76
4	3-MeOC ₆ H ₄	PhCO	H	80
5	2-MeOC ₆ H ₄	PhCO	H	71
6	4-BnOC ₆ H ₄	PhCO	H	70
7	2-naphthyl	PhCO	H	90
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	PhCO	H	60
9	N-Me-3-indolyl	PhCO	H	71
10	cyclopropyl	PhCO	H	64
11	4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	H	84
12	4-CNC ₆ H ₄	CO ₂ Me	H	55
13	Ph	COMe	H	40

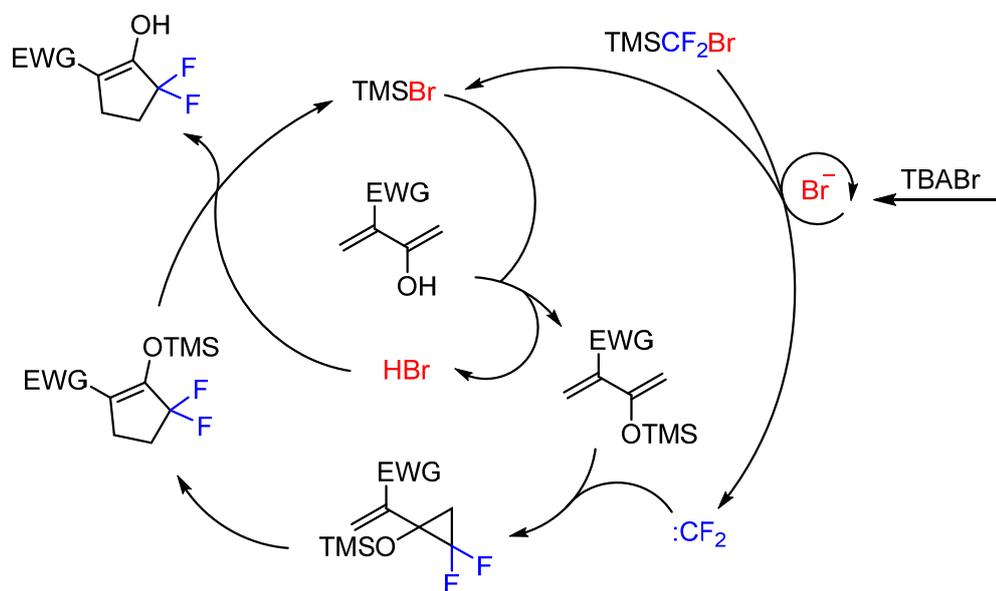


Схема 57

Радикальные трансформации.

Кроме термически-иницированных трансформаций, раскрытие цикла *гем*-дифторциклопанов может быть осуществлено в каталитических условиях или под воздействием некоторых нуклеофильных, электрофильных реагентов или радикальных инициаторов. Механизм и направление региоселективности определяется природой этих реагентов, анхимерным содействием заместителей и условиями реакций [206]. В целом, одним из наиболее важных факторов, определяющих механизм раскрытия является наличие и характер функциональности в α -положении по отношению к дифторциклопропановому фрагменту. Катион, анион, радикал, частичный заряд или неподеленная пара гетероатома,

находящиеся в α -положении способны инициировать трансформацию *гем*-дифторциклопропана, приводящую к его раскрытию.

В то время как циклопропильный радикал, имеющий фторированные заместители, является структурно и конформационно стабильной частицей, не подверженной перегруппировкам, и по характеру своей реакционной способности отличается от нефторированных аналогов только большей электрофильностью, фторированный циклопропилметильный радикал, напротив, интересен тем, что претерпевает чрезвычайно быстрый процесс раскрытия цикла. Перегруппировка циклопропилметильных радикалов принадлежит к классу радикальных-часов [207,208], с помощью которых можно косвенно определить наличие и скорость радикальных реакций в исследуемых процессах [209]. Перегруппировки этого класса радикалов особенно интересны тем, что они происходят с чрезвычайно высокими скоростями, которые варьируются от 1.2×10^8 сек⁻¹ для незамещенного, до 3×10^{11} сек⁻¹ для 2-фенилциклопропилметильного радикала [210]. Это позволяет использовать эти структуры для создания сверхбыстрых механистических проб [211] и измерять время жизни очень короткоживущих радикалов в сверхбыстрых процессах. 2,2-Дифторкарбинильный радикал **111** также претерпевает быструю перегруппировку с раскрытием дистальной связи (схема 58).

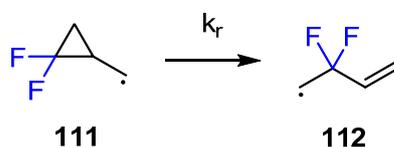


Схема 58 $k_r \approx 6 \times 10^{10}$ сек⁻¹ при 25°C [212].

Одним из недавно разработанных процессов, использующих эту перегруппировку стало региоселективное аллилирование *гем*-дифторциклопропанов [63]. В присутствии радикального инициатора – 2,2'-азобис(изобутиронитрила) (AIBN) – и аллилтрибутилстаннана бромид **116** дает нестабильный интермедиат **113**, который после перегруппировки с гомолитическим разрывом дистальной связи приводит к радикалу **114** (схема 59). Перехват радикала другой молекулой аллилтрибутилстаннана приводит к целевым 1,6-диенам, содержащим *гем*-дифторметиленовый фрагмент в аллильной позиции. Реакция протекает региоселективно и с высокими выходами, а получаемые 1,6-диены являются важными исходными для синтеза циклических соединений содержащих *гем*-дифторметиленовый фрагмент.

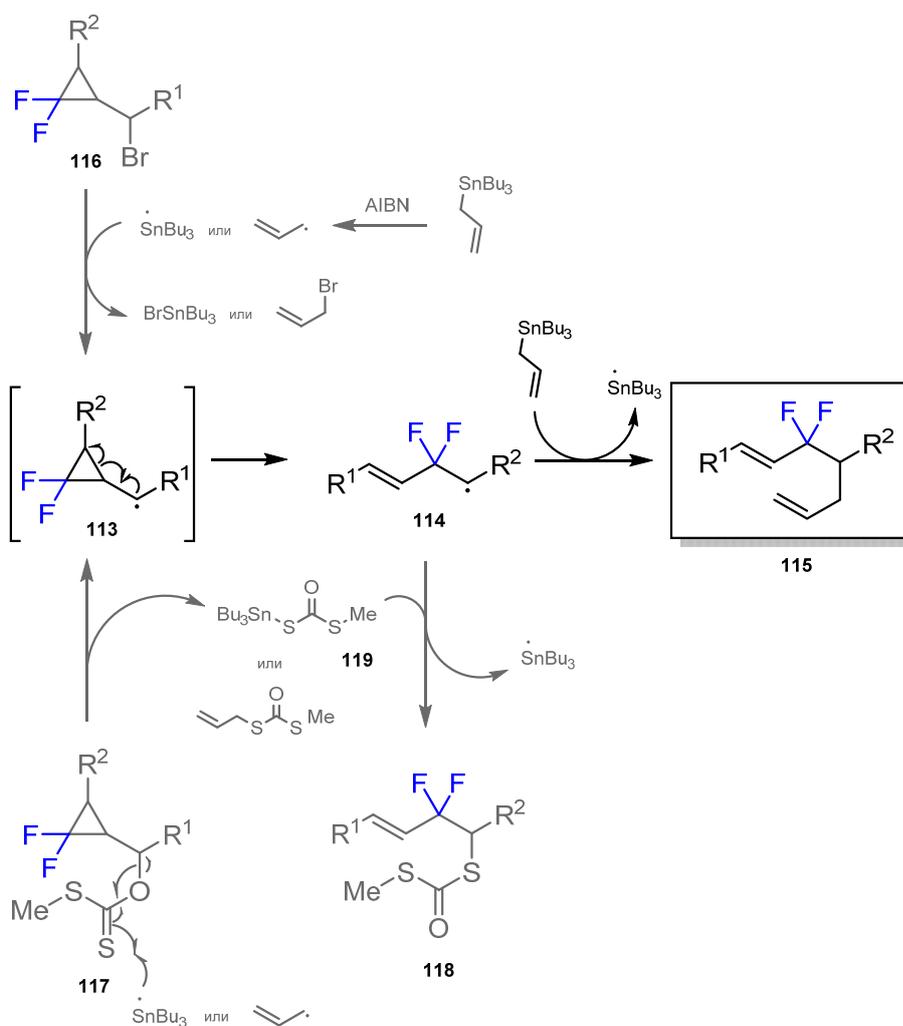


Схема 59

S-Метил дитиокарбонат так же как и Br может выступать в качестве уходящей группы, однако интермедиат **114** может захватываться S-метил-S-трибутилстаннилкарбодитиоатом **119**, и таким образом перегруппировка исходного дитиокарбоната **117** начинает конкурировать с желаемым аллилированием. Хемоселективностью процесса можно управлять, изменяя количество аллилтрибутил станнана и инициатора – так, при большом избытке в 16 экв. (allyl)SnBu₃ выход целевого продукта аллилирования составляет 75% (схема **60**), тогда как если использовать 0,5 экв. – выход перегруппированного продукта составит 70%.

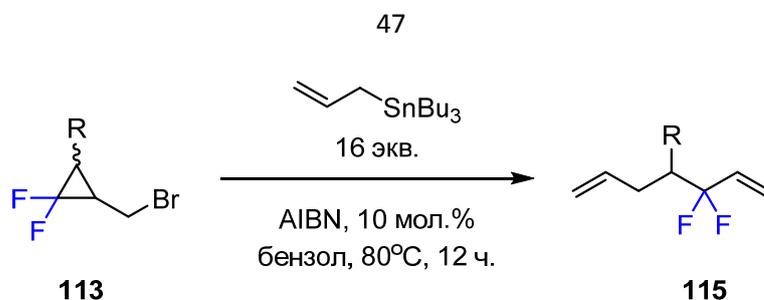


Схема 60

Таблица 17

№	R	Выход, %
1	Ph	72
2	4-F-C ₆ H ₄	84
3	4-Cl-C ₆ H ₄	89
4	4-Br-C ₆ H ₄	84
5	4-Me-C ₆ H ₄	90
6	4-MeO-C ₆ H ₄	25
7	Ph-CH ₂ CH ₂	77
8	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂	68
9	4-BrCH ₂ (C ₃ F ₂ H ₂)-C ₆ H ₄	72

Недавно был обнаружен радикальный процесс, начинающийся с прямой каталитической активации связи C-F в присутствии комплексов никеля (II). При взаимодействии с присутствующим в системе восстановителем фторидный комплекс [Ni] (II) способен восстанавливаться до [Ni] (I), который и проявляет каталитическую активность, вызывая гомолитический разрыв связи C-F в циклопропане. Образующийся радикал претерпевает раскрытие и после переноса атома водорода с гидридного комплекса [NiH] получают монофторалкены с хорошими выходами [213].

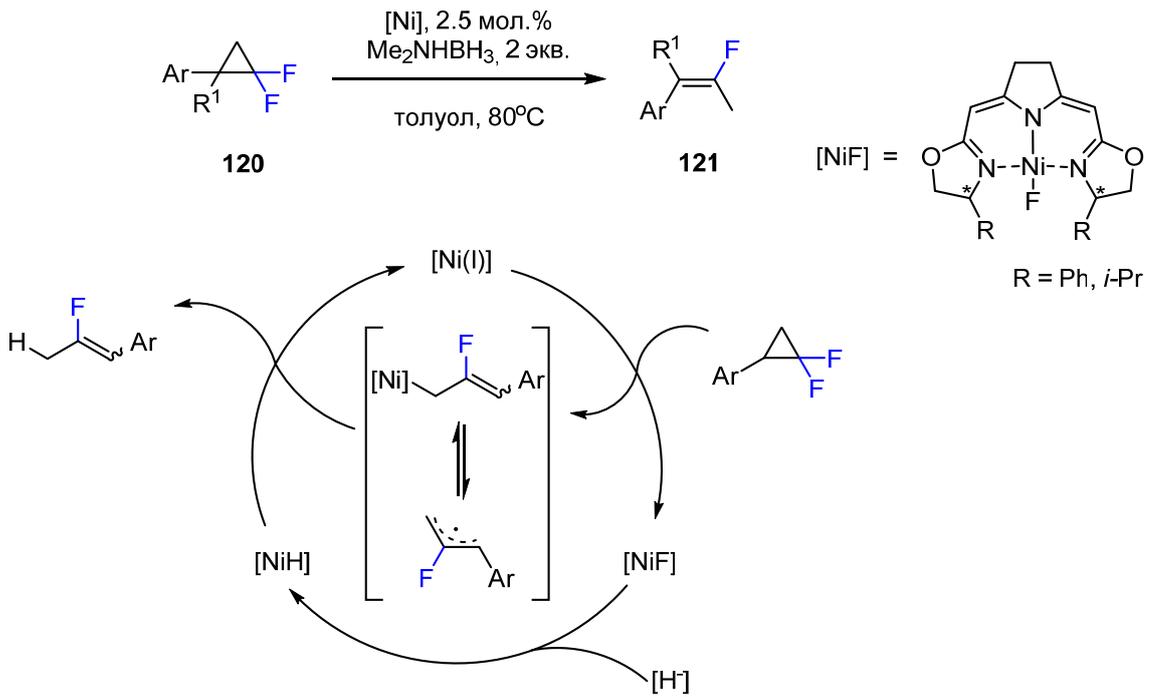


Схема 61

Разработан также вариант этой реакции без использования комплексов переходных металлов в качестве катализатора, что дало некоторое улучшение региоселективности и позволило незначительно поднять выход процесса [214]. В последнем случае, в качестве катализатора превращения использовался 1,8-бис(диметиламино)нафталин (протонная губка).

Перегруппировка дифторциклопропилкарбиновых радикалов лежит в основе процесса полимеризации замещенных винилциклопропан-циклопентенов с раскрытием цикла. Ранее были исследованы процессы полимеризации *гем*-дифтор(винил)циклопропанов, с целью установления детального механизма полимеризации и структуры получающихся полимеров [215]. Ранее в работах Долбиера было предсказано, что полимеризация винилциклопропана дает преимущественно полимер с несимметричным повторяющимся звеном **123а**, который является продуктом гомолитического разрыва дистальной связи (схема 62, путь (а)) [216].

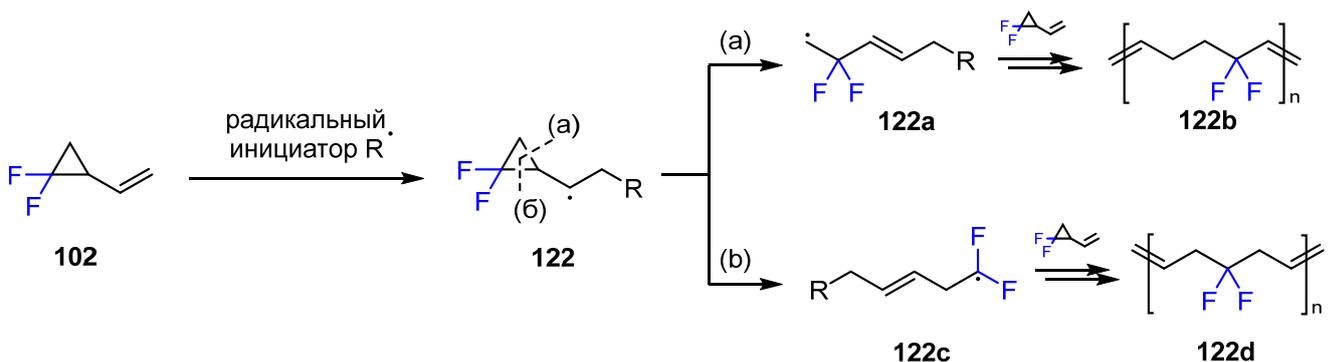


Схема 62

То, что полимеризация *гем*-дифтор(винил)циклопропанов идет преимущественно по механизму (а) с разрывом дистальной связи было позднее доказано путем анализа спектров ^{19}F ЯМР, которые показали, что при полимеризации *гем*-дифтор(винил)циклопропана с выходом 90% образуется полимер **122b**, тогда как лишь 10% полимера имеет симметричный повторяющийся фрагмент **122d**. Кроме того, было показано, что наличие заместителей может влиять на региоселективность процесса – введение 2-гептильного заместителя привело к соотношению продуктов полимеризации, полученных по пути (а) и (b) равному 75:25 [215].

В случае если радикал в α -положении по отношению к дифторциклопропановому кольцу является O-центрированным, то происходит перегруппировка, аналогичная перегруппировке циклопропилметильных радикалов, с образованием β -карбонилсодержащего радикала. В 2008 году группой Цзяо было сообщено о 1,3-диполярном циклоприсоединении нитрона **123** к *гем*-дифторметиленциклопропану **124** [217] (схема 63). Получаемые в результате реакции дифторзамещенные спироциклопропанизохсазолидины **124a** претерпевают гомолитический разрыв связи O-N изохсазолидина, и промежуточный дирадикал **124b** быстро перегруппировывается в изомерный **124c**, который рециклизуется в конечные полизамещенные 3,3-дифторированные тетрагидропиридинолы **124d**.

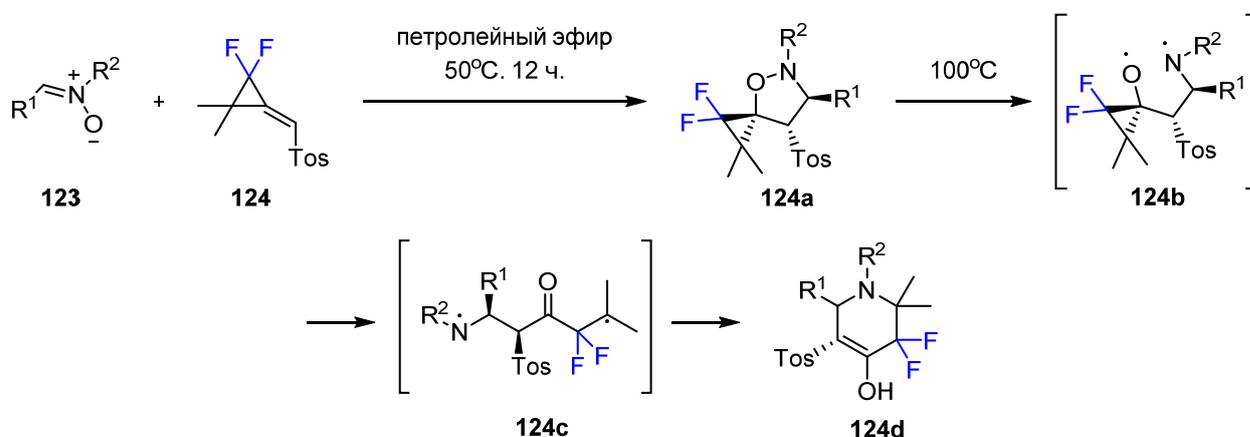


Схема 63

Взаимодействие с нуклеофилами

Реакции различных циклопропанов с нуклеофилами чаще всего протекают по механизму циклопропил-аллильной трансформации, который включает в себя разрыв дистальной связи после атаки нуклеофила с последующим уходом фторид аниона и образованием фторалкенов. Распространенным примером фрагментов, используемых в трансформациях дифторциклопропанов являются синтоны типа **125**, где X – атом с неподеленной парой, частичным или целым отрицательным зарядом, например карбанион

или аминогруппа (схема 64). Если дифторциклопропан предварительно активирован электроноакцепторной группой **126**, то может быть осуществима атака нуклеофилом извне, с образованием продуктов типа **126a** [218,219].

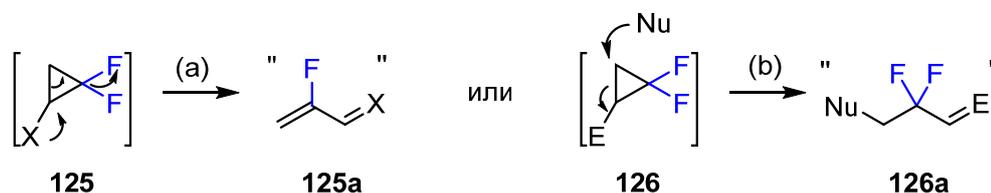


Схема 64

Дифторциклопропанол является нестабильным соединением, и в присутствии оснований перегруппировывается с выбрасыванием фторид-аниона в фторакриловый альдегид [176]. Хорошо изучено сольволитическое раскрытие цикла *гем*-дифторциклопропанов, полученных из эфиров енолов, которое также протекает через разрыв дистальной связи и приводит к образованию фторенонов типа **125a** [220–222]. В работе Кобаяши [221] было показано, что присоединение метиллития по сложноэфирной группе *гем*-дифторциклопропилацетата **127** приводит к нестабильному литиевому еноляту, который элиминирует LiF и приводит к продукту раскрытия цикла (схема 65).

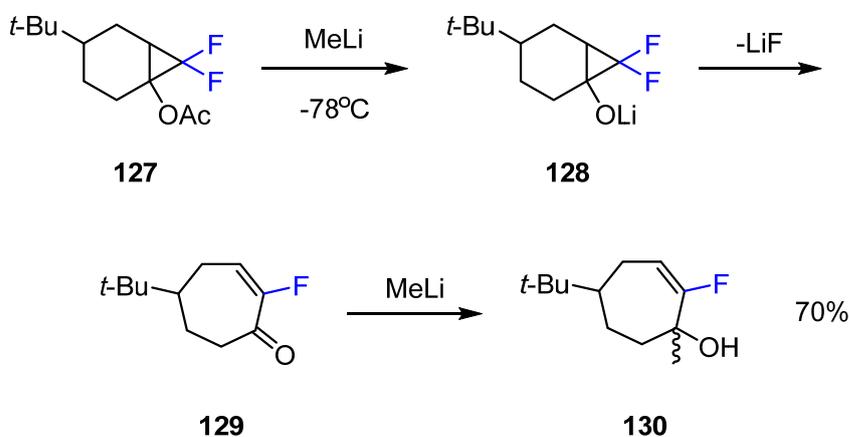


Схема 65

Силилокси-дифторциклопропаны проявляют еще большую термическую лабильность и легко подвержены перегруппировке при атаке нуклеофила по атому кремния. Енолизуемые кетоны **131** могут быть превращены в гомологичные фтореноны **134** с использованием TMSCF_2Br , который выступает одновременно как силилирующий агент, источник дифторкарбена для стадии дифторциклопропанирования и источник бромид-аниона. Вся трансформация включая силилирование, дифторциклопропанирование, десилилирование, раскрытие цикла и элиминирование фторид аниона протекает в одну синтетическую стадию

[223] (схема 66). Процесс является каталитическим по фторид аниону. Эта стратегия была эффективно применена, например, для синтеза *o*-фторнафтолов из инданонов путем расширения цикла [224].

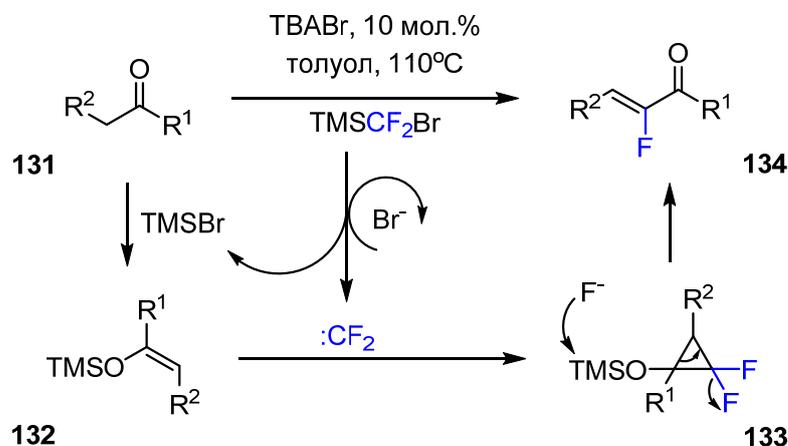


Схема 66

В работе Ичикавы [225] описывается метод получения новых силилоксивинилциклопропанов с помощью TFDA при катализе 1,8-(диметиламино)нафталином. Полученные циклопропаны подвергаются перегруппировке при обработке каталитическими количествами TBAT, давая 1-фторвинилкетоны **137** с хорошими выходами (схема 67). Эти продукты далее подвергались циклизации Назарова при обработке $\text{Me}_3\text{SiOTf}/\text{B}(\text{OTf})_3$, а скорость и региоселективность циклизации была значительно улучшена благодаря наличию F-заместителя.

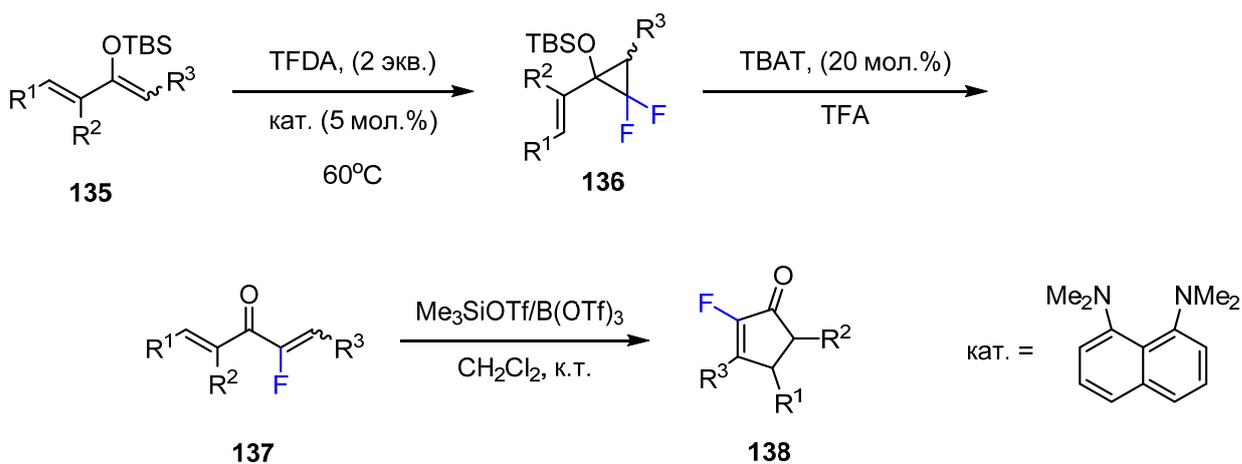


Схема 67

1-Амино-2,2-дифторциклопропаны демонстрируют похожую способность к перегруппировкам по пути (а) (схема 68), однако количество представленных в литературе

примеров аминокциклопропанов весьма ограничено. В работе Лью было обнаружено, что 1-амино-2,2-дифторциклопропанкарбоновая кислота **139** в присутствии деаминазы аминокциклопропанкарбоновой кислоты неустойчива и подвергается раскрытию цикла с элиминированием фторид-аниона и последующему гидролизу имина **141**, давая 3-фтор-2-оксобут-3-еновую кислоту **142** [226]. Деаминаза в данном случае выступает в качестве специфично-основного катализатора.

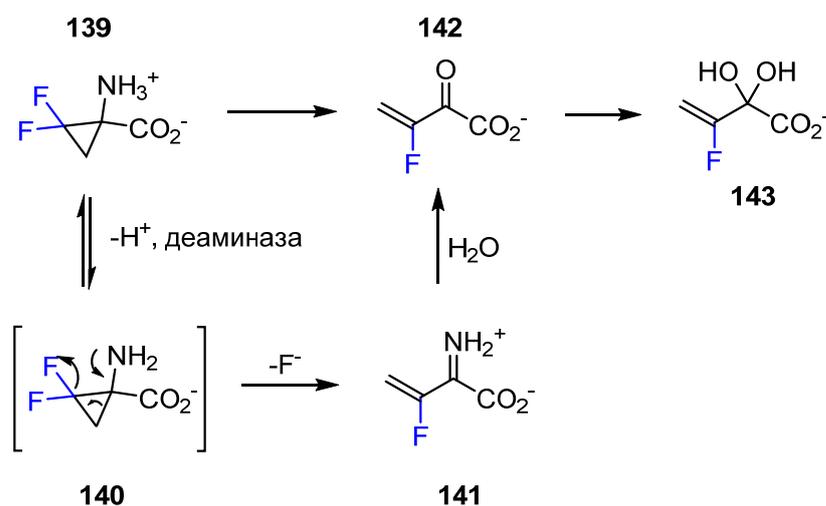


Схема 68

Робинсом в 2004 году был осуществлен синтез бициклических аминокциклопропанов дифторциклопропанированием енаминов с помощью бис(трифторметил)ртути, а также была исследована их термическая устойчивость к перегруппировкам [118]. При продолжительном нагревании (170°C , 24 ч. для **144a** и 100°C , 24 ч. для **144b**) исходный аминокциклопропан исчезал из реакционной смеси и отмечалось образование диенаминов **146**. Механизм включает в себя раскрытие цикла с участием неподелённой пары атома азота, с последующей потерей фторид аниона. После гидролиза диенамины **146** приводят к соответствующим фторенонам **147** (схема 69).

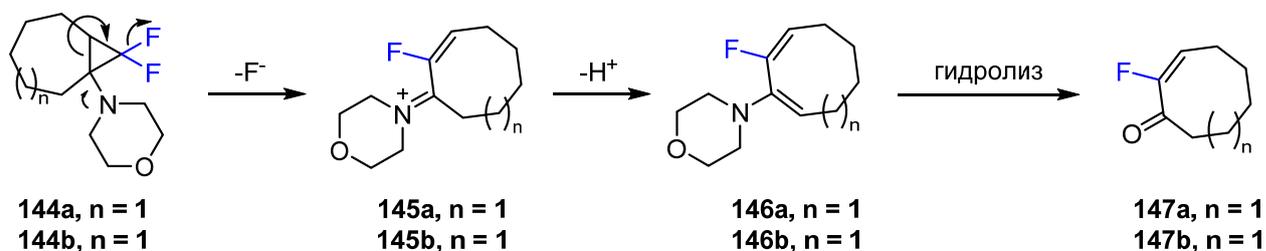


Схема 69

Недавно *гем*-дифторированные циклопропаны были впервые использованы в качестве электрофильных субстратов в реакции палладий-катализируемого кросс-сочетания [106].

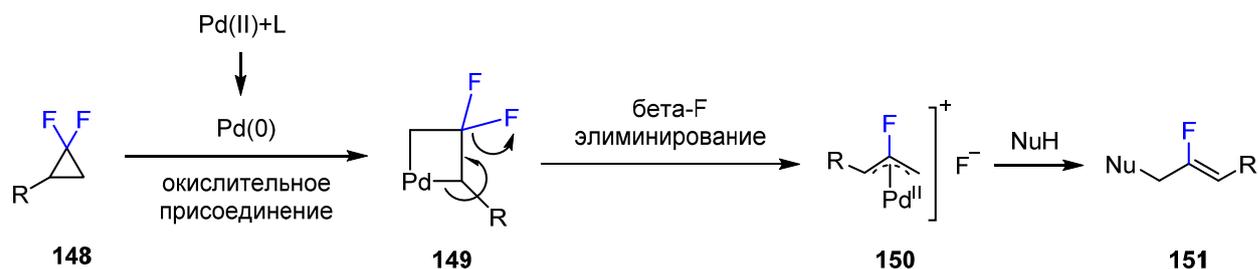


Схема 70

Согласно экспериментальным данным и учитывая предварительные квантово-химические расчеты, дифторциклопропан подвергается региоселективному расщеплению дистальной связи посредством окислительного присоединения Pd(0). Затем следует β-F элиминирование, и получающийся промежуточный аллил-палладиевый комплекс претерпевает атаку нуклеофила со стороны наименее стерически затрудненного атома углерода, приводя к целевым фтораллильным аддуктам **151** (схема 70). Метод позволяет получать 2-фтораллиламины, простые и сложные эфиры и продукты алкилирования по реакции с соответствующими нуклеофилами с высокой *Z*-селективностью (схема 71, таблица 18).

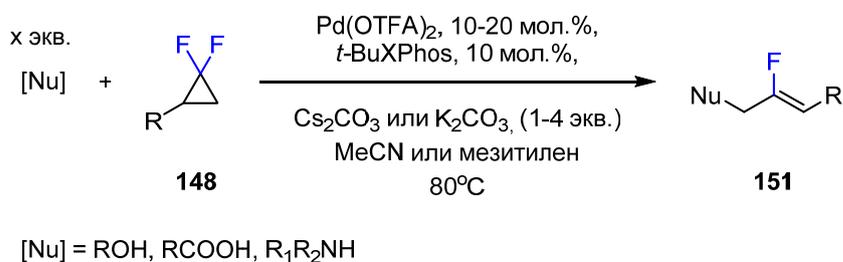
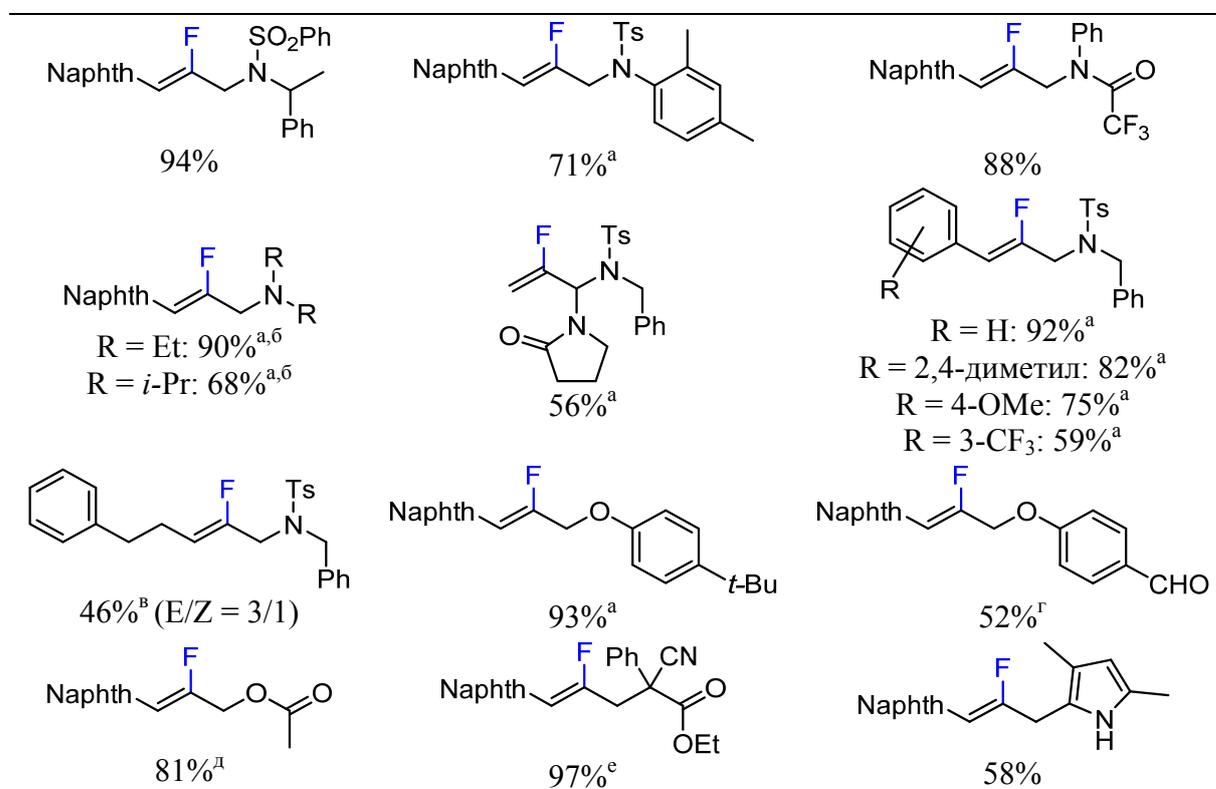


Схема 71

Таблица 18. Кросс-сочетание *гем*-дифторциклопропанов с различными нуклеофилами, избранные примеры. R, R₁, R₂ = Alkyl, Ar. 16ч. Выделенные выходы в масштабе 0.2 ммоль.



В работе Цзяо [227] описано присоединение аминов к тозил-замещенным *гем*-дифторметиленилциклопропанам **152**. Аминированный циклопропановый интермедиат **153** быстро претерпевает перегруппировку с гетеролитическим расщеплением дистальной связи и выбросом фторид-аниона, что дает промежуточные соединения **154**. В присутствии основания они перегруппировываются в продукты **155** (схема 72).

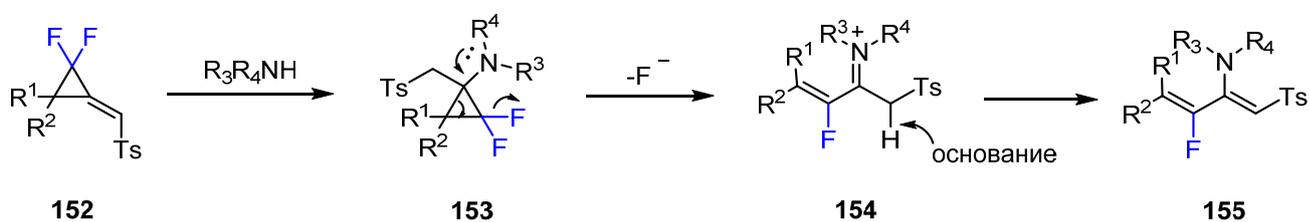


Схема 72

Атака нуклеофила может осуществляться по дистальной связи циклопропана дифторциклопропилкетонов **156**, если предварительно они активированы электрофильно, например посредством протонирования карбонильной группы. Так в 2008 году был предложен метод использующий кислотно-катализируемую реакцию раскрытия цикла *гем*-

дифторциклопропилкетонов в присутствии ионной жидкости [218] (схема 73, таблица 19). Метод позволил получать 4-бром-2,2-дифторкетоны **157** в присутствии трифторуксусной, либо трифторметансульфоновой кислоты и N-пентилпиридиний бромида в качестве синтетического эквивалента HBr.

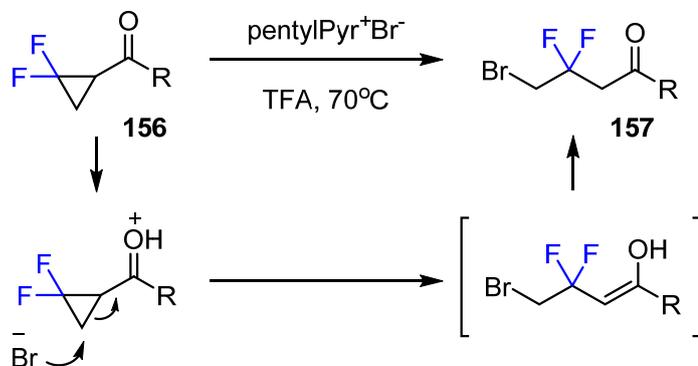


Схема 73

Таблица 19

№	R	Выход, %
1	Ph	76
2	4-Cl-C ₆ H ₄	78
3	4-Me-C ₆ H ₄	71
4	4-MeO-C ₆ H ₄	74

Развитием этого подхода стала разработка MgI₂-катализируемого раскрытия дифторциклопропилкетонов **158** [219] (схема 74, таблица 20). Продукт йодирования **161** нестабилен, и последовательно теряет два фторид-аниона, а получающийся промежуточный аллен **163** взаимодействует с имином, приводя в результате [2+2] циклоприсоединения к необычным 2-алкилиденазетидинам **159**, не содержащим атомов фтора. В случае, когда R₁=R₂=Ph, промежуточный алленил-кетон **163** в присутствии I₂ может циклизироваться в йодфуран.

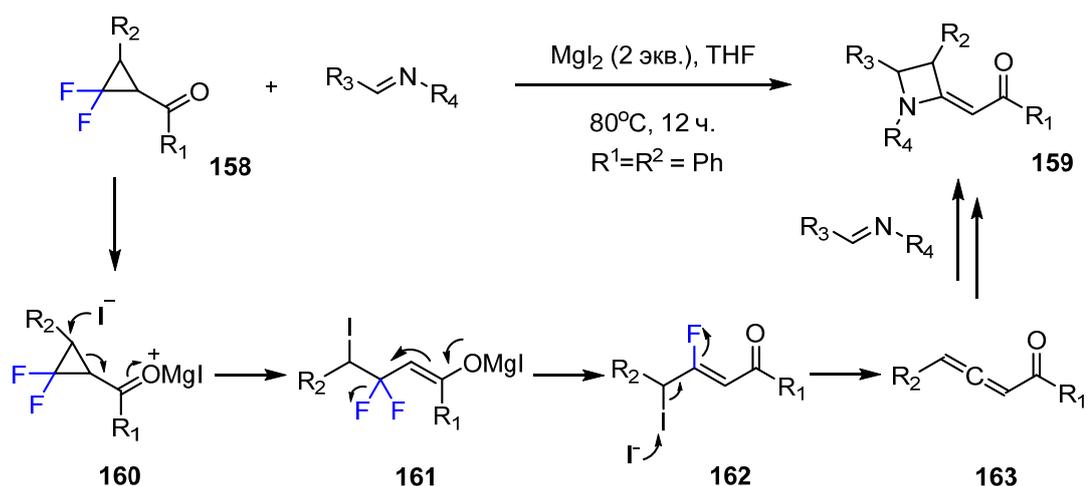


Схема 74

Таблица 20

№	R ₃	R ₄	Выход, %
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	57
2	4-MeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59
3	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
4	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
5	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	64
6	4-FC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	61
7	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	60
8	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	66

Перегруппировку дифторциклопропилальдегидов можно рассматривать как общий метод получения монофторированных сопряженных алкенов. Как было показано в работе [64], *гем*-дифторциклопропил альдегиды в основных условиях способны перегруппировываться в сопряженные фтор-диенали (схема 75). Была показана возможность влиять на стереоизомерию образующихся продуктов. Предложены альтернативные методы, позволяющие с высокой селективностью получать оба (*E,E*)- и (*E,Z*)- изомера из общего исходного соединения. К достоинствам метода относятся мягкость условий, а также высокие выходы и селективность.

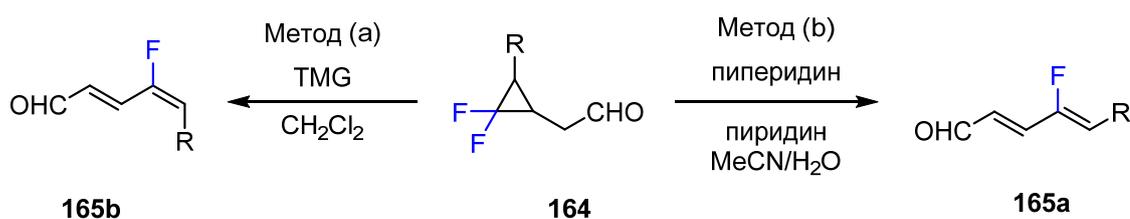


Схема 75

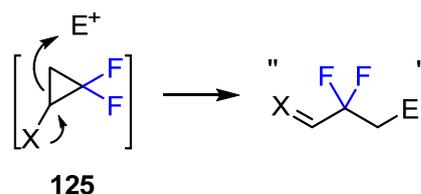
Взаимодействие с электрофилами

Схема 76

Силилокси-*гем*-дифторциклопропаны очень быстро претерпевают перегруппировку после образования алкоксид-аниона в ходе согласованного процесса разрыва дистальной связи циклопропана с выбросом фторид аниона. Однако можно избежать элиминирования фторид аниона в присутствии солей меди, которые могут приводить к образованию *in situ* синтетического эквивалента гомоенолят-аниона. В работе Сонга [228] был обнаружен этот процесс и использован для синтеза α -*гем*-дифторциклопентенонов **172** (схема 77). При добавлении CuCl к силилоксидифторциклопропанам **168** образовывались гомоеноляты **171**, которые оказались способны претерпевать внутримолекулярную реакцию циклизации, замещая -SR группу. Весь процесс от исходных кетонов **166** до циклопентенонов **172** происходит в одну стадию. Аналогичный процесс, включающий образование гомоенолята и внутримолекулярную циклизацию, происходит с винилогами **166** при катализе солями серебра.

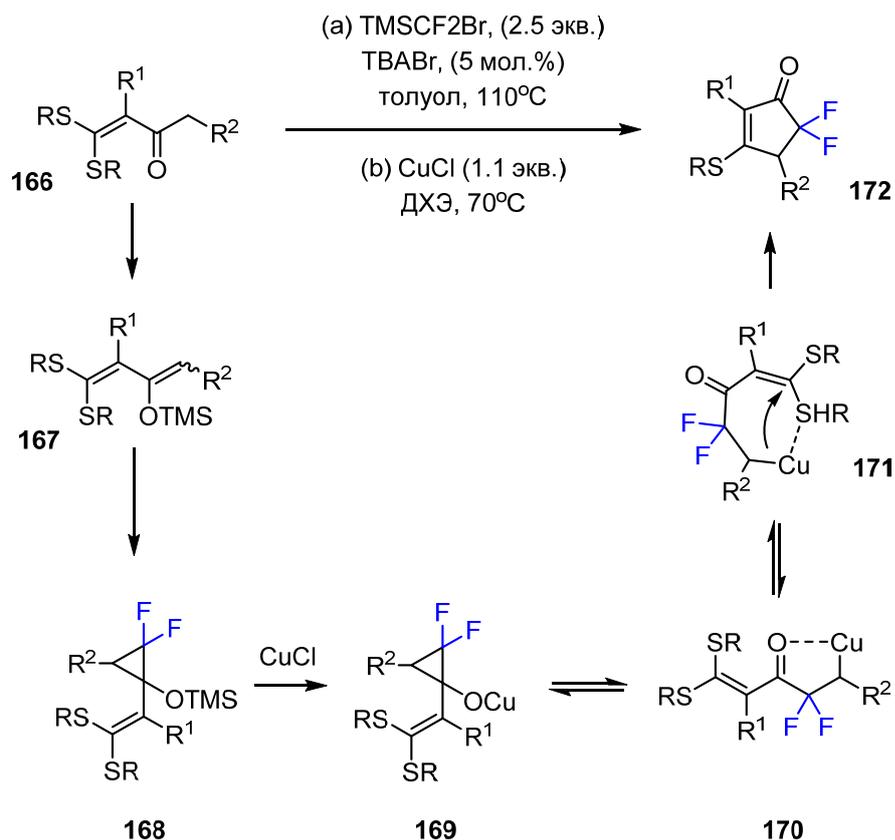


Схема 77

Еще один примечательный процесс, включающий в себя раскрытие силилоксициклопропанов был обнаружен при взаимодействии солей серебра с гем-дифторсилилоксициклопропанами в присутствии ароматических нуклеофилов [137]. Предполагаемый механизм реакции включает в себя начальное взаимодействие катиона серебра с циклопропаном и элиминирование AgF с одновременным расщеплением дистальной связи циклопропана (схема 78). Образовавшийся катион взаимодействует с ароматическим C-нуклеофилом, и дает фторалкеновый интермедиат **175**. Ag^+ взаимодействует с **176** как хелатирующий агент, координируясь с атомами кислорода и фтора, что приводит к двум переходным состояниям **R,S-[Ag]-177**. Дальнейшая атака ароматического C-нуклеофила в соответствии с правилом Крама приводит к двум аддуктам **177** и **178** с высокой диастереоселективностью. Элиминирование AgOH приводит к образованию продукта **179** и завершает каталитический цикл. Таким образом, метод позволяет напрямую получать полизамещенные 2-фтораллильные структуры с хорошей стереоселективностью.

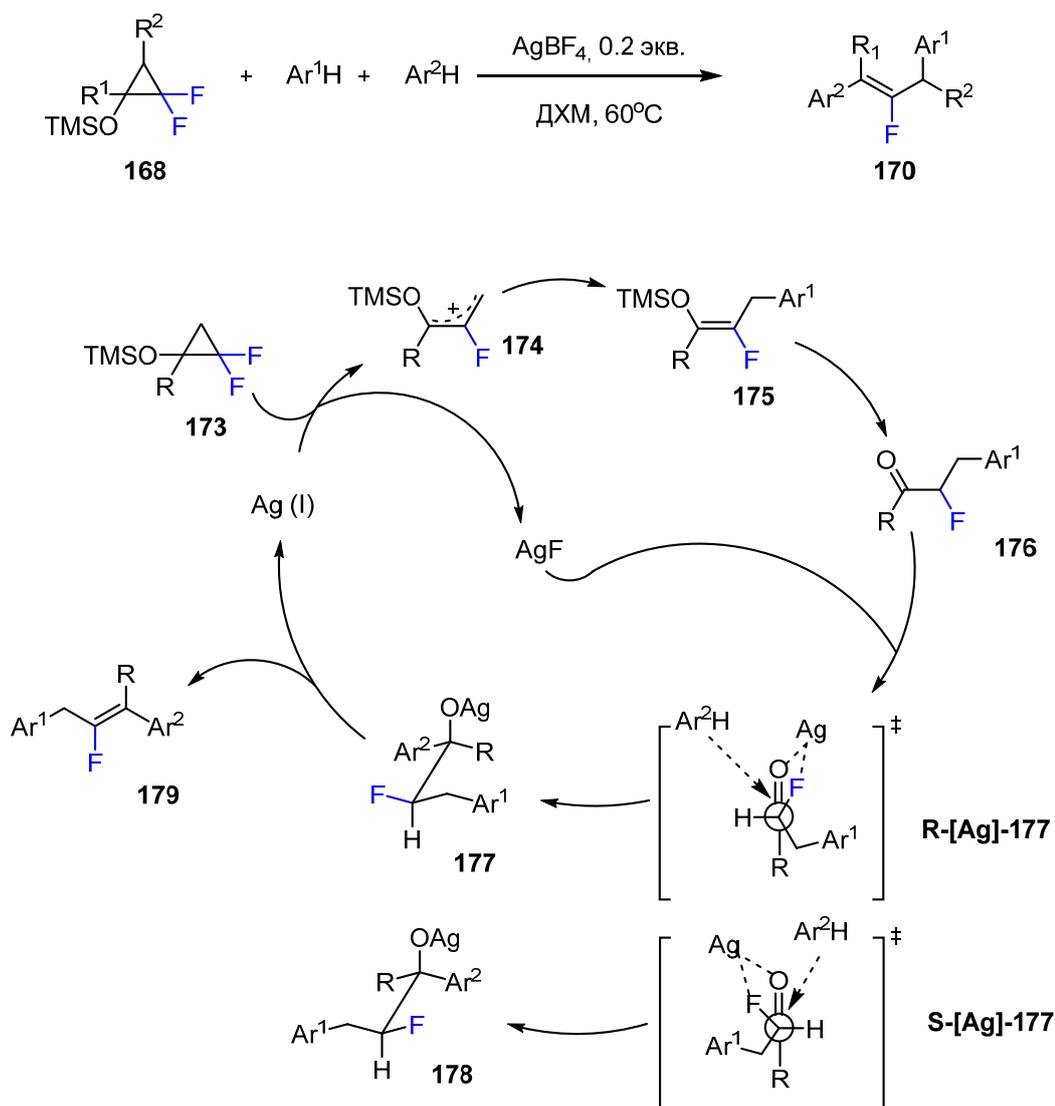


Схема 78

Недавно в группе Дильмана был разработан эффективный метод дифторгомологизации кетонов [229], который заключается в последовательном силилировании кетонов, дифторциклопропанировании получаемых сил-енолятов и последующем селективном раскрытии *гем*-дифторциклопропанового фрагмента под действием кислот, с разрывом дистальной связи циклопропана (схема 79). Все трансформации осуществляются в одну синтетическую стадию. Метод позволяет получать α,α -дифторкетоны **183**, которые представляют ценный класс реагентов для медицинской химии.

