Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

hefud

Левин Виталий Владимирович

НОВЫЕ МЕТОДЫ И РЕАГЕНТЫ ДЛЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ФТОРАЛКИЛИРОВАНИЯ

(02.00.03 – Органическая химия)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора химических наук

Научный консультант – доктор химических наук, профессор РАН Дильман А. Д.

Оглавление

1. Введение	4
2. Современные методы фторалкилирования (краткий обзор литературы)	6
2.1 Методы нуклеофильного фторалкилирования	6
2.1.1. Получение нуклеофильных фторалкилирующих реагентов	7
2.1.2. Фторалкилирование различных типов электрофильных субстратов	15
2.1.3. Типы вводимых фторалкильных фрагментов	41
2.2. Методы электрофильного фторалкилирования	60
2.3. Методы радикального фторалкилирования	65
2.3.1. Генерирование фторалкильных радикалов	66
2.3.2. Реакция фторированного радикала с субстратом	90
2.3.3. Трансформации продуктов присоединения R _F · к кратным С-С связям	110
3. Обсуждение результатов	136
3.1. Силаны, содержащие фторалкильный заместитель, в реакциях сопряженного	
присоединения к акцепторным кратным связям.	137
3.1.1. Нуклеофильное трифторметилирование арилиденмалононитрилов	137
3.1.2. Нуклеофильное трифторметилирование нитроциннаматов	139
3.1.3. Нуклеофильное трифторметилирование арилиденовых производных кислоты	
Мельдрума	142
3.1.4. Нуклеофильное трифторметилирование и пентафторфенилирование ацилирова	нных
аддуктов реакции Бейлиса-Хиллмана	144
3.2. Дифторкарбен как предшественник 1,1-дифторированных С-нуклеофилов	150
3.2.1. Дифторметиленфосфоран как нуклеофил	151
3.2.2. Генерация дифторфосфорана в смеси PPh ₃ и Me ₃ SiCF ₂ Br и его реакции	156
3.2.3. Галогенид-анионы в реакции с дифторкарбеном	165
3.2.4. Углеродцентрированные нуклеофилы в реакции с дифторкарбеном	176
3.2.5. Трансформации 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов	186
3.3. Реакции восстановительного сочетания фторалкилбромидов и иодидов с электрофи	ілами
	203
3.3.1. Синтез Me ₃ SiCF ₂ ZnBr и его сочетание с аллилгалогенидами	204
3.3.2. Реакции Me ₃ SiCF ₂ ZnBr с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума	209

3.3.3. Радикальные восстановительные сочетания, при участии боргидридных коплекс	ЮВ
	212
3.3.4. Радикальные сочетания фторалкилиодидов в фотокаталических условиях	220
3.4. Реакции иных фторированных нуклеофилов с протонными кислотами	230
3.4.1. Протонирование дифторкарбена. Синтез дифторметилтрифлата.	230
3.4.2. Проторирование силилокси-дифторциклопропанов. Дифторгомологизация кетон	IOB.
	234
3.5. Бораты с перфторированными заместителями. Их получение и реакции.	239
3.5.1. Присоединение $CF_3B(OMe)_3^-K^+$ ко кратным связям углерод-гетероатом.	239
3.5.2. Нуклеофильное фторалкилирование (бромметил)пинаколборана	243
3.5.3. Реакции CF ₃ -замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями	245
3.5.4. Трёхкомпонентное сочетание CF ₃ -замещённых боранов с диазокарбонильными	
соединениями и иминами	251
4. Экспериментальная часть	256
Эксперимент к разделу 3.1.	256
Эксперимент к разделу 3.2.	274
Эксперимент к разделу 3.3.	353
Эксперимент к разделу 3.4.	390
Эксперимент к разделу 3.5.	398
Выводы	415
Публикации по теме диссертации	417
Список использованных сокращений	420
Список литературы	423

Каждый день на косогоре я Пропадаю, милый друг. Вешних дней лаборатория Расположена вокруг. В каждом маленьком растеньице, Словно в колбочке живой, Влага солнечная пенится И кипит сама собой... Стихи Н. А. Заболоцкого (1935)

Музыка Б. А. Чайковского (1980)

Автор выражает сердечную благодарность и глубокую признательность всем тем, без кого эта диссертационная работа никогда не была бы создана, а также тем, кто в разное время принимал участие и оказывал поддержку в её создании:

Александру Давидовичу Дильману

Владимиру Александровичу Тартаковскому

Сёме Лейбовичу Иоффе

Сергею Евгеньевичу Семёнову

Виталию Михайловичу Даниленко

Марине Ивановне Стручковой

Павлу Александровичу Белякову (приснопамятному)

Артёму Андреевичу Земцову

Павлу Константиновичу Ёлкину

Алексею Леонидовичу Трифонову

Любви Ивановне Панфёровой

Вячеславу Игоревичу Супрановичу

Салавату Сагитовичу Аширбаеву

Михаилу Дмитриевичу Кособокову

Владимиру Ольгердовичу Смирнову

Николаю Сергеевичу Кондратьеву

Евгении Викторовне Стародубцевой

Алексею Юрьевичу Сухорукову

Татьяне Витальевне Левиной

Владимиру Леонидовичу Левину

1. Введение

Получение фторсодержащих органических соединений – интенсивно развивающаяся область органического синтеза. Прогресс в развитии этого направления обуславливается высоким спросом на фторорганические соединения со стороны медицинской химии и агрохимии, продиктованным их уникальными свойствами [1]. Так, атом фтора или фторированная группа могут оказать влияние на липофильность и метаболическую стабильность, поэтому их введение в органическую молекулу может существенно повлиять на eë биологическую Еше активность. одним важным медицинским приложением фторорганических соединений, которое активно развивается в последнее время, является позитронно-эмиссионная томография, и это направление также требует развития удобных методов их получения.

Растущая потребность во фторорганических соединениях в сочетании с невозможностью получать их из природных источников стимулируют разработку совершенно новых подходов, позволяющих эффективно вводить фторированную группу в строго заданное положение. При этом, крайне востребованы современные синтетические методы, основанные на использовании металлокомплексного катализа. Особый интерес представляют каталитические реакции, которые проводятся при воздействии видимого света – эта область стала динамично развиваться в последние несколько лет.

С точки зрения синтетической стратегии, существует два подхода к получению фторорганических соединений (Схема 1). Первый из них – фторирование – основан на реакции органического соединения со фторсодержащим реагентом, в ходе которой образуется связь С-F. Хотя исторически эта стратегия появилась значительно раньше, её развитие происходит и сейчас. С середины XX века начала своё развитие другая стратегия получения фторорганических соединений – фторалкилирование. Она основана на создании С-С связи между органическим соединением и углеродным активным центром реагента, в котором имеются атомы фтора.

Схема 1

Подходы к синтезу фторсодержащих органических соединений

1. Фторирование 2. Фторалкилирование



Фторалкилирование, как и фторирование в зависимости от химической природы реагирующих компонент может быть нуклеофильным, электрофильным и радикальным. Каждый из этих методов имеет свою область применения, достоинства и недостатки. Наибольшее распространение в тонком органическом синтезе получили реакции нуклеофильного фторалкилирования, однако за последние годы существенно возрос интерес к процессам радикального типа. К недостаткам нуклеофильного фторалкилирования следует отнести склонность фторалкильных анионов к распаду и невозможность проведения реакции с некоторыми типами электрофилов. Другой важный недостаток – ограниченность набора доступных фторалкильных нуклеофилов. Наиболее детально исследованы процессы трифторметилирования, перфторалкилирования. Также в последние годы начали активно развиваться процессы дифторметилирования. Однако на данный момент практически не существует эффективных методов получения *гем*-дифторированных органических производных, и для их синтеза приходится применять либо многостадийные процедуры, либо стратегии, основанные на фторировании.

Существующие ограничения метода фторалкилирования определяют, цель настоящего диссертационного исследования – развитие новых методов нуклеофильного фторалкилирования.

Достижение этой цели состоит в решении следующих задач:

- 1) разработка новых методов активации реагентов и электрофильного субстрата для получения продуктов реакции нуклеофильного фторалкилирования,
- поиск новых нуклеофильных фторалкилирующих реагентов, удобных в получении и с широким спектром реакционной способности, дающих возможность синтеза продуктов с различными функциональными группами,
- синтез *гем*-дифторированных структур по реакциям последовательного образования двух С-С связей с участием дифторкарбена в качестве ключевого строительного блока,
- 4) поиск новых условий, позволяющих расширить круг электрофильных субстратов, способных эффективно реагировать со фторалкилирующими реагентами.

Разработанные в ходе диссертационного исследования методы базируются на современных достижениях в области фторалкилирования, поэтому представленный далее литературный обзор посвящен именно этой теме.

2. Современные методы фторалкилирования (краткий обзор литературы)

Важность методов фторалкилирования заключается в том, что наряду с введением атомов фтора в создаваемую молекулу происходит модификация углеродного скелета и создание новой C-C связи. Это преимущество определяет ту актуальность и стремительное развитие, которые присущи этим методам. Исследованием в этой области посвящено огромное число публикаций, скорость появления которых растёт каждым годом. Достижения в этой области в последние годы неоднократно становились предметом обзорных публикаций [2,3,4], в которых можно ознакомиться с особенностями процессов фторалкилирования. Объём имеющихся сведений по этой тематике, слишком велик, и поэтому сделать его исчерпывающее рассмотрение в рамках объёма данной диссертации не представляется возможным. По этой причине содержание данного обзора будет по большей части касаться наиболее значимых исследований, которые были опубликованы с 2000 года.

2.1 Методы нуклеофильного фторалкилирования

Процессы нуклеофильного фторалкилирования – один из наиболее важных методов синтеза фторированных органических соединений. Как и всем прочим синтетическим методам ему присущи несколько недостатков. В разное время достижения в этой области становились предметом обзоров [5,6,7], первый их которых появился в 1997 году, а наиболее свежий датируется 2016 годом.

Наиболее существенная проблема, связанная с использованием нуклеофильных фторалкильных реагентов, – их низкая стабильность. Это является следствием элиминирования фторид-аниона из α - или β -положения по отношению к анионному центру с образованием, соответственно, карбенового интермедиата или алкена (Схема 2). Причём, если в первом случае процесс может быть обратимым, то для β -фторированных анионов не имеющих дополнительной стабилизации равновесие полностью смещено вправо.

Схема 2

Однако имеются исключения: если группа R^1 способна к мезомерной и индуктивной стабилизации смежного с нею карбаниона ($R_1 = COR$, NO₂, CN, P(O)(OEt)₂, SO₂Ph), элиминирование фторида сильно затрудняется. Такие реагенты достаточно стабильны и, несмотря на более низкую активность, их химия не столь принципиально отличается от таковой для нефторированных аналогов [8] и по этой причине почти не будет рассматриваться в данном обзоре. Стабильные β -фторированные нуклеофильные реагенты также встречаются. Наиболее известный случай – пентафторэтильные производные лития и магния, и их высшие

перфторированные гомологи, которые могут быть получены при низких температурах [9,10]. Также есть случаи, когда нуклеофильный центр в β -фторированном реагенте сильно стабилизирован заместителем (R³ на схеме .2) и по этой причине элиминирование фториданиона не происходит или является обратимым. Примеры процессов с участием таких реагентов будут также рассмотрены в разделе 2.1.3.3 (стр. 51).

Рассмотренные варианты стабилизации при помощи акцепторных групп невозможны в случае наиболее важного фторалкильного нуклеофила – трифторметильного. По этой причине необходим поиск путей повышения устойчивости этой частицы и реагентов, выступающих в роли её эквивалентов. Попытки получить трифторметильные производные лития [11] или магния [12,13] оказались неудачными по причине очень лёгкого элиминирования фториданиона, которое обусловлено не только образованием относительно стабильного дифторкарбена, но и сильным сродством этих металлов ко фториду. Менее активные металлы, такие как Zn, Cd, In, Ti, Hg, Cu, Ag [14], Pd [15] способны образовывать стабильные трифторметильные производные , поскольку не имеют столь высокого сродства ко фториду. Но связь С–М в них существенно менее полярна, и эти производные зачастую малоактивны, чувствительны к выбору субстрата и требуют дополнительной активации.

Таким образом, реакционноспособные нуклеофильные фторалкилирующие реагенты оказываются малоустойчивыми, а стабилизированные – малоактивными. Поэтому проведение реакций с ними осложнено тем, что всегда должен соблюдаться тонкий баланс между стабильностью и активностью. Такая ситуация сужает рамки применимости данного метода фторалкилирования, и для того, чтобы он был в должной степени универсален, необходимо решать следующие задачи:

1) поиск эффективных нуклеофильных реагентов, а также их удобных в использовании синтетических эквивалентов,

2) расширение круга электрофильных субстратов и поиск условий, в которых они могут эффективно сочетаться с фторалкилирующими реагентами,

3) проведение сочетаний с фторалкилирующими реагентами различной структуры, а также разработка общих подходов к получению таких реагентов.

Материал этой части литературного обзора будет излагаться согласно этим трём пунктам.

2.1.1. Получение нуклеофильных фторалкилирующих реагентов

В данном разделе основное внимание будет уделено способам получения и методам стабилизации фторалкильных нуклеофилов, а также обзору имеющихся синтетических эквивалентов. Для систематизации большого количества литературных данных и их последовательного изложения стоит указать наиболее важные подходы к получению нуклеофильных фторалкилирующих реагентов:

1) Восстановление R_FX (X = Hal, SO₂R)

2) Депротонирование R_F-H

3) Поляризация связи R_F-М под действием оснований Льюиса

7

4) Фрагментация в анионах типа R_F-X-O⁻

5) Присоединение дифторкарбена к нуклеофилу

Далее перечисленные методы будут рассматриваться в указанном порядке.

2.1.1.1. Восстановление R_F-X

Пожалуй, наиболее старый метод получения фторалкильных нуклеофилов, известный с 50х годов XX века – восстановление фторалкилиодидов или бромидов метил- или бутиллитием. Получаемые фторалкиллитиевые производные стабильны при низких температурах и могут вступать в реакции с различными электрофилами [16]. Аналогичным образом могут получаться и перфторалкилмагниевые реагенты, однако в в данном случае восстановителем может быть металлический магний. С той же поры известно получение перфторалкилцинк галогенидов в реакции тех же субстратов с металлическим цинком или алкилцинк галогенидами. В отличие от лития и магния, цинк способен образовывать стабильные при комнатной температуре трифторметилцинковые соединения. Эти же методы использовались для получения соединений кадмия и ртути. С описанием получения фторалкильных производных Li, Mg, Zn, Cd и Hg и их реакциями можно ознакомиться в обзоре 1992 года [17].

Важное место среди перфторалкильных производных переходных металлов занимают соединения меди, что связано со способностью этих соединений замещать галоген в аллильном и пропаргильном положениях, а также при sp^2 -углеродном атоме (раздел 2.1.2.6., стр. 31). Впервые образование перфторалкилмедных соединений в качестве интермедиатов было постулировано в 1969 году при восстановлении перфторалкилиодидов с порошкообразной медью [18]. Металлическая медь также способна реагировать с Hg(CF₃)₂, с образованием ртути и CF₃Cu [19]. В реакции CF₃ZnBr [20], CF₃CdBr [21] с галогенидами меди происходит процесс переметаллирования, причём получаемая трифторметилмедь была зафиксирована при помощи ЯМР. Во всех упомянутых случаях получаемые медные соединения имеют ограниченную стабильность, что отрицательно сказывается на эффективности их реакций с электрофилами.

Ещё один металл, фторалкильные производные которого следует упомянуть, это индий. Его органические производные находят применение в современном синтезе [22]. Низкое сродство индия ко фтору даёт основания предполагать, что его фторорганические производные окажутся достаточно стабильны, а кроме этого будут обладать заметной активностью, поскольку индий – весьма активный металл. Эти предположения были проверены в статье [23]. Было показано, что в присутствии порошка металлического индия перфторалкилиодиды и бромиды присоединяются к альдегидам, причём для протекания этого процесса реакцию необходимо проводить в ДМФ с добавлением эквивалента LiCl (**Схема 3**). В данных условиях трифторметилирование оказалось возможным проводить и с помощью CF₃Br и NaI в качестве промотирующей добавки. Схема 3



Восстановление перфторалкилгалогенидов может происходить не только под действием металлов, но и их соединений в низких степенях окисления. Так например комплекс (Ph₃P)₂(CO)IrCl, реагируя с CF₃I, образует устойчивый продукт окислительного присоединения [24]. Комплекс (TMЭДА)PdMe₂ тоже способен присоединять перфторалкилиодиды, однако получаемый комплекс Pd(IV) нестабилен и после элиминирования MeI превращается в устойчивый (TMЭДА)PdMe_F [25]. С иодидами типа $C_nF_{2n+1}I$ (n = 1,3) реагирует SnCl₂, образуя устойчивые в растворе ДМФ соединения типа RFSnCl₂I, которые при добавлении пиридина при комнатной температуре могут присоединяться к альдегидам [26].

Отдельного внимания заслуживают процессы фторалкилирования под действием смеси перфторированных алкилиодидов с такими двухэлектронными восстановителями как тетракис(диметиламино)этилен (ТДМАЭ) [27] или трис(диэтиламино)фосфин. Последний был использован Руппертом в реакции с Me₃SiCl, из которой впервые был выделен наиболее популярный трифторметилирующий реагент Me₃SiCF₃ [28]. Эти условия впоследствии долгое время применялись для его препаративного получения. Аналогичным образом ведёт себя смесь перфторированных иодидов и ТДМАЭ (Схема 4), которая может быть использована для фторалкилирования таких электрофильных субстратов, как альдегиды, кетоны, дисульфиды и диселениды [29], N-тозилимины и N-толилсульфенилимины [30], циклические сульфаты [31]. Схема 4



Данная реакционная система имеет две примечательные особенности. Во-первых, смешение R_FI с ТДМАЭ приводит к образованию интенсивно-окрашенного раствора красного цвета, что свидетельствует о наличии комплекса между этими реагентами. А во-вторых, взаимодействие этой реакционной смеси с электрофилами лучше происходит при освещении реакционного сосуда лампой видимого света.

Фторалкильные нуклеофилы могут генерироваться в процессах восстановления не только галогенидов, но и некоторых соединений серы [32,33]. В частности, трифторметильные сульфиды и сульфоксиды в присутствии магния и силилирующих реагентов приводят к ценным в синтетическом отношении трифторметилсиланам (Схема 5) [34]. Лучшим образом в эту реакцию вступают сульфоны. Легкость их восстановления делает возможным получение силанов с дифторметильной и 1,1-дифторэтильной группами [35].

Схема 5

$$Ph-SO_{n} \xrightarrow{F} X + R_{3}SiCI \xrightarrow{Mg^{0}} R_{3}Si \xrightarrow{F} X = 0,1: X = F$$

$$n = 0,1,2 \xrightarrow{F} R_{3}SiCI \xrightarrow{Mg^{0}} R_{3}Si \xrightarrow{F} X = 0,1: X = F, H, Me$$

Кроме того, это позволяет использовать трифторметильный сульфон для восстановительного сочетания с альдегидами (Схема 6) [36]. Отличие от условий предыдущей реакции состоит лишь в добавлении соли ртути для активации поверхности магния.

Схема 6

$$R \xrightarrow{O} Ph \xrightarrow{O} CF_{3} \xrightarrow{Mg^{0}(2 \ \Im \kappa B), HgCl_{2}(3\%)} Ph \xrightarrow{OH} R \xrightarrow{OH} CF_{3}$$

2.1.1.2. Депротонирование R_F-H

Акцепторный эффект фтора во фторированных органических соединениях обуславливает большую кислотность смежных с ним водородных атомов, что делает возможным получение фторалкильных анионов при действии сильных оснований. Ещё в 1964 году было показано, что моногидрофторофодороды при -70°C реагируют с MeLi в Et₂O, образуя метан и продукты распада перфторалкиллитиевых производных [37]. В более современной работе (2012 год) был представлен метод депротонирования пентафторэтана бутиллитием при -80°C с получением C_2F_5Li , который далее присоединялся с различными азометиновыми соединениям [38]. Реакция 1,1,1,2-тетрафторэтана с двумя эквивалентами бутиллития (Схема 7) [39] является одним из наиболее часто используемых методов получения трифторвиниллития [40].

Схема 7

$$F_{3}C-CH_{2}F \xrightarrow{BuLi}_{-78^{\circ}C} \begin{bmatrix} Li \\ F_{3}C-CHF \\ \hline -LiF \end{bmatrix} F_{2}C=CHF \begin{bmatrix} BuLi \\ BuLi \\ \hline F_{2}C=CF \end{bmatrix}$$

Наибольший практический интерес представляет депротонирование фтороформа ввиду его доступности и дешевизны. В воде он имеет константу кислотности pK_a ~27 [41], что делает принципиально осуществимым его депротонирование рядом сильных оснований, повседневно используемых в органическом синтезе. Низкая стабильность трифторметильного аниона диктует два условия для успешной реализации депротонирования: низкая температура и отсутствие в смеси частиц, имеющих высокое сродство ко фторид-аниону.

На основании этого было разработано несколько методик трифторметилирования при действии на фтороформ *трет*-бутоксида калия [42,43], димсилкалия [44], фосфазенового основания ^tBu-P₄ [45,46,47] (**Схема 8**), KN(SiMe₃)₂ [48], N(SiMe₃)₃ при активации фториданионом [49]. Причём в случае использования KN(SiMe₃)₂ анион можно перехватывать на Me₃SiCl или B(OMe)₃, что приводит к соединениям, которые сами по себе могут быть применяться как трифторметилирующие реагенты [48].

Схема 8

$$F_{3}C-H + K-O^{t}Bu + K-O^{t}Bu + \frac{K-O^{t}Bu}{^{t}Bu-P_{4}} \xrightarrow{-78^{\circ}C} [F_{3}C-K] \xrightarrow{F_{3}C-E} F_{3}C-SiMe_{3} \xrightarrow{(Me_{2}N)_{3}P=N-\overset{P}{P}-N=P(NMe_{2})_{3}}{Me_{3}SiCl} \xrightarrow{F_{3}C-SiMe_{3}} \xrightarrow{(Me_{2}N)_{3}P=N-\overset{P}{P}-N=P(NMe_{2})_{3}}{N} \xrightarrow{K^{+}} F_{3}C-SiMe_{3} \xrightarrow{K^{+}$$

В работе 2017 года было показано, что при комнатной температуре CF₃-анион, генерируемый при депротонировании фтороформа димсилкалием, количественно перехватывается гексаметилборазином (Схема 9) [50].

Схема 9



Полученный при этом ат-комплекс имеет период полураспада 17 дней при 25° С. Обратной стороной его ограниченной стабильности является его активность в реакциях трифторметилирования. Например, не отличающийся высокой электрофильностью бензофенон реагирует с боронатом на 72% за полчаса . В этой связи можно рассматривать этот боразиновый комплекс как стабилизированный CF₃-анион, который может реагировать с широким набором электрофилов [51].

Депротонирование полифторалканов может происходить в присутствии некоторых переходных металлов. Например, бис(2,2,6,6-пиперидил)цинк при нагревании в DMPU способен реагировать с R_FH, образуя бис(перфторалкил)цинковые соединения (**Схема 10**) [52]. При проведении этого взаимодействия в присутствии арилиодида и медного катализатора продуктом становится перфторалкилированное ароматическое соединение. Данная процедура подходит для фторалкильных субстратов, содержащих фрагмент R-CF₂CF₂H. Фтороформ тоже депротонируется в этих условиях, но при этом образуются побочные продукты.

Схема 10

$$R_{F}-H + \left(\underbrace{N}_{2}Zn \xrightarrow{DMPU}_{80^{\circ}C, 24 \text{ y.}} \left[(R_{F})_{2}Zn \right] \xrightarrow{Arl}_{CuCl (10\%)} Ar - R_{F}$$

Перехватчиком CF₃-аниона может быть непосредственно атом меди. В 2011 году стало известно о получении CF₃Cu напрямую из фтороформа [53]. Метод основан на его депротонировании купратом K[Cu(O'Bu)₂] (**Схема 11**), которое быстро происходит при комнатной температуре.

Схема 11

CuCl + 2^tBuO-K
$$\longrightarrow$$
 K[Cu(O^tBu)₂] $\xrightarrow{\text{HCF}_3}$ [F₃C-Cu-O^tBu] $\xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{3HF}}$ F₃C-Cu
95%

Получаемый при этом комплекс CF_3CuO^tBu имел ограниченную стабильность и разлагался на 40% за 42 часа при 22–25°C. Оригинальная авторская находка заключалась в том, чтобы нейтрализовать этот комплекс при помощи NEt_3 ·3HF, который является удобной заменой безводной плавиковой кислоты. При его добавлении происходило выпадение фторида калия, а в растворе при этом оставалась свободная CF_3Cu , не считая *трет*-бутанола и NEt_3 . Устойчивость реагента в результате заметно возросла: за три для при комнатной температуре концентрация снижалась лишь на 4%. Несмотря на стабильность, полученный реагент обладал отличной реакционной способностью и легко вступал в характерные для него реакции, не требуя дополнительных промотирующих добавок и лигандов.

2.1.1.3. Поляризация связи R_F-M под действием оснований Льюиса

Фторалкильные элементорганические соединения с низкой полярностью связи углеродметалл с трудом реагируют с электрофилами. Однако при комплексации с основанием Льюиса, ведущей к образованию ат-комплекса, полярность связи со фторалкильным заместителем повышается, что в значительной мере усиливает его нуклеофильные свойства (Схема 12). Преимущество данного подхода в том, что исходное элементорганическое производное может быть стабильным и устойчивым на воздухе соединением.

Схема 12

$$R_{n}M-CF_{3} \xrightarrow{LB} R_{n}M \xrightarrow{LB} E-CF_{3} + R_{n}M-LB$$

 Me_3Si-CF_3 Bu_3Sn-CF_3 $Ph_3P^+-CHF_2$

Метод координации с основаниями Льюиса используется и для наиболее часто употребляемого на практике трифторметилирующего реагента – Me₃SiCF₃ (реагент Рупперта-Пракаша). Процессам с участием этого реагента посвящён обзор [54]. В данном случае в качестве оснований Льюиса используются фторид-, алкоксид- и ацетат-анионы. Их комплексы с Me₃SiCF₃ либо сами выступают трифторметилирующими реагентами, либо равновесно образуют свободный анион.

Способность силильных производных служить источниками CF₃-аниона позволила не только зафиксировать его спектрально [55], но даже выполнить рентгеноструктурный анализ [56] (**Схема 13**). В данном случае в качестве противоиона использовался калий, который связывался с криптандом для предотвращения его взаимодействия со фторид-анионом. Однако полученная кристаллическая соль оказалась стабильной только при низких температурах. При нагревании смеси образовывались продукты реакции дифторкарбена с CF₃-анионом.

Схема 13



Активация трифторметилсиланов использовалась для синтеза других полезных в синтетическом отношении металлорганических соединений. Упомянем о двух комплексах трифторметилмеди, которые были не только выделены в индивидуальном состоянии, но на данный момент являются коммерчески доступными реагентами. Первый из них – (phen)CuCF₃, который синтезируется с количественным выходом при обработке *mpem*-бутилата меди фенантролином и Me₃SiCF₃ (**Схема 14**.1) [57]. Это стабильное оранжево-красное соединение может неограниченно долго хранится в атмосфере инертного газа, но при необходимости

может быть без потерь взвешено на воздухе. Реагент показывает высокую активность в реакции замещения в арилиодидах, что выгодно отличает его от другого комплекса (Ph₃P)₃CuCF₃ (Схема 14.2) [58], который стабилен на воздухе в твёрдом состоянии, но с арилиодидами хорошо реагирует лишь при нагревании. Причём реакция лучше притекает в присутствии стехиометрических количеств бипиридильных лигандов или фенантролина, с которым происходит образование выделяемого комплекса Ph₃P(phen)CuCF₃.

Схема 14

Активация основаниями Льюиса применима не только к силанам, но и к соединениям других элементов, например, станнану Bu₃SnCF₃ [59]. По этому же принципу могут активироваться фосфониевые соли. Хотя примеры таких процессов немногочисленны ввиду труднодоступности таких солей, известен случай дифторметилирования карбонильных соединений при действии Ph₃P⁺CHF₂Br⁻ и избытка Cs₂CO₃ [60].

Известно несколько примеров, когда источниками перфторалкильных групп являются комплексы цинка. Например (CF₃)₂Zn в присутствии ТМЭДА и Bu₄NOAc, способен терять трифторметильный анион при небольшом нагревании (**Схема 15**.1) [61] В другом варианте исходными соединениями являются смешанные цинкорганические соединения типа R_FZnMe, которые присоединяются к альдегидам в присутствии избытка LiCl (сх. 15.2) [62].

Схема 15



2.1.1.4. Фрагментация в анионах типа R_F−X−O⁻

Этот процесс формально является обратным по отношению к присоединению фторированного аниона по кратной связи ненасыщенной системы X=O (Схема 16).

Схема 16

$$R_n X \stackrel{O^{\ominus}}{\underset{R_F}{\overset{\bullet}{\longrightarrow}}} R_F^{\ominus} + R_n X = O \qquad \begin{array}{c} X = C, P, \\ SO, SO_2 \end{array}$$

Положение этого равновесия может смещаться вправо в следующих случаях: 1) когда образование соединения типа R_nX=O выгодно по термодинамическим причинам, 2) когда присутствующий в среде электрофил необратимо реагирует только с фторалкильным анионом, 3) когда реакция проводится при повышенной температуре. Поскольку в правой части уравнение большее число частиц, процесс сопровождается ростом энтропии и лучше протекает при нагревании.

Для реализации рассматриваемого варианта получения фторалкильных анионов имеются два подхода к образованию исходных частиц. Первый подход (Схема 17) основан на присоединении оснований Льюиса ко фрагменту O=X-CF₃. При этом образуются "тетраэдрические интермедиаты", которые распадаются по более слабой связи X-CF₃.





В качестве основных активаторов в данных процессах используются алкоголяты щелочных металлов, а в качестве реагентов – трифторметилированные сульфоксиды и сульфоны [63,64], сульфоксимины [65], фосфонаты [66], эфиры трифторуксусной кислоты [67,68], трифторацетофенон [69].

Во втором варианте (Схема 18) анионные тетраэдрические интермедиаты образуются при десилилировании или депротонировании соответствующих предшественников. Таковыми могут являться силилированные полуаминали фтораля [70] и трифторацетофенона [71], гидраты фтораля [72] и гексафторацетона [73]. К этой же серии методов можно отнести и процессы термического декарбоксилирования CF₃CO₂Na в присутствии электрофилов [74].

Схема 18



Аминаль фтораля **18-A**^{*} синтезировался путём присоединения фтороформа к формамиду в присутствии N(SiMe₃)₃ (то есть образовывалась связь C-C), или по реакции полуацеталей фтораля со вторичными аминами с последующим силилированием (то есть образовывалась связь C-N) [75]. Для полноты картины можно предложить ещё один подход к синтезу подобных реагентов, когда они получаются в результате образования связи C-H. Такой подход был реализован на практике. При восстановлении пиперидиновых амидов трифторуксуссной и других фторсодержащих карбоновых кислот триэтилборгидридом калия получался стабильный борный комплекс (Схема 19) [76]. Это соединение само по себе служило источником фторалкильных анионов в реакции с альдегидми.

^{*} Идентификатор структур в литературном обзоре состоит из разделённых дефисом номера схемы (арабская цифра) и латинской прописной буквы.



2.1.1.5. Присоединение дифторкарбена к нуклеофилу

Такой подход к получению фторалкильных нуклеофилов основан на электрофильных свойствах дифторкарбена и поэтому будет более детально изложен в разделе 2.1.3.26. (стр. 47). Здесь мы рассмотрим этот процесс только на примере трифторметилирования. Получение CF₃-аниона может быть основано на обратимости его распада до фторида и дифторкарбена. Это равновесие может быть смещено добавлением избыточного количества фторид-аниона и солей одновалентной меди, которые образуют относительно устойчивую трифторметилмедь (Схема 20) [21], вступающую в дальнейшее взаимодействие с электрофилами в качестве которых исследовались аллил-, пропаргил- и арилгалогениды.

Схема 20

$: CF_2 + F^{\ominus} \xrightarrow{\ominus} {}^{\Theta} CF_3 \xrightarrow{CuX} [CuCF_3] \xrightarrow{E} F_3C - E$

Источниками дифторкарбена в этих процессах могут служить метиловые эфиры кислот типа XCF₂CO₂Me (X = Cl, Br, I, SO₂F) [77,78], которые в процессе реакции претерпевают под действием галогенид-аниона деметилирование с последующим декарбоксилированием. Аналогично ведёт себя и триметилсилильный эфир ClCF₂CO₂SiMe₃, который десилилируется присутствующим фторид-анионом [79]. Другим источником дифторкарбена может быть HCF₂Cl [80] или соль HCF₂PPh₃⁺Br⁻[81], из которых карбен образуется при депротонировании под действием ДБУ.

2.1.2. Фторалкилирование различных типов электрофильных субстратов.

Для реализации процесса нуклеофильного фторалкилирования необходимо не только иметь в распоряжении активные реагенты, но и знать те условия в которых они наилучшим образом реагируют с электрофильным компонентом. Здесь стоит отметить, что на данный момент нуклеофильное фторалкилирование не является в полной мере универсальным методом, поскольку достаточно чувствительно к выбору субстрата. Если для реакций с карбонильными соединениями, их аза-аналогами, аллил- и арил- галогенидами существуют разнообразные эффективные методыки, то в случае алкилгалогенидов, эпоксидов и акцепторов Михаэля надёжные и общие методы сочетания со фторалкильными нуклеофилами отсутствуют. Поэтому для получения соответствующих продуктов приходится использовать многостадийные процедуры или иные методы. В следующих разделах особенности реакций с различными типами электрофилов будут рассмотрены более детально.

2.1.2.1. Карбонильные соединения

Наиболее широко процессы нуклеофильного фторалкилирования изучались на кратных связях углерод–гетероатом, и в особенности на карбонильных соединениях. Этим реакциям посвящены два обзора [82,83], где о них можно узнать более подробно.

Наиболее легко в такое фторалкилирование вступают ароматические альдегиды. Большинство процессов генерации фторированных анионов, рассмотренных в предыдущей части, проводились в присутствии именно этих субстратов. Уместно сказать несколько слов о механизме реакций карбонильных соединений с наиболее распространёнными в широкой практике фторалкилирующими реагентами – силанами типа Me₃SiR_F [84]. Данный процесс, показанный на примере реакции Me₃SiCF₃ с альдегидом (Схема 21), происходит при добавлении небольших количеств основания Льюиса. В этом качестве обычно используются соли, анион которых имеет сильное сродство к атому кремния: CsF, Bu₄NF, Bu₄N⁺[Ph₃SiF₂], КО⁷Ви, NaOAc. Основание Льюиса инициирует процесс путём связывания с кремниевым реагентом, что даёт пентакоординационный комплекс 21-А. Этот комплекс далее либо непосредственно реагирует с альдегидом, либо фрагментирует с образованием трифторметильного аниона, который присоединяется к альдегиду в свободном виде. Образованный при этом алкоголят 21-В сам по себе является основанием Льюиса, который активирует следующую молекулу силана. Получающийся при этом комплекс трифторметилирует альдегид, превращаясь в конечный продукт присоединения и замыкая каталитический цикл.

Схема 21



В случае енолизуемых алифатических альдегидов и кетонов выходы продуктов в среднем ниже, что связано с высокой основностью фторалкильных анионов, которые конкурентно отрывают протон α -углеродного атома карбонильного соединения. Однако в случае, если во фторалкилирующем комплексе связь R_F -M достаточно сильна (как в случае Cp_2Ti-R_F ,), то он не обладает высокой основностью и енолизуемые субстраты могут давать сопоставимые выходы продуктов.

Неоднократно предпринимались попытки провести асимметрическое трифторметилирование альдегидов и кетонов [85]. И хотя в этой области имеется некоторый прогресс, универсального и высокоселективного метода до сих пор не разработано. В частности, известные методы эффективно работают только на ароматических альдегидах. Наилучшие результаты были достигнуты при проведении реакции в присутствии

цинхониновых или хининовых солей, бензилированных по каркасному атому азота. В условиях реакции они не только электростатически связываются с трифторметильным анионом, но и координируют ароматический субстрат путём π - π взаимодействия ароматических систем. На **схеме 22** приведены условия, в которых достигаются одни из самых высоких значений энантиомерных избытков. Дикатионный катализатор **22-А** наилучшим образом работает в случае метиларилкетонов (средний е.е. составляет около 80%) [86], а катализатор **22-В** даёт хорошие результаты в случае ароматических альдегидов (в среднем е.е. 60%) [87].





Производные карбоновых кислот также могут вступать во взаимодействие с кремниевыми фторалкилирующими реагентами. Сложные эфиры являются менее активными субстратами, чем альдегиды, тем не менее они способны при активации CsF реагировать с Me₃SiCF₃ (**Схема 23**) [88]. По причине акцепторного характера присоединяющегося CF₃-аниона, образующийся тетраэдрический интермедиат не испускает алкоксидный анион, но активирует следующую молекулу реагента, образуя силилированный ацеталь, который после водного гидролиза приводит к трифторметилкетонам.

$$\begin{array}{c} O \\ R \\ \hline OR' \\ \hline CSF \\ \hline CSF \\ \hline CF_3 \\$$

Более активные производные карбоновых кислот реагируют с Me₃SiCF₃ иначе. Так, ангидриды, пентафторфеноловые эфиры и N-ацилимидазолы в присутствии избытка реагента и фторидного активатора дают после кислотного гидролиза бис(трифторметил)карбинолы (Схема 24) [89]. Исключением является фталевый ангидрид, который даёт продукт моно-присоединения [90], что объясняется его циклической структурой.





Хлорангидриды в этих условиях дают продукты двойного присоединения. При генерировании CF₃-аниона депротонированием его фосфазеновым основанием ¹Bu-P₄ из бензоилхлорида можно получать либо трифторметилкетон, либо бис(трифторметил)карбинол в зависимости от количества основания и времени проведения реакции [46]. В реакции с AgCF₃ [91] или комплексами пентафторэтилмеди [92] хлорангидриды дают исключительно перфторалкилзамещённые кетоны, однако эта реакция предполагает их образование по механизмам, не включающим нуклеофильное присоединение по C=O связи. Необычно хлорангидриды реагируют с системой CF₃I/TДМАЭ (Схема 25). В этих условиях образующийся анион бис(трифторметил)карбинола реагирует с исходным соединением, и из реакционной смеси выделяется ацилированное производное [93].

Схема 25

Особой реакционной способностью обладают соединения титана с фторалкильными заместителями. Например, титанат, полученный при низкотемпературном взаимодействии C_4F_9MgBr с тетраизопропоксидом титана (**Схема 26**), при комнатной температуре за несколько часов реагирует не только с бензальдегидом, но и с метилбензоатом, приводя в обоих случаях к одному и тому же фторированному спирту с количественным выходом [94]. Нужно отметить, что в отсутствие $Ti(O^iPr)_4$ сам C_4F_9MgBr не даёт реакции с альдегидом в тех же условиях. Образование спирта в реакции со сложным эфиром объясняется тем, что изначально образующийся кетон, который можно зафиксировать в смеси при неполной конверсии, вступает в реакцию Меервейна-Понндорфа-Верлея с изопропоксидным заместителем на титане.

Схема 26



Сходной реакционной способностью обладает комплекс трёхвалентного титана Cp_2TiR_F [95], который образуется в результате восстановительного процесса, происходящего при реакции Cp_2TiCl_2 , перфторалкилиодида и избытка бутилмагний хлорида при $-50^{\circ}C$. Примеры реакций этого реагента с некоторыми электрофильными субстратами приведены на **схеме 27**. В данном случае сложный эфир даёт в результате кетон, а дальнейшего восстановления или присоединения второго эквивалента реагента не происходит.



2.1.2.2. Соединения с кратной связью С-N

Также широко представлены процессы фторалкилирования субстратов с кратными связями углерод-азот, чему посвящён отдельный обзор 2011 года [96]. Реакционная способность этих субстратов сильно зависит от заместителя на азоте (R^2 на **схеме 28**). В случае, если R^2 = Ts [97,98], S(O)^{*t*}Bu [30,99,100,101,102,103], Вос или P(O)Ph₂ [98] реакционная способность иминов схожа с таковой для альдегидов, и эти субстраты легко дают продукты фторалкилирования.

Схема 28



Если заместитель R^2 арильный, то такие имины также могут давать продукты фторалкилирования, однако эффективность этого процесса зачастую низка. Реагент Рупперта-Пракаша, активируемый CsF, даёт в реакции с бензилиденанилином (R^1 , $R^2 = Ph$) только 25% продукта [104]. При использовании более активных гомогенных активаторов: Me₄N⁺F⁻ [105] или трифенилдифторсиликата тетрабутиламмония (**Схема 29**, справа) – реакция идёт лучше, и в случае последнего выходы варьируются от 38 до 83% [104]. Улучшить эти показатели, взяв полуэквивалентное количество активатора Bu₄N⁺Ph₃SiF₂⁻ не удалось, поскольку в этих условиях из продукта присоединения под действием оснований (CF₃⁻ или F⁻) отщепляется HF. В результате образуются дифторенамины. Далее они без выделения могут быть восстановлены NaBH₄ с получением аминов с дифторметильной группой в *α*-положении с выходами 35–79% (Схема 29, слева).

Схема 29



Трифторметилирование N-арилиминов эффективнее происходит при добавлении в реакцию больших количеств N-триметилсилилимидазола, который, как предполагается, силилирует образующийся при присоединении амидный анион [106]. В таких условиях приемлемые выходы (42–55%) достигаются при использовании менее активного CsF. Аналогичный метод промотирования процесса был использован для трифторметилирования иминов силилированным полуаминалем трифторацетофенона (см. схему 18). В этой реакции вместо силилимидазола был использован 2-(триметилсилилокси)пиридин [107], однако в целом

выходы продуктов также оказались средними. Наилучшие выходы продуктов наблюдались при использовании в качестве фторалкилирующих реагентов PhSO₂C₂F₅ и PhSO₂CF₃ [64] в комбинации с большим избытком ^{*t*}BuOK, при этом процесс проводился при -78°C.

Если заместитель на азотном атоме имина алкильный, то такие субстраты не обладают достаточной электрофильностью, и поэтому без дополнительной активации не способны реагировать с фторалкильными анионами. В качестве исключения из этого правила можно привести азирины, которые из-за напряжённости цикла имеют более высокую активность и приводят к продуктам трифторметилирования [108].

Росту реакционной способности иминов способствует связывание неподелённой пары азота с электронодефицинтыми частицами. В наиболее простом случае этот процесс сводиться к алкилированию имина. Получаемый при этом катион легко присоединяет CF₃-анион. Такой подход был реализован на иминах (**Схема 30**.1) [109], на замещённых пиридинах и хинолинах (Схема 30.2) [110]. Недостаток этого метода фторалкилирования связан с невозможностью получения вторичных иминов и ограниченностью круга субстратов лишь осно́вными иминами, являющимися производными ароматических альдегидов

Схема 30



Классический метод увеличения активности азометиновых субстратов в реакциях нуклеофильного присоединения основан на связывании неподелённой пары азота с протоном или кислотой Льюиса. К сожалению, такой подход редко удаётся реализовать в случае фторалкилирования, поскольку для генерирования фторалкильных анионов из большинства реагентов требуется участие основания Льюиса. В итоге становится невозможным активировать сразу реагент и субстрат. Однако исключительные примеры реализации этой схемы "двойной активации" всё же имеются. Так, дифторборильные производные бензоилгидразонов, которые существуют в виде хелатного донорно-акцепторного комплекса (Схема 31.1), могут быть трифторметилированы реагентом Рупперта-Пракаша при активации ацетатом натрия в ДМФ [111]. Такой процесс становится возможен благодаря внутримолекулярному характеру активации азометиновой связи. Благодаря ему основание Льюиса (в данном случае – NaOAc) не связывается с атомом бора, но предпочтительно активирует силан. Похожий подход был использован для трифторметилирования иминов из 8-аминохинолина (сх. 31.2) [112]. Реакция проводилась в присутствии Cu(OAc); эта соль с одной стороны координируется с атомами азота в субстрате, а с другой стороны служит источником ацетат-аниона для активации реагента. Активация борными кислотами Льюиса применялась также на гетероциклах хинолинового и пиридинового рядов (сх. 31.3). При этом использовался триарилборан с объёмными акцепторными заместителями, который прочно связывался с атомом азота. При этом второе положение кольца оказывалось заслонённым, и атака СF₃-аниона происходила в

четвёртое [113]. Последующее окисление промежуточного дигидропиридина сопровождается разрывом связи с триарилбораном, что приводит 4-трифторметил-пиридину.

Схема 31



Другой вариант "двойной активации" реагента и субстрата был реализован на примере трифторметилирования иминов с использованием Me₃SiCF₃ в присутствии HF (**Схема 32**). Идея заключалась в том, чтобы имин активировался протоном, а силан – фторид-анионом. Несмотря на то, что в ходе этой реакции побочно образуется CF₃H, хорошего выхода продукта можно достичь даже из малоосновных иминов, используя увеличенные количества реагентов. Чтобы проведение этого эксперимента не было связано с применением опасной и неудобной в обращении безводной плавиковой кислоты, её генерировали *in situ* из KHF₂ и CF₃CO₂H. Используя такую методику было осуществлено трифторметилирование N-алкил-иминов ароматических альдегидов (Схема 32.1) [114], пирролинов (Схема 32.2) [115] и хинолинов (Схема 32.3) [116]. В последнем случае промежуточный продукт окислялся PhI(OAc)₂ до ароматического гетероцикла.

Схема 32



В некотором смысле активированной формой имина можно считать его N-оксид, то есть нитрон. Нитроны с арильным заместителем на азоте трифторметилируются при действии Me₃SiCF₃ в мягких условиях при активации *трет*-бутилатом калия (Схема 33.1, справа) [117]. В похожих условиях реагируют и пирролин-*N*-оксиды (Схема 33.2) [118].

Схема 33



В некоторых случаях, когда при углеродном атоме нитрона имеется акцепторное ароматическое кольцо, промежуточный продукт присоединения может отщеплять силанол с образованием трифторметилированного имина, который достаточно электрофилен, чтобы присоединить еще один CF₃-анион (Схема 33.1, слева). Аналогичное элиминирование происходит в процессе трифторметилирования хинолин-*N*-оксидов (Схема 33.3) [119], но в этом случае повторного нуклеофильного присоединения к α -трифторметилированному хинолину не происходит.

Присоединение к *N*-оксидам ароматических гетероциклов может промотироваться кислотами Льюиса, которые прочно связываются с атомом кислорода. Это было продемонстрировано на примере комплекса хинолин-*N*-оксида с трифторметилдифторбораном (CF₃BF₂) (**Схема 34**), который является стабильным, устойчивым к гидролизу соединением. Его трифторметилирование приводит к 2-трифторметилхинолину [120]. В данном случае стадия реароматизации происходит медленнее и требует для завершения нагревания до 60 °C в течение нескольких часов. Однако преимущество данного метода, по сравнению с представленным на схеме 33.3, состоит в возможности получения не только α -трифторметилированных хинолинов, но и пиридинов.

Схема 34



Родственными нитронам соединениями являются стабилизированные азометинимиды с ацильным заместителем на атоме азота. Известен только один пример их нуклеофильного трифторметилирования, причём он был реализован в асимметрическом варианте (Схема 35). Реакция проводилась в мягких условиях в присутствии КОН как активатора для Me₃SiCF₃ и Nбензилированной цинхониновой соли как хирального катализатора [121]. При этом продукты получались с достаточно высоким энантиомерным избытком (83–96%). Авторы полагают, что причины высокой стереоселективности две: образование водородной связи между кислородом азометинимида с гидроксильной группой катализатора, и ароматическое π - π взаимодействие между арильным заместителем субстрата с бензильным кольцом в катализаторе. Роль второго фактора согласуется с тем, что если в субстрате отсутствует ароматическое кольцо, энантиомерное обогащение в продукте падает до 71%.



Фторалкилирование нитрилов также известно, однако изучено в значительно меньшей степени, чем для соединений с двойной C-N связью. Имеется лишь одна публикация, в которой изучалось фторалкилирование нитрилов Me₃SiCF₃. В присутствии пятикратного избытка этого реагента и двойного избытка бифторида тетрабутиламмония ароматические нитрилы дважды присоединяют CF₃-анион, приводя после гидролиза к α,α -бис(трифторметил)аминам (**Схема 36**) [122]. Наличие акцепторных заместителей в некоторой степени облегчает протекание процесса. Донорные заместители его затрудняют, и выход продукта падает. Например, в случае *n*-диметиламинобензонитрила выход продукта составил всего 18%.

Схема 36

Ar
$$\longrightarrow$$
 N $\xrightarrow{Me_3SiCF_3 (5 imes \kappa B)}$ Ar $\xrightarrow{CF_3}$
Bu₄N⁺ HF₂⁻ (2.1 imes \kappa B)
T \Gamma \Phi, 25°C, 2 ч. CF₃

Производные титана с перфторалкильными группами, уже упоминавшиеся прежде (см. схемы 26, 27), могут реагировать и с нитрилами, приводя после гидролиза к перфторалкилкетонам (Схема 37.1) [95]. Альтернативно интермедиаты присоединения могут быть ацилированы, например при действии Ac₂O или Boc₂O (Схема 37.2). Тогда продуктами становятся N-ацилимины, ценные в том отношении, что в условиях гомогенного каталитического гидрирования могут приводить к хиральным аминам.

(1)
$$Cp_2TiCl_2 \xrightarrow{R_F-l} Cp_2Ti-R_F \xrightarrow{Ph} Cn \\ \xrightarrow{-50^\circ C \to r.t.} 2^{-50^\circ C \to r.t.} Ph \xrightarrow{O} (CF_2)_5CF_3$$

(2) $C_4F_9-MgBr \xrightarrow{Ti(O'Pr)_4} C_4F_9-Ti(O'Pr)_4 MgBr \xrightarrow{R-CN, Ac_2O} R_C C_4F_9$
 $R = Ph, Ph(CH_2)_2$.

2.1.2.3. Алифатические галогенпроизводные

Замещение уходящей группы при sp³-атоме фторалкильными нуклеофилами происходит заметно труднее, чем присоединение к ненасыщенным системам. Однако эффективность этих процессов сильно зависит от структуры галогенида. Хороших выходов можно достичь только в случае метильной, этильной и иных групп, не имеющих заместителей в α - и β -положениях по отношению к реакционному центру. Данные об имеющихся в литературе примерах таких реакций суммированы в **таблице 1**. Наиболее изученными являются процессы с участием нуклеофилов, анионный центр в которых сопряжён с акцепторными группами (таб. 1Таблица 1 примеры №1–9). Реакции замещения нестабилизированными фторалкильными анионами

встречаются заметно реже, дают меньшие выходы продуктов и очень чувствительны к выбору субстрата и условий процесса. Первые примеры таких реакций осуществлялись при продолжительном нагревании алкилгалогенидов с комбинацией реагентов, генерирующей трифторметилмедь (таб. 1, №10,11). Позже были разработаны процессы перфторалкилирования алкилиодидов и трифлатов при помощи перфторалкилсилильных производных (№№12–13).

Таблица 1	EWG ^{_⊖} ^F + ^X → _R −	
	Z = F или EWG X = I, Br, OTf	

No	Источник R _E	X	Условия	
1 <i>a</i>		1	(Me_Si)_NI i (2 15 3KB) iCl (6 3KB) -78 - 40 °C 0 5-5 4	[122]
1		ı, OTf	(INIE337)2NET (2.13 3KB), EIGT (8 3KB), -7840 C, 0.3-3 4.	[123]
2 ⁶	MeO ₂ C CO ₂ Me	Br	NaH (1.2 экв), ДМА, 50°С, 2.5 ч. затем 90°С 24–48 ч.	[124]
3 ^e	Bu ₃ P ⁺ CO ₂ Et Br ⁻ F	1	BuLi (0.94 экв), −78°С→ r.t., 9 ч. затем водный NaHCO₃ r.t., 6 ч.	[125]
4		Br	′Pr₂NLi, −78°C	[126]
5		Br, I	^г ВиОК (2 экв), –50°С, 1 ч.	[127]
6	O NTBS	Br	(Me₃Si)₂NLi (1.3 экв),	[128]
			ТГФ/ГМФТА, –78°С, 30 мин.	
7	0,0	I,	(Me₃Si)₂NLi (2 экв),	[129]
	N F F	OTf	ТГФ/ГМФТА = 10/1, –98°С, 5 мин.	
8	O Ph ⁻ S ⁻ SiMe ₃ F F	I	СsF (2 экв), 15-краун-5 (2 экв), ДМЭ, –20°С → r.t.	[130]
9	CF₃I	Br, I	Си (изб.), ГМФТА, 45–70°С, 30–60 ч.	[131]
10	CICF ₂ CO ₂ Me	Br, I	Cul (1 экв) КF (1 экв), Cdl ₂ (1 экв), ГМФТА, 120°С, 6–8 ч.	[132]
11	Me ₃ SiCF ₃ , Me ₃ SiC ₂ F ₅	I	CsF (1.2 экв), 15-краун-5 (2 экв), ДМЭ, –18°C → rt, 16 ч.	[133]
12	Me ₃ SiCF ₃ , Me ₃ SiC ₂ F ₅	OTf	(Me₂N)₃S ⁺ Me₂SiF₂ [−] (1 экв), ДМЭ, –30°С, 2 ч.	[134]
13	Me₃SiCF₂SPh	Br	CsF (2 экв), 15-краун-5 (2 экв)	[135]
^a Hc	вый хиральный центр обр	asverce	$x \in \pi u$ астереоселективностью >90%	

Новый хиральный центр образуется с диастереоселективностью >90%

^бПри нагревании происходит деметилирование и декарбоксилирование. Выделяемый продукт – метиловый эфир 1-фторзамещённой карбоновой кислоты.

⁶Происходит протодефосфорилирование связи С-Р с образованием эфира 1-фторзамещённой карбоновой кислоты.

Полученная депротонированием фтороформа CF₃Cu (см. схему 11) хорошо реагирует с таким типом субстратов как α-галоген кетоны (**Схема 38**) [136]. Реакция протекает при комнатной температуре за пару часов, причём хлоркетоны вступают в этот процесс с такой же эффективностью, что и бромкетоны.

Схема 38

Кроме алкилгалогенидов и трифлатов имеются примеры фторалкилирования циклических сульфатов и сульфамидатов (Схема 39). В этих реакциях в качестве нуклеофильных реагентов использовалась смесь CF₃I с тетракис(диметиламино)этиленом (Схема 39, справа) [31] или сульфон PhSO₂CF₂H в присутствии LiN(SiMe₃)₂ (Схема 39, слева) [137]. После гидролиза водной серной кислотой образовывались α-фторалкилзамещённые вторичные спирты или амины.

Схема 39



2.1.2.4. Эпоксиды

Реакционная способность эпоксидов в реакциях фторалкилирования очень низка, она даже ниже, чем у алкилиодидов. Однако в отличие от последних, в них имеются неподелённые пары кислорода, поэтому их активность можно повысить при помощи координации с кислотами Льюиса. Однако для реализации такого сценария необходимо, чтобы кислота Льюиса не дезактивировала и не разлагала фторалкильный нуклеофил. Поэтому он должен быть стабильным и не обладать сильным сродством к активирующим добавкам. На основании этой концепции было реализовано две "классические" реакции присоединения к эпоксидам (Схема 40). В них происходило присоединение анионов, полученных депротонированием PhSO₂CH₂F и (PhSO₂)₂CHF [138] или силилированного сульфоксимина с CHF₂-группой [139]. Для активации эпоксидов в обоих процессах использовался эфират BF₃.

Схема 40

Примечательно, что обе реакции происходят в очень мягких условиях и дают высокие выходы продуктов. Монозамещённые и 1,1-дизамещённые субстраты дают продукты

присоединения по менее замещённому атому за исключением окиси стирола, которая приводит к смеси продуктов соотношением ~1:1. Симметричные 1,2-диалкилзамещённые эпоксиды (например, окись циклогексена) тоже эффективно вовлекаются в процесс, но приводят к образованию обоих стереоизомеров.

Кроме этих двух методов стоит привести ещё два "неклассических" варианта фторалкилирования эпоксидов (Схема 41). Их отличает то, что в получаемом продукте фторалкильная и гидроксильная группа оказываются при одном атоме углерода. Это происходит в результате перегруппировки эпоксида в карбонильное соединение, которое далее легко присоединяет фторированный нуклеофил. Первое из таких превращений протекает в условиях активации кислотой Льюиса (Схема 41.1) [140], в результате чего на более замещённом атоме возникает катионоподобный реакционный центр, на который происходит гидридный сдвиг, приводя к альдегиду. В итоге фторалкильный заместитель оказывается у менее замещённого углерода.

Схема 41



Второй же процесс происходит в осно́вных условиях (сх. 41) [46]. Фосфазен ¹ВиР₄ (см. структуру на сх., стр. 10) в данном случае выступает не только основанием, депротонирующим фтороформ, но и нуклеофилом, катализирующим перегруппировку эпоксида. Однако поскольку его нуклеофильное присоединение происходит по менее замещённому атому, дальнейший гидридный сдвиг приводит к образованию кетона. Поэтому в этой реакции фторалкильный заместитель присоединяется к более замещённому атому.

2.1.2.5. Аллильные, пропаргильные и бензильные системы

Благодаря наличию π-системы, смежной с уходящей группой, фторалкилирование аллильных и пропаргильных электрофилов происходит легко, несколько труднее происходит замещение в бензильном положении. Реакциям фторалкилирования этих электрофилов посвящены главы в нескольких обзорах [4,141,142].

Условия проведения реакций зависят от типа фторалкильного нуклеофила и уходящей группы в субстрате: если в нём имеется сопряжение с акцепторными группами (CO₂R, P(O)(OEt)₂, SO₂Ph), то такое замещение происходит легко и для этого не требуется использование катализаторов. В частности, многие из реакций алкилгалогенидов и подобных нуклеофилов, указанных ранее в таблице 1, хорошо проходят с аллилгалогенидами. В случае несопряженных фторалкильных нуклеофилов замещение затрудняется. Однако уже давно было показано, что аллилирование перфторалкильных производных таких металлов, как кадмий

[143], серебро [144] и медь [131] происходит заметно проще. Наилучшим образом реагируют медные соединения. Данные о процессах с их участием, опубликованные за последние 15 лет, приведены в **таблице 2**. Источниками R_F -анионов чаще всего выступали фторорганические производные кремния (таб. 2, №1–7) которые в некоторых случаях позволяют использовать каталитические количества медных солей (№1–3).

 $R-X + "R_F^{\ominus}" \longrightarrow R-CF_3$

N⁰	Субстрат	Реагент	Лобавка	Условия	
1	2 C J C C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L P C L	Massice. (3 arp)		KE (3 ακβ) ΤΓΦ 60°C 20 μ	[145]
1	\mathbf{R}^2			Ri (3 3 κB), 11 Φ, 00 C, 20 4.	[143]
	X = Br, Cl				
2		Ме₃SiCF₃ (1.5 экв)	CuTC (5%)	КF (1.5экв), ТГФ, 60°С, 20 ч.	[146]
3	Ar ^{CI}	Me ₃ SiCF ₃ (3 экв)	CuTC (5%)	КF (3 экв), ТГФ, 60°С, 48 ч.	[147]
4	BnBr (3 экв)	PhCF ₂ -SiMe ₃	Cul (1.5 экв)	КF (1.2 экв), ДМФ, 55°С, 5 ч.	F1 401
5	∕ ^{Вг} (5 экв)	Ph CF ₂ -SiMe ₃	Cul (1.5 экв)	КF (1.2 экв), ДМФ, 55°С, 5 ч.	[148]
6	Ar OMs	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв)	Cul (1.1 экв)	КF (2.0 экв), ДМФ, 60°С, 4 ч.	
7	OMs	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв)	Cul (1.1 экв)	КF (2.0 экв), ДМФ, 60°С, 4 ч.	[149]
	R				
8	R ²	(Ph ₃ P) ₃ CuCF ₃ (1.1экв)	-	CDCl ₃ , rt, 18 ч. (X = Cl,Br);	[150]
				СDCI ₃ , 55°С, 18 ч. (Х =	
	$\sim \gamma_{3}$			OCOCF ₃)	
	R*				
	X=CI,Br,OCOCF ₃				
9	_1 X	(Ph ₃ P) ₃ CuCF ₃ (1.1экв)	-	ТГФ, 22 или 50°С , 16 ч	[151]
	$R' \longrightarrow R'$				
10	OCO ₂ Et	(CHF ₂) ₂ Zn·(DMPU) ₂	Cul (10%)	DMPU, 40°С, 24 ч.	[152]
	Ar	(1.7 экв)			

В качестве уходящей группы могут выступать не только галогенид-анионы, но и мезилат-(№6,7), трифторацетат- (№8,9) и даже этилкарбонат-анионы. Последнее было показано на примере взаимодействия цинкового комплекса (CHF₂)₂Zn·(DMPU)₂, с карбонатами вторичных аллильных спиртов (№10) Любопытно, что если ввести в этот процесс энантиомернообогащённый субстрат, то продукт получится с высокой стереоселективностью с практически полной (99%) инверсией конфигурации центра.

Помимо данных, помещённых в таблице2, следует упомянуть ещё об одном способе замещения, в котором трифторметилмедные интермедиаты генерируются при взаимодействии дифторкарбена со фторид-анионом (см. разд. 2.1.1.5) [153]. Наиболее удобным и недорогим методом генерирования ДФК для такого процесса является разложение бромдифторацетатаниона. Этот метод обрёл второе дыхание благодаря той идее, что фрагмент BrCF₂CO₂ может быть одновременно источником аниона и уходящей группой. Изначально эта идея была воплощена в процессе трифторметилирования бромдифторацетатов аллиловых спиртов (Схема 42) [154]. Его проводили в присутствии в качестве лиганда ДМЕДА (N,N'диметилэтилендиамина) и 25% BrCF₂CO₂Na, из которого образовывались начальные количества CuCF₃.



Бромдифторацетаты бензиловых спиртов вступают в аналогичный процесс труднее (Схема 43). Для его эффективного протекания требуются большие загрузки всех реагентов и повышенная температура, кроме того принципиальной является добавка иодида калия [155]. Роль иодид-аниона заключается в замещении бромдифторацетата с образованием бензилиодидов, которые фиксируются в реакционной смеси.

Схема 43

Схема 42

Ar
$$CF_2Br$$
 $F(4 ext{ 3KB})$ $F(2 ext{ 3KB})$ CF_2Br CF_2Br $CF_2CO_2Me(40\%)$ $F(4 ext{ 3KB})$ $F(4 ext{ 3KB})$ $F(4 ext{ 3KB})$ $F(4 ext{ 3KB})$ CF_3

Использование фенилового эфира бромдифторуксусной кислоты позволяет принципиально модифицировать эти процессы, делая возможным одностадийную трансформацию незамещённых спиртов в трифторметильные производные (Схема 44) [156]. Механистически она основана на том, что спирт вступает с BrCF₂CO₂Ph в реакцию переэтерификации, основнокатализируемую фторидом калия. При этом образуются фенол и сложный эфир исходного спирта. Последний даёт конечный продукт согласно описанным выше схемам.





Метод А: Cul (10%), ДМЕДА (11%), BrCF₂CO₂H (50%), KF (2 экв), ДМФ, 25°C **Метод Б:** Cul (10%), phen (11%), BrCF₂CO₂H (50%), KF (2 экв), ДМФ, 50°C **Метод B:** Cul (20%), KI (17%), BrCF₂CO₂Me (40%), KF (2 экв), ДМФ/MeCN, 70°C

Возможность декарбоксилирования образующегося в ходе реакции карбоксилата также легла в основу синтеза дифторкетонов из бензиловых эфиров 2,2-дифтор-3-кетокарбоновых кислот (Схема 45) [157]. Реакция протекает в достаточно жёстких условиях при катализе Pd⁰ и даёт на выходе 2,2-дифторкетоны.



С аллиловыми эфирами 2,2-дифтор-3-кетокарбоновых кислот протекает аналогичный процесс, но при более низкой температуре (Схема 46) [158]. Авторам удалось показать, что

28

структура получаемого продукта может зависеть от используемого лиганда: при использовании ¹BuBrettPhos с объёмными *трет*-бутильными группами на фосфоре образуется линейный продукт (сх. 46, слева), а в случае лиганда меньшего объёма (PhXPhos) – разветвлённый. Такое различие в региоселективности реакций предположительно объясняется тем, имеет ли место координация кислородного атома енолят-аниона на палладий в момент образования С-С связи.





Нельзя не сказать более подробно о механизме металл-катализируемого фторалкилирования аллильных систем. О некоторых деталях этого механизма можно судить на основании реакций, приведённых на **схеме 47**. Все три изомерных субстрата, в ходе трифторметилирования приводят к одному и тому же продукту с близкими выходами и преимущественно *E*-конфигурации [149].





Такой результат может объясняться двумя особенностями механизма превращения: 1) оно протекает через симметричный интермедиат, 2) в ходе процесса образуется соединение, в котором имеется свободное вращение между атомами, составляющими кратную связь. Для учёта этих нюансов предлагается механизм (**Схема 48**), в котором после стадии окислительного присоединения R_FCu по связи C-X, облегчённому комплексообразованием между медью и кратной связью, образуются соединения меди(III) с аллильным заместителем (**48-A** и **48-C**). Эти соединения могут равновесно взаимопревращаться через симметричный η^3 -аллильный комплекс **48-B**, но восстановительное элиминирование с образованием продукта происходит преимущественно из структуры **48-A**, в которой металл связан с наименее замещённым атомом.

Схема 48



В случае палладий-катализируемых реакций есть некоторые отличия. Во-первых, η^3 аллильный комплекс образуется непосредственно в реакции субстрата с комплексом Pd⁰ и является более выгодным по энергии, чем аллильные σ -комплексы. Во-вторых, Фторалкильный фрагмент может связываться с аллильной системой, приходя к ней как из координационной сферы палладия, так и извне. От этого будет зависеть стерео- и региоселективность процесса.

Пропаргильные электрофилы имеют более сложную картину региоселективности в реакциях фторалкилирования (Схема 49). В данном случае в зависимости от типа замещения в субстрате, уходящей группы и условий процесса могут образовываться алкины, аллены или их смеси.

Схема 49

$$R^{1} \xrightarrow{\gamma} \alpha X \xrightarrow{R_{F}-Cu} R^{1} \xrightarrow{R_{F}} R^{2} \xrightarrow{R_{F}} R^{3} \xrightarrow{R_{F}} R^{3}$$

Можно лишь наметить некоторые тенденции в распределении продуктов. В том случае, когда тройная связь в субстрате терминальная ($R^1=H$), тогда независимо от заместителей R^2 и R^3 доминантным продуктом является аллен. Если $R^1 \neq H$, то аллен получается в случае, если хотя бы один из двух других заместителей (R^2 , R^3) является алкильной группой, но если R^2 , $R^3=H$, то образуется либо алкин, либо его смесь с алленом. На соотношение продуктов могут влиять условия процесса и присутствие различных лигандов (**Схема 50**). Например, пропаргильные бромдифторацетаты при действии CuCF₃, полученной из дифторкарбена и фторида, в присутствии ДМЕДА дают преимущественно алкины [159], а в присутствии фенантролина – аллены [160]



Сульфонаты пропаргиловых спиртов (Схема 51) с объёмной силильной группой при spатоме углерода в присутствии CuCN, Me₃SiCF₃ и KF дают лишь следовые количества аллена. И если использовать энантиомернообогащённый субстрат, то продукт замещения образуется с очень высокой стереоселективностью (>95%) [161]. Схема 51

Таблица 3

2.1.2.6. Арильные и алкенильные электрофилы

Замещение уходящей группы при sp²-атоме углерода ароматического кольца или алкена на трифторметильный и другие фторалкильные заместители – интенсивно изучаемый процесс, который был предметом множества публикаций и освещался в нескольких обзорах [142,162, 163,164,165,166,167]. Интерес к данной тематике обусловлен тем, что соединения, имеющие в своей структуре CF₃-замещённое ароматическое кольцо, занимают одно из лидирующих фармацевтических положений среди всех фторсодержащих препаратов; бо́льшую распространённость имеет только фторзамещённая ароматика. По причине большого количества исследований в рамках настоящего краткого обзора будет уместно отразить только общие закономерности процесса фторалкилирования арилгалогенидов и привести результаты наиболее свежих исследований. В таблице 3 сведены данные о наиболее важных примерах фторалкилирования, опубликованных за последние десять лет.

			`/ [Cu] или [Pd] `/	•		
N⁰	Субстрат	«R _F »	Реагенты	Раств.	Условия	
1	Arl	CF ₃	Еt₃SiCF₃ (2 экв), КF (2 экв),	NMP/	60°С, 24 ч. ^{<i>а</i>}	[168]
			Cul (10%), phen (10%)	ДΜΦ		
2	Arl	CF ₃	Ме ₃ SiCF ₃ (3 экв), В(ОМе) ₃ (3 экв) Cul	ДМСО	60°С, 24 ч.	[169]
			(20%), phen (20%)			
3	R	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв), KF (1.5 экв), Cul (1.7	DMPU	80°С, 16 ч.	[170]
	<pre>// [™] [™] I(Br)</pre>		экв)			
4	Arl	CF ₃	СF ₃ CO ₂ K (2 экв), Cul (2 экв), Ру (2.4	NMP	200°С, 16мин.	[171]
			экв)			
5	Arl	CF ₃	Ph₂SCF ₃ ⁺ OTf ⁻ (2 экв), Cu ⁰ (3 экв)	ДΜΦ	60°C	[172]
6	Arl	CF ₃	СF ₃ Cu из CHF ₃ , ^т BuOK и CuCl (1.5–2	ДΜΦ	23–80°C,	[173]
	ArBr		экв), Еt₃N·3HF (0.53 экв)		24–4 8ч. ^{<i>а</i>}	
7	Arl	CF ₃	CF ₃ Znl (4 экв), Cul (2%), phen (2%)	DMPU	50°С, 48 ч.	[174]
8	Arl	C ₂ F ₅	С₂F₅Cu из С₂F₅H, 'BuOK и CuCl (1.25–	ДΜΦ	23–90°C,	[175]
	ArBr		2.5 экв), Et₃N [.] 3HF		0.5–40 ч. ^{<i>а</i>}	
9	ArBr	C_2F_5	C_2F_5Cu из $C_2F_5CO_2Et$, [†] BuOK, CuCl (2	ДΜΦ	80–90°C,	[176]
			экв), Et₃N·3HF (0.8 экв)		24–72 ч. ^{<i>а</i>}	
10	Arl	CF ₃ , C ₃ F ₇	(phen)CuR _F (1.2–1.5 экв)	ДМΦ	rt–50°С , 18 ч. ^{<i>а</i>}	[57]
11	HetArBr	CF_3, C_2F_5	(phen)CuR _F (1.2 экв)	ДМΦ	80°С, 8 ч.	[177]
12	Arl	CF ₃	(Ph ₃ P) ₃ CuCF ₃ , dtbbpy (1.1 экв) или	PhMe	80°С, 2–22 ч. ^{<i>а</i>}	[58]
			Ph₃P(phen)CuCF₃, Arl (1.1 экв),			
13	Arl (5 экв)	CF ₃	Sl′Pr-CuO′Bu, Me₃SiCF₃ (2 экв)	ДΜΦ	25°C	[178]

R X	«R _F ⁻ »	R
	[Cu] или [Pd]	Cart KF

14	Arl	CF ₃	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me(2.5экв),CuCl ₂ (10%)	ДМΦ	110°С, 2ч.	[179]
15	Arl	CF ₃	СІСҒ₂Н (18 экв), ДБУ (7 экв), [Cu(MeCN)₄]ВҒ₄ (3.5 экв)	ДМФ	120°С, 5ч.	[80]
16	Arl	CF ₃	CICF ₂ CO ₂ SiMe ₃ (2.5 экв), AgF (5 экв), Cul(2.5 экв), ТМЭДА (2.5 экв)	ДМФ	100°С, 2 ч.	[79]
17	Arl, K	CF₂H	Bu₃SnCF₂H (2–3 экв), Cul (1.3 экв), KF (3 экв),	ДМА	100– 120°С, 24 ч. ^а	[180]
18	ArCl ArOTf	CF₂H	(SIPr)AgCF₂H (1.3 экв), XPhos ^σ (10%), Pd-I [°] (10%),	PhMe	60–100°С, 3–6 ч. ^{<i>а</i>}	[181]
19	Arl, K	CF₂H	Ме₃SiCF₂H (5 экв), CsF (3 экв), Cul (1 экв)	NMP	120°С, 24 ч.	[182]
20	R	$C_n F_{2n+1}$	Zn(R _F) ₂ (DMPU) ₂ (1 экв), Cul (10%)	DMPU	50–120°C,	[183]
	Arl, 👘 📜	n=1,2,3,6			12–72 ч. ^{<i>а</i>}	
21	Arl	-CF ₂ CF ₂ R	HCF ₂ CF ₂ R (3–10 экв), (TMP) ₂ Zn (1.5 экв), CuCl (10%), phen (20%),	DMPU	90°С, 5–24 ч. ^а	[52]
22	Arl	-CF(CF ₃) ₂	Zn(R _F)₂(ДМΦ)₂ (1 экв), CuTC(1.5 экв)	ДМΦ	90°С, 7 ч.	[184]
23	Arl (R = EWG)	CF₂H	Zn(R _F) ₂ (DMPU) ₂ (2 экв), Cul (10%)	DMPU	60°С, 24 ч.	[185]
24	Arl	CF₂H	Me ₃ SiCF ₂ H (2 экв), CsF (3 экв), IPrCuCl [*] (10%),	диоксан/ толуол	120°С, 20 ч.	[186]
25	Arl ArBr	CF₂H	Zn(R _F) ₂ (ТМЭДА) ₂ (2 экв), Pd(dba) ₂ (5%), dppf (10%)	диоксан	120°С, 6 ч.	[187]
26	Arl ArBr	CF₂H	Zn(R _F) ₂ (DMPU) ₂ (1.2 экв), (dppf)Ni(COD) (15%),	ДМСО	25°С, 24 ч.	[188]
27	ArCl	CF₂H	Me ₃ SiCF ₂ H (2 экв), Pd(dba) ₂ (3–5%), BrettPhos [∂] , (4.5%),	диоксан	100°С 16–36 ч. ^а	[189]
28	ArCl	CF₃	Et₃SiCF₃ (2 экв), КF (2 экв) [(all)PdCl]₂ или Pd(dba)₂ (3–6%), BrettPhos ^² или RuPhos [°] (9–12%)	диоксан	130°С 6–20 ч. ^{<i>а</i>}	[190]
29	ArBr	-CF ₂ CF ₃	Me ₃ SiCF ₂ CF ₃ (2 экв), KF (2 экв), Pd(^t Bu ₃ P) ₂ (10%),	диоксан	60°С 16–24 ч.	[191]
30	R OTf	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв), KF (2 экв), Pd(dba) ₂ (4–6%), ^t BuXPhos ^{**} (8–12%)	диоксан	90–110°С 3–10 ч. ^{<i>а</i>}	[192]
31	Arl	-CF ₂ CO ₂ Et	Ме₃SiR _F (1.2 экв), КF (1.2 экв), Cul (1 экв)	дмсо	60°С, 15 ч.	[193]
32	ArCl, ArBr	-CF ₂ COPh	РһСОСНҒ₂ (2 экв), ArX (1 экв), Pd-II³ (1−2%), Cs₂CO₃ (2 экв),	толуол	100–110°С, 24 ч.	[194]
33	Arl,HetArBr R	-CF ₂ CONR ₂	Me ₃ SiR _F , CuOAc (20%), KF (1.2 экв), 18- краун-6 (1.2 экв)	PhMe	100°С, 24 ч.	[195]
34	Arl ArBr	-CF ₂ CF ₂ Ar	ArCF ₂ CF ₂ SiMe ₃ (1.2 экв), Cul (1.5 экв), AgF (1.5 экв), py (5 экв),	ДМСО	60°С 6 ч.	[196]

^аВ зависимости от активности субстрата использовались различное время и температура проведения процесса.

^ePd-I

⁶XPhos

²IPrCuCl

^{*d*}BrettPhos

^eRuPhos

^{ж t}BuXPhos

³Pd-II



Важную роль в процессе нуклеофильного замещения при sp²-углеродном атоме играет катализ соединениями переходных металлов. По сравнению с классическими реакциями такого типа (купратные сочетания, реакции Негиши, Сузуки, Кумады) реакции со фторированными нуклеофилами идут заметно труднее, чем с нефторированными, и зачастую требуют продолжительного нагревания. Наиболее распространены процессы с участием солей меди. Однако нередки случаи палладий-катализируемых процессов (см. таб. 3 №18,25–30,32). Также имеется одни удачный пример дифторметилирования арилгалогенидов с использованием комплексов никеля (№25), однако трифторметилирование с участием никеля протекает с большим трудом [197].

В качестве эквивалентов фторалкильных анионов чаще всего используются силаны Me_3SiCF_3 (таб. 3, Ne_2 ,3,30) и Et_3SiCF_3 (Ne_1 ,28). Последний не только позволяет проводить реакцию при более высоких температурах, но по причине своей более трудной активации медленнее распадается с образованием трифторметильного аниона, что предотвращает накопление и разложение последнего в реакционной смеси. Силаны используются для введения не только CF_3 -группы, но и других фрагментов, таких как CHF_2 - (Ne_19 ,24,26), CF_3CF_2 - (Ne_29), $RC(O)CF_2$ - (Ne_31 ,33), $ArCF_2CF_2$ - (Ne_34). Кроме силильных производных могут использоваться соединения цинка (Ne_7 ,20,22,23,25,26), олова (Ne_17) и серебра (Ne_18). В примерах Ne_14 –16 трифторметильный анион образуется в результате реакции дифторкарбена со фторид-анионом, а в примерах Ne_6 ,8,21,32 – при депротонировании реагента.

Нередко для эффективного протекания замещения используется стехиометрическое количество солей одновалентной меди или их избыток. Добавление фенантролина в качестве стабилизирующего бидентантного лиганда позволяет использовать каталитические количества меди (\mathbb{N}_{2}). Наиболее эффективными являются процессы замещения с участием предварительно синтезированных фторалкилмедных соединений и их комплексов. Стабильные растворы R_F —Си могут быть получены депротонированием CF₃H, C₂F₅H (\mathbb{N}_{2} 4,5) или при распаде эфира перфторпропионовой кислоты в присутствии ^{*t*}BuOK и CuCl (\mathbb{N}_{2} 9). Широкое распространение получили выделяемые в индивидуальном состоянии комплексы типа (phen)CuR_F (\mathbb{N}_{1} 0,11), о получении которых уже рассказывалось выше (Схема 14, стр. 13)

В большинстве случаев реакции проводятся в полярных донорных растворителях (ДМФ, ДМА, NMP, ДМСО). Они не только обеспечивают лучшую растворимость неорганических солей, но и стабилизируют образующиеся фторалкилмедные интермедиаты, которые в менее донорных растворителях и в отсутствие лигандов склонны к разложению и гомологизации (см. сх. 85, стр. 50). Менее полярные растворители (диоксан, толуол) используются в случае наиболее стабильных медных реагентов (№9) или в сочетании с межфазными катализаторами (№24), а также в палладий-катализируемых реакциях. Наиболее легко в реакцию вступают субстраты с акцепторными заместителями и электронодефицитные гетероароматические системы. Лёгкость замещения галогена падает в ряду I>Br>Cl. По этой причине при наличии в кольце брома и иода селективно замещается последний (таб. 3, №8,10,16,17,20,33,34). Алкенилгалогениды сравнимы по активности с арилгалогенидами, не содержащими донорных или акцепторных групп. Иод в арилиодидах может быть замещён в большинстве методов, представленных в таблице, даже если в кольце имеется донорный заместитель (*n*-метокси-группа). Замещение брома может происходить при использовании наиболее эффективных методов (№4–6,10), однако при наличии акцепторных групп в кольце реакционная способность арилбромида становится сравнима с неактивирован ными иодидами. Замещение хлора при использовании медного катализа возможно лишь для очень электронодефицитных субстратов. Хлориды, не имеющие акцепторных групп в кольце могут замещаться в жёстких условиях при катализе палладием в присутствии биарильных фосфиновых лигандов XPhos, BrettPhos или RuPhos (N24,27,28,32).

Ключевой стадией механизма замещения галогена на фторированный нуклеофил при участии переходного металла является окислительное присоединение металла по связи Ar–X (Схема 52). При этом процесс вхождения фторалкильного заместителя в координационную сферу металла может как предварять присоединение к субстрату (верхний путь), так и следовать после него (нижний путь). В любом варианте заключительной стадией превращения будет восстановительное элиминирование продукта из комплекса Ar–M–R_F. Для медь-катализируемых процессов обычно предполагается реакция субстрата с Cu–R_F (верхний путь), а для палладий-катализируемых – с исходным комплексом металла (нижний путь).

Схема 52



В случае палладия стадия окислительного присоединения происходит быстрее, чем для меди, вследствие этого в присутствии палладия могут реагировать даже арилхлориды и алкенилтрифлаты. С другой стороны, восстановительное элиминирование продукта из комплекса Pd(II) – наоборот медленный процесс, который может становиться лимитирующим. Это иногда приводит к тому, что комплексы типа L_2PdArR_F могут быть выделены в индивидуальном состоянии из реакционных смесей [190], а их последующее нагревание приводит к нужному продукту. В случае же реакций с участием меди восстановительное элиминирование $Ar-R_F$ является быстрым процессом и не лимитирует скорость реакции. Предлагаемый на схеме 52 механизм не противоречит двум другим наблюдаемым фактам: 1) в реакциях Е и Z-изомеров алкенилиодидов во многих случаях в продукте сохраняется

конфигурация исходного субстрата (таб. 3, №3,17,19,20), 2) Проведение реакции с субстратом, имеющим свойства "радикальных часов", показало отсутствие радикальных интермедиатов.

Кроме замещения галогенов в ароматическом кольце хотелось бы обратить внимание на ещё одну интересную трансформацию. Фторангидриды ароматических карбоновых кислот в присутствии Et_3SiCF_3 и при катализе комплексами палладия в высокотемпературных условиях претерпевают декарбонилирование, приводя к трифторметилированному продукту (**Схема 53**) [198]. Предлагаемая авторами механистическая последовательность включает внедрение комплекса Pd⁰ по связи C-F. При участии Et_3SiCF_3 атом фтора в этом интермедиате замещается на CF_3 -группу, после чего происходит образование связи Ar–Pd, сопровождаемое выбросом молекулы CO.

Схема 53



Аналогичная трансформация происходит при участии дифторметилцинкового реагента (Схема 54) [199]. Поскольку в данном случае отсутствует необходимость активации реагента фторид-анионом, в процесс можно вовлекать хлорангидриды. Также стоит отметить, что в отличие от трифторметилирования, эта реакция протекает быстро при комнатной температуре. Это является следствием более лёгкого восстановительного элиминирования CHF₂-группы по сравнению с трифторметильной.

Схема 54

Ещё одна разновидность процессов, в которых происходит образование связи между ароматической системой и фторированным нуклеофилом – присоединение к аринам. Это взаимодействие осложнёно тем, что оба реагирующих компонента обладают низкой стабильностью. Впервые такая реакция была описана в 2008 году на примере взаимодействия (PhSO₂)₂CHF и *орто-*(триметилсилил)фенил трифлата (**Схема 55**) [200] в присутствии CsF, который выступал в качестве промотора образования дегидробензола и основания для получения фторированного аниона.




Если в этих же условиях использовать стабильный фторзамещённый анион, стабилизированный сульфонильной и бензоильной группами, то промежуточный аддукт нуклеофильного присоединения вместо протонирования внутримолекулярно бензоилируется, что сопровождается разрывом С-С связи реагента (Схема 56). В результате получается 1,2дифункционализированный продукт.

Схема 56



Присоединение трифторметильной группы к аринам долгое время не удавалось, даже при использовании стабильных производные металлов M-CF₃ (M= Zn, Cu). Однако уникальным реагентом для этого процесса оказалось AgCF₃. В водном ацетонитриле оно присоединяется к дегидробензолу, давая PhCF₃ (**Схема 57**) [201]

Схема 57



На этом принципе был основан первый процесс иод-трифторметилирования аринов, который заключался в генерировании арина в присутствии свежеприготовленного AgCF₃ и иодфенилацетилена (Схема 58, метод A) [202]. В этих условиях промежуточный металлорганический интермедиат со связью Ar–Ag вступал в реакцию обмена с иодалкином, приводя к стабильному ацетилениду серебра. В результате получался продукт формального 1,2-присоединения CF₃I по ненасыщенной системе арина. Более продвинутый подход к синтезу этих соединений заключался в использовании непосредственно R_FI как источника атома иода вместо иодалкина (сх. 58, метод **Б**) [203] В таком случае обмен металла на галоген в арилсеребряном интермедиате снова приводит к AgR_F, который далее реагирует с арином. Таким образом, суммарный процесс становится каталитическим по AgR_F, и для его начального образования помимо соли серебра в смесь добавляют небольшое количество Me₃SiR_F.

Схема 58



Метод А: CsF (4 экв), AgCF₃ (3 экв), Ph–C≡C–I (3 экв), TMP (3 экв), MeCN, 50^oC, 5 ч. **Метод Б:** CsF (2 экв), R_F–I (1.5 экв), AgNO₃ (5%), phen (5%), Me₃SiR_F (5%), MeCN, rt, 12–24 ч.

В 2018 году было показано, что трифторметилмедь, полученная депротонированием фтороформа и не содержащая никаких дополнительных лигандов, тоже способна присоединяться к аринам. Перехват промежуточного арилмедного интермедиата осуществлялся на аллилбромид (Схема 59) [204]. В результате был реализован одностадийный процесс создания двух С-С связей.



2.1.2.7. Диазосоединения

Диазосоединения в качестве эквивалентов карбенов могут реагировать как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами. В роли последних могут выступать органические производные таких металлов как палладий, платина, родий и медь [205]. Они взаимодействуют с диазосоединением, приводя к формальному внедрению карбена по связи углерод-металл. Этот процесс был изучен на примере CuCF₃ (Схема 60).

Схема 60



После её присоединения к диазосоединению образуется интермедиат, судьба которого неоднозначна: он может либо элиминировать CuF с образованием дифторалкена, либо протонироваться в присутствии воды или кислот. Образование того или иного продукта диктуется как природой заместителей в субстрате, так и условиями процесса. Диазоэфиры при добавлении к свежеприготовленному раствору CuCF₃, полученному из Me₃SiCF₃, в присутствии воды дают с высокими выходами α-трифторметилзамещённые сложные эфиры (**Схема 61**, слева). В отсутствие воды было зафиксировано образование дифторалкена со средним выходом. В случае диарилдиазометанов ситуация обратная: из них хорошо образуются алкены (Схема 61, справа) [206], а если проводить их реакцию с CuCF₃ в присутствии воды, продукт с CF₃-группой наблюдается лишь как побочный.

Схема 61



Трифторметилмедь, полученная депротонированием фтороформа (см. сх. 11) также хорошо реагирует с диазоэфирами и кетонами [207]. Авторы этого исследования показали, что заметного роста выхода можно достичь добавлением избытка пиридина в количестве 2.5 эквивалентов. Однако в этих условиях оказались совершенно нереакционноспособными диазоэфиры без арильного заместителя (т. е. R₁ = Alk, R₂ = CO₂Et).

2.1.2.8. Акцепторные олефины

Присоединение фторированных анионов к кратным связям С-С, которому посвящён недавний обзор [208], – процесс достаточно затруднительный. Его реализация осложнена по

трём причинам. Первая – подчинение реакции зарядовому контролю. В случае алкенов сопряжённых с карбонильной группой, фторированные анионы предпочтительно присоединяются именно к ней, подчиняясь зарядовому контролю. Существенно лучше дело обстоит с реакцией фторсодержащих реагентов, в которых анионный центр находится в сопряжении с акцепторной группой EWG-CF₂, где EWG = CO_2Et [209], PhSO₂ [200,210], P(O)(OEt)₂ [211]. В таком случае профиль реакционной способности меняется, и реагент присоединяется по C-C СВЯЗИ. В классическом органическом синтезе проблема региоселективности присоединения решается путём использования купратных реагентов [212], однако соответствующие реакции купратов со фторированными заместителями крайне редки и неэффективны. По-видимому, их протекание затрудняется по причине слабой координации купрата с электрофильной кратной связью из-за акцепторного эффекта атомов фтора. Единственный известный пример сопряжённого присоединения с участием меди иллюстрирует Схема 62. В этой реакции халконы с небольшими выходами образуют продукты сопряжённого присоединения CuCF₃, которая образуется при восстановлении реагента Ягупольского металлической медью [213]. И хотя гипотетически это превращение могло бы протекать и по радикальному пути, авторы публикации отвергают эту возможность.

Схема 62



Второе осложнение – неустойчивость некоторых субстратов в условиях реакции. Поскольку в большинстве случаев для генерации активных фторалкилирующих частиц требуется наличие осно́вных активаторов, акцепторные олефины в этих условиях могут преимущественно полимеризоваться.

Последнее, третье осложнение связано с более низкой электрофильностью акцепторных олефинов. Это можно оценить, проведя сравнение параметров шкалы электрофильности Майра для бензальдегида (-12.52) [214] и фенилвинилкетона (-15.25) [215]. Разница между этими значениями говорит о том, что скорость реакции с одним и тем же нуклеофилом в случае винилкетона окажется на два порядка медленнее, чем с бензальдегидом.

По причине обозначенных трудностей неудивительно, что процессы сопряжённого присоединения нестабилизированных фторалкильных нуклеофилов достаточно редки. В литературе имеется лишь несколько примеров таких превращений, причём в них вступают неординарные субстраты.

В 2003 году стал известен процесс трифторметилирования CF₃-замещённых хромонов [216]. Эти субстраты реагируют с системой Me₃SiCF₃/Me₄NF (**Схема 63**.1), давая преимущественно продукт присоединения по кратной связи, а количество продукта присоединения по карбонильной группе не превышает нескольких процентов. Другой необычный субстрат – 4-нитро-3,5-диарилоксазолы (Схема 63.2), которые в реакции с Me₃SiCF₃ в присутствии ацетата натрия и межфазного катализатора дают продукты присоединения с высокими выходами [217]. Можно предположить, что возможность такого процесса

продиктована повышенной электрофильностью двойной С-С связи субстрата по причине её сопряжения с акцепторными нитро- и оксимино-группами.





Особый путь нуклеофильного трифторметилирования реализуется в случае ацилированных продуктов реакции Бейлиса-Хиллмана в присутствии каталитических количеств нуклеофильного третичного амина (ДАБЦО) (Схема 64). Формально в этой реакции происходит $S_N 2$ замещение ацетокси-группы на CF_3 , однако реально происходит два последовательных аллильных замещения. Сначала происходит взаимодействие акцепторной кратной связи с электронной парой азота, что даёт аммониевую соль и сопровождается синхронным элиминированием ацетат-аниона, который далее активирует Me_3SiCF_3 . Затем трифторметильный анион присоединяется к мигрировавшей кратной связи, что сопровождается регенерацией амина и образованием продукта.

Схема 64



Данное превращение отличается не только высокими выходами (>85%), но и возможностью проведения его в асимметрическом варианте, для чего необходимо использовать хиральный третичный амин. Это было реализовано в двух вариантах, в каждом из которых использовался катализатор на основе гидрированного хинина: (DHDQ)₂PHAL (**Рисунок 1**).

Рисунок 1



В первом варианте (Схема 65, слева) *трет*бутилкарбонатные производные продуктов реакции Бейлиса-Хиллмана реагировали с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии этого катализатора при долгом нагревании в ТГФ. Несмотря на высокие показатели энантиомерного избытка (>88%), выходы продуктов оказываются средними. Другой вариант представлял

собою кинетическое расщепление соответствующих фторидов (Схема 65, справа) [218], которое происходило в значительно более мягких условиях и давало продукты с высоким выходом и энантиомерным обогащением в диапазоне от 87 до 96%.

Схема 65

$$\begin{array}{c} CO_2R & Me_3SiCF_3 (5 \ 3 \ KB) \\ (DHDQ)_2PHAL (10\%) \\ F_3C''' & Ar \\ X = OBoc, R = Me, \ ^tBu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ X'' & Ar \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} Me_3SiCF_3 (1 \ 3 \ KB) \\ (DHDQ)_2PHAL (10\%) \\ Ar \\ 0^{\circ}C, \ 3-120 \ 4. \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ F_3C''' & Ar \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} CO_2R \\ Bu \end{array}$$

2.1.2.9. Гетероатомные электрофилы

В реакциях с такими гетероатомными электрофилами как галогены или *N*-галопроизводные сукцинимида фторалкильные нуклеофилы мало отличаются от нефторированных реагентов, однако их активность ниже. Например, перфторалкилцинк галогениды не реагируют с молекулярным иодом и медленно бромируются бромом, когда как для алкилцинкгалогенидов реакции с обоими этими галогенами происходят очень быстро.

Сами по себе реакции галогенирования простых фторалкильных нуклеофилов не представляют особой синтетической значимости и редко являются предметом изучения. Иначе дело обстоит с S- и Se-электрофильными реагентами. Наличие дополнительного заместителя у атома халькогена позволяет синтезировать различные соединения типа R-Y-R_F (Y = S, Se). Особенно интересны оказались соединения с тиотрифторметильной группой (R-SCF₃), которые благодаря сочетанию акцепторности, метаболической устойчивости и липофильности могут обладать полезной биологической активностью. Однако, справедливости ради надо отметить, что наиболее значимые подходы к их синтезу основаны на реакциях реагентов, уже содержащих связь SCF₃ [219,220].

В таблице 4 собраны данные по взаимодействию S-, Se- и P-электрофилов с фторалкильными анионами, опубликованные за последние 20 лет. Наиболее часто используемым электрофильным субстратом в этих реакциях являются тио- и селено-цианаты. Эти соединения могут вводиться в реакцию как в индивидуальном состоянии, так и готовиться *in situ* различными способами, например, по реакции алкилбромидов с NaSCN (таб. 4, № 7), или диазониевых солей с KSeCN (№4), или донорных ароматических субстратов с N-тиоцианатосукцинимидом в присутствии 10% AlCl₃ (№5,6).

Таблица	4
---------	---

N⁰	R-Y	LG	R _F	Реагенты	Условия	
1	RS, RSe	CN	CF ₃	Ме₃SiCF₃ (2 экв), Вu₄NF (20%)	ДМФ, rt, 2.5 ч.	[221]
2	RSe	CN	CF ₃	HCF₃, [′] BuOK, CuCl	ДМФ, rt, 1.5-4 ч.	[222]
3	RS, RSe	RS, RSe	CF ₃	СF ₃ CH(OSiMe ₃)NR ₂ (2 экв), ТВАТ (2 экв).	Глим, 80°С, 5 ч.	[223]
4	RSe	CN	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв), Cs ₂ CO ₃ (1.5 экв)	MeCN, rt, 12 ч.	[224]
5	RS	CN	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв), Cs ₂ CO ₃ (2 экв)	MeCN, rt, 12 ч.	
6	RS	CN	CF₂H	Ме₃SiCF₂Н (2 экв), CsF (4 экв), CuSCN (1 экв)	ДМФ, rt, 12 ч.	[225]
7	RS	CN	CF₂H	Ме₃SiCF₂Н (2 экв), CsF (4 экв), CuSCN (1 экв)	ДМФ, rt, 12 ч.	[226]

40

8	RS	RS, SO₂Ph	CF₂H	Ме₃SiCF₂Н (3 экв), CsF (3 экв),	ДМФ, rt, 48 ч.	[227]
9	RS	RS	CF₂H	Me ₃ SiCF ₂ H (4 экв), CsF (8 экв),	NMP, rt, 16 ч.	[228]
10	RS, RSe	CN	CF=CF ₂	Ме₃SiCF=CF₂ (2 экв), Вu₄NF (12%)	ДМФ, rt, 24 ч.	[229]
11	RS	SO₂Ph	CF=CF ₂	LiCF=CF ₂ (1 экв)	Et₂O, –50°C, 2 ч.	[230]
12	RSO,RSO ₂	ОМе	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (1.1 экв), CsF (1%)	100°С, 6 ч.	[88]
13	(EtO) ₂ PO	F	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (2 экв), CsF (кат.)	ТНF, rt, 24 ч.	[231]
14	Ph₂P	OPh	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (1.5 экв), CsF (56%)	Et₂O, rt, 18 ч.	[232]
15	Alk ₂ P	OSiMe₃	CF ₃	LiH (1.2 экв), Me ₃ SiCF ₃ (4 экв)	ДМФ, rt, 30 мин	[233]
16	Ph₂P	CN	CF ₃	Me ₃ SiCF ₃ (1.06 экв), KCN (10%), 18-	CH ₂ Cl ₂ ,	[234]
				краун-6 (10%)	-78°С→rt, 2 ч.	

В качестве источников фторалкильных анионов чаще всего используются Me_3SiR_F , причём их реакция с RSCN требует каталитических количеств основного активатора, поскольку образующийся цианид-анион сам способен активировать реагент. Кроме силанов есть примеры использования литийорганических производных (Ne11) силилированных полуаминалей фтораля (Ne3), и CuCF₃, генерированной из фтороформа (Ne2). Кроме цианатов в качестве электрофильных субстратов могут использоваться тиосульфонаты (RS-SO₂Ph, Ne8,11) дисульфиды и диселениды (Ne 3,8,9). Алкильные эфиры сульфоновых и сульфиновых кислот реагируют с Me_3SiCF_3 по той же схеме, что и сложные эфиры, давая, соответственно сульфоксиды и сульфоны с CF₃-группой (Ne12).

Аналогично серным фторалкилируются субстраты содержащие P(III) и P(V) (№№13–16). Однако здесь предпочтителен другой набор уходящих групп: F, OPh, OSiMe₃, что связано с большей доступностью соответствующих фосфорных соединений.

2.1.3. Типы вводимых фторалкильных фрагментов

Рассмотренные в предыдущих разделах превращения касались реакций с участием наиболее простых фторалкильных нуклеофилов, не содержащих никаких дополнительных заместителей и функциональных групп, были перечислены их синтетические эквиваленты и способы их генерации. В этом разделе основное внимание будет уделено процессам, в которых основной интерес представляет структура сочетаемого с электрофилом фторированного нуклеофила.

Среди круга фторалкильных нуклеофильных синтонов более всего изучены реакции с трифторметильным, перфторалкильными, а также синтонами, сопряжёнными с акцепторными группами EWGCF₂⁻. Много недавних исследований посвящено и процессам дифторметилирования (обзоры [235,236,237]). Однако есть и другие важные в синтетическом отношении нуклеофильные фторалкильные синтоны, которым прежде здесь не было уделено должного внимания. Среди таковых можно назвать FCH₂⁻, RCF₂⁻ (R – нефторированный и неакцепторный заместитель), CF₃CH₂⁻ и прочие синтоны, содержащие атомы фтора только в β -положении от реакционного центра. Большинство из этих анионов нестабильны, и поэтому для

получения продуктов их реакции с электрофилами приходится использовать их устойчивые эквиваленты. При этом наиболее часто используется подход с применением стабилизирующих анион групп, которые после фторалкилирования электрофила могут быть заменены на водородный атом или органический заместитель. Такие заместители, как ArS- и ArSO₂- [обзор: 238], (EtO)₂PO- [239], ROOC- [193], PhCO- [194] или O₂N- могут успешно использоваться в качестве таких групп, на чём, в частности, основаны многие методы дифторметилирования

2.1.3.1. Фторметилирование

Для реализации фторметилирования также применяется стратегия, использующая стабилизирующие анион удаляемые группы. Анионы из реагентов типа EWGCH₂F по химическим свойствам схожи со своими нефторированными аналогами, они более устойчивы и более активны, чем анионы EWGCF₂⁻. Такой же ряд падения стабильности фторированных анионов наблюдается и в отсутствие стабилизирующих анион групп: устойчивость падает в ряду CH₂F⁻ > CHF₂⁻ > CF₃⁻ параллельно с ростом устойчивости соответствующих карбенов.

Для нуклеофильного присоединения CH₂F-группы существует несколько ее эквивалентов, некоторые из которых изображены на **схеме 66**. Большинство из них являются сульфонами, поскольку этот фрагмент может быть удалён различными восстановительными методами.





Скажем вкратце о синтетическом использовании каждого из указанных на рисунке соединений...

Реагент **66-A** (2-Фтор-1,3-бензодитиолтетраоксид) сочетается с альдегидами в присутствии третичных аминов, а удаление бензодисульфоксидного фрагмента с образованием фторметильной группы осуществляется при действии большого избытка SmI₂ [240].

Фтор-бис(фенилсульфонил)метан (66-В) при депротонировании LiN(SiMe₃)₂ тоже реагирует с карбонильными соединениями [241]. Особо интересен этот реагент тем, что он может быть использован в условиях реакции Мицунобу для замещения гидрокси-группы в первичных и даже вторичных спиртах (Схема 67) [242]. При действии магния в метаноле сульфоксидные группы удаляются, и получается продукт формальной замены ОН-группы на фторметильную.



Также этот реагент был использован для энантиоселективного аллильного замещения ацетата [243] и метилкарбоната [244] в присутствии хиральных лигандов при катализе комплексами палладия или иридия, соответственно. Карбонатные производные продуктов реакции Бейлиса-Хиллмана в присутствии хиральных хинуклидиновых оснований и кислот Льюиса реагируют с **66-В** таким же путём, что и Me₃SiCF₃ (см. сх. 64), давая продукты замещения карбонатного фрагмента с высокой энантиоселективностью [245].

2-Фтор-2-(фенилсульфонил)ацетат (**66-С**) в присутствии NaH реагирует с замещёнными бензил- и аллил-бромидами в ДМА при комнатной температуре (**Схема 68**). Поскольку в ходе реакции побочно выделяется NaBr, нагрев полученной смеси до 90°С приводит к деметилированию и последующему декарбоксилированию промежуточного продукта (реакция Крапчо), приводя к алкилированным α-фторсульфонам [124].

Схема 68

Ar Br +
$$MeO_2C$$
 SO₂Ph NaH (1.2 экв)
F 1.2 экв $MaH (1.2 экв)$ Ar SO_2Ph Ar SO_2Ph Br $-MeBr, -CO_2$ Ar SO_2Ph Br $HeBr$ SO_2Ph $HeBr$ SO_2Ph SO_2Ph F $HeBr$ SO_2Ph SO_2Ph F SO_2Ph SO_2Ph F SO_2Ph SO_2Ph SO_2Ph F SO_2Ph SO_2Ph F SO_2Ph SO_2Ph

Фторметилсульфон (**66-D**) при депротонировании гексаметилдисилазидом натрия или лития образует достаточно устойчивый при -78°C анион, который может присоединяться к альдегидам [246], или сульфонилиминам [247,248,249]. Сульфонильная группа в полученных продуктах может быть удалена при помощи амальгамы натрия в метаноле.

Сульфоксимин (**66-E**) (обзор по химии фторированных сульфоксиминов [250]) депротонируется $KN(SiMe_3)_2$ при -78°C и реагирует с арилалкилкетонами, причём получаемые продукты представляют собою преимущественно один диастереомер [251]. Поэтому если исходный реагент брать в виде одного из энантиомеров, то после сочетания с карбонильным соединением и десульфирования (амальгама алюминия в водном ТГФ) можно получать энантиомерон чистые (фторметил)карбинолы (ee>97%).

Тетразольное производное (**66-F**) является оптимальным реагентом для проведения реакции Джулиа-Косински с целью получения фторалкенов из альдегидов и кетонов [252]. Наилучшие выходы достигаются при использовании LiN(SiMe₃)₂ и проведении реакции в ТГФ при 0°С в присутствии ГМФТА. Реагент **66-F** при депротонировании BuLi в ТГФ алкилируется первичными алкилбромидами и иодидами. Полученные алкилзамещённые реагенты, будучи вовлечёнными в реакцию олефинирования альдегидов или кетонов дают соответственно ди- и три-замещённые фторалкены. Основной недостаток использования реагента **66-F** и его производных – низкая стереоселективность образования фторалкенов.

Единственный из рассмотренных эквивалент фторметильного аниона, не содержащий атомов серы, – фторнитросоединение **66-G**. В присутствии хирального осно́вного катализатора оно вступает в аза-реакцию Анри с N-Вос-иминами (Схема **69**) [253]. Получаемые продукты присоединения образуются в виде смеси диастереомеров, однако степень энантиомерного обогащения доминантного из них оказывается не меньше, чем 86%. Нитро-группа далее может быть удалена в ходе восстановительного радикального процесса с участием Bu₃SnH.



Сообщение о фторметилировании без использования каких-либо стабилизирующих групп было опубликовано лишь в 2017 году. Авторы статьи [254] осуществили эффективную замену иода на литий в ICH₂F при действии на него избытка комплекса MeLi·LiBr (**Схема 70**). Получить продукты фторметилирования удалось при -78°C путем генерации реагента в присутствии кетона или альдегида.

Схема 70 R R' ПСH₂F (1 экв), MeLi·LiBr (2 экв) ТГФ/Еt₂O - 1/1, -78°С, 5 мин. R, R' = Alk, Ar, H

2.1.3.2a. Синтоны типа RCF₂⁻ (R≠EWG)

В данном разделе будут рассмотрены подходы к 1,1-дифторированным синтонам RCF_2^- , не имеющих стабилизирующих заместителей ($R \neq EWG$, R_F , H). Универсального и надёжного подхода, обеспечивающего удобный доступ к эквивалентам таких синтонов, на данный момент не разработано. Кроме того, использование в синтезе этих синтонов осложнено тем, что соответствующие галогениды RCF_2X (X=Br,I), которые могли бы быть их предшественниками, имеют ограниченную доступность, а удобные методы их получения были разработаны лишь недавно.

Методы получения синтонов RCF_2^- разнятся в зависимости от структуры заместителя R. Самая общая из имеющихся стратегий заключается в функционализации дифторированных анионов, стабилизированных такой группой, которая в основных или восстановительных условиях снимается с образованием целевой нуклеофильной частицы (Схема 71)

Схема 71



Как следует из схемы, формально такая синтетическая последовательность представляет собою сшивку двух электрофильных компонент через дифторметиленовое звено.

Эта концепция наиболее полно была развита на *α*,*α*-дифторированных сульфонах (Схема 72). Например, продукт конденсации аниона фенил-дифторметилсульфона с альдегидом при добавлении ^{*t*}BuOK теряет сульфоновый фрагмент и сочетается с ещё одной молекулой альдегида, приводя к 1,3-диолу 72-А с высокой диастереоселективностью (Схема 72.1) [255].

Схема 72



В случае сульфона с акцепторным пиридиновым кольцом реакция с альдегидом может давать различные продукты (Схема 72.2). После стадии нуклеофильного присоединения образовавшийся алкоголят **72-В** претерпевает перегруппировку Смайлса в ходе которой ароматическое кольцо переносится с атома серы на алкоголят. При этом образуется сульфинатная соль, которая при нагревании до комнатной температуры с добавлением NH₄Cl даёт дифторалкен [256] – продукт реакции Джулиа-Косински. Если в среду вместо источника протона добавить *N*-иодсукцинимид, то сульфинат **72-С** проявит себя как формальный С-нуклеофил, дав продукт иодирования [257]. При низкой температуре перегруппировка Смайсла не происходит, благодаря чему протонированный форма аддукта **72-В** может быть выделена в индивидуальном состоянии. Её восстановление цинком в уксусной кислоте также приводит к сульфинату, который может иодироваться молекулярным иодом при небольшом нагревании [258]. В данном случае получается продукт **72-D** со свободной гидроксильной группой.

Функционализация α,α-дифторированных сульфонов была использована для синтеза силана с 1,1-дифтоэтильным заместителем (Схема 73), который в жёстких условиях даёт продукты присоединения к альдегидам [35]

Схема 73

$$\begin{array}{c} O \\ Ph-\underset{U}{\overset{H}{S}}-CF_{2}H \xrightarrow{^{t}BuOK, Mel} Ph-\underset{U}{\overset{W}{S}} O \\ \xrightarrow{} O \\ H \\ O \end{array} Ph-\underset{U}{\overset{W}{S}}-CF_{2}Me \xrightarrow{Mg, Et_{3}SiCl} Ft_{3}Si-CF_{2}Me \xrightarrow{ArCHO} OH \\ \xrightarrow{} CF_{2}Me \xrightarrow{CF_{2}Me} OH \\ \xrightarrow{} CF_{2}Me \xrightarrow{} OH \\ \xrightarrow{} CF_{2}Me \\ \xrightarrow{} OH \\ \xrightarrow{} OH \\ \xrightarrow{} CF_{2}Me \\ \xrightarrow{} OH \\$$

Аналогичные продукты были получены при использовании 1,1-дифторэтилфосфониевой соли (Схема 74) [259]. В данном случае реакция не требует нагревания. Стратегически этот метод отличается тем, что для синтеза реагента использовалось последовательное электрофильное фторирование EtPPh₃⁺, с выходом на две стадии 46%.

Схема 74

$$\begin{array}{c} Ph_{3}P^{+} \\ Br^{-} \\ Br^{-} \end{array} Me \xrightarrow{1. \text{ BuLi, NFSI; HBF}_{4}} Ph_{3}P^{-} \\ \hline 2. (Me_{3}Si)_{2}NK, NFSI; HBF_{4} \\ \hline 2. (Me_{3}Si)_{2}NK, NFSI; HBF_{4} \\ \hline 46\% \\ \end{array} \xrightarrow{Ph_{3}P^{-} \\ BF_{4}^{-} \\ F \\ \hline 46\% \\ \end{array} \xrightarrow{Me} \xrightarrow{ArCHO} OH \\ \hline Cs_{2}CO_{3}, \ Ample \\ Cs_{2}CO_{3}, \ Ample \\ Ar \\ \hline CF_{2}Me \\ \hline Ar \\ \hline CF_{2}Me \\ \hline Ar \\ \hline CF_{2}Me \\ \hline CF_{2}Me$$

В реакцию с альдегидами могут вовлекаться не только фосфониевые соли, но и фторалкилфосфонаты, что легло в основу синтеза *гем*-дифторированных 1,3-диолов (Схема 75)

[239], который по сути аналогичен тому, что был разработан для сульфонов (см. выше), однако в данном варианте он имел низкую стереоселективность.

Схема 75



Особая серия методов была разработана для присоединения 1,1-дифтораллильной группы к альдегидам. Она основана на их реакции с аллилборными производными, протекающей в мягких условиях с высокой стереоселективностью [260]. Для синтеза 3,3-дифтораллильных борных реагентов использовались разные подходы (Схема 76), основной из которых – реакция 2,2-дифторвиниллитиевых реагентов с эфирами (иодметил)бороновой кислоты. Получаемые при этом реагенты быстро реагируют с альдегидами при комнатной температуре [261], однако при наличии дополнительных акцепторных групп в реагенте (R = OTs) для ускорения реакции требуется добавление небольших количеств PhCO₂H [262]. В случае использования циклического боронового эфира из хирального диола (сх. 76.1) можно получать дифторированные спирты с преобладанием одного из энантиомеров (е.е. в диапазоне от 77% до 95%) [263].

Схема 76



Также стоит отметить два других подхода к хиральным дифтораллилборным реагентам. Один из них основан на реакции гидроборирования дифтораллена бис(изопинокамфенил)бораном (Схема 76.2) [264]. Полученный реагент присоединяется к альдегидам при -100°С. В этих условиях избыток доминантного энантиомера превышает 90%. Другой метод предполагает медь-катализируемую реакцию трифторметилированного алкена с B₂(pin)₂, в ходе которой происходит аллильное замещение фтора на бор (сх. 76.3). Присутствующий хиральный дифосфиновый лиганд обеспечивает протекание процесса с высокой энантиоселективностью (e.e. > 95%) [265].

В разделе 2.1.1.2 рассматривалось получение фторалкильных нуклеофилов путём депротонирования. Этот метод можно применять для синтеза перфторалкильных анионов. Аналогичным образом синтезировать нестабилизированные анионы типа RCF₂затруднительно не только из-за их нестабильности, но и по причине более низкой кислотности субстрата.

Однако в 2018 году появилась публикация, где этот процесс был реализован на примере α, α дифтортолуола и иных соединений типа ArCHF₂. Авторы статьи использовали тот же подход, что прежде применялся ими для стабилизации CF₃-аниона, полученного из фтороформа (см. схему). Добавление PhCHF₂ к эквимолярной смеси гексаметилборазина, бензилкалия (или (Me₃Si)₂NK) и 18-краун-6 приводит ко стабильному при комнатной температуре кристаллическому аддукту дифторбензильного аниона с Me₆B₃N₃ (**Схема 77**) [266]. Это соединение без нагревания гладко реагирует с такими электрофилами как альдегиды, кетоны (в частности бензофенон), N-тозилимины, Ph₂S₂ и SO₂.

Схема 77



2.1.3.26. Получение RCF2⁻ в реакции дифторкарбена с нуклеофилами

Дифторкарбен имеет хорошо выраженные электрофильные свойства [267,268] и способен вступать во взаимодействие с электронообогащёнными частицами, приводя к 1,1неустойчивому дифторированному аниону типа Nu-CF₂⁻ (Схема 78), который далее может реагировать с электрофилами. Это взаимодействие является основой важного метода синтеза фторалкильных нуклеофилов, нашедшего развитие в данном диссертационном исследовании.

$$\overset{F}{\underset{F}{\stackrel{\bigcirc}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{\ominus}{\longrightarrow}}} \overset{F}{\underset{F}{\stackrel{\otimes}{\longrightarrow}}} Nu \overset{E^{+}}{\underset{F}{\stackrel{\longrightarrow}{\longrightarrow}}} \overset{E}{\underset{F}{\stackrel{\bigvee}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{\longrightarrow}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{\boxtimes}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\xrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\longrightarrow}}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\stackrel{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\longrightarrow}} \overset{Nu}{\underset{F}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}{\overset{Nu}$$

Примеры реализации приведённой на схеме 78 последовательности широко представлены в литературе. Однако большинство таких процессов представляют собою реакции дифторкарбена и N-, O-, P-, S-нуклеофилов [269] с перехватом получаемых фторированных анионов на протон $(E^+=H^+)$. То есть наиболее широко эта схема используется для дифторметилирования гетероатомных нуклеофилов (**Схема 79**). Именно этот метод лежит в основе получения таких важных в синтетическом отношении реагентов как дифторметилированные сульфоны [270] и фосфонаты [271].

Схема 79

$$R-XH \xrightarrow{-H^+}_{+H^+} R-X^{\ominus} \xrightarrow{"CF_2"} R^{-X} \xrightarrow{\ominus}_{F} F \xrightarrow{+H^+} RX \xrightarrow{H}_{F} F$$

Аналогичные реакции дифтометилирования, в которых имеет место взаимодействие ДФК с углеродцентрированными нуклеофилами, тоже известны. Например, ацетиленид-анионы могут быть трансформированы в CHF₂-замещённе алкины при действии таких источников ДФК как фтороформ [272], HCF₂Cl [273], аммониевая соль Bu₃N⁺CHF₂ [274], сульфоксимин PhSO(NTs)CHF₂ [275]. Анионы 1,3-дикарбонильных соединений также могут давать дифторметилированные производные, для чего могут быть использованы сульфониевые соли типа Ar₂S⁺CF₂Br [276] или силан Me₃SiCF₂Br [277], однако в этих реакциях нередко доминантными становятся продукты *O*-дифторметилирования, например при использовании

 $Ar_2S^+CF_2H$ в присутствии K_2CO_3 [278] или бетаина $Ph_3PCF_2CO_2$ без дополнительных добавок при нагревании [279].

Особо хотелось бы отметить необычные процессы дифторметилирования бороновых кислот, происходящие в присутствии источников дифторкарбена и слабой кислоты при катализе комплексами палладия. Специфика этих процессов в том, что формальным нуклеофилом, реагирующим с карбеном является комплекс Pd^0 . Его образование даже было доказано выделением и структурной характеризацией циклического тримера $(Ph_3P-Pd=CF_2)_3$, в котором каждый CF_2 -фрагмент связан с двумя атомами палладия [280]. В условиях реакции этот карбеновый комплекс образовывался из бетаина $Ph_3PCF_2CO_2$ (Схема 80) и далее протонировался 1,3-циклопентандионом, приводя к комплексу Pd^{II} с CHF_2 -группой, который после участвовал в переметаллировании и восстановительном элиминировании.



В другой работе [281] источником CF₂-группы служил BrCF₂CO₂Et, который омылялся и декарбоксилировался в условиях реакции, а в качестве протонирующего реагента использовался гидрохинон.

Процессы взаимодействия нуклеофилов с дифторкарбеном не всегда приводят к продуктам с CHF₂-группой. На **схеме 81** представлены два превращения, которые приводят к 1,1дифторированным бромидам или силанам. Эти соединения после выделения и очистки в различных условиях могут сочетаться с электрофилами. Однако из-за того, что их получение реализуется с ограниченным кругом нуклеофилов, а выходы продуктов не всегда высоки, синтетическое применение такого подхода ограничено.

Схема 81



Реакции с соединениями типа BrCF₂X (X = Cl, Br) формально приводят к замещению брома в реагенте с образованием продукта электрофильного бромдифторметилирования (сх. 81.1). Это происходит путём галофильной атаки интермедиата Nu-CF₂⁻ на реагент, что даёт продукт и анион CF₂X⁻, который распадается и возвращает карбен в каталитический цикл. По такой схеме могут реагировать триалкилфосфиты [282], анионы тиолов [283,284], ацетиленов [285,286], 1,3дикарбонильных соединений [287,288], акцепторных арилмагнийхлоридов [289] пентаметилциклопентадиена [290], однако в случае карбанионов редко удаётся достичь высоких выходов продукта.

При использовании в качестве источника ДФК реагентов типа Me₃SiCF₂X, где X = F, Br (Схема 81.2) анионный аддукт типа Nu-CF₂⁻ может атаковать атом кремния и через пентакоординационный интермедиат, образовывать продукт силилдифторметилирования (NuCF₂SiMe₃), регенерируя CF₂X-анион, который продолжает этот циклический процесс. Эффективное протекания такой трансформации возможно только в том случае, если атом кремния в образующемся продукте менее склонен к координации с основаниями Льюиса, чем исходный силан. Это требование накладывает значительное ограничение на применимость данного метода.