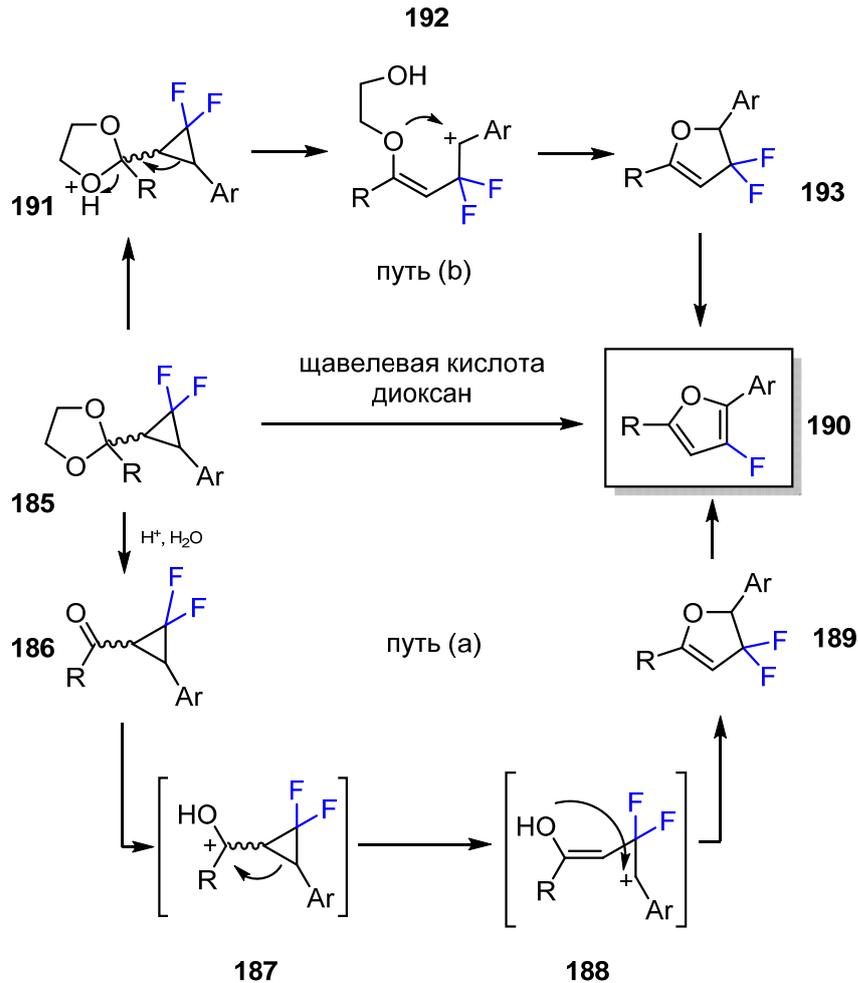


Схема 80

Метод позволяет получать фторфураны из кетонов **186** и ацеталей/кеталей **185** с хорошими выходами.

3.3.2 Разрыв проксимальной связи

Взаимодействие с нуклеофилами

Метод окислительного 1,3-дифторирования с использованием системы Ag-I/*m*CPBA, где соединения I (I-III) выступают в качестве катализатора окисления [231], может быть применен и для *гем*-дифторированных циклопропанов. Поскольку циклопропаны **194** получаются из алкенов, образование продуктов **197** формально является результатом 1-фтор-2-трифторметилирования алкенов. Несколько 1,1-дифторциклопропанов были введены в реакцию с *m*CPBA/PhI и избытком источника HF, что дало фтор-трифторметилированные продукты с хорошими выходами (схема **81**, таблица **21**). Диастереселективность в случае 1,1-дифторциклопропанов в качестве субстрата понижена по сравнению с нефторированными циклопропанами и соотношение диастереомеров составило 3:1.

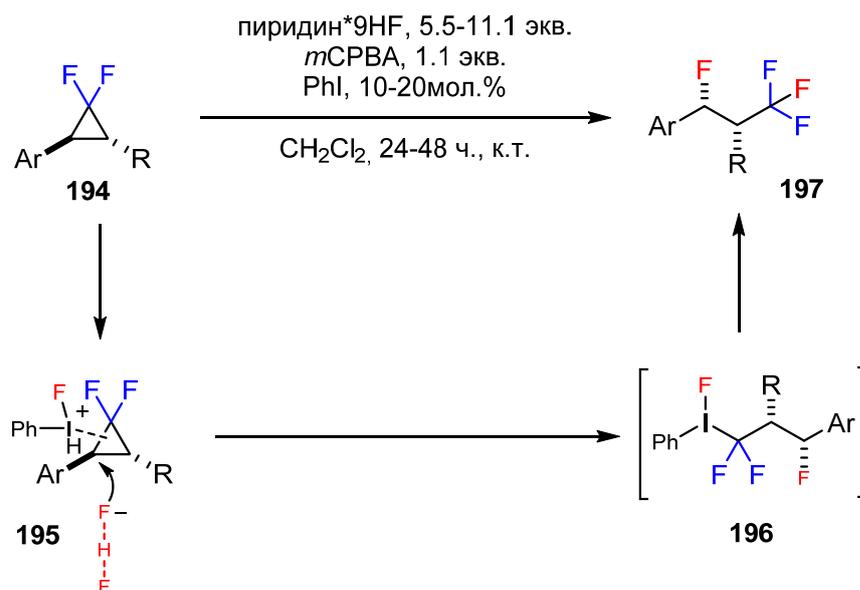


Схема 81

Таблица 21. 1,3-дифторирование 1,1-дифторциклопропанов.

№	Ar	R ₁	Выход, %
1	2-Br-C ₆ H ₄	H	93
2	3-Br-C ₆ H ₄	H	89
3	4- <i>t</i> Bu-C ₆ H ₄	H	52
4	4-(NBzMe)-C ₆ H ₄	H	85
5	3,5-Me-C ₆ H ₄	H	60
6	3-Br-C ₆ H ₅	Me	93

Взаимодействие с электрофилами

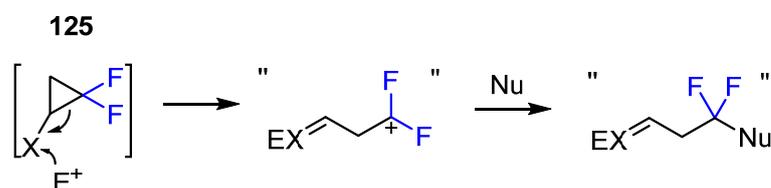


Схема 82

Долбиер одним из первых начал изучать активность и региоселективность *гем*-дифторциклопропанов в реакциях с электрофилами на примере ацетолита тозилатов [162]. Известно, что β -атомы фтора дестабилизируют карбокатионный центр [232], в то время как α -атомы фтора наоборот, стабилизируют [233]. Поэтому можно было бы заключить умозрительно, что в отличие от дифторциклопропилкарбинового радикала, который

претерпевает региоселективный и быстрый гомолитический разрыв дистальной связи, в случае (*gem*-дифторциклопропил)-метил катиона должен наблюдаться разрыв проксимальной связи с образованием катиона при CF₂-фрагменте. Это заключение подтверждается DFT-рассчетами. Циклопропилметильный катион является достаточно стабильной частицей, в частности благодаря делокализации положительного заряда циклопропановым кольцом. Благодаря этому, в продуктах сольволиза дифторциклопропилметилгалогенидов и псевдогалогенидов наблюдаются как продукты раскрытия цикла, так и продукт перехвата циклопропилметильного катиона нуклеофилом. Экспериментально было показано, что региоселективность раскрытия цикла в таких системах достаточно высока. Так, в случае ацетолиза тозилата 2,2-дифторциклопропилкарбинола **198** образуется смесь продуктов перехвата гомоаллильного катиона **198a** и циклопропилметильного катиона **198c** в отношении 39 : 57. В этом случае раскрытие циклопропана происходит региоселективно с разрывом проксимальной связи, и продукт разрыва дистальной связи не обнаруживается, благодаря тому, что сильный $-I$ эффект атомов фтора сильно дестабилизирует соответствующий катион.

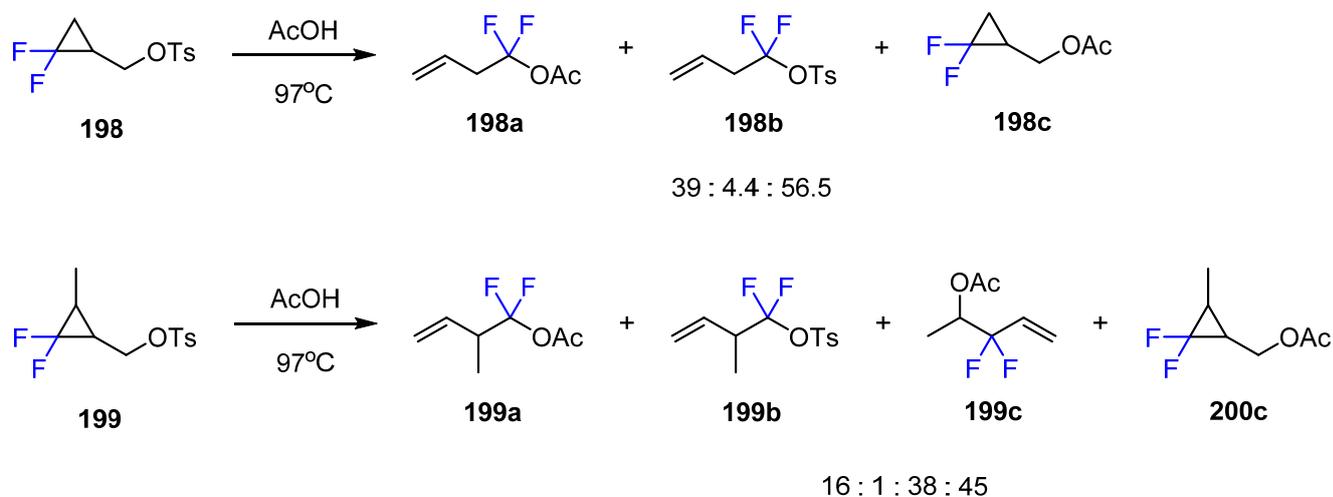


Схема 83

Однако при наличии заместителей в 3-положении циклопропана региоселективность может измениться [136,173], и отношение продуктов разрыва дистальной и проксимальной связей в случае соединения **199** уже составляет 17 : 38 [162].

Другой пример, подтверждающий то, что циклопропилкарбинольный катион претерпевает региоселективный разрыв проксимальной связи представляет собой изученная Богером [130] реакция раскрытия цикла спироциклогексадиенона **201**.

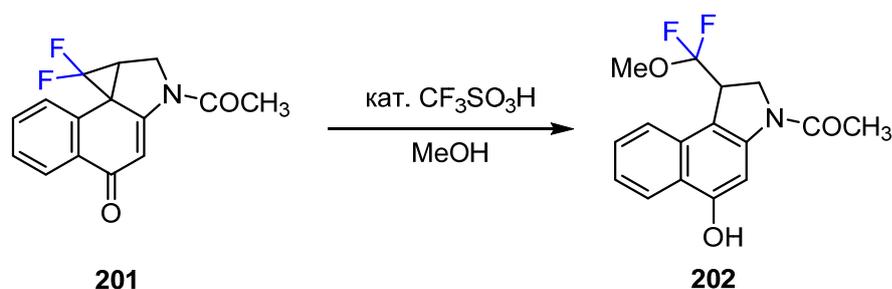


Схема 84

В то время как взаимодействие с кислотами Бренстеда и относительно слабыми кислотами Льюиса активирует *гем*-дифторциклопропилкетоны для S_N2 нуклеофильной атаки по наименее стерически затрудненному положению циклопропанового фрагмента, что приводит к расщеплению дистальной связи дифторциклопропана (см. раздел 3.3.1), использование сильных кислот Льюиса, особенно в полярных растворителях промотирует S_N1 механизм и расщепление проксимальной связи [104].

Недавно был разработан метод получения 2-фторпирролов **204** по домино-реакции с *гем*-дифторциклопропил кетонами и нитрилами [234]. Предполагаемый механизм включает в себя частичное раскрытие цикла *гем*-дифторциклопропилкетона, с последующей атакой карбокатиона **205** нитрилом и дальнейшей внутримолекулярной циклизацией. Протонирование сильными кислотами Бренстеда важно для региоселективного расщепления проксимальной связи.

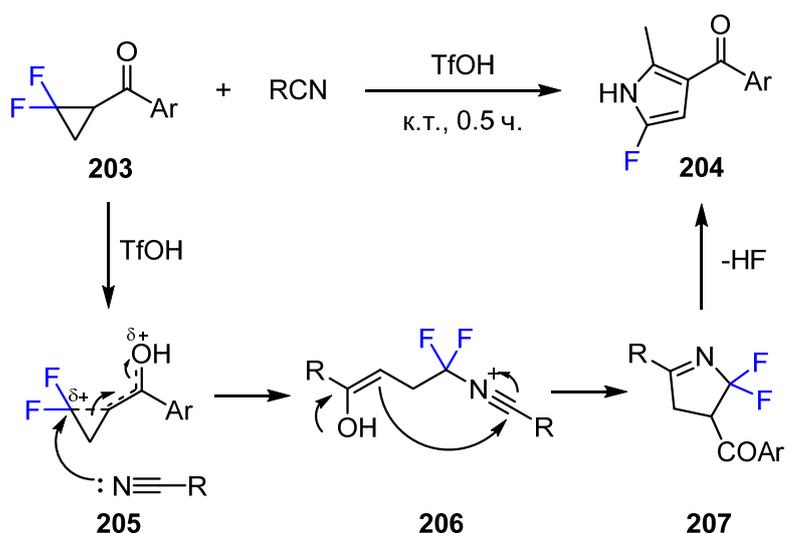


Схема 85

В качестве сильной кислоты Льюиса, промотирующей расщепление проксимальной связи циклопропана, могут использоваться тригалогениды бора, при этом BX_3 также является

и источником нуклеофила X^- , где $X = F, Cl, Br$ [104]. Соответствующие кетоны **211** получаются в результате реакции с высокими выходами. Реакция протекает через образование катиона при расщеплении проксимальной связи циклопропана, за которым следует внутримолекулярная нуклеофильная атака галогена X из BX_3 .

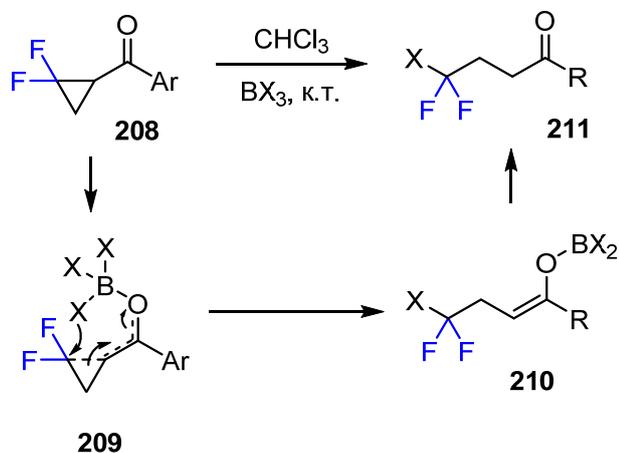


Схема 86

При попытке ввести хлорангидрид *гем*-дифторциклопропанкарбоновой кислоты в реакцию Фриделя Крафтса в зависимости от степени реакционной способности аренов могут получаться разные продукты ацилирования [235]. С наиболее активными аренами, такими как тиофен или анизол – получаются ожидаемые арил(*гем*-дифторциклопропил)кетоны **214**. Однако, с большинством других, менее реакционноспособных аренов происходит перегруппировка в результате атаки хлорид аниона по карбокатиону **213**, сопровождающейся его раскрытием с разрывом проксимальной связи *гем*-дифторциклопропана. Дальнейшее ацилирование приводит к 3-хлоро-3,3-дифторциклопропилкетонам **217**.

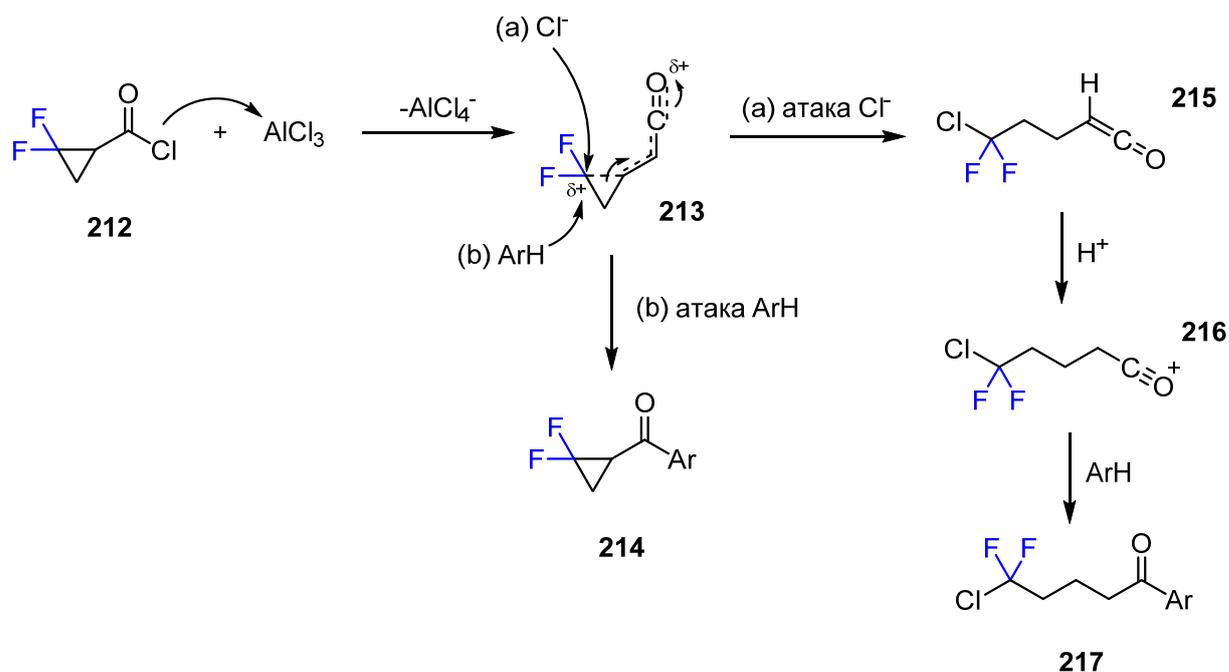


Схема 87. AlCl_3 (1.2 экв.), ДХМ, 0°C , 2ч.

Таблица 22

№	ArH	Экв. ArH	Соотношение продуктов	
			214	217
1	C_6H_6	1	100	0
2	C_6H_6	5	80	20
3	PhMe	1	100	0
4	PhMe	5	10	90
5	EtPh	1	100	0
6	<i>n</i> -ксилол	1	100	0
7	<i>n</i> -ксилол	5	100	0
8	анизол	1	25	75
9	анизол	5	12	88
10	тиофен	1	2	98

Реакции гем-дифторметиленициклопропанов

гем-Дифторметиленициклопропаны отличаются по механизму раскрытия цикла от обычных дифторциклопропанов. При нагревании они претерпевают гомолитический разрыв проксимальной связи $\text{C}_2\text{-C}_3$ за счет одиночного вращения дальней метиленовой группы вокруг $\text{C}_1\text{-C}_3$.

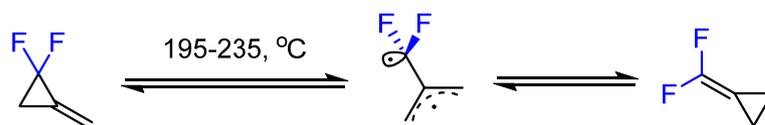


Схема 88

В 2006 г. было обнаружено, что *гем*-дифторметиленициклопропаны способны вступать в реакцию с I_2 в присутствии CuI с разрывом проксимальной связи дифторциклопропана, давая дигалогениды **219** (схема 89, таблица 23). CuI предположительно сначала координируется по двойной связи метиленициклопропана, а затем внедряется по проксимальной связи цикла, образуя промежуточный координационный комплекс, нуклеофильная атака иодид аниона с последующим окислением интермедиата дает конечные дигалогениды **219**.

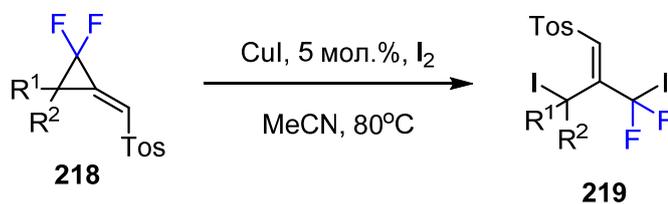


Схема 89.

Таблица 23

№	R ₁	R ₂	Выход 219 , %
1	Me	Me	93
2	Et	Me	80
3	<i>t</i> Bu	Me	0
4	-(CH ₂) ₅ -		95
5	Ph	Me	0

Позже было показано, что раскрытие *гем*-дифторметиленициклопропанов **220** в присутствии галогенов может осуществляться и без медного катализатора. Для объяснения этого процесса был предложен радикальный механизм трансформации[227].

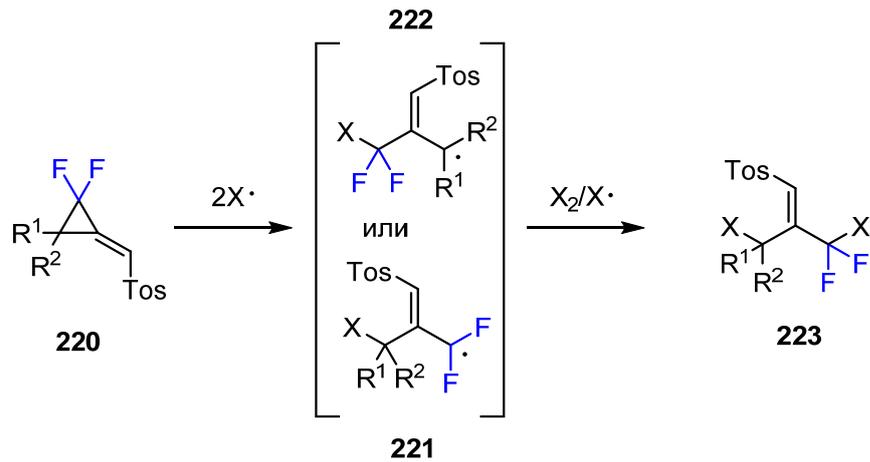


Схема 90

Как видно из **схемы 90**, проксимальная связь метиленциклопропана может гомолитически расщепляться в присутствии $\text{Br}\cdot$ -радикала. Образующийся радикальный интермедиат **221/222** при реакции либо с молекулой брома либо с другим радикалом дает продукт **223**.

Как следует из литературного обзора, силилокси-*гем*-дифторциклопропаны обладают высокой реакционной способностью, которая, вероятно, обусловлена сочетанием эффектов атомов фтора и силилокси-группы. В то же время, синтетические методы с участием таких циклопропанов практически не изучены, поэтому представлялось целесообразным исследовать синтетический потенциал этих соединений.

Обсуждение результатов

В настоящей работе исследования проводились по трем направлениям (см. **схема 1**):

1. Изучение реакций галогенирования силилокси-*гем*-дифторциклопропанов **A** с образованием α,α -дифтор- β -галогенкетонов **B**.
2. Использование кетонов **B** в синтезе фторсодержащих гетероциклических соединений.
3. Изомеризация циклопропана **C**, генерируемого из дифторзамещенного силилкетенацеталя, и изучение реакций фторкремниевого реагента **D**.

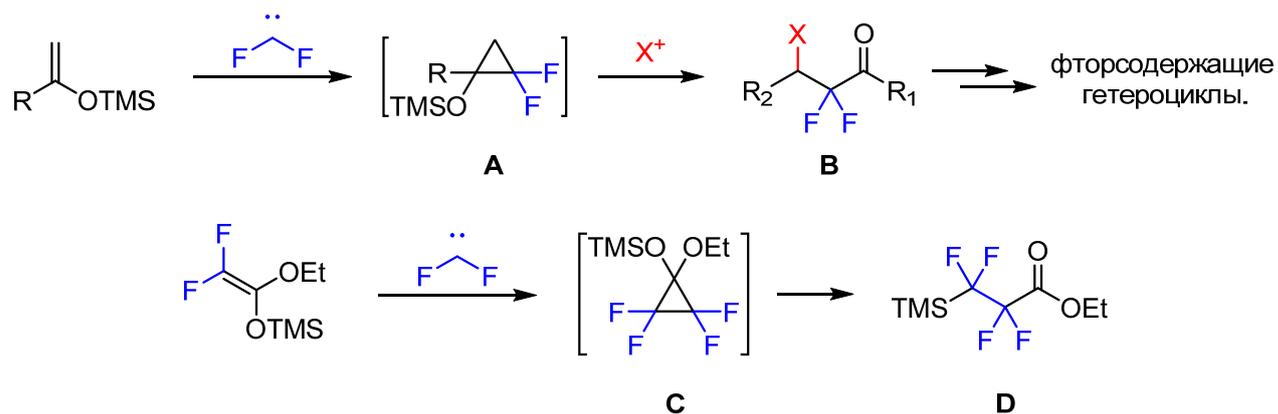


Схема 1.

1. Синтез :CF₂-гомологов кетонов.

α,α -Дифторкетоны представляют собой важный подкласс фторорганических соединений, которые находят практическое применение в медицинской химии [10,181,236–240], материаловедении и других областях [241,242]. Благодаря сильному $-I$ эффекту α -атомов фтора, карбонильная группа становится способной взаимодействовать с водой, давая гидратированные аддукты. Гидратирование карбонильной группы не только изменяет полярность молекулы, но также изменяет плоскую геометрию карбонильного функционального фрагмента на тетраэдрическую. Такие гидраты могут служить биомиметиками переходного состояния процесса гидролиза пептидов и таким образом потенциально способны выполнять роль ингибиторов протеаз. Это свойство ранее использовалось для поиска ингибиторов различных ферментов [236–238]. Помимо описанного выше, обнаружены и продолжают открываться другие модели и механизмы биологической активности α,α -дифторированных карбонильных соединений [239,240].

Известные на настоящее время методы синтеза α,α -дифторкетонов заключаются в функционализации существующего дифторкарбонильного фрагмента [243–249], либо в электрофильном фторировании предшествующих кетонов и их производных [250–253] (**Схема 2**).

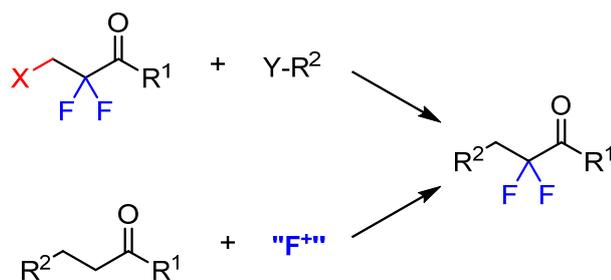


Схема 2.

Некоторое время назад в нашей исследовательской группе был разработан концепт дифторгомологизации кетонов [229], основанный на получении силилокси-замещенных циклопропанов, с последующим раскрытием цикла при протонировании, что приводило к желаемым CF₂-гомологам **4** (схема 3). Аналогичный подход был реализован независимо также группой Амии [254].

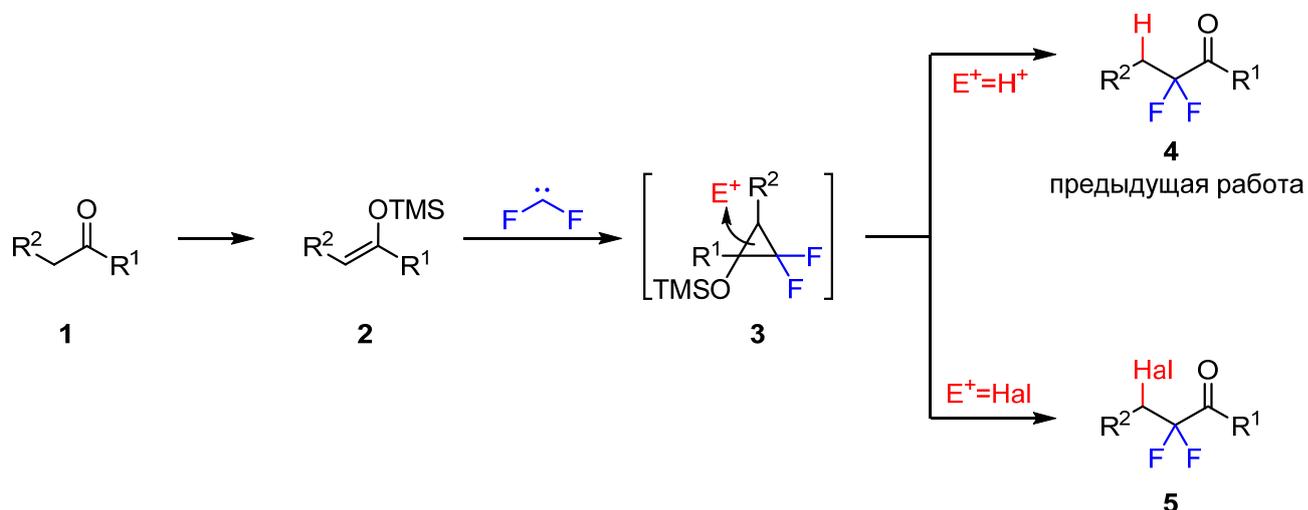


Схема 3.

В рамках дальнейшего развития направления нами было решено проварьировать природу электрофила. Одной из задач настоящей работы являлось изучение взаимодействия циклопропанов **3** с источником электрофильного галогена с образованием β-галогензамещенных α,α-дифторкетонов **5**.

Галогенирование нефторированных циклопропанолов подробно описано в литературе [255,256], и часто используется совместно с последующим элиминированием галогена, что позволяет получать α,β-ненасыщенные кетоны [255,257]. В то время как такое элиминирование протекает легко в случае нефторированных соединений [258–260], для гем-дифтор производных **5** такой процесс невозможен. Литературные данные по галогенированию фторированных циклопропильных эфиров очень ограничены – в единственном примере такого превращения 1,1-дифтор-2-метоксициклопропан при реакции с

избытком брома в воде дает трибромзамещенный продукт (продукт первичного бромирования с раскрытием цикла дополнительно дважды бромруется по метокси-группе) [261]. В других описанных случаях перфторциклопропильные эфиры вступали в реакцию с бромом только в достаточно жестких условиях (температура $> 150^{\circ}\text{C}$, длительное время реакции) [82,262,263].

Дифторциклопропаны **3** получают присоединением дифторкарбена к силил-енолятам. Низкая химическая стабильность соединений **3** является основным фактором, определяющим возможности их использования в синтетических задачах [229]. Силилоксициклопропаны **3** способны легко перегруппировываться в α -F-еноны при повышенных температурах [223,264], либо при комнатной температуре в нейтральных или основных условиях [220,221] (подробнее см. лит. обзор, раздел 3.3.1). Стабильность соединений **3** сильно зависит от их структуры – так, если **3** является производным ацетофенона, то оно неустойчиво даже при водной обработке реакционной смеси. В то же время, циклопропаны, полученные из циклических кетонов можно перегнать в вакууме без разложения. Выделение и очистка промежуточных силилоксициклопропанов, в частности хроматографическая, может быть невозможной [229]. Таким образом, необходимо чтобы соединения **3** были получаемы в самых мягких условиях из возможных, а после – были использованы сразу же для дальнейших превращений, желательно без замены реакционного сосуда.

Из большого числа доступных на данный момент дифторкабеновых реагентов для осуществления дифторциклопропанирования нами был выбран (бромдифторметил)триметилсилан (TMSCF_2Br), поскольку он обладает рядом важных преимуществ:

1. Способен приводить к дифторциклопропанированию широкого спектра алкенов в практически неосновных и в безводных условиях [88,112,115];
2. Он представляет собой стабильный при контакте с воздухом и удобный для работы реагент [265–270];
3. На данный момент он является достаточно доступным в том числе коммерчески, благодаря тому, что его легко можно синтезировать в одну или две стадии из широко доступного TMSCF_3 [112,267].

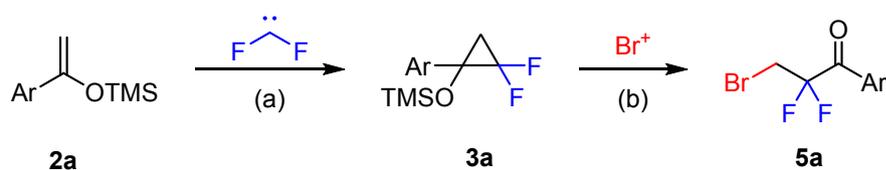


Схема 4. Ar = 4-Br-C₆H₄

Таблица 1. Оптимизация модельной реакции получения кетона **5a**.

№	Условия	3a:5a ^a	Выход 5a , % ^a
1	(a)TMSCF ₂ Br (2 экв.), НМРА (3 экв.); диоксан, к.т., 2 ч. (b)Br ₂ (1.5 экв.), к.т., 10 мин.	81:19	16
2	(a)TMSCF ₂ Br (2 экв.), НМРА (3 экв.); диоксан, к.т., 2 ч. (b)NBS (1.5 экв.), к.т., 10 мин.	75:25	13
3	(a)TMSCF ₂ Br (1.3 экв.), Bu ₄ NBr (0.2 экв.); дихлорэтан, Δ, 2 ч. (b)NBS (1.3 экв.), к.т., 10 мин.	-:100	60
4	(a)TMSCF ₂ Br (1.3 экв.), Bu ₄ NBr (0.2 экв.); MeCN, 80°C, 1.5 ч. (b)NBS (1.3 экв.), к.т., 10 мин.	-:100	89 ^b
5	(a)BrF ₂ CCO ₂ K (1.5 экв.), Bu ₄ NBr (0.1 экв.); толуол, 90°C, 1.5 ч.	-	-

^aВыход и соотношения продуктов определены по ¹⁹F ЯМР реакционной массы с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта. ^bВыделенный выход.

Силиловый эфир **2a**, полученный из *n*-бромацетофенона, был выбран в качестве модельного субстрата. Вначале енолят **2a** ввели в реакцию дифторциклопропанирования по использованному ранее методу [229] используя TMSCF₂Br и НМРА в качестве активатора; затем прибавили к реакционной смеси 1.5 эквивалента Br₂. К сожалению, конверсия **3a** в **5a** составила 19% через 10 минут после прибавления Br₂ и более не увеличивалась со временем, даже при небольшом нагревании (**таблица 1**, пример 1). Использование в качестве бромлирующего агента *N*-бромсукцинимид (NBS) дало близкий результат (**таблица 1**, пример 2). Этот результат, предположительно, можно объяснить тем, что НМРА выступает здесь как основание Льюиса и ингибирует реакцию бромирования за счет образования донорно-акцепторного комплекса с молекулой Br₂ [271] или с галосукцинимидом [272,273]. В качестве альтернативной системы генерации дифторкарбена был опробован BrCF₂CO₂K в толуоле. Реакция проводилась при 80-90°C в течение 1.5 часов, и привела к продукту перегруппировки - побочному фторалкелю - с количественным выходом. Снижение температуры привело к увеличению выхода дифторциклопропана, однако в этой системе фторалкелен все равно остается доминирующим продуктом. Тогда мы решили использовать условия дифторциклопропанирования, в которых бромид-анион выступает активатором кремниевого реагента. Согласно литературным данным, 3 мол.% ТВАВ при 110°C позволяет

дифторциклопропанировать различные алкены с помощью TMSCF_2Br [112]. Поскольку в нашем случае интермедиат **3a** ограниченно стабилен термически, было решено проводить реакцию при меньшей температуре, но увеличить концентрацию бромид аниона. Проведение реакции в 1,2-дихлорэтане при 82°C с TMSCF_2Br и 0.2 экв. ТВАВ дало циклопропан **3a** с ~60% выходом. Однако, согласно данным ^{19}F ЯМР в процессе реакции образуется побочный менее реакционноспособный TMSCF_2Cl , предположительно из-за процесса обмена Br/Cl между бромид анионом ТВАВ и дихлорэтаном, с последующим обменом Br/Cl в реакции хлорид аниона с TMSCF_2Br [116]. Тем не менее, добавление NBS дало в течение 10 минут полную конверсию **3a** в **5a** (таблица 1, пример 3). Для устранения побочной реакции обмена галогена было решено использовать ацетонитрил в качестве растворителя. Полная конверсия исходного енолята была достигнута через 1.5 часа при 80°C . После охлаждения к реакционной смеси был добавлен NBS, что позволило через 10 минут количественно бромировать **3a**, а целевой продукт **5a** был выделен с выходом 89% (таблица 1, пример 4).

Кроме того была предпринята попытка хлорировать промежуточный циклопропан **3a** используя N-хлоросукцинимид (NCS). Когда NCS был прибавлен к реакционной смеси, содержащий генерированный в стандартных условиях циклопропан, был получен только продукт бромирования **5a**. По данным ^{19}F ЯМР в реакционной смеси был обнаружен TMSCF_2Cl . По-видимому, сочетание NCS и Br^- является источником " Br^+ ", и бромует циклопропановый интермедиат, с высвобождением Cl^- , который в свою очередь реагирует с избытком TMSCF_2Br . К сожалению, использование $\text{TMSCF}_2\text{Cl}/\text{Cl}^-$ в качестве системы для дифторциклопропанирования с последующим добавлением NCS дало сложную смесь продуктов, содержащую непрореагировавший циклопропан **3a**, продукт перегруппировки – фтор-енон **6a** и лишь минорное количество целевого продукта.

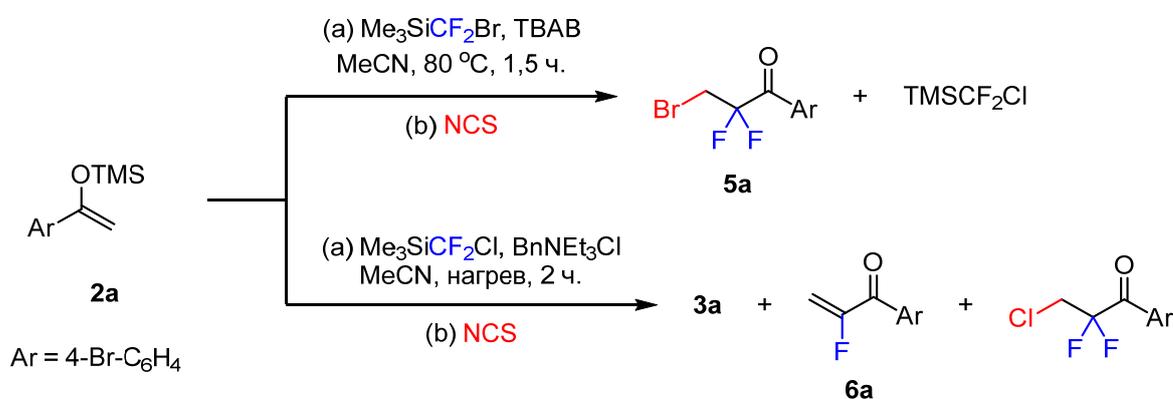


Схема 5.

В оптимальных условиях из силиловых эфиров енолов **2** была синтезирована серия иод- и бром-замещенных продуктов **5**, с использованием в качестве электрофильного галогенирующего реагента NIS или NBS, соответственно. Продукты введения в реакцию силиленолятов *n*-метоксиацетофенона, α -тетралона и циклогексанона получены с хорошими выделенными выходами.

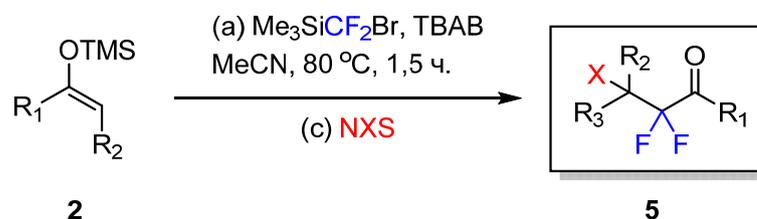


Схема 6.

Таблица 5. Синтез кетонов **5** из силил-енолятов **2**.

№	субстрат	X	Продукт	Выход, % ^a
1		2a Br		5a 89%
2		2b Br		5b 95%
3		2b I		5c 82%
4		2c Br		5d 97%
5		2c I		5e 85%
6		2d I		5f 80%

^aВыделенный выход.

Хотя силиленоляты достаточно доступны, могут храниться в индивидуальном состоянии и легко получают силилированием соответствующих кетонов [274,275], было решено осуществить всю последовательность трансформаций кетонов в конечные CF_2 -

гомологи в одну лабораторную стадию, чтобы избежать затрат времени на выделение и очистку промежуточных еноловых эфиров. Для этого кетоны **1** силилировали с использованием системы TMSCl/NaI/Et₃N [274], что позволяло получать сырые силил-еноляты с количественными выходами. Затем полученные силил-еноляты после обработки реакционной смеси использовали в следующей стадии процесса минуя стадию предварительной очистки. Такой метод получения β-галогензамещенных-α,α-дифторгомологов кетонов приводит к хорошим результатам для циклических и ациклических кетонов, давая продукты **5** с хорошими выходами (таблица 6).

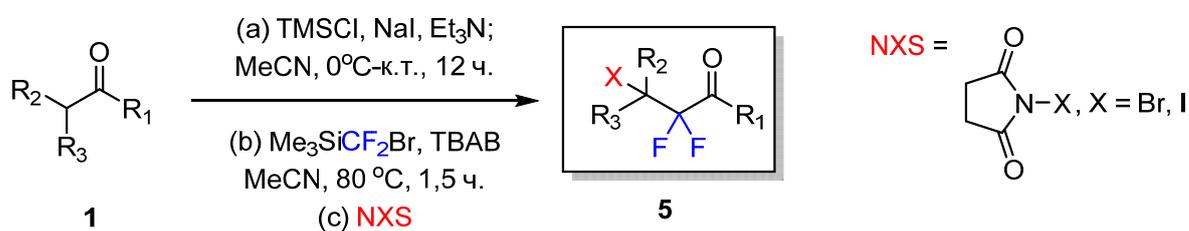
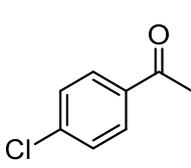
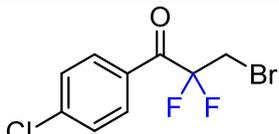
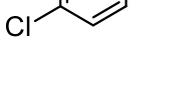
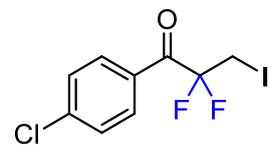
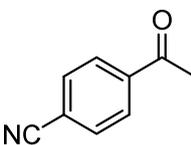
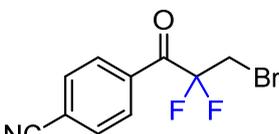
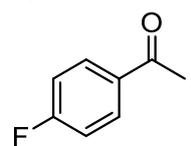
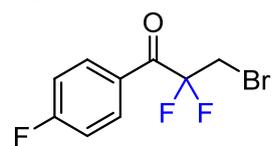
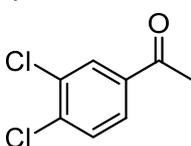
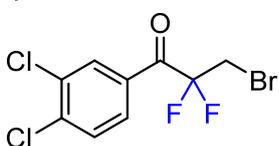


Схема 7.

Таблица 6. синтез **5** из кетонов **1**.

№	субстрат	X	Продукт	Выход, % ^a
1		1a Br		5a 78
2		Br		5b 89
3		I		5c 80
4		Br		5g 92
5		I		5u 98
6 ^b		1f Br		5h 65

7		I		5x	67
8 ^B		1g Br		5i	56
9		Br		5j	91
10		1h I		5k	90
11 ⁶		Br		5l	69
12		I		5w	88
13 ⁶		1j Br		5m	71
14		1c Br		5d	85
15		1d I		5f	77
16		1k I		5n	76 ^r
17		Br		5o	96
18		1l I		5y	99

19		1n	Br		5p	79
20		1o	I		5v	89
21		1p	Br		5r	88
22		1q	Br		5s	89
23		1r	Br		5t	72

^aВыделенный выход в расчете на исходный кетон. ^bциклопропанирование осуществлялось при 70°C, 2 часа. ^cTMSCF₂Br (2 экв.), ТВАВ (0.3 экв.), 80°C, 2 часа. ^dсмесь изомеров – 5:1.

Основная побочная реакция процесса дифторгомологизации представляет собой описанную ранее перегруппировку циклопропанов **4** во фтор-еноны **6** (схема 8) [223]. Интенсивность этого процесса зависит от температуры; перегруппировка происходит во время стадии [2+1] циклоприсоединения дифторкарбена, а получившиеся побочные фтор-еноны **6** бромруются на следующей стадии, что приводит к побочным продуктам **7**, от которых трудно отделиться флеш-хроматографией из-за близкой хроматографической подвижности с целевыми соединениями **5**.

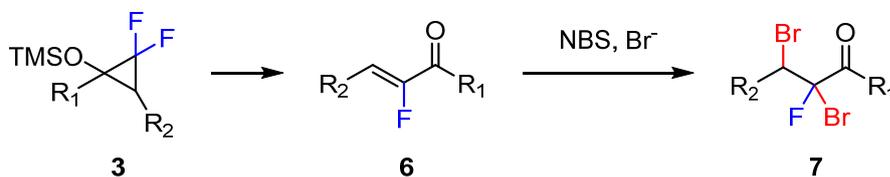


Схема 8.

В частности, эта побочная реакция имела существенное влияние на эффективность всего процесса в случае циклопропанов, полученных из нециклических алкил-замещенных кетонов (R₂= алкил, таблица 6, строки 11-13). Также было замечено, что выход продукта перегруппировки больше в тех случаях, когда присоединение дифторкарбена по двойной связи затруднено, например для стерически нагруженных субстратов, таких как **1f** (R₁= *ortho*-

замещенная арильная группа, **таблица 6**, строка 6) а также для субстратов, имеющих сильно электроноакцепторные заместители **1g** ($R_1 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, **таблица 6**, строка 8). Чтобы уменьшить процент нежелательной перегруппировки в случае субстратов **1f, 1i, 1j** использовались более мягкие условия (70°C , 2.5 ч.). В случае *para*-нитроацетофенона циклопропанирование шло медленно, и для полной конверсии силиленолята были взяты большие количества TMSCF_2Br и ТВАВ (**таблица 6**, строка 8). Однако, все равно образование фтор-енона в значительной степени подавить не удалось, а соответствующий продукт дибромирования **7i** был выделен с выходом 7% (**схема 8**, $R_1 = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$).

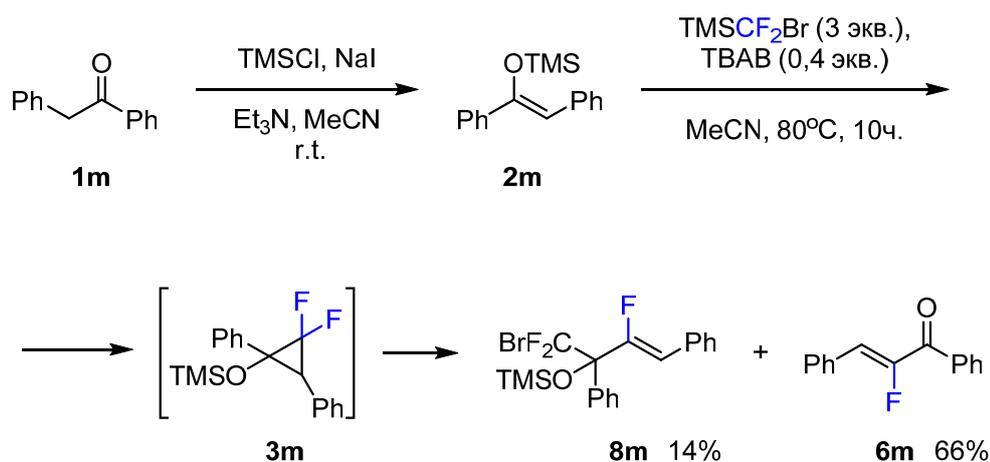


Схема 9.

Для силиленолята **2m**, полученного из дезоксибензоина, циклопропан оказался наиболее неустойчив, а присоединение дифторкарбена по двойной связи было очень сильно затруднено. В условиях реакции дифторциклопропанирования **2m** продуктами являлись исключительно фторалкен **6m** и силиловый эфир **8m**, который образуется в результате нуклеофильного присоединения аниона CF_2Br^- по карбонильной группе фтороалкенона (**схема 9**).

2. Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений

На текущий момент чрезвычайно востребованной областью синтетической органической химии является получение фторированных гетероциклов, которые важны в сфере разработки лекарств. Прямое введение атома фтора или фторированного фрагмента в гетероциклическую систему имеет ряд ограничений [276]. В тоже время, удобным подходом к получению фторированных гетероциклов является сборка из ациклических структурных блоков, которые уже содержат необходимый фторированный фрагмент [277,278]. Однако доступность соответствующих исходных блоков существенно ограничивает применение такого подхода, и развитие этого направления представляет очень актуальную задачу. Разработка методов создания фторзамещенных гетероциклических систем, основанных на сочетании простейших органических соединений с использованием дифторкарбена в качестве фторсодержащего компонента является важной частью исследований, проведенных в рамках данной диссертационной работы. Представлялось интересным использовать α,α -дифтор- β -галогенкетоны в синтезе четырех-, пяти- и шестичленных гетероциклов.