На основе реакции Me₃SiCF₃ с литиевыми солями фосфитов и тиолов были разработаны были разработаны удобные методы получения силидифторметильных фосфонатов (**Схема 82**.1) [233] и сульфидов (сх. 82.2) [291]. Последние получаются с хорошими выходами только из арилтиолов не имеющих сильных акцепторных групп в кольце. Аналогичное превращение наблюдалось в случае бориллитиевого соединения (сх. 82.3) [292]. К процессам силилдифторметилирования можно отнести реакцию Me₃SiCF₃ с боргидридом натрия (сх. 82.4) [293], в которой формальным нуклеофилом, реагирующим с дифторкарбеном является гидрид, а продуктом, соответственно, Me₃SiCF₂H. Эта реакция является очень практичным методом получения этого дифторметилирующего реагента, особенно в виду того, что все атомы водорода из NaBH₄ участвуют в процессе.

Схема 82



Силан Me₃SiCF₂Br по причине своей большей активности может давать продукты силилдифторметилирования с более слабыми нуклеофилами, что было показано на примере дитиокарбаматных солей (Схема 83) [294]

Схема 83

$$N = K^{+} \frac{Me_{3}SiCF_{2}Br (1.1 экв)}{MeCN, -35 \rightarrow 0^{\circ}C, 30 \text{ мин}} N = N = SiMe_{3}$$

Углерод-центрированные нуклеофилы также могут трансформироваться в Me₃SiCF₂производные. Такие реакции с Me₃SiCF₃ идут со средними выходами в случае ацетиленидов лития и арил- и бензиллитиевых производных [295]. С литированными диарилметанами, флуоренами [296] и нитрилами [297] процесс протекает заметно лучше, однако в последнем случае высокие выходы наблюдаются только в случае α,α -диарильных нитрилов. Анионы, полученные депротонированием сложных эфиров или амидов, при взаимодействии с Me₃SiCF₃ тоже дают силилдифторметильные производные [298], однако авторы работы предполагают, что это превращение происходит без участия свободного дифторкарбена.

Диазосоединения в реакции с ДФК также выступают в качестве нуклеофилов, однако суммарный процесс отличается от рассмотренных ранее схем, поскольку в этом случае происходит элиминирование азота из образовавшегося аддукта, приводящее к дифторалкену (Схема 84) [299]. В отличие от реакции с CF₃Cu, рассмотренной в разделе 2.1.2.7 (сх. 60, стр. 37), наличие в смеси свободного дифторкарбена, а также повышенная температура реакции приводят к побочному образованию тетрафторциклопропанов. Они могут становиться основными продуктами, если реакцию проводить при ещё большей температуре и использовать избыток реагента.

Схема 84



Метод А: Me₃SiCF₃ (2.4 экв), Nal (2.2 экв), TГΦ, 60^oC, 5 ч. **Метод Б:** Me₃SiCF₂Br (1.5 экв), Bu₄NBr (4%), TГΦ, 80^oC, 12 ч.

Все прежде рассмотренные в этом разделе процессы присоединения нуклеофилов к ДФК имели один общий недостаток: образующаяся частица типа Nu-CF₂⁻ не была стабильна в условиях реакции и не могла быть её продуктом. Во всех случаях она стабилизировалась *in situ* путём протонирования, галогенирования или силилирования и не могла быть перехвачена на произвольный электрофил. Пожалуй, можно привести лишь один тип реакций, в котором этот интермедиат был бы стабилен, фиксировался и вступал в реакцию с добавленным в реакционную смесь электрофильным субстратом. В этих процессах происходит внедрение дифторкарбена в связь С-Си в перфторорганических медных производных (Схема 85).

Схема 85



Изначально процесс такого типа был обнаружен как количественный переход двух эквивалентов CF_3Cu в CF_3CF_2Cu , который медленно происходил при комнатной температуре и ускорялся при нагревании [21]. Также было обнаружено, что при смешении C_6F_5Cu и избытка CF_3Cu происходит аналогичный процесс, но дважды, приводя исключительно к $C_6F_5CF_2CF_2Cu$ [300]. Трифторвинилмедь ведёт себя похожим образом, однако из-за миграции кратной связи происходит ещё одно внедрение дифторкарбена, и основной продукт имеет строение CF_3 -

 $CF=CF-CF_2CF_2Cu$ [301]. Все полученные таким образом перфторированные медные соединения стабильны, они реагируют с различными электрофилами, такими как галогены, арилиодиды, аллилгалогениды. Это позволило разработать удобные методики синтеза соответствующих продуктов. Например, пентафторэтилирование арилиодидов (**Схема 86**) может быть проведено при использовании CF_3CF_2Cu , полученной из таких трифторметилирующих реагентов как Me₃SiCF₃ [302] или комплекс CF_3ZnBr с диметилформамидом [20].



2.1.3.3. Трифторметилзамещённые синтоны типа CF₃C⁻

Получение и синтетическое использование таких синтонов достаточно ограничено, оно было предметом обзора 2007 года [303], в котором можно ознакомиться с ранними работами, связанными с этой тематикой. Специфика фторалкильных нуклеофилов с атомами фтора в β -положении заключается в возможности элиминирования фторида с образованием алкена (Схема 87).

Схема 87



Из-за протекания этого очевидного процесса использование синтонов такого типа сталкивается со значительными осложнениями, в частности, отсутствуют примеры реакций трифторэтильного аниона ($CF_2CH_2^-$). Однако те нуклеофильные реагенты, в которых распад менее выгоден благодаря дополнительной стабилизации анионного центра, либо по стереоэлектронным причинам, находят применение в синтезе. На **Схеме 88** представлены типы синтонов, стабилизированные различным образом. Далее будут рассмотрены процессы с участием нуклеофильных синтонов типа **88-A** и **88-B**, относительная устойчивость которых определяется электронным влиянием соседних групп. Химия анионов типа **88-C** и **88-D** в последние годы исследовалась мало и освещена в упомянутом обзоре, поэтому не будет здесь рассматриваться.

Схема 88



Уже с конца 80-х годов прошлого века начали появляться сообщения о реакциях α трифторметилированных анионов типа **88-А**, стабилизированных двумя сложноэфирными группами (R, EWG = CO₂Me). Эти анионы чувствительны к условиям генерации и природе противоиона. Сам α -(трифторметил)малоновый эфир неустойчив в присутствии щелочей [304], однако его алкилирование удалось осуществить в присутствии CsF [305]. Такой выбор основания обусловлен тем, что избыток фторид-аниона обратимо присоединяется к дифторалкену, смещая равновесие на схеме 87 в сторону карбаниона.

Современные удачные примеры использования α -(трифторметил)малонового эфира представляют собой процессы, в которых не требуется использования стехиометрических количеств оснований. В качестве примера можно привести его присоединение к акцепторам Михаэля в присутствии фосфина (Схема 89, справа) [306]. В данном случае предполагается, что в роли основания выступает цвиттер-ионный продукт присоединения фосфина ко кратной связи субстрата. В палладий-катализируемой реакции замещения в циннамилкарбонатах (Схема 89, слева) [307] основанием выступает метилкарбонатный анион, который образуется в ходе процесса вместе с η^3 -палладиевым интермедиатом. Те же продукты получаются из аллилзамещённых бензолов в присутствии окислителя (бензохинон) и палладиевого катализатора [308].

Схема 89



Метод А: Pd(dba)₂ (2%), XPhos (2%), TГФ, rt, 12 ч. Метод Б: Pd(OAc)₂ (5%), PPh₃ (10%), бензохинон (1.5 экв), NMP, rt, 12 ч.

Приведенные на схеме процессы могут осуществляться с использованием α,αбис(трифторметил)ацетата (R = CF₃). Это свидетельствует о том, что трифторметильная и карбометоксильная группы обладают близким стабилизирующим влиянием на анион.

Реакции анионов типа **88-А**, сопряжённых только одной акцепторной группой ($R \neq EWG$) встречаются редко. В основном они представлены весьма химией аниона αтрифторметилированного сульфона, представленного на схеме 90. Впервые получить его и ввести в реакцию с электрофилом удалось в 1989 году. Депротонирование исходного сульфона проводили при помощи 'Pr₂NLi в ТГФ в присутствии ГМФТА и Et₄NCl, которые препятствуют координации лития со фтором в образующемся анионе. Тем не менее, он не обладает достаточной стабильностью и реагирует лишь с наиболее активными электрофилами [309].

Схема 90



Однако в тех случаях, когда реакция с электрофильным реагентом не предполагает количественную генерацию аниона, она может протекать эффективно. Например палладийкатализируемое аллилирование (Схема 91) протекает, аналогично тому, что уже было показано выше для малоновых эфиров. Причём в реакцию вступают как незамещённые субстраты (R = H, Метод A) [310], так и имеющие дополнительный заместитель неакцепторной природы (Метод Б) [311]. Схема 91



Метод A: Pd(PPh₃)₄ (10%), ТГФ, 60^oC, 22 ч. **R = H Метод Б:** Pd₂(dba)₃ (2.5%), dppe (6%), ТГФ, 40^oC, 1 ч. **R = Ar, Alk, H**

 α -Трифторметилированный сульфон, представленный на схеме 92, получаемый в две стадии из 2-меркаптобензотиазола и трифторэтанола, был использован в реакции Джулиа-Косински для синтеза CF₃-замещённых алкенов [312]. Для генерации аниона и подавления его распада в качестве основания применялся большой избыток Bu₄NF. К сожалению, этому методу присущи два недостатка: необходимость использования тройного избытка альдегида и низкая стереоселективность. Получаемые алкены представляют собою неразделяемую хроматографически смесь *E*- и *Z*-изомеров. В аналогичных условиях, но при комнатной температуре фосфониевая соль CF₃CH₂PPh₃⁺OTf⁻ даёт реакцию Виттига [313]. При этом не требуется использовать избыток альдегида, изомеры алкена образуются примерно с теми же соотношениями.

Схема 92



Использование фторида в качестве основания позволило провести реакцию Кори-Чайковского с CF₃-замещённым сульфониевым илидом (**Схема 93**). В неё хорошо вступают ароматические альдегиды, *N*-тозилимины, виниларилкетоны [314], а также *N*-метилизатины [315]. Со всеми этими соединениями реакция протекает с исключительно высокой диастереоселективностью (dr>99:1), причём в случае альдегидов и виниларилкетонов заместители в продукте находятся в *транс*-конфигурации относительно трёхчленного цикла, а в случае тозилиминов – в *цис*.

Схема 93



Различные реакции α-трифторметилированных нуклеофилов, стабилизированных не содержащими серу акцепторными группами также встречаются. Среди них хотелось бы отметить несколько синтетических методов с участием иминов 2-азааллильного аниона (Схема 94), которые получаются при действии основания либо из иминов 2,2,2-трифторэтиламина, либо из иминов 2,2,2-трифторкарбонильных соединений с бензиламинами. Дополнительную устойчивость этому аниону придаёт возможность участия пары электронов азота в водородной

связи, что в предельном случае приводит азометинилидной структуре. Кроме того, возможность такого связывания при использовании хирального основания может способствовать увеличению энантиоселективности процесса.

Схема 94



Так, имины трифторкетонов с *n*-нитробензиламином присоединяются ко кратной связи ненасыщенных альдегидов (в том числе к акролеину) в условиях межфазного катализа с использованием всего 0.2% хиральной аммониевой соли на основе цинхонина (**Схема 95**.1) [316]. В ходе процесса связь C=N исходного имина мигрирует, так что в итоге она оказывается сопряжённой с бензольным кольцом. При этом диастереоселективно и энантиоселективно образуются два стереоцентра (d.r. > 95:5, е.е. > 90%). В аналогичных условиях было проведено присоединение ко кратной связи пирроловых амидов непредельных карбоновых кислот [317].

Другой тип катализа использовался для проведение замещения в карбонатных производных продуктов реакции Бейлиса-Хиллмана (сх. 95.2-3). Этот процесс реализовывался согласно той же схеме, которая использовалась для их трифторметилирования (см. сх. 64). В присутствии нейтрального хирального нуклеофила происходило S_N2'-замещение с образованием аллильной ониевой соли и *трет*-бутилкарбоната, который выступал основанием, генерирующим 2-азааллильный анион. Последний реагировал с ониевой солью, давая конечный продукт и регенерируя хиральный катализатор. Источником азааллильного аниона в таких процессах использовались как имины трифторкетонов (сх. 95.2) [318], так и имины трифторэтиламина с *N*-метилизатином (сх. 95.3) [319], причём в первом случае использовался катализ хиральным фосфином, а во втором – хиральным третичным амином (β -изокупреидин). В обоих случаях продукты получались с высокой энантио- и диастереомерной селективностью.

Схема 95



В некотором родстве с рассмотренными процессами находится реакция имина трифторэтиламина с дегидробензолом (сх. 95.4) [320], в которой основанием и активатором предшественника дегидробензола служит источник фторид-аниона. Эта реакция может быть интерпретирована либо как постадийное присоединение 2-азааллильного аниона к арину с последующим протонированием, либо как 1,3-диполярное присоединение азометинилида.

Нельзя не уделить внимание реакциям α-трифторметилированных нуклеофилов, стабилизированных одной карбонильной группой. Процессы с их участием крайне редко предполагают участие свободного фторалкильного аниона из-за его нестабильности. В качестве примера, где предполагается его образование, можно привести перегруппировку Кэррола аллиловых эфиров β-кетокислот (Схема 96) [321]. При катализе комплексами палладия она легко происходит при комнатной температуре. Устойчивость к элиминированию промежуточного енолята может быть обусловлена его координацией с палладием.

Схема 96



Ковалентное связывание енолята *α*-трифторметилированного карбонильного соединения приводит к нуклеофилу типа **88-В**, который существенно менее склонен к распаду. На этом свойстве основываются несколько стереоселективных сочетаний, обнаруженных в последние годы. Чтобы не уходить далеко от темы аллилирования, можно привести пример

энантиоселективной реакции азаиндолинового амида трифторметилуксусной кислоты с аллилкарбонатами (Схема 97.1) [322]. В данном случае высокая селективность процесса (ee>94%) определеляется образованием медного енолята, хелатируемого пиридиновым кольцом азаиндолина и связанного с хиральным дифосфиновым лигандом на основе ферроцена.





Похожие условия были использованы для проведения прямой альдольной реакции того же амида с гидратами арилглиоксалей (Схема 97.2) [323]. При этом использовался лиганд, имеющий дополнительную диметиламиновую группу. Процесс проводился в очень мягких условиях (-40°C) и приводил к продуктам сочетания с высокой энантио- и диастереомерной чистотой, что тоже определялось образованием хирального медного енолята.

Для проведения диастереоселективной альдольной реакции с α -трифторметилированными карбонильными соединениями использовались не только медные, но и более распространённые в синтетической практике титановые и борные еноляты [324]. Однако в случае их использования необходима отдельная стадия приготовления енолята. Первая такая работа появилась в 2004 году. В ней было показано, что несмотря на высокое сродство титана ко фтору, из α -CF₃-кетона можно получить стабильный при -78°C титановый енолят, способный при этой же температуре диастереоселективно присоединяться к альдегиду (dr>97:3) (Схема 98) [325]. Необычным в этом процессе является получение продукта с *анти*-конфигурацией из Z-енолята (то есть против модели Циммермана-Тракслера). Такой стереохимический результат авторами был объяснён на основании квантово-химических расчётов, показавших, что в переходном состоянии процесса присоединения альдегида имеется не только связывание титана с карбонильным кислородом, но и дополнительная внутримолекулярная координация Ti-F.

Схема 98



Диалкилборные еноляты тоже оказались стабильными при низких температурах. По сравнению с титановыми они имеют два преимущества: во-первых, в зависимости от объёмности алкильных заместителей на боре и стерической загруженности используемого

основания можно получать еноляты как Z-, так и E-конфигураций, а во-вторых, поскольку бор способен координироваться только с одним донорным атомом, стереохимический результат альдольной реакции, будет согласовываться с моделью Циммермана-Тракслера. Эти два преимущества были продемонстрированы на альдольной реакции эфиров трифторметилуксусной кислоты. Для преимущественного получения *син*-изомера продукта использовался борилирующий реагент с необъёмными заместителями (Bu₂BOTf), стерически-затруднённое основание (^{*i*}Pr₂NEt) и метиловый эфир кислоты (**Схема 99**.1) [326], енолят при этом получался *E*-конфигурации. Однако высокий диастереомерный избыток наблюдался только с ароматическими и разветвлёнными алифатическими альдегидами.

Схема 99



Продукт *анти*-присоединения (Схема 99.2) был получен в реакции альдегида с Z-изомером борного енолята, который синтезировался с использованием борилирующего реагента с двумя норборнильными группами (Nrb₂BOTf) из *трет*-бутилового эфира кислоты [327]. В этих условиях исключительно высокая диастереоселективность (d.r.>99:1) наблюдается для любых альдегидов.

Наименьшей стабильностью обладают те α -трифторметилированные нуклеофилы, в которых отсутствует резонансная стабилизация акцепторными группами. Однако исключением из этого правила можно считать пентафторэтильные и высшие перфторалкильные производные металлов C_nF_{2n+1}-M, которые в случае неактивных металлов (M = Zn, Cd, Cu, Ag и др.) стабильны при комнатной температуре. Стабильность этих соединений, а также низкое сродство этих металлов ко фтору наводит на мысль о том, что в присутствии их солей и источника фторид аниона равновесие между дифторалкеном и фторалкильным анионом может смещаться в сторону последнего (Схема 100).

Схема 100

$$\begin{array}{cccc} & & & \\ & & \\ R & & \\ & & \\ & & \\ R & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

Очевидно, что для более эффективной реализации такого метода синтеза фторалкильных производных нужно использовать наиболее электрофильные фторалкены, в частности, тетрафторэтилен. Авторы работы [328] обнаружили, что фенентролиновый комплекс фторида меди (phen)CuF при комнатной температуре присоединяется к тетрафторэтилену при давлении 5 атмосфер, приводя к комплексу перфторэтилмеди (phen)CuCF₂CF₃ с выходом 54%. На базе этого наблюдения удалось разработать медь-катализируемую реакцию пентафторэтилирования иодбензолов (**Схема 101**).

Схема 101



Аналогичным методом к тетрафторэтилену были присоединены фенантролиновые комплексы арилоксимеди, полученные при смешении фенолов с мезитилмедью (Схема 102.1) [329] и комплексы арилмеди, полученные их неопентилгликолевых эфиров арилбороновых кислот и *трет*-бутилата меди (Схема 102.2) [330]. Полученные этими способами фторалкильные соединения меди далее вводились в реакцию с арилиодидами. Уникальность этих последовательностей превращений состоит в том, что они позволяют в одном сосуде производить сшивку двух органических фрагментов через два дифторметиленовых звена.

Схема 102



В качестве электрофильного фторалкена может использоваться не только высокоактивный тетрафторэтилен, но и 2,2-дифторстиролы. Наиболее простой процесс с их участием происходит при действии фторида цезия под давлением CO₂ (Схема 103). В ходе реакции неустойчивый (трифторметил)бензильный анион необратимо присоединяет CO₂, давая карбоновую кислоту, которая после выделения из реакционной смеси этерифицируется силилдиазометаном [331]. Любопытно, что этот процесс присоединения вовсе не требует участия переходных металлов и происходит даже в случае субстратов с донорными заместителями в ароматическом кольце.

Схема 103



Другие известные процессы с участием дифторстиролов предполагают участие (трифторметил)бензильных металлорганических интермедиатов в палладий-катализируемых сочетаниях (Схема 104). Это может быть либо взаимодействие с аллилпалладиевым комплексом, образованным из аллилкарбоната (Схема 104.1) [332], либо классическое палладиевое сочетание с арилиодидами (Схема 104.2), в котором источником фторида являлся фторид серебра. Последний процесс был осуществлён не только на дифторстиролах, но и на дифторированных азадиенах (R = Ph₂CN-), из которых после присоединения получались имины α -трифторметил аминов [333].

Схема 104



В приведенных на схемах 103 и 104 взаимодействиях (трифторметил)бензильные анионы участвовали как неустойчивые интермедиаты. Но в конце раздела хотелось бы упомянуть, что существует метод получения металлорганических, а именно борных, производных этих анионов. Он основан на реакции бороновых кислот или дихлорборанов (получаемых *in situ* из трифторборатных солей и TolSiCl₃) с трифторметилдиазометаном (**Схема 105**) [334].

Схема 105

$$R-B(OH)_{2} \xrightarrow{1) 40^{\circ}C, 6-16 \text{ ч; 2) пинакол}} R^{CF_{3}}$$

F₃C N₂
R-BF₃⁻K⁺ $F_{3}C$ $K^{F_{3}}$
R-BF₃⁻K⁺ $F_{3}C$ $K^{F_{3}}$
R-BF₃⁻K⁺ $F_{3}C$ $K^{F_{3}}$
R-BF₃⁻K⁺ $F_{3}C$ $K^{F_{3}}$

При этом из бороновых кислот после обработки пинаколом получаются эфиры α трифторметил бороновых кислот, а из трифторборатов при обработке реакционной смеси KHF₂ – соответствующие гомологичные трифторбораты. Последние после обработки TolSiCl₃ могут со средними выходами давать некоторые классические реакции борорганических соединений: хлорирование и бромирование при действии NCS и NBS, соответственно, или реакцию с этилдиазоацетатом. Пинаколовые эфиры претерпевают трансформацию в спирт при действии H₂O₂ в присутствии щёлочи или протодеборирование при действии водного Bu₄NF.

2.2. Методы электрофильного фторалкилирования

На данный момент процессы и реагенты электрофильного фторалкилирования широко представлены в литературе и им посвящены тематические обзоры [335,336,337]. Поскольку диссертационное исследование напрямую не связано с такого типа реакциями, мы ограничимся изложением лишь самых общих сведений.

Трудность рассмотрения электрофильного фторалкилирования в рамках одного раздела состоит в том, что весьма распространены процессы, которые являются электрофильными лишь по тому формальному признаку, что их результатом является формальное связывание нуклеофильного компонента с эквивалентом фторалкильного катиона, хотя механизм этого взаимодействия может включать образование и трансформации радикальных интермедиатов. Это связано с тем, что подход нуклеофилов непосредственно к реакционному центру реагента зачастую затруднён несущими отрицательный заряд и неподелённые пары электронов атомами фтора. С другой стороны, акцепторное влияние фтора делает сам реагент более склонным к восстановлению, приводящему ко фторированному радикалу. Формально, в качестве электрофильных фторалкилирующих реагентов могут выступать соответствующие бромиды или иодиды (R_FBr ил R_FI), однако влияние атомов фтора таково, что протекание реакций этих галогенидов с нуклеофилами по классическим механизмам затруднено, и образование продуктов происходит по иным схемам (Схема 106). В первой из них перфторалкильный иодид выступает в роли иодирующего реагента, и в результате взаимодействия с нуклеофилом образуются фторированный анион и иодированный нуклеофил. Если обе эти частицы достаточно стабильны и активны, то далее может получится продукт их сочетания.

Схема 106

(1) $R_F - I + Nu^{\ominus} \longrightarrow R_F^{\ominus} + I - Nu \longrightarrow R_F - Nu + I^{\ominus}$ (2) $R_F - I + Nu^{\ominus} \longrightarrow R_F^{\cdot} + I^{\ominus} + Nu^{\cdot} \longrightarrow R_F - Nu$

Другая схема превращения подразумевает перенос одного электрона от нуклеофила на R_FI, в результате чего возникает пара радикальных частиц, которая впоследствии даёт нужный продукт.

Таким образом, ни одна из представленных схем не подразумевает прямого взаимодействия электронной пары нуклеофила со фторированным электрофильным центром. Хронологически первыми реагентами, в которых подобное взаимодействие имело место, были (перфторалкил)*n*-толилиодоний хлориды R_FITolCl [338]. Несколько позже были синтезированы аналогичные трифлаты (**Схема 107**), которые оказались заметно более эффективными в данных реакциях. Химия этих соединений подробно изложена в обзоре [339]. Схема 107



Эти реагенты способны в очень мягких условиях (-78°С) давать продукты фторалкилирования, например, таких нуклеофилов как реактивы Гриньяра и ацетилениды лития. Благодаря наличию легко уходящей трифлатной группы, их активность настолько высока, что они способны реагировать не только с донорными алкенами, такими как силиловые эфиры енолов, но даже с этиленом и другими неактивированными алкенами (Схема 108). При этом происходит образование катионной частицы, которая далее подвергается сольволизу.

Схема 108



Такая высокая реакционная способность позволяет проводить электрофильное перфторалкилирование в бензольном кольце, причём содержащем не только донорные заместители, но и в самом бензоле или даже метилбензоате, однако в двух последних случаях требуется повышенная температура.

Поскольку иодиды типа R_FCH_2I с трудом реагируют с нуклеофилами [340], они аналогичным образом были трансформированы в арилиодоний трифлаты $R_FCH_2IArOTf$. И хотя последние не обладают столь же высокой активностью как перфторалкильные производные, тем не менее гладко реагируют с аминами, алкоголятами, тиолами, Ph₂S, Ph₃P, карбоксилатами, донорными ароматическими соединениями и силиленолятами.

Единственным существенным недостатком рассматриваемых иодных реагентов является невозможность синтеза трифторметильного производного: ArICF₃OTf. Эту проблему долго не удавалось преодолеть. Лишь в 2006 году в качестве её решения были предложены стабильные циклические соединения трёхвалентного иода (Схема 109) [341], которые несложно получаются из 2-иодбензойной кислоты [342].

Схема 109



Эти соединения, которые получили название реагентов Тоньи (Antonio Togni) в честь их первооткрывателя, дали новый толчок развитию методов электрофильного фторалкилирования. С весьма богатым синтетическим использованием этих реагентов можно ознакомиться в

обзорах [343] и [344]. Здесь лишь можно сказать, что они легко трифторметилируют такие гетероатомные нуклеофилы как спирты, сульфоновые кислоты, фосфины, диалкилфосфаты, тиолы, а также С–нуклеофилы – анионы 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров αнитрокислот, литиевые еноляты N-ацилированных оксазолидинонов (вспомогательные реагенты Эванса), силиленоляты, енамины, электроноизбыточные ароматические и гетероароматические соединения. В некоторых случаях для протекания процесса требуется добавление кислот Льюиса (таких как Zn(NTf₂)₂), которые активируют реагент, координируясь с кислородным атомом.

Другой распространённый тип фторалкильных электрофилов – сульфониевые катионы со связью S–R_F (**Рисунок 2**). В 1984 году группой Ягупольского был осуществлён первый процесс трифторметилирования, в котором эквивалентом CF₃-катиона являлась диарилсульфониевая соль типа $Ar_2SCF_3^+SbF_6^-$) [345] Несколько позднее Умемото (Teruo Umemoto) предложил использовать (трифторметил)дибензотиофениевые соли [346], которые оказались более активными. Также известен реагент, предложенный Шибатой (Norio Shibata) [347], в котором сера имеет более высокое состояние окисления.

Рисунок 2



Представленные реагенты способны вступать в сочетание с такими классическими нуклеофилами, как енамины, электроноизбыточные ароматические и гетероароматические соединения, силиленоляты, анионы 1,3-дикарбонильных соединений [348], ацетилениды лития, вторичные нитронат-анионы [349]. Более подробно с химией этих реагентов и их аналогов можно ознакомиться в обзорах [336,350,351].

Кроме перечисленных классов нуклеофилов, реагенты Ягупольского и Умемото могут быть применены для трифторметилирования таких субстратов как терминальные алкены [352] и алкины [353], арилбороновые кислоты [354,355], алкенил- [356] и арил- трифторборатные соли (ArBF₃⁻K⁺), ароматические кольца с хелатирующими заместителями [357]. Реагенты Тоньи также реагируют с терминальными алкенами [358], алкинами [359], аллилсиланами [360], арилбороновыми кислотами [361], арилтрифторборатными солями [362]. арилцинк галогенидами [363]. Причём во всех упомянутых реакциях необходимо присутствие соединений переходных металлов, например солей меди или палладия. Механизм катализа заключается во взаимодействии электрофила с соединением меди (I), что приводит к образованию комплекса меди (III) (110-А), который в результате восстановительного элиминирования приводит к образованию продукта и регенерации катализатора (Схема 110). Причём нужный комплекс 110-А может образовываться либо в результате взаимодействия фторированного реагента с ат-комплексом меди и нуклеофила 110-В (левый цикл), либо

непосредственно из катализатора, и в таком случае нуклеофил замещает лиганд в трёхвалентном комплексе **110-С** (правый цикл).

Схема 110



Представленные на этой схеме механизмы могут реализовываться не только в случае меди, но и на других металлах, для которых возможен переход $M^{n} \leftrightarrows M^{n+2}$, таких как палладий или никель. Участвующие в процессе окисленные комплексы могут образовываться не только в ходе прямой атаки фторированного электрофила на металл, но и в ходе окислительного присоединения по связи углерод-галоген. Таким образом становится возможным вовлекать фторалкилгалогениды (R_F –X) в сочетания с нуклеофилами. За последнее десятилетие было разработано много вариантов таких сочетаний, бо́льшая часть которых представляет собою классические палладий- и никель- катализируемые реакции, арильных и алкенильных металлорганических производных с R_F –X. Некоторые их примеры будут далее приведены далее, а более подробно подобные сочетания изложены в обзоре [364].

Например, известен вариант сочетания Кумады между арильными реагентами Гриньяра и ICF₂H при катализе никелем [365] или между фторалкилбромидами в присутствии солей железа [366] (**Схема 111**). В обоих случаях принципиальным является использование в качестве лигандов тетраалкилзамещённых 1,2-диаминов.

Схема 111



Существует несколько примеров сочетаний Негиши между фторированными бромидами и цинкорганическими соединениями (Схема 112). В присутствии солей никеля и бисоксазолинового лиганда арилцинкхлориды вступают в сочетание с амидами бромдифторуксусной кислоты (Схема 112.1) [367]. В сходных условиях, но при использовании тридентантного лиганда эффективно протекает реакция между алкилцинкгалогенидами и алкилбромидами, в которых фторированный заместитель находится при α-углеродном атоме (Схема 112.2) [368]. Диарилцинковые реагенты вступают в необычное сочетание с дифторметилзамещённым сульфоном, имеющим хелатирующий пиридиновый заместитель (сх. 112.3) [369]. В ходе реакции, катализируемой комплексами железа, С–S связь разрывается с образованием стабилизированного сульфинильного аниона.

Схема 112



Сочетание Сузуки, в котором формально в качестве нуклеофильной компоненты выступают борорганические производные, было распространено и на фторированные алкилгалогениды (Схема 113). В данном случае также необходим никелевый катализ, но в отличие от рассмотренных выше сочетаний, реакция требует более жёстких условий и дополнительного добавления основания, необходимого для активации бороганического производного. В качестве примера можно привести реакции арилбороновых кислот с бромдифторметильными производными, связанными с карбонильной [370] или алкильной [371] группами.

Схема 113



Кроме реакций рассмотренных металлорганических производных, стоит упомянуть также о сочетании типа Хиямы, в котором нуклеофильными компонентами являются кремнийорганические соединения. Фторированные производные тоже могут вступать в этот процесс, что было показано на примере никель-катализируемого сочетания арилтриэтоксисиланов с эфирами бромфтор- и бромдифтор-уксусных кислот (Схема 114) [372]. В данном случае активатором металлорганической компоненты служил большой избыток фторида цезия.

Схема 114



Несмотря на то, что на данный момент известны условия для проведения фторалкилирования практически любых углеродных и гетероатомных нуклеофилов, основным недостатком этого синтетического подхода является дороговизна наиболее универсальных реагентов и/или необходимость их предварительного синтеза. По каталогу Aldrich цена за реагент Умемото составляет 64€ за миллимоль, а реагентов Тоньи I и II соответственно 65 и 86€ за миллимоль. По этой причине их применение для синтеза значительных количеств веществ может быть экономически нецелесообразно.

2.3. Методы радикального фторалкилирования

Процессы с участием фторалкильных радикалов очень распространены и широко используются в синтетических трансформациях. Этот метод стал особенно интенсивно развиваться в последнее десятилетие. Ему посвящено несколько недавних обзоров [373,374,375]. Поскольку часть диссертационного исследования посвящена изучению радикальных процессов, стоит более детально рассмотреть их особенности и закономерности.

В отличие от несуществующих в свободном виде фторалкильных катионов и склонных к распаду анионов, фторалкильные радикалы этих недостатков не имеют. Они не склонны к распаду и существуют в несвязанном виде. Однако из-за высокой реакционной способности и возможности димеризации не могут быть получены в индивидуальном состоянии и должны генерироваться непосредственно в присутствии субстрата. К достоинствам радикальных процессов стоит отнести толерантность ко многим функциональным группам и низкую чувствительность к электронным эффектам в субстрате, что, например, позволяет проводить сочетания как с донорными, так и с акцепторными алкенами.

Реакции с участием фторалкильных радикалов отличаются многочисленностью и разнообразием. Для последовательного изложения этого большого массива данных нужно предложить некоторые обобщения и способ систематизации. Это можно сделать, подробно рассмотрев один из самых распространённых типов реакций с участием радикалов – присоединение ко кратным С-С связям (Схема 115). Процесс их радикального фторалкилирования, проходит в три этапа: инициирование, в ходе которого образуется фторированный радикал, затем реакция радикала с ненасыщенной системой, и последний этап – трансформация образовавшейся частицы в стабильный конечный продукт.

Схема 115

Ключевые стадии радикального фторалкилирования

1. Образование радикала 2. Реакция с субстратом 3. Стабилизация интермедиата



Дальнейшее рассмотрение материала в этом разделе будет приводиться в том же порядке в каком протекают стадии этого механизма. Именно такая систематизация, на наш взгляд, лучшим образом даёт представление о природе и химической сути как каждой стадии, так и всего метода в целом.

Сразу стоит сказать, что все три стадии взаимозависимы. Для эффективного протекания процесса необходимо соблюдение оптимального соотношения между их скоростями. Оно должно быть таковым, чтобы в реакционной среде не происходило образование больших концентраций радикальных частиц, поскольку в таком случае с ними происходит ряд побочных процессов, таких как сдваивание, окисление или восстановление, олигомеризация алкенового субстрата, взаимодействие с растворителем. Эти осложнения присущи радикальным реакциям в целом и реакциям радикального фторалкилирования в частности.

Рассмотрим же варианты реализации и особенности каждой из стадий процесса...

2.3.1. Генерирование фторалкильных радикалов

Существующие методы генерирования фторалкильных радикалов в основном сводятся к четырём типам процессов, представленным выше на схеме 115. Далее будут рассмотрены конкретные методы получения фторалкильных радикалов, которые будут иллюстрироваться на примере конкретных реакций с алкенами, алкинами и ароматическими субстратами.

2.3.1.1. Термический и фотохимический гомолиз связи R_F-X.

Этот метод является наиболее старым из всех и основан на гомолитическом разрыве связи R_F –X. Именно такой метод применялся в 1949 году в реакции CF_3I с избытком этилена [³⁷⁶]. Их взаимодействие, имевшее место при облучении ртутной лампой или при нагревании до 250°C, приводило к продукту присоединения и теломеризации. Это являлось первым примером радикального фторалкилирования.

Термическая активация этого процесса требует весьма высокой температуры. С другой стороны, применение фотоактивации не требует нагревания, однако в этом случае необходимо использование УФ-света [377], что можно продемонстрировать на примере присоединения C₃F₇I к этилакрилату [378] (Схема 116.1) или присоединения CF₃I к каркасному диену [379] (сх. 116.2).

Схема 116



На эффективность фотоактивации перфторалкилиодидов могут влиять некоторые осно́вные добавки, образующие галогеновую связь с иодом. Было показано, что радикальные процессы могут происходить даже при облучении видимым светом люминесцентной лампы если проводить реакцию в присутствии различных аминов, способных образовывать с галогенидами окрашенные комплексы с переносом заряда. В качестве таких аминов могут использоваться пирролидин или бутиламин, но лучшие результаты достигались в случае 1,2-диаминов: этилендиамина и его аналога с четырьмя этильными группами у атомов азота (Схема 117) [380]. Недостаток метода состоит в использовании больших избытков реагентов. В случае

присоединения к алкенам использовались перфторбутилиодид и диамин в количестве пять и три эквивалента, соответственно.

Схема 117



Неожиданно, но фотолиз связи С-І может сильно облегчать хлорид-анион. Оказалось, что в присутствии каталитических количеств BnNEt₃Cl или просто NaCl в метаноле процесс присоединения перфторалкилиодидов к терминальным алкенам и алкинам хорошо протекает при облучении мягким УФ-светом (Схема 118) [381].

Схема 118

Фторалкильные радикалы могут в результате гомолиза и других связей, например С-S. Так, 1,1-дифторированные производные тиофенола в присутствии избытка алкена дают со средними выходами продукты присоединения (Схема 120) [382]

Схема 119



Образование фторалкильных радикалов может являться результатом не только гомолиза не самой связи S-R_F, но соседних с ней связей с последующей за этим фрагментации промежуточного радикала. Так, например, трифторметилтиосульфонаты и трифтортиоацетаты при отщеплении соответственно SO₂ или CO приводят к образованию CF₃-радикала, который далее присоединяется к алкенам (Схема 120) [383].

Схема 120



излучения или солнечного света распадаются с образованием CF₃-радикала (Схема 121), что было использовано для трифторметилирования производных бензола с донорными заместителями, а также пиридиновых и имидазольных циклов [384].

Схема 121



Разрыв связи S-N трифторметилсульфонамидного фрагмента в некоторых случаях может происходить и без содействия света. Это происходит при комнатной температуре с диазеном,

показанном на схеме 122, который получается *in situ* окислением гидразида. Использование этого метода генерации позволило осуществить хлор-трифторметилирование различных стиролов в присутствии стехиометрического количества NaCl [385].

Схема 122



Трифторметилсульфонильная группа может подвергаться фотолизу, даже если она связана с атомом углерода. Это было показано на нескольких соединениях, наилучшим из которых оказалось производное пропиофенона (Схема 123) [386]. Однако для его расщепления необходимо использовать жёсткий УФ-свет и проводить реакцию в кварцевой посуде.

Схема 123

$$\begin{array}{c} O \\ Ph \end{array} \xrightarrow{SO_2CF_3} \underbrace{hv}_{254 \text{ HM}} \xrightarrow{Ph} \xrightarrow{O} \cdot CF_3 \\ Fh \end{array} \xrightarrow{ArH} Ar - CF_3 + Ph \xrightarrow{O} H$$

Фторированные карбоксильные радикалы также легко подвергаются распаду с выделением СО2. Они могут генерироваться в ходе некоторых гомолитических процессов, например, при фотолизе карбоксилатов фенилиодония (Схема 124) [387]

 $\begin{array}{c} \mathsf{Ph-I} \underbrace{\mathsf{OCOCHF}_2}_{\mathsf{OCOCHF}_2} \xrightarrow{h_{\mathcal{V}}(400\,\mathsf{HM})} & \underbrace{\mathsf{O}}_{\mathsf{O}} & \mathsf{CHF}_2 \xrightarrow{-\mathsf{CO}_2} & \mathsf{CHF}_2 \xrightarrow{\mathsf{ArH}} & \mathsf{Ar-CHF}_2 \end{array}$ Схема 124

При термолизе фторированных диацилпероксидов также происходит декарбоксилирование с образованием фторированных радикалов. Впервые такой метод был применён для радикального трифторметилирования ароматических соединений в 1990 году (Схема 125) [388].

$$\begin{array}{c} & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

Существенно позже, в 2016 году, аналогичный метод был использован для перфторалкилирования неактивированных алкенов [389]. В данном случае метод удобен тем, что диацилпероксид генерировался *in situ* при смешении двух доступных реагентов: трифторуксусного ангидрида и гидроперита (Схема 126). Для протекания процесса необходимо добавление соли меди(I), которые, по мнению авторов, ускоряют образование радикала и играют роль в селективном образовании кратной связи в аллильном положении относительно С F₃-группы.

Схема 126

Схема 125



В аналогичных условиях, но в отсутствие медного катализа, реакция со стиролами не приводит к образованию алкенов, вместо этого происходит присоединение трифторацетата к бензильному положению [390]. Той же исследовательской группой было показано, что такой же способ можно применять для генерирования CF₂Cl-радикала из ангидрида хлордифторуксусной кислоты [391]

Необычный вариант термической генерации трифторметильного радикала основан на разрыве С-С связи в стабильном при комнатной температуре перфторированном трис(изопропил)метильном радикале (Схема 127). При 90°С период его полураспада составляет около шести часов. При этой температуре различные доступные алкил- и диалкилбензолы, бром- и хлорбензол дают с высокими выходами продукты трифторметилирования в присутствии трёх эквивалентов реагента [392].



Отдельно стоит упомянуть о методах образования фторалкильных радикалов при гомолизе связи углерод-металл, которые изучались в последнее время. Ещё в 1980-е годы было установлено, что такие соединения как (CF_3)₂Hg или (CF_3)₂Te при облучении УФ-светом или при нагревании разлагаются с образованием CF_3 -радикала [393] (см. также в обзоре [394]), однако значимых синтетических приложений это не нашло. Лишь недавно обнаружились необычные процессы, осуществить которые стало возможным благодаря гомолизу связи R_F -M.

Нагревание 2,2-дифторстиролов со фторидом серебра приводит к продукту димеризации (трифторметил)бензильного радикала (Схема 128) [395]. Его образование происходит путём нуклеофильного присоединения AgF по кратной связи субстрата и последующего гомолиза связи C-Ag.

Схема 128



Если этим методом генерировать радикал в присутствии активного алкена, то можно получить соответствующий продукт присоединения. Эта идея была воплощена на примере 1-метокси-стиролов (Схема 129) [396]. В данном случае после стадии радикального присоединения полученная частица при действии избытка AgF окисляется и депротонируется. Образовавшийся еноловый эфир затем гидролизуется в кислых условиях, и выделяемым продуктом сочетания становится β-CF₃-замещённый кетон.

Схема 129



2.3.1.2. Генерирование фторалкильных радикалов радикальным замещением

Вторая серия методов генерации фторированных радикалов – реакция R_F -X с другим радикалом R·. В этом случае образование R_F · происходит в результате радикального замещения при группе X (Схема 115.2). Классический вариант реализации такой схемы предполагает использование такого радикального инициатора как АИБН (или АЦКН), который при нагревании генерирует α-изобутиронитрильный радикал. Эти условия были применены и к перфторалкилиодидам (Схема 130.1) [397]. В случае реакции с алкенами суммарный процесс является цепным, поскольку полученный в результате присоединения ко кратной связи радикал замещает иод в R_F -I, что возвращает R_F в каталитический цикл (Схема 130.2).



Комбинация BEt₃ с молекулярным кислородом, которая служит источником этильного радикала [398], также может использоваться для генерации фторированных R_{F} . Такая активирующая система была использована для α -трифторметилирования карбонильных соединений через образование литиевых [399,400] или титановых [401,402] енолятов, протекающего в очень мягких условиях (Схема 131). Аналогичным образом ведут себя цинкатные соли, полученные при смешении литиевых енолятов с ZnEt₂ [403]. В присутствии ZnEt₂ силиловые эфиры енолов также взаимодействуют со смесью CF₃I/BEt₃ при добавлении кислорода [404].

Схема 131

Схема 130



Триэтилборан может использоваться в реакциях трифторметилирования олефинов, сопряжённых с акцепторными группами [405], причём в присутствии воды на месте образовавшегося после присоединения радикала возникает не атом иода, а гидроксильная группа (Схема 132).

Схема 132

$$\begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ \bigcirc \\ OR' \end{array} + CF_{3}I \xrightarrow{Et_{3}B} F_{3}C \xrightarrow{HO} R \\ \hline \\ KF, H_{2}O \end{array} + CF_{3}C \xrightarrow{HO} R \\ OR' \end{array}$$

Активация CF₃I алкильным радикалом также имеет место в присутствии пероксида водорода и соли двухвалентного железа в ДМСО. Это использовалось в процессе трифторметилирования донорных гетероциклов [406] и 1,3-дикаронильных соединений [407] (Схема 133). Те же условия использовались для BrCF₂CO₂Et в реакции ароматического замещения [408]. Активация процесса основана на том, что гидроксильный радикал, генерируемый в системе H_2O_2/Fe^{II} , реагируя с ДМСО, даёт метильный радикал, который далее отрывает галоген от R_F –X, запуская процесс фторалкилирования (сх. 133.3).

Схема 133

(1)
$$\operatorname{Ar}-\operatorname{H} \xrightarrow{\operatorname{CF_{3}I}}_{\operatorname{H_{2}O_{2}, FeSO_{4}}} \operatorname{Ar}-\operatorname{CF_{3}}$$
 (2) $\operatorname{R}^{\circ} \xrightarrow{\operatorname{O}}_{\operatorname{R}^{\circ}} \xrightarrow{\operatorname{CF_{3}I}}_{\operatorname{H_{2}O_{2}, FeSO_{4}}} \xrightarrow{\operatorname{O}}_{\operatorname{CF_{3}}^{\circ}} \xrightarrow{\operatorname{O}}_{\operatorname{CF_{3}}^{\circ}}$
(3) $\operatorname{H_{2}O_{2}} \xrightarrow{\operatorname{+Fe^{II}}}_{\operatorname{-Fe^{III}}} \operatorname{HO}^{\circ} \xrightarrow{\operatorname{Me_{2}SO}}_{\operatorname{HO}^{\circ}} \xrightarrow{\operatorname{O}}_{\operatorname{Me}^{\circ}} \xrightarrow{\operatorname{O}}_{\operatorname{Me}^{\circ}} \xrightarrow{\operatorname{CF_{3}I}}_{\operatorname{Me}^{\circ}} \operatorname{CF_{3}^{\circ}}$

Нельзя не упомянуть о таком классическом методе радикального присоединения, в котором используется комбинация радикального инициатора, типа АИБН, с гидридами олова (Bu₃SnH) или кремния ((Me₃Si)₃SiH, **Схема 134**) [409]. В данных процессах полученный после присоединения к алкену радикал стабилизируется путём отрыва атома водорода от гидрида.

Cxema 134
$$R \xrightarrow{(Me_3Si)_3SiH} R \xrightarrow{(C_nF_{2n+1})} R \xrightarrow{(Me_3Si)_3SiH} R \xrightarrow{(C_nF_{2n+1})} R$$

Реальным же активатором связи R_F–X согласно механистической схеме (Схема 135.1) является не углеродный радикал, а существенно более активный станнильный или силильный. Благодаря этому в реакцию хорошо вступают не только фторированные иодиды, но бромиды и даже сульфиды, что было показано на примере циклизаций с образованием фторированных пирролидинов (Схема 135.2), [410] и спиролактонов (Схема 135.3) [411].

Схема 135



Этот же метод был использован для генерирования фторированных радикалов из селенидов (Схема 136). Представленная циклизация использовалась для получения дифторметиленовых аналогов сахаров [412].
Схема 136



Метод радикального замещения может быть использован для получения фторалкильных радикалов из соответствующих сульфонилхлоридов. Эти реагенты в присутствии радикального инициатора присоединяются к неактивированным алкенам с отщеплением SO₂ (Схема 137) [413]. В данном случае для активации используется дилауроил пероксид, дающий при термолизе, в отличие от АИБН, более активный *н*-ундецильный радикал.

Схема 137



Стоит упомянуть об аналогичном методе, который основан на разрыве связи С-S в ксантатах. Этот метод имеет широкое применение на нефторированных производных [414] и развивается группой профессора Зарда (Samir Zard). Он также был опробован для присоединения трифторметильного радикала к алкенам (Схема 138) [415]. По сути, процесс во многом схож с тем, что представлен на схеме 130 и имеет цепную природу. Однако имеется существенное отличие. Оно состоит в том, что радикал, образованный при атаке на C=S-связь, является относительно стабильным и распадается до CF_3 -радикала обратимо. Это приводит ко снижению концентрации активных радикалов, тем самым предохраняя их от побочных процессов сдваивания. Получаемый продукт, в принципе, тоже может активироваться и давать радикал, что является нежелательным процессом. Однако он будет происходить особенно эффективно, если группа R в алкене может стабилизировать радикал. По этой причине в рассматриваемую трансформацию вводить алкены, можно ЛИШЬ не содержащие стабилизирующие группы.

Схема 138



2.3.1.3. Окислительно-восстановительные методы

Получение фторированных радикалов может происходить путём одноэлектронного восстановления или окисления ряда фторсодержащих соединений. Такие процессы снискали большу́ю популярность в последние годы, благодаря появлению новых окислительновосстановительных и методов и реагентов. Соединения, способные в результате одноэлектронного переноса давать фторированные радикалы указаны в **таблице 5.** Представленные реагенты логично разбить на две группы, в первой из которых радикал образуется при восстановлении, а во второй – при окислении. **Таблица 5**

Реагенты, генерирующие фторированные радикалы путём восстановления $F \to F$ X = I, Br, CI, F R X R = C_nF_{2n+1}, CI, Br, RCO, Ar, Alk $R_F = SO_2CI$ $F \to F$ $R = C_nF_{2n+1}$, CI, Br, RCO, Ar, Alk $R_F = SO_2CI$ $F \to F$ $R_F = SO_2CI$ $R_F =$

2.3.1.3а. Восстановительные методы генерации фторалкильных радикалов

Разнообразие реагентов, входящих в первую группу обусловлено тем, что акцепторный эффект атомов фтора облегчает процесс восстановления. Помимо соединений изображённых на схеме, фторированные радикалы дают электрофильные реагенты Ягупольского, Умемото и Тоньи, которые рассматривались в предыдущем разделе и были представлены на рисунке (стр. 62).

Наиболее изученными и часто используемыми реагентами для генерации радикалов в восстановительных условиях являются фторалкилгалогениды. Поэтому методы, основанные на восстановлении этих соединений будут рассмотрены нами в первую очередь.

Очень хорошо изученным и давно используемым восстановительным реагентом для генерации фторированных радикалов из фторалкилгалогенидов является дитионит натрия (Na₂S₂O₄), который в результате диссоциации образует анион-радикал диоксида серы (Схема 139).

Cxema 139 $S_2O_4^{2-} \xrightarrow{} SO_2^{--} \xrightarrow{} R_F^{-X} \xrightarrow{} R_F + X^- + SO_2$

Восстановительных свойств этой частицы достаточно, чтобы генерировать радикалы не только их перфторалкилгалогенидов, но даже из бромидов и иодидов, у которых перфторированный заместитель находится при α-углеродном атоме. Более подробно с реакциями фторалкилирования, инициируемыми дитионитом можно ознакомиться в обстоятельных обзорах [416,417].

В качестве примера реакций с участием Na₂S₂O₄ можно привести процесс фторалкилирования 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии ДБУ (Схема 140.1) [418] и реакцию присоединения трифторэтилгалогенидов ко кратным связям (Схема 140.2) [419].



К другой группе восстановителей для фторалкилгалогенидов относятся металлическая медь и комплексы меди (I) [420]. Процесс подобной активации происходит в соответствии с уравнением на **схеме 141**. Он основывается не только на восстановительных свойствах соединений Cu(I), но и на значительном её сродстве к галогенидам.

Cxema 141 $R_F - X + Cu^{T}L \implies R_F^{\cdot} + X - Cu^{T}L$

Наилучшим образом медная активация работает в присутствии донорных полидентантных лигандов и акцепторных бромидов и иодидов типа XCF₂EWG. Однако даже в случае самых активных субстратов и катализаторов для успешного протекания таких процессов требуется повышенная температура и продолжительное время.

В одной из ранних работ было показано, что иоддифторуксусный эфир реагирует с неактивированными алкенами в присутствии медного порошка, при этом с хорошими выходами получаются продукты присоединения (Схема 142.1) [421]. Аналогичная реакция с BrCF₂CO₂Et, идёт заметно медленнее, требует нагревания и приводит к низкому выходу продукта наряду с нежелательными примесями [422]. Однако в недавней работе было показано, что значительного улучшения можно достичь, если в реакцию помимо медной соли и лиганда (фенантролина) добавлять 10% бис-пинакольного эфира гипоборной кислоты в качестве дополнительного восстановителя и избытка NaHCO₃ для его активации (Схема 142.2) [423]. Тем не менее, с приемлемой скоростью процесс протекает только при 100°C.



Добиться некоторого смягчения условий можно при использовании более донорных лигандов, которые образуют с медью комплексы с более выраженными восстановительными свойствами. В качестве такого лиганда хорошо показал себя доступный триаминовый лиганд ПМДЭТА (Схема 143). Его использование позволило снизить температуру до 80°С. Однако, поскольку этот лиганд имеет сильные основные свойства, первичный продукт присоединения, если он и образуется, элиминирует НВг. Поэтому триамин добавляется в избытке, и единственным наблюдаемым продуктом реакции является алкен [424]. В этих же условиях с BrCF₂CO₂Et реагируют донорные ароматические гетероциклы, кумарин, пиридоны и хинолоны, давая соответствующие продукты замещения.

Cxema 143

$$R$$
 или Ar-H $\xrightarrow{R_F-X (1.5 ext{ экв})}_{Cul (10\%)}$ R или Ar-CF₂CO₂Et
MeCN, 80°C, 12 ч.
 $R = Ar, Alk, CONR_2$
 $R_F = CF_2CO_2Et$
 CF_2CONR_2
 CF_2CONR_2
 C_nF_{2n+1}

Фторированные алкены также можно получить в ходе радикального присоединения различных производных бромдифторуксусной кислоты к ацетиленам [425]. В приведённом на **схеме 144** процессе используется избыток медной соли, ТМЭДА в качестве лиганда и основания, а Na₂S₂O₅ в качестве дополнительного восстановителя, который, в частности, подавляет образование продукта сдваивания исходного ацетилена. В отличие от реакции а алкенами, образующийся при радикальном присоединении винильный радикал отрывает атом водорода от растворителя. По этой причине продукта со связью С–Вг не образуется.

Cxema 144 $Ar \longrightarrow + \begin{array}{c} O \\ BrF_2C \\ (1.5 \text{ }5KB) \end{array} \xrightarrow{CuBr (1.5 \text{ }5KB)} \\ Ma_2S_2O_5 (1.5 \text{ }5KB) \\ Md\phi, 80^\circ C. \end{array} \xrightarrow{Ar} \begin{array}{c} O \\ R \\ F \\ R \\ R = OEt, NR_2, NHR \end{array}$

Несколько проще протекает восстановление соединений, в которых CF₂Br-группа находится при азометиновой связи, что может объясняться взаимодействием меди с неподелённой парой азота. К примеру, бромдифторметилированные по второму положению бензоксазолы и бензотиазолы реагируют с терминальными алкенами в присутствии CuI, фенантролина и K₂CO₃ при 80°C (**Схема 145**) [426]. Наличие основания обусловливает образование продукта элиминирования.



Этот процесс малочувствителен к электронным эффектам заместителей в кольце, что свидетельствует о его радикальном характере. Это значит, что в присутствии меди реагент восстанавливается с образованием CF₂R-радикала, а не медьорганического соединения.

Восстановительные методы также интенсивно используются для проведения реакций с электрофильными реагентами Ягупольского, Умемото и Тоньи [427,428]. В частности, роль восстановителей могут играть соли одновалентной меди. Стоить отметить, что в их присутствии реакции могут протекать и без участия фторалкильных радикалов по механизмам, указанным на схеме 110. Хотя в некоторых случаях радикальный характер процесса был подтверждён экспериментально. К примеру, реагент Тоньи I при нагревании в присутствии галогенидов меди реагирует с нефункционализированными монозамещёнными алкенами. При том наблюдается перемещение кратной связи с образованием продуктов аллильного трифторметилирования (Схема 146.1) [429]. Реакция с силиловыми эфирами енолов, полученными из арилкетонов в присутствии CuSCN, приводит к α -CF₃-замещённым кетонам (Схема 146.2) [430]. В аналогичных условиях трифторметилируются также различные халконы или производные коричных кислот (Схема 146.3) [431].



Реагенты Тоньи и Умемото могут восстанавливаться другими, более слабыми восстановителями. В качестве таковых могут выступать третичные амины, с которыми оба эти реагента образуют комплексы с переносом заряда, что может быть зафиксировано при помощи ЯМР или фотометрически. В присутствии реагирующего субстрата, эти комплексы служат источниками СF₃-радикала (Схема 147). С реагентом Умемото это было показано на примере трифторметилирования индолов и донорных бензольных колец [432]. А с реагентом Тоньи было проведено гидротрифторметилирование моноалкилзамещённых алкенов и алкинов [433].





Оптимизационные опыты показали, что наилучшим амином для обоих этих превращений оказался *N*-метилморфолин. Мы уже упоминали о том, что образование комплексов переноса заряда имеет место между аминами и фторалкилиодидами, причём для осуществление реакций с их участием необходимо действие света (см. сх. 117, стр. 67). В данном же случае образующиеся активные комплексы тоже имеют окраску, однако необходимость в освещении реакционной смеси отсутствует.

2.3.1.36. Генерация радикалов в условиях фотокаталитического восстановления.

В последнее десятилетие бурное развитие получили методы генерации радикалов, основанные на использовании катализаторов, которые при поглощении света переходят в относительно долгоживущее высокоэнергетическое триплетное состояние, характеризующееся более высокими значениями восстановительного и окислительного потенциалов. Этот метод активации, который стал именоваться фоторедокс-катализом, стал широко использоваться для проведения процессов радикального фторалкилирования. Впервые восстановительный фотокатализ для синтеза фторированных соединений был применён группой МакМиллана (David MacMillan) в 2009 году. Изученный процесс представлял собою хиральное трифторметилирование α-положения альдегидов, основанное на комбинации органокаталитического и фотокаталитического процессов (Схема 148) [434].



Суть использования фотокатализатора состояла в том, что он при возбуждении видимым светом восстанавливает CF_3I , до CF_3 , который присоединяется к хиральному енамину **148-А**. Окисленная форма катализатора «Ir^{IV}» далее реагирует с полученным аминильным радикалом **148-В**, приводя к иминиевому катиону **148-С**, гидролиз которого даёт продукт и регенерирует катализатор.

Позже было показано, что при использовании пирролидина фторалкилирование альдегидов может происходить при облучении видимым светом даже без добавления фотокатализатора (Схема 149.1) [435]. Авторы объясняют это образованием донорно-акцепторного комплекса енамина с R_F –I, что видно по появлению жёлтой окраски реакционной смеси. При поглощении света внутри этого комплекса происходит перенос электрона с енамина, после чего окисленный енамин реагирует со фторированным радикалом. Описанное наблюдение согласуется с тем, что силилированные ацетали и аминали кетенов (Схема 149.2, X = OR, NR₂), реагируют на свету с

Схема 149

Схема 148



 $CF_{3}I$ без фотокатализатора, тогда как силиленоляты (X = Alk, Ar), в которых кратная связь не столь донорная, дают продукты только в присутствии фотокатализатора [436].

Со времени публикации первых работ фотокаталитические процессы заняли одно из ведущих положений среди методов генерации фторалкильных радикалов. Объём имею щихся исследований не позволяет в полной мере изложить их в рамках данного повествования, поэтому ограничимся указанием ссылок на обзоры, посвящённые этой тематике [437,438,439,440] и далее упомянем все типы фторалкильных производных, дающие радикал в фотокаталитических условиях, и отметим особенности этих реакций.

Вполне естественно, что реакционная способность фторалкилгалогенидов была широко изучена в процессах с участием фоторедокс-катализаторов [441,442]. Как уже было показано на схеме 148, трифторметилиодид легко даёт радикал в этих условиях. Это свойство было использовано для проведения реакции присоединения фторалкилиодидов и бромидов к неактивированным двойным связям (Схема 150, слева) [443,444]. Причём при наличии основания, вследствие отщепления HI, единственным продуктом является CF₃-замещённый алкен (Схема 150, справа) [445].

Схема 150



В условиях фоторедокс-катализа фторированные иодиды также могут присоединяться к алкинам, давая продукты иод-перфторалкилирования или гидро-перфторалкилирования [446]. В эти процессы вступает даже трифторэтилиодид (CF₃CH₂I), который труднее поддаётся восстановлению [447,448]. В качестве необычной иллюстрации процесса присоединения к алкинам уместно привести фотокаталитическую реакцию пропаргиловых спиртов с CF₃I, в результате которой получаются β -CF₃-замещённые кетоны (**Схема 151**) [449]. Их образование происходит путём миграции кратной связи первичного продукта присоединения, происходящей в результате последовательного отщепления/присоединения водородного атома. Предполагается, что в данном случае CF₃-радикал является акцептором водородного атома, а его донором на следующей стадии – катион-радикал ДБУ.

Схема 151



Отдельный интерес представляют методы фотокаталитического восстановления, не предполагающие использования комплексов каких-либо металлов, особенно драгоценных. В качестве замены им могут использоваться некоторые органические красители. Большую популярность среди них снискал эозин Y [450,451]. Он оказался наиболее эффективным восстановительным катализатором для проведения гидро-бромодифторметилирования алкенов и алкинов с использованием CF_2Br_2 (**Схема 152**). В этом процессе после присоединения CF2Brрадикала ко кратной связи происходит отрыв водорода из $T\Gamma\Phi$, который в этом случае служит не только растворителем, но и восстановителем. В реакцию хорошо вступают монозамещённые, а также некоторые дизамещённые алкены. Ценность этого метода в том, что он даёт простой выход на алифатические CF_2Br -производные, которые могут далее использоваться в различных синтетических манипуляциях.

Схема 152



Необычный путь фотокаталитического восстановления фторалкилбромидов без использования соединений металлов реализуется с участием бензотиазолина и каталитических количеств дифенилдисульфида при облучении синим светом (Схема 153) [452]. В этих условиях даже малоактивные 1,1-дифторалкилбромиды могут сочетаться с алкенами, давая продукты гидрофторалкилирования.

Схема 153



Идея, лежащая в основе активации фторалкилбромида, заключается в первоначальном гомолизе связи S-S в дисульфиде при действии света. Полученный тиильный радикал превращается в тиол, отщепляя атом водорода из тиазолина. При этом образуется частица, способная отдавать электрон на R_FBr, что приводит к тиазолу, HBr и фторалкильному радикалу. Последний присоединяется к алкену, давая интермедиат, который стабилизируется отрывом водорода от тиола, выделившимся на более ранней стадии.

Аналогичный представленному на схеме 153 процесс в тех же условиях происходит, если вместо тиазолина использовать традиционный дигидропиридин Ганча [453], однако этот восстановитель имеет два недостатка: обладает меньшей селективностью и преимущественно может восстанавливать фторалкильный радикал, давая значительные количества R_FH, кроме того хорошие результаты с дигидропиридином достигаются только при использовании монозамещённых алкенов и фторалкилбромидов с акцепторной группой (например амидов BrCF₂C(O)NR₂) [454]. Если в качестве метода восстановления R_FBr использовать фотокаталитическое восстановление (Схема 154), то в реакцию могут быть вовлечены и менее акцепторные субстраты, например PhCF₂Br [455]. Эти условия предполагают использование пятикратного избытка алкена, но выходы при этом не превышают 77%. Также в качестве примеси образуются заметные количества продукта бромирования промежуточного радикала.



Помимо фторалкилбромидов и иодидов, известны примеры, когда в фотокаталитических условиях радикал образуется при разрыве такой сильной связи, как С–F. Это возможно в случае соединений типа ArCF₃, в которых ароматическое кольцо имеет дополнительную акцепторную группу. Собственно, это кольцо и принимает электрон от фотокатализатора, приводя к анионрадикалу, который теряет фторид с образованием ArCF₂·. На **схеме 155** приведен пример восстановительное присоединения к алкену ArCF₃ [456], в котором фотокатализатором служил N-фенилфенотиазин, имеющий в возбуждённом состоянии высокий восстановительный потенциал [457]. В качестве источника атома водорода в продукте служил циклогексантиол, который превращался в CyS·. Регенерация фотокатализатора и тиола происходила при помощи стехиометрического восстановителя – формиата натрия.





Рассмотренные до этого реакции касались методов, в которых фторалкильный радикал образовывался при восстановлении связи углерод-галоген. Однако в этих условиях радикалы могут генерироваться при разрыве других связей. В частности, имеется несколько типов реагентов, в которых при восстановлении рвётся связь C-S. Некоторые из них нашли широкое применение.

Удобным источником радикалов в условиях фотокаталитического восстановления является CF₃SO₂Cl [458] и прочие фторалкильные сульфонилхлориды. Они выгодно отличаются от низших фторированных галогенидов тем, что являются не газами, а легкокипящими жидкостями.

Одноэлектронное восстановление R_FSO_2Cl приводит ко хлорид-аниону и нестабильному сульфонильному радикалу, который теряет SO_2 с образованием R_F . Это свойство было использовано в реакции CF_3SO_2Cl с различными моно-, ди- и даже тризамещёнными алкенами в присутствии рутениевого фотокатализатора $Ru(phen)_3Cl_2$ (Схема 156, слева) [459]. В ходе процесса радикал, полученный присоединением CF_3 · к алкену окисляется до катиона (как и на схеме 148) и нейтрализуется выделившимся при восстановлении реагента хлоридом. Альтернативно радикал может продолжать цепь, отщепляя хлор от R_FSO_2Cl . Также имеется пример присоединения к акцепторным алкенам с использованием фотоактивного комплекса

одновалентной меди Cu(dap)₂Cl (Схема 156, справа) [460]. В этих условиях были проверены различные сульфонилхлориды, и оказалось, что с хорошими выходами могут получаться продукты с фторметильной и трифторэтильной (CF₃CH₂-) группами. Любопытно, что проведению процесса ни в тех, ни других условиях не мешают присутствующие в алкене гидроксильная группа или вторичный амид.

Схема 156



Ароматическое трифторметилирование также может быль проведено с сульфонильными реагентами (Схема 157). Известны примеры реализации этого процесса не только с CF_3SO_2Cl [461], но и с ангидридом (CF_3SO_2)₂O [462]. Причём в случае последнего принципиальным является добавление в реакцию пиридина, поскольку реальным акцептором электрона и источником радикала является катион Py^+ – SO_2CF_3 .

Схема 157



Метод А: **CF₃SO₂CI** (2–4 экв), Ru(phen)₃Cl₂ (1%) или Ir(dFppy)₃ (2%), K₂HPO₄ (3 экв), MeCN, 24 ч. Метод Б: **(CF₃SO₂)₂O** (1.2 экв), Ru(bpy)₃Cl₂ (2%), Пиридин (1.2 экв), CH₂Cl₂, rt, 6 ч.

Служить источниками радикалов могут и иные сульфонильные производные, например, фторалкильные сульфоны с бензотиазольным заместителем (Схема 158, справа) [463] или Nтозилированный сульфоксимин с дифторметильной группой (Схема 158, слева) [464]. В присутствии наиболее сильного из имеющихся в широкой практике фотокаталитического восстановителя, *fac*-Ir(ppy)₃, эти реагенты восстанавливаются, распадаясь до фторалкильных радикалов. Они присоединяются ко кратной связи стирола и получившийся бензильный радикал далее превращается в катион при взаимодействии с окисленной формой катализатора. В условиях реакции катион нейтрализуется водою, приводя в итоге к β -фторалкилированному спирту.

Схема 158



Если в качестве субстрата использовать бензоилированный *орто*-аминостирол (Схема 159), то в аналогичной реакции с дифторметил(бензотиазолил)сульфоном амидная группа выступит в качестве внутреннего нуклеофила и присоединится к промежуточному карбокатиону, дав бензоксазин [465].



Мы рассмотрели процессы генерации фторалкильных радикалов из нейтральных серосодержащих реагентов, из которых проще всего подвергаются восстановлению сульфонилхлориды. Далее будут приведены несколько примеров реакций, в которых источниками радикалов являются сульфониевые соли.

Электрофильный реагент Умемото в условиях фоторедокс-катализа легко даёт трифторметильный радикал, что можно проиллюстрировать примером, в котором к алкену формально присоединяется CF₃–H (**Схема 160**) [466]. В данном случае радикал, образованный после атаки CF₃• на кратную связь, стабилизируется путём отрыва водорода от метанола, образуя конечный продукт и •CH₂OH. Последний окисляется дальше до формальдегида, тем самым регенерируя катализатор.

Схема 160



Более широко фотокаталитические процессы с участием сульфониевых реагентов Умемото, Ягупольского, а также иодных реагентов Тоньи обсуждаются в обзоре [438].

Благодаря легкости своего восстановления дифенилсульфониевые катионы могут использоваться для генерации не только CF_3 -радикала, но также CF_3CH_2 · и подобных ему. В приведённом на **схеме 161** превращении происходит атака фотокаталитически генерированного радикала типа · CH_2R_F на кратную связь арилэтена [467]. В отличие от предыдущей реакции, бензильный радикал недостаточно активен, чтобы оторвать водород от метанола, но зато более склонен к окислению. Поэтому он окисляется в катион, возвращая комплекс иридия в каталитический цикл, и далее нейтрализуется метанолом, что в итоге даёт метиловый эфир.

Схема 161



Аналогичный процесс с участием спиртов был показан на примере (сульфимино)иминиевых солей (Схема 162), которые, реагируя с различными арилэтенами, дают метоксифторалкилированные продукты [468].



Процесс одноэлектронного восстановления может быть использован для получения фторированных радикалов не только путём разрыва связи R_F –S, но и R_F –P. Единственным описанным в литературе фосфорсодержащим реагентом, способным к такому типу активации

CF₂H

является фосфониевый катион $Ph_3P^+CHF_2$, две фотокаталитические реакции которого приведены на схеме 163. В правой реакции этот катион образуется *in situ* из доступной соли $Ph_3P^+CF_2Br~Br^-$ при её реакции с присутствующими в среде водой и Ph_3P . Дифторметильный радикал, генерируемый при действии фотовозбуждённого *fac*-Ir(ppy)₃ на $Ph_3P^+CHF_2$, присоединяется к алкену, и при отрыве водорода из $T\Gamma\Phi$ образовавшимся вторичным радикалом получается конечный продукт [469]. Проведение реакции без трифенилфосфина и воды даёт бромсодержащий продукт (Схема 163, слева). Отличие этой реакции состоит в том, что промежуточный радикал либо окисляется, после чего перехватывается бромид-анионом, либо подвергается бромированию при действии CuBr₂ [470]. В отсутствие этой соли реакция тоже протекает, что свидетельствует о возможности первого пути образования продукта. Однако наличие CuBr₂ увеличивает выход продукта, поскольку уменьшается количество побочного продукта отрыва атома водорода.





Реакция дифторметильной фосфониевой соли с различными стиролами в среде спиртов (**Схема 164**) протекает аналогично тем, что можно видеть на схемах 161 и 162. В ходе процесса также происходит окисление бензильного радикала до катиона и перехват его на растворитель [471].

Схема 164



Восстановительный фотокатализ может быть использован для образования CF₃-радикала из трифторуксусной кислоты. Для этого она должна быть трансформирована в производное, в котором на атоме кислорода находилась бы уходящая группа X (Схема 165). При восстановлении эта группа должна принимать электрон, что приводит к образованию малоустойчивого радикала CF₃CO₂, распадающегося до CF₃ и CO₂.



На практике такой подход был применён для трифторметилирования ароматических соединений при помощи стабильного соединения иода $C_6F_5I(O_2CCF_3)_2$ (Схема 166.1) [472] или ионного аддукта, образующегося в смеси трифторуксусного ангидрида и пиридин-*N*-оксида (Схема 166.2) [473]. Авторы последнего метода особо отмечают дешевизну используемых реагентов.

Схема 166



Известно, что N-гидроксифталимидные производные алифатических карбоновых кислот фрагментируются разрывом N-O при восстановлении с связи, а дальнейшее декарбоксилирование приводит к алкильному радикалу [474]. Однако восстановление Nтрифторацетоксифталимида не приводит к образованию CF₃-радикала, поскольку из-за устойчивости трифторацетат-аниона при разрыве N-O связи образуется фталимидный радикал [475]. В качестве замены гидроксифталимиду авторы работы [476] предложили трифторацетильное производное хлороксима (Схема 167). При его фотокаталитическом восстановлении более выгодна фрагментация при которой образуются хлорид-анион и бензонитрил. Этот путь приводит к СГ₃-радикалу, который присоединяется к алкену, и полученный радикальный аддукт забирает атом водорода от тиола.

Схема 167

$$R \longrightarrow + Ph \bigvee_{CI} O \underset{CI}{H} CF_{3} \xrightarrow{Ir[dF(CF_{3})ppy]_{2}(dtbbpy) PF_{6}(6\%)} ToISH (2.5 экв), BF_{3} \cdot Et_{2}O (2.5 экв)} \left[PhCN CO_{2} \\ CI & CF_{3} \end{array} \right] \longrightarrow R \xrightarrow{CF_{3}} CF_{3}$$

2.3.1.3в. Окислительные методы генерации фторированных радикалов

Если восстановительные методы генерации фторалкильных радикалов наиболее широко применяются к соответствующим галогенидам, то среди реагентов, дающих радикал в результате окисления, первенство принадлежит солям сульфиновых кислот, наиболее употребляемая из которых – CF₃SO₂Na (**Схема 168**), или так называемый Реагент Ланглуа (Bernard Langlois).

Схема 168

$$\begin{array}{c} O \\ H \\ F_3 C^{-} S \\ O \\ Na^+ \end{array} \xrightarrow{-e^-} \begin{array}{c} O \\ F_3 C^{-} S \\ O \\ O \end{array} \xrightarrow{-SO_2} CF_3^{-} \end{array}$$

В 1989 году была опубликована первая работа, в которой это соединение использовалось как источник трифторметильного радикала [477]. С тех пор появилось значительное число работ, в которых применялся этот реагент. Более детальное их рассмотрение приводится в недавних обзорах [478,479,480], а здесь мы ограничимся изложением наиболее общих и важных методов.

Классический окислитель, применяемый для получения трифторметильного радикала из CF_3SO_2Na это *трет*-бутилгидропероксид (^{*t*}BuOOH), нередко используемый в сочетании с медными солями, которые даже в следовых количествах инициируют его разложение до ^{*t*}BuO·. Последний далее окисляет сульфинат, приводя к его распаду до CF_3 -радикала. В качестве примера использования такой системы реагентов можно привести синтез α -CF₃-замещённых

арилкетонов из енолацетатов (Схема 169.1) [481] или эффективный процесс арильного трифторметилирования азотсодержащих гетероциклов (Схема 169.2) [482]. В обоих случаях образующийся в результате присоединения радикала к субстрату интермедиат окисляется с образованием продукта.

Схема 169

(1)
$$Ar = \frac{CF_3SO_2Na (3-6 \ 3KB)}{{}^{t}BuOOH (5-10 \ 3KB)} = \frac{O}{CF_3} Ar$$
 (2) $Ar_{Het} - H = \frac{CF_3SO_2Na (3-6 \ 3KB)}{{}^{t}BuOOH (5-10 \ 3KB)} = Ar_{Het} - CF_3$
Cul (15%), MeCN, rt, 2 ч. CF_3 (2) $Ar_{Het} - H = \frac{CF_3SO_2Na (3-6 \ 3KB)}{{}^{t}BuOOH (5-10 \ 3KB)} = Ar_{Het} - CF_3$

Радикальное замещение водорода у кратной связи в ароматических кольцах при помощи CF_3SO_2Na осуществлялось также в присутствии таких окислителей и окислительных систем как $PhI(O_2CCF_3)_2$ (донорные бензольные кольца [483]), ди*-трет*-бутилперокисид/CuI при нагревании (замещение в арилэтенах [484]), $Na_2S_2O_8$ (донорные ароматические соединения [485]) гетерополикислота $H_6PV_3Mo_9O_{40}$ в атмосфере кислорода при нагревании (донорные и акцепторные бензольные кольца, пиридин, хинолин [486]), $Mn(OAc)_3$ (замещение в пиримидинонах и кумаринах [487]).

Использование в качестве окислителя ацетата марганца(III) позволило осуществить процесс гидротрифторметилирования алкенов (Схема 170). В данном случае источником атома водорода в продукте является СН₃-группа ацетата или уксусной кислоты [488]. В этих условиях выходы продуктов реакции составляют 60–70%, причем метод применим даже для соединений с тризамещённой связью.

Схема 170

CE

Процессы фотокаталитического окисления CF₃SO₂Na также были исследованы. В частности, они применялись для реакций гидротрифторметилирования, для которых были разработаны две методики (Схема 171). Их отличия заключались в выборе используемых фотокатализаторов и принципе образования С-Н связи в продукте. В одном из предлагаемых методов использовался иридиевый комплекс со фторированными 2-фенилпиридиновыми лигандами [489] (Схема 171, слева). Его фотовозбуждённая форма окисляет сульфинат с образованием CF₃-радикала. После его присоединения к алкену происходит восстановление образовавшегося радикала восстановленной формой катализатора до карбаниона, который далее протонируется метанолом. Недостаток данного метода – ограниченность круга субстратов, поскольку высокие выходы достигаются только в случае однозамещённых алкенов. Во втором варианте проведения процесса использовался очень сильный окислительный фотокатализатор: 9мезитилакридиниевая соль (Схема 171, справа). [490], которая при возбуждении светом окисляет сульфинат, но восстановленная форма катализатора не способна превратить радикал в карбанион. Поэтому авторы предполагают, что С-Н связь образуется в результате отрыва атома водорода от углеродного атома трифторэтанола (в его отсутствие процесс почти не протекает). Далее происходит перенос водорода от тиола на CF₃CHOH, и полученный тиильный радикал,

восстанавливаясь до аниона, регенерирует фотокатализатор. Несмотря на то, что данные условия требуют добавления дополнительных реагентов, приемлемые выходы продуктов наблюдаются для алкенов различного строения, в том числе и тризамещённых.





Для реакции ароматического трифторметилирования был предложен необычный метод фотоактивации, основанный на облучении дуговой ксеноновой лампой ацетонового раствора CF₃SO₂Na и субстрата (**Схема 172**, верх) [491]. В данном случае ацетон при фотовозбуждении окисляет сульфинат, образуя частицу кетильного типа, которая после присоединения CF₃-радикала к ароматической системе забирает атом водорода из образовавшегося σ-комплекса, превращаясь в изопропилат.



Таким образом, ацетон в данных условиях выполняет роль как фотоинициатора, так и окислителя. В той же работе было показано, что если вместо ацетона использовать в качестве сорастворителя диацетил, который поглощает видимый свет, реакция протекает при облучении обычной люминесцентной лампой (Схема 172, низ). Некоторые другие карбонильные соединения работают более эффективно, чем диацетил, и могут быть использованы как фотокатализаторы. В этом качестве может выступать антрахинон-2-карбоновая кислота или сам антрахинон, который в количестве 5% катализирует замещение в ароматическом кольце [492]. Известен случай использования как катализатора 4,4'-диметоксибензофенона (всего 1%) в реакции трифторметилирования кратной связи N-замещённых малеинимидов [493].

Сульфинатные соли также использовались для процессов дифторметилирования. На примере, приведённом на **схеме 173**, в качестве реагента бралась цинковая соль дифторметилсульфиновой кислоты, которая легко получается восстановлением CHF₂SO₂Cl металлическим цинком. Соль в присутствии ¹ВиООН дифторметилирует донорные и акцепторные гетероциклы с одним или двумя атомами азота [494]. Кроме пероксидов для проведения дифторметилирования использовалось и фотокаталитическое окисление. Так, кумарины вступают в эту трансформацию в присутствии HCF₂SO₂Na и каталитических количеств эозина Y при освещении на воздухе [495].

В некотором отношении сульфинаты сходны по строению с анионами карбоновых кислот. Однако отсутствие дополнительной пары электронов в карбоксилатах (в сульфинатах она локализована на атоме серы), а также бо́льшая энергия разрыва связи С–С по сравнению с С–S приводит к тому, что генерировать радикалы из них сложнее, и для этого требуются более сильные окислители, особенно в случае фторсодержащих карбоновых кислот. Тем не менее в присутствии такого мощного окислителя как XeF₂ трифторуксусная кислота может выступать в качестве реагента для радикального ароматического трифторметилирования [496], а при использовании электролиза в неразделённой ячейке даёт продукты гидротрифторметилирования фумаратов [497].

В недавно опубликованной работе представлен метод ароматического трифторметилирования путём окисления трифторуксусной кислоты системой $Ag^{I}/K_2S_2O_8$ (Схема 174) [498], которая многажды использовалась для генерации радикалов из нефторированных карбоновых кислот [499]. В случае CF₃CO₂H для протекания реакции требуется нагрев до 120°C. Эти сильные окислительные условия более подходят для трифторметилирования акцепторных бензольных колец.

Схема 174



Трифторуксусная кислота может окисляться в условиях окислительного фотокатализа. Для этого использовался очень мощный гетерогенный окислительный фотокатализатор: наноразмерный TiO_2 (анатаз), модифицированный 0.1% (вес) родия (Схема 175). Благодаря наличию этой добавки электронный баланс в этом процессе обеспечивается выделением молекулярного водорода, однако дополнительное количество окислителя ($Na_2S_2O_8$) делает процесс более эффективным. В этих условиях со средними выходами можно осуществить ароматическое трифторметилирование бензола, галоген-замещённых и акцепторных бензолов, акцепторных гетероциклов [500].

Схема 175

Ar-H +
$$H_{3C} \longrightarrow H_{0} H_{01} \longrightarrow H_{01} H_{0$$

Значительно лучше в процесс вступают кислоты с двумя α-фторными атомами, что было показано в нескольких публикациях. Например, дифторуксусная кислота может выступать в качестве дифторметилирующего реагента для электронодефицитных гетероциклических соединений (пиридины, хинолины, пиразины) [501]. Для этого использовались те же условия, что и на схеме 174, но без добавок Na₂CO₃ и H₂SO₄, а оптимальная температура проведения

реакции оказалась существенно ниже (50°С). Арилдифторуксусные кислоты. в присутствии $K_2S_2O_8$ сочетаются с алкинилбензиодоксолонами (Схема 176) [502]. При этом даже не требуется присутствие солей серебра и сильного нагрева. Эта трансформация предположительно протекает через атаку дифторбензильного радикала на тройную связь с последующим β -элиминированием иодсодержащего фрагмента.





Необычный вариант активации арилдифторуксусных кислот состоит в использовании метокси-бензиодоксола (BI-OMe) в сочетании с фоторедокс-катализатором. Эти условия позволили осуществить декарбоксилирование с последующим радикальным присоединением к алкенам (Схема 177) [503].

Схема 177



Авторы полагают, что ВІ-ОМе играет в процессе двойную роль. Во-первых, он восстанавливается фотовозбуждённой формой катализатора, что даёт комплекс Ir^{IV} , обладающий более высоким окислительным потенциалом. Во-вторых, при взаимодействии ВІ-ОМе с карбоновой кислотой происходит замещение метокси-группы на карбоксилат, а этот продукт (BI–OCOCF₂Ar) проще чем исходная кислота подвергается окислению с образованием ArCF₂. Дифторбензильный радикал далее присоединяется к алкену, и их аддукт, отрывая атом водорода от молекулы NMP, даёт конечный продукт.

Карбоновые кислоты с атомами фтора в β -положении также способны к окислительному декарбоксилированию. Можно привести пример с использованием 3,3,3-трифтор-2,2диметилпропионовой кислоты (Схема 178), которая в присутствии (NH₄)₂S₂O₈ и основания замещает водород в хиноксалин-2-онах на трифторированный *трет*-бутильный заместитель [504].

Схема 178





Ещё один возможный подход к получению фторированных радикалов – окисление соответствующих анионов. Чтобы такой процесс протекал эффективно в реакции помимо системы реагентов, генерирующей карбанион, должен присутствовать такой окислитель, который не будет взаимодействовать с субстратом, не будет препятствовать образованию фторалкильного аниона и будет селективно его окислять.

Поскольку наиболее удобный источник фторированных анионов – силильные производные, именно они наиболее часто использовались в окислительных трансформациях [505]. Первый процесс такого типа представлял собою ароматическое трифторметилирование, в котором источником CF₃-аниона служила система Me₃SiCF₃/KF (**Схема 179**). Реакция проводилась в присутствии AgOTf, и радикал образовывался в результате гомолитического распада AgCF₃ при повышенной температуре.

Cxema 179

$$R \xrightarrow[l]{U}$$
 + Me₃SiCF₃ $\xrightarrow{AgOTf (4 ext{ 3KB})}$ $R \xrightarrow[l]{U}$ CF₃
XF (4 ext{ 3KB}) $ZO ext{ 3KB}$ $ZO ext{ 3KB}$

Поскольку ароматический субстрат использовался в значительном избытке, реакция была применена лишь к простым алкил- и метокси-замещённым бензолам, пирролу, тиофену и нафталину [506]. Авторы отдельно отмечают тот факт, что при проведении реакции с иодбензолом образуется лишь смесь продуктов радикального замещения водорода в кольце, и серебряный интермедиат AgCF₃ не способен к замещению иода по аналогии с CuCF₃.

Значительно усовершенствовать процесс замещения в донорных ароматических соединениях удалось при использовании в качестве стехиометрического окислителя PhI(OAc)₂ (**Схема 180**) [507].

Схема 180

AgF (25%) Ar-H + Me₃SiCF₃ $\xrightarrow{\text{Phl(OAc)}_2(2 \text{ 3KB})}$ Ar-CF₃ 2 3KB $\xrightarrow{\text{Dhl(OAc)}_2(2 \text{ 3KB})}$

Это позволило использовать каталитическое количество серебряной соли и проводить процесс без нагревания. Также стоит отметить, что этот иодный реагент является не только окислителем, но и активатором силана, поскольку при его расходовании выделяется ацетат.

Комбинация Me₃SiCF₃ и PhI(OAc)₂ также использовалась для радикального гидротрифторметилирования алкенов (**Схема 181**) [508]. Примечательно, что в отсутствие солей серебра процесс протекает, однако при наличии 10% AgNO₃ продукт образуется с заметно бо́льшим выходом. Положительный эффект имеет и добавление 1,4-циклогексадиена, который является донором атома водорода и подавляет побочное образование CF₃-замещённых алкенов. Для достижения ещё более высоких выходов продуктов (60–80%) реагенты добавлялись в два этапа. Тем не менее, продукты хорошо получаются только из монозамещённых алкенов.

Схема 181



Аналогичные условия были использованы для радикального присоединения к алкенам дифторацетатного фрагмента (-CF₂CO₂Et), для чего был взят соответствующий силан (**Схема 182**) [509]. В этом случае вместо циклогексадиена использовался эфир Ганча. При этом для эффективного протекания реакции требовался избыток AgOTf, а в его отсутствие продукт вовсе не образовывался.

Cxema 182 $R \longrightarrow + Me_{3}SiCF_{2}CO_{2}Et + N H 1 3KB \xrightarrow{CO_{2}Et} MgOTf (2.5 3KB) + R \xrightarrow{H} F F CO_{2}Et$

Роль серебра в рассмотренных процессах достоверно не установлена. Предполагается, что в условиях реакции происходит образование $AgCF_3$, которое само по себе распадается до радикала при нагревании. Но при наличии $PhI(OAc)_2$ происходит обмен заместителями с $AgCF_3$, что приводит к образованию склонного к гомолизу $PhI(OAc)CF_3$ (Схема 183). Последний в определённых условиях может образовываться и без участия серебра напрямую из Me_3SiCF_3 .

Cxema 183 Ag⁺ $\xrightarrow{\text{Me}_3\text{SiCF}_3}$ Ag-CF₃ $\xrightarrow{\text{PhI}(OAc)_2}$ Ph-I $\overset{\text{CF}_3}{\xrightarrow{}}$ Ph-I $\overset{\text{CF}_3}{\xrightarrow{}}$

В недавно опубликованной работе было показано, что в реакции с Me₃SiCF₃ заменой иодозодиацетату может служить иодсукцинимид [510], который окисляет CF₃-анион до радикала, не образуя значительных количеств CF₃I, На основании этого был разработан процесс трифторметилирования алкенов (**Схема 184**). Лучшие выходы продуктов наблюдаются при проведении реакции в присутствии AgOAc, который с одной стороны способен активировать иодсукцинимид в процессе генерации CF₃-радикала, а с другой стороны облегчает элиминирование HI из промежуточного продукта иод-трифторметилирования.



2.3.2. Реакция фторированного радикала с субстратом

Поскольку фторалкильные радикалы – короткоживущие, высокоактивные частицы, после образования они вступают в различные взаимодействия. Наиболее важные из них приведены на **схеме 185**.

Схема 185

(1)
$$R^{+} + R_{F} +$$

Все процессы с участием фторированных радикалов, которые приводились в предыдущем разделе, представляли собою присоединение ко кратным С-С связям алкенов, алкинов и ароматических соединений (то есть уравнения (1) и (2) на схеме 185). Однако кроме этих процессов фторированные радикалы могут присоединяться к С-N связям гидразонов и изонитрилов (Схемы 185.3 и 185.4), а также участвовать в реакциях радикального замещения (Схема 185.5) и присоединяться к комплексам переходных металлов (Схема 185.6).

Теперь рассмотрим более детально особенности каждого из взаимодействий, перечисленных на схеме 185.

2.3.2.1. Присоединение к алкенам и алкинам

Ранее нами было приведено множество примеров таких реакций, поэтому в этом разделе мы коснёмся только некоторых общих особенностей этого типа взаимодействия.

Главное достоинство радикального присоединения к этим субстратам – слабое влияние электронных эффектов заместителей на скорость реакции. Это позволяет получать фторалкилированные продукты как с донорными, так и с акцепторными субстратами. Тем не менее алкены с донорными арильными заместителями реагируют быстрее, чем с акцепторными [511], но всё же эти различия не так существенны, как в реакциях, идущих по ионному механизму. Требования к эффектам заместителей появляются в тех случаях, когда продукт радикального присоединения вступает в процессы одноэлектронного переноса. В случае если предполагается его окисление, то для большей выгодности этого процесса нужно наличие донорного заместителя, а если восстановление – акцепторного.

Существенно более важной проблемой является пространственная доступность кратной связи для атаки радикала. Процессы фторалкилирования лучше всего реализуются в случае монозамещённых или 1,1-дизамещённых алкенов. Реакции с 1,2-дизамещёнными обычно дают более низкие выходы продуктов за исключением случаев если алкен имеет *цис*-конфигурацию или входит в состав цикла. Реакции с тризамещёнными алкенами встречаются редко, а с тетразамещёнными – лишь в виде исключения.

Сильное влияние стерического фактора связано с тем, что при замедлении стадии радикального присоединения, которая зачастую оказывается скоростьлимитирующей, происходит нарушение общего баланса скоростей процесса, накопление радикалов в реакционной смеси и их участие в побочных взаимодействиях.

2.3.2.2. Присоединение к ароматическим системам

Многие из имеющихся работ, касающихся этой тематики, уже были упомянуты в качестве реакций, иллюстрирующих различные полходы к образованию фторированных радикалов. Однако никаких деталей и особенностей процесса не обсуждалось.

Механизм радикального замещения обобщённо представлен на **схеме 186**. Первая его стадия – образование σ-комплекса радикала с ароматической системой. Последующий разрыв связи С–Н с восстановлением ароматичности может происходить несколькими путями. 1)

91

Водород может связаться с каким-либо радикалом (R·), в частности с перфторалкильным. 2) Может произойти перенос водорода на молекулу R–X с образованием R· и XH, то есть радикальное замещение при атоме X. В такое взаимодействие могут вступать PhI(OAc)₂ и ^{*t*}BuOOH. 3) Водород может отщепиться в виде протона, причём этот процесс может предваряться окислением, тогда интермедиатом становится катионный σ -комплекс. 4) В другом варианте депротонирование предшествует окислению. В таком случае имеет место образование анион-радикальной частицы.

Схема 186



Конкретный путь, которым происходит возвращение ароматичности трудно поддаётся установлению и зависит от многих факторов, таких как характер заместителей в кольце, основность среды, особенности химических свойств реагентов, окислительновосстановительные потенциалы реагентов и катализаторов. Но поскольку стадия ароматизации не является скоростьлимитирующей, особенности её протекания в большинстве случаев не являются принципиальными.

Электронное влияние заместителей влияет на процесс присоединения фторированных радикалов примерно так же, как и в случае алкенов: фторалкилированию подвергаются ароматические кольца как с донорными, так и с акцепторными заместителями. Однако электронообогащёные субстраты в целом реагируют быстрее. Сказанное касается и ароматических гетероциклов. Донорные (пирролы, индолы, тиофены, фураны), акцепторные (пиридины, хинолины, пиримидины) и пятичленные циклы с двумя гетероатомами (имидазолы, оксазолы) – все эти соединения дают фторалкилированные продукты.

В случае ароматического радикального замещения, низкая чувствительность к электронным эффектам заместителей играет негативную роль, поскольку зачастую снижает региоселективность. Кроме того зачастую образуются дизамещённые продукты. На **схеме 187** приведены распределения изомерных продуктов в реакциях различных ароматических соединений. Наилучшая селективность наблюдается в случае пиррола. Тиофен даёт оба продукта соотношением 8:1. Толуол и бензонитрил показывают низкую селективность с преобладанием *пара*-замещения. Примечательно, что в реакциях анизола и диметиланилина доминантным становится *орто*-замещённый продукт, а в случае диметиланилина влияние заместителя достаточно велико, чтобы образования продукта *мета*-замещения не происходило.



По причине низкой селективности процессы замещения водорода не часто находят синтетические приложения, и чаще используются в ряду гетероциклических соединений, в которых о направлении замещения возможно судить с большей определенностью. Гораздо шире представлены реакции замещения галогенов, бора и прочих металлов, в которых отсутствуют проблемы с региоселективностью.

Другой вариант достижения высокой селективности замещения водорода – проведение этого процесса внутримолекулярно. Если ароматическое кольцо содержится в структуре фторированного радикала, то может происходить циклизация с образованием пяти- или шестичленного цикла с замещением *орто*-положения. Такой процесс происходит, к примеру, с анилидами бромдифторуксусной кислоты, которые при фотокаталитическом восстановлении дают радикал и циклизуются в 3,3-дифториндолоны (Схема 188) [512]. Такая же циклизация имеет место в анилидах иоддифторуксусной кислоты в присутствии медного порошка [513]

Схема 188



В некоторых случаях ввиду особенностей субстрата радикал атакует *unco*-положение арильного кольца. Такая циклизация наблюдается в случае 3-(метиламино)-индольных амидов бромдифторуксусной кислоты. В присутствии восстановительного фотокатализатора происходит атака радикала по третьему положению в индоле, что после окисления хлорхроматом пиридиния приводит к образованию фторированный спиро-индолон (**Схема 189**) [514].



Такое направление атаки необычно, поскольку при межмолекулярном взаимодействии с фторалкильными радикалами наблюдается преимущественное замещение во второе положение индола с образованием радикального интермедиата, сопряженного с кольцом.

93

Ипсо-атака происходит с радикалами, полученными из арилсульфонатов 2,2-дифтор-2бромэтанола, которые вступают в радикальную перегруппировку Смайлса (Схема 190) [515]. В этом процессе для восстановления бромида использовалось всего 0.01% фотокатализатора. В качестве стехиометрического восстановителя использовалась смесь Bu₃N и муравьиной кислоты, которая являлась донором атома водорода для сульфонильного радикала, а также обеспечивала регенерацию катализатора. К сожалению, в данную перегруппировку вступают только сульфонаты с арильной группой, обладающей повышенной активностью в реакции радикального присоединения, сульфонаты бензольного и пиридинового ряда не реагируют подобным образом.





2.3.2.3. Присоединение к гидразонам

В целом, для радикалов не характерно взаимодействие с кратными связями углеродгетероатом, поскольку его результатом является образование частицы с неспаренным электроном на гетероатоме. Лишь в тех случаях, когда возможна её стабилизация, процесс радикального присоединения может иметь место. В случае гидразонов стабилизация промежуточного радикала возможна благодаря наличию неподелённой пары электронов у соседнего атома азота. Единственный известный путь дальнейшей трансформации этого радикала – окисление до катиона и депротонирование, что указано на схеме выше. Таким образом суммарный процесс представляет собою замещение водорода при C=N связи гидразона. Радикальные процессы замещения в гидразонах стали предметом целых трёх обзоров, опубликованных в 2018 году [516,517,518].

В подавляющем большинстве случаев объектом исследования становились N,Nдиалкилгидразоны. Их бо́льшая активность обусловлена как лучшей стабилизацией промежуточного радикала, так и его более лёгким окислением. Заместитель при атоме углерода сильного влияния на активность гидразона не оказывает. Другими словами, гидразон может быть производным алифатического или ароматического альдегидов, а в последнем случае содержать как донорные, так и акцепторные группы в кольце. В целом методы присоединения к гидразонам отличаются лишь структурой фторалкильного радикала и способом его генерации. Многие из методов получения фторированных радикалов, рассмотренных ранее, применялись и для реакции с гидразонами (**Таблица 6**).

Таолица б	аблица 6
-----------	----------

Процесс	№	Источник R_F •	Условия
	1	Реагент Тоньи I (1.2 экв)	CuCl (10%), CHCl ₃ , rt, 1 ч., R ¹ , R ² = Alk
$N^{NR^{1}R^{2}} = N^{NR^{1}R^{2}}$	2	СF ₃ SO ₂ CI (5 экв)	АсгН ₂ ^{<i>a</i>} , (20%) NaOAc, CH ₂ Cl ₂ , rt, 18 ч., синий свет. R ¹ , R ² = Alk
\ \ CF₃	3	СF₃SO₂Na (2 экв)	Phl(OAc) ₂ (2 экв), ДХЭ, rt, 2 ч., R ¹ , R ² = Alk, Ph
	4	Ме₃SiCF₃ (4 экв)	Phl(OAc)2 (2.5 экв), AgOAc (50%), CsF (2 экв), MeCN, 1.5 ч., R ¹ = H, R ² = C(O)R
	5	R _F I (2 экв)	имидазол (3 экв), MeCN, <i>hv</i> (315-400 нм), 12 ч.
P = Alk	6	R _F I (2 экв)	<i>fac-</i> lr(ppy) ₃ (2%), Na ₂ HPO ₄ (2 экв), ДМФ, синий свет, 24 ч.
	7	R _ғ Br (2 экв)	[Au ₂ (µ-dppm) ₂](OTf) ₂ (2%), имидазол (3 экв), MeCN, <i>hv</i> (315-400 нм), 16 ч.
	8	BrCF ₂ CO ₂ Et (1.5 экв),	<i>fac-</i> Ir(ppy)₃ (2%), Na₂HPO₄ (1.5 экв), ДМФ, видимый свет, 12–24 ч.
N^{NR_2} N^{NR_2}	9 ^e	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 экв)	4CzIPN ^σ (4%), Na₂HPO₄ (1.5 экв), MgSO₄, ДМФ, rt, видивый свет, 12 ч.
R = Alk F F	10	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 экв)	CuCl (10%), phen (10%), К₂СО₃ (2 экв), MeCN, 80°С, 5ч.
	11	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 экв)	CuBr ₂ (10%), dtbbpy (10%), B ₂ (pin) ₂ (30%), NaHCO ₃ (2 экв), диоксан, 80°С, 16ч.

^{*а*}*N*-Метил-9,10-дигидроакридин ^{*6*}2,4,5,6-Тетра(9Н-карбазол-9-ил)изофталонитрил ^{*6*}Гидразон образовывался *in situ* из альдегида и диалкилгилразина.

Так трифторметилирование может проводиться при помощи реагента Тоньи I в присутствии CuCl [519], при помощи CF₃SO₂Cl в условиях восстановительного фотокатализа [520] или при помощи сульфината CF₃SO₂Na и PhI(OAc)₂ как окислителя [521]. В случае CHF₂SO₂Na в тех же условиях получаются дифторметилированные продукты, но с меньшим выходом [522]. При использовании комбинации реагентов Me₃SiCF₃, CsF, PhI(OAc)₂, и 50% AgOAc в реакцию могут вступать даже N-ацилгидразоны [523], однако помимо целевого продукта в этой реакции побочно получаются 1,2,4-оксадиазолы.

Перфторалкилирование удобно проводить при помощи перфторалкилиодидов. При этом можно использовать иридиевый фоторедокс-катализатор *fac*-Ir(ppy)₃ и синий свет [524], либо использовать длинноволновое УФ-излучение, и в этом случае фотокатализатор не требуется [525]. УФ-свет необходим также в случае использования для генерирования радикала биядерного комплекса золота [Au₂(μ -dppm)₂](OTf)₂, но в этом случае реакция протекает также с перфторалкилбромидами [526] и соединениями типа BrCF₂R (R = CO₂Et, P(O)(OEt)₂).

Производные бромдифторуксусной кислоты реагируют с диалкилгидразонами в условиях фотокаталитического восстановления комплексом *fac*-Ir(ppy)₃ [527] или органическим

фотокатализатором 4CzIPN [528]. В качестве восстановителей могут быть и медные соединения. В одном варианте использовались 10% CuCl и фенантролин [529], а в другом – 10% CuBr₂, 4,4'-ди(*трет*-бутил)бипиридил (dtbbpy) как лиганд и B₂(pin)₂ как восстановительный промотор [530].

2.3.2.4. Присоединение к изонитрилам

Изонитрилы – весьма активные акцепторы фторированных радикалов. Присоединение к ним даёт имидоильные радикалы, которые далее могут участвовать в различных трансформациях. Впервые это было показано ещё в 1981 году на примере присоединения перфторалкилиодидов к алкилизонитрилам с образованием имидоилиодидов, которое происходит либо при нагревании в бензоле с небольшим количеством АИБН, либо без растворителя в присутствии медного порошка [531].

Процессы, в которых радикальный имидоильный интермедиат вступает в межмолекулярные взаимодействия не часто встречаются в современной литературе. Например, была описана реакция изонитрилов с алкинил-трифторметилсульфонами в присутствии Cu(OAc)₂, которая в мягких условиях даёт имины алкинил-трифторметилкетонов (Схема 191) [532]. Авторы предполагают, что процесс инициируется изонитрильным комплексом меди, который восстанавливает сульфон с образованием ацетиленид-аниона, SO₂ И трифторметильного радикала. Последний присоединяется к нитрилу. Затем имидоильный радикал замещает SO₂CF₃-группу в исходном сульфоне, что приводит к продукту и снова даёт СГ₃-радикал. Таким образом, механизм имеет цепной характер.

Схема 191

$$Alk \stackrel{+}{\longrightarrow} E^{-} + Ar \stackrel{-}{=} CF_{3} \xrightarrow{\begin{array}{c} Cu(OAc)_{2} (20\%) \\ H \\ 0 \end{array}} Alk \stackrel{+}{\longrightarrow} E^{-} CF_{3} \xrightarrow{\begin{array}{c} Cu(OAc)_{2} (20\%) \\ H \\ 0 \end{array}} Alk \stackrel{+}{\longrightarrow} E^{-} CF_{3}$$

Интересный пример трёхкомпонентного сочетания с изонитрилами реализуется в присутствии реагента Тоньи I и триметилсилилцианида (Схема 192) [533]. Катализатором процесса является одновалентная медь, которая, восстанавливая реагент, приводит к образованию не только CF₃-радикала, но и 2-иодбензоата, высвобождающего цианид из Me₃SiCN. Дальнейший механизм предполагает связывание комплекса Cu^{II} с цианидом и имидоильным радикалом и последующее восстановительное элиминирование, которое приводит к продукту и регенерации Cu^I. Более детально процессы подобной сборки будут рассмотрены ниже.





Большинство процессов с участием изонитрилов, исследованных за последнее десятилетие, предполагают участие имидоильного радикала во внутримолекулярных взаимодействиях (им

посвящён раздел 2.3.3.5, стр. 120). Наиболее детально изучалась циклизация на бензольное кольцо (Схема 193) [534].

Схема 193



Самый изученный тип субстратов, реагирующим согласно этой схеме, – изонитрилы из 2ариланилинов, кото рые приводят к 6-фторалкилзамещённым феннтридрнам (**Таблица 7**).

Первая работа, посвящённая присоединению фторалкильных радикалов к изонитрилам с последующей циклизацией, была опубликована в 2013 году. В ней была изучена реакция арилизонитрилов с арильным заместителем во втором положении в 6-трифторметилзамещённые фенантридины. Для этого использовался реагент Тоньи I, который давал CF₃-радикал в присутствии различных восстановительных добавок, среди которых были галогениды Cu(I), Fe(II), Co(II), Ni(II). Но наиболее эффективным инициатором этого процесса оказался Bu₄NI (**таб.** 7, №1).

Таблица 7



№	R _F '	Источник R _F ·	Реагенты и условия	
1	F₃C·	Реагент Тоньи I (1.2 экв)	Ви₄NI, диоксан, 80°С, 3 ч.	[535]
2	$F_{2n+1}C_n$	F _{2n+1} C _n I (3 экв)	Et₂N(CH₂)₂NEt₂ (1.5 экв), 30°С, видимый свет, 36 ч.	[380]
3	('PrO) ₂ PCF ₂ ·	BrCF ₂ PO(O'Pr) ₂ (1 экв)	Изонитрил (1.5 экв), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5%), dppe	[536]
	ArCF ₂ ·	BrCF₂Ar (1 экв)	(10%), К₂СО₃ (2 экв), ДХЭ, 80°С, 20 ч.	
4	(EtO) ₂ PCF ₂ ·	BrCF ₂ PO(OEt) ₂ (2 экв)	<i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (1%), КОАс (2 экв), толуол, синий свет, 60 ч.	[537]
5	EtO ₂ CCF ₂ ·	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (1%), Na ₂ HPO ₄ (1.2 экв), ДМФ,	[538]
5	EtO₂CCHF [.]	BrCHFCO₂Et (2 экв)	синий свет, rt.	
6	HF₂C [·]	HCF ₂ SO ₂ CI (2 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (1%), Na ₂ CO ₃ (2 экв), ДМФ, синий	[539]
6	PhCF ₂ ·	PhCF₂Br (1.3 экв)	свет, rt.	
7	CF ₃ · HF ₂ C· MeCF ₂ · PhCF ₂ ·	N 0 S 8-R _F 0 (1.5 экв)	Ru(bpy)₃Cl₂ [.] 6H₂O (2%), Na₂CO₃ (2 экв), синий свет, rt, 4 ч.	[540]
8	PhSCF ₂ ·	N 0 S−CF₂SPh Ü (1.2 экв)	Ru(bpy)₃Cl₂ [.] 6H₂O (2%), Na₂CO₃ (3 экв), ДМСО, синий свет, rt, 8 ч.	[541]
9	F ₃ C [·] HF ₂ C [·] PhCF ₂ [·]	R _F SO₂Na (2 экв)	MesAcr ⁺ ClO₄ [−] (5%), K₂S₂O ₈ (2 экв), Na₂CO₃ (2 экв), ДМСО, rt, видимый свет, 36 ч.	[542]
		Ar CO ₂ K	Изонитрил (2.5 экв), AgNO ₃ (20%), (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2	[543]
10	ArCF ₂ ·	Х - F F (1экв)	экв), КНСО ₃ ,(0.5 экв), молек. сита 4Å, 80°С, 12 ч.	

11	Me ₂ (CF ₃)C [·]	F ₃ CCO ₂ H Me Me (2.5 экв)	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2.5 экв), K ₃ PO ₄ , (2.5 экв), ДМСО/H ₂ O, 85 [°] C, 12 ч.	[544]
12	F₃C [.]	Ме ₃ SiCF ₃ (4 экв)	Phl(OAc) ₂ (2.1 экв), NaOAc (2.1 экв), бензохинон (20%), NMP, rt, 4 ч.	[545]
13	EtO ₂ CCF ₂ ·	Me ₃ SiCF ₂ CO ₂ Et (5 экв)	Ag ₂ CO ₃ (2.5 экв), Phl(OAc) ₂ (2 экв), NaOAc (3 экв), K ₂ CO ₃ (3 экв), диоксан, rt, 24 ч.	[546]
14	PhSO ₂ CF ₂ ·	PhSO ₂ CF ₂ H (2 экв)	Phl(OAc) ₂ (6 экв), ^г BuONa (6 экв), Cs ₂ CO ₃ (1 экв), I ₂ (20%), ДМФ, -60 – -50°С, 1 ч.	[547]

Впоследствии было предложено несколько условий для синтеза фторалкилфенантридинов, которые различались типом фторированного радикала и методом его генерирования. Данные об этих процессах занесены в таблицу в той последовательности, в которой выше были изложены методы получения фторированных радикалов: фотоактивация, восстановительные фоторедоксреакции, окисление сульфинатов, карбоновых кислот и фторированных анионов. Отдельное внимание стоит обратить лишь на пример №3 в таблице, в котором фотокатализатором служит палладиевый комплекс. В данном случае авторы предполагают радикальный механизм превращения без участия интермедиатов окислительного присоединения типа R_F -PdX. Активация R_F -Br происходит в данном случае так же, как это описано для соединений Cu(I) (см. сх. 141), то есть путём одноэлектронного переноса с комплекса Pd^o на R_F -Br с образованием радикала и неустойчивого комплекса Pd^I.

Если изонитрильная группа может быть связана с ароматическим кольцом посредством алкеновой системы, то в таком случае продуктами будут не фенантридины, а изохинолины со фторированной группой в первом положении (Схема 194). Были предложены три варианта условий проведения этой трансформации. Методы А и В повторяют условия, что имеются в таблице 7 в примере № 1 [548] и №3 [549], соответственно. В методе Б трифторметильный радикал генерировался из реагента Умемото с использованием иридиевого фотокатализатора [550].

Схема 194



На схеме 195 представлен другой вариант радикального трифторметилирования с последующей циклизацией [551]. В данном примере образование ароматического кольца происходит после отщепления сульфината из промежуточного продукта.



Имеется пример в котором промежуточный имидоильный радикал внутримолекулярно присоединяется не к ароматическому кольцу, а по двойной С-С связи (Схема 196). В этом случае происходит 5-экзо-триг циклизация, приводящая к индольному циклу [552].





Необычный цепной процесс происходит в случае 1,2-дизамещённых ароматических диизонитрилов и перфторалкилиодидов при активации АИБН (Схема 197) [553] или синим светом в присутствии аминов [554]. В результате внутримолекулярной атаки имидоильного радикала на вторую изонитрильную группу образуются 2-иод-3-перфторалкилхиноксалины.





2.3.2.5. Радикальное замещение.

Синтетическое применение этих процессов весьма ограничено. Однако на них нельзя обратить внимания по той причине, что они во многих процессах являются побочными и служат одним из путей гибели фторалкильных радикалов.

Во многих реакциях радикального фторалкилирования, помимо целевых продуктов в реакционных смесях можно зафиксировать соединения типа R_F –H, образование которых является следствием радикального замещения атома водорода (X = H на схеме выше). Поскольку зачастую источником этого водорода является растворитель, то это накладывает определённые требования к его выбору. Наиболее инертными растворителями являются CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl, ДМСО и ацетонитрил. В то же время эфирные растворители, ДМФ и NMP легко отдают водород, и их использование показано в тех случаях, когда взаимодействие радикала с субстратом происходит быстрее, чем отрыв водорода, либо когда отрыв водорода необходим для образования продукта.

2.3.2.6. Окислительное присоединение. Сочетания, катализируемые переходными металлами

Последний вариант трансформации фторированного радикала – образование связи с комплексом переходного металла, который в результате меняет свою степень окисления на единицу. Образованный комплекс, как изображено на схеме 185.6 (стр. 90), далее претерпевает восстановительное элиминирование с образованием продукта. Эта последовательность взаимодействий играет важную роль в процессах создания связи R–R_F с участием переходных металлов. Многообразие этих процессов объясняется возможностью образования комплекса металла R–Mⁿ⁺¹–R_F в ходе взаимодействия металлопроизводного с частицами любой природы

(анион, катион, радикал) (Схема 198). Кроме того, комплекс может быть получен в ходе одноэлектронного окисления металла, в координационной сфере которого уже есть оба нужных фрагмента.



Из сказанного следует, что в зависимости от природы нефторированного субстрата, природы фторированного реагента и характера процесса (ионный или радикальный) возможны девять вариантов сочетаний, которые в двух интерпретациях представлены на схеме 199. Каждое из этих сочетаний представлено в литературе и может быть осуществлено при катализе переходным металлом, способного менять степени окисления и координировать два нужных фрагмента, связь между которыми создаётся в ходе восстановительного элиминирования.



Из всех вариантов взаимодействий лишь в пяти в явном виде отображено участие радикалов. Однако в реальности в каждом из девяти сочетаний радикалы могут принимать участие. Это зависит от выбранных условий, катализаторов и используемых окислительновосстановительных реагентов. Реакции типа « R^{θ} » + « CF_3^{Φ} » уже рассматривались в разделе, посвящённому электрофильному фторалкилированию, а процессы обратной полярности « \mathbb{R}^{\oplus} » + «СГ₃^θ» – нуклеофильному. Однако оба эти формально электронейтральных ионных процесса вполне могут протекать через радикальные интермедиаты, поскольку любой из реагентов в условиях процесса может давать радикал, вступая в процессы одноэлектронного переноса как с координирующим переходным металлом, так и с другими реагентами и катализаторами (Схема 200).

Схема 200

 $(CF_3^{\oplus}) + M^n \longrightarrow CF_3^{\cdot} + M^{n+1}$ $(CF_3^{\ominus}) + M^n \longrightarrow CF_3^{\cdot} + M^{n-1}$ $(R^{\oplus}) + M^n \longrightarrow R^{i} + M^{n+1} = (R^{\Theta}) + M^n \longrightarrow R^{i} + M^{n-1}$

[†] Нолики выиграли 😳

Сочетания типа « \mathbb{R}^{\oplus} » + « \mathbb{CF}_3^{\oplus} » + 2 e^- и обратное ему по полярности могут протекать как с участием радикалов, так и без них. В случае если один из компонентов участвует в процессах передачи электрона, то образование радикалов имеет место. Но, если окислительновосстановительные процессы происходят только с комплексами координирующего металла, как это указано на (*vide infra*, сх. 215, стр. 109), то формально ионная природа реагентов сохраняется.

Таким образом, в сочетаниях, катализируемых переходными металлами переменной валентности, не всегда есть чёткая определённость, происходит ли образование радикалов или нет, а реальные механизмы не во всех случаях поддаются установлению. По этой причине многие из сочетаний, в которых подразумеваются окислительно-восстановительные процессы с участием металла или одного из реагентов, будут представлены далее.

2.3.2.6а. Сочетания типа «R^θ» + «CF₃^θ» - 2е⁻

В качестве нуклеофильных субстратов в данных процессах изучались бороновые кислоты (и их производные) и терминальные ацетилены, которые вступают в это сочетание в присутствии солей меди и окислителя. Данные по трифторметилированию этих субстратов сведены в **таблицу 8**. Наиболее часто используемым источником трифторметильного аниона в таких процессах служил Me₃SiCF₃ в комбинации со фторид-анионом (примеры №1–5). Окислителем может выступать кислород, или соли серебра: Ag₂CO₃ или пары AgBF₄/AgF. В случае последней в процесс удалось вовлечь даже алифатические бороновые кислоты (таб. 8, №5). При окислении кислородом реакция может быть осуществлена с применением трифторметильных медных производных: комплекса (phen)CuCF₃ или самой CuCF₃, генерированной из фтороформа, которая вступает в реакцию даже при комнатной температуре. Также известен пример использования бороната CF₃B(OMe)₃K (таб. 8, №12). Любопытно, что в этом сочетании и реагент, и субстрат содержат связи C–B, обе из которых рвутся в ходе превращения.

T٤	блица 8	Nu +	$(CF_3^{\Theta}) = [0]$	→ Nu−CF ₃	
N⁰	Субстрат	Реагент	Окислитель	Условия	
1	ArB(OH) ₂	Ме₃SiCF₃ (2 экв)	O ₂	Сu(OAc)₂ (1 экв), phen (1.1 экв), CsF (2 экв), iPrCN, rt, 3 .ч.	[555]
2	R-===	Ме ₃ SiCF ₃ (4 экв)	O ₂	Cul (20%), phen (20%), КF (5 экв), ДМФ, 70°С, 6 ч.	[556]
3	ArB(OH) ₂	Ме₃SiCF₃ (4 экв)	Ад₂СО₃ (1 экв)	Сu(OTf) ₂ ·C ₆ H ₆ (10%), phen (20%), K ₃ PO ₄ (3 экв), KF (5 экв), 45°С, 4 ч.	[550]
4	ArB(OH) ₂	Ме₃SiCF₃ (5 экв)	Ад₂СО₃ (1 экв)	Сu(OTf) ₂ ·C ₆ H ₆ (50%), phen (1 экв), КF (5 экв), К ₃ PO ₄ (3 экв), ДМФ, 70°С	[557]
5	AlkB(OH)₂	Ме₃SiCF₃ (3 экв)	AgBF₄ (1 экв), AgF (3 экв)	Cul (50%), Me₄phen ["] (1 экв), KF (3 экв), ДМФ, 80°С, 24 ч.	[558]
6	ArB(OH) ₂	CuCF ₃ (2 экв)	O ₂	ДМФ, 25°С, 0.5–7 ч.	[559]

101

101

7	R-=≡	CuCF ₃ (3 экв)	O ₂	ТМЕДА (3 экв), ДМФ, 23°С, 18 ч.	[560]
8	ArB(OH) ₂	CuCF ₃ (2 экв)	O ₂	ТМЕДА (2 экв), ДМФ, 25°С, 1 ч.	[561]
9	R-===	CuCF ₃ (2 экв)	O ₂	ТМЕДА (2 экв), ДМФ, 25°С, 1 ч.	
10	ArSiMe(OSi	(phen)CuCF ₃ (1.2 экв)	бензохинон	АgF (2 экв), ДМФ, 50°С, 16 ч.	[562]
	Me ₃) ₂		(3 экв)		
11	ArB(pin)	(phen)CuCF ₃ (1.2 экв)	O ₂	КF (1 экв), ДМФ, 50°С, 18 ч.	[563]
12	ArB(pin)	СF ₃ B(OMe) ₃ K (1 экв)	O ₂	Си(ОАс) ₂ (50%), ДМСО, 60°С, 16 ч.	[564]
16	ArB(OH) ₂	(DMPU) ₂ Zn(R _F) ₂	O ₂	Cul (10%), phen (10%), AgOAc (60%),	[565]
				К₃РО₄ (2 экв), ДМСО, 80°С, 12 ч.	
17	ArB(OH)₂	PhSO ₂ CF ₂ Cu (~2 экв)	O ₂	$Cu(OAc)2.2H_2O$ (30%), AgNO ₃ (60%),	[566]
				ДМФ, rt, 4 ч.	
13	R-===	Ме ₃ SiCF ₃ (5 экв)	O ₂	Cul (1 экв), phen (1 экв), КF (5 экв),	[567]
				ДМФ, 100°С, 4 ч.	
14	R-===	Ме₃SiCF₃ (2 экв)	Ag ₂ CO ₃ (2 экв)	CuCl (2 экв), phen (2 экв), ^г ВиОК (2	[568]
				экв), ДМФ, rt, 5 ч.	
15	R-==	Me ₃ SiCHF ₂ (2 экв)	9,10-фенантра	Cul (1 экв), ^г ВиОК (3 экв), ДМФ, rt, 5 ч.	[569]
			хинон (1.2 экв)		

^{*а*}3,4,7,8-Тетраметил-1,10-фенантролин

2.3.2.6б. Сочетания типа «R^θ» + «CF₃:»

Эквиваленты карбанионов в присутствии медных солей способны трифторметилироваться и в том случае, если используемый реагент является предшественником CF₃-радикала, а не аниона. С учётом того, что радикал может генерироваться как путём восстановления, так и окисления реагента, общий электронный баланс процесса будет либо нейтральным, либо требовать добавления окислителя.