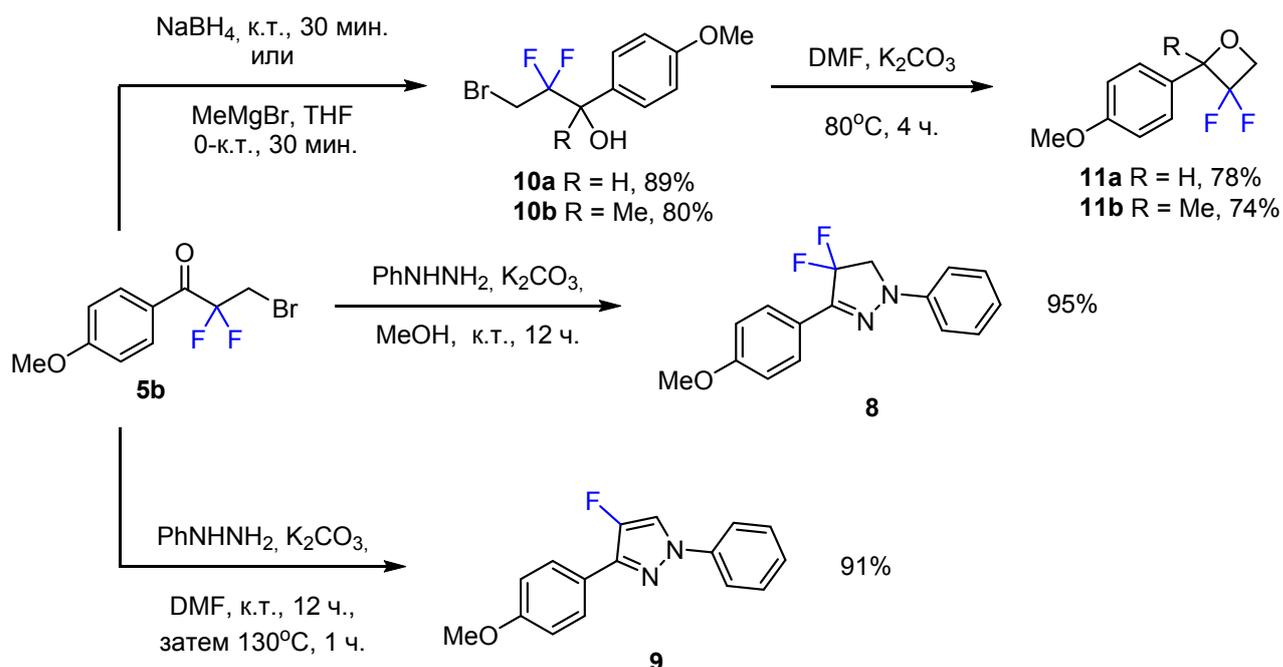


Схема 10.

Кетоны **5** могут рассматриваться как 1,3-дieleктрофильные реагенты. При этом два атома фтора, присутствующие в их структуре, с одной стороны, повышают электрофильность карбонильной группы (по сравнению с нефторированными кетонами), а с другой – понижают активность фрагмента $\text{CH}_2\text{-X}$ в реакциях нуклеофильного замещения. Взаимодействие **5b** с фенилгидразином в присутствии K_2CO_3 приводит к фтор-замещенным пиразолинам или

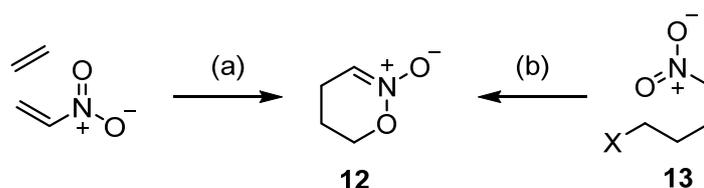
пиразолам, в зависимости от условий проведения реакции. Присоединение по карбонильной группе гидрид-аниона или реагента Гриньяра дает соответствующие спирты **10**, которые под действием основания циклизуются в *gem*-дифторированные оксетаны **11**. Стоит заметить, что до последнего времени в литературе не было описано методов синтеза 3,3-дифторированных оксетанов такого типа, тогда как с использованием разработанного нами подхода дифторгомологизации такие оксетаны могут быть получены напрямую из кетонов. Это особенно важно в свете того, что оксетаны недавно проявили себя как ценные структурные фрагменты в разработке лекарств [279].

2.1. Каскадный синтез дифтор-замещенных шестичленных нитронатов

Шестичленные нитронаты **12** (5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин N-оксиды) представляют собой ценный класс соединений для синтетической органической химии, поскольку проявляют разнообразную реакционную способность, включающую 1,3-диполярное присоединение, нуклеофильное присоединение по двойной C=N связи а также восстановление и связанные с ним трансформации [280–287]. Благодаря этому они нашли применение в синтезе природных соединений [280,288,289] и в медицинской химии [282,290,291].

Нитронаты **12** доступны по реакции [4+2] циклоприсоединения (схема **11**, (a)) [284], или посредством внутримолекулярного нуклеофильного замещения (схема **11**, (b)) [283]. Получение нитронатов по реакции циклоприсоединения возможно только для некоторых типов целевых соединений. Для реализации пути (b) требуются исходные соединения типа **13**, имеющие уходящую группу в δ -положении, синтез которых может быть затруднителен.

Ранее описанные подходы.



Предложенный нами подход.

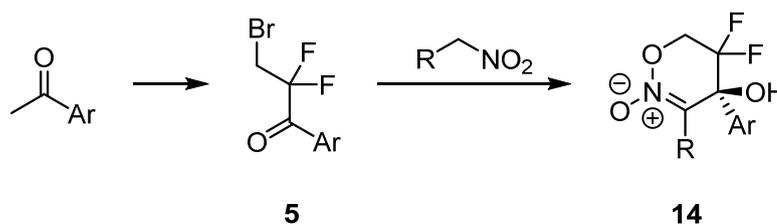


Схема 11.

Получение большого числа классов различных нитронатов широко представлено в литературе [280–287], [292,293], однако нитронаты типа **12**, содержащие атом фтора в качестве заместителя в цикле описаны не были. Нами был предложен удобный метод синтеза 3,3-дифторзамещенных шестичленных циклических нитронатов типа **14** из α,α -дифтор- β -галоген кетонов **5**.

Нитросоединения можно использовать в реакции сочетания с кетонами **5** как формальные 1,3-динуклеофилы. Депротонирование нитросоединения дает активный нитронат

анион, который атакует по карбонильной группе соединения **5**. После миграции атома водорода из α -положения по отношению к нитрогруппе к алкоксид-аниону, образующийся анион **15** способен циклизоваться за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения брома.

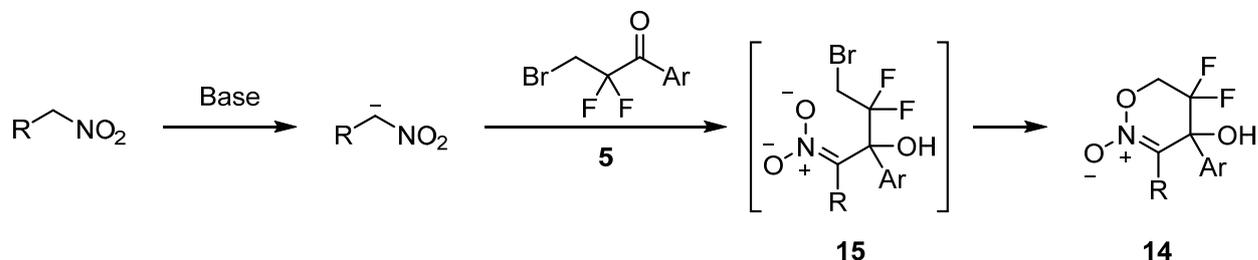


Схема 12.

В качестве модельного соединения был выбран кетон **5b**, полученный из *para*-метоксиацетофенона. Был осуществлен поиск оптимальных условий реакции **5b** с нитроэтаном (таблица 7). При использовании K_2CO_3 в DMF реакция шла медленно, и для полной конверсии **5a** потребовалось 18 часов. Однако, продукты **14** оказались чувствительными к основаниям, и разлагаются при длительной выдержке. 1,8-Диазациклоундец-7-ен (DBU) часто используется для депротонирования алифатических нитросоединений[294–296], и он оказался наиболее подходящим основанием для этого процесса. Реакция **5b** с нитроэтаном в присутствии 2 экв. DBU прошла с полной конверсией за 1 ч. при комнатной температуре, а выход **14a** составил 86% согласно ^{19}F ЯМР реакционной смеси. Поскольку целевые нитронаты чувствительны к основаниям, для выделения нитронатов нужны нейтральные условия. Разборка реакции водой с последующей экстракцией и выделением **14a** привела лишь к 50% выделенному выходу нитроната. Чтобы избежать разложения для разборки реакции использовался фосфатный буфер с $pH = 6.5$, и при его использовании удалось повысить выделенный выход **14a** до 85%. Структура нитроната **14a** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

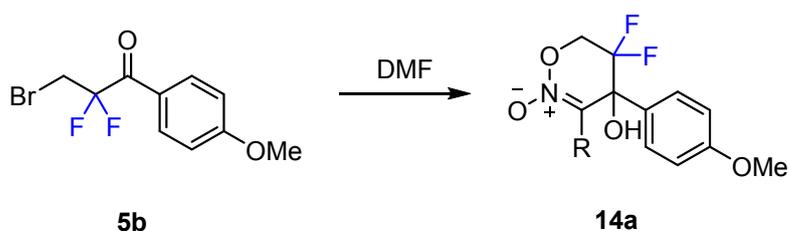


Схема 13.

Изменение растворителя на более полярный НМРА позволило получить нитронаты **14i**, **14j**, **14l** с хорошими выходами (таблица 8, строки 9,10, 12).

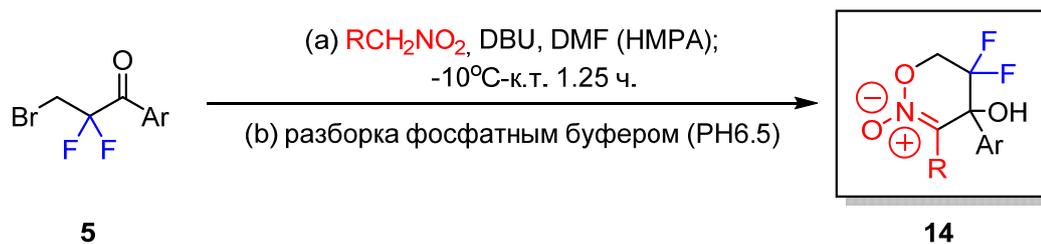
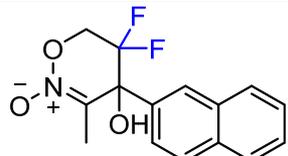
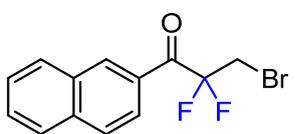
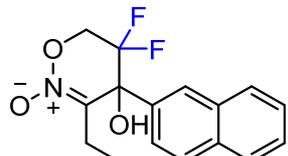
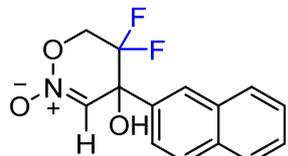
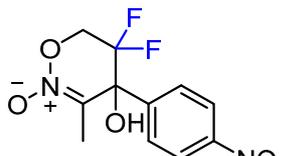
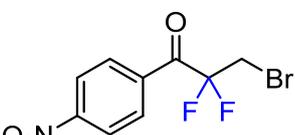
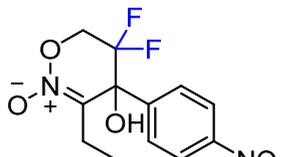


Схема 14.

Таблица 8. Получение нитронатов.

№	Кетон	R	Продукт	Выход 14 , % ^a
1		5b Me		14a 86
2		5p Me		14b 77
3		5r Me		14c 76
4		5s Me		14d 85
5		5a Me		14e 74
6		5g Me		14f 78
7		5t Me		14g 75

8		Me		14h	80
9 ^b		Et		14i	56
10 ^b		H		14j	58
11		Me		14k	91
12 ^b		Et		14l	56

^a Выделенный выход. ^b использовался НМРА.

Разработанный нами метод позволяет получать *гем*-дифторированные нитронаты в две стадии из простых и широко доступных исходных соединений – кетонов и нитроалканов.

2.2. Синтез *гем*-дифторгидрокси-замещенных пирролидинов и тиофенов

В дальнейшем мы продолжили изучение подходов к получению фторированных гетероциклических соединений и исследование трансформаций дифтор-замещенных кетонов. Нами был предложен способ получения фторсодержащих пятичленных гетероциклических соединений посредством конвергентной сборки из легкодоступных кетонов, дифторкарбена и других простейших компонентов (схема 15), в котором ключевыми промежуточными соединениями являются α,α -дифтор- β -галогенкетоны. Мы решили исследовать возможность эпексидирования α,α -дифтор- β -галогенкетонов **5** с последующей реакцией эпоксидов **15** с N-, O-, и S- нуклеофилами для получения фторзамещенных гетероциклов. При взаимодействии с 1,1- динуклеофилами, эпоксиды **15** выступают в роли 1,4- диэлектрофилов.

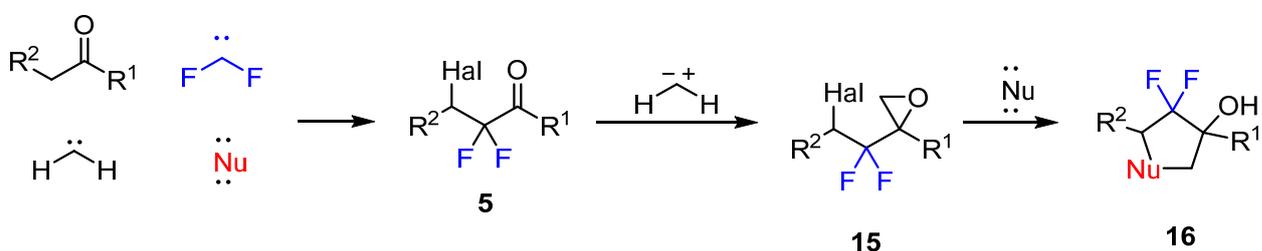


Схема 15.

гем-Дифторированные пирролидины являются ценными соединениями и могут применяться как исходные структурные блоки для дальнейших синтетических превращений [297,298], а также выступать в роли потенциальных соединений-лидеров в медицинской химии [299,300]. Обычно их синтезируют либо из нециклических предшественников [301], либо с помощью деоксофторирования соответствующих кетонов [302,303]. Встречается также использование реакций циклоприсоединения [297].

Мы предположили, что эпоксиды **15** могут быть получены из кетонов **5** с использованием хорошо зарекомендовавшего себя метода Кори-Чайковского [304] по реакции с илидами серы. В литературе описаны случаи применения метода Кори-Чайковского к метилированию трифторметилкетонов [305], но отсутствуют упоминания о трансформации дифторзамещенных кетонов. Для оптимизации условий мы выбрали в качестве модельного субстрата кетон **5b** (схема 16, таблица 9). Оригинальные условия проведения реакции с использованием иодида или трифлата триметилсульфоксония в сочетании с различными основаниями оказались малоэффективными в применении к нашим субстратам. Порядок добавления реагентов оказался критически важным, поскольку в случае генерации илидов под действием основания *in situ* сравнительно легко протекает процесс отщепления HF от субстрата, следовательно илид должен быть приготовлен отдельно, а кетон

Мы остановились на сульфониевой соли, генерируемой из тетрагидротиофена и метилтрифлата[307]. Соль депротонировали при -78°C перед прибавлением кетона. Использование *n*-бутиллития в качестве основания дало лучшие результаты, а эпоксид **15a** был выделен с выходом в 71%.

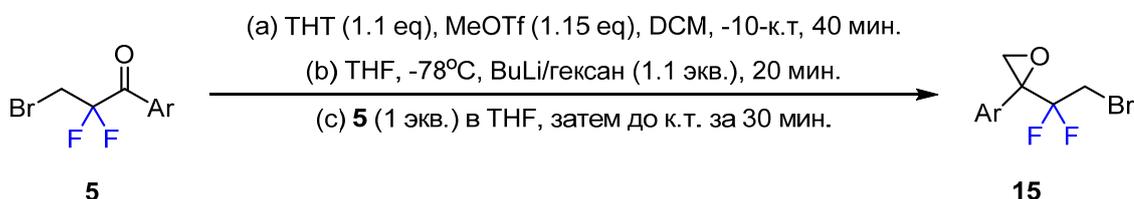
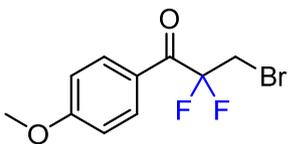
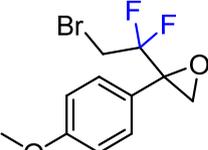
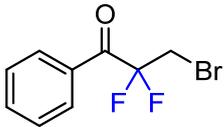
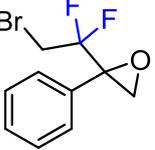
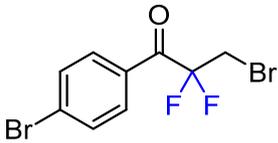
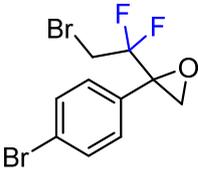
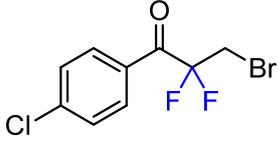
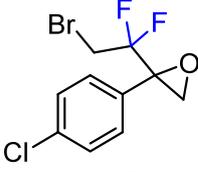
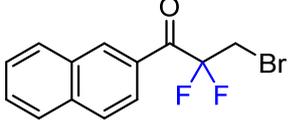
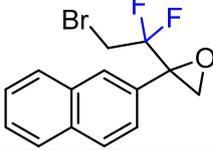


Схема 17.

Таблица 10. Получение эпоксидов.

субстрат	Продукт	Выход, % ^a
 5b	 15a	71
 5g	 15b	65
 5a	 15c	89
 5p	 15d	73
 5j	 15e	91

^aВыделенный выход.

Была синтезирована серия эпоксидов **15** в оптимальных условиях (схема 17, таблица 10), и после выделения и очистки флеш-хроматографией соединения **15a-e** были введены в реакцию циклизации с первичными аминами (схема 18, таблица 11). Реакция легко протекает при повышенной температуре в присутствии карбоната калия. Небольшой избыток амина (1.5 экв.) был необходим для осуществления полной конверсии эпоксида. Целевые

продукты **16** являются основными продуктами реакции, побочных продуктов не было обнаружено. Реакция достаточно универсальна, выходы высоки и незначительно зависят от природы выбранного первичного амина. Так, даже стерически затрудненный 1-адамантиламин привел к отличному выходу целевого пирролидина **16k**. Разные линейные, разветвленные, стерически затрудненные амины использовались для проведения этой реакции.

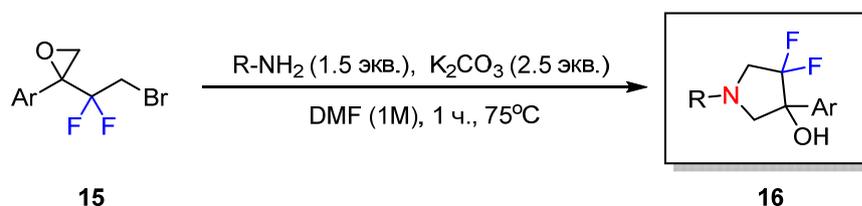
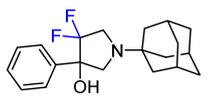
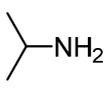
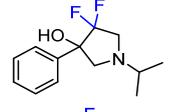
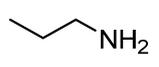
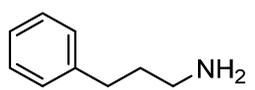
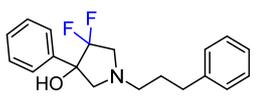
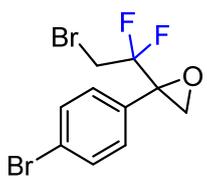
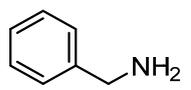
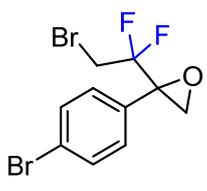
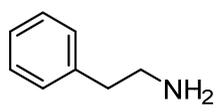
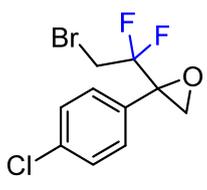
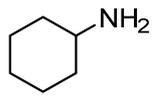
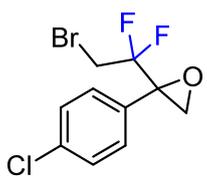
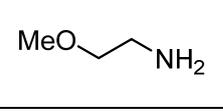


Схема 18.

Таблица 11. Реации эпоксидов **15** с первичными аминами.

№	Эпоксид	Амин	Продукт циклизации	Выход, 16 , % ^a
1		$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Cl ⁻		16a 51
2	 15a			16b 83
3		$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		16c 89
4		$\text{NH}_3^*\text{aq.}$		16d 45
5				16e 90
6		$-\text{NH}_2$		16f 81
7	 15e			16g 85
8				16h 96
9				16i 98
10	 15b			16j 95

11			16k	90
12			16l	81
13			16m	84
14			16n	83
15			16o	81
16			16p	87
17			16q	81
18			16r	85

^a выделенный выход.

Поскольку реакция циклизации протекает достаточно чисто без мешающих побочных процессов мы предприняли попытку реализовать превращение по методу “one-pot”, в одну лабораторную стадию исходя из кетонов **5**. Модельный кетон **5a** был метилирован с помощью иллада тетрагидротиофения, а последующая замена растворителя и реакция с аллиламином позволила получить целевой амин **16c** с выделенным выходом 56%.

Субстраты **15** имеют два электрофильных центра, по которым может происходить атака 1,1-динуклеофила: эпексид и углерод связанный с бромом. Была предпринята попытка определить, по какому центру атака нуклеофила происходит в первой стадии циклизации. Для этого мы провели реакцию эпексида **15c** с бензиламином при 40°C, однако даже при небольших конверсиях исходного эпексида в реакционной смеси был обнаружен только конечный продукт **16o**. По-видимому, внутримолекулярная циклизация пирролидина протекает быстрее чем взаимодействие бромиды с амином. Несмотря на то, что два атома фтора деактивируют алкилбромиды в реакциях межмолекулярного нуклеофильного замещения, в случае внутримолекулярных процессов это влияние не столь существенно, и образование пятичленного цикла может быть весьма легким. Таким образом, нами была

разработана эффективная двухстадийная трансформация α,α -дифтор- β -бром-кетонов в *гем*-дифторзамещенные пирролидины.

В ходе дальнейшей работы было проведено изучение реакций эпоксидов **15** с O-, и S-нуклеофилами. Было показано, что использование сульфид-аниона в качестве 1,1-нуклеофила в реакции с эпоксидами **15** позволяет получать фторированные тетрагидротиофены (схема **19**). Модификации методики по сравнению с реакцией с первичными аминами не потребовалось, и на модельном субстрате показана высокая эффективность этого подхода.

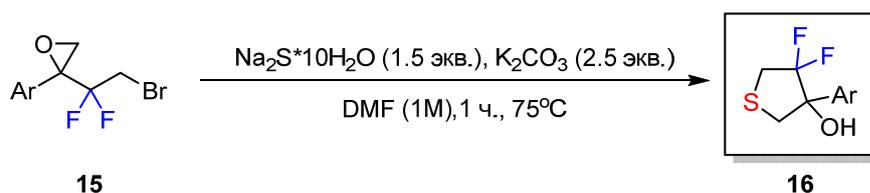


Схема 19.

Таблица 12. Получение тиофенов.

субстрат	Продукт	Выход, % ^a
 15c	 16s	75

^aвыделенный выход.

Использовать гидроксид анион для получения фторированных тетрагидрофуранов не удалось. В различных условиях желаемый процесс не приводит к получению ожидаемого продукта, однако методами ГХ и ГХ-МС регистрируются побочные продукты элиминирования HF из субстрата.

Было проведено изучение реакций элиминирования из полученных насыщенных пятичленных гетероциклов. Обнаружено, что при действии дегидратирующих агентов процесс не останавливается на дегидратировании, и легко происходит одновременное элиминирование воды и HF.

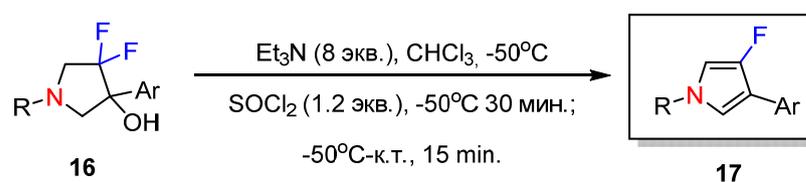


Схема 20.

Таблица 13. Получение пирролов.

Продукт	Выход, % ^a
	17a 43%
	17b 64%
	17c 66%
	17d 84%

^aвыделенный выход.

Замечено, что получаемые пирролы нестабильны в присутствии даже незначительного избытка SOCl_2 , что сказывается на снижении выхода. Предположительно это связано с процессами полимеризации пирролов в присутствии кислот Льюиса. Однако, N-адамантил замещенный пиррол был выделен со значительно большим выходом, что может говорить о повышении стабильности стерически затрудненных пирролов.

2.3 Синтез 3-фторпиридинов

Пиридины играют важную роль в медицинской химии, и более 100 коммерчески доступных лекарств содержат в своей структуре пиридиновый фрагмент [308]. Введение в пиридиновый фрагмент атомов фтора может осуществляться, например, с целью уменьшить основность пиридинового атома азота, или для увеличения метаболической стабильности, посредством замедления процессов ферментативного окисления. 2-фтор и 4-фторпиридины существенно более подвержены нуклеофильному замещению атомов фтора [309–311], чем 3-фторпиридины [278,312], поэтому 3-фторпиридиновый фрагмент часто встречается в структурах фармацевтических препаратов [313–315]. Описанные методы синтеза 3-фторпиридинов в основном представлены замещением диазониевой группы (реакция Шимана) [316–318], в то время как другие методы, такие как электрофильное фторирование металлоорганических соединений [319–322], деоксифторирование [323,324], нуклеофильное фторирование (замещение других галогенов [325–327], фторирование, катализируемое комплексами переходных металлов [323], замещение в производных иода (III) [328–330]) используются несистематически. Несколько реакций циклизации с небольшой областью применения также были описаны ранее [331–334]. Разработка более общего метода синтеза различных 3-фторпиридинов представляет собой важную и актуальную задачу.

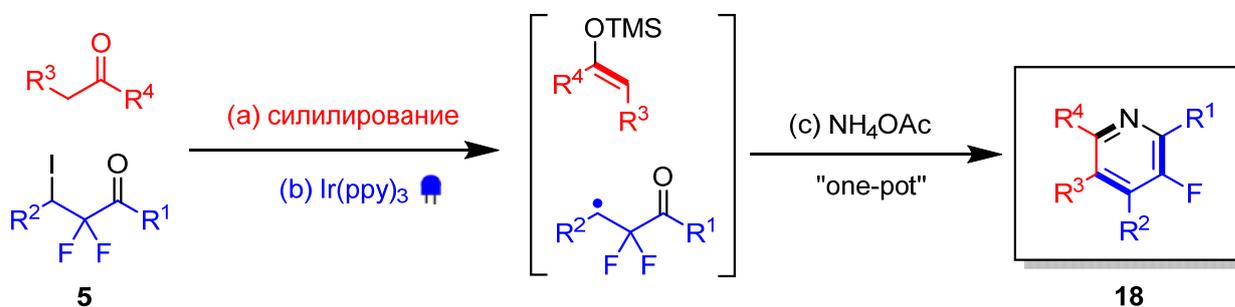


Схема 21.

Нами был предложен метод синтеза 3-фторпиридинов (схема 21), согласно которому йодкетоны **5** сочетаются с другими простыми кетонами и аммиаком в одну экспериментальную стадию. Ключевая стадия формирования С-С связи происходит по реакции между иодидом **5** и силил-енолями у условиях фоторедокс-катализа [335–338].

Благодаря –I эффекту атомов фтора, перфторированные соединения являются подходящими субстратами для фоторедокс-катализа [339–347]. В частности, описано фоторедокс-катализируемое алкилирование силил-енолятов перфторалкилиодидами (R_fI) [348] и иодидами, имеющими только α, α -дифтор заместители (RCF_2I) [346]. Удаление CF_2 -группы от связи С-I приводит обычно к уменьшению эффективности фотокаталитического

восстановления и затруднит генерацию радикала. В литературе есть примеры фоторедокс-реакций с участием $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, и в них используются сильные восстановительные каталитические системы. С точки зрения механизма, вероятно, каталитический цикл начинается с восстановительного гашения фотовозбужденного катализатора, что приводит к более восстановительной частице, способной активировать $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ [348–350].

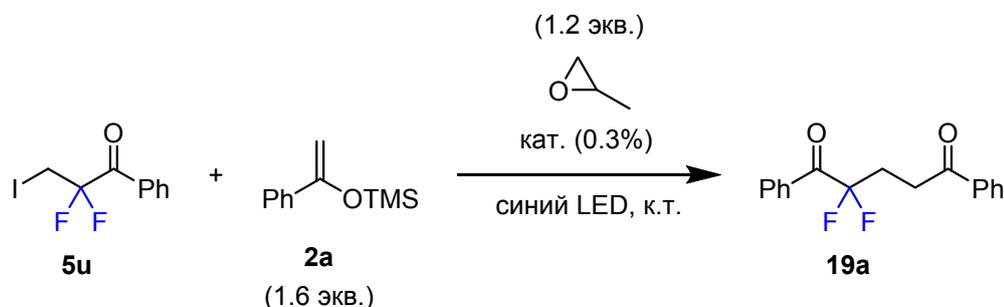


Схема 22.

Таблица 14. Оптимизация условий фотокаталитической стадии.

№	катализатор	растворитель	со-катализатор (экв.)	Время, ч.	выход 19 , % ^a
1	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	MeCN	-	3.5	81
2	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	MeCN	PPh_3 (0.25)	3.5	97
3	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{BF}_4)_2$	MeCN	PPh_3 (0.25)	3.5	30
4	$\text{Na}_2\text{-Eosin Y}^{\text{б}}$	MeCN	PPh_3 (0.25)	15	47
5	-	MeCN	PPh_3 (0.25)	15	<5
6 ^б	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	MeCN	PPh_3 (0.25)	15	-
7	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	PPh_3 (0.25)	3.5	99
8	-	DMF	-	15	30
9	-	DMF	PPh_3 (0.5)	15	47
10 ^б	-	DMF	PPh_3 (0.25)	15	-

^aвыход определен по ^{19}F ЯМР реакционной смеси с 4-фтортолуолом в качестве внутреннего стандарта. ^б5 мол. %. ^ббез облучения.

Сначала на модельных субстратах **5u** и **2a**, полученных из ацетофенона, была изучена реакция их фотокатализируемого сочетания (таблица 14). Реакционная масса, содержащая 0.3 мол.% *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ облучалась синими светодиодами с $\lambda = 450$ нм, при поддержании постоянной температуры в 25°C внешним охлаждением. Пропиленоксид использовался в качестве перехватчика [351] образующегося в результате реакции высокоактивного триметилйодсилана (TMSI) [346], который может в противном случае вызывать побочные реакции конденсации дикетона **19**. За 3.5 часа конверсия йодида в ожидаемый продукт составила 81%. Прибавление в реакционную смесь субстехиометрических количеств (0.25 экв.) трифенилфосфина (PPh_3) значительно ускорило реакцию (см. стр. 100-101), и привело к полной конверсии исходного йодкетона **5a** за 3.5 часа (таблица 14, строка 2). Прочие

фотокатализаторы оказались менее эффективными, (см. **таблица 14**, строки 3-4). Для того, чтобы в дальнейшем можно было провести циклизацию *one-pot* без замены растворителя, была проведена дополнительная оптимизация с использованием диметилформаида вместо ацетонитрила. В DMF реакция протекает быстрее, чем в ацетонитриле, и приводит к количественным выходам целевого дикетона, что было подтверждено ^{19}F ЯМР реакционной смеси. Трифенилфосфин также как и в ацетонитриле способен ускорять фотокаталитический процесс, что было подтверждено экспериментами с уменьшенным временем облучения (строки 8-9). В DMF реакция оказалась способна протекать при облучении даже в отсутствие фотокатализатора, однако скорость реакции оказалась весьма низкой (строки 10-11). Для выделения дикетона **19a** в индивидуальном состоянии использовался метод препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, т.к. с помощью обычной флэш-хроматографии не удалось отделить продукт от ацетофенона, образованного в результате гидролиза избытка исходного енола **2a**. Енолацетаты также могут вступать в реакцию в выбранных оптимальных условиях, однако их активность в этой реакции гораздо ниже, по сравнению с силиленолятами. Так, реакция **5u** с изопропенилацетатом в оптимальных условиях привела лишь к 45% конверсии согласно ^{19}F ЯМР.

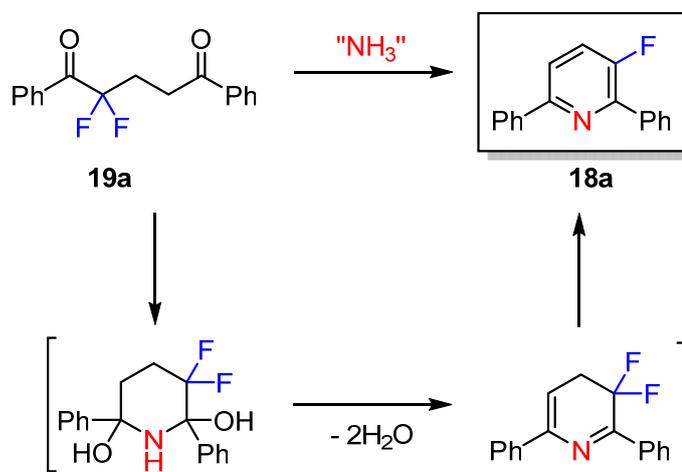


Схема 23.

Таблица 15. Оптимизация условий циклизации **19a** в **18a**.

№	реагент (экв.)	растворитель	T, °C	Время, ч.	Выход 18 , % ^a
1	AcONH ₄ (1.3), K ₂ CO ₃ (2.5)	MeCN	80	2h	<5
2	AcONH ₄ (2.5), K ₂ CO ₃ (4)	DMF	80	2h	55
3	AcONH ₄ (6)	DMF	120	3h	98 (90 ^б)
4	HMDS (3.5), K ₂ CO ₃ (2.5)	MeCN	80	2h	<5
5	HMDS (3.5), K ₂ CO ₃ (2.5)	DMF	140	2h	71
6	HMDS (3.5)	DMF	140	1h	<5

^aвыделенный выход. ^bвыход в расчете на йодид **5u** в реакции проведенной по методу “one-pot”.

Нами была изучена трансформация промежуточного кетона **19a** в 3-фторпиридин **18a** (таблица 15). В DMF реакция протекает существенно быстрее, чем в ацетонитриле, а для полной конверсии всех промежуточных продуктов реакции в целевой пиридин **18a** требуются повышенная температура. Предположительный механизм реакции циклизации представляет собой первичную атаку карбонильных групп аммиком, за которой следует отщепление HF и двух молекул воды. Контроль реакции методами ГХ-МС и ¹⁹F ЯМР реакционной смеси показал, что исходный дикетон расходуется быстрее, чем образуется конечный 3-фторпиридин. Это может означать, что элиминирование воды или HF является лимитирующей стадией процесса. Оптимальные условия циклизации требуют большого избытка ацетата аммония, который выступает как источник аммиака, и проведения реакции при 120°C в течение 3 ч. “One-pot” метод, который заключается в прибавлении избытка ацетата аммония к реакционной смеси после фоторедокс-катализируемого сочетания, с последующим нагреванием позволил получить пиридин **18a** с выходом 90% в пересчете на исходный йодкетон. Проведение реакции в одну лабораторную стадию, без выделения промежуточного дикетона значительно упрощает процесс.

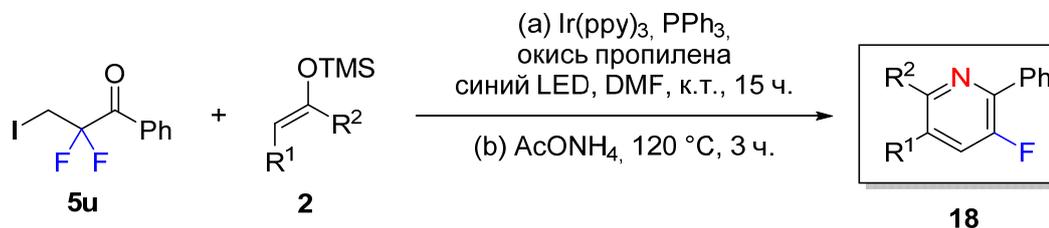
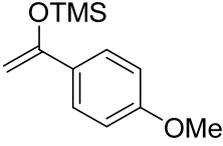
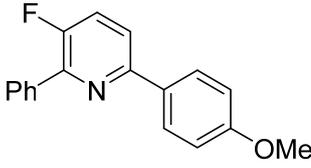
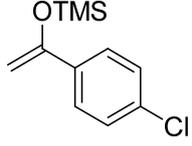
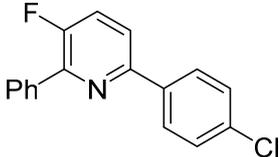
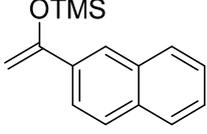
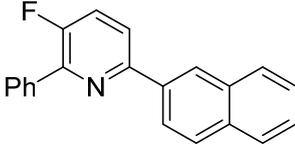
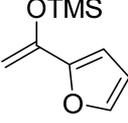
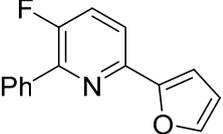
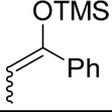
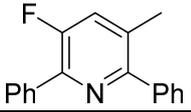


Схема 24.

Таблица 16. Синтез пиридинов **18** из иодида **5u** и енолятов.

енолят	Продукт	Выход 18 , % ^a
		82
		79
		57
		60
		60

^aвыделенный выход.

Силил-еноляты **2** были получены из соответствующих кетонов взаимодействием с системой TMSCl/NaI/Et₃N. Для некоторых кетонов получающиеся силил-еноляты достаточно устойчивы для того, чтобы реакции силилирования можно было масштабировать на мультиграммовые загрузки и перегнать полученные еноляты в вакууме. Выделенные индивидуально еноляты **2b**, **2e-h** вводились в реакцию с йодкетонами **5u** по оптимизированному “one-pot” методу (таблица 16). Для универсальности условий было решено продлить время облучения на стадии сочетания кетона с енолятом, что было необходимо для полной конверсии в случае менее реакционноспособных субстратов. Поскольку силилирование кетонов протекает количественно, мы отказались от стадии предварительной очистки енолятов и предложили метод, в котором сырой продукт силилирования кетонов сразу вводится в фотокаталитическую реакцию с йодкетонами. Преимуществом метода является также то, что его можно использовать на миллимолярных количествах исходных кетонов.

Предложенный метод достаточно универсален, и различные первичные и вторичные йодиды дают целевые 3-фторпиридины с хорошими выходами (схема 25, таблица 17). Макроциклический исходный кетон **1u** приводит к необычному мостиковому сочлененному продукту **18t**. Метилкетоны приводят к высоким выходам 5-незамещенных пиридинов, а R⁴

может быть ароматическим, гетероароматическим или алифатическим заместителем. Стоит отметить, что сложноэфирная группа оказалась устойчива в условиях реакции циклизации (таблица 17, строка 9). В случае бензальацетона двойная связь в конечном продукте претерпела изомеризацию, и **18h** представлял смесь E/Z изомеров, что может быть объяснено обратимым сопряженным присоединением аммиака при повышенной температуре.

К сожалению, для кетонов имеющих заместитель R³ реакция сочетания йодидов с енолями приводит к менее предсказуемым результатам. Так, еноляты α-тетралона, инданона и пропиофенона привели к пониженным выходам 56-60% пиридинов **18f,i,o**. В то же время, фотокаталитическая стадия процесса с участием енолятов циклогексанона, циклододеканона и пропиофенона привела к выходам соответствующих дикетонов меньшим, чем 25%. Это можно объяснить уменьшением активности этих енолятов по отношению к фторированным радикалам. В реакциях с этими енолями было обнаружено образование значительного количества побочного продукта восстановления йодкетонов по связи C-I, который получается в результате переноса атома водорода на соответствующий свободный радикал из аллильного положения по отношению к кратной связи силиленолята или из растворителя.

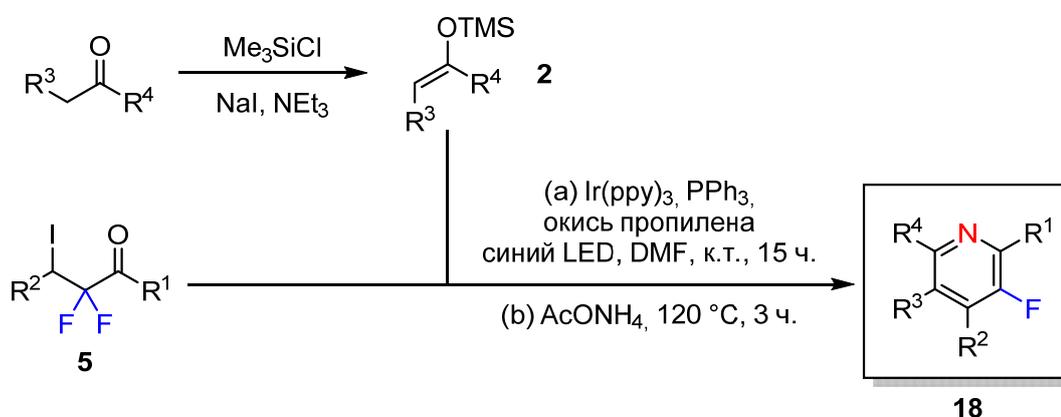
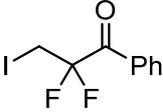
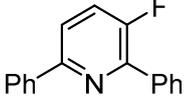
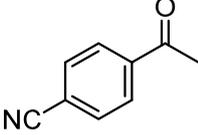
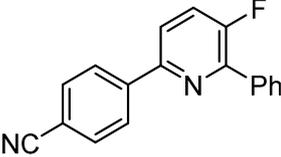
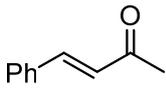
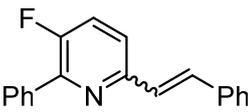
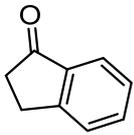
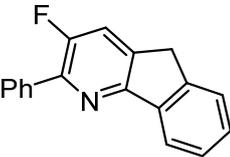
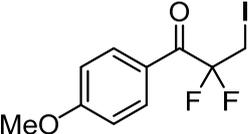
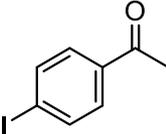
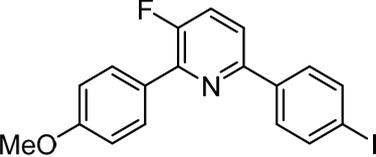
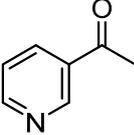
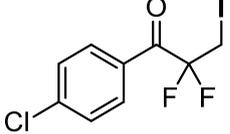
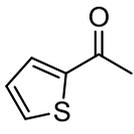
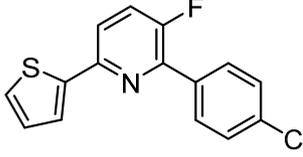
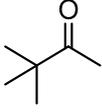
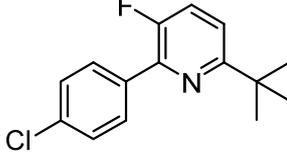
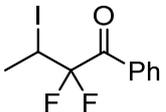
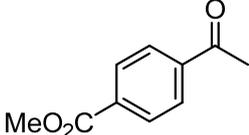
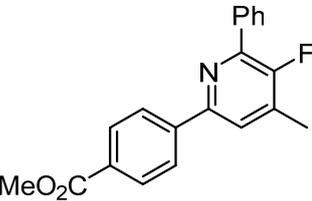
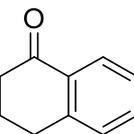
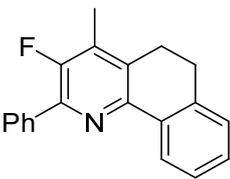
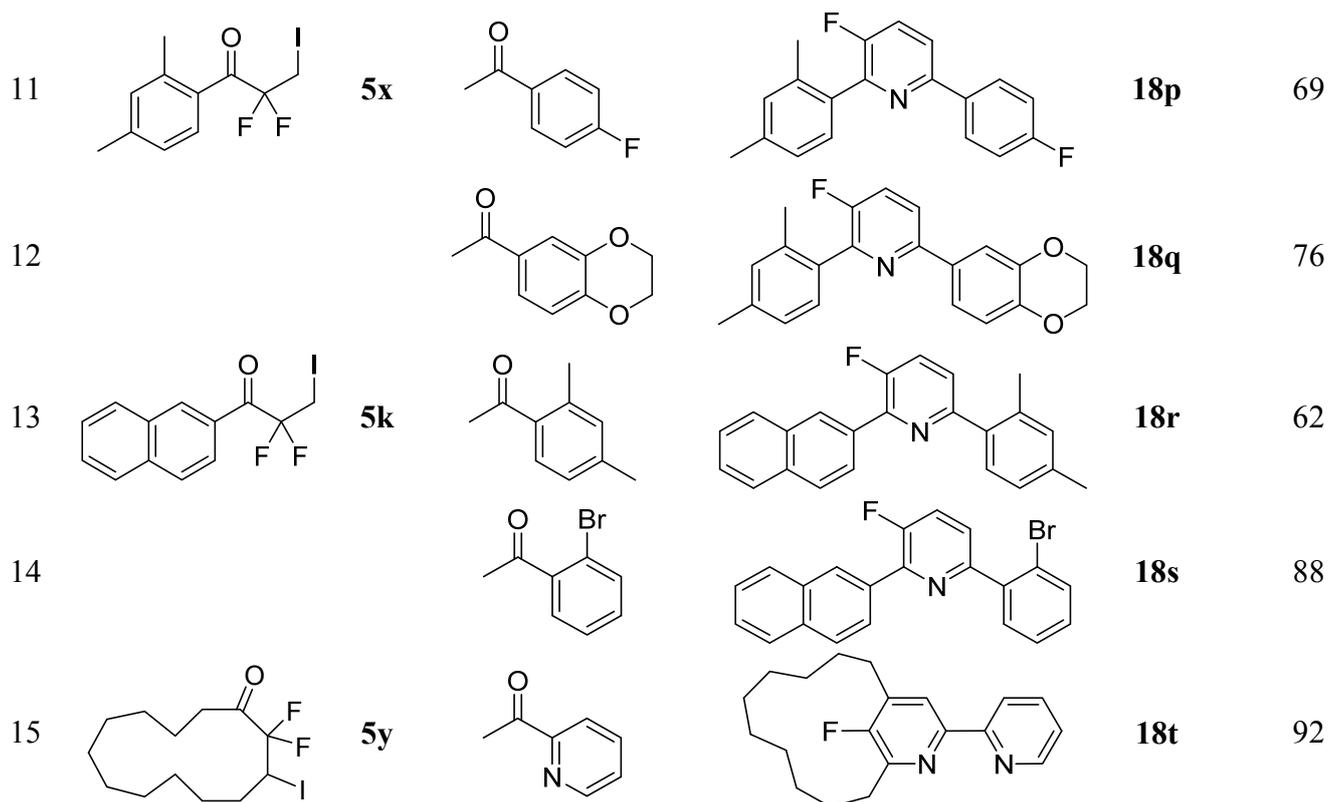


Схема 25.

Таблица 17. Синтез пиридинов **18** из иодидов **5** и кетонов.

№	Иодид 5	Кетон	Продукт	Выход 18 , % ^a		
1		5u			18a	89
2				18g	68	
3				18h^o	76	
4				18i	59	
5		5c			18j	80
6				18k	84	
7		5v			18l	57
8				18m	61	
9		5w			18n	76
10				18o	56	



^aвыделенный выход. ^bE/Z соотношение изомеров 70:30.

Предполагаемый механизм фотокаталитической стадии реакции предложен на **схеме 26**. Восстановление йодида **5** фотовозбужденным иридиевым комплексом дает радикал **5-R**, который далее присоединяется по двойной связи силилового эфира **2**. Силилокси-замещенный радикал **20** затем окисляется Ir(IV) до катиона **21**, который отдает триметилсилильную группу после атаки по атому кремния йодид-анионом, приводя к промежуточному дикетону **19**. В подтверждение радикального характера процесса была проведена фотокаталитическая реакция **2a** и **5u** в присутствии TEMPO. Желаемая реакция была полностью ингибирована, и дикетона **19** в реакционной смеси обнаружено не было, а вместо него с помощью методов ГХ-МС и ¹⁹F ЯМР был обнаружен продукт перехвата радикала **5-R** на TEMPO. Взаимодействие фотовозбужденного состояния иридиевого катализатора с йодкетонами было подтверждено экспериментом Штерна-Вольмера по изучению гашения флуоресценции *fac*-Ir(ppy)₃ в присутствии йодкетона **5u**.

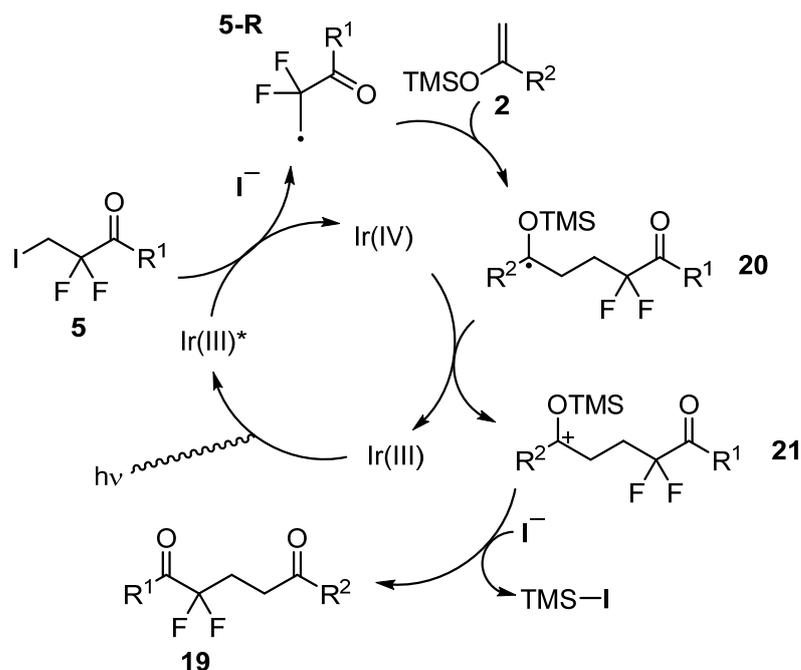


Схема 26. Предполагаемый каталитический цикл.

Ускорение реакции в присутствии трифенилфосфина представляет собой интересный для изучения феномен. Ранее в других работах нашей исследовательской группы аналогичный эффект на основании данных электрохимических исследований был объяснен восстановительным гашением возбужденного состояния $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ трифенилфосфином, что дает более восстановительную форму комплекса $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ [345,352]. Однако, в случае *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ восстановительное гашение возбужденной формы катализатора маловероятно ввиду несоответствия потенциалов ($\text{Ir(III)*}/\text{Ir(III)} +0.31 \text{ V}$ [353]; $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Ph}_3\text{P}^{+\cdot} +1.10 \text{ V}$ относительно стандартного каломельного электрода).