В качестве субстратов в этих сочетаниях хорошо показывают себя бороновые кислоты и трифторборатные соли с арильными, алкенильными и алкинильными заместителями. Их взаимодействие с системой $CF_3SO_2Na/BuOOH$ в присутствии солей меди было предметом нескольких публикаций, что отражено в **таблице 9**. Трифторметилирование бороновых кислот также может быть проведено с помощью CF_3I , радикал из которого генерировался в условиях фотокаталитического восстановления (таб. 9, № 6).

$$\begin{array}{c} OR \\ R-B & + & (CF_3) & - OR \end{array} R-CF_3 \\ OR & - CF_3 & - CF_3 \end{array}$$

N⁰	Субстрат	Реагент	Окислитель	Условия	
1	ArB(OH) ₂	СF ₃ SO ₂ Na (3 экв)	^t BuOOH (5 экв)	CuCl (1 экв), CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 23°C,	[570]
				12 ч.	
2	ArB(OH) ₂	СF ₃ SO ₂ Na (7 экв)	[′] ВиООН (16 экв)	Cu(OAc) ₂ (20%), имидазол (24%),	[571]
				2,4,6-коллидин (2 экв), NH ₄ Cl (2.5	
	✓ DF ₃ N			экв), CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O, rt, 6 ч.	
3	ArBF₃K	СF ₃ SO ₂ Na (3 экв)	[′] ВиООН (5 экв)	CuCl (1 экв), CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 23°C,	[572]
	Ar———BF ₃ K			12 ч.	
1		1			

4	ArBF₃K	CF ₃ SO ₂ Na (3 экв)	^ք ВиООН (5 экв)	CuCl (1 экв), CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 23 ^o C,	[573]
5	ArBF ₃ K	СF ₃ SO ₂ Na (3 экв)	[′] ВиООН (5 экв)	Г2 ч. СиСІ (1 экв), NaHCO₃ (1 экв),	[574]
				СН ₂ СІ ₂ /МеОН, 23°С, 12 ч.	
6	ArB(OH) ₂	СҒ₃І (5 экв)	-	CuOAc (20%), Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O (1%) К.CO. (1 экв) ПМФ 60°C	[575]
				(176), К ₂ СС ₃ (1 экв), дмФ, 60 С, видимый свет, 12 ч.	[575]

Среди необычных субстратов, изученных в сочетаниях подобного рода можно упомянуть циклопропанолы. Известно, что в присутствии переходных металлов они способны к раскрытию цикла с образованием «гомоенолятных» интермедиатов (Схема 201) [576].

Схема 201

$$R \xrightarrow{OH} HX_{n+1} \xrightarrow{OMX_n} \xrightarrow{O---MX_n} R$$

В присутствии источников трифторметильного радикала эти металлопроизводные могут давать фторалкилированные продукты – β -(фторалкил)кетоны. Имеется несколько публикаций, в которых исследовалась эта трансформация, данные о них занесены в **таблицу 10**. Принципиально они отличаются лишь выбором трифторметилирующего реагента и условиями генерации фторалкильного радикала. Во всех используемых методах необходимая для сочетания соль меди(I), являлась также промотором образования радикала из реагента.

Та	блица 10 ОН R 🗸	+ ‹	«R _F °» — СиХ _п (кат.	$\xrightarrow{(.)} R \xrightarrow{(.)} R_F$	
№	Реагент		Катализатор	Условия	
1	Dearour Tour H L (1 5 arp)	1	(MaCN) CUDE (200/)		-

№	Реагент		Катализатор	Условия	
1	Реагент Тоньи I (1.5 экв)		(MeCN) ₄ CuPF ₆ (20%)	МеОН, 60°С, 24 ч.	[577]
2	Реагент Тоньи II (1.5 экв)		(MeCN) ₄ CuBF ₄ (10%)	MeOH, rt.	[578]
3	Реагент Тоньи II (1.1 экв)		CuCl (3%)	LiCl (1 экв), MeOH, rt, 20 ч.	[579]
4	СF ₃ SO ₂ Na (3 экв)		Cu(OAc) ₂ (100%)	[′] ВиООН (3 экв), MeOH, rt.	[580]
5	BrCF ₂ CO ₂ Et, BrCF ₂ CONR ₂ , (4 экв) C _n F _{2n+1} I		Cul (10%)	Phen (20%), К₂СО₃ (2 экв), MeCN, 80°С, 12 ч.	[581]

2.3.2.6в. Сочетания типа «R[#]» + «CF₃'»

К данному классу сочетаний можно отнести реакции арилгалогенидов с системами, в которых генерируется фторалкильный радикал. Для активации субстрата в них использовались соединения никеля. Этот металл в комплексах имеет более богатый, чем медь, набор степеней окисления: от Ni⁰ до Ni^{III} включительно, поэтому он тоже может служить темплатой для радикальной сборки. В одной из работ был предложен метод дифторметилирования, в котором в качестве источника CHF₂-радикала использовалась комбинация CHF₂Br и (Me₃Si)₃SiH (**Схема 202**) [582].



Добавляемый иридиевый фотокатализатор играл двойную роль: с одной стороны обеспечивал образование кремний-центрированного радикала при окислении $(Me_3Si)_3SiH$, а с другой – восстановление Ni^I до Ni⁰. Восстановленный никелевый комплекс активировал арилбромид, образуя продукт окислительного присоединения, а $(Me_3Si)_3Si$ · реагировал с бромдифторметаном, приводя к HF₂C·. Полученные интермедиаты при сочетании давали комплекс Ni^{III}, претерпевавший восстановительное элиминирование до продукта.

В рассмотренной реакции используемый силан являлся формальным восстановителем, обеспечивающим генерацию радикала. Однако в другой работе [583] был предложен существенно более дешевый источник электронов: металлический цинк. В таком случае процесс не требует освещения и в него вовлекаются даже арилхлориды (Схема 203). Авторы не предлагают конкретного варианта механизма этого превращения, но доказывают, что в его ходе образуется дифторметильный радикал. Его образование происходит при одноэлектронном восстановлении ClCF₂H комплексом типа L₂Ni¹Cl, либо L₂Ni¹Ar.

В группе профессора Моландера (Gary Molander) было изучено сочетание арилбромидов с бензилтрифторборатными солями, имеющими CF₃-группу в α-положении (**Схема 204**) [584]. В этой реакции для соблюдения электронного баланса не требуется добавления восстановителя. Фторсодержащий радикал генерировался при окислении трифторборатной соли фотокатализатором, далее его восстановленная форма обеспечивала переход Ni¹ в Ni⁰. При этом



авторы предполагают механизм, отличный по своей сути от приведённого на схеме 202: в

данном случае нульвалентный комплекс сначала реагировал с радикалом, и полученный при этом комплекс Ni^I вступал в окислительное присоединение к арилбромиду.

2.3.2.6г. Сочетания типов «R'» + «CF₃^θ», «CF₃^θ» или «CF₃'»

Синтетические подходы к получению продуктов типа R–CF₃ основанные на реакции медных комплексов с радикалом R• также стали известны с недавних пор. Их реализация осложнена лишь тем, что генерация радикала и образование трифторметилмедных интермедиатов не должны препятствовать друг другу. В последние два года было опубликовано несколько работ на данную тему, которые по сути отличаются способами генерации радикала и фторалкильного медного интермедиата.

Первичные и вторичные бромиды, радикал из которых генерировался под действием Et_3Si , образующегося в смеси $Et_3SiH/K_2S_2O_8$, в присутствии стабильного комплекса (bpy)Cu(CF₃)₃ дают продукты трифторметилирования (**Схема 205**) [585]. Авторы предполагают, что активным медным комплексом, перехватывающим радикал является (bpy)Cu(CF₃)₂. Восстановительное элиминирование продукта приводит к получению комплекса (bpy)Cu(CF₃), который сопропорционирует с исходным реагентом и даёт две молекулы активного медного соединения.

В другом варианте трифторметилирования галогенидов (Схема 206), алкильный иодид даёт радикал в системе $CuCl/B_2(npg)_2$ и метилата лития, служащего активатором борного реагента [586]. В результате получается медное производное R–Cu, которое реагирует с источником CF₃-радикала. Его источником выступал реагент Тоньи I, восстанавливаемый соединениями одновалентной меди. Авторы не уточняют при этом, каким образом участвует в процессе комплекс никеля, но указывают, что он ингибирует побочное образование неактивного R–B(npg).

Схема 206



Бром в первичных, вторичных, третичных и бензильных бромидах можно заместить на CF₃-группу в условиях восстановительного фотокатализа при использовании модифицированного реагента Ягупольского в сочетании с (Me₃Si)₃SiOH, формально выступающим в роли восстановителя (**Схема 207**) [587]. При этом фотокатализатор обеспечивает как восстановление сульфониевого катиона, что даёт CF₃-радикал, так и окисление силанола, которое в итоге приводит к алкильному радикалу. Последний координируется с трифторметильным комплексом меди(II), что в итоге даёт продукт. В аналогичных условиях в этот процесс удалось вовлечь арилбромиды [588].



Известным источником арильных радикалов являются диазониевые соли. Их трансформации в трифторметильные производные при катализе медью было посвящено несколько работ [589]. Непременное условие для осуществления этой трансформации – отсутствие в среде галогенид-анионов (кроме фторида), поскольку в случае их наличия образуются арилгалогениды. Это накладывает некоторое ограничение на используемые реагенты и катализаторы.

Трифторметильные производные получали из диазониевых солей путём взаимодействия с трифторметилмедным комплексом, приготовленным из Me₃SiCF₃/Cs₂CO₃ и CuSCN (**Схема 208**, верх) [590]. Такой же метод с использованием Me₃SiCHF₂/CsF был применён для синтеза ароматических соединений с CHF₂-группой [591].

Другой вариант трифторметилирования предполагал использование смеси CF₃SO₂Na и ^{*t*}BuOOH, в которой присутствовали медная соль и лиганд (Схема 208, низ) [592]. Последний случай интересен тем, что и фенильный фрагмент, и трифторметильный вступают в процесс в виде радикалов, сочетаясь на атоме меди.



Схема 208

Более удобными являются процедуры, которые не требуют введения в реакции диазониевой соли, но обеспечивают синтез трифторметильного производного сразу из анилина *one pot* при последовательном добавлении реагентов. Было предложено четыре варианта проведения такого превращения (Схема 209). В первом из них анилин, *трет*-бутилнитрит и толуолсульфокислота прибавлялись к смеси, в которой из Me₃SiCF₃, Cs₂CO₃ и медной соли генерировался трифторметилмедный реагент [593]. Другой вариант предполагал синтез диазониевой соли из анилина, NaNO₂ и избытка водной HF. Далее к реакционной смеси прибавлялся раствор CF₃Cu, полученной из фтороформа с помощью ¹BuOK и CuCl [594]. В третьем варианте диазониевую соль готовили, используя ¹BuONO и водную HCl, а затем обрабатывали избытком реагента Тоньи в присутствии большого количества ацетонитрильного комплекса тетрафторбората меди [595]. Последний вариант подразумевает одновременное

действие на ароматический амин изоамилнитрита как диазотирующего реагента и смеси реагента Умемото с порошком меди как источника CuCF₃ [596].



Участие радикальных интермедиатов в процессе трифторметилирования диазониевых солей неоднократно подтверждалось проведением реакции с субстратом, в котором с реакционным центром соседствует лвойная При взаимодействии СВЯЗЬ. С трифторметилмедными образовывался трифторметилирования реагентами продукт циклизованного радикала (Схема 210), тогда как продукт замещения в бензольном кольце образовывался в следовых количествах или не мог быть зафиксирован [596]. Это означает, что в ходе реакции происходит восстановление диазониевого катиона комплексами Cu(I) или Cu(II). и арильный радикал далее образует связь Аг-Си, а при наличии в структуре кратной связи сначала присоединяется к ней.

Схема 210



Любопытно, что в реакции диазониевой соли (X = CH₂) с раствором AgCF₃, приготовленным из AgF и Me₃SiCF₃ [597] кратная связь не затрагивается, и образуется лишь продукт замещёния N₂ на трифторметильную группу [598]. По этой причине авторы предложили нерадикальный механизм, предполагающий последовательное окислительное присоединение аргентата CF₃AgCl⁻ и восстановительное элиминирование AgCl.

Источниками радикалов в процессе фторалкилирования могут быть не только рассмотренные выше галогениды и диазониевые соли. Известна пара примеров генерации радикала при декарбоксилировании алифатических карбоновых кислот. В первой работе радикал генерировался из карбоновой кислоты при помощи фотокаталитического окисления (Схема 211). Причём авторы предполагают механизм, в котором трифторметильная группа, источником которой выступает реагент Тоньи II, координируется с комплексом двухвалентной меди, уже содержащим группу R [599].





В другой работе окислительное декарбоксилирование с образованием радикала осуществлялось при помощи пероксосульфата и катализе солью серебра (Схема 212). В качестве источника трифторметильной группы использовался уже упомянутый комплекс
(bpy)Cu(CF₃)₃, который при действии Me₂Zn терял лиганд, давая анион MeCu^{III}(CF₃)₃⁻, распадающийся при небольшом нагревании на MeCF₃ и Cu(CF₃)₂⁻. Последний при окислении приводил к нейтральному соединению Cu^{II}(CF₃)₂, которое и служило перехватчиком R• [600]. : Схема 212 30% AgNO₃

Радикалы для металл-катализируемого фторалкилирования могут генерироваться также путём активации связи С-Н, что возможно в тех случаях, когда она ослаблена или её разрыв стабилизированному радикалу. Один из примеров приводит к таких реакций трифторметилирование бензильного положения (Схема 213). Для этой трансформации были предложены различные условия. Одни из них похожи на те, что использовались в вышеупомянутом декарбоксилировании (Схема 213.1) [601]. В данном случае не требуется добавления AgNO₃, поскольку активация субстрата происходит путём отрыва атома водорода из бензильного положения сульфатным анион-радикалом SO4^{.-}, источником которого служит пероксодисульфат. Другой вариант бензильного трифторметилирования (Схема 213.2) предполагает использование ^{*i*}Pr₃SiH и ультрафиолетового излучения. Фотолиз связи C-Cu, протекающий при облучении длинноволновым УФ-светом, приводит к образованию активного интермедиата меди (II), взаимодействие которого с бензильным радикалом в итоге дает продукт [⁶⁰²]. Побочно образующийся при фотолизе CF₃-радикал во избежание атаки по ароматическому кольцу трансфомируют в CF₃H добавляемым в смесь силаном. Третий вариант проведения реакции основан на использовании цинкового комплекса (bpy)Zn(CF₃)₃ и фторирующего реагента (PhSO₂)₂NF [603] (Схема 213.3), который выступает в качестве окислителя для трифторметильных комплексов Cu(I). В ходе этого редокс-процесса образуется комплекс $CF_3Cu(II)$ и (PhSO₂)₂N·. Последний реагирует с субстратом, приводя к бензильному радикалу.



Очень похожим образом могут активироваться и альдегиды, что приводит к их трансформации в трифторметилкетоны (Схема 214) [604].

Лучше всего в эту реакцию вступают алифатические альдегиды, не имеющие заместителей в α-положении. Если же такой заместитель есть, то в данных условиях наблюдается частичное декарбонилирование. Этот побочный процесс можно свести к минимуму, если проводить взаимодействие на свету, поскольку это ускоряет генерацию активного комплекса Cu(II).

2.3.2.6д. Механизмы металл-катализируемых сочетаний.

Нельзя не обратить более пристальное внимание на механизмы рассмотренных трансформаций. Казалось бы, разнообразие условий и использование реагентов различной природы не подразумевает общность механизма во всех этих реакциях. Однако же все пути, которыми они реализуются, могут укладываться в следующую универсальную схему (Схема 215):

Схема 215



Ключевым интермедиатом в механизме рассмотренных реакций является комплекс трёхвалентной меди 215-A, выделенный на пунктирной рамкой, который после восстановительного элиминирования даёт продукт и регенерирует катализатор. По сути эта громоздкая схема показывает, какими путями может образоваться этот финальный комплекс. Из схемы видно, что у него может быть пять предшественников. Такое многообразие путей его образования определяется следующими закономерностями: 1) заместители R и CF₃ последовательно входят координационную сферу металла как нуклеофильные или радикальные частицы, причём порядок их вхождения может быть двояким, 2) степень окисления металла в реагирующем с ними комплексе может быть разной, 3) исходный или любой из образующихся комплексов меди (I) и (II) может претерпевать одноэлектронное окисление. Схема иллюстрирует большую часть из возможных процессов, соответствующих этим критериям. Какой же из путей доминирует в каждой конкретной реакции сильно зависит от реагентов, лигандов, условий активации, поэтому установить это затруднительно и не всегда возможно. Кроме того, не каждый из путей подразумевает участие радикальных интермедиатов.

Так, в работе [605] авторами была предпринята попытка пролить свет на механизм реакции бороновых кислот с Me₃SiCF₃ в присутствии кислорода. Было показано, что комплексы двухвалентной меди не принимают участие в процессе. Предложенный на основании наблюдений механизм заключался в трифторметилировании и окислении кислородом комплекса (bpy) $Cu^{I}CF_{3}$ с образованием трёхвалентного комплекса (bpy) $Cu^{III}(CF_{3})_{2}OTMS$, в котором силилокси-группа меняется на фенильную из бороновой кислоты. Элиминирование продукта из (bpy)Cu(CF₃)₂Ph снова даёт (bpy)CuCF₃. Таким образом, трансформация не подразумевает участие радикальных частиц, и в ней имеет место лишь окисление медных комплексов. Если смотреть на схему 215, то описанный путь начинается из её верхнего правого угла и далее идёт вниз по предпоследнему вертикальному столбцу, причём в данном случае одним из лигандов является трифторметильная группа. Предложенному механизму не противоречит и тот факт, что арилбороновые кислоты способны реагировать со стабильным трёхвалентным комплексом (bpy)Cu(CF₃)₃ [606] (Схема 216). В данном случае для активации связи С-В необходимо добавлять фторид калия. Интересна та особенность, что процесс проводился в атмосфере кислорода, который окислял образующиеся в ходе реакции одновалентные комплексы меди, в результате чего для осуществления полной конверсии бороновой кислоты исходный комплекс требуется в количестве лишь пол-эквивалента.



В случае если участие фторированного радикала не может быть исключено, например, в случае реакций с CF₃SO₂Na или фотокаталитических процессов, авторами могут предполагаться несколько вариантов механизма, которые укладываются в схему 215 и не противоречат указанным выше закономерностям.

2.3.3. Трансформации продуктов присоединения R_F к кратным C-C связям.

Из всех процессов с участием фторированных радикалов, перечень которых приведён на схеме 185 (стр. 90), наибольшего внимания и более детального рассмотрения требует первый: присоединение к кратным связям. Это связано с тем, что образующийся аддукт, являясь по сути углерод-центрированным радикалом, может вступать в большое количество разнообразных превращений, в то время как химия аддуктов, образующихся в реакциях фторалкильных

Рисунок 3



β-(фторалкил)замещённый радикал (β-ФАЗР) радикалов с иными типами субстратов, более определённая и по большей части уже была нами изложена.

Интермедиаты радикальной природы, образующиеся при присоединении R_F· ко кратной C-C связи (то есть, β- (фторалкил)замещённые радикалы, β-ΦАЗР, **рисунок 3**) по

естественным причинам никогда не могут быть конечными продуктами реакции и поэтому должны вступать в дальнейшие трансформации, приводящие в итоге к стабильным продуктам.

110

В этом разделе мы более подробно обсудим эти трансформации, систематизируем и обозначим их особенности.

Прежде всего, отметим два важных обстоятельства, которые накладывают определённые ограничения на процессы радикального присоединения:

1) трансформации β-(фторалкил)замещённого радикала и процесс генерации фторалкильного радикала не должны препятствовать друг другу;

2) реакционная способность фторалкильного радикала и β-(фторалкил)замещённого радикала должны заметно различаться.

Последний пункт подразумевает, что β -ФАЗР не должен вступать в те процессы, в которые должен вступать исходный фторалкильный радикал, и наоборот - фторалкильный не должен вступать в реакции β -ФАЗР. Иначе говоря, для получения единственного продукта необходимо, чтобы каждый из образующихся радикалов реагировал по своему определённому пути.

Для эффективной реализации процесса радикального присоединения требуется учитывать оба эти обстоятельства. Но несмотря на то, что они создают определённые трудности, разнообразие процессов радикального присоединения весьма велико. Оно обуславливается возможностью широкого выбора условий генерирования фторалкильных радикалов и разнообразием заместителей в исходном алкене. Имеется обзор 2014 года [607], в котором можно более детально и предметно ознакомиться с этим вопросом.

Реакции радикального присоединения к кратным С-С связям в зависимости от тех процессов, что происходят с β -(фторалкил)замещённым радикалом, можно разделить на семь типов: 1) окисление, 2) восстановление, 3) фрагментации, 4) присоединение к ненасыщенным системам 5) циклизации, 6) перегруппировки, 7) металл-катализируемые сочетания. Именно в таком порядке они будут далее рассматриваться.

2.3.3.1. Окисление

Способность к окислению – это именно то, в чём β -(фторалкил)замещённые радикалы значительно отличаются от фторалкильных, поскольку акцепторное флияние атомов фтора в них не столь значительно. Поэтому процессы, включающие окисление β -ФАЗР, очень эффективны для прерывания радикальной цепи и широко представлены в литературе. В ходе повествования о методах генерации фторалкильных радикалов примеры окислительных трансформаций уже приводились (см. схемы 126, 148, 150, 158, 159, 161, 162, 164). В большинстве случаев они реализуются в тех случаях, когда используются электрофильные трифторметилирующие реагенты, так как весь процесс оказывается электронейтральным. Далее мы приведём несколько трансформаций, основанных на окислении β -ФАЗР, но приводящие к разным продуктам.

Окисление β-ФАЗР приводит к карбокатиону, дальнейшая судьба которого будет зависеть от особенностей его структуры и от присутствующих в среде нуклеофилов. Если источником фторалкильного радикала служил R_F–I, то катион перехватывается на иодид, образовавшийся на стадии восстановления. В таком случае реакция приводит к продуктам формального

111

присоединения R_F–I к алкену, как на схеме 150. Однако если в структуре алкена содержится нуклеофильная группа, то она может перехватывать катион. Такая ситуация имеет место в реакции аллиламинов с фторалкилиодидами в условиях фоторедокс-катализа, продуктами которой являются азиридины (**Схема 217**) [608]. Здесь можно напомнить, что окисление радикала происходит при его взаимодействии с фотовозбуждённой или окисленной формой фотокатализатора, что было ранее проиллюстрировано на схеме 142.



Интересная комбинация процессов происходит при радикальном присоединении к пропенилборонатной соли (**Схема 218**). В данной трансформации после окисления продукта присоединения происходит миграция алкильного заместителя бора на α-углеродный атом, что приводит к пинакольному эфиру бороновой кислоты со фторалкильным заместителем в β-положении [609].



Если образование CF₃-радикала при фотокаталитическом восстановлении реагента не приводит к побочному образованию частиц, способных быстро и необратимо связывать карбокатион (в частности, галогенидов), его можно перехватывать на различные нуклеофилы. Эти реакции были изучены на производных ряда стирола и представлены на схеме 219. Проведение реакции присутствии приводило образованию β-В воды к (трифторметил)замещённых спиртов 219-В [610], а в присутствии ацетонитрила происходила реакция Риттера, дающая при водном гидролизе амиды 219-D [611]. Промежуточный бензильный катион может даже вступать в реакцию Фриделя-Крафтса, если в среде будет присутствовать избыток (3 экв) донорного ароматического соединения, такого как диметоксибензол или индол [612,613]. При проведении же реакции в ДМСО происходит окисление по Корнблюму с образованием кетона 219-С [614], но в этом случае в качестве источника радикала использовался реагент Тоньи I.



В случае генерирования радикала из вторичных амидов бромдифторуксусной кислоты, нуклеофилом является амидный атом азота. Он внутримолекулярно связывается с образующимся бензильным радикалом, что приводит к получению фторированных лактамов (Схема 220) [615].



Можно также привести пример, в котором радикальное присоединение с последующим окислением сопряжено со скелетной перегруппировкой. Такой сценарий реализуется в случае субстрата, представленного на схеме 221. После присоединения фторированного радикала и окисления полученного аддукта в катион происходит 1,2-перегруппировка по типу пинаколиновой, в результате которой расширяется цикл и образуется кето-группа [⁶¹⁶].



Нельзя не привести пример, в котором окисление образующегося радикального интермедиата сочетается с окислительным методом генерации фторированного радикала из CF₃SO₂Na. Алкены в присутствии этого реагента, кислорода воздуха и комбинации окислителей K₂S₂O₈/AgNO₃, взятой в каталитических количествах, превращаются в трифторметилированные кетоны (**Схема 222**, справа) [617]. Эти же продукты образовывались в ходе фотокаталитического процесса в присутствии ДМСО (см. сх. 219, слева низ), но в данной реакции окисление β -CF₃-замещённого радикала происходит путём его реакции с кислородом воздуха, а не путём образования катиона. В результате на процесс существенно меньше влияют электронные эффекты заместителя R, и в качестве субстратов могут выступать как стиролы с акцепторными заместителями в кольце, так и несопряжённые алкены. Вместо кислорода радикал может быть окислен N-хлор или N-бромфталимидом. Такая реакция была осуществлена при генерировании CF₃-радикала в ходе фотокаталитического окисления 9-мезитилакридиниевой солью (Схема 222, справа) [618]. Хотя при этом получались продукты формального присоединения CF₃Br к алкенам, преимущество данной процедуры в том, что она

избавляет от необходимости использования этого газообразного и неудобного в обращении реагента, к тому же являющегося одним из сильнейших парниковых газов.



2.3.3.2. Восстановление

Процессы восстановления β -ФАЗР нами также уже неоднократно упоминались. В большинстве своём они представляют собой взаимодействие с донорами атома водорода, в качестве которых выступают растворители: метанол (сх. 160,), ТГФ (схемы 152, 163 прав.), АсОН (сх. 170), ДМФ (сх. 144, 147), NMP (сх. 177); тиолы (схемы 155, 171), гидриды олова (схемы 135, 136) и кремния (сх. 133), а также некоторые органические соединения – 1,4циклогексадиен (сх. 181), бензотиазолин (сх. 153) или дигидропиридин Ганча (схемы 154, 182).

Все эти процессы образования С–Н связи формально относились к реакциям радикального замещения. Но в некоторых случаях восстановление радикала происходит не путём отрыва водорода, а в ходе электронного переноса, с образованием карбаниона. Такой процесс, в котором этот анион далее протонировался, был представлен ранее на схеме 171 слева (стр. 86). Однако в апротонной среде оказалось возможным перехватить его на иные электрофилы. Авторы работы [619], используя в этой роли газообразный CO₂, осуществили трансформацию замещённых стиролов в β -(трифторметил)замещённые карбоновые кислоты (Схема 223). Примечательно, что в ходе этой реакции создаются сразу две С-С связи.



В другой работе в качестве перехватчика использовались S-арил бензолсульфонилтиоаты (Схема 224). В результате получались продукты трифторметилтиолирования алкена. Авторы предполагают что продукт образуется в результате атаки аниона на электрофильный атом серы в реагенте. Однако тот факт, что в реакции хорошо себя проявляют даже те алкены, из которых не может образоваться устойчивый карбанион (например, фенилаллиловый эфир), заставляет сомневаться в верности авторской гипотезы.





2.3.3.3. Фрагментация

В некоторых случаях в β-(фторалкил)замещённых радикалах происходит разрыв одной из ближних связей, что приводит либо к другому радикалу, либо к нейтральной молекуле. Наиболее распространённый процесс такого типа – замещение карбоксильной группы в

коричных кислотах на фторалкильный фрагмент. Протеканию этого процесса способствует наличие соли металла переменной валентности, например Си или Fe. Это объясняется тем, что фторированный радикал присоединяется к карбоксилату этого металла, который в ходе дальнейшего отщепления CO₂ изменяет степень окисления (**Схема 225**). Однако в отсутствие промотирующих добавок реакция тоже происходит, но в таком случае предполагается фрагментация не радикала, а катиона, в который окисляется этот радикал.



Для замещения карбоксилатной группы можно использовать различные условия и методы генерации фторалкильных радикалов. Подробные сведения об этом суммированы в **таблице 11**.

Таблица 11

R I an a	R _F	R _
Ar CO ₂ H	-CO2	Ar R _F

№	R _F ·	Источник R _F ·	Реагенты и условия		
1	F₃C [.]	Реагент Тоньи I (1.5 экв)	fac-Ir(ppy)₃ (1%), NaOAc (2 экв), ДМСО, rt, ~20 ч. видимый свет	[620]	
2	F₃C·	Реагент Тоньи I (1 экв)	ДМФ, 120°С, 24 ч.	[621]	
3	F₃C [.]	СҒ₃SO₂Nа (3 экв)	CuSO₄·5H₂O (10%), ^г ВиООН (5 экв), CH₂Cl₂/H₂O, 50°C, ~12 ч.	[622]	
4	HF ₂ C [.]	(HF ₂ CSO ₂) ₂ Zn (3 экв)	FeSO₄ [.] 7H₂O (10%), [′] BuOOH (5 экв), CH₂Cl₂/H₂O, 50°C, 22 ч.	[022]	
5	EtO ₂ CCF ₂ ·	R _F −X (X = Br, I) (1 экв)	ArCH=CHCO₂H (2 экв), (CuOTf) ₂·PhCH₃ (5%), bpy (20%), (MeO)₂POH (2 экв), ДМФ, 60°С, 48 ч.	[623]	
6	$F_{2n+1}C_n$	R _F −X (X = Br, I) (2.3 экв)	(CuOTf) ₂ [.] PhCH₃ (10%), bpy (20%), (MeO)2POH (3 экв), MeCN, 80°C, 72 ч.		
7 a	EtO ₂ CCF ₂ · EtO ₂ CCFH·	R _ғ –Br (1 экв)	ArCH=CHCO ₂ H (2 экв), Эозин У (5%), BI-OH (2 экв), [/] Pr ₂ NEt (2 экв), ДХЭ/Н ₂ O, rt, 12 ч, видимый свет	[624]	
8	EtO ₂ CCF ₂ ·	EtO ₂ CCF ₂ Br (3 экв)	<i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (1%), NaHCO ₃ (2 экв), диоксан, rt, 24 ч. синий свет.	[625]	
9	EtO ₂ CCF ₂ ·	EtO ₂ CCF ₂ I (1.5 экв)	Ru(bpy)₃Cl₂ (2%), (MeCN)₄CuPF ₆ (10%), Et₃N (1.5 экв), CH₂Cl₂, rt, 12 ч, синий свет	[626]	

^{*а*}Фенилацетиленкарбоновые кислоты также вступают в реакцию в этих условиях

Если в случае карбоксилатов коричных кислот β -ФАЗР испускает CO₂, то в случае нитростиролов отщепляется NO₂, и поскольку последний является стабильной частицей, фрагментация происходит легко и не требует присутствия промотирующих добавок. Известны три методики замещения нитрогруппы на трифторметильную (Схема 226). В одной из них CF₃-радикал генерировался в ходе фотокаталитического восстановления CF₃SO₂Cl при помощи красителя эозина Y [627], а во второй – окислением CF₃SO₂Na ди*-трет*-бутилпероксидом [628]. В уже упомянутой публикации [621] (таб. 11, №2) тот же процесс, был осуществлён при

действии реагента Тоньи I в присутствии эквивалентного количества Fe(acac)₃ при нагревании в ДМФ.



В рассмотренных выше процессах присоединение фторалкильного радикала и дальнейший разрыв связи с уходящей группой происходили при одном и том же атоме углерода, поэтому формально происходило замещение при ненасыщенном углеродном атоме. Однако известны процессы фрагментации, в которых уходящая группа может находиться не при том же атоме, к которому присоединялся радикал.

Подобный тип распада имеет место в случае винилазидов. В результате реакции с R_F, образованный α-азидный радикал теряет молекулу азота, превращаясь в иминильный (**Схема 227**). Последний в зависимости от условий реакции и структуры субстрата может реагировать различными путями [629].

Схема 227



При взаимодействии винилазидов с CF₃SO₂Na в присутствии окислительного фотокатализатора иминильный радикал восстанавливается либо реагентом, либо восстановленной формой катализатора, что после гидролиза приводит αк трифторметилированным кетонам (Схема 228.1) [630]. При генерации СF₃-радикала из Me₃SiCF₃ и PhI(OAc)₂ в реакционной смеси отсутствует реагент, способный восстановить иминильный радикал, поэтому он сдваивается в азин (Схема 228.2) [631], кетон из которого можно получить при кислотном гидролизе.





При наличии в структуре субстрата ароматического кольца, иминильный радикал может вступать с ним в циклизацию, приводя к фенантридинам. Такой процесс был предметом изучения нескольких публикаций, авторы которых использовали различные условия генерации фторалкильных радикалов. Данные об этих реакциях сведены в **таблицу 12**.

Ta	блица 12		$ \left[\begin{array}{c} \mathbf{N} = \left[\end{array}{c} \mathbf{N} = \left[\begin{array}{c} \mathbf{N} = \left[\begin{array}{c} \mathbf{N} = \left[\end{array}{c} \mathbf{N} = \left[\begin{array}{c} \mathbf{N} = \left[\end{array}{c} \mathbf{N} = \left[\begin{array}{c} \mathbf{N} = \left[\end{array}{c} \mathbf{N} = \left[$	
№	R _F ·	Источник R _F ·	Реагенты и условия	
1	F₃C [.]	Реагент Умемото (1.5 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy)₃ (1%), Na₂HPO₄ (1.5 экв), ДМФ, rt, 12 ч, синий свет	[632]
2	EtO ₂ CF ₂ ·	EtO ₂ CF ₂ Br (1.5 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy)₃ (1%), Na₂HPO₄ (1.5 экв), ДМФ, rt, 24 ч, синий свет	
3	F ₃ C [.]	Реагент Тоньи I (2 экв)	Cs₂CO₃ (2 экв), Ви₄NI (5%), диоксан, 80°С, 2 ч.	[633]
4	F₃C [.]	Ме ₃ SiCF ₃ (5 экв)	Phl(OAc)₂ (2 экв), КF (1.5 экв), бензохинон (20%), MeCN, 0°C, 2–5 ч.	[634]

Циклизация на ароматическое кольцо была реализована также на примере анилидов 2азидоакриловой кислоты, которые в реакции с реагентом Тоньи I в присутствии каталитических количеств CuI приводили к трифторметилированным хиноксалонам (Схема 229) [635].

> R^{2} N₃ Pearent Тоньи I (4 экв) N O R¹ Cul (10%), PhMe, 80°C, 18 ч. R² N R¹ O R¹ O R¹ O

Ещё один вариант трансформации иминильного радикала имеет место в трёхкомпонентном сочетании α-азидостиролов, реагента Тоньи и ацетиленов в присутствии Cu(OAc)₂ и родиевого катализатора. В этом превращении создаются три новые C-C связи, что приводит к изохинолинам со фторалкильным заместителем в первом положении (**Схема 230**) [636].

Схема 230

Схема 229



Авторами предполагается, двухвалентная медь играет в этом процессе две роли. Вопервых, она восстанавливает реагент Тоньи с образованием CF₃-радикала. Во-вторых, она связывается с иминильным радикалом, и этот трёхвалентный интермедиат переметаллируется на Rh(III). Далее в родиевом иминильном комплексе происходит активация связи C-H, внедрение алкина по связи Rh–Ar и восстановительное элиминирование с образованием продукта и одновалентного родия, который снова окисляется до трёхвалентного солями меди.

Процесс фрагментации β -(фторалкил)замещённых радикалов происходит в случае радикального присоединения к винилтрифлатам. Эти соединения находят своё основное применение как компоненты металл-катализируемых сочетаний, но в присутствии радикальных инициаторов превращаются в α -трифторметилкетоны (Схема 231). Эта трансформация происходит через атаку радикала по кратной связи и последующую фрагментацию с разрывом связи S–O, что даёт сульфонильный радикал. Но поскольку последний, распадаясь, образует CF₃-радикал, цикл снова повторяется с его участием.



Имеются несколько вариантов инициирования этого процесса. Он может происходить под действием жесткого УФ-света, но в присутствии фотокатализатора достаточно и синего (Схема 231, метод A) [637]. Триэтилборан в присутствии следов кислорода также является эффективным инициатором (метод Б) [638]. Также возможно использование смеси каталитических количеств нитрата серебра и персульфата аммония (метод B) [639], в которой генерируется инициирующий процесс сульфатный анион-радикал. Последний метод позволяет проводить реакцию не только с винилтрифлатами, полученными из арилкетонов, но и из алифатических субстратов (циклогексанон или диэтилкетон).

2.3.3.4. Присоединение к ненасыщенным системам.

Полученный в результате присоединения фторалкильного радикала ко кратным связям β -ФАЗР далее тоже способен реагировать с ненасыщенными системами. В частности, он может снова и снова присоединяться к алкену, из которого он был образован, приводя к продукту олигомеризации. Чтобы этот процесс не был доминантным, и в реакции преобладал единственный продукт, необходимо точное соблюдение баланса скоростей (Схема 232). Фторалкильный радикал должен быстро присоединяться к одной из ненасыщенных компонент (на схеме это =Y), а полученный при этом β -ФАЗР – быстро присоединяться к другой компоненте (=X). Более того, продукт этих двух стадий 232-А должен далее скоро трансформироваться в стабильное конечное соединение и не реагировать ни с однгой из исходных компонент.

Схема 232



Естественно, что совсем непросто осуществить подобные трёхкомпонентные сочетания, в которых соблюдаются все эти требования, однако немногочисленные примеры всё-таки имеются.

Изящный пример трёхкомпонентного сочетания фторалкильного радикала с двумя ненасыщенными системами представлен на **схеме 233**. [640]. В данном примере генерированный в условиях фотокаталитического восстановления акцепторный радикал (•CF₂CO₂Et) преимущественно реагирует с алкеном, но не с тройной связью сульфона.

Образованный же β-ФАЗР, не имеет акцепторных заместителей при реакционном центре и хорошо присоединяется к сульфону. На последней стадии происходит быстрое образование продукта при элиминировании сульфонильного радикала. Последний далее восстанавливается до аниона засчёт триэтиламина, который служит стехиометрическим восстановителем в этой реакции. Хорошие результаты достигаются в случае монозамещённых алкенов, а из 1,1- или 1,2-дизамещённых выходы продуктов оказываются средними.

Схема 233



Аналогичный процесс был реализован для получения β-трифторметилзамещёных алкенов. Для этого в качестве источника радикала использовался реагент Тоньи II в присутствии каталитических количеств 2,2,6,6-тетраметилпипиридина как восстановительного инициатора [641].

Весьма схожий процесс имеет место в реакции различных алкенов с сульфонами, имеющими при атоме серы CF₃-группу и ацетиленовый фрагмент. В присутствии инициатора, представляющего собою смесь реагента Тоньи I и N-метилморфолина, с высокой эффективностью происходит алкинил-трифторметилирование алкенового субстрата (Схема 234) [642]. В этом взаимодействии отщепление сульфонильного радикала снова генерирует CF₃·, что делает механизм цепным. Аналогичный по сути процесс был приведён схеме 191 (стр. 96) с тем лишь отличием, что в том случае происходило 1,1-присоединение к изонитрилу, а не 1,2-присоединение к алкену, как в данном случае.

Схема 234



Другой тип субстратов, с которыми β-ФАЗР могут селективно давать продукты замещения – это хиноксалин-2(1*H*)-оны (Схема 235) [643]. Разработанный метод предполагает использование смеси перфторалкилиодида и ДБУ при облучении синим светом. Роль ДБУ

Схема 235



двояка: с одной стороны он способствует образованию перфторированного радикала (как на схеме 151), а с другой стороны служит основанием, отщепляющим протон из продукта присоединения β -ФАЗР (см. стр. 92, схема 186, нижний правый путь). При этом образуется анион-радикал, восстанавливающий исходный R_FI, таким образом продолжая цепь. В этот процесс успешно вовлекаются монозамещённые и 1,1-дизамещённые алкены, тогда как с тризамещёнными и 1,2-замещёнными выходы продуктов средние.

Во многом аналогичное трехкомпонентное сочетание реализуется с участием Nметоксипиридиниевых солей и даёт на выходе (β -трифторметил)алкилпиридины (**Схема 236**) [644]. Однако здесь, в отличие от предыдущего сочетания, происходит восстановительный процесс, сопровождающийся разрывом N-O связи. По этой причине в этих реакциях использовался CF₃SO₂Na, служивший не только источником CF₃-радикала в фоторедокспроцессе, но и восстановителем.

Схема 236



2.3.3.5. Циклизации

Данный тип превращений отличается от рассмотренных в предыдущем разделе лишь тем, что ненасыщенная система должна иметься структуре самого β -(трифторметил)замещённого радикала, тогда в ходе внутримолекулярного присоединения будут образовываться циклические продукты (Схема 237). Циклизации можно разделить на два типа: в первом из них (тип A) исходный радикал реагирует с субстратом, в котором содержится две кратных связи. Во втором случае (тип Б) одна из кратных связей входит в состав фторированного радикала.



В отличие от реакций предыдущего раздела, внутримолекулярный характер процесса частично решает проблему селективности, так как вторая стадия из трёх (образование цикла), ввиду влияния энтропийного и пространственного факторов, происходит быстро (см. сх. 232). Однако в каждом типе циклизации изначально имеется два активных центра, способных ко взаимодействию со фторалкильным радикалом. Поэтому для получения единственного продукта необходимо, чтобы взаимодействующие группы либо были симметричными (см. сх. 116.2, стр.66), либо отличались по реакционной способности и реагировали в определённом порядке. Этого можно достичь, если одна из связей более замещена, что показано на **схеме 238** [645]



Однако, как показывает этот пример, присоединение ко кратной связи не всегда приводит к единственному продукту. Поэтому, чтобы не возникало таких осложнений, в качестве менее активного реакционного центра, участвующего в циклизации, в большинстве случаев используется ароматическая система. В качестве примера здесь уместно привести реакцию дизамещённого производного малонового эфира, котором одна из кратных связей составляет бензольное кольцо (Схема 239). В условиях, сходных с теми, что были указаны на предыдущей схеме, образуется единственный продукт с высоким выходом [646].

Схема 239

Таблица 13



Наиболее изученным субстратом для радикальных циклизации является *N*-метиланилид метакриловой кислоты, который трансформируется в 3,3-дизамещённые индолоны (см. **таблицу 13**). Процессам с его участием даже посвящён отдельный обзор [647].



№	R _F .	Источник R _F ·	Реагенты и условия	
1	$F_{2n+1}C_n$	F _{2n+1} C _n I (1.3 экв)	Na ₂ CO ₃ (1 экв), MeCN, <i>hv</i> (310–400нм), rt, 12 ч.	[6/8]
2	F ₃ C [.]	Реагент Тоньи I (1.2 экв)	Na ₂ CO ₃ (1 экв), MeCN, <i>hv</i> (310–400нм), rt, 12 ч.	[040]
3	F ₃ C [.]	Реагент Тоньи I (1.05 экв)	Cul (10%), CH ₂ Cl ₂ , 40°С, ~3 ч.	[649]
4	F ₃ C [.]	Реагент Тоньи I (2 экв)	Ru(phen) ₃ Cl ₂ (1%), CH ₂ Cl ₂ , rt, 18 ч., синий свет	[650]
5	EtO ₂ CCF ₂ ·	EtO ₂ CCF ₂ Br (2 экв)	CuBr ₂ (10%), dtbbpy (10%), B ₂ (pin) ₂ (1 экв),	[651]
5	R ₂ NC(O)CF ₂ ·	R ₂ NC(O)CF ₂ Br (2 экв)	ДХЭ, 100°С, 24 ч.	
6	EtO ₂ CCF ₂ ·	EtO₂CCF₂Br (3 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2%), Na₂HPO₄ (2 экв), ДМФ, rt, 48	[652]
Ũ	22		ч., синий свет	
7	(EtO) ₂ P(O)CF ₂ ·	(EtO) ₂ P(O)CF ₂ Br (2 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2%), К ₃ РО ₄ (2 экв), CH ₂ Cl ₂ , rt, 36 ч	[653]
8	CF ₃ CH ₂ ·	СҒ₃СН₂І (3 экв)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ ,(2%), К ₂ CO ₃ (2 экв), ДМФ, rt, 24 ч.,	[654]
	0	,	СИНИЙ СВЕТ	
9	F ₃ C ⁻ , F ₉ C ₄ -	R₌SO₂CI (2 экв)	Ru(phen) ₃ Cl ₂ (1%), NaOAc (3.5 экв),	[655]
	MeO ₂ CCF ₂ ·		АсОН, rt, 12 ч., видимый свет	[055]
10	HF ₂ C [·] F ₃ CCH ₂ [·]	R-SO-CL(2 are)	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ ,(1%), К ₂ НРО ₄ (2 экв),	
10	FCH ₂ CH ₂ ·		MeCN, rt, 12 ч., видимый свет	[656]
11	F.C.	CE-SO-Na (3 экв)	CuCl ₂ ·2H ₂ O (10%), PPh ₃ (10%) [′] BuOOH (3 экв),	
11	1 30		ЕtОАс/ДХЭ, 60°С, 10 ч.	
12	E.C.	CE.SO.Na (1.5 avp)	Сu(NO ₃) ₂ ·2.5H ₂ O (10%), ТМЕДА (10%), ['] ВиООН	[657]
12	1 30	01 3002140 (1.3 3ND)	(3.5 экв), H₂O, rt, ~3 ч.	

13	F₃C [.]	СF ₃ SO ₂ Na (3 экв)	К₂Ѕ₂О₀ (2 экв), МеСN/Н₂О, 80°С 12–36 ч.	[658]
14	F₃C·	СF₃SO₂Na (3 экв)	AgNO ₃ (30%), (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (3 экв),	[659]
14	HF ₂ C [·]	(CHF ₂ SO ₂) ₂ Zn (3 экв)	^t BuOH/H₂O 40°C, 12 ч.	
15	F₃C [.]	С F ₃SO₂Na (3 экв)	Phl(OAc)₂ (2 экв), ДХЭ, 100°С, 24 ч.	[660]
16	F₃C [.]	Ме ₃ SiCF ₃ (6 экв)	Phl(OAc)₂ (2 экв), NMP, rt, 12 ч.	[661]
17		Et NCOCE SiMo (2 arr)	AgOAc (15%), Phl(OAc) ₂ (3 экв),	[662]
1/			МеСN, 80°С, 24 ч.	
			Акриланилид (2 экв), <i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (1%), ТМП (2	[663]
18	ArCF ₂ ·	ArCF ₃ (1 экв)	экв), HBpin (3 экв),	
			СН₂СІ₂, rt, ~30 ч, синий свет	

Имеется множество публикаций, в которых исследовались реакции этого субстрата со фторалкильными радикалами, и все они по сути отличаются только выбранным реагентом и условиями проведения процесса.

На примере этой циклизации было опробовано несколько методов получения фторалкильных радикалов, о которых упоминалось прежде, так что её даже можно назвать тестовой для проверки эффективности генерации радикала.

Помимо циклизаций в индолоны известно несколько примеров получения различных бензаннелированных азотсодержащих гетероциклов, в основе которого лежит присоединение фторалкильного радикала к аллиламиновому фрагменту. Условия этих реакций приведены в **таблице 14**. Наиболее просто циклизация протекает если атом азота напрямую соединён с бензольным кольцом (X =Ø), однако есть примеры циклизаций бензиламинов (№1), амидов и сульфонамидов (№3).

Таблица 14



	\mathbb{R}^1	R ²	Х	Источник R _F ·	Условия	
1	Ac, Ms, Ts	Me	Ø ^a , CH ₂	СF ₃ SO₂Na (2 экв)	К₂Ѕ₂О₃ (1.5 экв), ДМСО, 50°С, 24 ч.	[664]
2	Ms, Ac, Alk	Me, H	Ø	С _m F _{2m+1} I (2 экв)	Pd(PPh ₃) ₄ (10%), Xantphos (20%), Cs ₂ CO ₃ (2 экв), диоксан, 100°С, 12 ч.	[665]
3	H, COCF₃	Η	Ø, SO ₂ , CO	(CF₃CO)₂O (10 экв)	H ₂ O ₂ ·(NH ₂) ₂ CO (1.2 экв), ДХЭ, 60°С, 2 ч.	[666]
4	Вос	Η	Ø	Реагент Тоньи I (2 экв)	Cul (10%), диоксан, 80°С, 8 ч.	[667]

^{*а*} Атом азота непосредственно связан с бензольным кольцом

N-Метиланилиды замещённых коричных кислот присоединяют фторированные радикалы по положению ближнему к карбонильной группе, что приводит к образованию более устойчивого бензильного радикала. Несмотря на стабильность, он способен к внутримолекулярному взаимодействию с анилиновым кольцом, образуя шестичленный цикл (**Схема 240**). Такая трансформация проводилась с реагентом Тоньи I [668] или BrCF₂CO₂Et [669], радикал из которых генерировался в условиях фотокаталитического восстановления.

123

Схема 240



Метод А: Реагент Тоньи I (2 экв), *fac*-Ir(ppy)₃ (5%), K₂HPO₄ (2 экв), MeCN, rt, синий свет **Метод Б**: BrCF₂CO₂Et (2.5 экв), *fac*-Ir(ppy)₃ (2%), K₂CO₃ (2.5 экв), ДМА, rt, видимый свет

Образование шестичленного цикла также наблюдается при радикальном присоединении к фенольным эфирам фенилацетиленкарбоновых кислот, которое приводит ко фторалкилированным кумаринам (Схема 241). Их синтез осуществлялся при помощи реагента Тоньи I в присутствии солей меди [670] или при использовании BrCF₂CO₂Et и иридиевого фоторедокс-катализатора [671].



R_F = CF₃, 60% (метод А) = CF₂CO₂Et, 78% (метод Б)

Метод А: Реагент Тоньи I (1.5 экв), Cu(OAc)₂ (10%), K₂CO₃ (2 экв), MeCN, 60^oC, 12 ч. **Метод Б**: BrCF₂CO₂Et (2 экв), *fac*-Ir(ppy)₃ (2%), K₂CO₃ (2 экв), ДМФ, rt, 48 ч., синий свет

Циклизация с участием тройной связи также использовалась для синтеза хинолиновой системы. Для этого в качестве субстрата использовались пропаргилзамещённые анилины (**Схема 242**) [672]. В данном случае после завершения циклизации происходит окисление амина с образованием C=N связи хинолина.



При наличии в субстрате более, чем двух центров, способных присоединять радикал, циклизация может носить более сложный, каскадный характер. Пример такой трансформации приведён на **схеме 243** [673]. Здесь трифторметильный радикал присоединяется к двойной связи, после чего происходит последовательное присоединение алкина и ароматического кольца. После восстановления ароматичности получается конечный продукт, в котором на два цикла больше, чем в исходном соединении.





Циклизации типа Б (схема 228) встречаются редко. Они имеют место в тех случаях, когда фенильное кольцо содержится в структуре самого́ фторсодержащего радикала. В качестве субстратов, вступающих в такой процесс можно привести арил-(бромдифторметил)кетоны, которые в условиях фоторедокс-катализа сочетаются с 5-алкил-2(3*H*)-фуранонами, давая трициклические продукты (Схема 244, справа) [674]. Эти же реагенты в реакции с метилен-2-оксазолинами приводят к спироциклическим продуктам (Схема 244, слева) [675]. Эта реакция

тоже может происходить в присутствии *fac*-Ir(ppy)₃, однако несколько лучшие выходы получаются при облучении смеси без фотокатализатора при использовании ТМЭДА в качестве источника электронов и основания, хотя в таком варианте время проведения взаимодействия увеличивается троекратно.

Схема 244



Аналогичный тип циклизации наблюдается между алкенами и модифицированным реагентом Тоньи, содержащим имидазольное кольцо [676] (Схема 245). В данном случае для генерации радикала использовалась соль меди (I). Уникальность этого процесса в том, что в него могут вступать моно-, ди- и три-замещёнными алкены, более того, хороший выход наблюдался в случае тетраметилэтилена. Алкины также могут давать продукты циклизации, но приводят к смеси продуктов атаки по второму и пятому положению имидазольного кольца.

Схема 245



2.3.3.6. Перегруппировки

Промежуточные β -(фторалкил)замещённые радикалы могут участвовать в некоторых перегруппировках, в результате которых происходит изменение скелета молекулы, а неспаренный электрон оказывается на другом атоме.

Наиболее изученный процесс такого рода происходит в ходе радикального присоединения к третичным спиртам, в структуре которых имеется концевая кратная связь, а один из заместителей при гидроксильном углероде способен мигрировать к образующемуся радикалу (Схема 246). Термодинамически этот процесс выгоден из-за образования стабилизированного атомом кислорода радикала, который в условиях реакции окисляется, приводя к кетону.





Мигрируюшим заместителем в том процессе может быть арильное кольцо, тройная связь, циано-, формильная и оксиминовая группы, Имеющиеся в литературе данные по перегруппировке ненасыщенных спиртов в условиях радикального фторалкилирования сведены в **таблицу 15**. В зависимости от положения кратной связи в исходном спирте может происходить 1,2-, 1,4- или 1,5-миграция заместителя (соответственно n=0, 2 и 3 на схеме).

Любопытно, что 1,3-миграции, несмотря на несколько попыток, провести не удалось. Случай 1,2-миграции заместителя нами был уже рассмотрен на примере перегруппировки в катионах (см. Схема 221). Представленные здесь реакции, в принципе, тоже могут идти по этому механизму в случае 1,2-арильного сдвига. Однако было неоднократно показано, что при наличии у спиртового атома донорного и акцепторного ароматических колец, заметно более предпочтительно мигрирует электронодефицитное. Такого эффекта не наблюдалось бы, если бы перегруппировывался карбокатион.

Таблица 15

№	R	R′	R _F	n	Условия	
1	Ar	Ar	CF₃ [.]	0	Реагент Тоньи I (2 экв), Cul (10%), ДМФ, 50°С, 14 ч.	[677]
2	Ar	Ar	CF₃·	0	Реагент Тоньи I (2 экв), Fe(OAc) ₂ (15%), диоксан, 40°С, 12 ч.	[678]
3	Ar, Alk	Ar, Me	CF₃·	0	Реагент Тоньи I (1.5 экв), CuBr (15%), CuOAc (15%), CH ₂ CI ₂ , rt, 24–48 ч.	[679]
4	Ar	Ar	CF₃ [.]	0;2	Реагент Умемото-(dF) ^{<i>a</i>} (2 экв), К ₂ HPO ₄ (1.5 экв), ДМСО, rt, 10 ч., синий свет.	[680]
5	Ar	Ar	EtO ₂ CCF ₂ ·	0	EtO ₂ CCF ₂ Br (2.5 экв), <i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (2%), КОАс (1.5 экв), ДМФ, rt, ~30 ч., синий свет	[681]
6	HetAr	Me	EtO ₂ CCF ₂ ·	0	EtO ₂ CCF ₂ Br (3 экв), <i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (1%), имидазол (2 экв), CH ₂ Cl ₂ , rt, 6 ч., синий свет	[682]
7	Ar	Ar, Me	CF₃·	0	CF₃SO₂Na (2 экв), (NH₄)₂S₂O ₈ (2 экв), 80°C, ∼30 ч.	[683]
8	HetAr	Ar, Alk	CF₃·	0;2;3	CF₃SO₂Na (2 экв), Phl(OCOCF₃)₂ (2 экв), MeCN, rt, ~2 ч.	[684]
9	Ar	Ar	CF₃·	3	Реагент Тоньи I (2 экв), CuCN (10%), диоксан, 80°С, 24 ч.	[685]
10	C≡CR	Ar, Alk	CF₃·	3;2	Реагент Умемото (2 экв), <i>fac</i> -lr(ppy) ₃ (4%), ДМА, rt, ~30 ч. синий свет	[686]
11	C≡N	Ar, Alk	EtO ₂ CCF ₂ · PhSO ₂ CF ₂ ·	3;2	R _F –Br (1.5 экв), <i>fac</i> -Ir(ppy)₃ (2%), ДМФ, rt, 20–30 ч. синий свет	[687]
12	HetAr,–CHO –CH=NOBn C≡CAr	Ar, Alk	EtO ₂ CCF ₂ · PhSO ₂ CF ₂ ·	3	R _ғ –Br (2 экв), <i>fac</i> -lr(ppy)₃ (4%), ДМФ, rt, 2– 24 ч. синий свет	[688]
13	C≡CAr	Ar, Alk	EtO ₂ CCF ₂ ·	3	R _F –Br (2 экв), <i>fac</i> -lr(ppy)₃ (2%), 2,6-лутидин (50%), MeCN, rt, ~10 ч. синий свет	[689]
14	C≡CAr	Alk	C₄F ₉ ·	3	С₄F₃I (1.8 экв), LiHMDS (1.2 экв), LiOH (0.42 экв), ДАБЦО (1.5 экв), ДМЭ, 50°С, 18 ч., видимый свет	[690]

^{*a*}5-(Трифторметил)-2,8-дифтор-дибензтиофения трифторметансульфонат

В случае если мигрирующее бензольное кольцо и атом углерода, несущий спиртовую группу, соединены дополнительной цепью, то продуктом становится макроциклическое соединение (Схема 247). В зависимости от размера цикла в исходном спирте и от того, насколько далеко от него была расположена от него присоединяющая радикал кратная связь, были синтезированы соединении с циклами от восьми до одиннадцатичленного [691].

Схема 247



Помимо уже упомянутых заместителей, хорошей миграционной способностью обладает 2фенил-1-этинильная (стирильная) группа. Было показано, что в зависимости от положения концевой кратной связи в субстрате, может происходить её 1,3-, 1,4- или 1,5-миграция (соответственно n = 1;2;3, Схема 248) [692,693].

Схема 248



Мигрирующая кратная связь может быть сопряжена не только с фенильным кольцом, но и с другими группами что было показано на примере реакции расширения шестичленного цикла с образованием функционализированных в пятом положении циклооктенонов (**Схема 249**) [692].



Процесс миграции наблюдается также в случае, когда в исходном спирте имеется тройная связь. Это может происходить в случае 1,4-диарилзамещённых 3-бутин-1-олов, в которых после присоединении CF₃-радикала происходит 1,4-миграция арильного заместителя приводящая в итоге к ненасыщенным альдегидам (Схема 250) [694]. Однако в этом процессе всегда образуется заметное количество побочного продукта, соответствующего атаке алкенильного радикала в *орто*-положение бензольного кольца.





Похожая трансформация имеет место в субстрате, имеющим тот же скелет, но азидную группу вместо гидроксильной (Схема 251). В этом случае перегруппировка приводит к αазидному радикалу, который окисляется, теряет молекулу азота и депротонируется, образуя нитрил [695]. Побочное образование дигидронафталиновых продуктов в этой реакции авторами не упоминается.



Перегруппировка Смайлса, пример которой в случае фторалкильных радикалов был уже упомянут (Схема 190), может протекать и с β -(фторалкил)замещённми радикалами. В таком случае этот процесс в некоторой степени будет схож с теми трансформациями, что были рассмотрены выше.

В представленном на схеме 252 сульфонильном производном метакриламида, после присоединения СГ₃-радикала происходит перегруппировка Смайлса, которая при отщепления SO₂ даёт амидильный радикал 252-А. Его дальнейшая судьба зависит от заместителя на азоте. Если он алкильный, то происходит замещение орто-водорода в соседнем ароматическом кольце с образованием индолона. Если же он арильный и, следовательно, амидильный радикал более стабильный, то присоединяться к бензольному кольцу он уже не способен и вместо этого отрывает атом водорода из растворителя. Эти перегруппировки проводились при генерации фторалкильных радикалов из CF₃SO₂Cl путём фотокаталитического восстановления [696] (метод А на схеме 252), из Me₃SiCF₃ и PhI(OAc)₂ при активации KF [697] (метод Б) и из реагента Тоньи I в присутствии комплексов Cu(I) (метод В) [698]. Известны варианты аналогичной трансформации при участии других фторалкильных радикалов. Например, с HCF₂-, H₂CF- и PhCF₂-групппами могут получаться соединения при реакции соответствующих сульфинатов R_FSO₂Na при окислении K₂S₂O₈ в присутствии 20% AgNO₃ [699]. Использование силильного производного Me₃SiCF₂C(O)NR₂ в присутствии медных солей даёт соответствующие дифторированные амиды [700].



Ещё более многостадийным процесс становится, если помимо арильного заместителя на азоте имеется тройная связь во втором положении арилсульфонильного кольца (**Схема 253**). В таком случае происходит каскад, в котором промежуточный амидильный радикал присоединяется тройной связи, а затем к фенильному кольцу [701]. Итогом этой многоступенчатой трансформации является получение тетрациклического соединения.



Во всех рассмотренных выше перегруппировках после присоединения R_F происходила миграция углерод-центрированного фрагмента. Однако совсем недавно были обнаружены процессы, в которых формально происходит перенос атома водорода. Этот процесс в межмолекулярном варианте даёт продукт гидрофторалкилирования, что много раз упоминалось ранее (раздел 2.3.3.2). Однако если реагирующий атом водорода находится в составе исходного алкена, то такой процесс можно рассматривать как радикальную перегруппировку. В качестве её примера можно привести взаимодействие ненасыщенных замещённых малонатов co фторалкильными радикалами, генерированными восстановлением соответствующих бромидов в условиях фотокатализа (Схема 254) [702]. После присоединения $R_{\rm F}$ в образовавшемся β -ФАЗРе происходит 1,5-миграция водорода. При этом образуется бензильный радикал, который окисляется и взаимодействует с AgOAc, превращаясь в ацетат.

Схема 254



Если в бензильном положении имеется гидроксильная группа, то процесс миграции протекает ещё проще. В таком случае в результате окисления перегруппированного радикала получается кетон, имеющий в алкильной цепи удалённую фторалкильную группу. На **схеме 255** показаны примеры таких процессов. Синтез кетонов с CF₃-группой проводили при помощи реагента Тоньи I [703], причём его оптимальным одноэлектронным восстановителем был показан PPh₃, хотя третичные амины тоже неплохо катализируют этот процесс. Для введения дифторацетатного фрагмента использовали BrCF₂CO₂Et в присутствии одновалентной меди и бипиридильного лиганда [704].

Схема 255



Атомы водорода легко мигрируют в субстратах, представляющих собою бензильные производные гомоаллиловых спиртов или аминов (**Схема 256**). В таком случае образующийся бензильный радикал после окисления приводит к ацеталю. После её водного гидролиза побочно образуется бензальдегид, а конечным продуктом является δ-трифторметилзамещённый спирт или амин [705].

Схема 256



Процесс 1,5-миграции водорода был осуществлен при помощи Реагента Тоньи I в комбинации с Nгидроксифталимидом (Схема 257) [706]. По замыслу авторов, между двумя этими реагентами при нагревании должен происходить окислительно-восстановительный процесс, приводящий к фталимид-Nоксильному и трифторметильному радикалам. Последний присоединяется к алкену, после чего следует перегруппировка и рекомбинация образованной частицы с N-оксильным радикалом. В отличие от предыдущих примеров, в этот процесс вводились субстраты, в которых миграция водорода происходила из α -положения карбонильной или циано групп. Однако пример, в котором активируется бензильное положение (R = An) тоже имеется.

Схема 257



Было отмечено, что во всех реакциях основным побочным продуктом является N-(трифторметилокси)-фталимид, образующийся в результате рекомбинации исходных радикалов. Этот продукт становится доминантным, если провести реакцию между реагентами в отсутствие алкена.

Процесс, который бы хотелось упомянуть в конце повествования о радикальных перегруппировках, авляется хитроумной комбинацией внутримолекулярного переноса водорода с последующим переносом ненасыщенного фрагмента (Схема 258). Такая последовательность стадий хорошо реализуется на третичных пропаргиловых спиртах, в которых имеется атом водорода в δ-положении, при условии, что его отрыв приводит ко вторичному или третичнному С-радикалу [707].

Схема 258



Метод А: Реагент Тоньи I (1.5 экв), *fac*-Ir(ppy)₃ (3%), K₂HPO₄ (1.5 экв), EtOAc, 10–17 ч., rt, синий свет.
Б: BrCF₂CO-Z (Z = OEt, NR₂, Ph) (1.5 экв), *fac*-Ir(ppy)₃ (3%), K₂HPO₄ (1.5 экв), EtOAc, 10–13 ч., rt, синий свет.
B: C_nF_{2n+1}SO₂Na (n = 1,4,6,8,10) (2 экв), PhI(OCOCF₃)₂ (2 экв), EtOAc, rt, 11 ч.

2.3.3.7. Металл-катализируемые сочетания

Мы уже достаточно подробно обсуждали процессы, в которые вступают фторированные радикалы в присутствии переходных металлов переменной валентности. В принципе, все те же процессы могут происходить и с промежуточными β-(фторалкил)замещёнными радикалами.

В качестве первого примера такого процесса приведём взаимодействие γ,δ-ненасыщенных карбоновых кислот с BrCF₂CO₂Et в присутствии комплексов одновалентной меди, продуктом которого являются лактоны (**Схема 259**) [708]. Такой же процесс имеет место при смешении

ненасыщенных кислот с реагентом Тоньи I в присутствии каталитических количеств (MeCN)₄CuPF₆ и бидентантного лиганда [709].





Формально эти процессы могут протекать через окисление *β*-(фторалкил)замещённых радикалов в катион с последующей лактонизацией. Такой путь не исключён, однако в отличие от тех процессов, в которых этот путь доминантный (см. сх. 219, стр. 113 и схемы 158, 159, 161, 162 стр. 82), в данном случае реакция может протекать с алкенами, несопряжёнными с арильными заместителями. Поэтому предполагается, что промежуточный радикал присоединяется к комплексу Cu(II), который получился при окислении BrCF₂CO₂Et, с образованием циклического трёхвалентного медного интермедиата, имеющего карбоксилат в качестве одного из лигандов. Далее происходит восстановительное элиминирование с образованием продукта. Участие меди в образовании С-О связи также подтверждается тем, что в присутствии хиральных бис(оксазолиновых) лигандов лактоны получается с заметной степенью энантиомерного обогащения (75-85%) [710].

Подобно карбоновым кислотам, в процесс внутримолекулярного окси-фторалкилирования вступают ненасыщенные спирты. Их циклизация в тетрагидрофураны также может быть осуществлена при действии системы BrCF₂CO₂Et/Cu¹ (**Схема 260**) [711], однако в этом случае оптимальным лигандом оказался тридентантный ПМДЭТА.

Схема 260



Имеются условия энантиоселективного проведения этой трансформации. При этом в качестве хирального катализатора использовался фосфат хирального диола, а в качестве источника фторированной группы – реагент Тоньи II (Схема 261) [712]. Дополнительное преимущество этого реагента состоит в том, что при одноэлектронном восстановлении комплексом Cu¹ он образует не только CF₃-радикал, но и алкоголят, который выступает основанием, депротонирующим хиральный дифосфат. Его анион играет роль монодентантного лиганда для образовавшейся Cu^{II}, а неподелённая пара кислорода связи P=O образует водородную связь со спиртом. Именно в этом комплексе происходит стереоселективная атака β -CF₃-замещённого радикала на медь, что даёт изображённый на схеме интермедиат. Далее он элиминирует Cu^I, давая конечный продукт. Авторы также отмечают необходимость добавления N,N-диэтилникотинамида, который, по их мнению, служит дополнительным лигандом во всех промежуточных медных комплексах.



Попытки использовать найденные условия для синтеза хиральных пирролидинов увенчались успехом только в случае *N*-тозильных производных аминов и ненасыщеснных мочевин (Схема 262) [713].

Схема 262



В целом этот процесс аналогичен получению тетрагидрофуранов за тем исключением, что использовалось фосфатное производное другого хирального диола и в реакцию не добавлялось пиридиновое производное в качестве дополнительного лиганда. Известна также модификация этого процесса, в которой вместо дорогого реагента Тоньи в качестве источника фторированных радикалов использовались хлорсульфонаты R_FSO_2C1 ($R_F = C_4F_9$, CF_2CO_2Me , CHF_2) [714], способные восстанавливаться солями меди(I). Это позволило использовать процесс для синтеза соединений с различными фторированными группами. Однако в таком варианте в реакцию необходимо добавлять основание, связывающее HCl, и выводить из реакционной среды стехиометрические количества хлорид-аниона, которые отрицательно влияют на селективность процесса. Обе этих цели достигаются с помощью одного реагента – Ag_2CO_3 .

Во всех рассмотренных выше превращениях нуклеофильный центр изначально находится в структуре исходного алкена. Однако можно привести примеры, в которых он находится в структуре присоединяющегося фторалкильного радикала. Например, при взаимодействии первичных амидов бромдифторуксусной кислоты с кратными связями происходит образование дифторированных лактамов (Схема 263). Такая же циклизация была уже рассмотрена в разделе (см. сх. 220, стр. 113), когда рассматривались процессы, включающие стадию окисления β -(фторалкил)замещённого радикала.

Схема 263



В данном же случае пирролидиноны образуются не только из алкенов, не сопряжённых с арильным заместителем [715], но и из алкинов [716], поэтому возможность образования С-N связи с участием карбокатиона или путём замещения бромида весьма сомнительна, и разумнее предположить участие трёхвалентных медных интермедиатов. Это также подтверждает, что представленные на схемах 259–263 трансформации наиболее вероятно происходят путём сочетания радикала с нуклеофилом при участии переходного металла. Этот механизм в общем виде представлен на **схеме 264**.





В предыдущих случаях, реагирующий с радикалом нуклеофил находился в структуре одного из реагентов, однако возможно использование внешнего нуклеофила. При таком раскладе реакция становится трёхкомпонентной. Данные о реакциях такого рода суммированы в **таблице 16**. Наиболее широко были изучены процессы циано- и азидо- фторалкилирования алкенов, в которых нуклеофильные реагенты использовались соответственно в виде Me₃SiCN или Me₃SiN₃. Также имеются пара примеров, в которых происходит сочетание с бороновыми кислотами (таб. 16, №15,16,17) и единственный пример сочетания с ацетиленидом, в качестве эквивалента которого использовалось триметоксисилильное производное (№18).

В большинстве приведённых в таблице примеров источником фторированного радикала выступали электрофильные реагенты Тоньи, которые легко восстанавливаются медными солями. Помимо этого имеются варианты получения фторалкильных радикалов при содействии света из реагента Умемото в присутствии фоторедокс-катализатора (№11) или из перфторированных алкилиодидов с использованием жёсткого УФ-излучения (№1). Фторалкилсульфинатные соли в присутствии различных пероксидных окислителей тоже могут выступать источниками фторированной группы в этих реакциях (примеры № 7,8,9).

Таблица	16
гаолица	цU

$$R \longrightarrow R_F + R_F + Nu \xrightarrow{[Cu]} Nu = R_F R_F R = Ar, Alk$$

№	Nu	Источник R _F ·	Реагенты и условия	
1	Ma SiCN (2 arp)		Cu(OAc) ₂ (10%), ′Pr ₂ NEt (3 экв), H ₂ O	[717]
1	ме ₃ 51 <u>си</u> (5 экв)	С _п г _{2n+1} I (З ЭКВ)	(2 экв), MeCN, rt, 2 ч, <i>hv</i> (254нм)	

	Ме₃Si <u>CN</u> (3 экв)	C. F. J. (3 akr)	Cul (10%), лиганд Г (12%), БДМА (1.5	[718]				
2		ICF ₂ CO ₂ Ft (3 экв)	экв), Н₂О (2 экв), MeCN, rt, 4 ч., <i>hv</i>					
			(400нм)					
3	Me₃Si <u>CN</u> (1.5 экв)	Реагент Тоньи I (1.2 экв)	Cu(OTf)₂ (5%), ДМСО, 60°С, 0.5 ч.	[719]				
4	Cu <u>CN</u> (1 экв)	Реагент Тоньи I (1.5 экв)	РСу ₃ (10%), CDCI ₃ , rt, 18 ч.	[720]				
5	Ме₃Si <u>CN (</u> 2 экв)	Реагент Тоньи II (1.5 экв)	CuBr (10%), лиганд В (10%), ДМСО,	[721]				
		· · · · · ·	rt, 0.5 ч.					
6	Ме₃Si <u>CN (</u> 2 экв)	Реагент Тоньи II (1.5 экв)	(MeCN)₄CuPF ₆ (1%), лиганд Г (1.5%),	[722]				
			$MeCN, -20 \rightarrow 0 C, 1 4.$	[722]				
7	Me₃Si <u>CN (</u> 1.5 экв)	CF₃SO₂Na (3 экв)	экв). ДМСО/Н ₂ О. 90°С. 1 ч. МВИ.	[/23]				
		CF₃SO₂Na (1.5 экв)	CuCl (10%), ^г ВиООВz (1.5 экв),	[724]				
8	Ме₃Si <u>N</u> ₃ (2 экв)	НС F₂SO₂Na (1.5 экв)	МеСN/H₂O, 60°С, 16 ч.	r. – . 1				
0	Ma SiN. (3 arp)	CE-SO-Na (2 avp)	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (20%), ^r BuOOH (3	[725]				
7	мезоі <u>н</u> з (5 экв)		экв), MeCN, 45°C.					
10	Ме₃Si <u>N</u> ₃ (З экв)	С _л F _{2n+1} I (3 экв)	[(MeCN)₄Cu]PF ₆ (10%), БДМА (3 экв),	[726]				
			H ₂ O (2 экв), ДМА, 2 ч., <i>hv</i> (254нм)					
11	Ме₃Si <u>N</u> ₃ (3 экв)	Реагент Умемото (1.2 экв)	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (5%), CH ₂ Cl ₂ , rt, 2.5 ч.	[727]				
12	Ме₃Si <u>N</u> ₃ (1.5 экв)	Реагент Тоньи I (1.2 экв)	Fe(OAc)₂ (10%), лиганд Д, (10%),	[728]				
			$CH_2CI_2/MeCN, rt,$	5-0.03				
13	Ме₃Si <u>N</u> ₃ (1.5 экв)	Реагент Тоньи II (2 экв)	re(OAC) ₂ (10%), лиганд ж, (11%), MeCN rt	[729]				
14	Ме₂SiN₂ (2 экв)	Реагент Тоньи II (1.5 экв)	(MeCN)₄CuPF₅ (2–5%). ЛМА. rt.	[730]				
15	ArB(OH), (2 arg)		$(M_0 CN)_4 Cu PE_{(10\%)} PMA_{0}^{\circ}C$	[721]				
13			$(MECN)_4CUFT_6 (10\%), AMA, 40 C$	[731]				
16	<u>Ar</u> B(OH) ₂ (2 экв)	Реагент Тоньи II (1.5 экв)	MeOH, 0°C	[/32]				
17			(MeCN)₄CuPF ₆ (10%), лиганд Й (12%),	[733]				
1/	<u>Аг</u> В(Он) ₂ (2 экв)	Реагент Тоньи II (1.5 экв)	ЕtOH (2 экв), ДХЭ/ДМА, 0°С, 48–96 ч.					
10	R— — —Si(OMe) ₃		(MeCN)₄CuPF ₆ (10%), лиганд И (12%),	[734]				
10	(2 экв)	Геагент тоный ії (1.5 3кв)	ДХЭ/ДМА, rt, 36–64 ч.					
	Ph /	\sim Ph o \times 20	\square					
	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} $							
лиганд В 🧹 лиганд I 💟 лиганд д 😳 лиганд л								
Bn Bn O X O O O O O O O O O O O O O O O O O								
	Rn Ň							
	Вп _{лиганд} з Вп 🛛 💭 лиганд И 💭 Лиганд Й 💭							

При наличии в среде хирального лиганда образование связи С–Nu в случае углеродцентрированных нуклеофилов было реализовано в стереоселективном варианте (№6,13,16–18) [735]. Высокие значения энантиомерных избытков (> 90%) наблюдаются только в случае арилэтиленов, присоединение к которым приводит к плоскому бензильному радикалу. Алкилзамещённые этилены тоже могут давать этих в условиях соответствующие продукты с высоким выходом, но с низким процентом энантиомерного обогащения. Конфигурация образующегося хирального центра задаётся в ходе атаки комплекса меди (II) на β-(трифторметил)замещённый радикал, происходящей преимущественно с одной из сторон. Следующее за этим восстановительное элиминирование не определяет стереоселективность процесса.

Известны примеры азидо-трифторметилирования, проходящего без участия медных катализаторов. Вместо них использовались соединения марганца (III) (таб. 16, №9) или железа (II) (№12,13). В присутствии этих металлов, механизм образования С-N связи не предполагает стадии восстановительного элиминирования. Вместо этого может реализовываться атака радикала на азидный комплекс, в результате чего образуется продукт, а металл восстанавливается (Схема 265).

Схема 265

$$\mathbf{R} \xrightarrow{\mathbf{N}_{F}} \mathbf{R}_{F} \xrightarrow{\mathbf{N}_{H}} \mathbf{N}_{H}^{+} \xrightarrow{\mathbf{N}_{3}} \mathbf{R}_{F} + \mathbf{M}^{n-1} \quad \mathbf{M}^{n} = \mathbf{F} \mathbf{e}^{\mathbf{H}}, \mathbf{M} \mathbf{n}^{\mathbf{H}}$$

Необычная судьба у β-(трифторметил)замещённого радикала складывается в том случае, если алкен вводить в реакцию с большим избытком реагентов и стехиометрическим количеством CuCl (**Схема 266**). В этих условиях медный интермедиат успевает снова взаимодействовать с CF₃-радикалом, что приводит в итоге к 1,2-бис(трифторметил)замещённому продукту [736].

Схема 266



...Синтетическое использование радикальных процессов для синтеза фторсодержащих органических соединений имеет свои специфические особенности, связанные в первую очередь с коротким временем жизни активных частиц и необходимостью точного подбора условий, в которых они реагируют по определённому пути. Несмотря на эти трудности в последние десятилетия процессы с участием фторированных радикалов приобретают всё большее значение и многообразие. Это связано с применением более совершенных методов их генерирования, расширением круга реагирующих с ними субстратов, а также появлением новых вариантов утилизации интермедиатов, получаемых при взаимодействии радикалов с субстратом. Однако имеющиеся проблемы, связанные с высокой чувствительностью к пространственным затруднениям, побочными процессами, ограниченной селективностью, а также низкой активностью некоторых функциональных групп, оставляют большое поле для совершенствования существующих методов и разработки новых процессов.

* * *

Литературный обзор показывает разнообразие и синтетический потенциал современных методов фторалкилирования. Несмотря на достигнутые за последние два десятилетия успехи, они не останавливаются в своём развитии: происходит постоянный поиск новых многофункциональных реагентов, новых методов их активации и расширение круга субстратов. Всё это даёт толчок развитию наших исследований и подсказывает дальнейшие пути для их развития.

Общее ограничение, фторалкилирования как синтетической стратегии состоит в ограниченном выборе используемых фторалкильных реагентов. Для его преодоления требуется разработка универсальных процессов, в ходе которых не только образуется связь со фторорганическим фрагментом, но вместе с этим возникает реакционный центр, дающий возможность дальнейших трансформаций.

Основная проблема нуклеофильного фторалкилирования касается низкой стабильности активных фторалкилирующих реагентов и низкой активности стабилизированных фторалкильных нуклеофилов (например, фторалкильных производных неактивных металлов). Это приводит к необходимости поиска условий генерации и проведения реакций с первыми, и методов активации вторых. Кроме того, имеющиеся особенности нуклеофильных фторалкилирующих реагентов не позволяют эффективно проводить реакции с некоторыми типами электрофилов, такими как алкилгалогениды или акцепторные алкены.

3. Обсуждение результатов

Исследования, изложенные в настоящей работе, проводились по нескольким направлениям, каждому из которых посвящён отдельный раздел. Поскольку нуклеофильное фторалкилирование предполагает сочетание двух компонент, его изучение предполагает как синтез новых фторированных реагентов, так и их сочетание с различными типами электрофилов. Чтобы наглядно проиллюстрировать тот массив исследований, который составил материал разделов дальнейшего обсуждения, уместно привести следующую общую схему, в которой слева и справа приведены, соответственно, классы нуклеофильных реагентов и электрофильных субстратов, сочетания между которыми, которые прямо или косвенно были реализованы в рамках данного исследования.



В первом разделе обсуждения результатов основное внимание уделено конкретному типу электрофильных компонент, а именно электронодефицитным алкенам. Второй раздел посвящён получению и реакциям различных фторалкильных нуклеофилов, представляющих собою кремний-, цинк-, фосфор-органические соединения, которые получаются или генерируются при участии дифторкарбена. Предмет обсуждения третьего раздела – сочетания, в которых получение активных фторалкилирующих частиц основывается на восстановлении исходных фторалкилиодидов (их синтез описан во втором разделе). В четвёртом разделе приведены реакции, в которых такие фторсодержащие соединения как электрононенасыщенный дифторкарбен или силилокси-замещенные дифторциклопропаны в присутствии протонных кислот неожиданным образом демонстрируют свою нуклеофильную сущность. Последний посвящён В которых электрофильными компонентами раздел реакциям, являются борорганические производные. Получаемые их них фторалкил-боратные анионы были изучены в трансформациях, характерных для органических соединений бора.

3.1. Силаны, содержащие фторалкильный заместитель, в реакциях сопряженного присоединения к акцепторным кратным связям.

Реакции нуклеофильного перфторалкилирования кратных С-С связей, сопряженных с акцепторной карбонильной группой – весьма редкий процесс (Схема 268, путь А) [208]. На момент начала наших исследований имелась лишь пара публикаций, где сообщалось о его протекании [737,738] Для синтеза соединений, содержащих фторалкильный заместитель в β -положении относительно акцепторной группы, применялись другие методы. Среди них – сопряжённое присоединение к алкенам, уже содержащим фторированный заместитель (путь В) [739,740,741,742], присоединение фторированных радикалов (путь Г), однако этот процесс сильно чувствителен к заместителям в алкене и наиболее эффективен в случае если R = H. Также имеет синтетическое применение гидрирование алкенов, в котором уже содержатся все необходимые группы (путь Б) [743,744,745,746].



Проблема присоединения R_F^- к акцепторным олефинам связана с сильным влиянием зарядового контроля, из-за которого атака перфторированных анионов происходит преимущественно по карбонильной группе субстрата. Лишь присоединение анионов типа EWG-CF₂⁻, стабилизированных мезомерным эффектом акцепторной группы, подчиняется орбитальному контролю и происходит по кратной связи.

Единственной удачной попыткой направить присоединение перфторированного нуклеофила на кратную связь заключалась в добавлении в реакцию объёмной кислоты Льюиса, которая координируется по карбонильной группе енона, предохраняя её от атаки [738,747].

Предложенный нами вариант решения проблемы нуклеофильного перфторалкилирования заключается использовании алкенов, содержащих при одном из атомов две акцепторные группы. В этом случае повышается как электрофильность алкена, так и заряд на реакционном центре, что должно ускорять процесс и направлять его в нужное русло.

3.1.1. Нуклеофильное трифторметилирование арилиденмалононитрилов

Для демонстрации эффективности предложенного подхода была выбрана серия арилиденовых производных с карбометоксильными и нитрильными группами, которые были введены в реакцию с Me₃SiCF₃ и ацетатом натрия в ДМФ при комнатной температуре ("стандартные условия"). Процесс проводили в течение трёх часов после чего смесь нейтрализовывалась водной соляной кислотой. Результаты этих опытов приведены в **таблице 17**. Оказалось, что метилциннамат в данных условиях совершенно неактивен, диметилбензилиденмалонат (1), по данным ¹Н ЯМР, приводит к сложной смеси, в которой наряду с исходным соединением (~60%) обнаруживается не более 15% продукта сопряженного присоединения. Производное цианоуксусного эфира (2) вступает в процесс, давая продукт **3** в виде диастереомерной смеси с общим выходом 66%. В данном случае средний выход связан с неполной конверсией. Наиболее активным субстратом оказался бензилиденмалононитрил (4), который дал продукт трифторметилирования с выходом 94%.

Табл	ица 17	Ph Y	X <u>Me₃SiCF₃</u>	(1.5 экв), АсОNа (2 эк ДМФ, r.t., 3 ч.	^(B) → Ph → Ph → Y	X
N⁰	Х	Y	Субстрат	Е-параметр ^а	Продукт	Выход, ⁶ %
1	CO ₂ Me	Н		-24.52 [215]		(0)
2	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1	-20.55 [748]		(<15) ^e
3	CO ₂ Me	CN	2		3	66 ²
4	CN	CN	4 a	-9.42 [749]	5a	94

^аПараметр электрофильности акцепторного алкена по Майру

⁶Выход выделенного продукта

^вНе более 15% продукта по данным ¹Н ЯМР

²Смесь диастереомеров соотношением 2.2 : 1.

Такая реакционная способность выбранного круга субстратов в целом коррелирует со стабильностью образующихся анионных интермедиатов, которую можно оценить по константам кислотности соответствующих анионов. Действительно, в ряду этилацетат– диэтилмалонат–этилцианоацетат–малонодинитрил (pK_a соответственно 30.3 [750], 16.4 [751], 13.1 [752], 11.1 [753]), наблюдается последовательное увеличение СН-кислотности. Кроме того, полученные результаты согласуются с параметрами электрофильности по Майру, которые по сути представляют собой логарифм константы скорости реакции данного вещества со некоторым стандартным нуклеофилом [754]. Эти параметры, приведённые в таблице 17, также свидетельствуют о высокой активности арилиденмалононитрильных производных.

В реакцию вступают производные **4**, содержащие в ароматическом кольце как донорные, так и акцепторные заместители, приводя во всех случаях к высоким выходам продуктов (**Таблица 18**). В случае субстрата, полученного из коричного альдегида, в котором возможна атака на любую из кратных связей, наблюдается лишь продукт атаки на ближнюю к акцепторным группам **5h**.

Обнаруженный процесс применим не только для получения трифторметильных производных. При вовлечении в процесс силанов с пентафторэтильной, пентафторфенильной и дихлорофторэтильной группой в тех же условиях почти количественно выделяются соответствующие продукты (**5i**,**j**,**k**).



на примере арилиденмалононитрилов была показана Таким образом, успешность предложенного нами подхода к осуществлению нуклеофильного трифторметилирования сопряженных кратных связей путем повышения электрофильности алкена совместным электронным эффектом двух акцепторных заместителей. Для расширения поля применимости данного подхода демонстрации синтетического И его потенциала, ΜЫ решили продемонстрировать его применимость на других типах акцепторных алкенов.

3.1.2. Нуклеофильное трифторметилирование нитроциннаматов

Один из рассмотренных нами вариантов – нитроалкены, содержащие карбометоксильную группу **6**. Субстраты такого типа получаются конденсацией Кневенагеля нитроуксусного эфира с альдегидами [755] или иминами [756] в присутствии водоотнимающих агентов (**Схема 269**).

Схема 269



Известно, что нитро-группа – сильный индуктивный и мезомерный акцептор, эффективно стабилизирующий карбанион. А ввиду того, что в реакцию вступало производное цианоацетата 2, можно ожидать, что нитроциннаматы 6 будут хорошо реагировать в тех же условиях. Кроме того, образующиеся после присоединения фторированные нитросоединения можно далее подвергать различным трансформациям. В частности, восстановление нитро-группы может приводить к аминам, содержащих в β -положении фторированный заместитель.

В качестве тестового субстрата для изучения трифторметилирования был выбран эфир нитрокоричной кислоты **6a**. Пробный эксперимент был поставлен в тех условиях, которые прежде использовались для динитрилов (**Таблица 19**, пример 1). Однако после кислой обработки и экстракции количественный ЯМР анализ со внутренним стандартом показал, что продукт образовался с умеренным выходом. Использование большего количества NaOAc, увеличение времени и температуры реакции не приводили к заметным улучшениям. Попытка

139

уменьшить количество осно́вного активатора до 10% привела к тому, что реакция не протекала совсем, что может свидетельствовать о том, что силан в данной смеси способен активироваться лишь ацетат-анионом, но не нитронат-анионом, образующимся на стадии нуклеофильного присоединения.

Таблиц	(a 19 Ph	CO₂Me	Me ₃ SiCF ₃ (1 <i>LB</i>	Ме ₃ SiCF ₃ (1.5 экв) <i>LB</i> затем HCI (водн.)		CF ₃ CO ₂ Me	
	(NO ₂	затем НСІ (D ₂	
No	LB	Экв.	Растворитель	T, ℃	Время, ч	Выход 7 а ^{<i>a</i>} , %	
1	NaOAc	1.5	ДМФ	50	3	(67) [‡]	
2	NaOAc	1.5	ДМФ	r.t.	18	(62)	
3	NaOAc	1.2	ДМФ	r.t.	3	67 – метод А	
4	NaOAc	0.1	ДМФ	50	3	(0)	
5	LiOAc	1.2	ДМФ	r.t.	16	(57)	
6	NaOBz	1.2	ДМФ	50	2	(50)	
7	NaOAc	1.5	MeCN	r.t.	18	(0)	
8	NBu ₄ OAc	1.25	ΤΓΦ	-20	0.3	(66)	
9	NBu ₄ OAc	1.25	ΤΓΦ	-50	1	$(8)^{\delta}$	
10	NBu ₄ OAc	1.1	ΤΓΦ	0	0.2	68	
11	NBu ₄ OAc	1.2	Толуол	-20	0.2	(72)	
12	NBu ₄ OAc	1.2	CH ₂ Cl ₂	-20	3	82 – метод В	

^{*a*} Во всех экспериментах **2а** получался в виде диастереомерной смеси 1 : 1.

⁶ Степень превращения **1а** составила 18%.

Дальнейшие попытки повысить эффективность процесса были связаны с понижением активности используемого в реакции основания: для этого были использованы LiOAc или NaOBz, но ни тот, ни другой активаторы не дали желаемого эффекта. В менее донорном растворителе – ацетонитриле – реакция не протекала вовсе. Чтобы проводить реакцию в менее полярных растворителях неоходимо было использовать растворимый в них источник ацетата, в качестве которого был взят Bu4NOAc. Использование этого хорошо растворимого активного активатора позволило снизить температуру реакции. Эксперимент показал, что реакция в TГФ при нулевой температуре проходит весьма быстро, но выход продукта при этом заметно не возрос и составил 68%. Однако дальнейшее понижение температуры до -20°C и использование ещё менее полярного растворителя (CH₂Cl₂) всё же возымело эффект, и в этих условиях продукт был выделен с выходом 82%. Найденные таким образом условия использовались в дальнейшем для реакций с другими ненасыщенными нитроэфирами (Таблица 20). Во всех случаях выходы оказались достаточно высокими, за исключением фурильного производного, продукт из которого был выделен с выходом 37%. При использовании силанов с перфторэтильной или пентафторфенильной группой процесс протекал заметно лучше, приводя

[‡] Здесь и далее указанные в таблицах значения выходов, заключённые в скобках, определены методом ЯМР 19 F с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта. Значения, не заключённые в скобки, соответствуют выходам выделенных продуктов.

к выходам близким к количественным даже несмотря на то, что использовался менее эффективный метод А.

Метод А: NaOAc (1.2 экв), ДМФ, r.t., 3 ч.



Метод Б : Bu ₄ NOAc (1.2 экв), CH ₂ Cl ₂ , –20°C, 3 ч.								
N⁰	Ar		dr 6	$R_{\rm F}$	Продукт	Метод	Выход,%	dr 7^a
1	4-MeOC ₆ H ₄	6b	1.1:1	CF ₃	7b	А	67	1:1
2					7b	Б	82	1:1
3	$4-ClC_6H_4$	6c	25:1	CF ₃	7c	Б	84	1.2 : 1
4	2-тиофенил	6d	1.3 : 1	CF ₃	7d	А	32	1.6 : 1
5					7d	Б	68	1:1.2
6	2-фурил	6e	1.2 : 1	CF ₃	7e	А	(<1)	
7					7e	Б	37	1.2 : 1
8	1-нафтил	6f	1.7:1	CF ₃	7f	Б	70	1:1
9	Ph	6a	1.6 : 1	C_2F_5	7g	А	88	1.4 : 1
10	Ph	6a	1.6 : 1	C_6F_5	7h	А	99	1.2 : 1

^{*а*} Соотношение определялось по ЯМР-спектру неочищенного продукта.

Отдельно стоит отметить, что все продукты образуются и выделяются в виде смеси диастереомеров, с соотношением от 1:1 до 1.6:1, причем это соотношение не зависит от изомерного состава исходного нитроциннамата. Например, в случае субстрата **6c**, в котором преобладал один из геометрических изомеров (соотношение 25:1), продукт представлял собой смесь изомеров с соотношением 1.2:1. Скорее всего это связано с тем, что соотношение диастереомеров в продукте определяется на стадии обработки реакционной смеси, в ходе которой происходит протонирование промежуточного нитронат-аниона. Различие в соотношении изомеров при использовании различных условий проведения процесса (таб. 20, №№4 и 5) можно объяснить тем, что в ходе выделения продукта может в различной степени происходить инверсия кислотного центра, приводя к термодинамическому соотношению диастреомеров. Однако подтверждающих это опытов не проводилось.

Получаемые фторированные нитроэфиры представляют интерес как предшественники αаминокислот. Реализация подобной трансформации была нами продемонстрирована на примере продукта 7а. Его гидрогенолиз, катализируемый палладием на угле при атмосферном давлении водорода в присутствии Вос₂О в качестве перехватчика свободного амина дал с высоким выходом защищённое производное аминокислоты 8 (Схема 270). Интересно отметить, что



диастереромерное соотношение в продукте восстановления отличается от такового в исходном соединении. Данное наблюдение так же свидетельствует об эпимеризации хирального центра в условиях восстановления.

3.1.3. Нуклеофильное трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума

Ещё один тип акцепторов Михаэля, сравнимый по реакционной способностью с арилиденденмалононитрилами и нитроциннаматами, – соответствующие производные кислоты Мельдрума **9** (Схема 271). Высокая стабильность образующегося аниона (для кислоты Мельдрума pK_a 7.3 [757]), а также сопоставимый параметр электрофильности по Майру (-9.15 [758]) позволяли ожидать, что такие алкены будут гладко вступать в реакцию по кратной связи без атаки на карбонильную группу.

Схема 271



В качестве тестового субстрата было выбрано легко синтезируемое производное **9a**, содерщее анизильный заместитель. Его реакция с Me₃SiCF₃ и ацетатом натрия в ДМФ потребовала для своего завершения повышенной температуры (50°C) и использования полуторного количества NaOAc. Более жесткие условия реакции, по-видимому, связаны с низкой растворимостью субстрата при комнатной температуре. Необходимость использования избытка основания свидетельствует о том, что образующийся анион, стабилизированный двумя сложноэфирными группами, не способен снова активировать силан, что замыкало бы каталитический цикл. Это подтверждается тем, что при проведении реакции с 20% ацетата, продукт образуется с выходом 17%.

Кислотная обработка реакционной смеси приводит к продукту **10a**, который может быть экстрагирован. Однако попытки очистить его путём колоночной хроматографии оказались неудачными. Это, возможно, связано с раскрытием диоксанового цикла и образованием соответствующей малоновой кислоты. Поэтому **10a** был подвергнут гидролизу в кислых условиях и повышенной температуре. При этом происходило разрушение цикла и декарбоксилирование одной из карбоксильных групп, что привело к карбоновой кислоте **11a**. Эта кислота была выделена в чистом виде при помощи последовательных экстракций в основных и кислых условиях.

Однако хроматографическая очистка **11а** также оказалась затруднительной ввиду значительного уширения фронта вещества на силикагеле. Поскольку степень чистоты кислоты, выделяемой из реакционной смеси, достаточно высока, было решено в дальнейшем её не

очищать, но сразу трансформировать её либо в сложный эфир путём этерификации, либо в спирт при помощи восстановления.

Этерификация кислоты **11а** проводилась под действием метилиодида и K_2CO_3 в ДМФ. При этом метиловый эфир **12а** после хроматографической очистки был выделен с выходом 88%, считая на исходный алкен (**Таблица 21**). Восстановление **11а** проводили при действии борана, генерируемого *in situ* из NaBH₄ и BF₃·OEt₂, что приводило к соответствующему фторированному спирту **13а** с общим выходом 90%.

трёхступенчатой трансформации Таким образом, В результате (сопряжённое присоединение — разрушение цикла — трансформация карбоновой кислоты) получаются полезные в синтетическом плане продукты. Варьирование арильного заместителя показало, что в большинстве случаев они выделяются с высокими выходами. Наименьший из них (66%) наблюдался в случае алкена, содержащего чувствительное к кислотной обработке фурановое кольцо. Арилиденовое производное с диметиламино-группой в бензольном кольце было трансформировано с соответствующий спирт, поскольку в выбранных нами условиях этерификации могла произойти кватернизация атома азота под действием метилиодида.





^{*а*}Реакция проводилась 5 часов при 70°С с 2 экв. Ме₃SiCF₃ и 2 экв. NaOAc.

Алкилиденовые производные кислоты Мельдрума вступают в реакцию заметно хуже. Так изопропилиденовое производное давало лишь к 62% нужного продукта, наряду с образованием заметного количества ненасыщенного эфира 14 (Схема 272). Это связано с возможностью отщепления смежного с кратной связью атома водорода присутствующим в среде основанием, в качестве которого может выступать ацетат натрия, трифторметильный анион или даже анион
продукта. Попытка вовлечения в процесс алкена, полученного конденсацией кислоты Мельдрума с циклогексаноном, в котором присутствуют четыре подвижных водородных атома, привела к получению продукта лишь в следовых количествах.





Трифторметилирование метокси-замещённого субстрата **9m** с последующими кислым гидролизом, декарбоксилированием и этерификацией привело к выделению β -гидроксиэфира **12m**. (Схема 273) Продукта с двумя CF₃-группами не наблюдалось даже несмотря на использование 2.5 эквивалентов кремниевого реагента. Эти факты указывают на отсутствие отщепления метокси-группы в условиях трифторметилирования, но на стадии кислого гидролиза происходит её замена на гидроксильную.





Разработанная нами последовательность трансформаций представляет собой удобный метод получения эфиров β-трифтометилзамещённых кислот из доступных субстратов. Этот метод использовался для получения соединений с полезными фармакологическими свойствами в других исследовательских коллективах. В частности, соединение **12m** было использовано в синтезе бефлоксатона [759] – обратимого ингибитора моноаминоксидазы А.

3.1.4. Нуклеофильное трифторметилирование и пентафторфенилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хиллмана

Чтобы направить нуклеофильную атаку на кратную связь, а не на карбонильную группу, был предложен ещё один тип субстратов, в котором увеличение реакционной способности кратной связи происходит как за счёт прямого сопряжения с акцепторной группой, так и за счёт индуктивного и аномерного влияния уходящей группы в аллильном положении. Оба этих эффекта сочетаются в соединениях 15. Субстраты такого типа – являются ацилированными аддуктами реакции Бейлиса-Хиллмана (Схема 274). Соответственно, они достаточно просто



синтезируются путём конденсации альдегидов с монозамещёнными акцепторными олефинами в присутствии нуклеофильного катализатора (ДАБЦО) с последующим ацилированием гидроксильной группы.

Формально процесс представляет собою замещение по типу $S_N 2'$, облегчённый благодаря стабилизации промежуточного аниона сопряженной акцепторной группой (Схема 274.2). Реакции этих производных с различными нуклеофилами хорошо известны [760]. Поэтому мы поставили перед собою задачу изучить их взаимодействие с эквивалентами фторированных анионов. В качестве их источника, как и в предыдущих случаях, предполагались соответствующие силильные производные, активируемые основаниями Льюиса. А поскольку в реакции выделяется активирующий силан ацетат-анион, для инициирования процесса будет необходимо использование каталитических количеств основного активатора.

В качестве модельных субстратов для изучения процесса трифторметилирования были взяты ацилированные аддукты Бейлиса-Хиллмана бензальдегида с акрилонитрилом (**16a**), метилвинилкетоном (**18a**) и метилакрилатом (**20a**). Как и в случае нитроциннаматов **6**, реакция этих субстратов с Me_3SiCF_3 проводилась при $-20^{\circ}C$ с использованием Bu_4NOAc , но в каталитическом количестве (**Схема 275**). В результате оказалось, что во всех трёх случаях реакция приводит к сложным смесям продуктов. Причём в случае нитрильного производного из реакционной смеси был в чистом виде выделен продукт искомой реакции **17** со средним выходом. Трифторметилирование кето-производного дало со средним выходом продукт атаки на C=O-связь кетона (**19**) в виде смеси диастереомеров соотношением 1.5:1. В случае субстрата из метилакрилата была выделена неразделяемая при помощи колоночной хроматографии эквимолярная смесь продуктов атаки на кратную связь (**21**) и на с карбометоксильную группу (**22**).

Схема 275



Для повышения селективности процесса было предложено смягчить нуклеофильную активность силана, путём введения к атому кремния дополнительных акцепторных групп. В таком случае увеличится стабильность образующийся пентакоординационного силиконата, что может привести к повышения селективности реакции. К сожалению, реагент Рупперта-Пракаша является единственным легкодоступным силаном, содержащим трифторметильную группу. Синтез иных силанов, например Me₂Si(CF₃)₂, сложен и трудно масштабируется. Поэтому мы решили изучить влияние акцепторных групп в реагенте на примере (пентафторфенил)-

силильных производных. Химия этих соединений как источников C₆F₅-анионов широко исследовалась в нашей группе в прежние годы [761].

В качестве тестового субстрата был выбран нитрил 16а, который вводили в реакцию с силанами, содержащее разное число C₆F₅-групп. В качестве реагента был выбран силан с тремя фторированными заместителями – MeSi(C₆F₅)₃. Выбор этого силана основан на том, что он нечувствителен ко влаге воздуха и легко может быть синтезирован из доступных C₆F₅Br и MeSiCl₃ [762]. Количество реагента рассчитывалось таким образом, чтобы обеспечить общий полуторный избыток C₆F₅-групп по отношению к субстрату. Это было основано на предположении, что все группы силана могут участвовать в процессе. Результаты оптимизации процесса изложены в таблице 22. Как видно из приведённых данных, на выход продукта благотворно сказывается уменьшение температуры (таб. 22, №1-3). Проведение реакции в менее донорном растворителе (в данном случае – в ацетонитриле) с использованием растворимого в нём Bu₄NOAc даёт наилучший выход продукта. Использование силанов с меньшим количеством пентафторфенильных заместителей отрицательно сказывается на выходе продукта. Так, в случае Me₂Si(C_6F_5)₂ выход составил 40%, а в случае Me₃Si C_6F_5 – всего лишь 14%. Это подтверждает наше предположение о влиянии стабильности силиконатов на результат реакции. В то же время, в случае (C_6F_5)₃SiF, который образует наиболее устойчивые комплексы с основаниями Льюиса [763], реакция совсем не протекала даже при комнатной температуре.

1 аолица 22		Ph	СN Силан Инициатор (кат.	<u>→</u> Ph		F ₅	
		C	DAc 16a	23a			
N⁰	Силан	Экв.	Инициатор (экв.)	Раств.	T, ℃	Время, ч.	Выход, %
1	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	NaOAc (0.1)	ДМФ	20	2	(36)
2	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	NaOAc (0.1)	ДМФ	0	3	(52)
3	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	NaOAc (0.1)	ДМФ	-20	18	(72)
4	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	Bu ₄ NOAc (0.02)	ДМФ	0	18	(56)
5	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	0	18	(63)
6	MeSi(C ₆ F ₅) ₃	0.5	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	-20	18	82
7	$Me_2Si(C_6F_5)_2$	0.75	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	0	18	(40)
8	Me ₃ SiC ₆ F ₅	1.5	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	0	18	(14)
9	$FSi(C_6F_5)_3$	0.5	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	20	18	Нет р-ции
10	(EtO) ₃ SiC ₆ F ₅	1.5	Bu ₄ NOAc (0.05)	MeCN	0	18	(73)

-

22

~N

Общность найденных нами условий процесса замещения была продемонстрирована на нескольких субстратах (**Таблица 23**), содержащих как ароматический, так и алифатический заместитель. Во всех случаях нужные продукты выделялись с высокими выходами преимущественно в виде Z-изомера. Его преобладание, по нашему мнению, обусловлено его большей термодинамической стабильностью, поскольку в Z-изомере слабее проявляется 1,3-аллильное напряжение между заместителем R и метиленовой группой. Определение конфигурации кратной связи было сделано на основании двумерных NOESY-спектров для

2а,b,d-f, а для продуктов **2с,g** была предположена по аналогии, основываясь на положении сигналов изомеров в ПМР-спектре.

Табли	ица 23 С R OAc	$ \begin{array}{c} MeSi(C_{6}F_{5}) \\ & Bu_{4}NOA \\ 16 & MeCN, \end{array} $	₃ (0.5 экв) Ас (5%) –20°С	R_{1} C_{6} C_{6} C_{6} C_{5} C_{5}	
N⁰	R	Время, ч.	23	Выход 23,%	Z: E
1	Ph	18	23a	82	94 : 6
2^a	$4-MeOC_6H_4$	6	23b	80	93:7
3	$4-NO_2C_6H_4$	3	23c	93	>99:1
4	1-нафтил	72	23d	85	>99:1
5	2-фурил	72	23e	81	91:9
6 ^{<i>a</i>}	Et	18	23f	71	96:4
7^a	Циклогексил	20	23g	77	86:14

^{*а*}Реакция проводилась при 0 °С.

В целях расширения сферы применения реакции, далее мы попытались провести аналогичный процесс аллильного замещения в ацетатах, содержащих иные акцепторные группы. Оказалось, что реакция метилового эфира **18a** в условиях, которые были оптимальны для нитрилов, прошла чуть более, чем наполовину, при этом выход продукта не превысил 20% (**таб. 24**, №1). Аналогичная ситуация наблюдалась и при комнатной температуре. Для увеличения конверсии была предпринята успешная попытка проводить реакцию с более активными силанами, содержащими меньшее количество пентафторфенильных групп. Наибольший выход был получен при использовании Me₃SiC₆F₅ в ДМФ при -20°C (таб. 24, пример 7).

CO₂Me

CO₂Me

I аблица 2	4	ľ
------------	---	---

	,	AcO	-	Силан	<u>→</u> <i>§</i>	C ₆ F ₅		
			^{Þh} 18a	Bu ₄ noAc (Ph	24a		
No	Силан	Экв.	Раств.	T, °C	Время, ч.	Конверс, %	Выход, %	E:Z
1	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	MeCN	-20	18	54	(<20) ^a	
2	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	MeCN	20	24	41	(27)	85:15
3	$MeSi(C_6F_5)_3$	0.5	ДМФ	20	18	52	(25)	89:11
4	$Me_2Si(C_6F_5)_2$	0.75	ДМФ	-20	18	76	(58)	89:11
5	$Me_2Si(C_6F_5)_2$	0.75	ДМФ	-20→0	18	100	(55)	88:12
6	Me ₃ SiC ₆ F ₅	1.5	ДМФ	-20→0	18	100	(73)	89:11
7	Me ₃ SiC ₆ F ₅	1.5	ДМФ	-20	18	100	83	87:13

^{*a*}Сложная смесь с содержанием продукта не более 20%.

В этих же условиях была проведена реакция с другими субстратами с карбометоксигруппой (**Таблица 25**). Во всех случаях продукты выделялись с высокими выходами, однако, в отличие от нитрильных производных, преимущественно образовывались *E*-изомеры, в которых заместитель R находится в транс-положении по отношении к более объёмной карбоксиметильной группе. Определение конфигурации кратной связи было сделано на основании двумерных NOESY-спектров для **24а,f**, а для продуктов **24b-е** была предположена, на основании слабопольного сдвига протона при кратной связи в *E*-изомере ($\delta \approx 7.8$ м.д.) по отношеню к *Z*-изомеру ($\delta \approx 6.7$ м.д.).

Tað	блица 25 А	CO ₂ Me	Me₃SiC ₆ F₅ (1.4 Bu₄NOAc (4 ДМФ, -20 ⁶	5 экв) 5%) °C R	O₂Me ∕_C ₆ F₅ 24	
N⁰	R	Субстрат	Время, ч.	Продукт	Выход,%	E:Z
1	Ph	18 a	18	24a	83	87:13
2	$4-NO_2C_6H_4$	18b	4	24b	85	94:6
3	4-MeOC ₆ H ₄	18c	18	24c	91	88:12
4	2-пиридил	18d	3	24d	70	>99:1
5	2-тиофенил	18e	18	24e	80	82:18
6	Et	18f	20	24f	86	81:19

Субстраты 20, содержащие кето-группу, тоже легко вступают в реакцию с $Me_3SiC_6F_5$, (Таблица 26, №3) однако в реакционной смеси обнаруживаются неидентифицируемые примеси. Поскольку непредельные кетоны должны обладать более высокой электрофильностью, чем соответствующие эфиры, было решено провести из реакцию с более мягкими реагентами. В данном случае оптимальным силаном оказался $Me_2Si(C_6F_5)_2$, выход с которым составил 88%.

Таб	блица 26	∽ ⊨o			0			
	AcO		Силан		.CcFr			
		Ý.	Bu ₄ NOAc (5%	6) ş				
		Ph 20		Ph	25			
N⁰	Силан (экв)	Раство-	Τ,	Время,	Конвер	Выход,	E:Z	
		ритель	°C	Ч.	сия, %	%		
1	$MeSi(C_6F_5)_3(0.5)$	MeCN	-20→0	18	100	61	>99:1	
2	$MeSi(C_6F_5)_3(0.5)$	ДМФ	-20	72	87	62	>99:1	
3	$Me_{3}SiC_{6}F_{5}(1.5)$	ДМФ	-20	8	100	$(80)^{a}$	>99:1	
4	$Me_2Si(C_6F_5)_2(0.75)$	ДМФ	-20	18	100	88	>99:1	

^аНаблюдалось образование малых количеств неидентифицируемых примесей

В реакцию также были введены соединение с пара-нитрофенильным заместителем (20b) и с алифатической цепью (20c) (Схема 276). Во обоих случаях продукты получались с высокими выходами и исключительно в виде *Z*-изомеров, что было установлено на основании двумерных NOESY-спектров.

Схема 276



Подводя итог, необходимо отметить, что для всех типов субстратов (нитрилы, сложные эфиры и кетоны) были подобраны условия, в которых продукты получаются с высокими выходами, однако в зависимости от субстрата для достижения этой цели необходимо использовать силаны, содержащие различное число акцепторных пентафторфенильных заместителей. Причина этого не до конца ясна, однако скорее всего связана с различной кремниевых активностью пентакоординационных интермедиатов, которые являются источниками пентафторфенильных анионов в этом процессе. Также непонятна причина различия между Me₃SiCF₃ и Me₃SiC₆F₅ в реакции с насыщенным эфиром **18a**, в которой эти силаны дают продукт с выходом 15 и 83% соответственно. Возможно, такое различие связано с тем, что в случае Me₃SiCF₃ реагирующей частицей является свободный трифторметильный анион, а в случае Me₃SiC₆F₅ – пентакоординационный кремниевый комплекс.

3.2. Дифторкарбен как предшественник 1,1-дифторированных С-нуклеофилов.

Две основные проблемы, сужающие область применения нуклеофильного фторалкилирования, – это нестабильность фторированных анионов и узость круга соединений, выступающих в качестве их эквивалентов. Если реагенты для введения трифторметильной, пентафторфенильной и перфторалкильных групп вполне доступны, то в случае частично фторированных групп всё их разнообразие ограничивается лишь несколькими синтетическими эквивалентами CHF₂-аниона и стабилизированных анионов типа EWG-CF₂⁻. Возможный вариант получения различных фторсодерфащих нуклеофилов основан на использовании дифторкарбена в качестве электрофильной частицы (Схема 277). О реакциях такого типа говорилось в литературном обзоре в разделе 2.1.3.26.

Схема 277

$$\begin{array}{c} F \\ \searrow \\ F \end{array} \xrightarrow{Nu} \xrightarrow{Ru} \xrightarrow{F} \\ F \end{array} \xrightarrow{F} Nu \xrightarrow{E^+} \xrightarrow{E} \\ F \\ F \end{array} \xrightarrow{F} F$$

Синтетическое воплощение подобного трёхкомпонентного сочетания ДФК с различными парами **Nu/E** может являться удобным методом получения органических соединений с дифторметиленовым звеном.

Последовательность преващений, указанная на схеме, представляет собою соединение двух компонент через CF₂-звено. Она может рассматриваться как новая удобная перспективная синтетическая стратегия получения гем-дифторированных структур [764]. Из-за того, что CF₂-фрагмент изостеричен карбонильной группе или атому кислорода простого эфира во взаимодействиях с ферментами [765,766], синтез этих соединений может быть важен для получения веществ с полезными фармакологическими свойствами и их аналогов.

К моменту начала наших исследоване ДФК как строительного блока для сшивки нуслеофила и электрофила были известны, однако трансформации не отличались богатством выбора реагирующих компонент, осуществлялись в несколько стадий, а во многих случаях изза нестабильности промежуточных интермедиатов Nu- CF_2^- не было возможности их перехвата на произвольный электрофил. В данном разделе будут приведены результаты наших исследований, которые значительно расширили эту методологию и позволили на её основе синтезировать разнообразные соединения, имеющие в своей структуре дифторметиленовое звено.

Как отмечалось в литературном обзоре (см. сх. 79, стр. 47), наиболее часто реакции нуклеофилов с ДФК используются для получения дифторметилированных производных Nu-CHF₂. В тех случаях, когда в этом продукте атом водорода имеет достаточную кислотность, он депротонируется. Полученный при этом фторированный анион может вводиться в сочетание с электрофилами. Такая возможность была продемонстрирована на сульфонах (**Схема 278**.1) [32] и фосфонатах (Схема 278.2) [239]. Однако для реализации процесса в первом случае необходима дополнительная стадия окисления сульфида. Синтетическая ценность получаемых дифторметиленовых соединений PhSOCF₂-E и (EtO)₂POCF₂-E заключается в возможности удаления гетероатомной группы при действии оснований Льюиса, что приводит к аниону типа E-CF₂⁻, который можно использовать в дальнейших трансформациях. Стратегически такой подход позволяет сшивать две электрофильные компоненты через CF₂-звено [238].

Схема 278



Схожий по химизу процесс – реакция трифенилфосфина с ДФК, в результате которой обратимо образуется нуклеофильный дифторфосфоран **26** (Схема 278.3). Формально он является синтетическим эквивалентом CF₂-дианиона. Преимущество этого интермедиата над дифторметильными сульфонами и фосфонатами в том, что для его реакции с электрофилами не требуется дополнительных стадий выделения реагента и его депротонирования.

3.2.1. Дифторметиленфосфоран как нуклеофил

Несмотря на то, что дифторфосфоран **26** является сильным нуклеофилом, область его применения, ограничивается лишь реакцией Виттига. Она происходит при нагревании смеси карбонильного соединения, трифенилфосфина и предшественника дифторкарбена, в качестве которого могут использоваться соли галодифторуксусных кислот [767], Me₃SiCF₂X (X=Cl, Br) [768], HCF₂Cl [769], CH₂Br₂ в присутствии металлического цинка [770], система Hg(CF₃)₂/NaI [771] или FSO₂CF₂CO₂Me/KI [772]. Мы поставили задачу не только расширить круг реагирующих электрофилов (Схема **279**), но и найти новые синтетические приложения дифторфосфониевых солей **27**, которые в случае их одноэлектронного восстановления могут служить синтетическими эквивалентами как 1,1-дифторированного радикала [773], а при активации основаниями Льюиса – дифторированного аниона [774]. Обе эти частицы могут далее участвовать в полезных синтетических превращениях.

Схема 279



3.2.1.1. Генерация дифторфосфорана из Ph₃PCF₂CO₂ и его реакция с акцепторными олефинами.

В первом разделе диссертации был рассмотрен достаточно широкий класс реакций акцепторных олефинов со фторосодержащими карбанионами, в качестве эквивалентов которых выступали фторалкильные силильные производные. Для нас было вполне логично начать изучение нуклеофильные свойств фосфорана **26** именно в реакциях присоединения по Михаэлю, тем более, что подобных процессов в литературе описано не было.

Для начала исследований в этой области необходимо было найти наиболее подходящий способ получения нестабильного дифторфосфорана. Среди множества вариантов был выбран современный и наиболее удобный в препаративном плане метод, представляющий собою термическое разложение дифторметиленового фосфобетаина **28** (Схема **280**), который может быть легко в синтезирован в больших количествах из трифенилфосфина и BrCF₂CO₂K по модифицированной нами литературной процедуре [775].



Другая проблема, которую было необходимо обойти – трудность выделения и очистки фосфониевых солей типа **27**. В качестве их трансформации, приводящей к незаряженным и удобно выделяемым продуктам было предложено протодефосфорилирование в основных условиях. Известно, что наличие акцепторных заместителей в фосфониевых солях благоприятно сказывается на скорости гидролиза связи С-Р [776]. На основании этого было предположено, что соли **27**, в водных основных средах будут давать соответствующие соединения с дифторметиленовой группой.

Руководствуясь вышеизложенными соображениями, фосфобетаин **28** был введён в реакцию с акцепторными олефинами (**Таблица 27**). В ходе нагревания реагентов в течение 45 минут при 50°С происходило постепенное ратворение **28**, сопровождаемое выделением газа. Далее реакционная смесь обрабатывалась двойным избытком водного КОН. Далее проводилась обычная экстракционная обработка и упаривание. Результаты этих опытов в целом аналогичны тем, что наблюдались в случае трифторметилирования смесью Me₃SiCF₃/NaOAc.



Бензилиденмалонат не дал заметных количеств продукта, алкен на основе цианоуксусного эфира дал смесь диастереомерных продуктов с общим выходом 66%, а в случае алкена с двумя циано-группами чистый продукт был выделен с выходом 76%.