Другой причиной ускорения фотокаталитической реакции может быть образование донорно-акцепторной галогеновой связи между йодидом и фосфином, с последующим гомолизом связи C-I под действием излучения и/или восстановления [354,355]. Однако, для смеси трифенилфосфина и йодкетона **5u** не было обнаружено никаких признаков образования комплекса ни по данным ^{19}F ЯМР, ни по данным УФ-Вид спектроскопии. Для соединения **5u** был измерен потенциал восстановления методом циклической вольтамперометрии. Потенциал восстановления равен -1.20 V (по сравнению со стандартным каломельным электродом), а кривые ЦВА не показали никаких изменений при добавлении стехиометрического количества PPh_3 . Для сравнения был измерен потенциал восстановления $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, который оказался равен -1.70 V . По-видимому, наличие бензоильной группы сильно влияет на легкость восстановления. Поскольку мы не смогли обнаружить никакой ассоциации между трифенилфосфином и **5u**, он вероятно, никак не участвует в процессе электронного

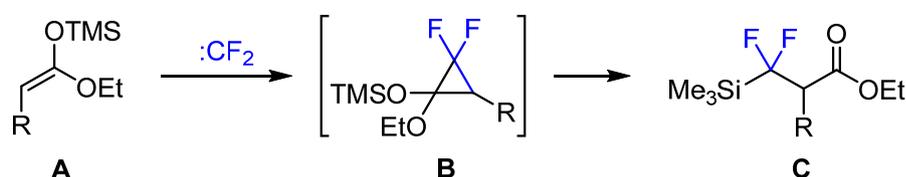
переноса. Кроме того, никакого взаимодействия между трифенилфосфином и силиленолятом **2a** не было обнаружено методами ^{19}F и ^{31}P ЯМР.

По результатам этого этапа работы нами был предложен удобный метод синтеза 3-фторпиридинов. Принимая во внимание то, что йодкетоны **5** легкодоступны в одну лабораторную стадию исходя из распространенных кетонов, предложенный метод позволил реализовать конвергентный подход к сборке разнообразных 3-фторзамещенных пиридинов с использованием синтетического эквивалента аммиака и двух кетонных компонентов.

3. Перегруппировка силилокси-замещенного циклопропана как метод получения нового фторкремниевого реагента

Ранее в нашей группе было показано, что при взаимодействии силилкетенацеталей **A**, полученных из сложных эфиров, с дифторкарбеном промежуточно образующийся дифторциклопропан **B** неустойчив и самопроизвольно перегруппировывается в продукт **C** с силилдиформетильной группой [229]. В настоящей работе представлялось интересным применить этот процесс к дифторзамещенному кетенацеталю **D** с образованием нового фторкремниевого реагента **E**.

Предыдущие исследования



Настоящая работа

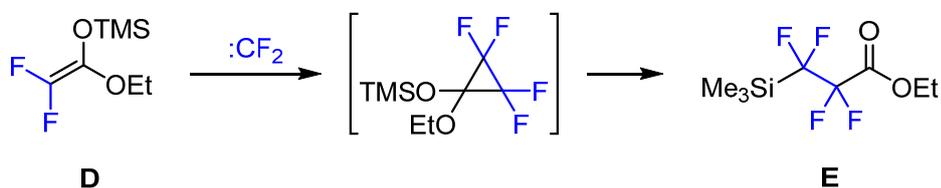


Схема 27.

Этилбромдифторацетат был введен в реакцию с цинком и триметилхлорсиланом, что позволило получить силилкетенацеталь **25** с выходом порядка 40% (схема 28). Ранее в литературных источниках было сообщено о получении соединения **25** с выделенным выходом в 12% [356]. Основным побочным процессом является таутомеризация **25** в термодинамически более стабильный аддукт со связью C-Si [357,358]. Сырой продукт реакции получения силилкетенацетала ввели в реакцию с (бромдиформетил)триметилсиланом и НМРА в качестве активатора в сухом дихлорметане. После выделения и очистки перегонкой в вакууме выход силана **24a** в пересчете на исходный TMSCF_2Br составил 80%.

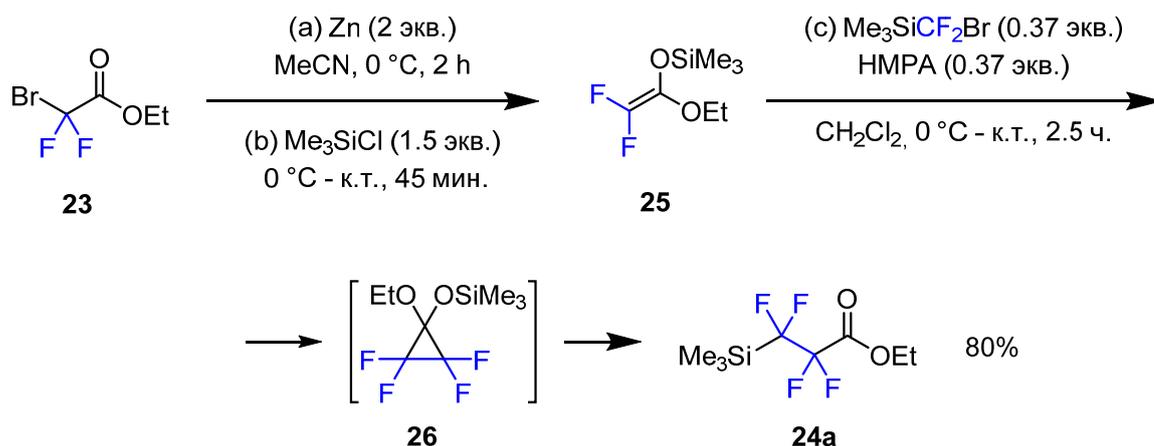


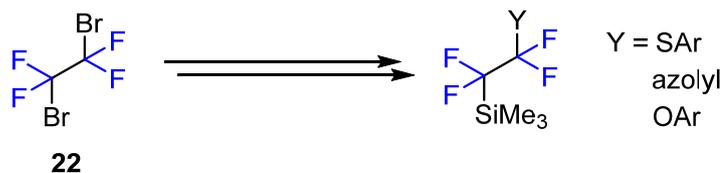
Схема 28. Синтез реагента **24a**.

Ключевой стадией процесса является перегруппировка промежуточного неустойчивого циклопропана **26**. Дифторкарбен, генерируемый из TMSCF₂Br в присутствии HMPA[115] легко присоединяется по донорной связи силилкетенацетала **25**[42,88,112], приводя к циклопропану **26**, который не удастся зарегистрировать по спектрам ¹⁹F ЯМР реакционной смеси, и, вероятно, перегруппировывается сразу же после образования в продукт **24a**.

Следует отметить, что фторированные силаны представляют собой важный класс реагентов для синтеза фторорганических соединений [1,359,360]. Обычно эти реагенты достаточно стабильны для работы на воздухе и становятся способны взаимодействовать с электрофилами при условии активации основаниями Льюиса. Вследствие этого фторированные силаны применяются как источник нуклеофильных фторированных фрагментов в реакциях с C=O, C=N и C=C связями [361–365], а также в реакциях кросс-сочетания [366–369]. Среди них наиболее часто используемым является реагент Рупперта-Пракаша (Me₃SiCF₃) и его гомологи (Me₃SiC_nF_{2n+1}) [364,365]. Силаны, содержащие CF₂CF₂-фрагмент встречаются реже, что связано с их меньшей синтетической доступностью. Основным методом их получения является металлирование с последующим силилированием соединений типа R-CF₂CF₂-Br [370–375]; другие методы используются эпизодически [376–379]. В связи с повышенным интересом к соединениям, имеющим в своей структуре тетрафторэтиленовый фрагмент [380–382], находящим применение в направленном дизайне лекарств [383,384] и в области химического материаловедения [385–387], требуется разработка новых CF₂CF₂-содержащих силанов имеющих различные модифицируемые функциональные группы [388–391].

Таким образом, мы разработали подход к получению нового фторкремниевого реагента, содержащего CF₂CF₂-звено. Особенностью этого подхода по сравнению с другими методами получения тетрафторэтилен-содержащих соединений является то, что в этом процессе создается C-C связь между двумя CF₂ фрагментами [392,393].

Ранее полученные реагенты:



Наш подход:

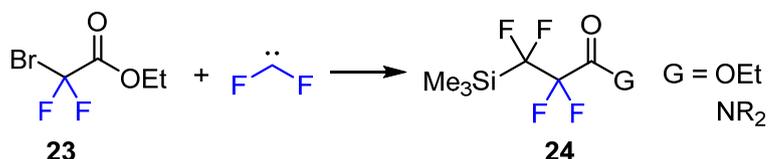


Схема 29.

Была предпринята попытка использовать силан **24a** как реагент для введения тетрафторэтиленового фрагмента путем катализируемого фторид-анионом нуклеофильного присоединения по карбонильной группе бензальдегида **25a**. При различных условиях реакции получались сложные смеси продуктов, содержащие лишь небольшие количества желаемого продукта присоединения **26** (схема 30).

Иминиевые соли также хорошо взаимодействуют с фторированными нуклеофилами [394]. Иминиевая соль **27** в реакции с силаном **24a** привела к чистому продукту присоединения **28a**, что было доказано ^{19}F ЯМР реакционной смеси, однако выделить хроматографически продукт **28a** нам не удалось. Это может быть связано с высокой реакционной способностью карбонильной группы сложного эфира, что вызывает циклизацию продукта **26** и разожение на силикагеле продукта **28a**. После взаимодействия сырого продукта **28a** с пирролидином образуется амид **28b**, который возможно выделить с помощью флеш-хроматографии с выходом 46%.

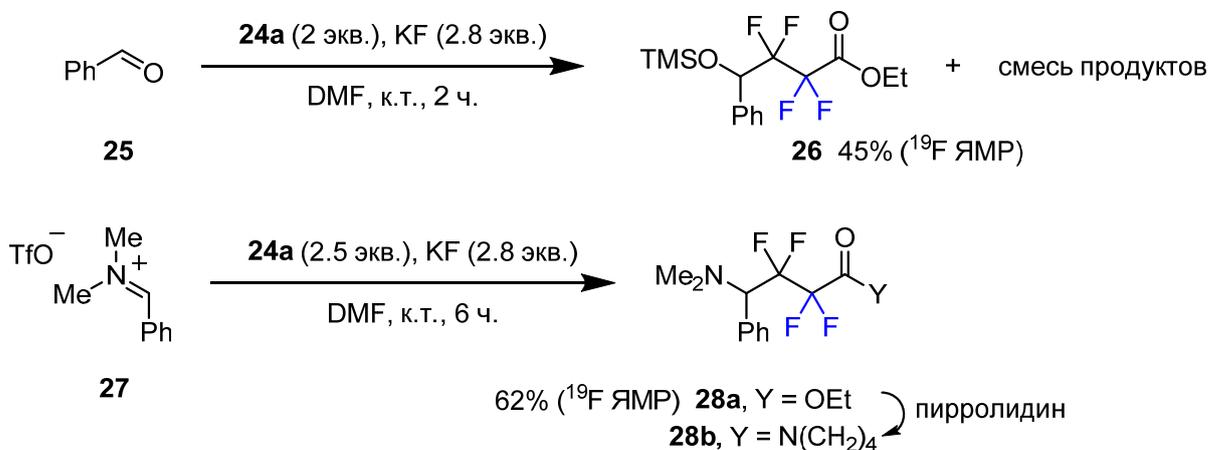


Схема 30.

Принимая во внимание большую стабильность амида **28b** по сравнению с эфиром мы решили модифицировать силан **24a** заменив эфирную группу на амид непосредственно в реагенте. Трансформации функциональных групп фторированных силанов должны производиться в ненуклеофильных условиях, иначе происходит легкое расщепление связи C-Si. Взаимодействие силана **24a** с пирролидином привело к образованию смеси протодесилилированных продуктов (схема 31). Однако реакция **24a** с триметилсилилпирролидином в пентане протекает количественно и позволяет получать силан **24b** с выходом 99%. Попытка напрямую синтезировать силан **24b** из N-(бромдифторацетил)пирролидина оказалась unsuccessful, вероятнее всего из-за осложнений на стадии получения промежуточного силилкетенацеталя.

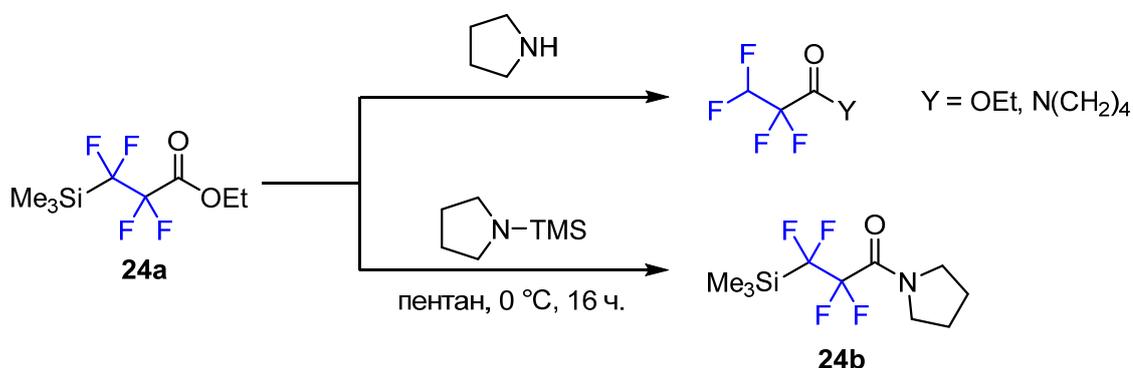


Схема 31. Синтез силана **24b**.

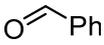
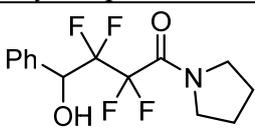
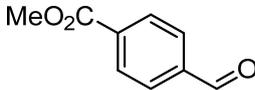
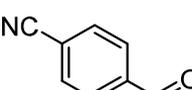
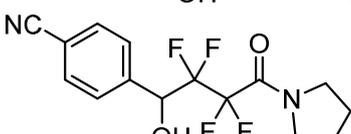
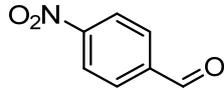
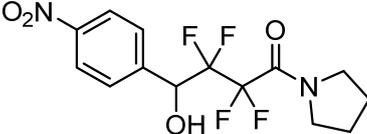
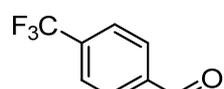
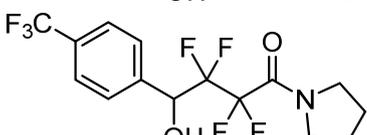
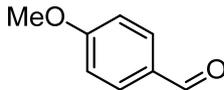
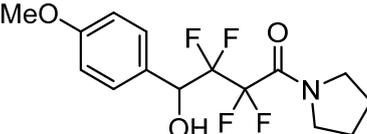
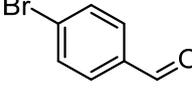
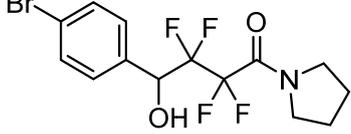
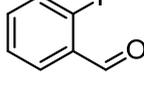
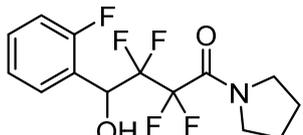
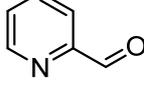
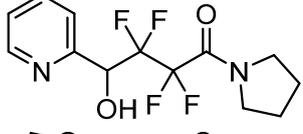
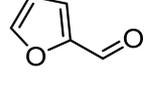
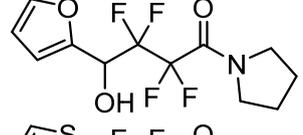
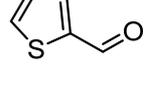
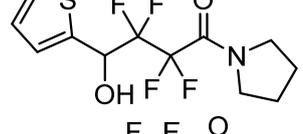
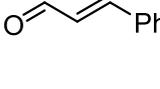
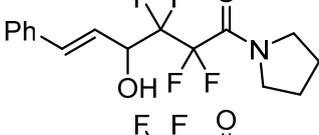
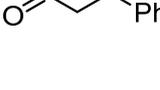
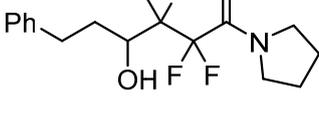
В оптимальных условиях серия альдегидов **25** была введена в реакцию с силаном **24b**. (таблица 18). Сначала к раствору альдегида в DMF добавлялись 1.5 эквивалента силана и 2 эквивалента KF, и после 1 часа осуществлялось десилилирование полупродукта. Использование каталитических количеств KF возможно, однако увеличивает время реакции, так при проведении реакции **24b** с бензальдегидом в присутствии 10 мол.% KF для достижения полной конверсии альдегида потребовалось 3 часа.

В реакцию вступают ароматические и гетероароматические альдегиды, давая продукт присоединения с хорошими выходами. Коричный альдегид и енолизуемые субстраты также показали хорошую реакционную способность (таблица 18, строки 12-14).



Схема 32.

Таблица 18. Реакции альдегидов с силаном 24b

№	Альдегид	Продукт присоединения	Выход 29, % ^a
1			76
2			85
3			81
4			73
5			78
6			50
7			74
8			73
9			89
10			83
11			81
12			68
13			66

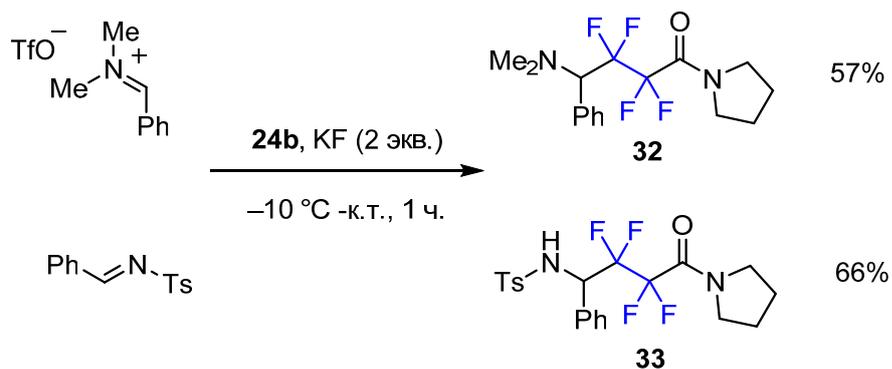


Схема 34.

Предложенный нами реагент удобен для введения тетрафторэтиленового фрагмента в молекулу, и легко реагирует такими активными субстратами как альдегиды и азометины. Однако способность к самоконденсации в основных условиях делает его использование для нуклеофильного фторалкилирования малореакционноспособных субстратов менее эффективным.

Экспериментальная часть

Реакции производились в атмосфере аргона, предварительно осушенного пропусканием через трубку с P_2O_5 . В качестве источника излучения в фотокаталитических реакциях использовалась полоска синих светодиодов (2835-120LED 1M-Blue, 12V).

Приготовление растворителей. Ацетонитрил перегоняли над CaH_2 и хранили над молекулярными ситами 4Å. Гексаметилфосфотриамид (HMPA) и диметилформамид (DMF) перегоняли в вакууме над CaH_2 и хранили над молекулярными ситами 4Å. Тетрагидрофуран (THF) перегоняли над $LiAlH_4$. Колоночная флеш-хроматография осуществлялась на силикагеле фирмы Merck (Kieselgel 40-60, 230–400 mesh). Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках F-254. Проявление осуществлялось с помощью УФ-излучения и/или слабокислым раствором $KMnO_4$.

Получение исходных соединений. (Бромдифторметил)триметилсилан (Me_3SiCF_2Br) [267] и соединения **2a–h,m** [274] были синтезированы согласно литературным источникам.

Проведение измерений. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были получены на времяпролетном анализаторе с введением пробы электрораспылением (ESI-TOF). Вольтамперометрические исследования производились в термостатируемой ячейке (25 °C) ($V = 10$ мл.) в атмосфере азота с частотой сканирования $0.1 V \cdot s^{-1}$. Стеклоуглеродный диск (диаметром 2 мм.) использовался в качестве рабочего электрода. Эксперименты проводились на растворах соединения **5u** с концентрацией 1 mM в сухом ацетонитриле содержащем добавку Et_4NClO_4 (0.1 M). В качестве референсного электрода использовался насыщенный каломельный электрод, отделенный от исследуемого раствора соляным мостиком, заполненным вспомогательным электролитом (0.1 M Et_4NClO_4). Платиновая пластинка ($S = 3 \text{ cm}^2$) использовалась в качестве противоположного электрода.

Реакции силиленолятов 2a–d. Общая методика 1. Me_3SiCF_2Br (305 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) и VCl_4NBr (64.5 мг, 0.2 ммоль, 0.2 экв.) были прибавлены к раствору силилового эфира **2** (1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1 мл.) при комнатной температуре, и реакционная масса перемешивалась 1.5 ч. при 80 °C. После охлаждения до комнатной температуры, был прибавлен NBS или NIS (1.3 ммоль, 1.3 экв.), и реакционная смесь перемешивалась дополнительно 10 мин. при комнатной температуре. Для обработки реакцию смесь разбавляли дистиллированной водой (8 мл.), и водный слой экстрагировали гексаном (3×5 мл.).

объединенные органические фракции профильтровали через слой Na_2SO_4 и упарили на вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом флеш-хроматографии.

Реакции кетонов **1a–h,i,l**. Общая методика **2**.

Синтез силил-енолятов. NaI (210 мг, 1.4 ммоль, 1.4 экв.) был помещен в реакционную пробирку и высушен на вакууме при нагревании феном ($t \sim 150^\circ\text{C}$). После охлаждения до к.т. реакционный сосуд заполнили аргоном. Затем последовательно были добавлены MeCN (1 мл.), кетон **1** (1 ммоль, 1 экв.), и Et_3N (152 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.). При охлаждении реакционной смеси на бане со льдом, был прибавлен TMSCl (1.66 мл., 13 ммоль, 1.3 экв.) при 0°C . Охлаждающую баню убрали, и перемешивали реакционную смесь 12 ч. при к.т. Все летучие компоненты реакционной смеси были упарены [вакуум $\sim 10\text{--}20$ Торр. С нагреванием на водяной бане с температурой 50°C]. Остаток промывали гексаном (3×15 мл.) [объединенные органические слои фильтровали от осадка через слой ваты]. Объединенный фильтрат упарили на роторном испарителе в вакууме, а полученный в виде желтого масла сырой силил енолят использовался в следующей реакции без предварительной очистки.

Реакции силил енолятов. Сырой силил енолят поместили в реакционную пробирку, вакуумировали и заполнили аргоном. Затем при комнатной температуре последовательно добавили MeCN (1 мл.), $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (305 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) и Cu_4NBr (64.5 мг, 0.2 ммоль, 0.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч. при 80°C (для субстратов **1a–e,h,k,l**) или 2.5 ч. при 70°C (для субстратов **1f,i,j**), затем охладили до комнатной температуры. Прибавили NBS или NIS (1.3 ммоль, 1.3 экв.), и реакционную смесь перемешивали 10 мин. при к.т. Для обработки, реакционную смесь разбавляли водой (8 мл.), и водный слой экстрагировали гексаном (3×5 мл.). объединенные органические слои фильтровали через Na_2SO_4 и упарили на роторном испарителе, полученный сырой продукт очищали далее методом колоночной хроматографии.

3-Бromo-1-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (5a). Общая методика 1, выход 292 мг (89%). Общая методика 2, выход 257 мг (78%). Бесцветные кристаллы (гексан). Т.пл. $45\text{--}46^\circ\text{C}$. R_f 0.39 (гексан/ EtOAc , 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.97 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.66 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 3.89 (т, 2H, $J_{\text{H-F}} = 14.7$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.9 (т, $J = 28.1$ Гц), 115.3 (т, $J = 256.4$ Гц), 130.3 (т, $J = 3.4$ Гц), 130.7, 131.7 (т, $J = 3.4$ Гц), 132.4, 186.9 (т, $J = 31.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.5 (т, 2F, $J = 14.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}_2\text{O}$ (327.95): C, 32.96; H, 1.84. Найдено: C, 32.93; H, 1.91.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (5b). Общая методика 1, выход 265 мг (95%). Общая методика 2, выход 248 мг (89%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 47–48 °С. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.10 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.89 (т, $J_{\text{H-F}} = 14.7$ Гц, 2H), 3.88 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 29.7 (т, $J = 28.2$ Гц), 55.7, 114.3, 115.4 (т, $J = 256.5$ Гц), 124.4 (т, $J = 3.3$ Гц), 132.9 (т, $J = 3.3$ Гц), 165.0, 185.9 (т, $J = 29.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.3 (т, 2F, $J = 14.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}_2$ (279.08): С, 43.04; Н, 3.25. Найдено: С, 42.74; Н, 3.36.

2,2-Дифтор-3-йодо-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (5c). Общая методика 1, выход 267 мг (82%). Общая методика 2, выход 262 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 55–56 °С. R_f 0.33 (гексан/EtOAc, 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.08 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.75 (т, $J_{\text{H-F}} = 16.1$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 1.3 (т, $J = 27.6$ Гц), 55.8, 114.3, 115.9 (т, $J = 255.1$ Гц), 124.4 (т, $J = 3.0$ Гц), 133.0 (т, $J = 3.5$ Гц), 165.0, 185.3 (т, $J = 31.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : -94.8 (т, 2F, $J = 16.1$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{IO}_2$ (326.08): С, 36.83; Н, 2.78. Найдено: С, 36.77; Н, 2.90.

7-Бromo-6,6-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он (5d). Общая методика 1, выход 267 мг (97%). Общая методика 2, выход 235 мг (85%). Желтое масло. R_f 0.32 (гексан/EtOAc, 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.68 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.49 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.69–4.46 (м, 1H), 3.37 (дд, $J = 16.5, 11.0$ Гц, 1H), 2.94 (дд, $J = 16.5, 7.3$ Гц, 1H), 2.70–2.37 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 30.8, 33.3 (т, $J = 2.3$ Гц), 49.5 (дд, $J = 27.6, 23.0$ Гц), 115.6 (дд, $J = 253.4, 255.7$ Гц), 127.3, 130.2, 130.3, 133.2, 134.3, 140.5, 191.3 (дд, $J = 28.8, 31.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -99.3 (дд, $J = 243.7, 6.4$ Гц), -106.4 (дд, $J = 243.7, 14.8$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}$ (275.09): С, 48.03; Н, 3.30. Найдено: С, 48.04; Н, 3.31.

6,6-Дифтор-7-йодо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-он (5e). Общая методика 1, выход 274 мг (85%). Желтое масло. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.69 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.77–4.56 (м, 1H), 3.30–3.11 (м, 1H), 3.04–2.85 (м, 1H), 2.63–2.45 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 27.0 (т, $J = 24.2$ Гц), 32.6, 35.4 (т, $J = 4.6$ Гц), 116.3 (т, $J = 253.4$ Гц), 127.2, 130.2, 130.3, 133.1, 134.2, 140.9, 190.0 (т, $J = 27.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -95.1 (дд, $J = 238.5, 6.3$ Гц), -97.8 (дд, $J = 238.5, 19.1$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{IO}$ (322.09): С, 41.02; Н, 2.82. Найдено: С, 41.11; Н, 2.91.

2,2-Дифтор-3-йодоциклогептанон (5f). Общая методика 1, выход 219 мг (80%). Общая методика 2, выход 210 мг (77%). Бесцветное масло. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 5:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4.32 (дддд, $J_{\text{H-F}} = 21.1$ Гц, $J = 8.3, 4.1, 2.3$ Гц), 2.94–2.74 (м, 1H), 2.73–2.53 (м, 1H), 2.43–2.26 (м, 1H), 2.25–2.06 (м, 1H), 1.96–1.66 (м, 3H), 1.58 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц,

CDCl_3), δ : 22.0, 26.6 (дд, $J = 26.1, 23.9$ Гц), 27.0, 36.1 (т, $J = 2.8$ Гц), 38.3, 116.2 (дд, $J = 255.6, 254.4$ Гц), 197.9 (дд, $J = 29.0, 26.5$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -92.47 (д, $J = 241.6$ Гц), -110.04 (дд, $J = 241.6, 21.1$ Гц). Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_2\text{IO}$ (274.05): С, 30.68; Н, 3.31. Найдено: С, 30.51; Н, 3.19.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-фенилпропан-1-он (5g). Общая методика 2, выход 229 мг (92%). Бесцветное масло. R_f 0.33 (гексан/ EtOAc , 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.11 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.66 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.91 (т, $J_{\text{H-F}} = 14.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 29.2 (т, $J = 27.6$ Гц), 115.3 (т, $J = 256.5$ Гц), 128.9, 130.3 (т, $J = 3.3$ Гц), 131.7 (т, $J = 3.2$ Гц), 134.9, 187.7 (т, $J = 30.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.6 (т, $J = 14.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_2\text{O}$ (249.05): С, 43.40; Н, 2.83. Найдено: С, 43.27; Н, 2.71.

3-Бromo-1-(2,4-диметилфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (5h). Общая методика 2, выход 180 мг (65%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 38–37 °С. R_f 0.32 (гексан/ EtOAc , 12:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.17–7.05 (м, 2H), 3.89 (т, $J_{\text{H-F}} = 13.7$ Гц, 2H), 2.48 (с, 3H), 2.38 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 21.3, 21.7, 29.2 (т, $J = 29.3$ Гц), 115.2 (т, $J = 258.2$ Гц), 126.4, 129.1, 130.2 (т, $J = 5.7$ Гц), 133.2, 141.1, 144.0, 190.4 (т, $J = 28.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.2 (т, $J = 13.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{O}$ (277.11): С, 47.68; Н, 4.00. Найдено: С, 47.54; Н, 3.91.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-(4-нитрофенил)пропан-1-он (5i). Реакция с 4-нитроацетофеноном была проведена по Методу 2 с использованием модифицированных условий для стадии дифторциклопропанирования: $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (406 мг, 2 ммоль, 2 экв.), Vc_4NBr (96 мг, 0.3 ммоль, 0.3 экв.), нагрев в течение 2 ч. при 80 °С. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/ EtOAc , градиент от 4:1 до 2:1). Выход соединения **5i** (172 мг) и **7i** (2,3-дибром-2-фтор-1-(4-нитрофенил)пропан-1-он, 23 мг). Соединение **5i** затем прегнали с использованием насадки Хикмана. 139–141 °С (температура бани)/0.7 Торр. Выход 165 мг (56%). Бесцветное масло. R_f 0.31 (гексан/ EtOAc , 2:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 8.25 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.91 (т, $J_{\text{H-F}} = 14.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.2 (т, $J = 28.1$), 115.1 (т, $J = 256.4$ Гц), 124.0, 131.3 (т, $J = 3.4$ Гц), 136.1, 151.2, 186.6 (т, $J = 32.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.5 (т, $J = 14.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NO}_3$ (294.05): С, 36.76; Н, 2.06; N, 4.76; Найдено: С, 36.82; Н, 2.09; N, 4.74.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-(naphthalen-2-ил)пропан-1-он (5j). Общая методика 2, выход 272 мг (91%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 61–65 °С. R_f 0.30 (гексан/ EtOAc , 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.72 (с, 1H), 8.08 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.00 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.97–7.84 (м, 2H), 7.76–7.52 (м, 2H), 3.99 (т, $J_{\text{H-F}} = 14.6$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 20.5 (т, $J = 28.1$ Гц), 115.5 (т, $J = 256.4$ Гц), 124.7, 124.8, 127.3, 128.0, 128.9, 130.0, 130.3, 132.4, 133.2 (т, $J = 4.6$

Гц), 136.3, 187.6 (т, $J = 30.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -99.9 (т, $J = 14.6$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}$ (299.11): С, 52.20; Н, 3.03. Найдено: С, 52.11; Н, 2.98.

2,2-Дифтор-3-йодо-1-(нафтален-2-ил)пропан-1-он (5к). Общая методика 2, выход 311 мг (90%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 73–74 °С. R_f 0.29 (гексан/ЕтОАс, 16:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.69 (с, 1H), 8.08 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.94–7.83 (м, 2H), 7.70–7.57 (м, 2H), 3.84 (т, $J_{\text{H-F}} = 16.1$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 1.2 (т, $J = 27.6$ Гц), 115.9 (т, $J = 255.4$ Гц), 142.7 (т, $J = 2.2$ Гц), 127.2, 127.9, 128.6 (т, $J = 2.8$ Гц), 128.8, 129.7, 130.2, 132.3, 133.1 (т, $J = 5.0$ Гц), 136.2, 186.8 (т, $J = 31.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -94.4 (т, $J = 16.1$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{IO}$ (346.11): С, 45.11; Н, 2.62. Найдено: С, 45.12; Н, 2.51.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-фенилбутан-1-он (5l). Общая методика 2, выход 182 мг (69%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/ЕтОАс, 20:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.09 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.66 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.64 (ддк, $J_{\text{H-F}} = 14.7$ Гц, $J = 11.0$, 6.4 Гц, 1H), 1.84 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 18.5 (т, $J = 3.4$ Гц), 43.6 (дд, $J = 25.2$, 26.7 Гц), 116.3 (т, $J = 258.7$ Гц), 129.0, 130.2 (т, $J = 3.4$ Гц), 132.6, 134.6, 188.5 (дд, $J = 28.7$, 31.0 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -103.8 (дд, $J = 277.1$, 11.0 Гц), -108.1 (дд, $J = 276.1$, 14.7 Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}$ (263.08): С, 45.65; Н, 3.45. Найдено: С, 45.59; Н, 3.37.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-он (5m). Метод 2. выход 218 мг (71%). Бесцветное масло. R_f 0.27 (гексан/ЕтОАс, 20:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.14 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 1.98 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.8 (т, $J = 2.8$ Гц), 55.7, 60.9 (т, $J = 25.2$ Гц), 114.0, 117.5 (т, $J = 261.7$ Гц), 126.7 (т, $J = 2.3$ Гц), 133.3 (т, $J = 4.6$ Гц), 164.6, 187.0. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -103.1 (с). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}_2$ (307.13): С, 46.93; Н, 4.27. Найдено: С, 46.84; Н, 4.23.

5-(t-Бутил)-2,2-дифтор-3-йодоциклопентанон (5n). Смесь диастереоизомеров, 5:1. Общая методика 2, выход 251 мг (76%). Бесцветное масло. R_f 0.28 (гексан/ЕтОАс, 15:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4.74–4.58 (м, major) and 4.19–3.98 (м, minor) (1H), 3.06–2.41 (м) and 2.35–2.15 (м) (3H), 2.11–1.77 (м) and 1.69–1.33 (м) (4H), 0.92 (с, major) and 0.88 (с, minor) (9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : Major: 24.2 (д, $J = 2.8$ Гц), 27.0 (т, $J = 25.7$ Гц), 27.6, 33.6, 35.8 (дд, $J = 4.6$, 1.8 Гц), 38.5 (т, $J = 1.7$ Гц), 46.9, 116.1 (дд, $J = 256.5$, 254.1 Гц), 197.4 (дд, $J = 27.9$, 24.6); Minor: 24.3 (д, $J = 2.8$ Гц), 27.9 (дд, $J = 25.7$, 23.7 Гц), 21.2, 34.2, 37.6 (т, $J = 1.7$ Гц), 39.9 (д, $J = 5.2$ Гц), 50.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : Major: -99.9 (дд, 1F, $J = 250.0$, 4.2 Гц), -101.4 (дд, 1F, $J = 250.0$, 10.6 Гц); Minor: -89.9 (д, $J = 231.5$ Гц), -114.2 (дд, $J = 231.5$, 29.0 Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IO}$ (330.15): С, 40.02; Н, 5.19. Найдено: С, 39.97; Н, 5.02.

3-Бromo-2,2-дифторциклотридеканон (5o). Общая методика 2, выход 299 мг (96%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 35.5–36.5 °С. R_f 0.29 (гексан/ЕтОАс, 30:1). ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl_3) δ : 4.28–4.04 (м, 1H), 3.00 (ддт, $J = 19.2, 10.1, 2.8$ Гц, 1H), 2.63 (ддд, $J = 19.2, 7.3, 2.8$ Гц, 1H), 2.01–1.82 (м, 1H), 1.83–1.51 (м, 4H), 1.50–1.05 (м, 13H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 21.2, 23.2, 23.9, 24.2, 24.6, 24.7, 25.5, 26.4, 30.6 (д, $J = 2.7$ Гц), 36.6, 51.1 (дд, $J = 24.0, 22.2$ Гц), 115.1 (дд, $J = 260.4, 255.3$ Гц), 201.2 (дд, $J = 32.1, 25.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –96.7 (д, $J = 243.7$ Гц), –125.3 (дд, $J = 243.7, 25.4$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{O}$ (311.21): С, 50.17; Н, 6.80. Найдено: С, 50.14; Н, 6.96.

2,3-дибром-2-фтор-1-(4-нитрофенил)пропан-1-он (7i). Получен в реакции п-нитроацетофенона **1g** в качестве побочного продукта (см. методику синтеза **5i**). Выход 23 мг (7%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 88–89 °С. R_f 0.23 (гексан/ EtOAc , 4:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.36–8.32 (м, 2H), 8.31–8.25 (м, 2H), 4.47 (дд, $J_{\text{H-F}} = 29.7, 11.7$ Гц, 1H), 4.20 (дд, $J = 11.7, 8.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 33.7 (д, $J = 22.7$ Гц), 98.2 ($J = 276$ Гц), 123.9, 131.6 (д, $J = 5.9$ Гц), 136.8, 150.9, 187.8 (д, $J = 27.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –121.7 (дд, $J = 29.7, 8.1$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{FNO}_3$ (354.96): С, 30.45; Н, 1.70; N, 3.95. Найдено: С, 30.30; Н, 1.81; N, 3.88.

Синтез соединений 8m and 6m. Силил енолят **2m** был синтезирован согласно Методу 2 из дезоксибензоина **1m** (268 мг, 1 ммоль). К раствору сырого **2m** в MeCN (1 мл.) прибавили $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (609 мг, 3 ммоль, 3 экв.) и Bu_4NBr (128 мг, 0.4 ммоль, 0.4 экв.) последовательно при комнатной температуре. Смесь нагревали в течение 10 ч. а затем охладили до к.т. Для обработки реакцию смесь разбавили водой (8 мл.), и водный слой экстрагировали гексаном (3 × 5 мл.). Объединенные органические слои фильтровали через Na_2SO_4 и упарили в вакууме. Остаток очищали методом полупрепаративной обращенно фазовой ВЭЖХ (обращенно фазовая колонка, сорбент с модификатором C_{18} -reprosil ultra, 10 μ , 21 мм × 250 мм, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ градиент от 30/70 до 70/30). Время удерживания: **6m**, 9 мин.; **8m**, 12 мин.

(Z)-2-Фтор-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (6m). Выход 149 мг (66%). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.98–7.36 (м, 10 H), 6.86 (д, $J_{\text{H-F}} = 36.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 120.2 (д, $J = 5.7$ Гц), 128.6, 129.0, 129.5 (д, $J = 3.5$ Гц), 130.1 (д, $J = 3.5$ Гц), 130.8 (д, $J = 9.2$ Гц), 131.5 (д, $J = 4.6$ Гц), 133.0, 136.4, 154.6 (д, $J = 271.9$ Гц), 188.0 (д, $J = 28.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –120.1 (д, $J = 36.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$ (226.25): С, 79.63; Н, 4.90. Найдено: С, 79.67; Н, 4.87.

({(2Z)-1-[Бром(дифтор)метил]-2-фтор-1,3-дифенилпроп-2-енил}окси)(триметил)силан (8m). Выход 58 мг (14%). Желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.75–7.65 (м, 2H), 7.57 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.47–7.29 (м, 7H), 6.27 (д, $J_{\text{H-F}} = 39.6$ Гц), 0.24 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 1.6 (д, $J = 1.6$ Гц), 84.6 (м), 111.9 (дт, $J = 6.9, 2.3$ Гц), 125.7 (м), 128.17, 128.23 (т, $J = 1.9$ Гц), 128.4 (д, $J = 2.3$ Гц), 128.8, 129.3 (д, $J = 8.0$ Гц), 129.5, 132.3 (д, $J = 2.3$ Гц), 137.1, 155.4 (д, $J = 269.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –53.3 (дд, $J = 162.4, 13.1$ Гц), –54.74 (дд, $J =$

162.4, 4.2 Гц), -111.0 (дд, $J = 39.6, 13.1$ Гц). Вычислено для $C_{19}H_{20}BrF_3OSi$ (429.35): С, 53.15; Н, 4.70. Найдено: С, 53.01; Н, 4.71.

4,4-Дифтор-3-(4-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (8). Фенилгидразин (108 мг, 1.05 ммоль, 1.05 экв.) и ацетат калия (300 мг, 3 ммоль, 3 экв.) прибавили к раствору кетона **3b** (279 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1.5 мл.), и перемешивали смесь 12 ч. при комнатной температуре. Затем добавили воду (9 мл.) при перемешивании, и оставили реакционную смесь без перемешивания на 10 мин. Осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом и высушили в вакууме. Выход 274 мг (95%). Желтые кристаллы. Т.пл. 105–106 °С (разл.). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.86 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.15 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.04–6.92 (м, 3H), 4.24 (т, $J_{H-F} = 21.9$ Гц, 2H), 3.86 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 55.5, 56.7 (т, $J = 31.0$ Гц), 113.0, 114.5, 121.0, 127.4, 128.4 (т, $J = 249.4$ Гц), 129.5, 141.5 (т, $J = 24.1$ Гц), 141.8, 143.6, 160.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -92.7 (т, $J = 21.9$ Гц). Вычислено для $C_{16}H_{14}F_2N_2O$ (288.29): С, 66.66; Н, 4.89; N, 9.72. Найдено: С, 66.64; Н, 4.90; N, 9.68.

4-Фтор-3-(4-метоксифенил)-1-фенил-1H-пиразол (9). Фенилгидразин (108 мг, 1.05 ммоль, 1.05 экв.), K_2CO_3 (300 мг, 3 ммоль, 3 экв.) прибавили к раствору кетона **3b** (279 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в DMF (1.5 мл.), и перемешивали реакционную смесь 12 ч. при комнатной температуре и затем 1 ч. при 130 °С. Реакционной смеси дали остыть до к.т, разбавили водой (9 мл.), и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 4 мл.). объединенные органические слои профильтровали через Na_2SO_4 и упарили в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией. Выход 244 мг (91%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 102–103 °С. R_f 0.27 (гексан/ $EtOAc$, 7:1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.94 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.85 (д, $J_{H-F} = 4.6$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.47 (т, $J = 7.6$, 2H), 7.30 (т, $J = 7.6$, 1H), 7.02 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.87 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 55.4, 114.1 (д, $J = 29.8$ Гц), 114.2, 118.5, 123.6 (д, $J = 3.4$ Гц), 126.4, 127.7 (д, $J = 3.4$ Гц), 129.5, 139.0 (д, $J = 6.9$ Гц), 140.2, 148.8 (д, $J = 252.4$ Гц), 159.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -173.6 (д, $J = 4.6$ Гц). Вычислено для $C_{16}H_{13}FN_2O$ (268.29): С, 71.63; Н, 4.88; N, 10.44. Найдено: С, 71.48; Н, 4.77; N, 10.34.

3-Бromo-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)пропан-1-ол (10a). $NaBH_4$ (57 мг, 1.5 ммоль, 3 экв.) прибавили к раствору кетона **3b** (140 мг, 0.5 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл.), и и перемешивали реакционную смесь 3 ч. при комнатной температуре. Перед разборкой реакции к ней добавили насыщенный раствор NH_4Cl (6 мл.), и упарили смесь на вакууме на треть. Полученную смесь разбавили водой (3 мл.) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3 × 4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через Na_2SO_4 и упарили в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией. Выход 125 мг (89%). Бесцветное масло. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.39 (д, J

= 5.8 Гц, 1H), 4.92 (дт, $J_{\text{H-F}} = 16.4$, 5.8 Гц, 2H), 4.05–3.77 (м, 2H), 3.75 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆), δ : 31.3 (дд, $J = 29.8$, 26.4 Гц), 55.1, 71.7 (дд, $J = 29.8$, 25.2 Гц), 113.4, 119.4 (дд, $J = 248.4$, 245.0 Гц), 128.9, 129.4, 159.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ : -107.7 (ддт, 1F, $J = 241.7$, 23.3, 8.5 Гц), -112.9 (дддд, 1F, $J = 241.7$, 38.1, 16.4, 5.8 Гц). Вычислено для C₁₀H₁₁BrF₂O₂ (281.09): C, 42.73; H, 3.94. Найдено: C, 42.75; H, 4.04.

4-Бromo-3,3-дифтор-2-(4-метоксифенил)бутан-2-ол (10b). MeMgBr (3 M раствор в диэтиловом эфире, 400 μL , 1.5 ммоль, 1.5 экв.) прибавили по каплям к раствору кетона 3b (279 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в THF (400 μL) при 0 °C. Охлаждающую баню убрали, и перемешивали реакционную смесь 30 мин. Перед разборкой реакции к ней добавили насыщенный раствор NH₄Cl (3 мл.) а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 \times 4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через Na₂SO₄ и упарили в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией. Выход 236 мг (80%). Бесцветные кристаллы. 70–71 °C. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 5:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.45 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.90 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.78 (дддд, $J_{\text{H-F}} = 29.0$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 12.4$, 3.0, 0.8 Гц, 2H), 3.19 (дддд, $J_{\text{H-F}} = 29.0$, $J_{\text{H-H}} = 12.4$, 3.0, 0.8 Гц, 1H), 2.31 (с, 1H), 1.75 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 24.4 (т, $J = 2.8$ Гц), 30.4 (т, $J = 26.5$ Гц), 55.4, 76.0 (дд, $J = 26.9$, 26.0 Гц), 114.0, 120.0 (т, $J = 251.0$ Гц), 127.2, 132.2 (д, $J = 3.3$ Гц), 159.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -111.6 (дд, 1F, $J = 243.7$, 29.0 Гц), -114.9 (дд, 1F, $J = 243.7$, 29.0 Гц). Вычислено для C₁₁H₁₃BrF₂O₂ (295.12): C, 44.77; H, 4.44. Найдено: C, 44.67; H, 4.46.

Синтез оксетанов 11a,b. K₂CO₃ (336 мг, 3 ммоль, 3 экв.) добавили к раствору спирта 10 (1 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл.) при комнатной температуре, и затем перемешивали реакционную смесь 4 ч. при 90 °C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (8 мл.), и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 \times 4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через Na₂SO₄ и упарили в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией. Элюент – этилацетат/гексан.

3,3-Дифтор-2-(4-метоксифенил)оксетан (11a). Выход 157 мг (78%). Бесцветное масло. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 5:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.35 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 6.96 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 5.80 (т, $J_{\text{H-F}} = 11.0$ Гц, 1H), 5.01–4.75 (м, 2H), 3.83 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 55.4, 78.7 (дд, $J = 26.4$, 24.1 Гц), 91.7 (дд, $J = 26.4$, 23.0 Гц), 114.1, 118.0 (дд, $J = 282.3$, 280.0 Гц), 125.7 (т, $J = 2.9$ Гц), 128.6, 160.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -99.5 (дк, $J = 192.9$, 11.0 Гц, 1F), -112.4 (ддт, $J = 192.9$, 17.1, 11.0 Гц, 1F). Вычислено для C₁₀H₁₀F₂O₂ (200.18): C, 60.00; H, 5.04. Найдено: C, 59.84; H, 4.92.

3,3-Дифтор-2-(4-метоксифенил)-2-метилоксетан (11b). Выход 158 мг (74%). Бесцветное масло. R_f 0.33 (гексан/EtOAc, 4:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.36 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.88–4.65 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 1.77 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 23.2,

55.4, 76.5 (т, $J = 26.0$ Гц), 95.2 (т, $J = 23.2$ Гц), 113.9, 118.6 (дд, $J = 284.4, 282.6$ Гц), 126.4, 131.2, 159.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -108.3 (дт, $J = 187.5, 12.7$ Гц, 1F), -113.5 (дт, $J = 187.5, 12.7$ Гц, 1F). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ (214.21): С, 61.68; Н, 5.65. Найдено: С, 61.76; Н, 5.71.

Синтез нитронатов 14. Общая методика 3. В атмосфере аргона в реакционный сосуд поместили кетон **5** (0.5 ммоль, 1 экв.), нитроалкан (0.85 ммоль, 1.7 экв.) и растворитель (0.5 мл. DMF для **14a–h,k**; НМРА для **14i,j,l**). Реакционную смесь охладили до -10°C и прибавили DBU (152 мг, 1 ммоль, 2 экв.) через септу. Реакционную смесь медленно отогрели до к.т. в течение 15 мин, и перемешивали раствор дополнительно еще один час. К реакционной смеси был добавлен фосфатный буфер (10 мл., 1 М, $\text{pH} = 6.5$), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×4 мл.). Объединенные экстракты профильтровали через Na_2SO_4 , растворитель упарили в вакууме а остаток очищали колоночной хроматографией.

3-Бром-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (5p). Выход 224 мг (79%), **общая методика 3** здесь и далее. Белые кристаллы. R_f 0.31 (гексан/ EtOAc , 8:1). т.пл. 44–45 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.03 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.89 (т, $J = 14.6$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.9 (т, $J = 27.8$ Гц), 115.2 (т, $J = 256.3$ Гц), 129.3, 129.8, 131.6 (т, $J = 3.2$ Гц), 141.7, 186.5 (т, $J = 31.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.4 (т, $J = 14.6$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{O}$ (283.50): С, 38.13; Н, 2.13. Найдено С, 38.04; Н, 2.15.

4-(3-Бром-2,2-дифторпропаноил)бензонитрил (5r). Выход 241 мг (88%). Белые кристаллы. Хроматография: R_f 0.30 (гексан/ EtOAc , 6:1). т.пл. 82–83 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.18 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.82 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.90 (т, $J = 14.4$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.4 (т, $J = 27.9$ Гц), 115.1 (т, $J = 256.0$ Гц), 117.5, 118.0, 130.5 (т, $J = 3.2$ Гц), 132.6, 134.5, 186.7 (т, $J = 31.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.5 (т, $J = 14.4$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 295.9493, 297.9473; найдено: 295.9487, 297.9484.

3-Бром-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-он (5s). Выход 237 мг (89%). Бесцветное масло. R_f 0.25 (гексан/ EtOAc , 20:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.15 (дд, $J = 9.0, 5.4$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.90 (т, $J = 14.6$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 29.0 (т, $J = 27.8$ Гц), 115.3 (т, $J = 256.3$ Гц), 116.3 (д, $J = 22.1$ Гц), 127.9 (м), 133.3 (дт, $J = 9.7, 3.3$ Гц), 166.8 (д, $J = 258.5$ Гц), 186.1 (т, $J = 30.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -100.3 (т, $J = 14.6$ Гц), -101.9 (м). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}$ (267.05): С, 40.48; Н, 2.26. Найдено С, 40.56; Н, 2.28.