Таким образом было показано, что фосфобетаин **28** может являться удобным реагентом для присоединения дифторметильной группы к электрофильному центру субстрата. Мы решили расширить область применения этого процесса на арилиденовые производные кислоты Мельдрума. Эту реакцию опробовали на производном анисового альдегида **9a** (**Схема 281**). Его взаимодействие с $Ph_3PCF_2CO_2$ происходит в ДМФ в течение часа при 60°С, сопровождаясь растворением обоих реагирующих компонент и испусканием газа. Однако после этого из реакционного раствора выпадает большое количество кристаллического осадка. Он был выделен, и его характеризация методами ЯМР, МСВР и РСА (**Рисунок 4**) однозначно идентифицировала его как цвиттер-ионный аддукт дифторфосфорана и исходного алкена **30**.



Полученная в реакции суспензия аддукта **30** была подвергнута термическому гидролизу в присутствии 10 экв. воды, что привело к дифторметилзамещённой карбоновой кислоте **31**. Примечательно, что в данном случае гидролиз проходит в нейтральных условиях и приводит не только к расщеплению связи С-Р, но и к ракрытию диоксандионового цикла с последующим декарбоксилированием. Чтобы получить удобный для выделения и очистки продукт, карбоновая кислота **31** была далее подвергнута этерификации при действием смеси MeI/K₂CO₃ в ДМФ. В итоге β-дифторметилзамещённый сложный эфир **32a** был выделен в чистом виде с общим выходом 90%, считая на исходный алкен **9a**.

В реакцию с фосфобетаином 28 была вовлечена серия акцепторных олефинов 9 (Таблица 28). Промежуточные аддукты подвергались протодефосфорилированию, а получаемые при этом кислоты далее этерифицировались, используя MeI или BnBr. Последний применялся в тех случаях, когда из-за летучести метилового эфира возникали опасения уменьшения выхода на стадии выделения и хроматографической очистки. В некоторых случаях (33d,h) была показана

восстановления карбоновой кислоты 31 смесью NaBH₄/BF₃·OEt₂ возможность ЛО фторированных спиртов. Обе модификации дают хорошие выходы продуктов в случае арилиденовых производных, имеющих как донорные, так и акцепторные заместители в ароматическом кольце. Лишь продукт 32е с метокси-группой в орто-положении образовывался с пониженным выходом (54%), что, предположительно, связано сниженной пространственной доступностью реакционного центра в субстрате. Важным достоинством метода является возможность вовлечения алкилиденовых субстратов, содержащих не только один (продукт 32j,75%), но и два (продукт 32k, 71%) кислых протона, смежных с кратной связью субстрата. Такой результат может быть связан с тем, что дифторфосфоран является менее основным, чем СF₃-анион. Кроме того, он является нейтральным, что делает менее эффективным его взаимодействие с неполярными С-Н-связями. К сожалению, вовлечь в данный процесс продукты конденсации Кневенагеля кислоты Мельдрума с кетонами не удалось.

Таблица 28



^аНа стадии протодефосфорилирования использовался водный КОН при 60°С.

 6 В реакции с Ph₃PCF₂CO₂ использовали MeCN как растворитель.

^еИспользовали 2 экв. Ph₃PCF₂CO₂.

3.2.1.2. Реакции Ph₃PCF₂CO₂ с азометиновыми и карбонильными соединениями

Процессы дифторметилирования при помощи Ph₃PCF₂CO₂ были нами также распространены на элекрофилы, содержащие кратную связь углерод-гетероатом (**Таблица 29**). Например, такие азометиновые электрофилы, как *N*-тозилимин **34a**, иминиевый катион **34b** и дифторборильный комплекс гидразона **34c** [111] с высокими выходами дают продукты дифторметилирования **35a,b,c** (соответственно примеры №1-3 в таб. 29) Течение реакции легко

детектируется как по выделению газа, так и по растворению реагента. Причём в зависимости от электрофила процесс может протекать при разных температурах. Быстрее всего он начинается с иминиевым катионом – при 45°C, когда как с тозилимином заметное протекание реакции фиксируется лишь при 55°С

Таблица 29		х IJ —	a) Ph ₃ F	PCF ₂ CO ₂	× ⊾ ×	F		
		R	б) Н ₂ О, І	КОН или ŀ	(F ^ F			
№ Субстрат	Ph ₃ PCF ₂ CC Экв.	D ₂ Me ₃ Si Экв	Cl T, °C	Время, мин	Гидролиз	Продукт		Выход, %
N ^{Ts} 1 Ph 34a	1.33	1.5	55	45	KF	HN ^{Ts} Ph F F	35a	84
$\begin{array}{c} Me_{+},Bn \\ 2^{a} \qquad \qquad$	1.2 b	_	45	45	КОН	Me _N Bn An F F	35b	71
$\begin{array}{c} & \overset{Ph}{}_{3} & \overset{Ph}{}_{2} \overset{Ph}{}_{N} & \overset{Ph}{}_{N} \\ & \overset{Ph}{}_{1} & \overset{Ph}{}_{3} & \overset{Ph}{}_{3} \end{array}$	1.2 c	_	50	45	КОН	O Ph HN NH Ph F F	35c	93
	1.2 34d	1.33	50	90	KF	OH F	35d	95
5 ^σ Ph 3	1.33 4e	1.5	55	90	KF F		35e	90

^{*а*}Иминиевый катион был приготовлен in situ из имина и MeI

⁶Реакция проводилась в дихлорэтане.

Когда *п*-хлорбензальдегид был обработан Ph₃PCF₂CO₂ при 50°C, в конечной смеси обнаруживался лишь продукт реакции Виттига (по данным ¹⁹F ЯМР). Однако, когда та же реакция была проведена в присутствии небольшого избытка Me₃SiCl, после стадии гидролиза под действием фторида калия (необходим для снятия силильной группы с кислорода) дифторметилированный продукт 35d был выделен с выходом 95%. При этом побочное образование дифторалкена не наблюдалось совсем. Процесс дифториметилирования также можно провести на енолизуемом альдегиде (в нашем случае использовали 3-фенилпропаналь). Для достижения большего выхода и подавления енолизации вместо ДМФ в качестве растворителя был взят 1,2-дихлорэтан, не способный взаимодействовать с ОН-группой енола. С учётом этой модификации продукт дифторметилирования 35е был получен с выходом 90%. К сожалению, попытка получить в таких же условиях продукт из ацетофенона оказалась неудачной: продукт образовывался в незначительных количествах.

Наблюдаемый эффект от добавления хлорсилана в реакции бетаина 28 с альдегидами указывает на то, что цвиттер-ионный интермедиат, образующийся в реакции фосфорана 26 с

155

альдегидом, обладает достаточной устойчивостью и медленно распадается до дифторалкена (Схема 282). Вместо этого в условиях процесса быстро происходит его силилирование, приводящее к соли 36-Cl.





Но несмотря на то, что процесс образования **36-Cl** проходит чисто и с высоким выходом, он является обратимым, так как при более высоких температурах (>55°C) или при длительной выдержке реакции при 50°C происходит постепенное образование дифторалкена. Соль **36-Cl** была охарактеризована спектрально. Замена аниона с хлорида на иодид при действии MeI позволила увеличить её гидролитическую стабильность и вырастить кристаллы, для которых были получены данные PCA (**Рисунок 5**).



Структура соли 36-І



Хотя фосфобетаин может быть легко получен в чистом виде, процесс дифторметилирования с его участием может быть проведён непосредственно из его предшественников: PPh₃ и BrCF₂CO₂K. Такая синтетическая процедура была осуществлена нами на примере тозилимина (**Схема 283**), который после реакции с этими реагентами и последующего гидролиза дал продукт присоединения **35а** с хорошим выходом.



3.2.2. Генерация дифторфосфорана в смеси PPh₃ и Me₃SiCF₂Br и его реакции.

3.2.2.1. Особенности генерации фосфорана. Синтез Me₃SiCF₂Br

В предыдущей части были рассмотрены реакции, в которых фосфоран Ph₃P=CF₂ (26) образовывался по реакции декарбоксилирования Ph₃PCF₂CO₂. Альтернативно этот интермедиат может возникать непосредственно в реакции трифенилфосфина и дифторкарбена,

образующегося при термическом разложении $BrCF_2CO_2K$ (см. сх. 283). Однако можно использовать и другие методы генерации ДФК. Один из таких методов, разработанный в последние годы, – взаимодействие силанов типа Me_3SiCF_2X (где X – Cl [777] или Br [778]) с соответствующим галогенид-анионом при повышенной температуре. Эти условия использовались для дифторциклопропанирования алкенов. Предполагается, что образование карбена происходит путём образования гиперкоординированного кремниевого комплекса, который далее испускает галодифторметильный анион. Последний же претерпевает скорое α -элиминирование галогенида (Схема 284).

Схема 284



Особенностью и важным преимуществом данного метода является его обратимость, то есть нестабильный сам по себе ДФК в этих условиях существует в низкой равновесной концентрации. Это свойство позволяет эффективно проводить его реакции даже с малоактивными субстратами. Об обратимости процесса свидетельствует низкая скорость разложения силана в реакционной смеси при отсутствии перехватчиков дифторкарбена по сравнению со скоростью реакции циклопропанирования, проводимой в тех же условиях.

При наличии в смеси Me₃SiCF₂X и X⁻ трифенилфосфина, он будет вступать в реакцию с ДФК, обратимо образуя фосфоран. Данный метод генерации фосфорана был единожды освещён в литературе [768], однако его использование ограничилось лишь реакцией Виттига. Мы же смогли расширить потенциал этого метода генерации дифторфосфорана, используя то преимущество, что наряду с самим фосфораном равновесно образуется также силилирующий реагент (*LB*–SiMe₃), способный нейтрализовывать цвиттер-ионные интермедиаты, образующиеся на стадии образования C-C-связи.

На пути практической реализации такого метода генерации дифторфосфорана стояло две проблемы. Первая – труднодоступность используемых силильных производных Me₃SiCF₂Cl и Me₃SiCF₂Br. Последний из этих силанов более интересен по причине своей большей активности. В литературе известны два метода его синтеза: замена фтора на бром в Me₃SiCF₃ при действии BBr₃ [779], и более древний метод из CF₂Br₂ [780]. Однако оба эти метода

показались нам неэффективными и трудно масштабируемыми. Поэтому мы разработали иной подход, основанный на радикальном бромировании Me_3SiCF_2H (полученного восстановлением Me_3SiCF_3 боргидридом натрия [293], см сх. 82.4, стр. 49) молекулярным бромом, генерируемым из KBr и H_2O_2 в кислых условиях (Схема 285) [781]. Преимущество использования перекиси водорода заключается в том, что весь бром, введённый в процесс в виде KBr оказывается в конечном силане. Данный метод более экономичный, не требует иных растворителей, кроме воды, и легко масштабируется.

Схема 285

Me₃Si-CF₃
$$\xrightarrow{\text{NaBH}_4}$$
 Me₃Si \xrightarrow{F} $\xrightarrow{KBr, H_2SO_4}$ Me₃Si \xrightarrow{Br} 80% до 300 грамм

Вторая проблема реализации метода – необходимость повышения температуры реакции, чтобы активация силана галогенидами имела место. Это затруднение было задумано обойти путём использования нейтральных оснований Льюиса, имеющих высокое сродство к атому кремния, которых были выбраны наиболее сильные: DMPU (1.3 среди диметилпропиленмочевина) и ГМФТА [782]. Пример подобной активации известен: трифторметилирование альдегидов под действием Me₃SiCF₃ гладко происходит при комнатной температуре, если в качестве растворителя используется ДМСО [783]. Активация силанов донорными растворителями принципиально не должна менять процессов и равновесий, приведённых на схеме 284, за исключением того, что некоторые соединения из ионных станут нейтральными, и наоборот.

3.2.2.2. Реакция смеси Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU с арилкетонами

Учтя все вышеизложенные соображения, был проведён эксперимент, в котором 4бромацетофенон смешали с Me_3SiCF_2Br , трифенилфосфином и DMPU в ацетонитриле. Оказалось, что в течение часа происходит чистое образование продукта сочетания **34a** с выходом 85%, по данным ЯМР ¹⁹F.

Схема 286



Уменьшение количества DMPU до 0.2 экв приводит к снижению выхода **38a** до 8%, а без DMPU процесс не происходит вовсе. Более активный ГМФТА показал аналогичное влияние на ход реакции, но ввиду токсичности этого соединения дальнейшие исследования проводились с DMPU.

В процесс, приведённый на схеме 286, была вовлечена серия различных кетонов. Образующиеся из них ионные аддукты **38**, были далее подвергнуты протодефосфорилированию в присутстии водной щёлочи, и образующиеся при этом продукты дифторметилирования далее выделялись в индивидуальном состоянии (**Таблица 30**). В случае метиларилкетоков процесс образования **38** весьма скор и завершается в течение часа, а конечные продукты выделяются с выходами не меньше 80%. Лишь с метокси-замещённый кетоном потребовалось 16 часов для достижения высокого выхода продукта. Этиларилкетоны показали не столь хорошие результаты (54% 35і и 67% 35ј): помимо того, что реакция с ними протекала медленнее, в реакционных смесях обнаруживалось значительное количество силиленолятов. Они образуются карбонильной группы силилирующим путём силилирования реагентом, равновесно присутствующим в смеси, при этом дифторфосфоран является основанием, необходимым для этого процесса. Реакция с менее активным субстратом – 4-бромбензофеноном также протекала медленно, но привела к дифторметилированному спирту 35k с выходом 86%. Столь хороший результат говорит о том, что стерический фактор и пониженная активность субстрата лишь замедляют процесс, но при отсутствии побочного силилирования всё равно можно достичь высокого выхода продукта.

Таблица 30



^{*a*}Стадия взаимодействия с фосфораном длилась 16 часов. ^{*б*}Стадия взаимодействия с фосфораном длилась 2 часа.

В случае 2-деканона реакция оказалась неприменимой, поскольку выход продукта в реакционной смеси не превысил 10%. Попытка провести реакцию с β-тетралоном привела к исключительному образовыванию силиленолята этого легко енолизуемого кетона.

Синтетическое использование ионных аддуктов **38** не ограничивается лишь процессом протодефосфорилирования. На одном примере была показана возможность проведения иных трансформаций с их участием. Мы ввели соль **38а** в реакцию сочетания с силиленолятом *n*-метоксиацетофенона (**Схема 287**), протекающую под действием видимого света в присутствии комплекса *fac*-Ir(ppy)₃ как фотокатализатора. Данный процесс аналогичен тому, что рассматривался в литературном обзоре (схемы 163 и 164, стр. 83) и ранее был исследован нами на фосфониевых солях типа **36** [784]. Его механизм в целом подобен тому, что имеет место в случае иоддифторметильных производных (см. раздел 3.3.4.1., стр. 220). Он происходит путём

одноэлектронного восстановления фосфониевой соли фотовозбуждённым катализатором, что приводит к разрыву связи С-Р и образованию фторированного радикала [774], который далее присоединяется ко кратной связи енолята. Последующее окисление получившегося радикала даёт целевой продукт **36** наряду с побочным Me₃SiBr, который перехватывается окисью пропилена.

Схема 287



Стоит обратить внимание, что все трансформации, начиная с исходного кетона, протекают в одном реакционном сосуде при последовательном добавлении реагентов. При этом достигается последовательное создание двух С-С-связей, и конечный продукт выделяется с высоким выходом.

3.2.2.3. Реакция смеси Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU с хлорангидридами карбоновых кислот

Генерируемый в системе Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU дифторметиленфосфоран был также введён нами в реакцию с хлорангидридами карбоновых кислот. Немногочисленные имеющиеся примеры участия этих соединений в реакциях нуклеофильного фторалкилирования были приведены в литературном обзоре (схемы 24 и 25, стр. 17). Эти реакции могут давать как продукты замещения галогена, так и продукты двойного присоединения, однако изучались они лишь на трифторметилирующих реагентах. Использование дифторфосфорана позволит получать продукты дифторметилирования.

В качестве пробного субстрата для наших исследований был взят хлорангидрид анисовой кислоты, который генерировался *in situ* при действии оксалилхлорида на карбоновую кислоту в присутствии каталитических количеств ДМФ. Ожидалось, что под действием смеси реагентов, генерирующей один эквивалент дифторметиленфосфорана будет образовываться только продукт замещения хлорида 42, но оказалось, что 42 в условиях реакции частично присоединяет молекулу фосфорана, приводя к дикатиону 43 (Схема 288). В итоге смесь 42 и 43, по данным спектра ¹⁹F ЯМР реакционной смеси, получается с соотношением 1:1.4. Это говорит о сопоставимой активности хлорангидрида и фосфорниевой соли 37 в реакции с фосфораном. Вследствие этого при использовании большего избытка силана и фосфина продукт двойного присоединения становится единственным. При добавлении к нему пиридина и воды с последующим нагреванием при 80° С в течение 1.5 часов происходит расщепление Si-O и двух C-P связей, что приводит к тетрафторированному третичному спирту 44 с выходом 92%, считая на исходную анисовую кислоту.



Таким образом, исходя из кислоты, в одном реакционном сосуде можно промести формальное присоединение двух дифторметильных групп с получением третичного спирта. Данное превращение было распространено на серию карбоновых кислот (**Таблица 31**). Полученные результаты показали, что из ароматических кислот продукты **44** получаются с высокими выходами независимо от электронного эффекта заместителя в кольце. Однако наличие ортозаместителя снижает выход, что может быть связано со стерическими причинами, так как фрагмент -CF₂PPh₃ достаточно объёмен. Таким же образом можно объяснить средний выход продукта из α -метилкоричной кислоты.

Таблица 31



Сильное влияние стерических факторов на процесс присоединения Ph_3PCF_2 к хлорангидридам подтверждается тем, что из карбоновых кислот с тризамещённым α -атомом углерода, следуя общей процедуре, фторированные третичные спирты **44** получить не удалось.

Вместо этого в реакционных смесях наблюдалось образование продукта замещения 42, а после стадии гидролиза из реакционной смеси с высокими выходами выделялись дифторкетоны 45 (Таблица 32).

Таблица 32



Оказалось, что при повышенной температуре образование дикатионов типа **43** является обратимым. Поэтому в присутствии нуклеофильных добавок (ДМФ) и нагревании они разлагаются, снова образуя монокатионный продукт замещения хлорида **42**. В результате этого оказалось возможными провести *one-pot* синтез дифторкетонов не только из стерическизагруженных кислот, но и из обычных ароматических, что было проиллюстрировано тремя примерами (**Таблица 33**).

Таблица 33



Особая ситуация имела место в случае присоединения Ph_3PCF_2 к хлорангидриду фенилуксусной кислоты (Схема 289). Этот субстрат более других подвержен енолизации и при действии $Ph_3P=CF_2$ депротонируется, приводя к кетену. В присутствии большого избытка реагентов кетен взаимодействует со второй молекулой фосфорана, образуя после силилирования атома кислорода соль 42g, которая была зафиксирована в спектре ¹⁹F ЯМР. Её

Схема 289



обработка водой и пиридином вызывала гидролиз силилового эфира и связи С-Р, что дало продукт дифторметилирования **45g**.

Помимо хлорангидридов, стандартные условия, в которых проводился синтез третичных спиртов **39**, были опробованы нами на фталевом ангидгиде (**Схема 290**). В этом случае реакция протекала заметно более медленно. После гидролиза, который сопровождался этерификацией, из реакционной смеси был выделен фторированный лактон **44**р.

Схема 290



3.2.2.4. Реакция смеси Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU с нитроалкенами

О принципиальной осуществимости присоединения к нитроалкенам говорит их параметр электрофильности по Майру, который для нитростирола составляет -13.85 [785], что заметно выше, чем у бензальдегида (-19.52 [214]). Прежде нами уже предпринималось несколько попыток подвергнуть нитроалкены нуклеофильному фторалкилированию, но они оказались тщетными. В частности, реакция 2-нитростирола с Me₃SiCF₃ в присутствии NaOAc, не привела к ожидаемому продукту, по-видимому, из-за сильной склонности нитроалкенов к анионной полимеризации. Несмотря на это силан Me₃SiCCl₃ способен реагировать с различными нитроалкенами в присутствии 5% промотора Bu₄N⁺Ph₃SiF₂⁻, приводя к соответствующим продуктам присоединения [786]. Свести процесс полимеризации к минимуму было бы возможно при наличии в среде реагента кислотной природы, способного перехватывать нуклеофильный нитронат-анион. Однако такой перехватчик должен быть совместим с нуклеофилом, реагирующим с нитроалкеном. Прежде нами была обнаружена такая система реагентов. При присоединении пентафторфенилмагнийбромида к нитроалкенам 46 в эфире значительное увеличение выхода достигается при добавлении Me₃SiCl, который условиях реакции медленно реагирует с реактивом Гриньяра (Схема 291, метод А), но быстро силилирует нитронат-анион.

Схема 291



Теперь же в нашем распоряжении оказалась иная система реагентов: $Me_3SiCF_2Br/PPh_3/DMPU$, в которой равновесно генерируется нуклеофильный дифторфосфоран и силилирующий реагент (см. сх. 284, стр. 157). Однако, в отличие от системы C_6F_5MgBr/Me_3SiCl , обе необходимые для реакции частицы существуют в низких стационарных концентрациях. Об этом свидетельствуют спектр ЯМР ¹⁹F, в котором видны только сигналы

исходного силана, и лишь через 20 часов в ней образуется заметное количество (~30%) неизвестного продукта, сигнал которого наблюдается при -111 м.д. и имеет форму дублета с константой J = 82.3 Гц (предположительно сигнал принадлежит катиону Me₃SiCF₂PPh₃⁺).

Несмотря на отсутствие заметной концентраций Ph₃P=CF₂ в смеси, образование аддукта 48 в случае нитростирола полностью протекало за 30 минут при комнатной температуре (см. ур-е в таб. 34), что даже быстрее, чем в случае кетонов. Но к нашему удивлению, попытка проведения дефосфорилирования 48 в основных условиях (фторид калия) оказалась неудачной, поскольку нужный продукт 49 образовывался со средним выходом, а наряду с ним фиксировался исходный нитроалкен. Этот факт был связан быстрым нами с превращением силилнитронатного фрагмента соли 48 в нитронат-анион, который далее распадался на нитроалкен Ph₃P=CF₂. Случаи такого распада прежде наблюдалась уже дважды: на примере аддуктов с альдегидами 38 (сх. 282, стр. 156) и продукте двойного присоединения в хлорангидридам 43 (сх. в таб. 33, стр. 162) однако оба этих процесса происходили при нагревании. По-видимому, в случае аддуктов 49 он протекает легче и инициируется добавлением основания. Чтобы избежать этой проблемы, силилнитронатный фрагмент был

Таблица 34



^{*а*}Стадия образования соли **48** длилась 2 часа

⁶Смесь диастереомеров с соотношением ~1:1.

сначала подвергнут гидролизу в кислых условиях под действием метанола и каталитических количеств Me₃SiCl. Дальнейшее расщепление связи C-P проводилось при 80°C в присутствии воды и слабого основания – пиридина, который не приводит к образованию нитронат-аниона. Такая модификация условий гидролиза позволила с высокими выходами получить фторированные нитросоединения из большой серии нитроалкенов (**Таблица 34**). В реакцию хорошо вступают ароматические, алифатические субстраты, содержащие как один, так и два заместителя при кратной связи.

Механизмы взаимодействия нитроалкенов и кетонов со смесью Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU схожи и описываются схемой 284 (стр. 157). Но тот факт, что нитроалкены реагируют быстрее может быть объяснён не только тем, что их электрофильность выше, но и иным способом активации силана, показанным на **схеме 292**. В данном случае активирующей частицей может служить цвиттер-ионный продукт атаки фосфина на нитроалкен. Он может взаимодействовать с Me₃SiCF₂Br, промотируя образование дифторкарбена и приводя к силилированному катионному аддукту, который может обратимо распадаться до исходных реагентов и Me₃SiBr. Наличие такой схемы активации подтверждается тем, что реакция может происходить и в отсутствие DMPU, хотя в таком случае её скорость становится ниже.

Схема 292



Для демонстрации синтетических возможностей представленного метода введения дифторметильной группы, соединение **49a** было подвергнуто гидрогенолизу при атмосферном давлении с последующей обработкой Вос₂О (Схема **293**), что привело к карбаматному производному фторированного амина **50**.



3.2.3. Галогенид-анионы в реакции с дифторкарбеном

Реакция дифторкарбена с галогенидами может обратимо приводить к образованию соответствующих анионов CF_2X^- (X – галоген). Проблема синтетического использования этих частиц заключается в нестабильности как их самих, так и дифторкарбена. На практике были осуществлены лишь реакции, в которых роли галогенида выступал фторид (X=F). Об этом упоминалось в литературном обзоре (раздел 2.1.1.5, стр. 15). Сведений о реакцях других галодифторметильных анионов в литературе обнаружено не было. Однако известны процессы с участием нефторированных аналогов этих анионов, которые образуются по реакциям

замещения галогена на литий в соединениях типа BrCH₂X (X=Cl, Br [787] и F [254]). Получаемые литиевые производные стабильны лишь при очень низких температурах.

Разработка процессов образования С-С связи с участием анионов типа CF₂X⁻ важна в синтетическом плане, поскольку получаемые соединения типа R-CF₂-X могут быть подвергнуты дальнейшим модификациям, благодаря наличию активной связи С-Х.

3.2.3.1. Нуклеофильное бромдифторметилирование альдегидов.

Как уже было сказано, Me_3SiCF_2Br в комбинации со слабыми основаниями Льюиса может служить источником дифторкарбена, который существует в стационарной равновесной концентрации (Схема 284а). Однако обратимость образования ДФК в данной системе может реализовываться лишь в том случае, если каждая из стадий способна протекать в обоих направлениях. А это значит, что должно иметь место его взаимодействие : CF_2 с галогенидом, дающее галодифторметильный анион. На основании этого было сделано предположение, что реакции этой нестабильной частицы можно наблюдать при наличии в среде перехватывающего её электрофила.

Схема 284а

$$Me_{3}Si-CF_{2}X + LB \longrightarrow \begin{bmatrix} Me \\ LB-Si-CF_{2}X \\ Me \end{bmatrix} \longrightarrow LB-SiMe_{3} + [CF_{2}X^{-}] \longrightarrow [:CF_{2}] + X^{-}$$
$$LB = Br^{-}_{CI^{-}} = 80-110^{\circ}C$$
$$E = -CF_{2}X$$
$$DMPU \\ TM\PhiTA \end{bmatrix} rt$$

В качестве пробного электрофила для подтверждения этой гипотезы был выбран бензальдегид. Его реакция с Me_3SiCF_2Br проводилась при кипячении в пропионитриле (около $100^{\circ}C$) в присутствии бромида тетрабутиламмония как активирующего реагента. Проведение реакции в тремя эквивалентами силана и 5% Bu_4NBr в течение двух часов показало, по данным $3MP^{-19}F$, наличие в смеси 12% силилированного продукта **52-Si** (**Таблица 35**, Ne1). Последовательное увеличение количества Bu_4NBr в смеси приводит к увеличению выхода продукта (примеры Ne2,3). При использовании 1.1 эквивалента соли был выделен десилилированный продукт **52a** с выходом 78%. Ускорение процесса при увеличении количества бромида в реакционной смеси может объясняться ростом равновесных концентраций ДФК и бромдифторметильного аниона. Проведение реакции при более низкой температуре (кипячение в ацетонитриле) или с меньшим количеством силана снижает выход продукта (примеры Ne4,5). Выход значительно падает если вводить в реакцию менее активный анисовый альдегид (31%). Его удалось повысить до 48% при использовании трёх эквивалентов Bu_4NBr или до 83% при использование столь больших избытков реагентов нежелательно.

Таблина 35

(0 E	Me₃SiCF₂Br Bu₄NBr, LiBr	O ^{_SiMe} 3	KHF ₂	он	52a, Ar = Ph
Ar⁄	יש —	EtCN, Δ Ar		CF₃CO₂H ́	Ar	52c, Ar = An
5	1		F F 52-	-Si	FF	
No	Ar	TMSCF ₂ Br,	Bu ₄ NBr	LiBr	Время,	Выход ^а
		ЭКВ.	ЭКВ.	ЭКВ.	Ч.	%
1	Ph	3	0.05	—	2	(12)
2	Ph	3	0.5	_	2	(60)
3	Ph	3	1.1	_	2	78 ⁶ (79)
4 ^{<i>e</i>}	Ph	3	1.1	_	2	(51)
5	Ph	1.5	1.1	-	2	(29)
6	An	3	1.1	-	2	(31)
7	An	3	3	_	2	(48)
8	An	6	1.1	_	2	(83)
9	An	3	1.1	0.5	2	(61)
10	An	3	1.1	0.5	5	92 ⁶ (92)
11	An	3	_	1.6	5	(76)
12 ²	An	3	_	2	5	(88)

^{*а*} В скобках указаны выходы **52-Si**, установленные при помощи ЯМР ¹⁹ F.

⁶ Выход выделенного гидролизованного продукта 52

^в Реакцию проводили в кипящем MeCN.

² Реакцию проводили в диглиме при 100°С.

Было предположено, что реакция может быть ускорена путём добавления солей лития, катион которого обладает Льюисовской кислотностью, необходимой для активации карбонильной группы альдегида. В действительности оказалось, что проведение процесса в присутствии 0.5 экв. бромида лития обеспечивает рост выхода с 31 до 61% (примеры №6 и 9). Далее единственным шагом для получения оптимального выхода продукта стало увеличение времени реакции с двух до пяти часов. При этом конечный спирт 52с был выделен с выходом 92%. Также были предприняты попытки полностью заменить тетрабутиламмониевую соль на более лёгкую литиевую. Однако в этом случае взаимодействие протекало медленнее и давало выход 88% даже при использовании двух эквивалентов LiBr (пример №12).

В найденных оптимальных условиях реакция была испытана на серии альдегидов (Таблица 36). Было установлено, что соответствующие продукты с прекрасными выходами образуются из ароматических альдегидов с донорными и акцепторными заместителями, равно как и с прочими неенолизуемыми альдегидами. Однако, в зависимости от эффектов заместителей, реакция протекает с различной скоростью. Акцепторные нитро- и карбометксизаместители в ароматическом кольце обеспечивают полную конверсию альдегида уже за два часа кипячения смеси. В то время как для стерически-затруднённых альдегидов для достижения высоких значений выхода требуется более продолжительное время (10 часов) и использование Bu₄NBr и LiBr по три эквивалента каждого. Реакция с енолизуемыми карбонильными соединениями протекает значительно хуже. Так, гидрокоричный альдегид привёл к образованию сложной смеси продуктов, а в реакции с ацетофеноном нужный продукт фиксировался с выходом, не превышающим 10%.



^{*а*} Было взято 3 экв LiBr и 3 экв Bu₄NBr.

Необходимо сказать несколько слов о механизме изученной трансформации. Как было изложено выше, процесс протекает благодаря тому, что в смеси Me₃SiCF₂Br и бромид-аниона происходит обратимое образование дифторкарбена, который существует в равновесии с BrCF₂анионом. Литиевые соли могут как увеличивать стабильность последнего, так и приводить к росту активности альдегида путём образования слабого донорно-акцепторного комплекса с неподелёнными парами электронов кислорода.

Участие ДФК в процессе образования продукта было показано в опыте, приведённом на **схеме 294**. Когда эквимолявная смесь анисового альдегида и 1,1-дифенилэтилена была введена

Схема 294



во взаимодействие с Me₃SiCF₂Br (0.9 экв), преимущественно образовывался продукт дифторциклопропанирования алкена.

Такой опыт не только подтверждает наличие ДФК в смеси, но и указывает на то, что он образуется заметно быстрее, чем происходит дальнейшая реакция с анисовым альдегидом.

3.2.3.2. Нуклеофильное иоддифторметилирование альдегидов

В аналогичных условиях может быть проведено и иоддифторметилирование альдегидов. Единственное препятствие, существовавшее на этом пути – отсутствие в литературе сведений о силане Me₃SiCF₂I, который мог бы служить источником CF₂I-аниона. Поэтому нами был разработан его синтез, основанный на получении Me₃SiCF₂ZnBr, и последующей реакции этого реагента с иодом (**Схема 295**). Подробно о реакции с ^{*i*}PrZnI повествуется в разделе 3.1.

CXEMA 295 Me₃Si
$$\xrightarrow{F}$$
 Br $\xrightarrow{iPrZnI, 0.5\% CoBr_2 \cdot dppe}$ Me₃Si \xrightarrow{I} 70% then I₂ F F

Реакция альдегидов с силаном Me₃SiCF₂I, проводилась в присутствии смеси Bu₄NI и LiI (**Таблица 37**) по аналогии с бромдифторметилированием. Оказалось, что этот процесс протекает заметно медленнее, однако высокие выходы продуктов могут быть получены при проведении реакции в течение более продолжительного времени (10 часов).

Ценность получаемых продуктов, определяемая наличием связи C-I, заставила нас найти более удобный метод их синтеза, не требующий использования столь изысканного реагента, как Me₃SiCF₂I.



Как было известно ранее, силаны типа Me_3SiCF_2X легко вступают в реакцию обмена галогена [768,788] при действии галогенидов тетрабутиламмония, который происходит через промежуточное образование дифторкарбена и CF_2X -анионов. При этом термодинамическим продуктом в этой реакции является силан, содержащий более лёгкий галоген. Однако можно предположить, что в реакции силильного производного, содержащего более лёгкий галоген, с иодид-анионом будет в небольших концентациях равновесно образовываться Me_3SiCF_2I и CF_2I анион. Таким образом может оказаться возможным синтез CF_2I -призводных из более доступных силанов.

В качестве проверочного опыта реакция *n*-хлорбензальдегида и Me₃SiCF₂Br была проведена в найденных прежде условиях (кипячение в пропионитриле), но в присутствии смеси Bu₄NI и LiI. В итоге с почти количественным выходом была получена смесь иод- и бром-

содержащих продуктов **53b-Si** и **52b-Si** с небольшим избытком последнего (**Таблица 38**, пр. №1). Замена Lil на такое же количество NaI привела к заметному увеличению доли иодидного продукта в смеси. Увеличение количества NaI до 1.5 эквивалентов даёт желаемый продукт с выходом 72%, при этом количество бромида **52b-Si** не превышает 2%. Использование в качестве источника иодида только NaI (2.5 экв.) в сочетании с меньшим количеством силана (1.5 экв.) приводит к исключительно к иодиду **53b-Si**, но со средней конверсией и выходом 41%. Этот факт был нами связан с низкой растворимостью иодида натрия в припионитриле, поэтому в качестве растворителя был выбран ДМЕ. Этот растворитель хорошо растворяет NaI, но имеет более низкую точку кипения, и поэтому реакцию пришлось проводить при 80° C. Но нашему удивлению, несмотря на снижение температуры, выход возрос до 61% (пример №5). Добавление в реакцию 0.3 экв LiBr обеспечивает возрастание выхода до 95%. В этих же условиях образуется 59% продукта из анисового альдегида. Чтобы до конца провести реакцию с этим менее активным альдегидом были взяты бо́льшие избытки всех реагентов.

Таблица 38

		Ο		OSiMe₃		OSiMe₃
		` + '	$\bigwedge^{\text{Me}_3\text{Si}}_{F} \xrightarrow{\text{Br}} \stackrel{\text{M}^+\text{I}^-}{4} \xrightarrow{\text{H}_2} \xrightarrow{\text{Br}}$		+	F F
	R' ~		ĸ	53-Si	IX I	52-Si
No	R TMSCF	^F ₂ Br (экв)	Иодид (экв)	Условия 53-	-Si/52-Si	Выход 53-Si ,%
1	Cl	3	Bu ₄ NI (1.1), LiI (0.5)	EtCN, Δ	1:1.2	(45)
2	Cl	3	Bu ₄ NI (1.1), NaI (0.5)	EtCN, Δ	1.7:1	(58)
3	Cl	3	Bu ₄ NI (1.1), NaI (1.5)	EtCN, Δ	50:1	(72)
4	Cl	1.5	NaI (2.5)	EtCN, Δ	> 99:1	(44)
5	Cl	1.5	NaI (2.5)	ДМЭ, 80 °C	> 99:1	(61)
6	Cl	1.5	NaI (2.5), LiBr (0.3)	ДМЭ, 80 °С	> 99:1	(95) – Метод А
7	OMe	1.5	NaI (2.5), LiBr (0.3)	ДМЭ, 80 °С	> 99:1	(59)
8	OMe	2.4	NaI (3.6), LiBr (1.0)	ДМЭ, 80 °С	> 99:1	(87) – Метод В

Общность найденных нами условий иоддифторметилирования была продемонстрирована на серии альдегидов (**Таблица 39**). В целом для этого процесса характерны те же закономерности, что были изложены ранее для процесса бромдифторметилирования. В большинстве случаев продукты выделялись с высокими выходами. Для альдегидов, содержащих донорные или объёмные заместители, использовались условия с бо́льшим избытком реагентов (Метод **B**). Низкий выход в случае коричного альдегида (69%) объясняется побочным циклопропанированием кратной связи в продукте, соответсвующий циклопропан был зафиксирован спектрально с выходом около 15%. В случае алифатического неенолизуемого альдегида продукт выделился с низким выходом (таб. 39, №14), что скорее всего связано с низкой скоростью реакции по причине стерической загруженности реакционного центра. Таблица 39

Метод А: Me₃SiCF₂Br (1.5 экв), Nal (2.5 экв), LiBr (0.3 экв) **Метод Б**: Me₃SiCF₂Br (2.4 экв), Nal (3.6 экв), LiBr (1.0 экв)

N⁰	Продукт		Метод - Время	Вых. (%)	№	Продукт	-	Метод - Время	Вых. (%)
1		i3b	А - 5 ч	94	8		53j	Б-4ч	78
2	MeO ₂ C OH	53e	А - 2 ч	87	9		53a	Б-4ч	88
3		53g	А - 2 ч	74	10	OH F F	53c	Б-4ч	87
4	OH F F	53d	А - 2 ч	90	11	Br OH	53f	Б-4ч	92
5		53h	А-1ч	97	12	OH F F	53i	Б-4ч	74
6	MeO F F	53k	А - 5 ч	93	13	OH Ph F F	53m	Б-4ч	69
7		531	А-3ч	86	14		53n	Б-4ч	22

Хотя механизм превращения в целом схож с тем, что приведён выше на схеме Схема 284а (стр. 167), есть несколько деталей, которые требуют уточнения... Во-первых, в условиях реакции со смесью Me₃SiCF₂Br/NaI исключён процесс замещения галогена после образования С-С связи. Это было доказано опытом, в котором выделенный силилированный продукт **52b-Si**, оказавшись в условиях реакции не показал наличия конверсии в иодид **53b-Si** (Схема 296.1). С другой стороны, при продолжительном действии смеси NaI/LiBr на Me₃SiCF₂Br при комнатной температуре наблюдается равновесное образование иод-замещённого силана (Схема 296.2).



Существование равновесия было предположено на том основании, что невозможно достичь полной конверсии Me_3SiCF_2Br в Me_3SiCF_2I даже при использовании больших избытков NaI при длительной выдержке реакции. В свете этого возникает вопрос: почему, несмотря на невозможность полного смещения равновесия между силильными производными, образуется лишь иодсодержащий продукт **53b-Si**? Ответ даёт опыт, в котором *n*-хлорбензальдегид смешали с 2 экв. Me_3SiCF_2I , 3 экв. Me_3SiCF_2Br . и 1 экв. LiI (**Схема 297**). После нагревания этой смеси в течение часа при $80^{\circ}C$ в ЯМР спектре обнаруживался только



иодный продукт **53b-Si**. Стоит обратить внимание, что в данном случае реакционная смесь была гомогенной, и бромид-анион не мог выводиться из реакционной среды в виде нерастворимых солей. Поэтому исключительное образование **53b-Si** можно объяснить существенно более быстрым взаимодействием галогенидов с Me₃SiCF₂I по сравнению с Me₃SiCF₂Br (**Схема 298**).

Схема 298



По причине большей активности иодного силана в условиях данного опыта не возникает ни CF_2Br^- , ни Br^- . Таким образом, роль NaI в реакции, по-видимому, заключается не только в выведении бромида из реакционной среды, но и в первоначальном образовании небольших количеств Me_3SiCF_2I , который далее активируется иодидом и взаимодействует с альдегидом.

Иодиды **53-Si** под действием оснований подвергаются элиминированию HI с образованием дифторкетонов. Из всех проверенных нами оснований (K₂CO₃, ДБУ, NEt₃, NMe₃) наилучшее протекание этой трансформации обеспечивает триметиламин, что, по-видимому, связано с меньшим объёмом заместителей при азоте, и, следовательно, с более удобным подходом основания к отщепляемому атому водорода. Примечательно, что получение дифторкетона **54** (Схема 299) может быть проведено в одном реакционном сосуде без выделения продукта присоединения.

Схема 299



В таком варианте суммарный процесс может быть предствадлен как формальное внедрение CF₂-фрагмента в C-H связь альдегида. Ранее в литературе было описано лишь двухстадийное проведение такой трансформации [789].

3.2.3.3. Нуклеофильное галодифторметилирование иминиевых солей.

Другой важный класс электрофилов который был опробован в реакции с CF₂X-анионами – иминиевые катионы. В прежние годы нами и другими исследовательскими группами широко изучалось их нуклеофильное трифторметилирование [96], в результате чего были разработаны эффективные синтезы третичных [109] и вторичных [114] аминов. Поскольку эти катионы обладают существенно большей активностью, чем альдегиды, ожидалось, что в условиях реакции бромдифторметилирования они будут реагировать заметно быстрее, и реакцию можно будет проводить даже при комнатной температуре.

В качестве модельного субстрата была выбрана соль **55а** (**Таблица 40**), получаемая метилированием соответствующего имина. Её смешение с Me_3SiCF_2Br и Bu_4NBr в течение 18 часов без нагревания не привело к образованию заметных количеств продукта ни в CH_2Cl_2 , ни в MeCN. Отсутствие взаимодействия может быть связано с двумя причинами. Первая – отсутствие при комнатной температуре активации силана, а также падением осно́вных свойств бромида из-за его связывания с электрофильным катионом. Вторая причина – образование Me_3SiBr , который может служить причиной ингибирования процесса (в отличие от реакции с альдегидом, в которой силилбромид реагирует с продуктом присоединения CF_2X -аниона). Для устранения этих негативных факторов реакция была проведена в донорных растворителях. Выяснилось, что в ряду ГМФТА \rightarrow ДМФ \rightarrow NMP \rightarrow DMPU происходит последовательное возрастание выхода продукта с 41 до 82% (таб. 40, No3-6).

Далее мы проверили, способны ли эти соединения вызывать реакцию, будучи использованы не как растворители, но как стехиометрические добавки. Оказалось, что в присутствии 3 экв. DMPU в течении двух часов образуется лишь 7% продукта, а в случае использования 3 экв. ГМФТА ЯМР-мониторинг показал образование 97% продукта, выход же выделенного вещества составил 89%. Причём этот выход оказался неизменным при использовании только лишь полуторного избытка силана (таб. 40, №9). Однако снижение количества Ви₄NBr несколько снижает выход. Среди всех использованных донорных добавок, ГМФТА обладает наиболее высокой льюисовской основностью, которая, предположительно, достаточна не только для активации Me₃SiCF₂Br, но и для связывания образующегося Me₃SiBr,

о чём говорит почти полное отсутствие реакции, когда фосфорамид был взят в каталитических количествах (пример №11).

	N ^{_Bn}	MeOTf	Me 、 + _Bn N		le ₃ SiCF ₂ –Х .1 экв), <i>LB</i> (3 эк	Me、 в)	∫ ^{Bn} Iv
	An –	СН ₂ СІ ₂ 15 мин	An TfO 55a	СН	₂ Cl ₂ 0°C→r.t.	An 56a	F F
N⁰	Растворит	ель Х	Силан, экв.	R ₄ NX	<i>LB</i> (экв.)	Время, ч.	Выход %
1	CH_2Cl_2	Br	3.0	Bu ₄ N Br	_	18	(0)
2	MeCN	Br	3.0	Bu ₄ N Br	_	18	(0)
3	ΓΜΦΤΑ	A Br	3.0	Bu ₄ N Br	_	18	(42)
4	ДМФ	Br	3.0	Bu ₄ N Br	—	18	(46)
5	NMP	Br	3.0	Bu ₄ N Br	_	18	(61)
6	DMPU	Br	3.0	Bu ₄ N Br	_	24	77 (82)
7	CH_2Cl_2	Br	1.5	Bu ₄ N Br	DMPU (3.0)	2	(7)
8	CH_2Cl_2	Br	3.0	Bu ₄ N Br	ГМФТА (3.0)	2	89 (97)
9	CH ₂ Cl ₂	Br	1.5	Bu ₄ N Br	ГМФТА (3.0)	2	89 (95)
10 ^{<i>a</i>}	CH_2Cl_2	Br	1.5	Bu ₄ N Br	ГМФТА (3.0)	5	(78)
11	CH_2Cl_2	Br	1.5	Bu ₄ N Br	ГМФТА (0.1)	4	(4)
12	CH_2Cl_2	Cl	1.5	BnNEt ₃ Cl	ГМФТА (3.0)	2	(12)
13	CH_2Cl_2	Cl	1.5	BnNEt ₃ Cl	ГМФТА (3.0)	48	89
14^{δ}	CH_2Cl_2	Ι	1.5	Bu ₄ N I	ГМФТА (3.0)	2	66
15	CH_2Cl_2	Ι	1.5	Bu ₄ N I	DMPU (3.0)	2	75

Таблица 40

^{*а*} использовали 0.5 эквивалента Bu₄NBr.

^б При температуре -40°С

Найденные оптимальные условия были взяты нами за образец для присоединения других галодифторметильных анионов к соли **55a**. Так, её реакция в аналогичных условиях со смесью Me₃SiCF₂Cl и BnNEt₃Cl привела к образованию соответствующего CF₂Cl-производного с выходом лишь 12%. При увеличении времени реакции до 48 часов конверсия значительно возрастает, и продукт выделяется с выходом 89%. Иоддифторметилирование под действием Me₃SiCF₂I и Bu₄NI в присутствии ГМФТА дало 66% выделенного продукта. Снижение выхода было нами связано с большей активностью силильного производного по отношению к фосфорамиду, что могло приводить к побочным реакциям. Поэтому для данной реакции был выбран менее основный активатор – DMPU. Использование этой добавки дало нужных продукт с выходом 75% после выделения.

Обнаруженная трансформация может быть распространена и на другие иминиевые соли. Однако для этого нами был выбран другой метод синтеза субстратов, основанный на известном ранее взаимодействии триметилсилильных производных аминов с альдегидамим [790]. Этот подход был использован нами в более ранних исследованиях [109], при этом силилированные амины вводились в реакцию в чистом виде. В этот раз было решено не выделять очень чувствительные к влаге воздуха силиламины, но генерировать их непосредственно в реакционном сосуде. Для этого вторичные амины обрабатывались 1,8бис(диметиламино)нафталином ("протонная губка") и избытком силилтрифлата (Me₃SiOTf). Далее в этот раствор добавлялся альдегид, что приводило к иминиевым солям (**Таблица 41**). Выбор основания на стадии генерации силиламина был продиктован тем, что в условиях последующей стадии бромдифторметилирования возможно протонирование нуклеофильной частицы с образованием HCF₂Br, и лишь использование такого сильного основания, прочно связывающего протон, сводит этот побочный процесс к минимуму, что позволяет проводить всю процедуру в одном реакционном сосуде.

Таблица 41



^{*a*}Стадия синтеза иминиевго катиона длилась 24 ч. 6 Выход, определённый по 19 F ЯМР.

Такой подход был применён для различных иминиевых катионов, генерируемых из ароматичаских альдегидов и вторичных аминов, содержащих алкильную, аллильную, бензильную или арильную группы. Реакция с Me_3SiCF_2X в присутствии соответствующего галогенида тетраалкиламмония и основного активатора приводила к целевым третичным аминам с CF_2X -группой в α -положении, которые в большинстве случаев выделялись с выходами от высоких до почти количественных. Сниженный выход наблюдался лишь в случае

хлордифторметилированного производного **56а-Cl**. В некоторых случаях процесс лимитирует образование самих катионов. Так, при использовании менее основного ариламина (продукт **56d**) или стерически-затруднённого альдегида (продукт **56e**) для достижения высоких выходов стадия синтеза иминиевого катиона должна проводиться в течение 24 часов. Примечательно, что процесс активации силанов не требует наличия сильных анионных активаторов происходит при комнатной температуре. В таких условиях не протекает побочное циклопропанирование кратных связей, что позволяет чисто получать продукты из диаллиламина **56c** и **56h**.

К сожалению, предложенная одностадийная процедура оказалась непригодной в случае енолизуемого циклогексанкарбальдегида. Поэтому в этом случае для синтеза имиевого катиона был использован тот же подход (Схема 300), что и для модельного катиона 55, основанный на метилировании имина. Полученная таким образом соль 55j в оптимальных условиях даёт продукт с выходом 82%.

Схема 300



3.2.4. Углеродцентрированные нуклеофилы в реакции с дифторкарбеном.

Особый интерес представляют реакции дифторкарбена с углеродцентрированными нуклеофилами (*Nu*_c) (Схема 301). Это взаимодействие не только приводит к образованию С-С-связи и модификации угреродного скелета молекулы, но и позволяет осуществлять дальнейшие трансформации с участием частицы типа NuCF₂⁻ с различными электрофилами.

Схема 301



Реакция с гетероатомными электрофилами (cx. 301, ПУТЬ 1) приведёт к функционализированным фторированным соединениям, которые могут быть вовлечены в дальнейшие трансформации. Протонирование (путь 2) открывает возможность получения соединений с дифторметиленовой группой. Отдельную синтетическую значимость представляют процессы взаимодействия NuCF₂⁻ с углерод-центрираванными электрофилами **Е**с (путь 3). При этом также образуется С-С-связь, а продуктом является соединение с гемдифторированным углеродным скелетом.

Как нами уже упоминалось в разделе 2.1.3.26 (стр. 47), примеров реализации таких реакций немного, и в них вступает ограниченный круг нуклеофилов. Это связано с двумя осложнениями, первое из которых – низкая стабильность образующегося фторированного аниона $Nu_{\rm C}$ -CF₂⁻. Процесс может протекать эффективно, если имеется пути стабилизации этой частицы, либо условия таковы, что она сразу вступает в нужные трансформации. Второе осложнение связано с совместимостью условий получения ДФК с присутствующим в среде нуклеофилами. Поскольку на данный момент известны достаточно мягкие методы генерации ДФК без использования активных реагентов и жёстких условий, это ограничение можно преодолеть.

В дальнейших главах этого раздела будут детально рассмотрены изученные нами процессы взаимодействия дифторкарбена с эквивалентами карбанионов, а также различные реакции с участием получаемых в результате фторированных нуклеофильных реагентов.

3.2.4.1. Цианид-анион в реакции с ДФК. Получение и реакции дифтор(триметилсилил)ацетонитрила.

Первый из рассмотренных нами карбонуклеофилов – цианид-анион. Его выбор обусловлен, во-первых, высокой нуклеофильностью цианида (16.3 по шкале Майра [791]), а во-вторых, стабилизацией образующегося фторированного аниона акцепторным эффектом циано-группы. Для реализации процесса В качестве эквивалента цианид-аниона был взят триметилсилилцианид, а в качестве предшественника ДФК был взят Me₃SiCF₂Br. При этом полагалось, что при повышенной температуре оба силана будут активироваться галогениданионом, равновесно образуя цианид-анион и ДФК (Схема 302, путь 1), последующее сочетание этих частиц даёт цианодифторметильный анион, силилирование которого приводит к целевому соединению. Альтернативно ДФК может взаимодействовать с изомерной формой цианида, которая находится в равновесии с цианидной (путь 2) [792], приводя к силилированному кетенимину. Квантово-химический расчёт такого процесса, выполненный методом B3LYP/6-31+G(d), дал значение энергии активации 12.4 ккал/моль, что говорит в пользу его протекания. Кетенимин далее претерпевает 1,3-миграцию силильного фрагмента с образованием конечного продукта.

Схема 302

(Путь 1)
$$Me_3SiCF_2Br \xrightarrow{Br} Me_3SiBr + :CF_2$$

 $Me_3SiCN \xrightarrow{Br} Me_3SiBr + CN$
 $F = CN$
 Me_3SiBr
 $Me_3SiCN \xrightarrow{Br} Me_3SiBr + CN$
 $Me_3SiCN \xrightarrow{F} F$
 $Me_3SiCN \xrightarrow$

На практике взаимодействие Me₃SiCF₂Br с Me₃SiCN проводилось в бензонитриле при 110°C в присутствии каталитических количеств BnNEt₃Cl (**Схема 303**). В результате чисто образовывалась эквимолярная смесь Me₃SiCF₂CN и Me₃SiBr. Последний связывался окисью

стирола [793], а нужный продукт отгонялся из реакционной смеси в вакууме. Аналитически чистый силан 49 получался после перегонки при атмосферном давлении с выходом 80%.



Стоит отметить, что получение силана 57 прежде не было описано в литературе, хотя хорошо известны синтезы и применение других силильных производных типа Me₃SiCF₂Z (где Z = SPh или SO₂Ph [238], P(O)(COEt)₂ [794,795], CO₂Et [193]). Причём синтезы этих соединений основаны на реакциях силилирования соответствующих анионов ZCF₂⁻. Однако попытки реализовать этот же подход для синтеза Me₃SiCF₂CN не увенчался успехом. Предложенный нами синтез основан на иной стратегии, предполагающей создание С-С-связи. Он удобен в практическом отношении и может быть использован для получения продукта в количестве от нескольких грамм и более.

Силан 57, подобно прочим силильным производным, содержащим фторированный заместитель, при активации основаниями Льюиса должен служить источником CF₂CN-аниона. Это свойство было нами исследовано на примере реакции с бензальдегидом, которая проводилась в ТГФ с 1.3 эквивалентами 57 и 10% основного активатора (Таблица 42). После проведения реакции и экстракции полученное неочищенное вещество анализировалось при помощи ¹Н ЯМР.

Та	блица 42	O II Ph	Me ₃ SiCF ₂ CN, <u>LB</u> ΤΓΦ Ph	OSIMe ₃ CN + F F 58-Si	$\begin{array}{ccc} \text{Me}_3\text{SiO} & \text{N}^{-\text{SiMe}_3} \\ \text{Ph} & & \\ & \text{F} & \text{F} & \text{F} \\ & & 59 \end{array}$	
N⁰	LB	Экв.	Me ₃ SiCF ₂ CN (экв.)	Условия	Конверсия ^в (%)	58-Si:59
1	CsF	0.1	1.3	0°С, 1 ч.	80	11:1
2	TBAT	0.1	1.3	0°С, 1 ч.	87	15:1
3	Bu ₄ NOAc	0.1	1.3	0°С, 1 ч.	73	14:1
4	AcONa	0.1	1.3	0°С, 1 ч.	18	>30:1
5	AcONa	0.1	1.3	rt, 24 ч.	96	14:1
6	AcOK	0.1	1.3	rt, 18 ч.	>98	6:1
7^a	AcOK	0.1	1.3	0°С, 2 ч.	84	5:1
8	AcOLi	0.1	1.3	rt, 24 ч.	78	>30:1
9	AcOLi	0.5	2.0	rt, 18 ч.	93 (82% ^b)- Метод А	A >30 : 1
10	AcOLi	0.5	1.05	50°С, 3 ч.	95 (85% ^b)- Метод I	6 >30 : 1

^{*a*} ДМФ как растворитель. ^{*b*} Выход выделенного продукта, десилилированного при действии КНF₂/CF₃CO₂H.

⁶Определялась по ¹Н ЯМР-спектру экстрагированной смеси

Оказалось, что при использовании таких активных добавок как Bu₄N⁺Ph₃SiF₂⁻, CsF или Ви₄NOAc процесс завершается быстро, но не приводит к полной конверсии альдегида, а наряду с ожидаемым продуктом образуются заметные количества соединения 59. Его образование может происходить двумя путями: первый – присоединение силана к нитрильной группе основного продукта **58-Si** [122]. Второй – атака дифторцианидного аниона по С≡N-связи исходного силана, приводящая в итоге к нуклеофильной частице 60, взаимодействующей с альдегидом (Схема 304). Хотя оба пути могут реализовываться параллельно, в пользу второго говорит то обстоятельство, что соединение 59 невозможно получить в качестве доминантного даже при использовании больших избытков Me₃SiCF₂CN. При этом образуются сложные смеси, поскольку анион 60 может далее снова реагировать со следующей молекулой силана, но не с альдегидом. Склонность соединения 59 к гидролизу делает невозможной его очистку при помощи колоночной хроматографии, но оно было выделено в смеси с 58 после перегонки в вакууме, и его структура была подтверждена спектрами ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F.

Схема 304



Для того, чтобы нужный продукт образовывался более селективно в качестве активаторов были использованы нерастворимые в ТГФ ацетаты щелочных металлов. При этом скорость процесса заметно снизилась. Хотя наибольшее замедление наблюдалось в случае LiOAc, именно этот активатор позволил почти полностью подавить образование 59. Однако для достижения полной конверсии альдегида необходимо было либо использовать двойной избыток силана (**Таблица 43**, Метод А), либо проводить реакцию при 50°С, но при этом добавлять всего лишь 1.05 эквивалентов силана (Метод Б). Получаемый при этом продукт с силильной группой на кислороде далее десилилировался под действием смеси КНF₂/CF₃CO₂H, и полученный спирт 50 очищался колоночной хроматографией.



Таблица 43
Проведение реакции с серией других ароматических альдегидов показало, что вне зависимости от электронных эффектов заместителей в кольце, продукты **58** выделяются с хорошими выходами (см. таб. 43). Такая же ситуация наблюдается в случае коричного альдегида и способного к енолизации 3-фенилпропаналя.

Синтетическое использование силана **57** было также показано на различных типах субстратов с электрофильной C=N-связью. *N*-тозилимины **61**, которые являются более сильными электрофилами, чем альдегиды [214], гладко вступают в реакцию, но для достижения полной конверсии требуется использование избытка LiOAc (**Таблица 44**). При этом не образуется побочного продукта, аналогичного **59**. Хотя выходы выделенных продуктов высоки, в случае наличия донорных (**62b**) или объёмных (**62e**) заместителей они несколько снижены, а реакция требует большего времени для завершения. Реакция с тозилиминами, полученными из енолизуемых альдегидов (изобутираль и 3-фенилпропаналь) приводит к сложной смеси продуктов.



^аВремя реакции – 48 часов.

Имины, не имеющие на атоме азота акцепторного заместителя, в таких же условиях совершенно не активны по причине низкой электрофильности. Чтобы вовлечь эти соединения во взаимодействие с силаном **57**, мы использовали разработанный нами прежде подход, основанный на проведении реакции в присутствии смеси КНF₂ и CF₃CO₂H. Образовавшаяся при этом HF с одной стороны протонирует субстрат, а с другой стороны даёт необходимый для активации силана фторид. В данных условиях в реакцию могут вступать не только имины [114] но и енамины [796], которые протонируются по атому углерода. В **таблице 45** представлены условия проведения процесса и полученные результаты. Во всех случаях были достигнуты хорошие выходы продуктов, хотя в случае енаминов процесс проходит быстрее и эффективнее.