3-Бром-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (5t). Выход 229 мг (72%). Бесцветное масло. R_f 0.33 (гексан/ EtOAc , 8:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.23–8.12 (м, 1H), 8.00–7.89 (м, 1H), 7.61 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.89 (т, $J = 14.5$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 28.6 (т, $J = 27.9$ Гц), 115.2 (т, $J = 256.2$ Гц), 129.2 (т, $J = 3.5$ Гц), 131.0 (м), 131.2, 132.1

(т, $J = 3.2$ Гц), 133.9, 140.0, 185.8 (т, $J = 31.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -100.4 (т, $J = 14.5$ Гц). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{F}_2\text{O}$ (317.94): С, 34.00; Н, 1.59. Найдено С, 34.01; Н, 1.57.

5,5-Дифтор-4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-3-метил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2-оксид (14а). Выход 117 мг (86%). Белые кристаллы. R_f 0.27 (гексан/ЕтОАс, 1:1). т.пл. 184–185 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.44 (д, 2Н, $J = 8.9$ Гц), 7.00 (д, 2Н, $J = 8.9$ Гц), 6.12 (с, 1Н), 4.84 (ддд, 1Н, $J = 21.4, 12.2, 2.3$ Гц), 4.61 (тд, 1Н, $J = 12.2, 4.9$ Гц), 3.83 (с, 3Н), 1.81 (с, 3Н). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.9, 55.6, 69.3 (дд, $J = 33.2, 29.9$ Гц), 75.0 (м), 114.4, 115.0 (дд, $J = 251.0, 247.7$ Гц), 120.8, 128.2, 129.9 (д, $J = 2.2$ Гц), 161.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.9 (ддд, $J = 251.6, 21.4, 4.9$ Гц), -127.0 (дм, $J = 251.6$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ (М+Н) 274.0885, найдено: 274.0877; вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4\text{Na}$ (М+Na) 296.0705, найдено: 296.0700.

4-(4-Хлорфенил)-5,5-дифтор-4-гидрокси-3-метил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2-оксид (14б). Выход 107 мг (77%). Белые кристаллы. R_f 0.30 (гексан/ЕтОАс, 1:1). т.пл. 175–176 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.57 (д, $J = 8.8$ Гц, 2Н), 7.49 (д, $J = 8.8$ Гц, 2Н), 6.33 (с, 1Н), 4.91 (дд, $J = 22.2, 12.7$ Гц, 1Н), 4.66 (ддд, $J = 12.7, 11.0, 5.4$ Гц, 1Н), 1.82 (с, 3Н). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.8, 69.3 (дд, $J = 33.2, 29.1$ Гц), 74.9 (дд, $J = 27.2, 22.3$ Гц), 114.7 (дд, $J = 252.5, 248.6$ Гц), 120.3, 129.1, 130.4 (д, $J = 2.0$ Гц), 135.3, 135.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.3 (ддд, $J = 252.6, 22.2, 5.4$ Гц), -127.2 (дм, $J = 252.6$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ (М+Н) 278.0390, найдено: 278.0392.

4-(4-Цианофенил)-5,5-дифтор-4-гидрокси-3-метил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2-оксид (14с). Выход 102 мг (76%). Белые кристаллы. R_f 0.35 (гексан/ЕтОАс, 1:1). т.пл. 152–153 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 2Н), 7.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 2Н), 6.51 (с, 1Н), 4.96 (ддд, $J = 23.2, 12.6, 1.4$ Гц, 1Н), 4.70 (ддд, $J = 12.6, 10.0, 5.7$ Гц, 1Н), 1.81 (с, 3Н). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.8, 69.4 (дд, $J = 33.3, 28.7$ Гц), 75.1 (дд, $J = 27.2, 22.3$ Гц), 113.7, 114.8 (дд, $J = 253.4, 249.1$ Гц), 118.9, 119.7, 129.7 (д, $J = 2.2$ Гц), 132.9, 141.5. ^{19}F ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : -115.5 (ддд, $J = 253.3, 23.2, 5.7$ Гц), -126.8 (дм, $J = 253.3$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (М+ Н) 269.0732, найдено: 269.0737; вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ (М+Na) 291.0552; найдено: 291.0548.

5,5-Дифтор-4-(4-фторфенил)-4-гидрокси-3-метил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2-оксид (14д). Выход 111 мг (85%). Белые кристаллы. R_f 0.32 (гексан/ЕтОАс, 1:1). т.пл. 154–155 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.64–7.52 (м, 2Н), 7.30–7.15 (м, 2Н), 6.37 (с, 1Н), 4.90 (ддд, $J = 22.5, 12.5, 1.8$ Гц, 1Н), 4.64 (ддд, $J = 12.5, 10.7, 5.5$ Гц, 1Н), 1.80 (м, 3Н). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.8, 69.3 (дд, $J = 33.2, 29.1$ Гц), 74.8 (дд, $J = 27.1, 22.1$ Гц), 114.8 (дд, $J = 252.3, 248.5$ Гц), 115.8 (д, $J = 21.9$ Гц), 120.4, 130.8 (дд, $J = 8.6, 2.1$ Гц), 132.5, 163.9 (д, $J = 246.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -115.5 (м), -116.3 (ддд, $J = 252.4, 22.5, 5.5$ Гц), -127.3 (дм, $J =$

252.4, 10.7 Гц). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_{11}F_3NO_3$ (M+H) 262.0686, найдено: 262.0678; вычислено для $C_{11}H_{10}F_3NO_3Na$ (M+Na) 284.0505, найдено: 284.0497.

4-(4-Бромфенил)-5,5-дифтор-4-гидрокси-3-метил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14e). Выход 119 мг (74%). Белые кристаллы. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 1:1). т.пл. 165–166 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.65 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.50 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.32 (с, 1H), 4.91 (ддд, $J = 22.4, 12.6, 1.6$ Гц, 1H), 4.68 (тд, $J = 12.6, 5.6$ Гц, 1H), 1.82 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 135.8, 132.1, 130.7 (д, $J = 2.1$ Гц), 123.7, 120.3, 114.7 (дд, $J = 252.6, 248.7$ Гц), 75.0 (дд, $J = 27.1, 22.3$ Гц), 69.3 (дд, $J = 33.2, 29.1$ Гц), 15.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.0 (ддд, $J = 252.7, 22.4, 5.6$ Гц), -127.0 (дм, $J = 252.7$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_{11}BrF_2NO_3$ (M+H) 321.9885, 323.9865, найдено: 321.9894, 323.9864; вычислено для $C_{11}H_{10}BrF_2NO_3Na$ (M+Na) 343.9704, 345.9684, найдено: 343.9703, 345.9682.

5,5-Дифтор-4-гидрокси-3-метил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14f). Выход 95 мг (78%). Белые кристаллы. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 1:1). т.пл. 159–160 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.60–7.40 (м, 5H), 6.20 (с, 1H), 4.87 (ддд, $J = 21.7, 12.5, 2.1$ Гц, 1H), 4.64 (ддд, $J = 12.5, 11.5, 5.5$ Гц, 1H), 1.80 (с, $J = 6.4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.9, 69.4 (дд, $J = 33.0, 29.3$ Гц), 76.2–74.4 (м), 115.0 (дд, $J = 251.7, 248.6$ Гц), 120.5, 128.6 (д, $J = 2.0$ Гц), 129.0, 129.8, 136.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.5 (ддд, $J = 252.2, 21.7, 5.5$ Гц), -126.8 (дм, $J = 252.2$ Гц). HRMS вычислено для $C_{11}H_{12}F_2NO_3$ (M+H) 244.0780, найдено: 244.0785; вычислено для $C_{11}H_{11}F_2NO_3Na$ (M+Na) 266.0599, найдено: 266.0604; вычислено для $C_{11}H_{11}F_2NO_3K$ (M+K) 282.0339, найдено: 282.0343.

4-(3,4-Дихлорфенил)-5,5-дифтор-4-гидрокси-3-метил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14g). Выход 117 мг (75%). Белые кристаллы. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 1:1). т.пл. 167–168 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.79–7.82 (м, 1H), 7.72–7.61 (м, 1H), 7.50 (дт, $J = 8.3, 1.7$ Гц, 1H), 6.52 (с, 1H), 4.93 (ддд, $J = 23.0, 12.6, 1.7$ Гц, 1H), 4.70 (ддд, $J = 12.6, 10.1, 5.8$ Гц, 1H), 1.82 (с, $J = 3.6$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.8, 69.4 (дд, $J = 33.2, 28.7$ Гц), 74.7 (дд, $J = 27.2, 22.4$ Гц), 114.8 (дд, $J = 253.2, 248.9$ Гц), 119.5, 128.9 (д, $J = 2.7$ Гц), 130.7 (д, $J = 1.6$ Гц), 131.3, 132.9, 133.6, 137.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -115.7 (ддд, $J = 253.0, 23.0, 5.8$ Гц), -127.1 (дм, $J = 253.0$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_{10}Cl_2F_2NO_3$ (M+H) 312.0000, 313.9971, найдено: 311.9994, 313.9966; вычислено для $C_{11}H_9Cl_2F_2NO_3Na$ (M+Na) 333.9820, найдено: 333.9811.

5,5-Дифтор-4-гидрокси-3-метил-4-(нафталин-2-ил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14h). Выход 117 мг (80%). Белые кристаллы. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 1:1). т.пл. 190–191 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 8.14 (с, 1H), 8.08–7.92 (м, 3H), 7.68–7.53 (м, 3H), 6.33 (с, 1H), 4.92 (ддд, $J = 21.2, 12.5, 2.2$ Гц, 1H), 4.73 (тд, $J = 12.5, 5.4$ Гц, 1H), 1.87 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 16.0, 69.5 (дд, $J = 32.9, 29.5$ Гц), 75.5 (м), 115.2 (дд, $J = 252.1, 248.7$

Гц), 120.6, 126.0 (д, $J = 3.1$ Гц), 127.4, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 129.3, 133.8, 134.1, 134.1, 134.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.5 (ддд, $J = 252.4, 21.2, 5.4$ Гц), -126.3 (дм, $J = 252.4$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_3$ (M+H) 294.0936, найдено: 294.0936; вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$ (M+Na) 316.0756; найдено: 316.0755.

3-Этил-5,5-дифтор-4-гидрокси-4-(нафт-2-ил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14i). Выход 86 мг (56%). Бесцветное масло. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 2:1). ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 8.17 (с, 1H), 8.05–7.91 (м, 3H), 7.69–7.51 (м, 3H), 6.28 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 4.90 (ддд, $J = 20.0, 12.6, 3.0$ Гц, 1H), 4.75 (тд, $J = 12.6, 5.5$ Гц, 1H), 2.33 (дк, $J = 14.5, 7.2$ Гц, 1H), 2.15 (дт, $J = 14.0, 7.2$ Гц, 1H), 1.07 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 9.1, 24.2, 69.5 (дд, $J = 32.4, 29.9$ Гц), 76.1 (дд, $J = 26.5, 22.3$ Гц), 115.3 (дд, $J = 251.6, 249.6$ Гц), 124.7, 126.0 (д, $J = 3.4$ Гц), 127.4, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.3, 133.7, 134.1 (д, $J = 1.2$ Гц), 134.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -116.4 (ддд, $J = 251.6, 20.0, 5.5$ Гц), -125.1 (дм, $J = 251.6$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_3$ (M+H) 308.1093, найдено: 308.1097; вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$ (M+Na) 330.0912, найдено: 330.0912.

5,5-Дифтор-4-гидрокси-4-(нафт-2-ил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14j). Выход 81 мг (58%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/EtOAc, 2:1). Дальнейшая очистка осуществлялась на ВЭЖХ (Shimadzu LC-20AP, UV-Vis детектор): MeCN/вода, 1/1; время удерживания 11.65 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.92 (с, 1H), 7.86–7.72 (м, 3H), 7.66 (с, 1H), 7.61–7.43 (м, 3H), 4.62–4.31 (м, 2H), 4.14 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 71.8 (т, $J = 30.8$ Гц), 78.1 (дд, $J = 27.6, 20.0$ Гц), 121.8 (дд, $J = 263.6, 255.1$ Гц), 124.7 (д, $J = 2.5$ Гц), 126.7, 127.2, 127.3, 127.8, 128.2, 128.7, 130.4, 132.8, 133.7. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.1 (ддд, $J = 235.2, 16.1, 10.9$ Гц), -126.8 (дт, $J = 235.2, 8.5$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_3$ (M+H) 280.0780, найдено: 280.0779; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$ (M+Na) 302.0599, найдено: 302.0598.

5,5-Дифтор-4-гидрокси-3-метил-4-(4-нитрофенил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14k). Выход 131 мг (91%). Белые кристаллы. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 1:1). т.пл. 172–172 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 8.41–8.24 (м, 2H), 7.85–7.91 (м, 2H), 6.59 (с, $J = 4.1$ Гц, 1H), 4.98 (ддд, $J = 23.5, 12.6, 1.5$ Гц, 1H), 4.72 (ддд, $J = 12.6, 9.7, 6.1$ Гц, 1H), 1.82 (с, $J = 3.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 15.9, 69.4 (дд, $J = 33.4, 28.5$ Гц), 75.1 (дд, $J = 27.2, 22.3$ Гц), 114.8 (дд, $J = 253.6, 249.2$ Гц), 119.6, 124.0, 130.2 (д, $J = 2.3$ Гц), 143.4, 149.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : -115.3 (ддд, $J = 253.5, 23.5, 6.1$ Гц), -126.9 (дм, $J = 253.5, 9.7$ Гц). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (M+H) 289.0631, найдено: 289.0623; вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ (M+Na): 311.0450, найдено: 311.0446.

3-Этил-5,5-дифтор-4-гидрокси-4-(4-нитрофенил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (14l). Выход 85 мг (56%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/EtOAc, 2:1). ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl_3) δ : 8.30 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.71 (дд, $J = 8.9, 1.3$ Гц, 2H), 4.79 (ддд, $J = 18.5, 12.7, 3.6$ Гц, 1H), 4.54 (ддд, $J = 13.6, 12.7, 5.3$ Гц, 1H), 4.01 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.36 (дк, $J = 14.5, 7.3$ Гц, 1H), 2.13 (дк, $J = 14.5, 7.3$ Гц, 1H), 1.11 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 9.2, 23.6, 69.0 (дд, $J = 32.2, 30.4$ Гц), 75.5 (дд, $J = 26.0, 22.7$ Гц), 113.5 (дд, $J = 254.3, 251.7$ Гц), 123.7, 124.5, 128.9 (д, $J = 2.5$ Гц), 141.4, 148.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -115.1 (ддд, $J = 252.7, 18.5, 5.3$ Гц), -125.6 (дм, $J = 252.7$ Гц). HRMS вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 325.0606, найдено: 325.0616.

Синтез эпоксидов 2а-е. Общая методика 4. К раствору тетрагидротиофена (97 мкл, 1.1 ммоль, 1.1 экв.) в дихлорметане (1 мл.) в сосуде Шленка при -10 °С добавили по каплям метилтрифлат (126 мкл, 1.15 ммоль, 1.15 экв.) с помощью микрошприца. Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры в течение 40 минут. Затем все летучие компоненты были удалены в вакууме, реакционный сосуд заполнили аргоном и прибавили THF (1 мл.). Реакционную смесь охладили до -78 °С, и затем по каплям прибавили раствор *n*-BuLi (500 мкл of 2.2 М раствор, 1.1 ммоль, 1.1 экв.), и оставили перемешиваться 20 мин. при -78 °С. Затем добавили раствор кетона **5a,b,g,p,j** (1 ммоль, 1 экв.) в THF (0.5 мл.). Смесь перемешивали 20 минут при -78 °С, и затем отогревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Перед разборкой все летучие компоненты были удалены в вакууме, а остаток промывали гексаном (3×5 мл.). Объединенные гексановые экстракты были профильтрованы через тонкий слой силикагеля, упарены в вакууме, а получившийся остаток очищали дальнейшей флеш-хроматографией на силикагеле.

2-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-2-(4-метоксифенил)оксиран (15a). Выход 209 мг (71%). Бесцветное масло. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 6/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.47 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.91 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.64–3.37 (м, 3H), 2.88 (ддд, $J = 5.4, 3.2, 1.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.5, 129.4, 125.2, 117.9 (дд, $J = 249.8, 247.3$ Гц), 114.1, 59.4 (дд, $J = 32.1, 27.0$ Гц), 55.5, 51.3 (дд, $J = 5.8, 2.4$ Гц), 29.7 (т, $J = 30.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -108.2 (ддд, $J = 249.5, 18.0, 11.7$ Гц), -110.9 (ддд, $J = 249.5, 16.9, 8.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{O}_2$ (293.11): С, 45.08; Н, 3.78. Найдено С, 45.11; Н, 3.63.

2-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-2-фенилоксиран (15b). Выход 172 мг (65%). Бесцветное масло. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.67–7.54 (м, 2H), 7.48–7.36 (м, 3H), 3.68–3.41 (м, 3H), 2.89 (ддд, $J = 5.3, 2.8, 1.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 133.1 (д, $J = 2.3$ Гц), 129.3, 128.6, 127.8, 117.7 (дд, $J = 249.8, 247.0$ Гц), 59.6 (дд, $J = 32.1, 26.8$ Гц), 50.1 (дд, $J = 5.7, 2.3$ Гц), 29.6 (т, $J = 30.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -107.4 (ддд, $J = 249.8, 18.8, 10.6$ Гц), -110.5 (ддд, $J = 249.8, 18.0, 8.0$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{O}$ (263.08): С, 45.65; Н, 3.45. Найдено С, 45.69; Н, 3.43.

2-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-2-(4-бромфенил)оксиран (15c). Выход 306 мг (89%). Бесцветное масло. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 6/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.54 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.44 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.65–3.33 (м, 3H), 2.86 (дд, $J = 4.9, 2.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 132.3 (д, $J = 2.0$ Гц), 132.0, 129.6, 123.9, 117.7 (дд, $J = 264.2, 234.6$ Гц), 59.4 (дд, $J = 33.3, 26.5$ Гц), 51.3 (дд, $J = 6.1, 2.1$ Гц), 29.3 (т, $J = 30.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –106.8 (ддд, $J = 252.0, 18.0, 11.1$ Гц), –110.5 (ддд, $J = 252.0, 17.3, 9.8$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_2\text{F}_2\text{O}$ (341.98): С, 35.12; Н, 2.36. Найдено С, 35.21; Н, 2.40.

2-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-2-(4-хлорфенил)оксиран (15d). Выход 215 мг (72%). Бесцветное масло. R_f 0.28 (гексан/EtOAc, 7/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.50 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.67–3.33 (м, 2H), 2.87 (дд, $J = 5.5, 3.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 135.6, 131.7 (д, $J = 2.2$ Гц), 129.3 (д, $J = 1.3$ Гц), 129.1, 117.7 (дд, $J = 250.3, 246.8$ Гц), 59.3 (дд, $J = 32.6, 27.1$ Гц), 51.3 (дд, $J = 6.0, 2.3$ Гц), 29.3 (дд, $J = 31.2, 30.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –106.8 (ддд, $J = 251.4, 18.1, 10.9$ Гц), –110.1 (ддд, $J = 251.4, 17.2, 8.8$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClF}_2\text{O}$ (297.52): С, 40.37; Н, 2.71. Найдено С, 40.41; Н, 2.58.

2-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-2-(нафт-2-ил)оксиран (15e). Выход 284 мг (91%). Бесцветное масло. R_f 0.28 (гексан/EtOAc, 15/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.18 (с, 1H), 8.03–7.87 (м, 3H), 7.76 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.69–7.55 (м, 2H), 3.81–3.48 (м, 3H), 3.03 (дд, $J = 4.8, 2.5$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 133.4, 132.7, 130.4 (д, $J = 1.9$ Гц), 128.4, 128.1, 127.7, 127.4, 126.9, 126.6, 124.7 (д, $J = 1.5$ Гц), 117.8 (дд, $J = 250.0, 247.1$ Гц), 59.7 (дд, $J = 32.2, 26.8$ Гц), 51.1 (дд, $J = 5.9, 2.1$ Гц), 29.7 (т, $J = 30.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –106.5 (дм, $J = 249.7$ Гц), –109.8 (дм, $J = 249.7$ Гц). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{O}$ (313.14): С, 53.70; Н, 3.54. Найдено С, 53.79; Н, 3.56.

Синтез пирролидинов 16. Общая методика 5. В реакционную пробирку с завинчивающейся крышкой загрузили эпоксид **15** (0.5 ммоль, 1 экв.), амин (0.75 ммоль, 1.5 экв.), карбонат калия (173 мг, 1.25 ммоль, 2.5 экв.) и DMF (0.5 мл.), и перемешивали реакционную смесь при 75 °С в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охладили до к.т., добавили воду (4 мл.) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через слой Na_2SO_4 , а получившийся остаток очищали дальнейшей флеш-хроматографией на силикагеле.

1-Аллил-4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)пирролидин-3-ол (16c). Выход 120 мг (89%). Белые кристаллы. т.пл. 56–57 °С. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.46 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.89 (ддт, $J = 16.7, 10.1, 6.4$ Гц, 1H), 5.33–5.10 (м, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.63–3.19 (м, 4H), 3.18–3.12 (м, 2H), 2.91 (ддд, $J = 22.5, 11.7, 7.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.7, 134.3, 128.2, 128.1, 126.3 (дд, $J = 263.7, 253.9$ Гц), 118.4, 113.7, 79.3 (дд, $J = 26.3, 19.7$ Гц), 62.7 (д, $J = 2.3$ Гц), 59.4 (т, $J = 28.4$ Гц), 58.6, 55.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц,

CDCl_3), δ : -98.2 (дт, $J = 230.9$, 22.5 Гц), -119.5 (дм, $J = 230.9$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M+H] 270.1300; найдено: 270.1296.

1-циклопропил-4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)пирролидин-3-ол (16b). Выход 112 мг (83%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.45 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.81 (с, $J = 23.1$ Гц, 2H), 3.53 (дт, $J = 20.2$, 11.5 Гц, 1H), 3.41–3.00 (м, 2H), 2.06–1.87 (м, 1H), 0.61–0.38 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.7, 128.1, 126.4 (дд, $J = 263.8$, 254.0 Гц), 113.7, 79.3 (дд, $J = 26.4$, 19.5 Гц), 62.8 (д, $J = 2.1$ Гц), 59.6 (т, $J = 27.9$ Гц), 55.3, 35.6, 6.1, 6.0. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -98.7 (дт, $J = 230.8$, 21.2 Гц), -120.1 (д, $J = 230.8$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M+H] 270.1300; найдено: 270.1299.

Метил 2-[3,3-дифтор-4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]ацетат (16a). Использовалась модификация методики 5: метилглицин гидрохлорид (157 мг, 1.25 ммоль, 2.5 экв.), карбонат калия (242 мг, 1.75 ммоль, 3.5 экв.), время реакции 3ч. Выход 77 мг (51%). Белые кристаллы. т.пл. 76–77 °С. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.48 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.90 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.71–3.44 (м, 5H), 3.31–3.13 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 171.3, 159.7, 128.2, 127.8, 126.4 (дд, $J = 262.6$, 253.4 Гц), 113.7, 79.2 (дд, $J = 26.3$, 19.7 Гц), 62.3, 57.9 (т, $J = 28.6$ Гц), 55.4, 54.5, 52.0. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -101.5 (дт, $J = 231.7$, 21.3 Гц), -122.7 (д, $J = 231.7$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_4$ [M+H] 302.1198; найдено: 302.1200.

1-Бензил-4,4-дифтор-3-фенилпирролидин-3-ол (16j). Выход 138 мг (95%). Желтое масло. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.61–7.49 (м, 2H), 7.47–7.28 (м, 8H), 3.88–3.75 (м, 2H), 3.45 (дт, $J = 17.5$, 11.7 Гц, 1H), 3.42 (уш. с, 1H), 3.24 (дд, $J = 10.2$, 3.3 Гц, 1H), 3.16 (дд, $J = 10.2$, 3.5 Гц, 1H), 2.96 (ддд, $J = 22.3$, 11.7, 7.9 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 137.3, 136.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.9, 126.3 (дд, $J = 263.7$, 254.9 Гц), 79.7 (дд, $J = 26.2$, 19.6 Гц), 63.1 (д, $J = 1.7$ Гц), 59.9 (т, $J = 28.6$ Гц), 59.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -97.9 (дт, $J = 231.2$, 22.3 Гц), -118.2 (дт, $J = 231.2$, 7.9 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$ [M+H] 290.1351; найдено: 290.1354.

4,4-Дифтор-3-фенил-1-пропилпирролидин-3-ол (16m). Выход 101 мг (84%). Бесцветное масло. R_f 0.27 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.56 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.45–7.31 (м, 3H), 3.63 (уш. с, 1H), 3.49 (дт, $J = 18.1$, 11.7 Гц, 1H), 3.20–3.11 (м, 1H), 2.88 (ддд, $J = 22.9$, 11.7, 7.7 Гц, 1H), 2.68–2.47 (м, 1H), 1.64–1.46 (м, 1H), 0.97 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 136.0, 128.5, 128.2, 126.8 (д, $J = 1.6$ Гц), 126.3 (дд, $J = 263.7$, 254.4 Гц), 79.5 (дд, $J = 26.3$, 19.5 Гц), 63.2 (д, $J = 2.4$ Гц), 60.1 (т, $J = 28.2$ Гц), 57.7, 21.2, 11.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -97.8 (дт, $J = 231.0$, 22.9 Гц), -118.7 (дт, $J = 231.0$, 7.7 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$ [M+H] 242.1351; найдено: 242.1358.

4,4-Дифтор-1-изопропил-3-фенилпирролидин-3-ол (16l). Выход 98 мг (81%). Белые кристаллы. т.пл. 29–30 °С. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.57 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 7.48–7.30 (м, 3H), 3.72 (уш. с, 1H), 3.50 (дт, $J = 19.3, 11.6$ Гц, 1H), 3.14–3.29 (м, 2H), 2.98 (ддд, $J = 23.4, 11.6, 6.9$ Гц, 1H), 2.73 (sept, $J = 6.2$ Гц, 1H), 1.13 (дд, $J = 5.9, 3.1$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 136.0, 128.4, 128.2, 126.9 (д, $J = 1.5$ Гц), 126.3 (дд, $J = 263.6, 253.6$ Гц), 79.1 (дд, $J = 26.3, 19.5$ Гц), 60.2 (д, $J = 2.5$ Гц), 57.6 (т, $J = 28.4$ Гц), 53.6, 20.5 (д, $J = 1.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –97.9 (дт, $J = 230.8, 23.4$ Гц), –119.3 (дт, $J = 230.8, 6.9$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 242.1351; найдено: 242.1358.

1-(1-Адамантил)-4,4-дифтор-3-фенилпирролидин-3-ол (16k). Использовалась модифицированная методика разборки реакции: реакцию смесь отфильтровали от осадка и промыли осадок водой и этилацетатом (3×5 мл.). Затем объединенная двухфазная система экстрагировалась МТБЭ (4×5 мл.). Объединенные экстракты профилировали через Na_2SO_4 , и упарили в вакууме. Полученный белый кристаллический порошок промывали холодным гексаном (5×5 мл.) и холодной смесью гексан/МТБЭ (1/1, 2×5 мл.) что дало 150 мг чистого продукта. (выход 90%) соединения **16k** в виде белого порошка. т.пл. 107–108 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.57 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.51–7.30 (м, 3H), 3.66 (уш. с, 1H), 3.50–3.04 (м, 4H), 2.13 (с, 3H), 1.94–1.49 (м, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 135.9, 128.5, 128.2, 127.0 (д, $J = 1.6$ Гц), 126.3 (дд, $J = 263.6, 253.2$ Гц), 78.6 (дд, $J = 26.3, 19.4$ Гц), 54.1 (д, $J = 2.5$ Гц), 52.9, 51.5 (дд, $J = 29.2, 27.9$ Гц), 38.9, 36.8, 29.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –99.5 (дт, $J = 228.6, 22.4$ Гц), –120.9 (дм, $J = 228.6$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 334.1977; найдено: 334.1972.

4,4-Дифтор-3-фенил-1-(3-фенилпропил)пирролидин-3-ол (16n). Выход 131 мг (83%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.63–7.51 (м, 2H), 7.47–7.28 (м, 5H), 7.28–7.16 (м, 3H), 3.49 (с, 2H), 3.49 (дт, $J = 18.5, 11.6$ Гц, 2H), 3.23–3.11 (м, 2H), 2.90 (ддд, $J = 22.7, 11.6, 7.5$ Гц, 1H), 2.77–2.55 (м, 4H), 1.95–1.83 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 141.7, 136.0, 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 126.8, 126.2 (дд, $J = 263.9, 254.4$ Гц), 126.1, 79.5 (дд, $J = 26.3, 19.5$ Гц), 63.2 (д, $J = 2.3$ Гц), 59.9 (т, $J = 28.3$ Гц), 55.2, 33.5, 29.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –97.9 (дт, $J = 231.1, 22.7$ Гц), –118.7 (дм, $J = 231.1$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 318.1664; найдено: 318.1663.

1-Бензил-3-(4-бромфенил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (16o). Выход 150 мг (81%). Белые кристаллы. т.пл. 65–66 °С. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.58–7.46 (м, 2H), 7.46–7.39 (м, 2H), 7.39–7.28 (м, 5H), 3.86–3.71 (м, 2H), 3.52–3.30 (м, 2H), 3.17 (дд, $J = 10.1, 3.1$ Гц, 1H), 3.09 (дд, $J = 10.1, 3.3$ Гц, 1H), 2.96 (ддд, $J = 21.9, 11.6, 8.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 137.1, 135.1, 131.4, 128.8, 128.7, 128.7 (д, $J = 1.5$ Гц), 127.8, 126.0 (дд, $J = 263.8, 255.3$ Гц), 122.8, 79.4 (дд, $J = 25.9, 19.7$ Гц), 63.1 (д, $J = 1.6$ Гц), 59.8 (т, $J =$

28.6 Гц), 59.7. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -98.0 (дт, $J = 231.5$, 21.9 Гц), -117.7 (дт, $J = 231.5$, 9.1 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrF}_2\text{NO}$ [M+H] 368.0456, 370.0436; найдено: 368.0455; 370.0436.

3-(4-Хлорфенил)-4,4-дифтор-1-фенэтилпирролидин-3-ол (16p). Выход 147 мг (87%). Белые кристаллы. т.пл. 105–106 °С. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 3:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.43 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.35–7.24 (м, 4H), 7.24–7.13 (м, 3H), 3.60–3.30 (м, 2H), 3.19–3.03 (м, 2H), 3.02–2.70 (м, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 139.5, 134.5, 134.5, 128.7, 128.4, 128.4, 128.4, 126.5, 126.0 (дд, $J = 263.7$, 255.0 Гц), 79.2 (дд, $J = 25.9$, 19.7 Гц), 63.2 (д, $J = 1.7$ Гц), 59.9 (т, $J = 28.4$ Гц), 57.0, 34.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -98.3 (дт, $J = 231.2$, 19.8 Гц), -118.1 (дт, $J = 231.2$, 9.4 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}$ [M+H] 338.1118; найдено: 338.1116.

3-(4-Хлорфенил)-4,4-дифтор-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол (16r). Выход 124 мг (85%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.48 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.34 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.76 (уш. с, 1H), 3.63–3.43 (м, 3H), 3.34 (с, 3H), 3.27–3.12 (м, 2H), 2.98 (ддд, $J = 22.5$, 11.7, 7.5 Гц, 1H), 2.89–2.73 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 134.5, 134.5, 128.4, 128.4, 126.2 (дд, $J = 263.8$, 254.2 Гц), 79.1 (дд, $J = 26.1$, 19.7 Гц), 71.1, 63.6 (д, $J = 2.2$ Гц), 60.2 (т, $J = 28.4$ Гц), 59.0, 54.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -98.4 (дт, $J = 231.4$, 22.5 Гц), -119.3 (дт, $J = 231.4$, 10.6 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ [M+H] 292.0910; найдено: 292.0909.

3-(4-Хлорфенил)-1-циклогексил-4,4-дифторпирролидин-3-ол (16q). Выход 127 мг (80%). Белые кристаллы. т.пл. 104–105 °С. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.50 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.70 (уш. с, 1H), 3.48 (дт, $J = 18.5$, 11.8 Гц, 1H), 3.23–3.08 (м, 2H), 2.97 (ддд, $J = 23.6$, 11.8, 7.4 Гц, 1H), 2.35 (с, 1H), 1.97–1.69 (м, 4H), 1.64 (с, 1H), 1.41–1.14 (м, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 134.5, 128.4 (д, $J = 1.9$ Гц), 128.4, 126.0 (дд, $J = 263.6$, 253.7 Гц), 78.7 (дд, $J = 26.1$, 19.7 Гц), 61.7, 60.0 (д, $J = 2.2$ Гц), 57.6 (т, $J = 28.3$ Гц), 30.9, 30.7, 26.0, 24.7 (д, $J = 1.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -98.0 (дт, $J = 230.6$, 23.6 Гц), -119.3 (дт, $J = 230.6$, 7.4 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{NO}$ [M+H] 316.1274; найдено: 316.1270.

1-Бензил-4,4-дифтор-3-(нафт-2-ил)пирролидин-3-ол (16e). Выход 152 мг (90%). Orange oil. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.00 (с, 1H), 7.96–7.77 (м, 3H), 7.67 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.59–7.45 (м, 2H), 7.45–7.28 (м, 5H), 3.98–3.77 (м, 2H), 3.64–3.15 (м, 4H), 3.15–2.86 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 137.3, 133.5, 133.3, 133.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 126.4 (дд, $J = 263.8$, 255.1 Гц), 126.3, 126.1, 124.7 (д, $J = 2.0$ Гц), 79.9 (дд, $J = 26.1$, 19.6 Гц), 63.3 (д, $J = 2.1$ Гц), 60.1 (т, $J = 28.6$ Гц), 59.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -97.9 (дт, $J = 231.3$, 19.4 Гц), -117.5 (д, $J = 231.3$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}$ [M+H] 340.1507; найдено: 340.1517.

4,4-Дифтор-1-(4-метоксибензил)-3-(нафт-2-ил)пирролидин-3-ол (16g). Выход 157 мг (85%). Белые кристаллы. Т. пл. 111–112 °С. R_f 0.39 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.01 (с, 1H), 7.93–7.79 (м, 3H), 7.67 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.54–7.44 (м, 2H), 7.30 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.91 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.83–3.69 (м, 2H), 3.58–3.37 (м, 2H), 3.33 (дд, $J = 10.1$, 3.1 Гц, 1H), 3.21 (дд, $J = 10.1$, 3.5 Гц, 1H), 2.98 (ддд, $J = 22.0$, 11.6, 8.2 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.4, 133.6, 133.3, 133.1, 130.1, 129.3, 128.5, 127.9, 127.7, 126.5, 126.4 (дд, $J = 262.5$, 257.5 Гц), 126.3, 126.1, 124.7, 114.2, 79.9 (дд, $J = 26.2$, 19.4 Гц), 63.2, 59.9 (т, $J = 28.7$ Гц), 59.2, 55.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –97.7 (дт, $J = 231.3$, 22.0 Гц), –117.4 (дт, $J = 231.3$, 8.2 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M+H] 370.1619; найдено: 370.1603.

4,4-Дифтор-1-(фуран-2-илметил)-3-(нафт-2-ил)пирролидин-3-ол (16i). Выход 162 мг (98%). Бесцветное масло. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.02 (с, 1H), 7.93–7.80 (м, 3H), 7.67 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.56–7.46 (м, 2H), 7.43 (с, 1H), 6.40–6.33 (м, 1H), 6.29 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 3.83–3.93 (м, 2H), 3.63 (уш. с, 1H), 3.61–3.46 (м, 1H), 3.44 (дд, $J = 10.3$, 3.2 Гц, 1H), 3.26 (дд, $J = 10.3$, 3.5 Гц, 1H), 3.11 (ддд, $J = 21.9$, 11.6, 7.5 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 151.0, 142.6, 133.5, 133.3, 133.0, 128.5, 127.9, 127.7, 126.5, 126.4 (дд, $J = 264.2$, 254.4 Гц), 126.3, 126.1, 124.7, 110.4, 109.0, 79.9 (дд, $J = 26.1$, 19.5 Гц), 62.6, 59.0 (т, $J = 28.7$ Гц), 50.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –98.3 (дт, $J = 231.5$, 21.9 Гц), –118.3 (д, $J = 231.5$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M+H] 330.1300; найдено: 330.1294.

4,4-Дифтор-1-метил-3-(нафт-2-ил)пирролидин-3-ол (16f). Выход 106 мг (81%). Белые кристаллы. т.пл. 156–157 °С. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.00 (с, 1H), 7.94–7.79 (м, 3H), 7.65 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.55–7.44 (м, 2H), 3.71–3.40 (м, 1H), 3.52 (дт, $J = 17.1$, 11.6 Гц, 1H), 3.31 (дд, $J = 10.1$, 3.1 Гц, 1H), 3.21 (дд, $J = 10.1$, 3.4 Гц, 1H), 2.91 (ддд, $J = 22.0$, 11.6, 8.3 Гц, 1H), 2.53 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 133.5, 133.3, 133.0, 128.5, 128.0, 127.7, 126.8 (дд, $J = 264.0$, 255.0 Гц), 126.6, 126.3, 126.1, 124.7, 80.5 (дд, $J = 26.3$, 19.4 Гц), 65.6 (д, $J = 2.2$ Гц), 62.1 (т, $J = 28.2$ Гц), 42.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –97.6 (дт, $J = 231.8$, 22.0 Гц), –117.64 (дт, $J = 231.8$, 7.8 Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$ [M+H] 264.1194; найдено: 264.1188.

1-(трет-Бутил)-4,4-дифтор-3-(нафт-2-ил)пирролидин-3-ол (16h). Выход 146 мг (96%). Белые кристаллы. т.пл. 75–76 °С. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.07 (с, 1H), 8.00–7.81 (м, 3H), 7.71 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.55–7.42 (м, 2H), 3.75 (уш. с, 1H), 3.54–3.35 (м, 2H), 3.28–3.07 (м, 2H), 1.19 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 133.4, 133.3, 133.0, 128.5, 127.9, 127.7, 126.6 (дд, $J = 263.7$, 253.5 Гц), 126.5, 126.2, 124.7 (д, $J = 1.8$ Гц), 79.2 (дд, $J = 26.1$, 19.5 Гц), 56.2 (д, $J = 2.3$ Гц), 53.5 (т, $J = 28.6$), 52.6, 25.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –99.1 (дт, $J = 229.6$, 21.6 Гц), –119.8 (дм, $J = 229.6$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}$ [M+H] 306.1664; найдено: 306.1664.

3-(4-бромфенил)-4,4-дифтортетрагидропиридин-3-ол (16s). В реакционную пробирку с завинчивающейся крышкой загрузили эпоксид **15c** (0.5 ммоль, 1 экв.), Na₂S*10H₂O (0.75 ммоль, 1.5 экв.), карбонат калия (173 мг, 1.25 ммоль, 2.5 экв.) и DMF (0.5 мл.), и перемешивали реакционную смесь при 75 °С в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охладили до к.т., добавили воду (4 мл.) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через слой Na₂SO₄, а получившийся остаток очищали дальнейшей флеш-хроматографией на силикагеле. Выход 111 мг (75%). Бесцветное масло. R_f 0.38 (гексан/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.66 – 7.42 (м, 4H), 3.59 (дд, J = 12.0, 2.4 Гц, 1H), 3.46 (ддд, J = 25.8, 12.0, 6.0 Гц, 1H), 3.29 – 3.16 (м, 1H), 3.02 (дд, J = 12.0, 3.2 Гц, 1H), 2.95 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 135.1, 131.7, 128.7 (д, J = 2.6 Гц), 127.6 (дд, J = 264.7, 255.2 Гц), 123.4, 80.0 (дд, J = 27.4, 23.4 Гц), 38.3 (д, J = 3.6 Гц), 33.2 (дд, J = 28.0, 26.5 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -104.2 (ддд, J = 231.9, 25.8, 17.2 Гц, 1F), -119.8 (дд, J = 231.9, 6.0 Гц, 1F). HRMS (ESI): Вычислено для: C₁₀H₇BrF₂OS (M+H) 292.9442 найдено: 292.9442.

Получение пирролов 17a-d. Общая методика 5^o. К раствору гидроксипирролидина **16** (1 ммоль, 1 экв.) в хлороформе (4 мл, 0,25 M) прибавили Et₃N (8 ммоль, 8 экв.) и охладили реакционную смесь до -30°C. Затем через септу покапельно прибавили раствор SOCl₂ (1,2 ммоль, 1,2 экв.) в 4 мл. хлороформа. Смесь перемешивали при -30°C 2 часа, затем отогрели до к.т. в течение 15 минут и обработали водой, после чего смесь экстрагировали МТБЭ (3×5 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через слой Na₂SO₄, упарили в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией.

1-бензил-3-фтор-4-фенил-пиррол (17a). Выход 108 мг (43%). Бесцветное масло. R_f 0.28 (гексан/EtOAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.68 – 7.51 (м, J = 7.7 Гц, 2H), 7.46 – 7.10 (м, J = 3.1 Гц, 8H), 6.81 – 6.68 (м, 1H), 6.53 (т, J = 2.7 Гц, 1H), 5.00 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -166.4 (с, 1F). HRMS (ESI): Вычислено для: C₁₇H₁₅FN (M+H) 252.1188 найдено: 252.1190

1-бензил-3-фтор-4-(4-метоксифенил)-пиррол (17b). Выход 180 мг (64%). Желтое масло. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 6/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.53 – 7.28 (м, 7H), 7.17 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 6.65 (дд, J = 4.4, 2.9 Гц, 1H), 6.48 (т, J = 2.9 Гц, 1H), 4.96 (с, 2H), 3.95 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -167.2 (с, 1F). HRMS (ESI): Вычислено для: C₁₈H₁₇FNO (M+H) 282.1294 найдено: 282.1296

1-циклогексил-3-фтор-4-фенил-пиррол (17c). Выход 160 мг (66%). Желтое масло. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 12/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.56 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.35 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 7.18 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 6.75 (дд, J = 4.4, 2.9 Гц, 1H), 6.54 (т, J = 2.9 Гц, 1H), 3.69 (тт, J = 11.6, 3.7 Гц, 1H), 2.19 – 1.80 (м, 4H), 1.83 – 1.12 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -167.5 (с, 1F). HRMS (ESI): Вычислено для: C₁₆H₁₉FN (M+H) 244.1501 найдено: 244.1498

1-((3R,5S)-адамант-1-ил)-3-фтор-4-(4-метоксифенил)-пиррол (17d). Выход 273 мг (84%). Белые кристаллы. т.пл. 108-109°C. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.54 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.84 (дд, $J = 4.5, 2.9$ Гц, 1H), 6.69 (т, $J = 2.9$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.12 – 2.00 (м, Гц, 6H), 1.86 – 1.71 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -168.6 (с, 1F). HRMS (ESI): Вычислено для: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FNO}$ (M+H) 326.1920 найдено: 326.1917

Синтез α,α -дифтор- β -йодкетонов 5u-у. Пробирку с загруженным силиленолятом **2** (1 ммоль, 1 экв.) вакуумировали и заполняли аргоном. Затем в реакционную пробирку последовательно добавили MeCN (1 мл.), $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (305 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.) и Bu_4NBr (64.5 мг, 0.2 ммоль, 0.2 экв.). реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при 80 °C, а затем охладили до к.т. При охлаждении водяной баней со льдом был добавлен ICl (0.68 мл., 1.3 ммоль, 1.3 экв.) и реакционная смесь перемешивалась 10 мин при к.т. затем реакционную смесь разбавили насыщенным раствором Na_2SO_3 (8 мл), и экстрагировали водную фазу гексаном (3×5 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через слой Na_2SO_4 , упарили в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией.

2,2-Дифтор-3-йодо-1-фенилпропан-1-он (5u). Выход 290 мг (98%). Бесцветное масло. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 30/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.09 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.64 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.76 (т, $J = 16.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 186.9 (т, $J = 31.3$ Гц), 134.9, 131.4, 130.3, 128.9, 115.7 (т, $J = 255.1$ Гц), 0.9 (т, $J = 27.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -95.2 (т, $J = 16.0$ Гц, 2F). HRMS (ESI): Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{IO}$ (M+H) 296.9582 найдено: 296.9583.

1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифтор-3-йодпропан-1-он (5v). Выход 294 мг (89%). Белые кристаллы. т.пл. 52–53 °C. R_f 0.28 (гексан/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.04 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.75 (т, $J = 15.9$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 185.9 (т, $J = 31.8$ Гц), 141.7, 131.7 (т, $J = 3.3$ Гц), 129.7 (т, $J = 3.1$ Гц), 129.4, 115.7 (т, $J = 255.0$ Гц), 0.4 (т, $J = 27.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -95.2 (т, $J = 15.9$ Гц, 2F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClF}_2\text{IONa}$ (M+Na) 352.9012; найдено: 352.9010.

2,2-Дифтор-3-йодо-1-фенилбутан-1-он (5w). Выход 273 мг (88%). Бесцветное масло. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 28/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.08 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.65 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.50 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.68 (ддк, $J = 15.4, 12.7, 7.2$ Гц, 1H), 1.99 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 187.6 (т, $J = 30.6$ Гц), 134.7, 132.3 (т, $J = 2.3$ Гц), 130.2 (т, $J = 3.4$ Гц), 129.0, 116.8 (т, $J = 257.5$ Гц), 21.0 (т, $J = 3.4$ Гц), 19.4 (т, 25.3 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -97.3 (дд, $J = 272.8, 12.7$ Гц, 1F), -103.4 (дд, $J = 272.8, 15.4$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{IO}$ (M+H) 310.9739; найдено 310.9742.

1-(2,4-Диметилфенил)-2,2-дифтор-3-йодопропан-1-он (5x). Выход 217 мг (67%). Белые кристаллы. т.пл. 51–52 °С. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 25/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.16–7.05 (м, 2H), 3.75 (т, $J = 15.3$ Гц, 2H), 2.50 (с, 3H), 2.37 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 189.5 (т, $J = 29.5$ Гц), 143.9, 141.0, 133.1, 130.1 (т, $J = 6.1$ Гц), 128.6, 126.3, 115.5 (т, $J = 256.7$ Гц), 21.6, 21.4, 1.0 (т, $J = 28.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –94.9 (т, $J = 15.3$ Гц, 2F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{IONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 346.9715; найдено: 346.9704.

2,2-Дифтор-3-йодоциклотридекан-1-он (5y). Выход 354 мг (99%). Белые кристаллы. т.пл. 58–59 °С. R_f 0.10 (гексан). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4.23 (дд, $J = 28.7, 9.8$ Гц, 1H), 2.99 (ддт, $J = 19.5, 10.3, 2.1$ Гц, 1H), 2.64 (ддд, $J = 19.2, 7.1, 1.8$ Гц, 1H), 2.02–1.82 (м, 1H), 1.82–1.50 (м, 4H), 1.50–1.05 (м, 13H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 200.1 (дд, $J = 32.3, 27.3$ Гц), 115.8 (дд, $J = 259.7, 254.3$ Гц), 36.7, 31.7 (д, $J = 3.3$ Гц), 29.6 (дд, $J = 24.9, 22.8$ Гц), 26.4, 25.6, 25.3, 24.6, 24.6, 24.2, 23.2, 21.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –87.6 (д, $J = 239.4$ Гц, 1F), –119.4 (дд, $J = 239.3, 28.7$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{IONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 381.0497; найдено 381.0482.

2,2-Дифтор-1,5-дифенилпентан-1,5-дион (19a). Реакционную пробирку снабженную магнитной мешалкой вакуумировали и заполнили аргоном. Затем последовательно добавили йодкетон **5u** (296 мг, 1 ммоль, 1 экв.), MeCN (2 мл.), PPh_3 (65.5 мг, 0.25 ммоль, 0.25 экв.), пропилен оксид (69.6 мг, 1.2 ммоль, 1.2 экв.), *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (0.2 мг, 0.003 ммоль, 0.003 экв.), и силиленолят **2a** (307 мг, 1.6 ммоль, 1.6 экв.) при к.т. Затем реакционный сосуд облучался с помощью полоски синих светодиодов 15 ч.; во время облучения температура системы поддерживалась постоянной комнатной температуры с помощью водяного охлаждения. В реакционную смесь добавили воду и экстрагировали водный слой МТБЭ (3×5 мл.). Объединенные экстракты профильтровали через слой Na_2SO_4 , и упарили в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (гексан/EtOAc, 15/1) с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой полупрепаративной ВЭЖХ (22% воды в ацеонитриле, время удерживания 10.4 min). Выход 230 мг (80%). Белые кристаллы. т.пл. 55–56 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.13 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.96 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.67–7.34 (м, 6H), 3.28 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.70 (тт, $J = 17.6, 7.59$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 197.3, 189.0 (т, $J = 31.0$ Гц), 136.4, 134.4, 133.3, 131.8, 130.2 (т, $J = 3.2$ Гц), 128.7, 128.7, 128.0, 119.6 (т, $J = 253.1$ Гц), 30.9 (т, $J = 4.0$ Гц), 28.6 (т, $J = 23.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –100.8 (т, $J = 17.6$ Гц, 2F). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$ (288.10): С, 70.83; Н, 4.90. Найдено С, 70.81; Н, 4.85.

Синтез 3-фторпиридинов. Общая методика 6.

Силиленоляты 2: Для экспериментов Таблицы 16, соединения **2** были получены с использованием литературной методики. Для экспериментов Таблицы 17, использовался следующий метод: В пробирку загружали NaI (420 мг, 2.8 ммоль, 1.4 экв.) и сушили в вакууме

используя промышленный фен. После охлаждения до к.т. пробирку вакуумировали и заполняли аргоном. Затем последовательно загружали MeCN (2 мл.), кетон (2 ммоль, 1 экв.), триэтиламин (304 мг, 3 ммоль, 1.5 экв.). смесь охлаждали водяной баней со льдом, и прибавляли TMSCl (3.32 мл., 2.6 ммоль, 1.3 экв.) при 0 °С. Охлаждающую баню убирали после окончания прибавления, и перемешивали реакционную смесь 12 ч при к.т. затем все летучие компоненты удаляли в вакууме [10-20 Торр, нагревание реакционной смеси на водяной бане до 50 °С]. Остаток после упаривания промывали гексаном (3×15 мл.) [гексановые экстракты декантировались и фильтровались от осадка через вату]. Объединенный фильтрат упаривали на роторном испарителе, а получающийся сырой продукт **2** использовался сразу в следующей стадии без предварительной очистки.

Реакция йодкетонов 5 с силиенолятами 2. Реакционную пробирку снабженную магнитной мешалкой вакуумировали и заполнили аргоном. Затем последовательно добавили йодкетон **5u** (296 мг, 1 ммоль, 1 экв.), MeCN (2 мл.), PPh₃ (65.5 мг, 0.25 ммоль, 0.25 экв.), пропилен оксид (69.6 мг, 1.2 ммоль, 1.2 экв.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.2 мг, 0.003 ммоль, 0.003 экв.), и силиенолят **2a** [1.6 ммоль чистого силиенолята (**Таблица 16**); либо сырой силиенолят приготовленный из 2 ммоль (**Таблица 17**)] при к.т. Затем реакционный сосуд облучался с помощью полоски синих светодиодов 15 ч.; во время облучения температура системы поддерживалась постоянной комнатной температуры с помощью водяного охлаждения. Затем добавляли ацетат аммония (462 мг, 6 ммоль, 6 экв.) и перемешивали реакционную смесь 3 ч. при 120 °С, а затем охлаждали до к.т. DMF упаривали при пониженном давлении, а остаток очищали флеш-хроматографией.

3-Фтор-2,6-дифенилпиридин (18a). Выход 224 мг (90%). Белые кристаллы. т.пл. 66–67°C. R_f 0.42 (гексан/EtOAc, 20/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.20 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.12 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.7 (дд, J = 8.6, 3.2 Гц, 1H), 7.62–7.41 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 157.0 (д, J = 260.8 Гц), 152.9 (д, J = 4.6 Гц), 145.0 (д, J = 10.6 Гц), 138.6, 135.7 (д, J = 5.8 Гц), 129.3, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 126.9, 124.9 (д, J = 21.5 Гц), 120.1 (д, J = 4.3 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –127.1 (д, J = 10.5 Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для C₁₇H₁₃FN (M+H) 250.1027; найдено 250.1021.

3-Фтор-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиридин (18b). Выход 228 мг (82%). Белые кристаллы. т.пл. 72–73 °С. R_f 0.17 (гексан/EtOAc, 20/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.14 (д, 8.2 Гц, 2H), 8.04 (д, J = 8.8, 2H), 7.62 (дд, J = 8.6, 3.2 Гц, 1H), 7.57–7.42 (м, 4H), 7.01 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 160.6, 156.7 (д, J = 259.7 Гц), 152.7 (д, J = 4.6 Гц), 144.9 (д, J = 10.6 Гц), 135.9 (д, J = 6.1 Гц), 131.4, 129.3, 129.0 (д, J = 6.2 Гц), 128.5, 128.2, 125.0 (д, J = 21.6 Гц), 119.4 (д, J = 4.0 Гц), 114.2, 55.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃, ¹⁹F) δ: –128.3 (д,

$J = 9.4$ Гц). Вычислено для $C_{18}H_{14}FNO$ (279.31): C, 77.40; H, 5.05; N, 5.01; найдено: C, 77.40; H, 5.01; N, 5.03.

6-(4-Хлорфенил)-3-фтор-2-фенилпиридин (18с). Выход 224 мг (79%). Бесцветное масло. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 20/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.12 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.06 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.69 (дд, $J = 8.6, 3.2$ Гц, 1H), 7.59–7.39 (м, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 157.0 (д, $J = 260.9$ Гц), 153.0 (д, $J = 4.7$ Гц), 143.8 (д, $J = 10.4$ Гц), 138.4, 135.4, 134.2 (д, $J = 6.1$ Гц), 130.3 (д, $J = 6.8$ Гц), 129.1, 128.9, 128.7, 126.9, 125.1 (д, $J = 21.6$ Гц), 120.5 (д, $J = 4.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -126.8 (д, $J = 10.8$ Гц, 1F). Вычислено для $C_{17}H_{11}ClFN$ (283.73): C, 71.96; H, 3.91; N, 4.94; найдено: C, 71.84; H, 3.79; N, 4.87.

3-Фтор-6-(нафтален-1-ил)-2-фенилпиридин (18d). Выход 170 мг (57%). Белые кристаллы. т.пл. 135–136 °C. R_f 0.18 (гексан/EtOAc, 25/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8.54 (с, 1H), 8.28 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.23 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 8.08–7.87 (м, 3H), 7.80 (дд, $J = 8.6, 3.1$ Гц, 1H), 7.65–7.46 (м, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 157.1 (д, $J = 260.9$ Гц), 152.8 (д, $J = 4.6$ Гц), 145.2 (д, $J = 10.8$ Гц), 135.9, 135.8 (д, $J = 5.8$ Гц), 133.7 (д, $J = 7.3$ Гц), 129.4, 129.1, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 126.6, 126.4, 126.2, 125.0 (д, $J = 21.6$ Гц), 124.7, 120.4 (д, $J = 4.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -127.0 (д, $J = 10.4$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $C_{21}H_{15}FN$ (M+H) 300.1183; найдено 300.1178.

3-Фтор-6-(фуран-2-ил)-2-фенилпиридин (18e). Выход 143 мг (60%). yellow oil. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 22/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.10 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.65 (дд, $J = 8.6, 3.2$ Гц, 1H), 7.59–7.39 (м, 5H), 7.13 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.59–6.51 (м, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 156.4 (д, $J = 260.2$ Гц), 153.4, 145.6, 143.2, 135.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.5, 124.8 (д, $J = 21.9$ Гц), 118.5, 112.2, 108.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -126.2 (д, $J = 9.6$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $C_{15}H_{11}FNO$ (M+H) 240.0819; найдено 240.0813.

3-Фтор-5-метил-2,6-дифенилпиридин (18f). Сырой продукт очищали флеш-хроматографией (гексан/EtOAc, 30/1) с последующей очисткой с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (11% воды в ацетонитриле, время удерживания 12.3 мин). Выход 158 мг (60%). Белые кристаллы. т.пл. 92–93 °C. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.11 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.67–7.60 (м, 2H), 7.55–7.38 (м, 7H), 2.43 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 156.5 (д, $J = 260.9$ Гц), 154.4 (д, $J = 4.5$ Гц), 142.6 (д, $J = 10.3$ Гц), 140.1, 135.6 (д, $J = 5.8$ Гц), 131.8 (д, $J = 4.0$ Гц), 129.3, 128.9, 128.8 (д, $J = 6.0$ Гц), 128.5, 128.2, 128.1, 126.3 (д, $J = 20.5$ Гц), 19.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -128.2 (д, $J = 11.2$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $C_{18}H_{15}FN$ (M+H) 264.1183; найдено 264.1187.

4-(5-Фтор-6-фенилпиридин-2-ил)бензонитрил (18g). Выход 186 мг (68%). Белые кристаллы. т.пл. 118–119 °C. R_f 0.14 (гексан/EtOAc, 25/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.19 (д, J

= 8.2, 2H), 8.10 (д, $J = 7.5$, 2H), 7.85–7.68 (м, 3H), 7.66–7.44 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 157.6 (д, $J = 263.6$ Гц), 150.6 (д, $J = 5.0$ Гц), 145.9 (д, $J = 11.5$ Гц), 142.6, 135.2 (д, $J = 5.5$ Гц), 132.7, 129.7, 129.0 (д, $J = 6.1$ Гц), 128.6, 127.4, 125.3 (д, $J = 21.8$ Гц), 120.7 (д, $J = 4.5$ Гц), 118.9, 112.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –124.6 (д, $J = 8.2$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{Na}$ (M+Na) 297.0798; найдено 297.0787.

3-Фтор-2-фенил-6-стирилпиридин (18h). Сырой продукт очищали флеш-хроматографией (гексан/EtOAc, 20/1) с последующей очисткой с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (20% воды в ацетонитриле). Время удерживания: *E*-изомер, 12.2 мин; *Z*-изомер, 10.6 мин. *E*-изомер: выход 146 мг (53%). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.04 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.70–7.23 (м, 11H), 7.17 (дд, $J = 16.1$, 1.1 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 156.6 (д, $J = 260.9$ Гц), 151.6 (д, $J = 4.9$ Гц), 145.6 (д, $J = 11.0$ Гц), 136.8, 135.7 (д, $J = 5.6$ Гц), 132.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 127.2, 124.6 (д, $J = 21.6$ Гц), 121.7 (д, $J = 4.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –126.4 (д, $J = 8.1$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}$ (M+H) 276.1183, найдено 276.1180. *Z*-изомер: выход 63 мг (23%). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.92 (д, $J = 7.5$, 2H), 7.53–7.40 (м, 3H), 7.40–7.23 (м, 6H), 7.14 (дд, $J = 8.5$, 3.4 Гц, 1H), 6.90 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H), 6.77 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 156.2 (д, $J = 161.2$ Гц), 152.1 (д, $J = 5.2$ Гц), 145.4 (д, $J = 10.6$ Гц), 137.1, 135.5 (д, $J = 7.0$ Гц), 133.4, 129.7, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.5, 127.7, 124.1 (д, $J = 21.3$ Гц), 124.0 (д, $J = 4.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –126.3 (д, $J = 9.5$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}$ (M+H) 276.1183, найдено 276.1186.

3-Фтор-2-фенил-5H-индено[1,2-*b*]пиридин (18i). Выход 154 мг (59%). Желтые кристаллы. т.пл. 152–153 °C. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.14 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.09 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.52 (м, 7H), 3.90 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 156.8 (д, $J = 256.9$ Гц), 156.6 (д, $J = 3.7$ Гц), 144.0, 140.4, 137.3 (д, $J = 5.2$ Гц), 136.1 (д, $J = 5.1$ Гц), 129.1, 129.1, 129.0, 128.5, 127.5, 125.3, 121.1, 121.1, 120.8, 34.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –127.7 (д, $J = 9.0$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}$, (M+H) 262.1027; найдено 262.1031.

3-Фтор-6-(4-йодофенил)-2-(4-метоксифенил)пиридин (18j). Сырой продукт перекристаллизовывали из метанола. Выход 324 мг (80%). Белые кристаллы. т.пл. 138–139 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.10 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.79 (с, 4H), 7.56 (дд, $J = 8.4$, 2.9 Гц, 1H), 7.51–7.41 (м, 1H), 7.04 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.88 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 160.6, 156.9 (д, $J = 260.8$ Гц), 151.5 (д, $J = 4.7$ Гц), 144.9 (д, $J = 10.5$ Гц), 138.1, 137.9, 130.4 (д, $J = 6.7$ Гц), 128.6, 128.1 (д, $J = 5.9$ Гц), 124.9 (д, $J = 21.7$ Гц), 119.1 (д, $J = 4.2$ Гц), 113.9, 95.2, 55.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –126.4 (д, $J = 8.4$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FINO}$ (M+H) 388.0193; найдено 388.0192.

5-Фтор-6-(4-метоксифенил)-2,3'-бипиридин (18k). Выход 234 мг (84%). Белые кристаллы. т.пл. 85–86 °С. R_f 0.18 (гексан/EtOAc, 3/2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 9.24 (уш. с, 1H), 8.62 (уш. д., $J = 4.4$ Гц, 1H), 8.34 (дт, $J = 8.0$, 1.9 Гц, 1H), 8.09 (дд, $J = 8.9$, 1.3 Гц, 2H), 7.61 (дд, $J = 8.5$, 3.2 Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 10.8$, 8.5 Гц, 1H), 7.37 (дд, $J = 7.9$, 4.8 Гц, 1H), 7.05–6.98 (м, 2H), 3.85 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 160.7, 157.1 (д, $J = 261.3$ Гц), 150.0 (д, $J = 4.8$ Гц), 149.8, 148.2, 145.3 (д, $J = 10.6$ Гц), 134.2, 134.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 130.3 (д, $J = 6.8$ Гц), 127.8 (д, $J = 5.9$ Гц), 125.0 (д, $J = 21.8$ Гц), 123.6, 119.4 (д, $J = 4.3$ Гц), 113.9, 55.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -125.8 (д, $J = 10.8$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ (M+H) 281.1085; найдено 281.1084.

2-(4-Хлорфенил)-3-фтор-6-(тиофен-2-ил)пиридин (18l). Выход 164 мг (57%). Желтое масло. R_f 0.21 (гексан/EtOAc, 25/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.1 (д, $J = 8.5$, 2H), 7.60–7.34 (м, 6H), 7.11 (т, $J = 4.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 156.4 (д, $J = 260.7$ Гц), 148.6 (д, $J = 4.8$ Гц), 144.1, 143.4 (д, $J = 10.7$ Гц), 135.5, 133.6 (д, $J = 6.0$ Гц), 130.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 128.7, 128.1, 127.8, 125.2 (д, $J = 22.2$ Гц), 124.6 (д, $J = 1.0$ Гц), 118.8 (д, $J = 4.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -126.1 (д, $J = 10.3$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFNS}$ (M+H) 290.0201; найдено 290.0196.

6-(трет-Бутил)-2-(4-хлорфенил)-3-фторпиридин (18m). Выход 160 мг (61%). Белые кристаллы. т.пл. 60–61 °С. R_f 0.16 (гексан). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.06 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.44 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.41–7.25 (м, 2H), 1.41 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 164.9 (д), 156.0 (д, $J = 258.6$ Гц), 142.1 (д, $J = 9.2$ Гц), 135.1, 134.7 (д, $J = 6.3$ Гц), 130.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 128.7, 124.4 (д, $J = 21.0$ Гц), 119.4 (д, $J = 3.8$ Гц), 37.6, 30.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -129.3 (д, $J = 10.4$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFN}$ (M+H) 264.0950; найдено 264.0950.

Метил 4-(5-фтор-4-метил-6-фенилпиридин-2-ил)бензоат (18n). Выход 244 мг (76%). Белые кристаллы. т.пл. 136–137 °С. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 11/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.16–8.14 (м, 4H), 8.13–8.09 (м, 2H), 7.58 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.55–7.41 (м, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.42 (д, $J = 1.7$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 167.0, 156.6 (д, $J = 259.9$ Гц), 150.9 (д, $J = 5.7$ Гц), 145.0 (д, $J = 12.2$ Гц), 142.9, 135.6 (д, $J = 7.11$ Гц), 135.8 (д, $J = 4.90$ Гц), 130.2, 130.1, 129.3, 129.1 (д, $J = 6.1$ Гц), 128.5, 126.8, 122.6 (д, $J = 2.0$ Гц), 52.3, 14.9 (д, $J = 4.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -131.8 (с, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FNO}_2$ (M+H) 322.1238; найдено 322.1230.

3-Фтор-4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хинолон (18o). Выход 162 мг (56%). Белые кристаллы. т.пл. 106–107 °С. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.46 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.62–7.19 (м, 6H), 2.91–3.06 (м, 4H), 2.37 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 155.9 (д, $J = 257.9$ Гц), 147.4 (д, $J = 5.1$ Гц), 142.4 (д, $J = 12.8$ Гц), 137.2, 136.4 (д, $J = 5.8$ Гц), 134.7, 132.3 (д, $J = 15.9$ Гц), 131.7, 129.04, 128.95, 128.8, 128.4,

127.6, 127.2, 125.5, 27.8, 24.4, 10.9 (д, $J = 6.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -130.9 (с, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FNNa}$ ($\text{M}+\text{H}$) 290.1340; найдено 290.1347.

2-(2,4-Диметилфенил)-3-фтор-6-(4-фторфенил)пиридин (18p). Сырой продукт очищали флеш-хроматографией (гексан/ EtOAc , 30/1) с последующей очисткой с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (5% Воды в ацетонитриле, время удерживания 9.2 мин). Выход 204 мг (69%). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.09–7.96 (м, 2H), 7.67 (дд, $J = 8.6, 3.5$ Гц, 1H), 7.53 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.20–7.09 (м, 4H), 2.42 (с, 3H), 2.35 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 163.5 (д, $J = 248.2$ Гц), 156.4 (д, $J = 257.0$ Гц), 151.9 (д, $J = 4.7$ Гц), 147.8 (д, $J = 15.3$ Гц), 138.9, 136.7, 134.8 (д, $J = 3.2$ Гц), 132.4 (д, $J = 4.0$ Гц), 131.4, 130.1 (д, $J = 1.9$ Гц), 128.8 (д, $J = 8.3$ Гц), 126.6, 124.2 (д, $J = 21.1$ Гц), 119.9 (д, $J = 3.8$ Гц), 115.7 (д, $J = 21.6$ Гц), 21.7, 19.9 (д, $J = 2.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -119.4 (м, 1F), -131.2 (д, $J = 7.7$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 318.1065; найдено 318.1066.

6-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-(2,4-диметилфенил)-3-фторпиридин (18q). Выход 255 мг (76%). Белые кристаллы. т.пл. 116–117 °С. R_f 0.13 (гексан/ EtOAc , 15/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.67–7.57 (м, 2H), 7.56–7.43 (м, 2H), 7.38 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.17 (с, 1H) 7.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.34–4.29 (м, 4H), 2.41 (с, 3H), 2.34 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 156.1 (д, $J = 256.2$ Гц), 152.3 (д, $J = 4.7$ Гц), 147.5 (д, $J = 15.0$ Гц), 144.5, 143.8, 138.7, 136.7, 132.6 (д, $J = 4.0$ Гц), 132.4, 131.3, 130.1, 126.5, 124.1 (д, $J = 21.1$ Гц), 120.2, 119.5 (д, $J = 3.7$ Гц), 117.5, 116.0, 64.6, 64.4, 21.4, 19.94 (д, $J = 2.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -126.8 (д, $J = 7.3$ Гц, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) 336.1394; найдено 336.1384.

6-(2,4-Диметилфенил)-3-фтор-2-(нафт-2-ил)пиридин (18r). Выход 203 мг (62%). Белые кристаллы. т.пл. 111–112 °С. R_f 0.31 (гексан/ EtOAc , 25/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.65 (с, 1H), 8.31 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.05–7.88 (м, 3H), 7.64–7.50 (м, 3H), 7.46 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.40 (дд, $J = 8.4, 3.2$ Гц, 1H), 7.24–7.12 (м, 2H), 2.54 (с, 3H), 2.45 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 156.7 (д, $J = 260.3$ Гц), 155.9 (д, $J = 5.0$ Гц), 144.6 (д, $J = 10.0$ Гц), 138.3, 136.9, 136.0, 133.7, 133.3, 133.1 (д, $J = 5.8$ Гц), 131.8, 129.8, 129.0, 128.9, 128.0, 127.7, 126.8 (д, $J = 2.5$ Гц), 126.2, 126.3, 124.7, 124.4, 123.9 (д, $J = 3.9$ Гц), 21.7, 20.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -127.2 (с, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 350.1315; найдено 350.1318.

6-(2-Бромфенил)-3-фтор-2-(нафт-2-ил)пиридин (18s). Выход 332 мг (88%). Белые кристаллы. т.пл. 109–110 °С. R_f 0.44 (гексан/ EtOAc , 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.58 (с, 1H), 8.25 (дт, $J = 8.7, 1.7$ Гц, 1H), 8.01–7.91 (м, 2H), 7.93–7.85 (м, 1H), 7.72 (дд, $J = 8.0, 0.9$ Гц, 1H), 7.66 (дд, $J = 7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.61 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 0.6$ Гц, 1H), 7.57–7.48 (м, 2H), 7.44 (тд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 7.30 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 157.1 (д, $J = 261.6$ Гц), 154.0 (д, $J = 8.0$ Гц), 145.1 (д, $J = 10.8$ Гц), 140.5, 133.7, 133.5, 133.3, 132.7 (д, $J = 5.4$

Гц), 131.7, 129.9, 129.0, 128.9, 128.1, 127.7 (д, $J = 4.38$ Гц), 126.9, 126.2, 126.3, 124.6 (д, $J = 3.6$ Гц), 124.3, 124.0, 122.0. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -125.7 . (т, $J = 6.4$ Гц, t, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}$ (M+H) 378.0288, 380.0269; найдено 378.0279, 380.0262.

16-Фтор-14-пиридин-2-ил-13-азабицикло[10.3.1]гексадека-1(16),12,14-триен (18t).

Выход 287 мг (92%) Белые кристаллы. т.пл. 53–54 °С. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 8/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.62 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 8.38 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.76 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.23 (с, 1H), 3.12–2.74 (м, 4H), 2.00–1.76 (м, 4H), 1.39–1.23 (м, 4H), 1.18–1.02 (м, 4H), 0.96–0.70 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 158.0 (д, $J = 253.4$ Гц), 156.2, 151.2 (д, $J = 5.4$ Гц), 149.9 (д, $J = 18.1$ Гц), 149.1, 138.8 (д, $J = 15.9$ Гц), 136.95, 123.3, 121.4 (д, $J = 2.7$ Гц), 121.2, 31.5 (д, $J = 2.1$ Гц), 28.6 (д, $J = 1.4$ Гц), 27.3, 27.2 (д, $J = 1.1$ Гц), 27.1, 26.8 (д, $J = 1.4$ Гц), 26.6, 26.5, 26.4, 26.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -131.8 (с, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{Na}$ (M+Na) 335.1894; найдено 335.1881.

Этил 2,2,3,3-тетрафтор-3-(триметилсилил)пропаноат (24a). Цинковую пыль (12.8 г., 200 ммоль, 2 экв.) поместили в сосуд шленка и нагрели до 100 °С на вакууме (5 Торр.). После охлаждения реакционный сосуд заполнили аргоном. Затем последовательно были добавлены MeCN (15 мл.), Me_3SiCl (763 мг, 7 ммоль) и 1,2-дибромоэтан (94 мг), и реакционная смесь перемешивалась 30 минут. После этого реакцию охладили -10 °С, и прибавляли раствор этил бромдифторацетата (20.2 г., 100 ммоль) в MeCN (15 мл.) в течение 50 мин. с использованием шприцевой помпы. По окончании прибавления охлаждающую баню убрали, реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали час при к.т. Затем реакционную смесь охладили до 0 °С и по каплям прибавили Me_3SiCl (16.4 г., 150 ммоль), и дали отгреться реакционной смеси до комнатной температуры в течение 40 минут. В атмосфере аргона реакционную смесь экстрагировали пентаном (4×25 мл.) [пентановую фазу декантировали через канулу]. Объединенные пентановые фракции поместили в 250 мл. колбу, и упарили на 3/4 в вакууме (40-50 Торр.). остаток растворили в дихлорметане (25 мл.), охладили раствор до 0 °С. Затем последовательно по каплям прибавили (бромдифторметил)триметил силан (10 г., 50 ммоль) и НМРА (11 г., 61 ммоль). Охлаждающая баня была убрана, и реакционную смесь перемешивали 3 часа при к.т. Смесь концентрировали в вакууме (10–15 Торр), остаток растворили в пентане (70 мл.), и добавили воды (15 мл.). систему промывали пентаном (3×70 мл.), объединенные пентановые экстракты профильтровали через Na_2SO_4 и упарили, а полученный сырой продукт очищали далее фракционной перегонкой (55–53 °С/2.6 Торр.). Выход: 9.82 г. (80%, в пересчете на (бромдифторметил)триметил силан). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Гц), 1.36 (т, 3H, $J = 7.1$), 0.28 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 161.0 (т, $J = 31.3$ Гц), 122.4 (tt, $J = 271.7, 44.1$ Гц), 112.0 (тт, $J = 255.2, 32.6$

Гц), 63.5, 14.0, -4.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.9 (с, 2F), -127.8 (с, 2F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_2\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 269.0591; найдено 269.0580.

1-[2,2,3,3-тетрафтор-3-(триметилсилил)пропаноил]пирролидин (24b). *N*-(триметилсилил)пирролидин (2.91 г., 20.3 ммоль) прибавили по каплям к раствору силана **24a** (5 г, 20.3 ммоль) в пентане (0.5 мл.) при 0 °С. Охлаждающую баню убрали, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Летучие компоненты смеси упарили в вакууме, а остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (R_f 0.36, гексан/ EtOAc , 6/1.). Выход: 5.48 г, 99%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.71 (т, 2H, $J = 6.6$ Гц), 3.58 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.01–1.80 (м, 4H), 0.29 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.3 (т, $J = 27.5$ Гц), 123.3 (т, $J = 271.9, 39.0$ Гц), 113.5 (т, $J = 258.7, 29.8$ Гц), 47.9, 46.9 (м), 26.6, 23.3, -3.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -115.1 (с, 2F), -128.4 (с, 2F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) 272.1088; найдено: 272.1094.

Реакции альдегидов с силаном **24b**. Общая методика 7.

Раствор альдегида **25** (0.5 ммоль) и силана **24b** (203 мг, 0.75 ммоль) в DMF (0.25 мл.) охладили до -10 °С, и прибавили сухой KF (58 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь отогрели до к.т. в течение 15 мин., и дополнительно перемешивали при к.т. 45 мин. Затем к реакционной смеси прибавили $\text{Cu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (316 мг, 1 ммоль) и перемешивали 10 минут. Затем прибавили воду (3 мл.) и экстрагировали водный слой этил ацетатом (3×4 мл.). Объединенные органические слои профильтровали через слой Na_2SO_4 , упарили в вакууме, а остаток очищали методом колоночной хроматографии.

2,2,3,3-Тетрафтор-4-гидрокси-4-фенил-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29a). Выход 116 мг (76%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 76–77 °С. R_f 0.36 (гексан/ EtOAc , 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.54–7.43 (м, 2H), 7.43–7.31 (м, 3H), 5.27–5.15 (м, 1H), 4.58 (д, 1H, $J = 3.8$ Гц), 3.88–3.68 (м, 2H), 3.63 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.11–1.79 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.4 (т, $J = 27.1$ Гц), 135.0, 129.0, 128.32, 128.26, 115.8 (дддд, $J = 262.8, 258.2, 29.8, 24.1$ Гц), 111.9 (дддд, $J = 269.6, 262.8, 35.6, 28.7$ Гц), 72.0 (дд, $J = 28.7, 21.9$ Гц), 48.6, 47.5 (т, $J = 6.0$ Гц), 26.6, 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -114.8 (ддд, 1F, $J = 278.2, 13.1, 5.6$ Гц), -117.0 (дд, 1F, $J = 278.2, 11.0$ Гц), -116.3 (дд, 1F, $J = 273.0, 11.0$ Гц), -130.8 (дддд, 1F, $J = 273.2., 21.6, 13.1, 6.7$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 328.0931; найдено 328.0934.

Метил 4-(2,2,3,3-тетрафтор-1-гидрокси-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)бензоат (29b). Выход 154 мг (85%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 129–130 °С. R_f 0.29 (гексан/ EtOAc , 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.99 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.52 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 5.26 (д, 1H, $J = 20.7$ Гц), 5.01 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.74–3.60 (м, 2H), 3.55 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц), 2.04–1.71 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 166.9 (с), 160.2 (т, $J = 27.0$ Гц), 140.0, 130.7, 129.4, 128.3, 115.5 (м), 111.8 (м), 71.7 (дд, $J = 28.5, 22.1$ Гц), 52.2, 48.6, 47.4 (т, $J = 6.0$ Гц), 26.5, 23.2. ^{19}F ЯМР (300

МГц, CDCl₃), δ: -114.8 (дд, 1F, *J* = 279.7, 10.6 Гц), -116.8 (дд, 1F, *J* = 279.7, 8.5 Гц), -117.5 (дд, 1F, *J* = 273.4, 10.6 Гц), -129.9 (дддд, 1F, *J* = 273.4, 20.7, 10.6, 4.2 Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₆H₁₈F₄NO₄ (M+H) 364.1166; найдено 364.1161.

4-(2,2,3,3-тетрафтор-1-гидрокси-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутил)бензонитрил (29c). Выход 134 мг (81%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 107–108 °С. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.62 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц), 7.57 (д, 2H, *J* = 8.4 Гц), 5.36–5.16 (м, 2H), 5.20 (с, 1H), 3.70 (т, 2H, *J* = 6.5 Гц), 3.55 (т, 2H, *J* = 6.9 Гц), 2.07–1.76 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.0 (т, *J* = 27.0 Гц), 140.3, 131.9, 129.1, 118.6, 115.3 (дддд, *J* = 263.9, 259.3, 29.8, 24.1 Гц), 112.7, 111.5 (дддд, *J* = 269.6, 263.9, 34.4, 26.7 Гц), 71.3 (дд, *J* = 28.4, 22.1 Гц), 48.6, 47.4 (м), 26.5, 23.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -114.6 (дд, 1F, *J* = 280.3, 10.6 Гц), -116.6 (дд, 1F, *J* = 280.3, 10.6 Гц), -117.2 (дд, 1F, *J* = 274.1, 10.6 Гц), -130.0 (дддд, 1F, *J* = 274.1, 21.5, 12.9, 6.8 Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₅H₁₅F₄N₂O₂ (M+H) 331.1064; найдено: 331.1058.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-4-(4-нитрофенил)-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29d). Выход 128 мг (73%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 132–133 °С. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 1/2). ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-d₆), δ: 8.33–8.25 (м, 2H), 7.86–7.79 (м, 2H), 5.86 (д, 1H, *J* = 5.7 Гц), 5.69 (дт, 1H, *J* = 19.0, 5.7 Гц), 3.80–3.70 (м, 2H), 3.55 (т, 2H, *J* = 6.9 Гц), 2.09–1.85 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, ацетон-d₆), δ: 159.2 (дд, *J* = 27.2, 26.6 Гц), 149.2, 144.5 (м), 130.4, 123.9, 116.9 (ддт, *J* = 261.8, 256.1, 27.2 Гц), 112.3 (тдд, *J* = 266.5, 32.0, 30.4 Гц), 71.7 (дд, *J* = 27.8, 22.1 Гц), 48.8, 47.6 (т, *J* = 6.3 Гц), 27.1 (т, *J* = 1.7), 23.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ацетон-d₆), δ: -115.6 (м, 2F), -118.7 (д, 1F, *J* = 270.9 Гц), -128.2 (дд, 1F, *J* = 270.9, 19.0 Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₄H₁₅F₄N₂O₄ (M+H) 351.0962; найдено 351.0962.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)бутан-1-он (8e). Выход 146 мг (78%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 93–94 °С. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.67–7.54 (м, 4H), 5.28 (д, 1H, *J* = 21.1 Гц), 5.04 (д, 1H, *J* = 3.9 Гц), 3.79–3.69 (м, 2H), 3.61 (т, 2H, *J* = 6.9 Гц), 2.07–1.83 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.1 (т, *J* = 27.0 Гц), 139.2, 131.1 (к, *J* = 32.5 Гц), 128.8, 125.1 (к, *J* = 3.7 Гц), 124.2 (к, *J* = 272.3 Гц), 115.5 (м), 112.0 (м), 71.5 (дд, *J* = 28.5, 22.1 Гц), 48.6, 47.4 (м), 26.5, 23.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -63.5 (с, 3F), -114.7 (дд, 1F, *J* = 280.1, 7.0 Гц), -117.0 (дд, 1F, *J* = 280.0, 11.2 Гц), -117.2 (дд, 1F, *J* = 273.6, 12.0 Гц), -130.5 (дддд, 1F, *J* = 273.6, 21.1, 12.7, 7.0 Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₅H₁₅F₇NO₂ (M+H) 374.0986; найдено: 374.0981.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29f). Выход 84 мг (50%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 97–98 °С. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.39 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.90 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 5.16 (д, *J* = 21.3 Гц, 1H), 4.45 (д, *J* = 4.0 Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.78–3.68 (м, 2H), 3.62 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.08–1.80 (м, 4H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.3 (т, *J* = 26.9 Гц), 160.2, 129.5, 127.0, 115.9 (дддд, *J* = 261.6,

257.0, 29.8, 24.1 Гц), 113.7, 112.1 (дддд, $J = 269.6, 263.9, 35.6, 29.8$ Гц), 71.58 (дд, $J = 29.0, 21.8$ Гц), 55.4, 48.6, 47.5 (т, $J = 5.7$ Гц), 26.6, 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -114.8 (дд, 1F, $J = 278.3, 10.7$ Гц), -117.0 (дд, 1F, $J = 278.3, 10.8$ Гц), -117.4 (дд, 1F, $J = 272.0, 11.9$ Гц), -131.0 (дддд, 1F, $J = 272.0, 21.3, 10.7, 4.7$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}_3$ (M+H) 336.1217; найдено 336.1215.

4-(4-Бромфенил)-2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (8g).
Выход 142 мг (74%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 119–120 °С. R_f 0.27 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.51 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 7.35 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 5.17 (д, 1H, $J = 21.1$ Гц), 4.78 (с, 1H), 3.84–3.70 (м, 2H), 3.63 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.10–1.83 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.4 (т, $J = 26.9$ Гц), 134.0, 131.5, 130.0, 123.2, 115.6 (м), 111.8 (м), 71.5 (дд, $J = 28.7, 22.1$ Гц), 48.7, 47.5 (м), 26.6, 23.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -114.7 (ддд, 1F, $J = 279.7, 12.6, 5.3$ Гц), -116.9 (дд, 1F, $J = 279.3, 11.7$ Гц), -117.2 (дд, 1F, $J = 273.4, 12.6$ Гц), -130.9 (дддд, 1F, $J = 273.4, 21.1, 12.6, 5.3$). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrF}_4\text{NNaO}_2$ (M+Na) 406.0036, 408.0016; найдено: 406.0029, 408.0007.

2,2,3,3-тетрафтор-4-(2-фторфенил)-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29h).
Выход 118 мг (73%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.65 (т, 1H, $J = 7.4$ Гц), 7.41–7.29 (м, 1H), 7.19 (тд, 1H, $J = 7.5, 0.9$ Гц), 7.11–6.97 (м, 1H), 5.64 (д, 1H, $J = 21.6$ Гц), 4.84 (с, 1H), 3.75 (с, 2H), 3.62 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.06–1.83 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.7 (д, $J = 247.2$ Гц), 160.2 (т, $J = 25.8$ Гц), 130.5 (д, $J = 8.0$ Гц), 129.7 (д, $J = 2.0$ Гц), 124.2 (д, $J = 3.3$ Гц), 122.5 (д, $J = 13.1$ Гц), 115.5 (м), 115.1 (д, $J = 22.4$ Гц), 111.9 (м), 65.1 (ддд, $J = 29.8, 21.8, 4.0$ Гц), 48.6, 47.4 (м), 26.5, 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -115.0 (ддд, 1F, $J = 279.0, 11.8, 6.8$ Гц), -117.7 (дд, 1F, $J = 279.0, 12.4$ Гц), -118.5 (м, 1F), -118.6 (м, 1F), -131.3 (м, 1F). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NNaO}_2$ (M+Na) 346.0837; найдено: 346.0833.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29i).
Выход 137 мг (89%). Бесцветное масло. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.56 (д, 1H, $J = 4.7$ Гц), 7.71 (тд, 1H, $J = 7.8, 1.6$ Гц), 7.46 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.34–7.24 (м, 1H), 5.40 (с, 1H), 5.43–5.31 (м, 2H), 3.70 (т, 1H, $J = 6.7$ Гц), 3.56 (т, 1H, $J = 6.9$ Гц), 2.00–1.77 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.0 (т, $J = 26.8$ Гц), 152.6, 148.3, 136.8, 124.0, 123.3 (д, $J = 3.2$ Гц), 115.7 (м), 111.3 (м), 71.0 (дд, $J = 28.3, 23.0$ Гц), 46.9 (т, $J = 5.9$ Гц), 26.5, 23.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -115.2 (дд, 1F, $J = 282.2, 4.2$ Гц), -116.6 (д, 1F, $J = 283.2$ Гц), -118.2 (д, 1F, $J = 272.0$ Гц), -129.3 (ддд, 1F, $J = 272.0, 20.1, 4.2$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 307.1064; найдено: 307.1068.

2,2,3,3-тетрафтор-4-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29j).
Выход 123 мг (83%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3)

δ : 7.44 (уш. с, 1H), 6.50 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц), 6.44–6.33 (м, 1H), 5.32 (д, 1H, $J = 19.4$ Гц), 4.45 (с, 1H), 3.81–3.66 (м, 2H), 3.60 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.10 – 1.78 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.9 (т, $J = 27.0$ Гц), 148.5, 143.3, 115.3 (м), 111.7 (м), 110.6, 110.1, 67.1 (дд, $J = 28.7, 23.5$ Гц), 48.5. 47.3 (т, $J = 6.3$ Гц), 26.6, 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –115.4 (дд, 1F, $J = 281.8, 10.6$ Гц), –117.3 (дд, 1F, $J = 281.8, 9.9$ Гц), –119.2 (дд, 1F, $J = 272.3, 9.9$ Гц), –128.4 (ддд, 1F, $J = 272.3, 19.4, 10.6$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{NO}_3$ (M+H) 296.0904; найдено 296.0911.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)-4-(триофен-2-ил)бутан-1-он (29k). Выход 126 мг (81%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.39–7.34 (м, 1H), 7.19–7.14 (м, 1H), 7.03 (дд, 1H, $J = 4.9, 3.7$ Гц), 5.53 (д, 1H, $J = 20.6$ Гц), 4.78 (с, 1H), 3.82–3.69 (м, 2H), 3.61 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.08–1.83 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.2 (т, $J = 26.9$ Гц), 137.3, 127.39 (д, $J = 1.4$ Гц), 126.7, 126.6, 115.2 (м), 111.8 (м), 69.0 (дд, $J = 29.6, 22.8$ Гц), 48.7, 47.5 (т, $J = 6.0$ Гц), 26.6, 23.3 (д, $J = 7.5$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –114.7 (дд, 1F, $J = 278.8, 12.7$ Гц), –116.8 (дд, 1F, $J = 278.8, 11.7$ Гц), –117.7 (дд, 1F, $J = 270.9, 12.7$ Гц), –130.8 (дддд, 1F, $J = 20.6, 12.7, 11.7, 5.1$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$ (M+H) 312.0676; найдено 312.0681.

(E)-2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-6-фенил-1-(пирролидин-1-ил)гекс-5-ен-1-он (29l). Выход 113 мг (68%). Желтое масло. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.49–7.25 (м, 5H), 6.85 (д, 1H, $J = 15.9$ Гц), 6.28 (дд, 1H, $J = 15.9, 6.2$ Гц), 4.95–4.74 (м, 1H), 4.24 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 3.75 (т, 2H, $J = 6.7$ Гц), 3.60 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.09–1.79 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.0 (т, $J = 26.9$ Гц), 136.2, 135.0, 128.7, 128.3, 126.9, 121.9, 116.1 (м), 111.7 (м), 71.3 (дд, $J = 27.6, 24.0$ Гц), 48.5, 47.3 (т, $J = 6.3$ Гц), 26.5, 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –115.3 (дд, 1F, $J = 279.3, 8.3$ Гц), –116.4 (д, 1F, $J = 279.3$ Гц), –119.6 (д, 1F, $J = 272.5$ Гц), –129.0 (ддд, 1F, $J = 272.5, 18.2, 8.3$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}_2$ (M+H) 332.1268; найдено: 332.1264.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-6-фенил-1-(пирролидин-1-ил)гексан-1-он (29m). Выход 110 мг (66%). Бесцветное масло. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.38–7.16 (м, 5H), 4.10 (ддд, 1H, $J = 20.1, 8.8, 4.4$ Гц), 3.82 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 3.79–3.67 (м, 2H), 3.60 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 3.08–2.89 (м, 1H), 2.84–2.59 (м, 1H), 2.14–1.81 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 160.3 (т, $J = 26.9$ Гц), 141.4, 128.7, 128.6, 126.2, 116.8 (дддд, $J = 261.6, 258.2, 27.9, 26.3$ Гц), 111.7 (ддд, $J = 264.5, 34.2, 30.2$ Гц), 69.3 (дд, $J = 27.9, 23.4$ Гц), 48.6, 47.4 (т, $J = 6.7$ Гц), 31.4, 30.5 (с, $J = 21.9$ Гц), 26.6 (т, $J = 1.7$ Гц), 23.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –116.1 (дд, 1F, $J = 275.7, 8.2$ Гц), –117.2 (д, 1F, $J = 275.7$ Гц), –121.2 (д, 1F, $J = 270.7$ Гц), –132.1 (ддд, 1F, $J = 270.7, 20.1, 8.2$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NNaO}_2$ (M+Na) 356.1244; найдено: 356.1248.

4-Циклогексил-2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (29n). Выход 123 мг (79%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 76–77 °С. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃), δ: 3.99–3.80 (м, 1H), 3.80–3.65 (м, 2H), 3.55 (дд, $J = 15.7, 6.5$ Гц, 3H), 2.08–1.54 (м, 10H), 1.47–1.05 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.3 (т, $J = 27.0$ Гц), 117.5 (дддд, $J = 264.0, 260.0, 28.5, 24.4$ Гц), 111.6 (дддд, $J = 267.8, 263.1, 34.5, 29.5$ Гц), 72.9 (дд, $J = 27.1, 21.4$ Гц), 48.5, 47.3 (т, $J = 6.1$ Гц), 38.1, 30.2, 26.8 (д, $J = 2.1$ Гц), 26.6–26.5 (м), 26.6 (т, $J = 2.0$ Гц), 26.3, 26.1, 23.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –116.3 (дд, 1F, $J = 275.3, 9.6$ Гц), –118.4 (дд, 1F, $J = 275.3, 10.4$ Гц), –119.7 (дд, 1F, $J = 270.5, 10.4$ Гц), –128.6 (ддд, 1F, $J = 270.5, 22.3, 9.6$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₄H₂₂F₄NO₂ (M+H) 312.1581; найдено: 312.1586.

2,2,3,3-тетрафтор-4-гидрокси-5,5-диметил-1-(пирролидин-1-ил)гексан-1-он (29о).

Выход 100 мг (70%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 52–53 °С. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.84–3.65 (м, 4H), 3.56 (т, 2H, $J = 7.0$ Гц), 2.04–1.79 (м, 4H), 1.06 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.4 (т, $J = 27.1$ Гц), 118.8 (м), 111.6 (дд, $J = 265.9, 33.0, 29.4$ Гц), 75.2 (дд, $J = 26.8, 21.1$ Гц), 48.4, 47.3 (т, $J = 5.9$ Гц), 35.4, 26.8 (м), 26.5 (т, $J = 2.2$ Гц), 23.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –114.5 (д, 1F, $J = 268.1$ Гц), –117.2 (м, 2F), –129.4 (м, 1F). HRMS (ESI): вычислено для C₁₂H₂₀F₄NO₂ (M+H) 286.1425; найдено: 286.1423.

(E)-2,3,4,4,5,5-Гексафтор-1,6-ди(пирролидин-1-ил)гекс-2-ен-1,6-дион (31). KF (87 мг, 1.5 ммоль) был прибавлен к смеси силана **24b** (271 мг, 1 ммоль) и DMF (0.2 мл.) при 0 °С. Реакционную смесь отогрели до к.т. в течение 15 мин., и дополнительно перемешивали в течение 3 часов. К реакционной смеси прибавили воду (4 мл.) и экстрагировали водный слой гексаном (3×4 мл.), объединенные органические экстракты профильтровали через Na₂SO₄ и упарили в вакууме, а сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (R_f 0.25, гексан/этил ацетат, 2/1). Дальнейшая очистка производилась с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Shimadzu, LC20-AP). Колонка Supelco (21×250 mm, 5 μm), поток 10 мл. мин.⁻¹, подвижная фаза: изократическая, этил ацетат/гексан, 60% этил ацетат; время удерживания 7.95 min. Выход 50 мг (28%). Бесцветное масло. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.71 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц), 3.64–3.49 (м, 6H), 2.07–1.82 (м, 8H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 157.4 (м), 156.7 (м), 146.7 (дд, $J = 267.5, 47.5$ Гц), 141.4 (м), 110.7 (м), 48.1, 47.1 (м), 46.8 (м), 46.3, 26.6, 26.00, 24.1, 23.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –118.0 (м, 2F), –119.6 (ддд, 2F, $J = 18.5, 12.2, 6.6$ Гц), –148.5 (дтт, $J = 137.3, 23.3, 6.6$ Гц), –160.7 (дтт, $J = 137.3, 12.2, 5.8$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для C₁₄H₁₇F₆N₂O₂ (M+H) 359.1189; найдено: 359.1184.

4-(Диметиламино)-2,2,3,3-тетрафтор-4-фенил-1-(пирролидин-1-ил)бутан-1-он (32).

MeOTf (94 мг, 0.58 ммоль) прибавили к раствору *N*-(фенилметил)метанамина (0.5 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (мл.) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь 30 мин. Дихлорметан упарили в вакууме, реакционный сосуд заполнили аргоном и прибавили DMSO (0.5 мл.) и силан **1b** (271 мг, 1 ммоль). Смесь охладили до –10 °С, и прибавили сухой KF (58 мг, 1 ммоль). Затем реакционную смесь отогрели до к.т. в течение 15 мин., и перемешивали 45 мин. при к.т.

Реакционную смеси отфильтровали через тонкий слой силикагеля, промыли небольшим количеством этилацетата, упарили в вакууме, а остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Выход 95 мг (57%). Желтые кристаллы. т.пл. 72–73 °С. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.41–7.29 (м, 5H), 4.38 (дд, 1H, $J = 25.2, 8.6$ Гц), 3.78–3.60 (м, 2H), 3.55 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц), 2.20 (с, 6H), 2.03–1.78 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.2 (т, $J = 26.9$ Гц), 131.0 (д, $J = 2.1$ Гц), 129.4, 128.5, 128.1, 118.7 (дддд, $J = 262.7, 260.5, 27.5, 25.2$ Гц), 111.4 (дддд, $J = 261.6, 268.5, 32.1, 28.7$ Гц), 67.9 (дд, $J = 27.3, 18.4$ Гц), 48.1, 46.9 (м), 42.6 (м), 26.8, 23.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –110.7 (д, 1F, $J = 267.8$ Гц), –114.7 (дд, 1F, $J = 273.5, 6.6$ Гц), –117.39 (д, 1F, $J = 273.5$ Гц), –119.8 (ддд, 1F, $J = 267.8, 25.2, 5.9$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}$ (M+Na) 355.1404; найдено 355.1406.

4-Метил-N-(2,2,3,3-тетрафтор-4-оксо-1-фенил-4-[пирролидин-1-ил]бутил)бензолсульфонамид (33). KF (58 мг, 1 ммоль) прибавили к смеси *N*-тозилимина (130 мг, 0.5 ммоль), силана **24b** (203 мг, 0.75 ммоль) и DMF (0.25 мл) при –10 °С. Реакционную смеси медленно отогрели в течение 15 мин., и перемешивали 45 мин. при к.т. К смеси прибавили $\text{Cu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (316 мг, 1 ммоль) и перемешивали при к.т. еще 10 минут. Реакционную смеси отфильтровали через тонкий слой силикагеля, промыли небольшим количеством этилацетата, упарили в вакууме, а остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Выход 151 мг (66%). Бесцветные кристаллы. т.пл. 201–202 °С. R_f 0.19 (гексан/EtOAc, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6), δ : 7.62 (д, 1H, $J = 10.6$ Гц), 7.48 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 7.34–7.07 (м, 7H), 5.61–5.45 (м, 1H), 3.71–3.60 (м, 2H), 2.73 (т, 2H, $J = 6.6$ Гц), 2.30 (с, 3H), 2.03–1.84 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6), δ : 158.8 (т, $J = 26.3$ Гц), 143.7, 139.4, 134.0, 129.9, 129.8, 129.2, 128.9, 127.7, 116.9 (м), 111.9 (м), 59.3 (ддд, $J = 27.2, 21.4, 5.9$ Гц), 48.7, 47.3 (т, $J = 6.7$ Гц), 27.0, 23.7, 21.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ацетон- d_6), δ : –114.1 (д, 1F, $J = 287.1$ Гц), –115.2 (д, 1F, $J = 287.1$ Гц), –116.8 (д, 1F, $J = 267.8$ Гц), –121.3 (дд, 1F, $J = 267.8, 17.9$ Гц). HRMS (ESI): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M+H) 459.1360; найдено 459.1367.

Выводы

1. Предложен удобный метод получения α,α -дифтор- β -галогенкетонов из легкодоступных кетонов посредством генерации силилокси-гем-дифторциклопропанов с последующим галогенированием.
2. Показано, что α,α -дифтор- β -галогенкетоны являются удобными синтетическими предшественниками в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений.
3. Предложен метод получения 5,5-дифторзамещенных шестичленных нитронатов, путем сочетания α,α -дифтор- β -бромкетонов с нитроалканами.
4. Предложен подход к получению 3-гидрокси-4,4-дифторзамещенных пирролидинов и тетрагидротиофенов путем трансформации карбонильной группы в эпоксидный фрагмент с последующей реакцией эпоксидов с аминами или сульфид-анионом.
5. Разработан подход к получению полизамещенных 3-фторпиридинов. Метод включает фоторедокс-катализируемую реакцию α,α -дифтор- β -йодкетонов с силиловыми эфирами енолов в присутствии $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ при облучении синим светом, с последующей циклизацией 1,5-дикетона под действием ацетата аммония.
6. Разработан новый фторкремниевый реагент, содержащий тетрафторэтиленовое звено. Ключевой стадией его получения является присоединение дифторкарбена по двойной связи силилкетенацеталя, с последующей перегруппировкой циклопропана с раскрытием цикла. Показано, что реагент может быть использован для проведения нуклеофильного фторалкилирования альдегидов и азометинов в присутствии фторид-аниона.

Список использованных сокращений

Русскоязычные

ДХМ — дихлорметан

ДХЭ — 1,2-дихлорэтан

к.т. — комнатная температура

МТБЭ — *трет*-бутилметилловый эфир

ЯМР — ядерный магнитный резонанс

Иноязычные

Δ — Refluxing (кипячение с обратным холодильником)

DBU — 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DMF — Dimethyl formamide

DMPU — N, N'-Dimethylpropyleneurea

EDCI — 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

HATU — 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate

HMPA — Hexamethylphosphoramide

HMDS — Hexamethyldisilane

HOBT — Hydroxybenzotriazole

HRMS — High resolution mass spectrometry

NBS — N-bromosuccinimide

NIS — N-iodosuccinimide

NHC — N-heterocyclic carbene

PDFA — Difluoromethylene phosphobetaine

TBAF — Tetra-n-butylammonium fluoride

TBAHS — Tetrabutylammonium Hydrogen Sulfate

TBAT — Tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate

TBS — *tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate

TEMPO — (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl

TFA — Trifluoroacetic acid

TFDA — Trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate

THF — Tetrahydrofuran

TMS — Trimethylsilyl

Список литературы

1. Organofluorine Chemistry / Uneyama K. // Oxford, UK — 2007 — P. 1-339
2. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition / Müller K., Faeh C.C., Diederich F., Müller K., Faeh C.C., Diederich F. // Science — 2007 — Vol. 317, September — P. 1881–1886.
3. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry / Hagmann W.K. // J. Med. Chem. — 2008 — Vol. 51, № 15 — P. 4359–4368.
4. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry / Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. // J. Med. Chem. — 2015 — Vol. 58, № 21 — P. 8315–8359.
5. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection / Jeschke P. // ChemBioChem — 2004 — Vol. 5, № 5 — P. 570–589.
6. Use of fluorine in the medicinal chemistry and chemical biology of bioactive compounds - A case study on fluorinated taxane anticancer agents / Ojima I. // ChemBioChem — 2004 — Vol. 5, № 5 — P. 628–635.
7. Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments / Kirk K.L. // Org. Process Res. Dev. — 2008 — Vol. 12, № 2 — P. 305–321.
8. Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011) / Wang J., Luis J., Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., Del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H., Luis J., Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S. et al. // Chem. Rev. — 2014 — Vol. 114, № 4 — P. 2432–2506.
9. Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications / Filler R., Kobayashi Y., Yagupolskii Y.L. // Amsterdam; New York: Elsevier — 1993 — P. 1-386
10. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology / Yamazaki T., Taguchi T., Ojima I. // Oxford: Wiley-Blackwell — 2009 — P. 1-624
11. Advances in catalytic enantioselective fluorination, mono-, di-, and trifluoromethylation, and trifluoromethylthiolation reactions / Yang X., Wu T., Phipps R.J., Toste F.D. // Chem. Rev. — 2015 — Vol. 115, № 2 — P. 826–870.
12. Late-stage fluorination: From fundamentals to application / Campbell M.G., Ritter T. // Org. Process Res. Dev. — 2014 — Vol. 18, № 4 — P. 474–480.
13. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities in Small Ring Compounds in Organic Synthesis / Salaün J. // Springer-Verlag — 2000 — Vol. 133 — P. 1-67
14. Synthesis and properties of oligocyclopropyl-containing natural products and model compounds / Pietruszka J. // Chem. Rev. — 2003 — Vol. 103, № 4 — P. 1051–1070.
15. Faszinierende natürliche und synthetische Cyclopropan-Architekturen / Faust R. // Angew. Chemie — 2001 — Vol. 113, № 12 — P. 2312–2314.
16. Synthesis of cyclopropane containing natural products / Donaldson W.A. // Tetrahedron — 2001 — Vol. 57, № 41 — P. 8589–8627.
17. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds / Wessjohann L.A., Brandt W., Thiemann T. // Chem. Rev. — 2003 — Vol. 103, № 4 — P. 1625–1647.

18. Studies directed towards the total synthesis of clavosolidides: Synthesis of an isomer of clavosolide A / Chakraborty T.K., Reddy V.R. // *Tetrahedron Lett.* — 2006 — Vol. 47, № 13 — P. 2099–2102.
19. Towards the total synthesis of clavosolide A / Yakambram P., Puranik V.G., Gurjar M.K. // *Tetrahedron Lett.* — 2006 — Vol. 47, February — P. 3781–3783.
20. Cyclopropane-1,1-dicarboxylate is a slow, tight-binding inhibitor of rice ketol-acid reductoisomerase / Lee Y.T., Ta H.T., Duggleby R.G. // *Plant Sci.* — 2005 — Vol. 168, № 4 — P. 1035–1040.
21. Modifications of the chemical structure of terpenes in antiplasmodial and antifungal drug research / Olagnier D., Costes P., Berry A., Linas M.D., Urrutigoity M., Dechy-Cabaret O., Benoit-Vical F. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* — 2007 — Vol. 17, № 22 — P. 6075–6078.
22. Synthesis of The Enantiomer of the Antidepressant Tranylcypromine / Csuk R., Schabel M.J., Von Scholz Y. // *Tetrahedron Asymmetry* — 1996 — Vol. 7, № 12 — P. 3505–3512.
23. Bioisosteric modification of PEST-HIV-1 RT-Inhibitors: Synthesis and biological evaluation / Högberg M., Engelhardt P., Vrang L., Zhang H. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* — 2000 — Vol. 10, № 3 — P. 265–268.
24. trans-1-[(2-Phenylcyclopropyl)methyl]-4-arylpiperazines: Mixed Dopamine D2/D4 Receptor Antagonists as Potential Antipsychotic Agents / Zhang X., Hodgetts K., Rachwal S., Zhao H., Wasley J.W.F., Craven K., Brodbeck R., Kieltyka A., Hoffman D., Bacolod M.D., Girard B., Tran J., Thurkauf A. // *J. Med. Chem.* — 2000 — Vol. 43 — P. 3923–3932.
25. Stereoselective Synthesis of a Key Precursor of Halicholactone and Neohalicholactone / Mohapatra D.K., Datta A. // *J. Org. Chem.* — 1998 — Vol. 63, № 3 — P. 642–646.
26. Introduction: Cyclopropanes and related rings / De Meijere A. // *Chem. Rev.* — 2003 — Vol. 103, № 4 — P. 931–932.
27. A two-step sequence to ethyl α -fluorocyclopropanecarboxylates through MIRC reaction of ethyl dichloroacetate and highly regioselective fluorination / Zhang M., Gong Y., Wang W. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2013 — № 32 — P. 7372–7381.
28. Synthesis, in vitro pharmacology, and pharmacokinetic profiles of 2-[1-amino-1-carboxy-2-(9H-xanthen-9-yl)-ethyl]-1-fluorocyclopropanecarboxylic acid and its 6-heptyl ester, a potent mGluR2 antagonist / Sakagami K., Yasuhara A., Chaki S., Yoshikawa R., Kawakita Y., Saito A., Taguchi T., Nakazato A. // *Bioorganic Med. Chem.* — 2008 — Vol. 16, № 8 — P. 4359–4366.
29. Fluorinated phenylcyclopropylamines. Part 5: Effects of electron-withdrawing or -donating aryl substituents on the inhibition of monoamine oxidases A and B by 2-aryl-2-fluorocyclopropylamines / Hruschka S., Rosen T.C., Yoshida S., Kirk K.L., Fröhlich R., Wibbeling B., Haufe G. // *Bioorganic Med. Chem.* — 2008 — Vol. 16, № 15 — P. 7148–7166.
30. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design / Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* — 2018 — Vol. 61 № 14 — P. 5822–5880
31. Stereocontrolled and convergent entry to CF₂-sialosides: Synthesis of CF₂-linked ganglioside GM4 / Hirai G., Watanabe T., Yamaguchi K., Miyagi T., Sodeoka M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2007 — Vol. 129, № 50 — P. 15420–15421.
32. Synthesis and biological evaluation of fluorinated deoxynucleotide analogs based on bis-

- (difluoromethylene)triphosphoric acid / Prakash G.K.S., Zibinsky M., Upton T.G., Kashemirov B.A., McKenna C.E., Oertell K., Goodman M.F., Batra V.K., Pedersen L.C., Beard W.A., Shock D.D., Wilson S.H., Olah G.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2010 — Vol. 107, № 36 — P. 15693–15698.
33. Design and synthesis of phosphonodifluoromethyl phenylalanine (F2Pmp): a useful phosphotyrosyl mimetic. / Burke T.R. // Curr. Top. Med. Chem. — 2006 — Vol. 6, № 14 — P. 1465–1471.
 34. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by a synthetic α -aminoxy peptidomimetic / Dantzig A.H., Shepard R.L., Cao J., Law K.L., Ehlhardt W.J., Baughman T.M., Bumol T.F., Starling J.J. // Int. J. Pharm. — 1996 — Vol. 56 — P. 4171–4179.
 35. Organic synthesis and bioassay of novel inhibitors of JH III epoxide hydrolase activity from fifth stadium cabbage loopers, *Trichoplusia ni* / Roe R.M., Kallapur V., Linderman R.J., Viviani F. // Pestic. Biochem. Physiol. — 2005 — Vol. 83, № 23 — P. 140–154.
 36. New efficient synthesis of resorcinylic macrolides via ynolides: Establishment of cycloproparadicicol as synthetically feasible preclinical anticancer agent based on Hsp90 as the target / Yang Z.Q., Geng X., Solit D., Pratilas C.A., Rosen N., Danishefsky S.J. // J. Am. Chem. Soc. — 2004 — Vol. 126, № 25 — P. 7881–7889.
 37. Synthesis of novel *gem*-difluorinatedcyclopropane hybrids: Applications for DNA cleavage agents switched by photo irradiation / Ninomiya K., Tanimoto K., Ishida N., Horii D., Sisido M., Itoh T. // J. Fluor. Chem. — 2006 — Vol. 127, № 4–5 SPEC. ISS. — P. 651–656.
 38. *gem*-Difluorocyclopropane as core molecule candidate for liquid crystal compounds / Itoh T., Kanbara M., Ohashi M., Hayase S., Kawatsura M., Kato T., Miyazawa K., Takagi Y., Uno H. // J. Fluor. Chem. — 2007 — Vol. 128, № 10 — P. 1112–1120.
 39. Synthesis of novel liquid crystals which possess *gem*-difluorocyclopropane moieties / Itoh T., Ishida N., Ohashi M., Asep R., Nohira H. // Chem. Lett. — 2003 — Vol. 32, № 6 — P. 1–2.
 40. Solubility of CF₂-Modified Polybutadiene and Polyisoprene in Supercritical Carbon Dioxide / Mchugh M. a, Park I., Reisinger J.J., Ren Y., Lodge T.P., Hillmyer M. a // Macromolecules — 2002 — Vol. 35 — P. 4653–4657.
 41. Trapping a diradical transition state by mechanochemical polymer extension / Lenhardt J.M., Ong M.T., Choe R., Evenhuis C.R., Martinez T.J., Craig S.L. // Science — 2010 — Vol. 329, № 5995 — P. 1057–1060.
 42. Structure, synthesis, and chemical reactions of fluorinated cyclopropanes and cyclopropenes / Dolbier W.R., Battiste M.A. // Chem. Rev. — 2003 — Vol. 103, № 4 — P. 1071–1098.
 43. Syntheses of *gem*-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis / Fedoryński M. // Chem. Rev. — 2003 — Vol. 103, № 4 — P. 1099–1132.
 44. Recent Advances in the Synthetic Application of Difluorocarbene / Ni C., Hu J. // Synthesis (Stuttg). — 2014 — Vol. 46, № 07 — P. 842–863.
 45. Fluorinated carbenes / Brahm D.L.S., Dailey W.P. // Chem. Rev. — 1996 — Vol. 96, № 5 — P. 1585–1632.
 46. Free Radical Additions Involving Fluorine Compounds. III. The Addition of Bromochlorodifluoromethane to Olefins / Tarrant P., Lovelace A.M., Lilyquist M.R. // J. Am. Chem. Soc. — 1955 — Vol. 77, № 3 — P. 2783–2787.

47. Conversion of olefins to dihalocyclopropanes with sodium hydroxide and haloforms / Robinson G.C. // *Tetrahedron Lett.* — 1965 — Vol. 6, № 22 — P. 1749–1752.
48. Methylene Derivatives as Intermediates in Polar Reactions / Hine J., Langford P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957 — Vol. 79, № 20 — P. 5497–5500.
49. *gem*-Difluorocyclopropane aus Chlordifluormethan / Kame M., Kimpenhaus W., Budd J. // *Chem. Ber.* — 1976 — Vol. 2369 — P. 2351–2369.
50. The Makosza Reaction — Forty Five Years After / Fedorynski M., Fedorynski P. // *Вестник СПбГУ* — 2014 — Vol. 1, № 59 — P. 528–536.
51. Difluorocarbene / Birchall G.E., Haszeldine R.N., Cross J.M. // *Proc. Chem. Soc.* — 1960 — february — P. 81.
52. Difluorodiazirine. IV. Synthesis of Substituted Perfluorocyclopropanes / Mitsch R.A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1964 — Vol. 1 — P. 271–274.
53. Fluorocyclopropanes. I. Preparation and Nuclear Magnetic Resonance Spectra / Sargeant P.B. // *J. Org. Chem.* — 1970 — Vol. 35, № 3 — P. 678–682.
54. Halomethyl Metal Compounds. XIII. The Preparation of *gem*-Difluorocyclopropanes by Iodide Ion Induced CF₂ Transfer from Trimethyl(trifluoromethyl)tin / Seyferth D., Dertouzos H., Suzuki R., Mui J.Y.P., Jeffrey Y.-P.M. // *J. Org. Chem.* — 1967 — Vol. 32, № 10 — P. 2980–2984.
55. Halomethyl Metal Compounds. LX. Phenyl(trifluoromethyl)mercury: A useful Difluorocarbene Transfer Agent / Seyferth D., Hopper S.P. // *J. Org. Chem.* — 1972 — Vol. 37, № 25 — P. 4070–4075.
56. Bis(trifluoromethyl)mercury as a readily available source of difluorocarbene / Knunyants I.L., Komissarov Y.F., Dyatkin B.L., Lantseva L.T. // *Izv. Acad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* — 1973 — № 4 — P. 943–944.
57. Syntheses of Fluoroorganic Compounds / Knunyants I.L., Yacobson G.G. // Berlin Heidelberg, New York, Tokyo: Springer -Verlag — 1985 — P. 1-302
58. Bromodifluoromethylphosphonium Salts. A Convenient Source of Difluorocarbene / Burton D.J., Nae // *J. Am. Chem. Soc.* — 1973 — Vol. 95, № 25 — P. 8467–8468.
59. Die Reduktion von CBr₂F₂ durch Blei-ein neuartiger Weg zum Difluorcarben / Fritz H.P., Kornrumpf W. // *Z. Naturforsch.* — 1981 — Vol. 36b — P. 1375–1380.
60. New Zinc Difluorocarbene Reagent / Dolbier W.R., Wotowicz H., Burkholder C.R. // *J. Org. Chem.* — 1990 — Vol. 55, № 19 — P. 5420–5422.
61. Donor-free bis(trifluoromethyl) cadmium, (CF₃)₂Cd: a readily available low-temperature difluorocarbene source / Eujen R., Hoge B. // *J. Organomet. Chem.* — 1995 — Vol. 503 — P. C51–C54.
62. [CF₂Cl-], Chlorodifluoromethide Ion. Capture of an Elusive Species / Burton D.J., Wheaton G.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1974 — Vol. 96, № 21 — P. 6787–6788.
63. Synthesis of *gem*-difluoromethylene building blocks through regioselective allylation of *gem*-difluorocyclopropanes / Munemori D., Narita K., Nokami T., Itoh T. // *Org. Lett.* — 2014 — Vol. 16, № 10 — P. 2638–2641.

64. Stereoselective Ring-Opening of gem -Difluorocyclopropanes : An Entry to Stereo-defined (E,E) - and (E,Z) - Conjugated Fluorodienes / Specklin S., Fenneteau J., Subramanian P., Cossy J. // Chem. A Eur. J. — 2017 — № 5 — P. 1–6.
65. Boron-substituted difluorocyclopropanes: New building blocks of *gem*-difluorocyclopropanes / Fujioka Y., Amii H. // Org. Lett. — 2008 — Vol. 10, № 5 — P. 769–772.
66. Incorporation of cis- and trans -4,5-Difluoromethanoprolines into polypeptides / Kubyshkin V.S., Mykhailiuk P.K., Afonin S., Ulrich A.S., Komarov I. V. // Org. Lett. — 2012 — Vol. 14, № 20 — P. 5254–5257.
67. Study of addition of difluorocarbene on double bond of triterpenes / Biedermann D., Urban M., Budesinsky M., Kvasnica M., Sarek J. // J. Fluor. Chem. — 2013 — Vol. 148 — P. 30–35.
68. Steroids. CCXXVII. Steroidal Dihalocyclopropanes / Knox L.H., Velarde E., Berger S., Cuadriello D., Landis P.W., Cross A.D. // J. Am. Chem. Soc. — 1963 — Vol. 85, № 12 — P. 1851–1858.
69. An improved method for difluorocyclopropanation of alkenes / Gill D.M., McLay N., Waring M.J., Wilkinson C.T., Sweeney J.B. // Synlett — 2014 — Vol. 25, № 12 — P. 1756–1758.
70. Sodium bromodifluoroacetate: A difluorocarbene source for the synthesis of gem - difluorocyclopropanes / Oshiro K., Morimoto Y., Amii H. // Synthesis (Stuttg). — 2010 — Vol. 99, № 12 — P. 2080–2084.
71. Stereochemistry of Cyclopropane Ring Opening: The Case of 1,1 -Difluoro-2,3-diphenylcyclopropane / Roth W.R., Wasser T., Boenke M. // Liebigs Ann. Recueil — 1997 — P. 1323–1327.
72. The kinetic and thermodynamic influence of fluorine versus methyl substituents in methylenecyclopropane rearrangements / Dolbier W.R., Burkholder C.R., Chaves A.L., Green A. // J. Fluor. Chem. — 1996 — Vol. 77, № 1 — P. 31–37.
73. Perfluoroalkyl Derivatives of Tin. I. Trimethyltrifluoromethyltin / Clark H.C., Willis C.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1960 — Vol. 82, № 8 — P. 1888–1891.
74. Trifluoromethyl Compounds of Germanium / Clark H.C., Willis C.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1962 — Vol. 84, № 6 — P. 898–900.
75. Chemistry of the Metal Carbonyls. XV. Fluorocarbon Derivatives of Iron Carbonyl / King R.B., Stafford S.L., Treichel P.M., Stone F.G.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1961 — Vol. 83, № 17 — P. 3604–3608.
76. Synthesis and some properties of trifluoro(trifluoromethyl)silane / Sharp K.G., Coyle T.D. // J. Fluor. Chem. — 1971 — Vol. 72 — P. 249–251.
77. Kinetics of the pyrolysis of trimethylarsine, tris(trifluoromethyl)arsine, and related compounds / Ayscough P.B., Emeléus H.J. // J. Chem. Soc. — 1954 — P. 3381–3388.
78. Double Addition of a Carbene to an Acetylene / Mahler W. // J. Am. Chem. Soc. — 1962 — Vol. 84, № 23 — P. 4600–4601.
79. Stereochemistry of some olefins $R_fCH = CHI$ and the preparation of some new cyclopropenes / Cullen W.R., Waldman M.C. // Can. J. Chem. — 1969 — Vol. 47 — P. 3093–3098.
80. Fluorocyclopropenyl derivatives of germanium and tin / Cullen W.R., Waldman M.C. // J. Fluor.

Chem. — 1971 — Vol. 1, № 2 — P. 151–163.

81. Carbenoid Reactions of Organoelemental Compounds Containing Trifluoromethyl Groups: VII.* Difluorocyclopropanation of Olefins and Dienes with a System Tris(trifluoromethyl)bismuth-Aluminum Chloride / Kirij N. V, Pazenok S. V, Naumann D., Turra W. // Russ. J. Org. Chem. — 2001 — Vol. 37, № 2 — P. 207–209.
82. Ring-Opening Reactions of Fluorocyclopropanes with Halogens: A General and Useful Route to 1,3-Dihalofluoropropane Derivatives / Yang Z., Krusic P.J., Smart B.E. // J. Am. Chem. Soc. — 1995 — Vol. 117, № 19 — P. 5397–5398.
83. *gem*-Difluorocyclopropanes: an improved method for their preparation / Bessard Y., Müller U., Schlosser M. // Tetrahedron — 1990 — Vol. 46, № 15 — P. 5213–5221.
84. A Novel and Highly Efficient Synthesis of *gem*-Difluorocyclopropanes / Tian F., Kruger V., Bautista O., Duan J.-X., Li A.-R., Dolbier, W.R., Chen Q.-Y. // Org. Lett. — 2000 — Vol. 2, № 4 — P. 563–564.
85. Preparation of *gem*-difluorocyclopropanes via decomposition of methyl chlorodifluoroacetate by alkali metal halides / Wheaton G.A., Burton D.J. // J. Fluor. Chem. — 1977 — Vol. 9 — P. 25–44.
86. Perfluoro- and Polyfluorosulfonic Acids. 21. Synthesis of Difluoromethyl Esters Using Fluorosulfonyldifluoroacetic Acid as a Difluorocarbene Precursor / Chen Q. yun, Wu S.W. // J. Org. Chem. — 1989 — Vol. 54, № 13 — P. 3023–3027.
87. Perfluoro- and polyfluorosulfonic acids. (XV). Generation of difluorocarbene and (fluorosulfonyl)difluoromethide ion from methyl α -(fluorosulfonyl)difluoroacetate / Chen Q., Zhu S. // Sci. Sin. Ser. B Chem. Biol. Agric. Med. Earth Sci. (English Ed.) — 1987 — Vol. 30, № 6 — P. 561–571.
88. Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of *gem*-difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes / Wang F., Zhang W., Zhu J., Li H., Huang K.-W., Hu J. // Chem. Commun. — 2011 — Vol. 47, № 8 — P. 2411–2413.
89. Synthesis of *gem*-difluorinated cyclopropanes and cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a difluorocarbene source / 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. Chemie Int. Ed. — 2011 — Vol. 50, № 31 — P. 7153–7157.
90. 2-Chloro-2,2-difluoroacetophenone: A non-ODS-based difluorocarbene precursor and its use in the difluoromethylation of phenol derivatives / Zhang L., Zheng J., Hu J. // J. Org. Chem. — 2006 — Vol. 71, № 26 — P. 9845–9848.
91. Chlorodifluoromethyl phenyl sulfone: A novel non-ozone-depleting substance-based difluorocarbene reagent for O- and N-difluoromethylations / Zheng J., Li Y., Zhang L., Hu J., Meuzelaar G.J., Federsel H.J. // Chem. Commun. — 2007 — Vol. 0, № 48 — P. 5149–5151.
92. Diethyl bromodifluoromethylphosphonate: a highly efficient and environmentally benign difluorocarbene precursor / Zafrani Y., Sod-Moriah G., Segall Y. // Tetrahedron — 2009 — Vol. 65, № 27 — P. 5278–5283.
93. N-tosyl-S-difluoromethyl-S-phenylsulfoximine: A new difluoromethylation reagent for S-, N-, and C-nucleophiles / Zhang W., Wang F., Hu J. // Org. Lett. — 2009 — Vol. 11, № 10 — P. 2109–2112.

94. Difluoromethylation of O-, S-, N-, C-nucleophiles using difluoromethyltri(n-butyl)ammonium chloride as a new difluorocarbene source / Wang F., Huang W., Hu J. // Chinese J. Chem. — 2011 — Vol. 29, № 12 — P. 2717–2721.
95. Synthesis of difluoromethyl ethers with difluoromethyltriflate / Fier P.S., Hartwig J.F. // Angew. Chemie - Int. Ed. — 2013 — Vol. 52, № 7 — P. 2092–2095.
96. Use of Fluoroform as a Source of Difluorocarbene in the Synthesis of Difluoromethoxy- and Difluorothiomethoxyarenes / Thomason C.S., Dolbier W.R. // J. Org. Chem. — 2013 — Vol. 78, № 17 — P. 8904–8908.
97. Conversion between difluorocarbene and difluoromethylene ylide / Zheng J., Lin J.H., Cai J., Xiao J.C. // Chem. A Eur. J. — 2013 — Vol. 19, № 45 — P. 15261–15266.
98. Cation versus Radical: Studies on the C/O Regioselectivity in Electrophilic Tri-, Di- and Monofluoromethylations of β -Ketoesters / Yang Y.-D., Lu X., Liu G., Tokunaga E., Tsuzuki S., Shibata N. // ChemistryOpen — 2012 — Vol. 1, № 5 — P. 221–226.
99. Trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA): A new, highly efficient difluorocarbene reagent / Dolbier W.R., Tian F., Duan J.X., Li A.R., Ait-Mohand S., Bautista O., Buathong S., Baker J.M., Crawford J., Anselme P., Cai X.H., Modzelewska A., Koroniak H., Battiste M.A., Chen Q.Y. // J. Fluor. Chem. — 2004 — Vol. 125, № 3 — P. 459–469.
100. Preparation and use of a new difluorocarbene reagent. trimethylsilyl 2-fluorosulfonyl-2,2-difluoroacetate: *n*-butyl 2,2-difluorocyclopropanecarboxylate / Dolbier W.R.J., Tian F., Duan J.-X., Chen Q.-Y. // Org. Synth. — 2003 — Vol. 80, № September — P. 172.
101. A novel approach of cycloaddition of difluorocarbene to α,β -unsaturated aldehydes and ketones: synthesis of *gem*-difluorocyclopropyl ketones and 2-fluorofurans / Xu W., Chen Q.-Y. // Org. Biomol. Chem. — 2003 — Vol. 1 — P. 1151–1156.
102. Reactions of TFDA with ketones. Synthesis of difluoromethyl 2,2-difluorocyclopropyl ethers / Cai X., Zhai Y., Ghiviriga I., Abboud K.A., Dolbier W.R. // J. Org. Chem. — 2004 — Vol. 69, № 12 — P. 4210–4215.
103. Chemistry of difluorocarbene: Synthesis and conversion of difluoro(methylene)cyclopropanes / Cheng Z.L., Xiao J.C., Liu C., Chen Q.Y. // European J. Org. Chem. — 2006 — № 24 — P. 5581–5587.
104. Boron-trihalide-promoted regioselective ring-opening reactions of *gem*-difluorocyclopropyl ketones. / Yang T.-P., Li Q., Lin J.-H., Xiao J.-C. // Chem. Commun. (Camb). — 2014 — Vol. 50, № 9 — P. 1077–1079.
105. Methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate, a difluorocarbene reagent with reactivity comparable to that of trimethylsilyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (TFDA) / Eusterwiemann S., Martinez H., Dolbier W.R. // J. Org. Chem. — 2012 — Vol. 77, № 12 — P. 5461–5464.
106. Pd-Catalyzed Regioselective Activation of *gem*-Difluorinated Cyclopropanes: A Highly Efficient Approach to 2-Fluorinated Allylic Scaffolds / Xu J., Ahmed E.A., Xiao B., Lu Q.Q., Wang Y.L., Yu C.G., Fu Y. // Angew. Chemie - Int. Ed. — 2015 — Vol. 54, № 28 — P. 8231–8235.
107. Partially Saturated Bicyclic Heteroaromatics as an sp³-Enriched Fragment Collection / Twigg D.G., Kondo N., Mitchell S.L., Galloway W.R.J.D., Sore H.F., Madin A., Spring D.R. // Angew.

- Chemie - Int. Ed. — 2016 — Vol. 55, № 40 — P. 12479–12483.
108. Difluorocarbene Addition to Alkenes and Alkynes in Continuous Flow / Rullière P., Cyr P., Charette A.B. // *Org. Lett.* — 2016 — Vol. 18, № 9 — P. 1988–1991.
 109. Synthesis of Functionalized Difluorocyclopropanes: Unique Building Blocks for Drug Discovery / Bychek R.M., Levterov V. V., Sadkova I. V., Tolmachev A.A., Mykhailiuk P.K. // *Chem. - A Eur. J.* — 2018
 110. Synthesis of Fused Bicyclic Piperidines: Potential Bioactive Templates for Medicinal Chemistry / Zhou J., Campbell-Conroy E.L., Silina A., Uy J., Pierre F., Hurley D.J., Hilgraf N., Frieman B.A., DeNinno M.P. // *J. Org. Chem.* — 2015 — Vol. 80, № 1 — P. 70–79.
 111. Gram-Scale Synthesis of Amines Bearing a *gem*-Difluorocyclopropane Moiety / Nosik P.S., Gerasov A.O., Boiko R.O., Rusanov E., Ryabukhin S. V., Grygorenko O.O., Volochnyuk D.M. // *Adv. Synth. Catal.* — 2017 — Vol. 359, № 18 — P. 3126–3136.
 112. Synthesis of *gem*-difluorocyclopropa(e)nes and O-, S-, N-, and P-difluoromethylated compounds with TMSCF₂Br / Li L., Wang F., Ni C., Hu J. // *Angew. Chemie - Int. Ed.* — 2013 — Vol. 52, № 47 — P. 12390–12394.
 113. N-Difluoromethylation of Imidazoles and Benzimidazoles Using the Ruppert – Prakash Reagent under Neutral Conditions / Prakash G.K.S., Krishnamoorthy S., Ganesh S.K., Kulkarni A., Haiges R., Olah G. a // *Org. Lett.* — 2014 — P. 10–13.
 114. Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions / Dilman A.D., Levin V. V. // *Acc. Chem. Res.* — 2018 — P. 1272–1280
 115. Nucleophilic bromodifluoromethylation of iminium ions / Tsymbal A. V, Kosobokov M.D., Levin V. V, Struchkova M.I., Dilman A.D. // *J. Org. Chem.* — 2014 — Vol. 79, № 17 — P. 7831–7835.
 116. Deoxygenative *gem*-difluoroolefination of carbonyl compounds with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane and triphenylphosphine / Wang F., Li L., Ni C., Hu J. // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2014 — Vol. 10 — P. 344–351.
 117. The use of methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate as the difluorocarbene source to generate an in situ source of difluoromethylene triphenylphosphonium ylide / Thomason C.S., Martinez H., Dolbier W.R. // *J. Fluor. Chem.* — 2013 — Vol. 150 — P. 53–59.
 118. Synthesis and Properties of *gem*-(Difluorocyclopropyl)amine Derivatives of Bicyclo [n.1.0] alkanes / Nowak I., Cannon J.F., Robins M.J. // *Org. Lett.* — 2004 — Vol. 6, № 25 — P. 4767–4770.
 119. Phosphine- and Phosphite-Mediated Difluorocarbene Exchange Reactions of (Bromodifluoromethyl)phosphonium Salts. I Evidence for Facile Dissociation of (Difluoromethylene)triphenylphosphorane / Burton D.J., Nae D.G., Flynn R.M., Smart B.E., Brittelli D.R. // *J. Org. Chem.* — 1983 — Vol. 48, № 20 — P. 3616–3618.
 120. Synthesis and decarboxylative Wittig reaction of difluoromethylene phosphobetaine / Zheng J., Cai J., Lin J.-H., Guo Y., Xiao J.-C. // *Chem. Commun.* — 2013 — Vol. 49, № 68 — P. 7513.
 121. Difluorocarbene transfer from a cobalt complex to an electron-deficient alkene / Goswami M., de Bruin B., Dzik W.I. // *Chem. Commun.* — 2017 — Vol. 53, № 31 — P. 4382–4385.
 122. Nucleophilic, electrophilic and homolytic reaction chemistry of transition-metal carbonyl

- trihalomethyl complexes / Richmond T.G., Crespi A.M., Shriver D.F. // *Organometallics* — 1984 — Vol. 3, № 2 — P. 314–319.
123. A simple route to difluorocarbene and perfluoroalkylidene complexes of iridium / Hughes R.P., Laritchev R.B., Yuan J., Golen J.A., Rucker A.N., Rheingold A.L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005 — Vol. 127, № 43 — P. 15020–15021.
124. The Fluoro Analogue of Wilkinson's Catalyst and Unexpected Ph-Cl Activation / Grushin V. V., Marshall W.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004 — Vol. 126, № 10 — P. 3068–3069.
125. Ruthenium-Catalyzed Olefin Cross-Metathesis with Tetrafluoroethylene and Analogous Fluoroolefins / Takahira Y., Morizawa Y. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2015 — Vol. 137, № 22 — P. 7031–7034.
126. Regioselective Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives: Domino Nickel-Catalyzed Difluorocyclopropanation/Ring-Expansion Sequence of Silyl Dienol Ethers / Aono T., Sasagawa H., Fuchibe K., Ichikawa J. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 23 — P. 5736–5739.
127. Synthetic Studies in the Field of Fluorinated Cyclopropanes / Lyon A.M., Misani F., Speer L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1956 — Vol. 78, № 1942 — P. 2801–2804.
128. Fluorinated phenylcyclopropylamines. Part 4: Effects of aryl substituents and stereochemistry on the inhibition of monoamine oxidases by 1-aryl-2-fluoro-cyclopropylamines / Ye S., Yoshida S., Fröhlich R., Haufe G., Kirk K.L. // *Bioorganic Med. Chem.* — 2005 — Vol. 13, № 7 — P. 2489–2499.
129. Mild and Efficient Synthesis of 5-(2,2-difluoro-1-phenyl Graphene Oxide as Catalyst under Ultrasonic Irradiation Conditions / Reddy S.S., Reddy B.N., Vasu P., Reddy G., Reddy G.V., Sarma L.S. // *ChemistrySelect* — 2017 — Vol. 2 — P. 356–363.
130. Synthesis, X-ray structure, and properties of fluorocyclopropane analogs of the duocarmycins incorporating the 9,9-difluoro-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopropa[c]benzo[e]indol-4-one (F2CBI) alkylation subunit / Boger D.L., Jenkins T.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1996 — Vol. 118, № 37 — P. 8860–8870.
131. Regio- and stereoselective synthesis of *gem*-difluorocyclopropanes using 4-bromo-4,4-difluorocrotonate / Taguchi T., Sasaki H., Shibuya A., Morikawa T. // *Tetrahedron Lett.* — 1994 — Vol. 35, № 6 — P. 913–916.
132. A highly diastereoselective synthesis of trans-3,4-(difluoromethano)glutamic acid / Shibuya A., Kurishita M., Ago C., Taguchi T. // *Tetrahedron* — 1996 — Vol. 52, № 1 — P. 271–278.
133. Fluorinated cyclopropanes / Taguchi T., Okada M. // *J. Fluor. Chem.* — 2000 — Vol. 105, № 2 — P. 279–283.
134. Asymmetric Synthesis of Difluorocyclopropanes / Taguchi T., Shibuya A., Sasaki H., Endo J., Morikawa T., Shirob M. // *Tetrahedron: Asymmetry* — 1994 — Vol. 5, № 8 — P. 1423–1426.
135. A New Approach to Synthesis of *gem*-Difluorocyclopropanes Substituted With Electron Withdrawing Group / Jonczyk A., Kaczmarczyk G. // *Tetrahedron Lett.* — 1996 — Vol. 37, № 23 — P. 4085–4086.
136. Ring opening of *gem*-dihalocyclopropanes: novel types of 1,4-elimination reactions / Bessard Y., Kuhlmann L., Schlosser M. // *Tetrahedron* — 1990 — Vol. 46, № 15 — P. 5230–5236.
137. Ring-Opening Diarylation of Siloxydifluorocyclopropanes by Ag(I) Catalysis: Stereoselective

- Construction of 2-Fluoroallylic Scaffold / Song X., Xu C., Du D., Zhao Z., Zhu D., Wang M. // *Org. Lett.* — 2017 — Vol. 19, № 24 — P. 6542–6545.
138. Thermal Rearrangements of gem -Difluorocyclopropanes / Dolbier W.R.J. // *Acc. Chem. Res.* — 1981 — Vol. 14, № 7 — P. 195–200.
139. Houben-Weyl, Vol. E10a / Gross U., Rudiger S. // Stuttgart: Thieme — Vol. E10a — 2000.
140. Organofluorine chemistry: principles and commercial applications / Banks R.E., Smart B.E., Tatlow J.C. // New York: Plenum Press — 1994 — P. 644
141. Einfluß von Fluorsubstituenten auf die thermische Umlagerung des Cyclopropansystems / Roth W.R., Kirmse W., Hoffmann W., Lennartz H.-W. // *Chem. Ber.* — 1982 — Vol. 115, № 7 — P. 2508–2515.
142. The biradical mechanism in small ring compound reactions / O'Neal H.E., Benson S.W. // *J. Phys. Chem.* — 1968 — Vol. 72, № 6 — P. 1866–1887.
143. Enthalpies of Formation of a Series of Fluorinated Hydrocarbons and Strain-Free Group Increments to Assess Polar and Anomeric Stabilization and Strain / Schaffer F., Verevkin S.P., Rieger H.-J., Beckhaus H.-D., Ruchardt C. // *Liebigs Ann. Recueil* — 1997 — № 7 — P. 1333–1344.
144. The Cope Rearrangement Revisited / Dupuis M., Murray C., Davidson E.R. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991 — Vol. 113, № 26 — P. 9756–9759.
145. Microwave spectrum, structure, and dipole moment of 1,1-difluorocyclopropane / Perretta A.T., Laurie V.W. // *J. Chem. Phys.* — 1975 — Vol. 62, № 6 — P. 2469–2473.
146. Thermal Isomerization of 2,2-Difluoromethylenecyclopropane / Dolbier W.R.J., Fielder T.H.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1978 — P. 5577–5578.
147. Thermal Isomerization and Fragmentation of 1,1-Difluoro-2,3-dimethylcyclopropane / Dolbier W.R.J., Enoch H.O. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1977 — Vol. 99, № 13 — P. 4532–4533.
148. Reversible Retro-Diels-Alder Reactions of Bicyclo [4.1.0] hept-2-ene Systems / Sellers S.F., Dolbier W.R., Koroniak H., Al-fekri D.M. // *J. Org. Chem* — 1984 — Vol. 49, № 5 — P. 1033–1036.
149. Cheletropic Reactions of Fluorocarbenes with Norbornadienes / Jefford C.W., Mareda J., Gehret J.C.E., Kabengele n. T., Graham W.D., Burger U. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1976 — Vol. 98, № 9 — P. 2585–2593.
150. Thermal Rearrangement of 1,1-Difluorospirpentane / Dolbier W.R.J., Sellers S.F., Al-Sader B.H., Elsheimer S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1981 — № 103 — P. 717–718.
151. Substituent Effects on the Geometries and Energies of Cyclopropanes and the Corresponding 2-Propyl Derivatives / Clark T., Spitznagel G.W., Klose R., von Ragué Schleyer P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1984 — Vol. 106, № 16 — P. 4412–4419.
152. Effect of Successive Fluorination on the Structure of Cyclopropane / Boggs J.E., Fan K. // *Acta Chem. Scand.* — 1988 — Vol. A 42 — P. 595–602.
153. Landolt–Börnstein, Structure Data of Free Polyatomic Molecules / Calloman J.M., Hirota E., Kuchitsu K., Lafferty W.J., Maki A.G., Pote C.S. // Berlin: Springer- Verlag — 1976 — Vol. II — P. 1-7285

154. Thermal [1,3] Sigmatropic Rearrangements of 2,2-Difluoro-1-vinylcyclopropanes / Dolbier W.R., Sellers S.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1982 — Vol. 104, № 9 — P. 2494–2497.
155. Ab Initio Calculations on the Stereomutation of 1, 1-Difluorocyclopropane. Prediction of a Substantial Preference for Coupled Disrotation of the Methylene Groups / Getty S.J., Hrovat D.A., Borden W.T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1994 — Vol. 116, № 4 — P. 1521–1527.
156. Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes / Thankachan A.P., Sindhu K.S., Krishnan K.K., Anilkumar G. // *Org. Biomol. Chem.* — 2015 — Vol. 13, № 33 — P. 8780–8802.
157. Ab initio calculations of the potential surface for rearrangement of 2,2,3,3-tetrafluoromethylenecyclopropane to 1-(difluoromethylene)-2,2-difluorocyclopropane. / Wei H., Hrovat D.A., Borden W.T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2006 — Vol. 128, № 51 — P. 16676–16683.
158. Arylpyrrolo[2,3-c]pyridinones as bromodomain inhibitors and their preparation / By Fidanze S.D., Hasvold L.A., Liu D., McDaniel K.F., Pratt J., Schrimpf M., Sheppard G.S., Wang L., Li B.: pat. WO 2017177955 A1 USA // US — 2017.
159. Preparation of pyridinone and pyridazinone derivatives for the treatment of inflammatory diseases, diabetes, obesity, cancer, and AIDS / Hubbard R.D., Wang L., Park C.H., Sun C., Mcdaniel K.F., Pratt J.K., Soltwedel T.N., Wendt M.D., Holms J.H., Liu D.: pat. 20130331382 A1 USA// US — 2013.
160. Heteroarylbenzimidazole compounds as TBK1 low ATP kinase inhibitors and their preparation / Schulze V., Heinrich T., Prinz F., Lefranc J., Schroeder J., Mengel A., Bone W., Balint J., Wengner A., Eis K. et al: pat. WO 2017102091 A1 USA// US — 2017.
161. Preparation of substituted phenylpiperazine compounds or their salts and pesticides using them / Suzuki J., Tajino H., Okamura D., Gushikawa T., Onoe S., Hiramatsu M.: pat. JP 2015036377 A USA// Japan — 2015.
162. Reactivity and regiochemical behavior in the solvolysis reactions of (2,2-difluorocyclopropyl)methyl tosylates / Battiste M.A., Tian F., Baker J.M., Bautista O., Villalobos J., Jr W.R.D. // *J. Fluor. Chem.* — 2003 — Vol. 119 — P. 39–51.
163. Synthesis of novel difluoro-cyclopropyl guanine nucleosides and their phosphonate analogues as potent antiviral agents / Li H., Yoo J.C., Kim E., Hong J.H. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* — 2011 — Vol. 30, № 11 — P. 945–960.
164. Synthesis of (+)-(R)-1-Amino-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylic Acid through Lipase-Catalyzed Asymmetric Acetylation. / Kirihara M., Takuwa T., Kawasaki M., Kakuda H., Hirokami S., Takahata H. // *Chem. Lett.* — 1999 — Vol. 28, № 5 — P. 405–406.
165. Efficient Synthesis of Enantiopure 1,2-Bis(hydroxymethyl)-3,3-difluorocyclopropane Derivatives through Lipase-Catalyzed Reaction. / Itoh T., Mitsukura K., Furutani M. // *Chem. Lett.* — 1998 — № 9 — P. 903–904.
166. Synthesis of optically active bisdifluorocyclopropanes through a chemo-enzymatic reaction strategy / Mitsukura K., Korekiyo S., Itoh T. // *Tetrahedron Lett.* — 1999 — Vol. 40, № 31 — P. 5739–5742.
167. Experimental study of the stereomutation of 1,1-difluoro-2-ethyl-3-methylcyclopropan confirms the predicted preference for disrotatory ring opening and closure / Tian F., Lewis S.B., Barberger M.D., Dolbier J., Borden W.T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998 — Vol. 120, № 24 — P.

- 6187–6188.
168. Synthesis of high enantiomeric purity *gem*-dihalocyclopropane derivatives from biotransformations of nitriles and amides / Wang M.X., Feng G.Q., Zheng Q.Y. // *Tetrahedron Asymmetry* — 2004 — Vol. 15, № 2 — P. 347–354.
 169. Preparation of oxazolobenzimidazole derivatives as potentiators of metabotropic glutamate receptors / Brnardic E.J., Converso A., Fraley M.E., Garbaccio R.M., Huang S.Y.: pat. WO 2009140163 A1 USACAPLUS // US — 2009.
 170. Synthesis of bis- and oligo-*gem*-difluorocyclopropanes using the olefin metathesis reaction / Itoh T., Mitsukura K., Ishida N., Uneyama K. // *Org. Lett.* — 2000 — Vol. 2, № 10 — P. 1431–1434.
 171. Inhibition of The Mammalian β -Lactamase Renal Dipeptidase (dehydropeptidase-I) By (Z)-2-(Acylamino)-3-substituted-propenoic Acids / Graham D.W., Ashton W.T., Barash L., Brown J.E., Brown R.D., Canning L.F., Chen A., Springer J.P., Rogers E.F. // *J. Med. Chem.* — 1987 — Vol. 30, № 6 — P. 1074–1090.
 172. Fluorinated Cyclopropanecarboxylic Acids and Their Derivatives / Gassen K.R., Baasner B. // *J. Fluor. Chem.* — 1990 — Vol. 49, № 1 — P. 127–139.
 173. Studies on Organic Fluorine Compounds. XL. Ring-Opening Reactions of *gem*-Difluorocyclopropyl Carbinols / Kobayashi Y., Morikawa T., Taguchi T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983 — Vol. 31, № 8 — P. 2616–2622.
 174. A computational triage approach to the synthesis of novel difluorocyclopentenes and fluorinated cycloheptadienes using thermal rearrangements / Orr D., Percy J.M., Harrison Z.Z.A., Orr D., Harrison Z.Z.A. // *Chem. Sci.* — 2016 — Vol. 7, № 10 — P. 6369–6380.
 175. Stereoselective Ring-Opening of *gem*-Difluorocyclopropanes: An Entry to Stereo-defined (E, E)- and (E, Z)-Conjugated Fluorodienes / Specklin S., Fenneteau J., Subramanian P., Cossy J. // *Chem. - A Eur. J.* — 2018 — Vol. 24, № 2 — P. 332–336.
 176. Use of Cyclopropanes and Their Derivatives in Organic Synthesis / Wong H.N.C., Hon M.Y., Tse C.W., Yip Y.C., Tanko J., Hudlicky T. // *Chem. Rev.* — 1989 — Vol. 89, № 1 — P. 165–198.
 177. Inactivation of S-adenosylhomocysteine hydrolase with haloethyl and dihalocyclopropyl esters derived from homoadenosine-6'-carboxylic acid / Guillerm G., Muzard M., Glapski C. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* — 2004 — Vol. 14, № 23 — P. 5799–5802.
 178. Copper-catalyzed ligand free ring-opening amination of *gem*-fluorohalocyclopropanes – An efficient route toward 2-fluoroallylamines / Novikov M.A., Ibatov Y.A., Volchkov N. V., Lipkind M.B., Semenov S.E., Nefedov O.M. // *J. Fluor. Chem.* — 2017 — Vol. 194 — P. 58–72.
 179. Modern fluoroorganic chemistry : synthesis, reactivity, applications / Kirsch P. // Wiley-VCH: Stuttgart — 2013 — P. 1-308
 180. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology / Yamazaki T., Taguchi T., Ojima I. // Blackwell Publishing: Oxford — 2009 — P. 1-46
 181. Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine / Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. // Weinheim: WILEY-VCH — 2008 — P. 1-365

182. Discovery of R-142086 as a Factor Xa (FXa) Inhibitor: Syntheses and Structure–Activity Relationships of Cinnamyl Derivatives / Noguchi T., Tanaka N., Nishimata T., Goto R., Hayakawa M., Sugidachi A., Ogawa T., Niitsu Y., Asai F., Ishizuka T., Fujimoto K. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. — 2009 — Vol. 57, № 1 — P. 22–33.
183. Fluoroalkene modification of mercaptoacetamide-based histone deacetylase inhibitors / Osada S., Sano S., Ueyama M., Chuman Y., Kodama H., Sakaguchi K. // *Bioorganic Med. Chem.* — 2010 — Vol. 18, № 2 — P. 605–611.
184. Peptide bond mimicry by (E)-alkene and (Z)-fluoroalkene peptide isosteres: Synthesis and bioevaluation of α -helical anti-HIV peptide analogues / Oishi S., Kamitani H., Kodera Y., Watanabe K., Kobayashi K., Narumi T., Tomita K., Ohno H., Naito T., Kodama E., Matsuoka M., Fujii N. // *Org. Biomol. Chem.* — 2009 — Vol. 7, № 14 — P. 2872–2877.
185. Synthesis and biological evaluation of selective CXCR4 antagonists containing alkene dipeptide isosteres / Narumi T., Hayashi R., Tomita K., Kobayashi K., Tanahara N., Ohno H., Naito T., Kodama E., Matsuoka M., Oishi S., Fujii N. // *Org. Biomol. Chem.* — 2010 — Vol. 8, № 3 — P. 616–621.
186. Fluorinated organic materials for electronic and optoelectronic applications: The role of the fluorine atom / Babudri F., Farinola G.M., Naso F., Ragni R. // *Chem. Comm.* — 2007 — Vol. 0, № 10 — P. 1003–1022.
187. Synthesis of poly(arylenevinylene)s with fluorinated vinylene units / Babudri F., Cardone A., Farinola G.M., Martinelli C., Mendichi R., Naso F., Striccoli M. // *European J. Org. Chem.* — 2008 — Vol. 2008, № 11 — P. 1977–1982.
188. A novel diastereoselective synthesis of (Z)-fluoroalkenes via a Nozaki-Hiyama-Kishi-type reaction / Dutheil G., Lei X., Pannecoucke X., Quirion J.C. // *J. Org. Chem.* — 2005 — Vol. 70, № 5 — P. 1911–1914.
189. Asymmetric epoxidation of fluoroolefins by chiral dioxirane. Fluorine effect on enantioselectivity / Wong O.A., Shi Y. // *J. Org. Chem.* — 2009 — Vol. 74, № 21 — P. 8377–8380.
190. New organofluorine building blocks: inhibition of the malarial aspartic proteases plasmepsin II and IV by alicyclic α,α -difluoroketone hydrates / Föh C., Hardegger L.A., Baitsch L., Schweizer W.B., Meyer S., Bur D., Diederich F. // *Org. Biomol. Chem.* — 2009 — Vol. 7, № 19 — P. 3947.
191. Synthesis of 10-halogenated clavulone derivatives. / IGUCHI K., KANETA S., TSUNE C., YAMADA Y. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. — 1989 — Vol. 37, № 5 — P. 1173–1175.
192. Regioselective Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives: Ring Construction Strategy Using Transition-Metal-Difluorocarbene Complexes and Free Difluorocarbene / Fuchibe K., Takayama R., Aono T., Hu J., Hidano T., Sasagawa H., Fujiwara M., Miyazaki S., Nadano R., Ichikawa J. // *Synth.* — 2018 — Vol. 50, № 3 — P. 514–528.
193. The mechanism of isomerization of cyclopropanes / Crawford R.J., Lync T.R. // *Can. J. Chem.* — 1968 — Vol. 46, № 10 — P. 1457–1458.
194. Stereomutation of Cyclopropane Revisited, An ab Initio Investigation of the Potential Surface and Calculation of Secondary Isotope Effects / Getty S.J., Borden W.T., Davidson E.R. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992 — Vol. 114, № 6 — P. 2085–2093.

195. Radikal-Stabilisierungsenergie - das MMEVBH-Kraftfeld / Roth W.R., Staemmler V., Neumann M., Schmuck C. // *Liebigs Ann.* — 1995 — P. 1061–1118.
196. Catch and Release: Orbital Symmetry Guided Reaction Dynamics from a Freed “tension Trapped Transition State” / Wang J., Ong M.T., Kouznetsova T.B., Lenhardt J.M., Martínez T.J., Craig S.L. // *J. Org. Chem.* — 2015 — Vol. 80, № 23 — P. 11773–11778.
197. Force-Induced Catastrophes on Energy Landscapes: Mechanochemical Manipulation of Downhill and Uphill Bifurcations Explains the Ring-Opening Selectivity of Cyclopropanes / Wollenhaupt M., Schran C., Krupička M., Marx D. // *ChemPhysChem* — 2018 — Vol. 19, № 7 — P. 837–847.
198. Bifurcations on potential energy surfaces of organic reactions / Ess D.H., Wheeler S.E., Iafe R.G., Xu L., Çelebi-Ölçüm N., Houk K.N. // *Angew. Chemie - Int. Ed.* — 2008 — Vol. 47, № 40 — P. 7592–7601.
199. Thermal rearrangement of 2,2-difluorovinylcyclopropane. A concerted pathway? / Dolbier W.R., Al-Sader B.H., Sellers S.F., Koroniak H. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1981 — Vol. 103, № 8 — P. 2138–2139.
200. The vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement: A prototype thermal rearrangement involving competing diradical concerted and stepwise mechanisms / Houk K.N., Nendel M., Wiest O., Storer J.W. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997 — Vol. 119, № 43 — P. 10545–10546.
201. The Thermal Unimolecular Isomerisation of Vinylcyclopropane to Cyclopentene / Flowers M.C., Frey H.M. // *J. Chem. Soc.* — 1961 — Vol. 0 — P. 3547–3548.
202. Thermal isomerizations of cis- and trans-2,2-difluoro-3-methyl-1-vinylcyclopropane / Dolbier W.R., Sellers S.F. // *J. Org. Chem.* — 1982 — Vol. 47, № 1 — P. 1–4.
203. Evaluating the thermal vinylcyclopropane rearrangement (VCPR) as a practical method for the synthesis of difluorinated cyclopentenenes: Experimental and computational studies of rearrangement stereospecificity / Orr D., Percy J.M., Tuttle T., Kennedy A.R., Harrison Z.A. // *Chem. - A Eur. J.* — 2014 — Vol. 20, № 44 — P. 14305–14316.
204. Fluoro-Analoga von Cycloheptadien-Pheromonen mariner Braunalgen: ungewöhnlich leicht verlaufende [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines *trans*-di(alkenyl)-substituierten geminalen Difluorocyclopropanes / Erbes P., Boland W. // *Helv. Chim. Acta* — 1992 — Vol. 75, № 3 — P. 766–772.
205. Me₃SiCF₂Br-Self-Assisted Domino Reaction: Catalytic Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanones from Methylvinylketones / Chang J., Xu C., Gao J., Gao F., Zhu D., Wang M. // *Org. Lett.* — 2017 — Vol. 19 — P. 1850–1853.
206. Transformations based on ring-opening of *gem*-difluorocyclopropanes / Song X., Xu C., Wang M. // *Tetrahedron Lett.* — 2017 — Vol. 58, № 19 — P. 1806–1816.
207. Free-Radical Clocks / Griller D., Ingold K.U. // *Acc. Chem. Res.* — 1980 — Vol. 13, № 9 — P. 317–323.
208. Competition Methods and Scales for Alkyl Radical Reaction Kinetics / Newcomb M. // *Tetrahedron* — 1993 — Vol. 49, № 6 — P. 1151–1176.
209. Hypersensitive radical Probes and the mechanisms of cytochrome P450-catalyzed hydroxylation reactions / Newcomb M., Toy P.H. // *Acc. Chem. Res.* — 2000 — Vol. 33, № 7 — P. 449–455.

210. Picosecond Radical Kinetics. Fast Ring Openings of Constrained, Aryl-Substituted Cyclopropylcarbinyl Radicals / Martin-Esker A.A., Johnson C.C., Horner J.H., Newcomb M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1994 — Vol. 116, № 20 — P. 9174–9181.
211. The chemistry of cyclopropylmethyl and related radicals / Nonhebel D.C. // *Chem. Soc. Rev.* — 1993 — Vol. 22, № 5 — P. 347–359.
212. Rate constant for the ring opening of the 2, 2-difluorocyclopropylcarbinyl radical / Tian F., Dolbier W. // *Org. Lett.* — 2000 — Vol. 2, № 6 — P. 835–837.
213. Catalytic C–F bond activation of geminal difluorocyclopropanes by nickel(I) complexes via a radical mechanism / Wenz J., Rettenmeier C.A., Wadepohl H., Gade L.H. // *Chem. Commun.* — 2016 — Vol. 52, № 1 — P. 202–205.
214. Metal-free synthesis of α,α -difluorocyclopentanone derivatives via regioselective difluorocyclopropanation/VCP rearrangement of silyl dienol ethers / Takayama R., Fuchibe K., Ichikawa J. // *Arkivoc* — 2017 — Vol. 2018, № 2 — P. 72–80.
215. Synthesis and radical polymerization of 1,1-difluoro-2-vinylcyclopropane: A reexamination and structural reassignment / Feast W.J., Gimeno M., Kenwright A.M. // *Macromolecules* — 2006 — Vol. 39, № 12 — P. 4076–4080.
216. Density functional theory calculations of the effect of fluorine substitution on the kinetics of cyclopropylcarbinyl radical ring openings / Tian F., Bartberger M.D., Dolbier W.R. // *J. Org. Chem.* — 1999 — Vol. 64, № 2 — P. 540–546.
217. 1,3-dipolar cycloaddition of difluoro(methylene)cyclopropanes with nitrones: Efficient synthesis of 3,3-difluorinated tetrahydropyridinols / Hang X.C., Chen Q.Y., Xiao J.C. // *Synlett* — 2008 — № 13 — P. 1989–1992.
218. Ionic liquid, surrogate hydrogen bromide reagent for ring opening of cyclopropyl ketones / Xu W., Dolbier W.R., Salazar J. // *J. Org. Chem.* — 2008 — Vol. 73, № 9 — P. 3535–3538.
219. Magnesium iodide promoted defluorinative reactions of 2,2-difluorocyclopropyl aryl ketones with aryl imines: A new, general synthesis of 2-alkylideneazetidines / Xu W., Ghiviriga I., Chen Q.-Y., Dolbier W.R. // *J. Fluor. Chem.* — 2010 — Vol. 131, № 9 — P. 958–963.
220. Chemistry of Difluorocyclopropyl Acetates. Application of Difluorocarbene Chemistry to Homologation Reactions / Crabbé P., Cervantes A., Cruz A., Galeazzi E., Iriarte J., Velarde E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1973 — Vol. 95, № 20 — P. 6655–6665.
221. Studies on organic fluorine compounds. XXX. Ring opening reaction of acetoxydifluorocyclopropanes with various nucleophiles. / Kobayashi Y., Taguchi T., Mamada M., Shimizu H., Murohashi H. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. — 1979 — Vol. 27 — P. 3123–3129.
222. Fatty acids containing photoactivable carbene precursors. Synthesis and photochemical properties of 3,3-bis(1,1-difluorohexyl)diazirine and 3-(1,1-difluorooctyl)-3H-diazirine / Erni B., Khorana H.G. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1980 — Vol. 102, № 11 — P. 3888–3896.
223. Catalytic Domino Reaction of Ketones/Aldehydes with $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ for the Synthesis of α -Fluoroenones/ α -Fluoroenals / Song X., Chang J., Zhu D., Li J., Xu C., Liu Q., Wang M. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 7 — P. 1712–1715.
224. A direct catalytic ring expansion approach to o-fluoronaphthols and o/p-fluorophenols from indanones and 2-cyclopentenones / Chang J., Song X., Huang W., Zhu D., Wang M. // *Chem.*

- Commun. — 2015 — Vol. 51, № 84 — P. 15362–15365.
225. Regioselective Synthesis of α -Fluorinated Cyclopentenones by Organocatalytic Difluorocyclopropanation and Fluorine-Directed and Fluorine-Activated Nazarov Cyclization / Fuchibe K., Takayama R., Yokoyama T., Ichikawa J. // Chem. - A Eur. J. — 2017 — Vol. 23, № 12 — P. 2831–2838.
 226. Studies of 1-Amino-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylic Acid: Mechanism of Decomposition and Inhibition of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid Deaminase / Liu C.H., Wang S.A., Ruszczycky M.W., Chen H., Li K., Murakami K., Liu H.W. // Org. Lett. — 2015 — Vol. 17, № 13 — P. 3342–3345.
 227. Ring-Opening Reactions of Difluoro(methylene)cyclopropanes with Halogens and Amines / Hang X.-C., Chen Q.-Y., Xiao J.-C. // J. Org. Chem. — 2008 — Vol. 73, № 21 — P. 8598–8600.
 228. Controlled Ring-Opening of Siloxydifluorocyclopropanes for Carbocyclization: Synthesis of Difluorocyclopentenones / Song X., Tian S., Zhao Z., Zhu D., Wang M. // Org. Lett. — 2016 — Vol. 18, № 14 — P. 3414–3417.
 229. Difluorohomologation of Ketones / Kosobokov M.D., Levin V. V., Struchkova M.I., Dilman A.D. // Org. Lett. — 2015 — Vol. 17, № 3 — P. 760–763.
 230. A novel approach of cycloaddition of difluorocarbene to α , β -unsaturated aldehydes and ketones: synthesis of gem-difluorocyclopropyl ketones and 2-fluorofurans / Xu W., Chen Q. // Org. Biomol. Chem. — 2003 — Vol. 1 — P. 1151–1156.
 231. Catalytic 1,3-Difunctionalization via Oxidative C-C Bond Activation / Banik S.M., Mennie K.M., Jacobsen E.N. // J. Am. Chem. Soc. — 2017 — Vol. 139, № 27 — P. 9152–9155.
 232. Solvolytic reactivity of α -trifluoromethylcarbinyl sulfonates. Correlation of rate retardation by electron-withdrawing substituents and solvent participation in tertiary substrates / Koshy K.M., Tidwell T.T. // J. Am. Chem. Soc. — 1980 — Vol. 102, № 3 — P. 1216–1218.
 233. Gas-phase ion chemistry of fluoromethanes by ion cyclotron resonance spectroscopy. New techniques for the determination of carbonium ion stabilities / Blint R.J., McMahon T.B., Beauchamp J.L. // J. Am. Chem. Soc. — 1974 — Vol. 96, № 5 — P. 1269–1278.
 234. A novel reaction of *gem*-difluorocyclopropyl ketones with nitriles leading to 2-fluoropyrroles / Yang T.-P., Lin J.-H., Chen Q.-Y., Xiao J.-C. // Chem. Commun. — 2013 — Vol. 49, № 84 — P. 9833.
 235. Friedel-Crafts reactions of 2,2-difluorocyclopropanecarbonyl chloride: Unexpected ring-opening chemistry / Dolbier W.R., Cornett E., Martinez H., Xu W. // J. Org. Chem. — 2011 — Vol. 76, № 9 — P. 3450–3456.
 236. Fluoro Ketone Inhibitors of Hydrolytic Enzymes / Gelb M.H., Svaren J.P., Abeles R.H. // Biochemistry — 1985 — Vol. 24, № 8 — P. 1813–1817.
 237. Inhibition and catalytic mechanism of HIV-1 aspartic protease / Silva A.M., Cachau R.E., Sham H.L., Erickson J.W. // J. Mol. Biol. — 1996 — Vol. 255, № 2 — P. 321–340.
 238. Difluoromethyleneketone retroamide, a versatile concept of inactivation of proteolytic enzymes / Schirlin D., Baltzer S., Altenburger J.M., Tarnus C., Remy J.M. // Tetrahedron — 1996 — Vol. 52, № 1 — P. 305–318.

239. Evaluation of Difluoromethyl Ketones as Agonists of the γ -Aminobutyric Acid Type B (GABA B) Receptor / Han C., Salyer A.E., Kim E.H., Jiang X., Jarrard R.E., Powers M.S., Kirchhoff A.M., Salvador T.K., Chester J.A., Hockerman G.H., Colby D.A. // *J. Med. Chem.* — 2013 — Vol. 56, № 6 — P. 2456–2465.
240. Clinical pharmacology of lubiprostone, a chloride channel activator in defecation disorders. / Ginzburg R., Ambizas E.M. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2008 — Vol. 4, № 8 — P. 1091–1097.
241. Second-Generation Difluorinated Cyclooctynes for Copper-Free Click Chemistry / Codelli J. a, Baskin J.M., Agard N.J., Bertozzi C.R. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2008 — Vol. 130, № 17 — P. 11486–11493.
242. Influence of the difluoromethylene group (CF₂) on the conformation and properties of selected organic compounds / O'Hagan D., Wang Y., Skibinski M., Slawin A.M.Z. // *Pure Appl. Chem.* — 2012 — Vol. 84, № 7 — P. 1587–1595.
243. Ligand-controlled regiodivergent palladium-catalyzed decarboxylative allylation reaction to access α,α -difluoroketones / Yang M.H., Orsi D.L., Altman R.A. // *Angew. Chemie - Int. Ed.* — 2015 — Vol. 54, № 8 — P. 2361–2365.
244. Pd-Catalyzed α -Arylation of α,α -Difluoroketones with Aryl Bromides and Chlorides. A Route to Difluoromethylarenes / Ge S., Cha W., Hartwig J.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2014 — Vol. 136 — P. 4149–4152.
245. Palladium catalyzed direct α -arylation of α,α -difluoroketones with aryl bromides / Guo C., Wang R.W., Qing F.L. // *J. Fluor. Chem.* — 2012 — Vol. 143 — P. 135–142.
246. Cleavage of Carbon-Carbon Bonds through the Mild Release of Trifluoroacetate: Generation of r,r-Difluoroenolates for Aldol Reactions / Han C., Kim E.H., Colby D.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2011 — Vol. 133 — P. 5802–5805.
247. Effect of fluorine on palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl bromides with trifluoromethyl aryl ketones via difluoroenol silyl or monofluoroenol silyl ethers. / Guo Y., Shreeve J.M. // *Chem. Commun.* — 2007 — Vol. 1, № 34 — P. 3583–3585.
248. A review of Mg metal-promoted C - F bond activation; a reliable synthetic approach to difluorinated organic compounds / Uneyama K., Amii H. // *J. Fluor. Chem.* — 2002 — Vol. 114, № 2 — P. 127–131.
249. A general route to α,α -difluoroketones / Qiu Z.M., Burton D.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1993 — Vol. 34, № 20 — P. 3239–3242.
250. Reactions of Enamines with Selectfluor : A Straightforward Route to Difluorinated Carbonyl Compounds / Peng W., Shreeve J.M. // *J. Org. Chem* — 2005 — Vol. 70, № 14 — P. 5760–5763.
251. Efficient synthesis of α,α -difluoro ketones using selectfluor F-TEDA-BF₄ / Pravst I., Zupan M., Stavber S. // *Synthesis (Stuttg.)* — 2005 — № 18 — P. 3140–3146.
252. Selective mono- and difluorination of enolates / Differding E., Rüegg G.M., Lang R.W. // *Tetrahedron Lett.* — 1991 — Vol. 32, № 15 — P. 1779–1782.
253. Effective Synthesis of α,α -Difluoro Ketones Using ACCUFLUOR-NFTh Fluorinating Reagent / Stavber S., Zupan M. // *Synlett* — 1996 — Vol. 1996, № 07 — P. 693–694.

254. Highly controlled ring-opening of siloxydifluorocyclopropanes: A versatile route to cyclic fluoroketones / Kageshima Y., Suzuki C., Oshiro K., Amii H. // *Synlett* — 2015 — Vol. 26, № 1 — P. 63–66.
255. The Chemistry of Cyclopropanols / Kulinkovich O.G. // *Chem. Rev.* — 2003 — Vol. 103 — P. 2597–2632.
256. The Chemistry of Cyclopropanols / DePuy C.H. // *Acc. Chem. Res.* — 1968 — Vol. 1, № 2 — P. 33–41.
257. A Scalable Synthesis of (R,R)-2,6-Dimethyldihydro-2H-pyran-4(3H)-one / Young I.S., Haley M.W., Tam A., Tymonko S.A., Xu Z., Hanson R.L., Goswami A. // *Org. Process Res. Dev.* — 2015 — Vol. 19, № 10 — P. 1360–1368.
258. A convenient approach to the synthesis of 2-(2-aminoethyl)pyrroles and their heterocyclization into hydrogenated pyrrolopyridines and related pyrroloindolizines / Raiman M. V., Pukin A. V., Tyvorskii V.I., De Kimpe N., Kulinkovich O.G. // *Tetrahedron* — 2003 — Vol. 59, № 28 — P. 5265–5272.
259. Synthesis of bis-tetrahydrofuran subunit of (-)-neopallavicinin / Markovič M., Ďuranová M., Kooš P., Szolcsányi P., Gracza T. // *Tetrahedron* — 2013 — Vol. 69, № 21 — P. 4185–4189.
260. Chemistry of Cyclopropanols. VI. Cleavage by Electrophilic Halogen / DePuy C.H., Arney W.C.J., Gibson D.H. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1968 — Vol. 90, № 7 — P. 1830–1840.
261. Synthese von α -Fluoracrylsäure und Derivaten / Gassen K.R., Bielefeldt D., Marhold A., Andres P. // *J. Fluor. Chem.* — 1991 — Vol. 55, № 2 — P. 149–162.
262. New and Efficient Syntheses of α -Iodo- α,α -Difluoro- and β -Iodo- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorocarboxylic Acid Derivatives as Useful Building Blocks for Making Functional Fluoro Compounds / Hung M., Long L., Yang Z. // *J. Org. Chem.* — 2004 — Vol. 69 — P. 198–201.
263. Preparation of highly fluorinated cyclopropanes and ring-opening reactions with halogens / Yang Z.Y. // *J. Org. Chem.* — 2003 — Vol. 68, № 11 — P. 4410–4416.
264. Application of carbene reactive intermediates in organic synthesis III. Reaction of difluorocarbene with trimethylsilyl enol ethers Reactive intermediates / Shi-Hui W.U., Qing Y.U. // *Acta Chim. Sin.* — 1989 — Vol. 7, № 3 — P. 253–257.
265. Copper-Catalyzed Allylation of α,α -Difluoro-Substituted Organozinc Reagents / Zemtsov A.A., Kondratyev N.S., Levin V. V., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *J. Org. Chem.* — 2014 — Vol. 79, № 2 — P. 818–822.
266. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents / Levin V. V., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *Org. Lett.* — 2013 — Vol. 15, № 4 — P. 917–919.
267. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and fluoroalkylation reactions / Kosobokov M.D., Dilman A.D., Levin V. V., Struchkova M.I. // *J. Org. Chem.* — 2012 — Vol. 77, № 13 — P. 5850–5855.
268. Nucleophilic bromo- and iododifluoromethylation of aldehydes / Kosobokov M.D., Levin V. V., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *Org. Lett.* — 2014 — Vol. 16, № 14 — P. 3784–3787.
269. Geminal silicon/zinc reagent as an equivalent of difluoromethylene bis-carbanion / Kosobokov M.D., Levin V. V., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Dilman A.D. // *Org. Lett.* — 2014 — Vol. 16, № 5 — P. 1438–1441.

270. Synthesis of gem -difluorinated nitroso compounds / Smirnov V.O., Struchkova M.I., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A., Dilman A.D. // *J. Org. Chem.* — 2014 — Vol. 79, № 23 — P. 11819–11823.
271. Complexes of Bromine with Hexamethylphosphoric Triamide (HMPA) and with its Polymeric Analogue Poly-HMPA / Ozari Y., Jagur-Grodzinski J. // *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* — 1973 — P. 474–477.
272. Reaction of imines with N-iodosuccinimide (NIS): Unexpected formation of stable 1 : 1 complexes / Castellote I., Morón M., Burgos C., Alvarez-Builla J., Martin A., Gómez-Sal P., Vaquero J.J. // *Chem. Commun.* — 2007 — № 12 — P. 1281–1283.
273. Interaction between amines and N-haloimides: A new motif for unprecedentedly short Br···N and I···N halogen bonds / Raatikainen K., Rissanen K. // *CrystEngComm* — 2011 — Vol. 13, № 23 — P. 6972–6977.
274. A New Practical Synthesis of Silyl Enol Ethers. Part I. From Simple Aldehydes and Ketones. / Cazeau P., Duboudin F., Moulines F., Babot O., Dunogues J., P. Cazeau F. Moulines, O. Babot and J. Dunogues F.D. // *Tetrahedron* — 1987 — Vol. 43, № 9 — P. 2075–2088.
275. Trialkylsilyl Perfluoroalkanesulfonates: Highly Reactive Silylating Agents and Lewis Acids in Organic Synthesis / Emde H., Domsch D., Feger H., Frick U., Götz A., Hergott H.H., Hofmann K., Kober W., Krägeloh K., Oesterle T., Steppan W., West W., Simchen G. // *Synthesis (Stuttg)*. — 1982 — Vol. 1982, № 01 — P. 1–26.
276. Fluorinated heterocyclic compounds: synthesis, chemistry and applications / Petrov V.A. // Hoboken: John Wiley & Sons — 2009 — 1-533 p.
277. Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 1 / Nenajdenko V. // ed. Nenajdenko V., Springer — 2014 — P. 1-1157
278. Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2 / Nenajdenko V. // ed. Nenajdenko V., Springer — 2014 — P. 1-760
279. Oxetanes as versatile elements in drug discovery and synthesis / Burkhard J.A., Wuitschik G., Rogers-Evans M., Müller K., Carreira E.M. // *Angew. Chemie - Int. Ed.* — 2010 — Vol. 49, № 48 — P. 9052–9067.
280. Nitrile Oxides, Nitromes, and Nitronates in organic synthesis / Feuer H. // John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey — 2008 — P. 1-753
281. Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products / Denmark J. J. // United Kingdom: Wiley: Chichester — 2002 — P. 1-940
282. Six-membered cyclic nitronates in the stereoselective synthesis of natural and bioactive compounds / Sukhorukov A.Y., Dilman A.D., Ioffe S.L. // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 2012 — Vol. 48, № 1 — P. 49–54.
283. Chemistry of six-membered cyclic oxime ethers. application in the synthesis of bioactive compounds / Sukhorukov A.Y., Ioffe S.L. // *Chem. Rev.* — 2011 — Vol. 111, № 8 — P. 5004–5041.
284. Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes / Denmark S.E., Thorarensen A. // *Chem. Rev.* — 1996 — Vol. 96 — P. 137–165.
285. 2-Silyloxy-1,2-oxazines, a New Type of Acetals of Conjugated Nitroso Alkenes / Tishkov

- A.A., Lesiv A. V, Khomutova Y.A., Strelenko Y.A., Nesterov I.D., Antipin M.Y., Ioffe S.L., Denmark S.E., Cheme S. // *J. Org. Chem.* — 2003 — Vol. 68 — P. 9477–9480.
286. Synthesis and reactions of 3-halomethyl-substituted oxazine N-oxides / Mikhaylov A.A., Dilman A.D., Kunetsky R.A., Khomutova Y.A., Struchkova M.I., Korlyukov A.A., Ioffe S.L., Tartakovsky V.A. // *Tetrahedron Lett.* — 2010 — Vol. 51, № 7 — P. 1038–1040.
287. New C-C coupling reaction of cyclic nitronates with carbon nucleophiles. Umpolung of the conventional reactivity of nitronates / Smirnov V.O., Ioffe S.L., Tishkov A.A., Khomutova Y.A., Nesterov I.D., Antipin M.Y., Smit W.A., Tartakovsky V.A. // *J. Org. Chem.* — 2004 — Vol. 69, № 24 — P. 8485–8488.
288. Tandem double intramolecular [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes: construction of the pentacyclic core structure of daphnilactone B / Denmark S.E., Baiazitov R.Y., Nguyen S.T. // *Tetrahedron* — 2009 — Vol. 65, № 33 — P. 6535–6548.
289. Tandem double-intramolecular [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes. Studies toward a total synthesis of daphnilactone B: Piperidine ring construction / Denmark S.E., Baiazitov R.Y. // *J. Org. Chem.* — 2006 — Vol. 71, № 2 — P. 593–605.
290. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 3. Synthesis of (+)-, (-)-, and (±)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one via Reductive Domino Transformations of 3-β-Carbomethoxyethyl-Substituted Six-Membered Cyclic Nitronates / Sukhorukov A.Y., Boyko Y.D., Nelyubina Y. V, Gerard S., Ioffe S.L., Tartakovsky V.A. // *J. Org. Chem.* — 2012 — Vol. 77 — P. 5465–5469.
291. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of α-nitroso-oxime derivatives from nitronates / Naumovich Y.A., Buckland V.E., Sen'ko D.A., Nelyubina Y. V, Khoroshutina Y.A., Sukhorukov A.Y., Ioffe S.L. // *Org. Biomol. Chem.* — 2016 — Vol. 14, № 16 — P. 3963–3974.
292. Tandem Pd-catalyzed C-C coupling/recyclization of 2-(2-bromoaryl)cyclopropane-1,1-dicarboxylates with primary nitro alkanes / Mikhaylov A.A., Dilman A.D., Novikov R.A., Khoroshutina Y.A., Struchkova M.I., Arkhipov D.E., Nelyubina Y. V., Tabolin A.A., Ioffe S.L. // *Tetrahedron Lett.* — 2016 — Vol. 57, № 1 — P. 11–14.
293. Stereoselective Synthesis of Spirocyclic Nitronates by SnCl₄-promoted Reaction of Nitroalkenes with C-2 Substituted 4-methylidene-1,3-dioxolane / Mikhaylov A.A., Zhmurov P.A., Naumova A.S., Khoroshutina Y.A., Sukhorukov A.Y., Ioffe S.L. // *Mendeleev Commun.* — 2015 — Vol. 25, № 6 — P. 449–451.
294. Unprecedented, selective Nef reaction of secondary nitroalkanes promoted by DBU under basic homogeneous conditions / Ballini R., Bosica G., Fiorini D., Petrini M. // *Tetrahedron Lett.* — 2002 — Vol. 43, № 30 — P. 5233–5235.
295. Chemistry of N, N- Bis(silyloxy)enamines ; Novel Convenient Method for the Synthesis of Nitro Oximes by C, C-Cross-coupling of Terminal N, N- Bis (silyloxy) enamines with Nitronate Anions / Dilman A.D., Lyapkalo I.M., Ioffe S.L., Strelenko Y.A., Tartakovsky V.A. // *Synthesis (Stuttg.)* — 1999 — № 10 — P. 1767–1775.
296. The nef reaction on trialkylsilyl nitronates promoted by m-chloroperbenzoic acid. An efficient route to α-alkoxyketones from nitroalkanes. / Aizpurua J.M., Oiarbide M., Palomo C. // *Tetrahedron Lett.* — 1987 — Vol. 28, № 44 — P. 5361–5364.
297. Synthesis of Small 3-Fluoro- and 3,3-Difluoropyrrolidines Using Azomethine Ylide Chemistry /

- McAlpine I., Tran-Dubé M., Wang F., Scales S., Matthews J., Collins M.R., Nair S.K., Nguyen M., Bian J., Alsina L.M., Sun J., Zhong J., Warmus J.S., O'Neill B.T. // *J. Org. Chem.* — 2015 — Vol. 80, № 14 — P. 7266–7274.
298. Enantioselective Synthesis of 3,3-Difluoropyrrolidin-4-ol, a Valuable Building Block in Medicinal Chemistry / Si C., Fales K.R., Torrado A., Frimpong K., Kaoudi T., Vandever H.G., Njoroge F.G. // *J. Org. Chem.* — 2016 — Vol. 81, № 10 — P. 4359–4363.
299. Exploring structure-activity relationships of transition state analogues of human purine nucleoside phosphorylase / Evans G.B., Furneaux R.H., Lewandowicz A., Schramm V.L., Tyler P.C. // *J. Med. Chem.* — 2003 — Vol. 46, № 15 — P. 3412–3423.
300. Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of ((3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, a Dipeptidyl Peptidase Inhibitor, in Rat, Dog and Human / Sharma R., Sun H., Piotrowski D.W., Ryder T.F., Doran S.D., Dai H., Prakash C. // *Drug Metab. Dispos.* — 2012 — Vol. 40, № 11 — P. 2143–2161.
301. Synthesis of 2',3'-dideoxy-6',6'-difluoro-3'-azanucleosides / Yue X., Qiu X.L., Qing F.L. // *J. Fluor. Chem.* — 2008 — Vol. 129, № 9 — P. 866–874.
302. Fluoropyrrolidine amides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors. / Caldwell C.G., Chen P., He J., Parmee E.R., Leiting B., Marsilio F., Patel R.A., Wu J.K., Eiermann G.J., Petrov A., He H., Lyons K.A., Thornberry N.A., Weber A.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004 — Vol. 14, № 5 — P. 1265–1268.
303. Facile and Efficient Syntheses of Novel (S)- and (R)-3-Fluoropyrrolidines and 3,3-Difluoropyrrolidine / Giardina G., Dondio G., Grugni M. // *Synlett* — 1995 — Vol. 1995, № 1 — P. 55–57.
304. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis / Corey E.J., Chaykovsky M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1965 — Vol. 87, № 6 — P. 1353–1364.
305. Resolution of 2,2-disubstituted epoxides via biocatalytic azidolysis / Molinaro C., Guilbault A.A., Kosjek B. // *Org. Lett.* — 2010 — Vol. 12, № 17 — P. 3772–3775.
306. Revisiting the Corey-Chaykovsky reaction: The solvent effect and the formation of β-hydroxy methylthioethers / Peng Y., Yang J.H., Li W.D.Z. // *Tetrahedron* — 2006 — Vol. 62, № 6 — P. 1209–1215.
307. Catalytic (asymmetric) methylene transfer to aldehydes / Piccinini A., Kavanagh S.A., Connon P.B., Connon S.J. // *Org. Lett.* — 2010 — Vol. 12, № 3 — P. 608–611.
308. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles / Baumann M., Baxendale I.R. // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2013 — Vol. 9 — P. 2265–2319.
309. Rerouting nucleophilic substitution from the 4-position to the 2- or 6-position of 2,4-dihalopyridines and 2,4,6-trihalopyridines: The solution to a long-standing problem / Schlosser M., Rausis T., Bobbio C. // *Org. Lett.* — 2005 — Vol. 7, № 1 — P. 127–129.
310. The reactivity of 2-fluoro- and 2-chloropyridines toward sodium ethoxide: Factors governing the rates of nucleophilic (Het) aromatic substitutions / Schlosser M., Rausis T. // *Helv. Chim. Acta* — 2005 — Vol. 88, № 6 — P. 1240–1249.
311. Nucleophilic substitutions of nitroarenes and pyridines: New insight and new applications /

- Schlosser M., Ruzziconi R. // *Synthesis* (Stuttg). — 2010 — № 13 — P. 2111–2123.
312. *Pyridines: from Lab to Production* / Dolbier W.R. // Oxford: Academic Press — 2013 — P. 497–516.
313. Development and kilogram-scale synthesis of mGlu5negative allosteric modulator VU0424238 (auglurant) / David T.K., Prashanth N.K., Rajendraswami M., Pallalu D., Castelhana A.L., Kates M.J., Blobaum A.L., Jones C.K., Emmitte K.A., Conn P.J., Lindsley C.W. // *Tetrahedron Lett.* — 2017 — Vol. 58, № 36 — P. 3554–3558.
314. *Synthesis of the Hydrazinyl Pyridine Intermediate: Phase-Appropriate Delivery* / Wilsily A., Mennen S.M., Cosbie A., Milne J.E. // *Org. Process Res. Dev.* — 2017 — Vol. 21, № 9 — P. 1286–1293.
315. *Gemifloxacin: A new treatment option in acute bacterial sinusitis* / Anon J., Tillotson G. // *Antibiotiques* — 2008 — Vol. 10, № 4 — P. 199–208.
316. A facile preparation of fluoropyridines from Aminopyridines via diazotization and fluorodediazoniatioin in HF or HF-pyridine solutions / Fukuhara T., Yoneda N., Suzuki A. // *J. Fluor. Chem.* — 1988 — Vol. 38, № 3 — P. 435–438.
317. *Synthesis of some fluorine-containing pyridinealdoximes of potential use for the treatment of organophosphorus nerve-agent poisoning* / Timperley C.M., Banks R.E., Young I.M., Haszeldine R.N. // *J. Fluor. Chem.* — 2011 — Vol. 132, № 8 — P. 541–547.
318. *Synthesis of aryl fluorides on a solid support and in solution by utilizing a fluorinated solvent* / Döbele M., Vanderheiden S., Jung N., Bräse S. // *Angew. Chemie - Int. Ed.* — 2010 — Vol. 49, № 34 — P. 5986–5988.
319. *Fluorination of boronic acids mediated by silver(I) Triflate* / Furuya T., Ritter T. // *Org. Lett.* — 2009 — Vol. 11, № 13 — P. 2860–2863.
320. *Silver-mediated fluorination of potassium aryltrifluoroborates with Selectfluor* / Dubbaka S.R., Narreddula V.R., Gadde S., Mathew T. // *Tetrahedron* — 2014 — Vol. 70, № 51 — P. 9676–9681.
321. *Convenient Electrophilic Fluorination of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Reagents* / Yamada S., Gavryushin A., Knochel P. // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2010 — Vol. 49, № 12 — P. 2215–2218.
322. *Efficient Synthesis of Aryl Fluorides* / Anbarasan P., Neumann H., Beller M. // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2010 — Vol. 49, № 12 — P. 2219–2222.
323. *Nucleophilic Deoxyfluorination of Phenols via Aryl Fluorosulfonate Intermediates* / Schimler S.D., Cismesia M.A., Hanley P.S., Froese R.D.J., Jansma M.J., Bland D.C., Sanford M.S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2017 — Vol. 139, № 4 — P. 1452–1455.
324. *Concerted nucleophilic aromatic substitution with ¹⁹F⁻ and ¹⁸F⁻* / Neumann C.N., Hooker J.M., Ritter T. // *Nature* — 2016 — Vol. 534, № 7607 — P. 369–373.
325. *Mild Fluorination of Chloropyridines with in Situ Generated Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride* / Allen L.J., Muhuhi J.M., Bland D.C., Merzel R., Sanford M.S. // *J. Org. Chem.* — 2014 — Vol. 79, № 12 — P. 5827–5833.
326. *Anhydrous Tetramethylammonium Fluoride for Room-Temperature S_NAr Fluorination* / Schimler S.D., Ryan S.J., Bland D.C., Anderson J.E., Sanford M.S. // *J. Org. Chem.* — 2015 —

Vol. 80, № 24 — P. 12137–12145.

327. Acyl Azolium Fluorides for Room Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination of Chloro- and Nitroarenes / Ryan S.J., Schimler S.D., Bland D.C., Sanford M.S. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 8 — P. 1866–1869.
328. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics / Rotstein B.H., Stephenson N.A., Vasdev N., Liang S.H. // *Nat. Commun.* — 2014 — Vol. 5, № 1 — P. 4365.
329. Nucleophilic ¹⁸F-Labeling of Spirocyclic Iodonium Ylide or Boronic Pinacol Ester Precursors: Advantages and Disadvantages / Petersen I.N., Kristensen J.L., Herth M.M. // *European J. Org. Chem.* — 2017 — Vol. 2017, № 3 — P. 453–458.
330. Selective syntheses of no-carrier-added 2- and 3-[¹⁸F]fluorohalopyridines through the radiofluorination of halopyridinyl(4'-methoxyphenyl)iodonium tosylates / Chun J.-H., Pike V.W. // *Chem. Commun.* — 2012 — Vol. 48, № 79 — P. 9921.
331. Synthesis of halogenated pyridines via the copper(I) chloride-catalyzed addition of polyhaloacetonitriles to olefins / Pews R.G., Lysenko Z. // *J. Org. Chem.* — 1985 — Vol. 50, № 25 — P. 5115–5119.
332. New synthesis of 3-fluoropyridine derivatives / Dolbier W.R., Xu Y.-L. // *J. Fluor. Chem.* — 2003 — Vol. 123, № 1 — P. 71–73.
333. Facile Rh(III)-Catalyzed Synthesis of Fluorinated Pyridines / Chen S., Bergman R.G., Ellman J.A. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 11 — P. 2567–2569.
334. Selective synthesis of poly-substituted fluorine-containing pyridines and dihydropyrimidines via cascade C–F bond cleavage protocol / Chen Z., Zhu J., Xie H., Li S., Wu Y., Gong Y. // *Org. Biomol. Chem.* — 2011 — Vol. 9, № 16 — P. 5682.
335. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry / Shaw M.H., Twilton J., MacMillan D.W.C. // *J. Org. Chem.* — 2016 — Vol. 81, № 16 — P. 6898–6926.
336. Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications / Tucker J.W., Stephenson C.R.J. // *J. Org. Chem.* — 2012 — Vol. 77, № 4 — P. 1617–1622.
337. Discovery of an α -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity / McNally A., Prier C.K., MacMillan D.W.C. // *Science* — 2011 — Vol. 334, № 6059 — P. 1114–1117.
338. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis / Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. // *Chem. Rev.* — 2013 — Vol. 113, № 7 — P. 5322–5363.
339. Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds Progress in Fluorine Science. / Groult H., Leroux F., Tressaud A. // Elsevier — 2016 — P. 1-760
340. Photocatalytic fluoroalkylation reactions of organic compounds / Barata-Vallejo S., Bonesi S.M., Postigo A. // *Org. Biomol. Chem.* — 2015 — Vol. 13, № 46 — P. 11153–11183.
341. Fine Design of Photoredox Systems for Catalytic Fluoromethylation of Carbon–Carbon Multiple Bonds / Koike T., Akita M. // *Acc. Chem. Res.* — 2016 — Vol. 49, № 9 — P. 1937–1945.

342. Controlled Fluoroalkylation Reactions by Visible-Light Photoredox Catalysis / Chatterjee T., Iqbal N., You Y., Cho E.J. // *Acc. Chem. Res.* — 2016 — Vol. 49, № 10 — P. 2284–2294.
343. Vinylation of Iododifluoromethylated Alcohols via a Light-Promoted Intramolecular Atom-Transfer Reaction / Panferova L., Struchkova M., Dilman A. // *Synthesis (Stuttg.)*. — 2017 — Vol. 49, № 18 — P. 4124–4132.
344. Reactions of *gem*-Difluorinated Phosphonium Salts Induced by Light / Panferova L.I., Tsymbal A. V., Levin V. V., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *Org. Lett.* — 2016 — Vol. 18, № 5 — P. 996–999.
345. Synthesis of 3-Fluoroindoles via Photoredox Catalysis / Panferova L.I., Smirnov V.O., Levin V. V., Kokorekin V.A., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *J. Org. Chem.* — 2017 — Vol. 82, № 1 — P. 745–753.
346. Interaction of *gem*-Difluorinated Iodides with Silyl Enol Ethers Mediated by Photoredox Catalysis / Chernov G.N., Levin V. V., Kokorekin V.A., Struchkova M.I., Dilman A.D. // *Adv. Synth. Catal.* — 2017 — Vol. 359, № 17 — P. 3063–3067.
347. Radical Silyldifluoromethylation of Electron-Deficient Alkenes / Supranovich V.I., Levin V. V., Struchkova M.I., Korlyukov A.A., Dilman A.D. // *Org. Lett.* — 2017 — Vol. 19, № 12 — P. 3215–3218.
348. Photoredox Catalysis: A Mild, Operationally Simple Approach to the Synthesis of α -Trifluoromethyl Carbonyl Compounds / Pham P. V., Nagib D.A., MacMillan D.W.C. // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2011 — Vol. 50, № 27 — P. 6119–6122.
349. 2,2,2-Trifluoroethylation of Styrenes with Concomitant Introduction of a Hydroxyl Group from Molecular Oxygen by Photoredox Catalysis Activated by Visible Light / Li L., Huang M., Liu C., Xiao J.-C., Chen Q.-Y., Guo Y., Zhao Z.-G. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 19 — P. 4714–4717.
350. Regioselective 2,2,2-Trifluoroethylation of Imidazopyridines by Visible Light Photoredox Catalysis / Zhu M., Han X., Fu W., Wang Z., Ji B., Hao X.-Q., Song M.-P., Xu C. // *J. Org. Chem.* — 2016 — Vol. 81, № 16 — P. 7282–7287.
351. Syntheses of Alkyl Bromides from Ethers and Bromotrimethylsilane / Hans R Kricheldorf G.M. and W.R. // *Synthesis (Stuttg.)*. — 1981 — Vol. 1981, № 05 — P. 383–384.
352. Dichotomy in the Reactivity of Trivalent Phosphorus Compounds Z_3P ($Z = Ph, nBu, OR$) Observed in the Photoreaction with a Ruthenium Complex / Yasui S., Tsujimoto M., Shioji K., Ohno A. // *Chem. Ber.* — 1997 — Vol. 130, № 11 — P. 1699–1707.
353. Preparation of visible-light-Activated metal complexes and their use in photoredox/nickel dual catalysis / Kelly C.B., Patel N.R., Primer D.N., Jouffroy M., Tellis J.C., Molander G.A. // *Nat. Protoc.* — Nature Publishing Group — , 2017 — Vol. 12, № 3 — P. 472–492.
354. Halogen-Bond-Promoted Photoactivation of Perfluoroalkyl Iodides: A Photochemical Protocol for Perfluoroalkylation Reactions / Wang Y., Wang J., Li G.-X., He G., Chen G. // *Org. Lett.* — 2017 — Vol. 19, № 6 — P. 1442–1445.
355. Halogen-Bond-Promoted Double Radical Isocyanide Insertion under Visible-Light Irradiation: Synthesis of 2-Fluoroalkylated Quinoxalines / Sun X., Wang W., Li Y., Ma J., Yu S. // *Org. Lett.* — 2016 — Vol. 18, № 18 — P. 4638–4641.
356. Asymmetric aldol addition of aldehydes to a difluoroketene silyl acetal catalyzed by chiral

- Lewis acids / Iseki K., Kuroki Y., Asada D., Takahashi M., Kishimoto S., Kobayashi Y. // *Tetrahedron* — 1997 — Vol. 53, № 30 — P. 10271–10280.
357. Electroreductive defluorination of trifluoromethyl ketones and trifluoroacetic acid derivatives / Uneyama K., Mizutani G., Maeda K., Kato T. // *J. Org. Chem.* — 1999 — Vol. 64, № 18 — P. 6717–6723.
358. Defluorinative silylation toward a selective preparation of α -trimethylsilyl- α,α -difluoroacetates from trifluoroacetates / Uneyama K., Mizutani G. // *Chem. Commun.* — 1999 — Vol. 0, № 7 — P. 613–614.
359. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups / Liang T., Neumann C.N., Ritter T. // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2013 — Vol. 52, № 32 — P. 8214–8264.
360. Carbon trifluoromethylation reactions of hydrocarbon derivatives and heteroarenes / Alonso C., Martínez De Marigorta E., Rubiales G., Palacios F. // *Chem. Rev.* — 2015 — Vol. 115, № 4 — P. 1847–1935.
361. Functionalized fluoroalkyl and alkenyl silanes: Preparations, reactions, and synthetic applications / Uneyama K. // *J. Fluor. Chem.* — 2008 — Vol. 129, № 7 — P. 550–576.
362. Synthesis of organofluorine compounds using α -fluorine-substituted silicon reagents / Dilman A.D., Levin V. V. // *Mendeleev Commun.* — 2015 — Vol. 25, № 4 — P. 239–244.
363. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds / Dilman A.D., Levin V. V. // *European J. Org. Chem.* — 2011 — Vol. 2011, № 5 — P. 831–841.
364. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond / Liu X., Xu C., Wang M., Liu Q. // *Chem. Rev.* — 2015 — Vol. 115, № 2 — P. 683–730.
365. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents / Prakash G.K.S., Yudin A.K. // *Chem. Rev.* — 1997 — Vol. 97, № 3 — P. 757–786.
366. Organometallic aspects of fluoroalkylation reactions with copper and nickel / Wang H., Vicić D.A. // *Synlett* — 2013 — Vol. 24, № 15 — P. 1887–1898.
367. Progress in Copper-Mediated Formation of Trifluoromethylated Arenes / Liu T., Shen Q. // *European J. Org. Chem.* — 2012 — Vol. 2012, № 34 — P. 6679–6687.
368. Oxidative Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation Reactions Using (Trifluoromethyl)trimethylsilane as a Nucleophilic CF_3 Source / Chu L., Qing F.-L. // *Acc. Chem. Res.* — 2014 — Vol. 47, № 5 — P. 1513–1522.
369. Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes / Tomashenko O.A., Grushin V. V. // *Chem. Rev.* — 2011 — Vol. 111, № 8 — P. 4475–4521.
370. An efficient preparation of new sulfonyl fluorides and lithium sulfonates / Fabien Toulgoat, Bernard R. Langlois, Maurice Médebielle and, Sanchez J.-Y. // *J. Org. Chem.* — 2007 — Vol. 72, № 24 — P. 9046–9052.
371. N-Polyfluoro(trimethylsilyl)ethyl azole derivatives / Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M. // *J. Fluor. Chem.* — 2008 — Vol. 129, № 4 — P. 301–306.
372. Development of $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ as a Tandem Anion and Radical Tetrafluoroethylene Equivalent: Preparation of Tetrafluoroethyl-Substituted Alcohols and Tetrafluorotetrahydropyrans / Chernykh Y., Hlat-Glembová K., Klepetářová B., Beier P. //

European J. Org. Chem. — 2011 — Vol. 2011, № 24 — P. 4528–4531.

373. Synthesis of tetrafluoroethyl- and tetrafluoroethylene-containing amines by the reaction of silanes with enamines under acidic conditions / Chernykh Y., Jurásek B., Beier P. // *J. Fluor. Chem.* — 2015 — Vol. 171 — P. 162–168.
374. Expanding the Scope of Hypervalent Iodine Reagents for Perfluoroalkylation: From Trifluoromethyl to Functionalized Perfluoroethyl / Matoušek V., Václavík J., Hájek P., Charpentier J., Blastik Z.E., Pietrasiak E., Budinská A., Togni A., Beier P. // *Chem. - A Eur. J.* — 2016 — Vol. 22, № 1 — P. 417–424.
375. Cross-Coupling of [2-Aryl-1,1,2,2-tetrafluoroethyl](trimethyl)silanes with Aryl Halides / O'Duill M., Dubost E., Pfeifer L., Gouverneur V., O'Duill M., Dubost E., Pfeifer L., Gouverneur V., O'Duill M., Dubost E., Pfeifer L., Gouverneur V. // *Org. Lett.* — 2015 — Vol. 17, № 14 — P. 3466–3469.
376. Improved synthesis, structure, and reactivity of 1,4-bis(trimethylsilyl)octafluorobutane / Chen B., Vicic D.A. // *J. Fluor. Chem.* — 2014 — Vol. 167 — P. 139–142.
377. Reaction of (bromodifluoromethyl)phenyldimethylsilane with organometallic reagents / Fuchikami T., Ojima I. // *J. Organomet. Chem.* — 1981 — Vol. 212, № 2 — P. 145–153.
378. 1,2-Bis(dimethylphenylsilyl)tetrafluoroethane. Application to the Trifluorovinylolation and Tetrafluoroethylenation of Carbonyl Compounds / Hagiwara T., Fuchikami T. // *Chem. Lett.* — 1997 — Vol. 26, № 8 — P. 787–788.
379. Preparation of and fluoroalkylation with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane, difluorobis(trimethylsilyl)methane, and 1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethane / Yudin A.K., Prakash G.K.S., Deffieux D., Bradley M., Bau R., Olah G.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997 — Vol. 119, № 7 — P. 1572–1581.
380. Fluoroalkylcopper(I) Complexes Generated by the Carbocupration of Tetrafluoroethylene: Construction of a Tetrafluoroethylene-Bridging Structure / Saijo H., Ohashi M., Ogoshi S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2014 — Vol. 136, № 43 — P. 15158–15161.
381. Nickel-Catalyzed Formation of Fluorine-Containing Ketones via the Selective Cross-Trimerization Reaction of Tetrafluoroethylene, Ethylene, and Aldehydes / Ohashi M., Shirataki H., Kikushima K., Ogoshi S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2015 — Vol. 137, № 20 — P. 6496–6499.
382. 1,2-Dibromotetrafluoroethane (Freon 114B2) as a building block for fluorine compounds / Dmowski W. // *J. Fluor. Chem.* — 2012 — Vol. 142 — P. 6–13.
383. Novel Introduction of a Tetrafluoroethylene (-CF₂CF₂-) Unit into Organic Molecules / Konno T., Takano S., Takahashi Y., Konishi H., Tanaka Y., Ishihara T. // *Synthesis (Stuttg.)* — 2011 — Vol. 2011, № 01 — P. 33–44.
384. Enantioselective synthesis of tetrafluorinated ribose and fructose / Linclau B., Boydell A.J., Timofte R.S., Brown K.J., Vinader V., Weymouth-Wilson A.C. // *Org. Biomol. Chem.* — 2009 — Vol. 7, № 4 — P. 803.
385. Understanding fluorine effects in liquid crystals / Kirsch P., Bremer M. // *ChemPhysChem* — 2010 — Vol. 11, № 2 — P. 357–360.
386. Liquid crystals with multiple fluorinated bridges in the mesogenic core structure / Kirsch P., Huber F., Lenges M., Taugerbeck A. // *J. Fluor. Chem.* — 2001 — Vol. 112, № 1 — P. 69–72.

387. Nematic liquid crystals with a tetrafluoroethylene bridge in the mesogenic core structure / Kirsch P., Bremer M., Huber F., Lannert H., Ruhl A., Lieb M., Wallmichrath T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001 — Vol. 123, № 23 — P. 5414–5417.
388. 2-, 3-, and 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorophenethyl)benzylamines. A new class of antiarrhythmic agents / Christy M.E., Colton C.D., Mackay M., Staas W.H., Wong J.B., Engelhardt E.L., Torchiana M.L., Stone C.A. // *J. Med. Chem.* — 1977 — Vol. 20, № 3 — P. 421–430.
389. Direct nucleophilic fluorination of carbonyl groups of benzophenones and benzils with Deoxofluor / Chang Y., Tewari A., Adi A.I., Bae C. // *Tetrahedron* — 2008 — Vol. 64, № 42 — P. 9837–9842.
390. Direct Fluorination of Diarylacetylenes to Diaryltetrafluoroethanes with Convenient F₂ Equivalent Nitrosonium Tetrafluoroborate-Pyridinium Polyhydrogen Fluoride / York C., Prakash G.K.S., Olah G.A. // *J. Org. Chem.* — 1994 — Vol. 59, № 21 — P. 6493–6494.
391. Direct addition of fluorine to arylacetylenes / Gateno J., Rozen S. // *J. Fluor. Chem.* — 2009 — Vol. 130, № 3 — P. 332–335.
392. *gem*-Difluoroolefination of Diazo Compounds with TMSCF₃ or TMSCF₂Br: Transition-Metal-Free Cross-Coupling of Two Carbene Precursors / Hu M., Ni C., Li L., Han Y., Hu J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2015 — Vol. 137, № 45 — P. 14496–14501.
393. One-pot process to prepare 1,1,2,2-tetrafluoroindane from substituted 2,2-difluorostyrene and sodium chlorodifluoroacetate / Lee C.C., Lin S.T., Ke S.Y. // *Tetrahedron* — 2007 — Vol. 63, № 1 — P. 120–125.
394. Nucleophilic fluoroalkylation of iminium salts / Levin V. V., Kozlov M.A., Song Y.H., Dilman A.D., Belyakov P.A., Struchkova M.I., Tartakovsky V.A. // *Tetrahedron Lett.* — 2008 — Vol. 49, № 19 — P. 3108–3111.
395. Novel synthesis of (*Z*)-difluoroacrylates via a highly stereoselective addition-elimination reaction / Yamada S., Noma M., Konno T., Ishihara T., Yamanaka H. // *Org. Lett.* — 2006 — Vol. 8, № 5 — P. 843–845.
396. Preparation and addition-elimination reactions of benzyl α,β,β -trifluoroacrylate. A new stereoselective approach to (*Z*)- β -substituted α,β -difluoroacrylates / Yamada S., Noma M., Hondo K., Konno T., Ishihara T. // *J. Org. Chem.* — 2008 — Vol. 73, № 2 — P. 522–528.