Нитрильная группа в продуктах реакции Me₃SiCF₂CN с электрофилами может быть подвергнута различным трансформациям. Например, восстановление соединения **50**е алюмогидридом лития приводит ко фторированному аминоспирту **64**, который был выделен с почти количественным выходом в виде гидрохлорида (**Схема 305**.1). При попытке удаления тозильной группы с атома азота в соединении **63а** при помощи HBr также происходила трансформация нитрила, приводящая к соответствующему амиду **65** (сх. 305.2)



Таким образом, на основании взаимодействия дифторкарбена с цианид-анионом, взятым в форме Me₃SiCN, был получен новый реагент, являющийся эквивалентом CF₂CN-аниона в

реакциях с различными электрофилами. В итоге была разработана двухстадийная трансформация, в которой ДФК последовательно образует две С-С-связи, что в итоге приводит к широкому спектру функционализированных фторированных соединений.

3.2.4.2. Реакция ДФК с цинкорганическими соединениями. Синтез 1,1дифторированных цинкорганических реагентов.

Серьёзным затруднением на пути эффективной реализации взаимодействия ДФК с низкая нуклеофилами является устойчивость образующегося 1.1углеродными дифторированного аниона. В предыдущем разделе данная проблема не была определяющей, поскольку эта частица стабилизировалась СN-группой и быстро силилировалась в условиях реакции. Однако, если реагирующий с ДФК нуклеофил не способен стабилизировать образующийся карбанион, последний быстро разлагается [17], поэтому необходим иной путь повышения устойчивости этого интермедиата. В литературном обзоре приведены примеры, где его стабилизация происходила путём галогенирования или силилирования (сх. 81, стр. 48). Другое возможное решение этой проблемы – использование в качестве нуклеофилов таких 306), которых металлорганических соединений (Схема для известны стабильные фторированные аналоги.

Схема 306

$$R^{\delta_{-}}M \xrightarrow{:CF_2} R^{F}M$$

Формально, подобная трансформация представляет собою получение дифторированного гомолога из исходного металлопроизводного. Наилучшим образом на эту роль подходят цинкорганические соединения, и не только потому, что они стабильны, разнообразны по структуре и легки в получении. Другая причина в том, что перфторалкильные производные цинка – используемые в синтезе устойчивые соединения [797], в том числе CF_3ZnBr [798] и CHF_2ZnBr [799]. Поэтому можно ожидать, что образующиеся в реакции с дифторкарбеном соединения типа RCF_2ZnX так же будут устойчивы. Кроме того, благоприятным является тот факт, что для алифатических цинкорганических соединений известны процессы гомологизации с участием эквивалентов нефторированных карбенов [800].

Для демонстрации принципиальной осуществимости предложенной трансформации в качестве металлорганической компоненты был взят бензилцинкбромид (BnZnBr), а в качестве источника дифторкарбена был использован хорошо зарекомендовавший себя Me₃SiCF₂Br. Поскольку этот силан при нагревании способен генерировать ДФК даже при действии галогенид-анионов, было предположено, что существенно более основный ацетат-ион будет активировать силан даже при низких температурах, при которых будет более стабильно получаемое фторированное цинкорганическое соединение.

Первый опыт с BnZnBr (66a) был поставлен в ДМФ при –25°С в присутствии 1.33 экв. силана и ацетата натрия (Таблица 46, пример №1). Через 6 часов к полученной смеси прибавили иод. Спектр ЯМР ¹⁹F, снятый через пять часов после этого показал присутствие фторированного иодида 68a с выходом 71%. Реакция, проведённая в тех же условиях, но в МеСМ дала продукт с выходом 58%. Однако меньшее количество 68а в данном случае оказалось связано с неполной конверсией BnZnBr. Увеличение времени взаимодействия до 18 часов дало иодид с выходом 74%, считая на выделенное соединение. Поскольку мы предполагали, что фторированное цинкорганическое производное также способно вступать в различные трансформации с участием дифторкарбена, было решено снизить количество реагентов до 1.2 эквивалентов. Оказалось, что при этом выход выделенного 68а возрос до 85% (№4). Дальнейшее уменьшение избытка реагентов, вариация растворителя, добавление LiCl как стабилизирующей добавки [801] – ни единая из этих модификаций не привела к улучшению результата.

Ph6	ZnBr <u>Me₃Si</u> MaC	CF₂Br Ac °C	$ \begin{array}{c} F \\ F \\ ZnBr \\ \hline r.t., r \end{array} $	2 5 ч. Рh_	
N⁰	Me ₃ SiCF ₂ Br (экв.)	NaOAc (экв.)	Растворитель	Время, ^{<i>a</i>} ч.	Выход, %
1	1.33	1.33	ДМФ	6	(71)
2	1.33	1.33	MeCN	6	(58)
3	1.33	1.33	MeCN	18	74 (79)
4	1.2	1.2	MeCN	18	85 (95)
5	1.2	1.2	Глим	18	(82)
6	1.2	1.2	ΤΓΦ	18	(78)
7	1.1	1.1	MeCN	18	76 (81)
8^{δ}	1.1	1.1	MeCN	18	(53)

Таблина 46

^{*a*} Время образования 57а. ⁶ Синтез **67а** проводили в присутствии LiCl (1 экв).

Образование самого реагента 67а было подтверждено спектром ¹⁹F ЯМР, в котором из-за равновесия Шлёнка наблюдаются два уширенных триплета с химическими сдвигами -96.8 и -95.4 м.д. и соотношением интенсивностей 5:1. Аналогичная картина наблюдается в растворах СF₃ZnI в ДМФ [174]. Ацетонитрильный раствор BnCF₂ZnBr имеет весьма ограниченную стабильность при комнатной температуре: за 2 часа он разлагается на ~75%. Хотя интересно отметить, что в процессе иодирования, который проводился без охлаждения смеси и завершается за 5 часов, не происходит снижения выхода 68а из-за разложения реагента 67а. Это наблюдение было связано нами с тем, что возникающие в этом процессе галогениды цинка могут некоторым образом препятствовать разложению, например, путём смещения равновесия Шлёнка в сторону BnCF₂ZnBr. Также на стабильность 67а благотворно влияет ДМФ: добавление его в количестве двух эквивалентов снижает степень разложения до ~30% за 2 часа при r.t., а присутствие пяти эквивалентов приводит к тому, что даже при 40°С теряется только ~25% за то же время.

Увеличение стабильности BnCF₂ZnBr в присутствии донорных добавок навело нас на мысль, что его синтез можно осуществить с использованием более дешёвого источника дифторкарбена – бромдифторацетата калия, разложение которого в ДМФ происходит при

комнатной температуре (см. схему 280 на стр. 152). Опыт же показал, что при смешении раствора бензилцинкбромида (2М в ТГФ) с BrCF₂CO₂K в ДМФ при комнатной температуре не происходит выделения признаком комплексации CO_2 , что может являться бромдифторацетатного аниона с атомом цинка. Медленное образование газа наблюдается только при повышении температуры смеси до 50°С. После перемешивания смеси при этой температуре в течение 80 минут к ней прибавлялся тройной избыток уксусной кислоты для протонирования 67а. В данном случае иодирование не использовалось, так как в ДМФ оно протекает весьма медленно). По данным ЯМР ¹⁹F, снятого через 20 часов, в ней присутствовал ожидаемый продукт **69а** (BnCF₂H) в количестве 62% от теоретического (Таблица 47, №1).

	Ph_ZnBr <u>BrCF</u> ДМФ	$\frac{1}{50 \circ C} \rightarrow Ph \underbrace{F}_{67a} F$	АсОН (3 экв.) hBr r.t., 20 ч. ➤	$Ph \underbrace{\downarrow}_{69a} F$
N⁰	BrCF ₂ CO ₂ K, экв.	Добавка (экв.)	Время, мин ^а	Выход 4, %
1	2	-	80	(62)
2	2.5	_	120	(62)
3	1.5	AcOK (0.5)	60	(53)
4	1.5	Bu ₄ NOAc (1.0)	60	(55)
5	1.5	Et ₄ NBr (0.5)	45	(60)
6	2	Et ₄ NBr (0.5)	45	55 (70)

Тя	бп	9	47
1 a	UJ	a	T /

^а Время образования **57а**.

Использование большего количества бромдифторацетата и увеличение времени реакции не привело к увеличению выхода. Также было замечено, что скорость испускания CO_2 падает с ростом конверсии, что было объяснено как следствие более сильного связывания $BrCF_2CO_2^-$ с $BnCF_2ZnBr$, чем с исходным реагентом. Для нивелирования комплексообразующей активности цинка в реакцию добавлялся источник ацетат-аниона (AcOK или Bu₄NOAc), который обладает большей основностью и связывается с цинком предпочтительнее. Но в итоге, реализация этих соображений на практике привела лишь к снижению выхода, хотя реакция и протекала более чисто. При использовании в качестве осно́вной добавки Et_4NBr (0.5 экв.) произошло заметное ускорение процесса и увеличение выхода до 70%. Препаративный эксперимент, поставленный на 20 миллимоль BnZnBr привёл к получению летучего $BnCF_2H$ с выходом 55% после перегонки в вакууме.

В итоге в нашем распоряжении оказалось два метода синтеза 1,1-дифторзамещённых цинкорганических реагентов, отличающихся по сути лишь источником дифторкарбена. Для того, чтобы показать синтетический потенциал этих методов, они были применены к широкому спектру различных органоцинк галогенидов, полученных по реакции соответствующих бензилбромидов или алкилиодидов с металлическим цинком. Полученные после внедрения дифторкарбена реагенты 67 обрабатывались молекулярными иодом или бромом, и получаемые галодифторметильные продукты 68 далее выделялись. В таблице 48 сведены условия проведения этих трансформаций и выходы полученных продуктов.

Таблица 48
R–ZnX Метод А или Б
$$\stackrel{F}{\xrightarrow{}} F$$
 $_{R} \xrightarrow{I_2 или Br_2} \stackrel{F}{\xrightarrow{}} F$ $X = I или Br$

Метод А: Me₃SiCF₂Br (1.2 экв.), NaOAc (1.2 экв.), MeCN, -25^oC. Затем I₂ (1.05 экв.), r.t., 5 ч. **Метод Б**: BrCF₂CO₂K (2 экв.), Et₄NBr (0.5 экв.), ДМФ, 50^oC. Затем Br₂ (1.1 экв.), 0^oC и r.t., 1 ч.

N⁰	Продукт	Метол	Время	Вых.	N <u>∘</u>	Продукт М	Іетод І	Время	Вых.
1	Ph Br F F 68a-Br	Б	1 ч	60	12	Bzo F F 68i	A	18 ч	85
2	Ph F 68b	А	18 ч	93	13	OBz F F 68j-Br	Б	50 мин	51
3	Br F F 68c	A	18 ч	84	14	NC F F 68k	A	18 ч	70
4	Br F 68d	А	18 ч	80	15	CO ₂ Me F F 681	A	18 ч	57
5	Br F F 68d-B	Б r	1ч	56	16	MeO ₂ C	A	18 ч	85
6	F F 68e	A	21 ч	70	17	MeO ₂ C F F	A	18 ч	88
7	F F 68e-Br	Б	40 мин	45	18	MeO ₂ C	A	18 ч	86
8		A	18 ч	70	19	CO ₂ Me F F 680	А	18 ч	73
9	EtO - P - F - 68g	А	21 ч	64	20		А	21 ч	46
10	O EtO-P EtO F 68g-Br	Б	80 мин	67	21	BzO F 68q	А	18 ч	82
11		A	21 ч	32	22	BzO F F 68r	Б	50 мин	85

185

Анализ представленных в таблице 48 данных показывает, что в реакцию могут быть вовлечены первичные и вторичные, как бензильные, так и алифатические органоцинк галогениды, давая в результате продукты **68** с выходами от средних до высоких. В целом, использование смеси Me₃SiCF₂Br/NaOAc (метод A) даёт лучшие результаты по сравнению с нагреванием в присутствии BrCF₂CO₂K (метод Б). Процесс не чувствителен к наличию нитрильной, сложноэфирной, борильной, фталимидной групп и атомов галогенов в структуре исходного цинкорганического соединения. Однако важное ограничение метода связано с невозможностью получения продукта из арилцинк галогенидов. Предположительно это связано с низкой стабильностью образующихся фторированных реагентов ArCF₂ZnX.

Помимо галогенирования, для каждого метода синтеза фторированных цинкорганических реагентов была показана возможность их протонирования, в результате которого образуются соединения дифторметильной группой (Схема 307). Интересно отметить, что реагент 67n, полученный по методике с использованием Me₃SiCF₂Br эффективно протонируется лишь в присутствии двух эквивалентов ДМФ, в отсутствие которого добавление уксусной кислоты приводит преимущественно к разложению цинкового реагента.

Схема 307



Реакция цинкорганических соединений с дифторкарбеном является первым примером процесса, в котором происходит образование стабильной, фиксируемой спектрально частицы типа Nu-CF₂ (см. схему 277 на стр. 150), которую можно непосредственно использовать в дальнейших превращениях. И поскольку цинкорганические соединения многообразны, удобны в получении и толерантны ко многим функциональным группам, их использование в реакции с ДФК универсальным синтетическим может стать методом для получения гемдифторированных соединений. Разработка такого метода подразумевает изучение сочетания полученных реагентов RCF₂ZnX с различными электрофилами, о чём и пойдёт речь в следующих разделах.

3.2.5. Трансформации 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов.

Фторированные цинкорганические реагенты, получение которых описано в предыдущем разделе , обладают заметно сниженной активностью по сравнению со своими нефторированными аналогами из-за акцепторного влияния атомов фтора. В частности, реакции процессы протонирования и иодирования, которые для обычных цинкорганических соединений протекают мгновенно и могут использоваться для их титрования [802], для RCF₂ZnX протекают на порядки медленнее. Низкая активность, в сочетании с ограниченной стабильностью

реагентов заметно сокращает возможности их синтетического применения. Однако при использовании различных методов активации как металлорганической компоненты, так и реагирующих с нею субстратов, всё же возможно проведение некоторых значимых трансформаций. Разработанные нами примеры процессов с участием RCF₂ZnX изложены в следующих разделах

3.2.5.1. Реакции RCF2ZnX с S-электрофилами

Относительно быстрый процесс иодирования реагентов **57** позволил нам предположить, что их реакция с S-электрофилами, которые обладают "псеводгалогеновыми" свойствами также может протекать достаточно эффективно. В качестве проверочного эксперимента модельный реагент **67a** был смешан с одним из наиболее электрофильных субстратов – фенилсульфенилхлоридом (**Схема 308**) [803]. Оказалось, что при этом произошло окисление бромид-аниона, и поэтому продуктом реакции было соединение с бромодифторметильной группой. Чтобы избежать этой проблемы, была предпринята попытка провести реакцию реагента **57a** с дифенилдисульфидом, однако он оказался совершенно неактивным.



В этой связи было предложено использовать в реакции с **57а** более активный дисульфид, в качестве которого был взят диэтилксантогендисульфид (диксантоген). Выяснилось, что реакция с этим дисульфидом в ацетонитриле приводит к ожидаемому ксантатному продукту **70** с выходом 24% (**Таблица 49**, пример №1), что показал спектр ¹⁹F ЯМР со внутренним стандартом. При добавлении каталитических количеств сединения одновалентной меди выход возрос более чем в два раза и составил 52%.

В качестве медного катализатора был использован комплекс $CuCl \cdot {}^{3}/{}_{2}PPh_{3}$, который, в отличие от свободного CuCl, не окисляется на воздухе. В литературе имееются упоминания о нескольких комплексов хлорида меди с различным количеством PPh₃ [804], среди них мы предпочли применять тот, что содержит минимальный избыток фосфина относительно меди.

Дальнейшее увеличение выхода было достигнуто при использовании ДМЭ в качестве растворителя для синтеза реагента **67a** и его реакции с диксантогеном (таб. 49, №3). В этом растворителе цинковый реагент более стабилен, что положительно сказывается на результате реакции. При добавлении ДМФ как стабилизирующего сорастворителя и увеличении количества катализатора до 5% выход составил 64% на выделенное вещество. В качестве катализатора может быть использован комплекс CuCl и имидазолиевым карбеном (IMesCuCl), выход в данном случае очень близок к тому, что наблюдался при в случае фосфинового комплекса, однако для проведения последующих исследований был выбран CuCl·³/₂PPh₃, ввиду его большей доступности.

	Me₃SiCF₂Br PhZnBr <u>NaOAc</u> -25°С, 18 ч. 66а	→ Ph F F ZnBr 67a EtO S S $-25^{\circ}C \rightarrow r.t$	S $\rightarrow OEt$ $\rightarrow KB.$ $\rightarrow KB.$ $\rightarrow H$ $\rightarrow F$ F S $\rightarrow OEt$ $\rightarrow OEt$ 70a
No	Растворитель	Катализатор (%)	Выход (%)
1	MeCN	_	(24)
2	MeCN	$CuCl^{-3}/_{2}PPh_{3}(2.5)$	(52)
3	ДМЭ	$CuCl^{-3}/_{2}PPh_{3}(2.5)$	(60)
4 ^{<i>a</i>}	ДМЭ/ДМФ	$CuCl^{3}/_{2}PPh_{3}(5)$	64 (65)
5	ДМЭ	IMesCuCl (2.5)	(61)
6	ДМЭ	CuCN (2.5)	(53)

Таблица 49

^{*а*}ДМФ использовался в качестве сорастворителя

Оптимизированная на примере бензильного производного 70а реакция с диксантогеном была реализована на примере других фторированных органицинковых реагентов. полученных in situ по реакции со смесью Me₃SiCF₂Br/NaOAc. В качестве дисульфида на последующей стадии помимо диксантогена использовался ди(бензотиазолил)дисульфид, реакция с которым давала бензотиазольные производные 71 (Таблица 50). Во всех случаях выходы выделенных фторированных сульфидных производных 70 и 71 оказались средними. Причём бензотиазольные призводные получались несколько лучше (49-60%), чем ксантогенатные (35-50%). На примере соединения 71а была показана возможность масштабирования процесса. При постановке реакции на 10 ммоль BnZnBr в после двухстадийной трансформации было получено 1.54 г (50%) продукта.





Увы, дифторированный цинковый реагент **67а**, в отличие от нефторированных аналогов [805], совсем не реагировал с тиурамдисульфидом (Et₂NCS₂)₂ в условиях медного катализа. Однако мы обнаружили, что соответствующий продукт **72а** образуется при интенсивном облучении реакционной смеси синим светом, причём выход слабо возрастает в присустсвии натриевой соли красителя Эозина Y, который известен как эффективный катализатор в фоторедокс процессах [451]. В данных условиях реакция была проведена с тремя реагентами (**Таблица 51**), но выходы продуктов также оказались довольно низкими.

Таблица 51



С точки зрения механизма, данная трансформация инициируется образованием тиильного радикала Et₂NCS₂• (Схема 309), происходящее либо за счёт гомолиза S-S связи под действием света [806], либо посредством одноэлектронного переноса от фотовозбуждённой молекулы красителя на молекулу дисульфида, как указано на схеме. Тиильный радикал далее взаимодействует с цинкорганическим соединением, при этом происходит радикальное замещение при атоме цинка, приводящее ко фторированному радикалу RCF₂•.Затем происходит его атака на C=S связь молекулу дисульфида, что является типичным процессом для этих связей [807,808]. Разрыв S-S связи приводит к образованию продукта и тиильного радикала, что замыкает каталитический цикл.

Схема 309



Как уже упоминалось в начале раздела, реагент **57а** не вступал в реакцию с Ph_2S_2 . Однако известно, под действием света S-S связь в нём также подвергается гомолизу [809], поэтому реакция с **67а** была поставлена при облучении синим светом в присутствии эозина, что привело к получению соответствующего продукта с выходом 53% (**Схема 310**), а реакция в отсутствие красителя дала 51% продукта.

Схема 310



Стоит только отметить, что в отличие от предыдущих реакций в этом случае использовался $BnCF_2ZnBr$, полученный по методике с использованием $BrCF_2CO_2K$, хотя это отрицательно сказывается на общем выходе двухстадийного процесса. Метод с использованием Me_3SiCF_2Br оказался непригодным только потому, что приводил к побочным продуктам, которые трудно отделяются хроматографически.

3.2.5.2. Реакции RCF2ZnX с аллил- и пропаргилгалогенидами

Как следует и предыдущих глав, фторированные цинковые реагенты проявляют низкую активность [17], однако процессы с их участием они могут активироваться как фотохимически, так и в условиях катализа солями меди(I). В последнем случае присходит реакция переметаллирования. Известно, что даже трифторметильные и перфторалкильные цинковые производные вступают в этот процесс, приводя ко фторированным медным соединениям, которые способны вступать в реакцию с различными электрофилами, среди которых наиболее всего изучены арил- и аллилгалогениды (см. литобзор, разд. 2.1.2.5 и 2.1.2.6), причём в случае последних процесс протекает в мягких условиях. По этой причине ожидалось, что дифторированные реагенты **67** также будут гладко взаимодействовать с аллилгалогенидами в присутствии медных солей.

Для проверки этой гипотезы реагент 67n, приготовленный in situ ИЗ nкарбометоксибензилцинк бромида по реакции со смесью Me₃SiCF₂Br/NaOAc, был смешан с избытком аллилбромида (Таблица 52). Оказалось, что продукт их сочетания 74na в небольших количествах (16% по ЯМР ¹⁹F) образуется даже без добавления медных солей (см. таб. 52, №2). В присутствии 10% CuI и двух эквивалентов ДМФ в качестве стабилизирующей реагент добавки дало увеличение спектрального выхода до 41%. Ещё большие выходы достигались в случае прибавления к смеси 1,10-фенантролина (phen) - координирующего атом меди бидентантного лиганда [810]. Его эффективность была прежде показана на примерах



Таблица 52

реакций медь-катализируемого трифторметилирования арилгалогенидов [811]. Даже в отсутствии ДМФ, в реакции с добавлением фенантролина спектрально наблюдался выход 68%. А при добавлении ДМФ процесс протекал наиболее эффективно, и желаемый продукт был выделен с выходом 88%. Чуть меньший выход (82%) наблюдался при использовании аллилхлорида. При проведнии реакции в оптимальных условиях с различными цинковыми реагентами и аллилгалогенилами, была получена серия продуктов сочетания (**Таблица 53**).





^{*а*}Использовался 3-хлор-2-метил-1-пропен ^{*б*}Использовался циннамилхлорид. ^{*в*}Использовался RZnCl ^{*г*}Использовался RZnCl ^{*с*}Использовался RZnCl ^{*c*}Использовался RZnCl ^{*c*}Использовалс

Несмотря на то, что процесс представляет собой последовательное создание двух С-С связей, выходы выделенных дифторированных алкенов в расчёте на исходный RZnX обычно весьма высоки и лишь в нескольких случаях оказались ниже 70%. В частности, это имело место, когда фторированные цинковые реагенты синтезировались с использованием BrCF₂CO₂K, как в случае продуктов **74ca** и **74ub**. В реакцию вступают аллилбромиды и хлориды с различным типом замещения, во всех случаях фторированный заместитель присоединяется к менее замещённому атому углерода, и продукты аллильной перегруппировки

отсутствуют. Однако в случае геранилбромида продукт представлял собою неразделимую смесь геометрических изомеров с соотношением 3:1. Конфигурация изомеров не была установлена из-за сильного перекрывания сигналов в ЯМР-спектрах. В процесс также хорошо вступает пропаргилбромид, при этом продуктом является исключительно аллен, что было показано на продуктах 74аj и 74qj, полученных, соответственно из бензильного и алифатического цинкорганического производного. В обоих случаях выходы были близки к количественным.

Механизм взаимодействия фторированных цинкорганических реагентов с аллильными субстратами (Схема 311), предположительно, мало отличается от постулируемых в литературе схем [812] (см. также лит. обзор, сх. 48, стр. 30) Сначала происходит процесс переметаллирования, приводящий к медьорганическому производному 67-Си. Такие процессы известны на примере перфторалкильных соединениях цинка [20], но попытки зафиксировать 67-Си спектральными методами оказались неудачными, поскольку в отсутствие электрофила смешение реагента 67 с медными солями приводило лишь к его быстрому разложению. Следующая стадия механизма – образование π -комплекса между кратной связью аллильного субстрата и нестабильным медным интермедиатом 67-Си. Затем разрыв связи с уходящей группой X приводит к комплексу трёхвалентной меди 75-Си, который может равновесно переходить в изомерную структуру 75'-Си через промежуточный симметричный η^3 -аллильный комплекс. Дальнейшее восстановительное элиминировние замыкает каталитический цикл, приводя к конечному продукту.

Схема 311



Отсутствие аллильной перегруппировки в данном процессе может являтся следствием превращения π -комплекса исключительно в линейный интермедиата **75-Cu**, либо большей стабильностью **75-Cu** по сравнению с **75'-Cu**. В пользу последней гипотезы говорит частичная изомеризация кратной связи в продукте, полученном из геранилбромида. Аналогичная изомеризация наблюдалась в реакции с комплексом (PPh₃)₃CuCF₃ [150]. Она может быть следствием обратимого образования комплекса **75'-Cu**, в котором возможно свободное вращение вокруг σ -связи.

Таким образом, на примере аллильных галогенидов впервые была показана возможность последовательного создания двух С-С связей в ходе *one pot* трансформации RZnBr в функционализированные *гем*-дифторированные алкены, что свидетельсвует о синтетическом потенциале фторированных цинковых реагентов

3.2.5.3. Реакции RCF2ZnX с 1-бромалкинами

По причине пониженной активности и ограниченной стабильности реагентов **67**, поиск электрофилов, способных ко взаимодействию с ними достаточно сложен. Один из предложенных нами типов субстратов, который, предположительно, может вступать во взаимодействие с RCF₂ZnX – галопроизводные терминальных ацетиленов. Известно, что эти соединения проявляют электрофильную активность [813] и способны вступать в сочетания с органическими производными цинка при катализе комплексами палладия [814] или кобальта [815]. Также известны катализируемые солями меди реакции с магний- [816] и кремнийорганическими соединениями [817], производными циркония [818] и бороновыми кислотами [819]. Полагаясь на эти данные, было решено предпринять попытку провести сочетание фторированных цинковых реагентов **67** с 1-галогеналкинами. Хотя их реакция с трифторметил- и перфторалкилцинковыми производными цинка неизвестна, но имеются несколько вариантов реакций ацетиленов с нуклеофильными трифторметилирующими реагентами в присутствии соединений меди и окислителя (см. литобзор, раздел 2.3.2.6a, стр. 101).

В первом эксперименте к титрованному раствору модельного реагента **67а**, взятого в двукратном избытке, был добавлен с иодфенилацетилен, поскольку предполагалось, что он обладает большей активностью по сравнению с анагогичным бромалкином. В качестве катализатора был взят иодид меди(I) в количестве 10%. В условиях этого опыта выход продукта **77аа** составил лишь 12% (**Таблица 54**, №1), что было установлено на основании спектра ЯМР ¹⁹ F. Использование двух эквивалентов ДМФ для стабилизации цинкового реагента привело к росту выхода до 35%. При этом в обоих опытах наблюдалось образование значительных количестве (до 40%) BnCF₂I, образующегося в результате обмена галогена между

Табл	ица 54	Ph	ZnX <u>Me₃SiCF₂Br, NaOAc</u> MeCN, -25°C, 18 ч.	► Ph6'	$F X^{+}$ ZnBr C 7a	<u>────</u> ──Ph → Ph、 Cul (кат.)	F F 77aa Ph
№	Х	67а (экв)	Условия	Раств.	CuI (%)	Добавка (экв)	Выход %
1	Ι	2	-50°С→rt; 4 ч при г.t.	MeCN	0.1	_	(12)
2	Ι	1.3	-50°С→rt; 4 ч при г.t.	MeCN	0.1	ДМФ (2)	(35)
3	Cl	2	0°С→r.t.; 16 ч при r.t.	MeCN	0.1	ДМФ (2)	(32)
4	Br	1.5	0°С→г.t.; 16 ч при г.t.	MeCN	0.1	ДМФ (2)	(60)
5	Br	1.5	0°С→r.t.; 16 ч при r.t.	ДМФ	0.05	_	79

иодацетиленом и BnCF₂ZnBr. Чтобы избежать протекания этого процесса, в качестве субстрата был взят менее активный хлорфенилацетилен, но это привело лишь к незначительному снижению выхода (32%). Наиболее эффективной оказалась реакция с бромалкином, при использовании которого в аналогичных условиях выход возрос до 60%. По-видимому, такой результат является следствием наилучшего сочетания реакционной способности бромного производного и отсутствия побочного обмена галогена.

Поскольку было установлено благотворное влияние ДМФ на результат реакции, он был взят в качестве растворителя, при этом для приготовления цинкового реагента использовалась модифицированная процедура с использованием BrCF₂CO₂K. В этих условиях даже при использовании 5% CuI и полуторного избытка **67а**, выделенный продукт был получен с выходом 79%. Попытки дальнейшей оптимизации, которые заключались в использовании других медных солей или добавлении лигандов, не привели к положительным эффектам.

Общность разработанной методики была продемонстрирована для различных фторированных реагентов И бромацетиленов. Послелние получались либо дегидробромированием геминальных дибромалкенов, либо бромированием ацетиленов (Схема **312**) [820].

CXEMA 312
$$= -R^2 \xrightarrow{NBS} Br \xrightarrow{R^2} -R^2 \xrightarrow{KOH} Br \xrightarrow{Br} R^2$$

В результате сочетаний полученных броалкинов с реагентами **67** было получено 12 дифторзамещённых ацетиленовых производных, выходы которых варьировались в среднем от 70 до 80% (Таблица **55**). В реакцию были введены бромпроизводные арилацетиленов, этилпропиолата, а также пропаргилового и гомопропаргилового спиртов, гидроксильная группа которых была защищена бензильным или *трет*-бутилдиметилсилильным заместителем.



^aRCF₂ZnX готовился по методике с использованием Me₃SiCF₂Br/NaOAc

⁶Использовалось ОТВЅ-производное бромалкина, силильная защита удалялась перед выделением продукта

Предполагаемый механизм рассматриваемого сочетания изображен на **схеме 313**. В данном случае также образуется медьорганическое соединение, которое координируется кратной связью, в данном случае – с тройной. Далее может происходить внедрение меди по связи С-Вг образованием трёхвалентного медного интермедиата, который после восстановительного элиминирования приводит к конечному продукту. Второй путь реакции лежит через карбометаллирование тройной связи с последующим элиминированием галогенида меди из образующегося алкенильного медного соединения.

Схема 313



3.2.5.4. Ацилирование 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов

Все рассмотренные в предыдущих разделах сочетания реагентов типа RCF₂ZnX представляли собою процессы замещения различных групп на фторированный остаток. Помимо этих процессов нами было предпринято много усилий, чтобы провести процессы присоединения этих реагентов по кратным связям углерод-гетероатом. Однако на данный момент эффективно провести присоединение к карбонильной группе или к азометиновым субстратам не удалось. Хотя примеры присоединения перфторалкильных производных цинка к альдегидам имеются в литературе [61].

Большинство наших услилий было сосредоточено на сочетании реагентов **67** с хлорангидридами карбоновых кислот, поскольку эти субстраты обладают наибольшей активностью среди карбонильных соединений. Кроме этого, продукты этой реакции, α,αдифторкетоны, интересны не только как субстраты для дальнейших трансформаций, но и как объекты для исследований в области медицинской химии [821,822].

Сочетание цинкорганических соединений с производными карбоновых кислот – хорошо изученные процессы. Обычно они проводятся либо с хлорангидридами при катализе соединениями палладия (реакция Нигиши) [823], железа [824], меди [825], либо с тиоэфирами: при участии палладия (реакция Фукуямы) [826,827,828] или меди [829,830]. Примеров сочетания перфторалкилцинковых производных с хлорангидридами не известно, но имеются данные, что в отсутствие катализа оно не происходит [831]. Есть пример палладий-катализируемого сочетания фторивиниловых цинковых производных [832], а также стехеометрической реакций комплекса пентафторэтилмеди, Ph₃PCu(phen)C₂F₅, с хлорангидридами [92].

Попытки провести сочетание бензоилхлорида с BnCF₂ZnBr оказалась тщетными, так как наблюдалось лишь разложение реагента, а продукт образовывался лишь в следовых

количествах (Таблица 56). Также оказались бесполезными OBz-, CN-, и SEt- бензоильные производные, реакция с которыми не протекала ни в присутствии медных, ни палладиевых катализаторов. После получения столь неутешительных результатов для нас оказалось приятной неожиданностью то, что в случае 2-меркаптотиазолинового производного (таб. 56, №6-10) желаемый продукт образовывался в заметных количествах. При использовании 10% CuI выход достиг 53%. По-видимому, в случае этого производного процесс протекает благодаря

Ο

Таблина 5	6	
-----------	---	--

	Ph	$\begin{array}{c} & BrZn \\ & F \\ X \\ & F \\ \end{array} $	Ph -25°C	катал. → r.t.	, <u>18 ч.</u> Рһ F	Ph F 78aa	
N⁰	Х	Катал. (%)	Выход	N⁰	Х	Катал. (экв)	Выход
1	Cl	$Pd(dba)_2(5)$	(-)	12	™s	CuI (10)	(-)
2	Cl	$CuCl \cdot \frac{3}{2}PPh_3(5)$	(-)	13	∽s ⊂OEt	CuI (10)	(24) ^{<i>a</i>}
3	OBz	$CuCl \cdot 3/{}_{2}PPh_{3}(5)$	(-)	14	[™] s [™] N ○	CuI (10)	(45) ^{<i>a</i>}
4	CN	CuI (10)	(-)	15		с -	$(-)^a$
5	SEt	CuI (10)	(-)	16		CuI (10)	$(64)^{a}$
6		$\int Pd(dba)_2(5)$	(-)	17		$Cu(OAc)_2$	$(12)^{a}$
7		CuI (10)	(53)	18	S	CuCN (5)	$(68)^{a}$
8	N	CuI (20)	(53)	19	[~] s ^{//} N//	IMesCuCl (5)	$(74)^{a}$
9	s s	CuTC (10)	(43)	20		$CuCl^{3/2}PPh_{3}(5)$	$(76)^{a}$
10		$CuCl\cdot^{3}/_{2}PPh_{3}$ (10)	(18)	21		$CuCl\cdot^{3}/_{2}PPh_{3}$ (10)	85 ^{<i>a</i>}
11	S-C	$CuCl.^{3/}_{2}PPh_{3}(5)$	(6)	22		$\operatorname{CuCl}^{3/2}\operatorname{PPh}_{3}(10)$	(34) ^{<i>a</i>,6}

^{*a*}Исходное тио-производное получалось *in situ* смешением PhCOCl с соответствующей калиевой солью. ^{*b*}Время реакции – 6 часов.

наличию координирующего атома азота в тиазольном кольце, который способен связываться со фторалкильными медные интермедиатами, что приводит не только к сближению реагирующих частиц, но и взаимной активации реагентов, поскольку координация атома металла облегчает уход меркаптотиазолинового заместителя. Однако данные предположения не вполне подтвердились, поскольку реакции с менее донорным меркаптооксазолиновым (таб. 56, №11) и более донорным меркаптопиридиновым (№12) производными протекали заметно хуже. Далее мы решили опробовать в этом процессе ксантатное и дитиокарбаматное [833] производные, которые, с одной стороны, должны обладать большей карбонильной активностью, а с другой – имеют дополнительный атом серы, который способен координироваться с атомами переходных металлов. Субстраты этого типа обладают ограниченной стабильностью [834], и поэтому готовились *in situ* при -25° С смешением бензоилхлорида с ксантатами или дитиокарбаматами калия в ДМФ, через несколько минут при этой же температуре прибавлялся раствор

57а в ДМЭ и катализатор, далее реакционной смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры. Оптимизация показала, что продукт образуется с любым из взятых производных (№№ 13–16), но наилучшим образом – в случае пирролидин-замещённого дитиокарбамата при катализе 10% комплекса CuCl·³/₂PPh₃. В данных условиях выход выделенного продукта составил 85%.

При использовании этой процедуры, была получена серия α, α -дифторкетонов (**Таблица** 57). На модельном реагенте BnCF₂ZnBr было показано, что эти продукты хорошо образуются из производных ароматических и α, β -ненасыщенных карбоновых кислот. Для алифатических кислот реакция дала хороший выход в случае гидрокоричной и *трет*-бутил-уксусной кислот, когда как для уксусной и изомасляной выход оказался ниже.





^аНеочищенный дифторкетон был восстановлен NaBH₄

Заметным осложнением, связанным с проведением сочетания оказалась ограниченная стабильность как безоилдитиокарбаматов, так и RCF₂ZnBr. Поэтому в случае менее активных субстратов для ускорения нужной реакции приходилось добавлять достаточно большие

количества катализатора. Необходимость в этом возникала для производных алифатических кислот, в случае которых использовалось 20% медного комплекса.

Дифторкетон, полученный из 4-цианобензоилхлорида из-за акцепторного действия заместителей оказался склонным к обратимому присоединению воды, что затрудняло его хроматографическую очистку, поэтому неочищенный продукт был восстановлен NaBH₄, после чего соответствующий спирт **66ad** был выделен с выходом 73%, считая на исходный хлорангидрид.

Предполагаемый механизм ацилирования дифторированных цинковых реагентов дитиокарбонатными производными карбоновых кислот (Схема 314) имеет много общих черт с рассмотренными раньше схемами [835]. В данном случае медь-органический интермедиат 67-Си координируется с атомом серы тиоамидного фтагмента. Затем происходит окислительное присоединение меди по связи С-S, выгодность которого обусловлена образованием хелатного комплекса меди(III) 78-Си с дитиокарбаматным лигандом. Последующее восстановительное элиминирование из комплекса 78-Си приводит к конечному продукту. Образование 78-Си можно предполагать на основании литературных данных об аналогичных стабильных комплексах Cu(III) с двумя фторированными заместителями (CF₃)₂CuSC(S)NEt₂ [837], в которых, по данным PCA, медь симметрично связана с обоими атомами серы дитиокарбамата.

Схема 314



В ходе процесса высвобождается дитиокарбамат одновалентной меди (X = SC(S)-NR₂), который может далее выступать в роли катализатора. Хотя каталитическая активность этой соли нами не проверялась, её стабильность позволяет полагать, что она будет иметь меньшую активность по сравнению с исходным комплексом. Это может объяснять необходимость добавления в реакцию большого количества катализатора. Однако с другой стороны, устойчивость этой соли является благоприятным фактором, так как, она не способна вызывать быстрого разложения цинкового реагента. Это было предположено на том основании, что даже после расходования всего количества субстрата избыток RCF_2ZnX остаётся в реакционной смеси даже после 18 часов при комнатной температуре, что фиксируется спектрами ЯМР ¹⁹ F. В случае галогенидов меди разложение значительно быстрее. Например комплекс CuCl· $^{3}/_{2}$ PPh₃, взятый в эквивалентном количестве, вызывает распад реагента на 70% за 30 минут в смеси ДМЭ/ДМФ, когда как в его отсутствии оно едва превышало 10% за 3 часа.

3.2.5.5. Реакция RCF2ZnX с N-ацилиминиевыми солями

1,1-дифторалкилцинковых реагентов Формально, реакция с дитиокарбаматными производными карбоновых кислот, как и все рассмотренные в этом разделе процессы, является реакцией замещения, и в предполагаемом механизме отсутствуют стадия присоединениотщепления к карбонильной группе. Единственным реализованным процессом с участием RCF₂ZnX, который можно трактовать как реакцию присоединения, - их сочетание с Nацилиминиевыми солями 79. Эти высокоактивные соединения, которые образуются при смешении хлорангидридов и иминов, находят широкое синтетическое применение [838,839]. В частности, известна их реакция даже с такими малоактивными соединениями, как ацетилениды меди [840]. а ацетилениды цинка реагируют с ними без катализаторов [841]. Также имеется сочетания с тетраарилборатами [842] и пример медь-катализируемого палладийкатализируемого – с винилстаннанами [843]. Однако реакций со фторорганическими производными металлов описано не было.

Наша попытка провести эту реакцию заключалась в последовательном прибавлении к имину хлорангидрида и раствора RCF₂ZnX в ДМЭ. В отсутствие катализатора после 18 часов при комнатной температуре образования продукта сочетания не происходило, а реагент полностью разрушался. Любопытно, что при добавлении 10% хлорида меди(I) к суспензии соли **79** вызывало её полное растворение, а её дальнейшая реакция с реагентами **67** приводила к нужным соединениям (**Таблица 58**).



К сожалению, данное сочетание оказалось не столь эффективным, если судить по выходам продуктов. В случае пивалевого ангидрида и хлоругольного эфира наблюдались средние выходы продуктов, а в случае изобутирилхлорида они оказались и того ниже. Донорный

заместитель в ароматическом кольце имина не оказал существенного влияния на результат процесса.

Предполагаемая механистическая схема данного сочетания сходна с рассмотренными ранее (Схема 315). Она также основана на переходе Cu(I)/Cu(III). В случае с ацилиминиевым катионом трёхвалентный медный интермедиат 81-Cu вероятно образуется в результате непосредственной атаки электрофильного центра катиона на атом меди производного 67-Cu. Затем после восстановительного элиминирования образуется конечный продукт и регенерируется катализатор.

Схема 315



3.2.5.6. Реакции RCF₂ZnX с 2-нитростиролами

Одна из наиболее значимых реакций органических производных меди – сопряжённое присоединение к акцепторным кратным связям. Однако для трифторметильных и перфторалкильных медных производных эти процессы крайне редки. Зная, что полученные нами 1,1-дифторированные цинковые реагенты способны образовывать медьорганические интермедиаты, мы решили изучить их реакционную способность в медь-катализируемых реакциях присоединения по Михаэлю. Так как дифторалкильный заместитель не столь акцепторный, как перфторалкильный, ожидалось, что сопряжённое присоединение всё же будет иметь место. Но увы, все попытки осуществить данную трансформацию приводили лишь к быстрому разложению реагента, и лишь в случае наиболее электрофильных субстратов, таких производные кислоты Мельдрума, наблюдалось образование как арилиденовые незначительных количеств продукта. На данный момент нам не удалось разработать продуктивных методик для реакций сопряжённого присоединения реагентов 67.

Особый случай имел место, когда в качестве акцепторного олефина был опробован 2нитростирол. Его реакция с BnCF₂ZnBr при катализе солью одновалентной меди привела к продукту замещения нитро-группы на фторированный заместитель из реагента.

Известно, что несодержащие фтора цинкорганические соединения в реакции с нитростиролами при катализе медными солями могут давать продукты сопряжённого присоединения [844,845], а при катализе комплексами никеля [846] или в отсутствии катализаторов [847] – продукты замещения NO₂-группы. Аналогичных реакций со перфторалкильными производными металлов не известно. Однако имеется несколько примеров замещения, происходящего при взаимодействии с трифторметильным радикалом, генерированным различными методами (см. литобзор, сх. 226, стр. 116), Этот факт свидетельствуют о том, что в нашем случае процесс также может носить радикальный характер.

Изучение взаимодействия нитростирола с избытком BnCF₂ZnBr показало, что в отсутствие солей меди продукта не образуется (**Таблица 59**, №1). Проведение реакции с 20% CuCl привело к продукту замещения 82 с выходом 44% Для достижения более высокого выхода нами было предпринято много усилий и проведено большое количество опытов, часть которых занесена в таблицу 59. Использование различных растворителей, медных солей, лигандов, температур и соотношений реагентов мало влияли на результат реакции, и продукт образовывался со средним выходом. При этом в большинстве случаев побочно образовывалось значительное число примесей, которые затрудняли очистку продукта. Многие из этих примесей



так и остались неидентифицированными, однако по

 F
 F
 O
 спектрам
 ЯМР
 и
 ГЖХ-МС-анализу
 нам
 удалось

 Ph
 Ph
 NO2
 Oпознать
 две
 из
 них:
 ими
 оказались
 продукты

 присоединения по Михаэлю BnCF₂ZnBr и 2-фенилацил-

аниона (Рисунок 6). наличие первого из них вполне ожидаемого, когда как путь образования второго не очевиден. Как бы то ни было, количество каждого их этих продуктов в реакционных смесях не превышало 10%, поэтому их выделение в чистом виде и должная характеризация не проводилась.

Таб	блица 59	Ph N	$O_2 + F_{BrZn}$.Ph	F Ph 8	2	
№	1а (экв)	Катал. (экв)	Лиганд (экв)	Растворитель	T, ℃	Время, ч.	Выход 82 , % ^{<i>a</i>}
1	1.2	_	_	TΓΦ/MeCN $(^{1}/_{1})$	-25	2	(-)
2	1.5	CuCl (0.2)	_	$T\Gamma\Phi/MeCN(^{1}/_{1})$	-25	2	(44)
3	2	CuCl (0.2)	_	$T\Gamma\Phi/MeCN(^{1}/_{1})$	-25	2	(52)
4	2	CuI (0.1)	bpy (0.15)	${ m T}\Gamma\Phi$ /диглим ($^1\!/_1$)	-25	2	(52)
5	2	CuI (0.1)	phen (0.15)	${ m T}\Gamma\Phi$ /диглим ($^1\!/_1$)	0	18	(49)
6	1.5	CuI (0.1)	phen (0.15)	ДМФ	r.t.	18	(57)
7	1.5	$CuCl \cdot 3/_{2}PPh_{3}$ (0.	05) –	ДМФ	r.t.	18	50^b

Наиболее чисто реакция протекала в ДМФ при использовании 5% комплекса CuCl³/₂PPh₃. И хотя выход в этом случае оказался немного ниже, именно эти условия были выбраны для получения продуктов из других нитроалкенов, по причине меньшего количества примесей, затрудняющих хроматографическую очистку продукта.

В результате взаимодействия различных пар нитроалкенов и фторированных цинковых реагентов была получена небольшая серия гем-дифторированных алкенов (Таблица 60). Во всех случаях продукты образовывались с выходами от низких до средних и только в виде Еизомера. Лишь в случае продукта 69f, полученного из нитродиена образовывалось 3% геометрического изомера.



К сожалению, у нас недостаточно данных, чтобы можно было бы с уверенностью говорить о механизме рассматриваемого превращения. Сведения, которыми мы располагаем, позволяют сделать предположение, что в процессе принимают участие радикальные интермедиаты, поскольку в противном случае имелась бы заметная зависимость протекания реакции от заместителей в кольце. Также нельзя исключать, что в ходе процесса имеет место образование медьорганического соединения 57-Си, поскольку без добавления медных комплексов он не происходит. На основании имеющихся данных можно предложить, что происходит перенос электрона с атома меди в производном 57-Си на нитроалкен (Схема 316), чему способствуют образовавшиеся на стадии переметаллирования галогениды цинка, играющие роль кислот Льюиса. Окислительно-восстановительный процесс приводит к интермедиату 83, в котором спиновая плотность присутствует на обоих атомах кратной связи нитроалкена. Далее происходит разрыв связи C-Cu^{II} и перенос фторированного фрагмента к нитронатному атому углерода. Это приводит к нитрозоацетальной структуре 84 с радикалом в бензильном положении. Затем быстро происходит элиминирование нитрита, сопровожлаемое восстановлением Cu(II) до Cu(I). В итоге это приводит к конечному продукту и регенерации катализатора.

Схема 316



3.3. Реакции восстановительного сочетания фторалкилбромидов и иодидов с электрофилами

Перфторалкилбромиды и иодиды, равно как и иные производные типа R-CF₂-X (X=Br, I) из-за наличия при реакционном центре двух фторных атомов не вступают в реакции классического нуклеофильного замещения. Но тем не менее химия этих соединений весьма богата, благодаря тому, что акцепторный эффект фторов обуславливает их лёгкое восстановление. Оно может быть как одноэлектронным и приводить ко фторированному радикалу, а в случае взаимодействия с металлами или металлорганическими соединениями (например диэтилцинком) – двухэлектронным, дающим фторированный анион или производное металла (Схема 317). И та и другая частица, образовавшаяся при восстановлении, может присоединяться к содержащему кратную связь субстрату. Однако в случае радикального процесса для образования устойчивого продукта необходима дополнительная стадия восстановления первичного продукта присоединения.

Схема 317



В любом из вариантов общий процесс будет представлять собою восстановительное сочетание R_F -X с ненасыщенным электрофильным субстратом. Разница заключается лишь в том, будут ли необходимые два электрона передаваться сразу на фторированный галогенид, либо будут иметь место два одноэлектронных процесса: востановление R_F -X и затем продукта радикального присоединения. Поскольку фторированные металлические производные и фторированные радикалы имеют различный профиль реакционной способности, имеет значение поиск условий для реализации каждой из этих схем с целью расширения круга подходящих для сочетания субстратов.

Для ординарных и доступных перфторалкилгалогенидов известно множество трансформаций, проходящих как через металлопроизводные [848], так и по механизмам радикального присоединения [849], поэтому для нахождения новых, синтетически важных процессов с этими галогенидами целесообразным представляется лишь расширение круга электрофильных субстратов.

В ходе поведения наших исследований были получены некоторые уникальные классы фторированных галогенидов, они приведены на **рисунке**. Среди них Me₃SiCF₂Br, продукты



бром- и иоддифторметилирования альдегидов (52,53), а также 1,1-дифторалкил иодиды и бромиды (68). Все они представляют интерес для синтеза сложных функционализированных фторорганических соединений по реакциям

восстановительного сочетания, представленных на схеме выше.

3.3.1. Синтез Me₃SiCF₂ZnBr и его сочетание с аллилгалогенидами

Использование Me₃SiCF₂Br в реакциях восстановительного сочетания имеет особую синтетическую значимость, поскольку в получаемых продуктах сохраняется триметилсилильная группа, которая далее может вовлекаться во взаимодействие с электрофилами в условиях основного катализа (Схема 318). Поэтому данный силан потенциально является синтетическим эквивалентом дифторметильного анион-радикала и дианиона.

Схема 318



Прежде уже упоминалось, что в качестве эквивалентов CF_2^{2-} могут выступать дифторметильный фосфонат и сульфон, для которых была продемонстрирована реакция сшивки двух альдегидов через CF_2 -звено (см. литобзор, сх. 72.1 и 75). Также было описано получение бис-силильного производного (Me₃Si)₂CF₂, однако его трансформации, в которых он бы выступал как бис-анион, не изучались [780]. Предпринимались попытки синтезировать металлопроизводные типа R₃SiCF₂–M (M = Li, Mr), но они тоже оказались неудачными [850]. Поскольку прежде мы получили большой опыт в синтезе и использовании фторсодержащих цинкорганических соединений, мы попытались использовать его для синтеза цинкового реагента Me₃SiCF₂–ZnX из доступного нам бромида.

Первые попытки его синтеза заключались в простой реакции Me₃SiCF₂Br с цинковой пылью. При этом образовывалось небольшое количество целевого соединения **85**, а помимо него наблюдался ранее описанный [780] продукт реакции Вюрца **86** (Схема **319**).

Схема 319



Все попытки изменить соотношение продуктов в нужную нам сторону оказались малоэффективными. Поэтому мы попытались провести реакцию обмена галогена на металл при действии изопропилцинк иодида.

Реакция Me₃SiCF₂Br с 1.6 эквивалентами ^{*i*}PrZnI при комнатной температуре дала небольшой выход **85** (**Таблица 61**, пример №1), поэтому мы решили опробовать различные каталитические добавки. Известно, что трансформации галогенидов в соответствующие цинковые производные могут катализироваться соединениями марганца [851] палладия [852], никеля [853], железа [854], кобальта [854, 855]. Среди опробованных нами катализаторов

наибольшее ускорение процесса вызывало прибавление 1% комплекса $CoBr_2 dppe$. Использование этой добавки позволило уменьшить температуру процесса и снизить количество ^{*i*}PrZnI до 1.2 эквивалентов (таб. 61, №7). Также необходимо отметить заметное влияние диглима как хелатирующего со-растворителя в этой реакции. Его прибавление позволило достичь полной конверсии исходного силана с образованием 90% продукта (№8). Немного худшие рзультаты наблюдались при добавлении ровно стехиометрического количества ^{*i*}PrZnI (№9). Использование меньшего количества катализатора, другие комплексы кобальта и никеля, а также ^{*i*}PrZnBr оказалось менее эффективным.

Таблица 61		Me₃Si ∕∕ B	br <i>i</i> -PrZnl, добавка	Me₃Si	ZnBr	
		F F	20 ч.	F	F	
N⁰	Растворитель	^{<i>i</i>} PrZnI (экв.)) добавка (экв.)	T, ℃	Конверс. %	Выход, %
1	ΤΓΦ	1.6	нет	20	(65)	(30)
2	ΤΓΦ/ΝΜΡ	1.6	нет	20	(65)	(15)
3	ΤΓΦ	1.6	LiCl (1.6)	20	(100)	(0)
4	ΤΓΦ	1.2	$Ni(acac)_2 (0.01)$	5	(29)	(12)
5	ΤΓΦ	1.2	NiBr ₂ ·(PPh ₃) ₂ (0.01)	5	(49)	(24)
6	ΤΓΦ	1.2	CoBr ₂ ·(PPh ₃) ₂ (0.01)	5	(62)	(38)
7	ΤΓΦ	1.2	CoBr ₂ ·dppe (0.01)	5	(95)	(30)
8	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ ·dppe (0.01)	5	(100)	(90)
9	ТГФ/диглим	1.0	CoBr ₂ ·dppe (0.01)	5	(95)	(88)
10 ^{<i>a</i>}	ТГФ/диглим	1.0	CoBr ₂ ·dppe (0.01)	5	(95)	(87)
11	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ ·dppe(0.005)	5	(97)	(88)
12	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ ·dppp (0.01)	5	(86)	(60)
13	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ ·dppb (0.01)	5	(78)	(63)
14	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ (0.01)	5	(43)	(28)
15 ⁶	ТГФ/диглим	1.2	CoBr ₂ ·dppe (0.01)	5	(69)	(34)

^{*а*} Время реакции – 48 ч. ^{*б*} Использовался i-PrZnBr.

Полученные растворы реагента **85** оказались более устойчивыми, чем растворы BnCF₂ZnBr. После выдержки в течение трёх суток при комнатной тептературе ЯМР-анализ показал падение концентрации реагента всего на 25%. А хранение раствора тот же срок при – 30°С вообще не изменило его состав. Возможно, дополнительную устойчивость реагенту даёт наличие диглима.

Устойчивость полученного цинкого производного **85** позволила нам провести удачную попытку получения его в кристаллическом состоянии. Кристаллы, несмотря на высокую чувствительность ко влаге и кислороду воздуха, были охарактеризованы методом PCA (структура на **рисунке**). Анализ стуктуры указал на неожиданный факт: в качестве галогенида в полученной структуре оказался бромид из исходного силильного производного, а не иодид, источником должен был бы быть *i*-PrZnI. Отдельный эксперимент показал, что иодид из последнего в результате реакции полностью переходит в *i*-PrI, который был получен с выходом ~80% после отгонки из реакционной смеси вместе с $TГ\Phi$, в то время как количество *i*-PrBr не

превысило 4%. Такое распределение галогенов в продуктах реакции свидетельствует о том, что в ходе процесса образуется интермедиат, содержащий иодид, подверженный галофильной атаке. В качестве такого интермедиата нами был предложен комплекс **85-Co** (**Схема 320**), который образуется на стади окислительного присоединения к Me₃SiCF₂Br комплекса одновалентного кобальта[856,857], содержащего атом иода – (dppe)CoI. Последний получается при восстановлении исходного катализатора исхлодным *i*-PrZnI [858].



Рисунок 8

Структура Me₃SiCF₂ZnBr[•]диглим. Атомы водорода не показаны.



Разработав эффективный метод получения Me₃SiCF₂ZnBr, мы задались целью раскрыть синтетический потенциал этого реагента как эквивалента дифторметиленового дианиона. В предыдущих главах были исследованы реакции фторированных нуклеофилов содержащих как C-Si, так и C-Zn связи. В реагенте **85** присутствует и та, и другая, но поскольку связь C-Zn более лабильна и имеет большую полярность, разумно в первую очередь вводить во взаимодействия именно её. Мы предположили, что наиболее надёжным и простым типом электрофилов для проведения сочетания являются аллилгалогениды. Они вводились в реакцию с раствором **85** в присутствии каталитического количества CuCN. Процесс полностью завершается за 18 часов при комнатной температуре. Образующиеся в результате фторированные производные **87** (**Таблица 62**) очищались либо отгонкой в вакууме

из Таблица 62



реакционной массы (в случае продуктов полученных из летучих аллил-, металлил- и пропаргилхлорида), либо экстракцией с дальнейшей колоночной хроматографией. Во всех случаях наблюдались высокие выходы выделенных продуктов.

При введении в процесс несимметричного бромида (Схема 321) наблюдалось полное отсутствие региоселективности, и в равных количествах образовались продукты α- и γзамещения с суммарным выходом 74%. Кроме замещения галогена выбранный субстрат может вступать в процесс присоединения по Михаэлю, однако образования соответствующего продукта в реакционной смеси зафиксировано не было.

Схема 321



Важно отметить то обстоятельство, что силаны типа Me₃SiCF₂R, где R – органический заместитель, не стабилизирующий анион, сложны для синтеза, и в литературе известно лишь несколько примеров их получения и использования (см [859] и литобзор, разд. 2.1.3.26, стр. 49). С другой стороны, соединения этого типа являются перспективными реагентами для введения частично фторированных заместителей к электрофильным субстратам. По этой причине полученные силаны 87 были опробованы как нуклеофилы в реакции с альдегидами. Инициатором для этого сочетания был выбран фторид цезия, проявляющий высокую активность в подобных процессах, например, в случае Me₃SiCF₂H [860]. В результате была получена серия ненасыщенных гем-дифторированных спиртов 88 (Таблица 63). Как видно из приведённых в таблице результатов, выход конечного продукта не зависит от участвующего в реакции силана, но чувствителен к выбору альдегида. Процесс хорошо протекает в случае неенолизуемых или разветвлённых в а-положении субстратов. В случае же гидрокоричного альдегида выход оказался низким, что, скорее всего связано с возможностью енолизации и депротонирования. Единственный силан, который оказался неэффективным в сочетаниях с альдегидами – алленильное производное 74с. Реакция с ним приводила к сложным смесям продуктов.



Кроме альдегидов рассматриваемое сочетание было опробовано на неенолизуемом кетоне. Оказалось, что бензофенон в реакции с силаном **87a** в присуствии CsF приводит к смеси ожидаетого дифторированного спирта **88al** с выходом 30% и монофтордиена **89** (**Схема 322**), который, по всей видимости, получается из **88al** после элиминирования HF. При введении в реакцию енолизуемого ацетофенона не образуется ни один из продуктов, аналогичных **88al** или **89**.



Таким образом, в данном разделе было показано, что силан Me₃SiCF₂Br может быть восстановлен при действии *i*-PrZnI в присутствии 1% CoBr₂(dppe) до цинкового производного **85**, которое может далее последовательно сочетаться с двумя электрофильными компонентами (в данном случае - аллилгалогенидами и далее с альдегидами) тем самым выступая в качестве эквивалента CF₂-дианиона.

Используя концепцию восстановительного сочетания, синтез ненасыщенных дифторированных спиртов типа **88** можно провести и по стратегически иной схеме. Суть её заключается в восстановлении продукта иоддифторметилирования альдегида **53b** под действием ^{*i*}PrZnI (Схема **323**) Поскольку иодид **53b** обладает большей активностью по

сравнению с Me₃SiCF₂Br, для осуществления превращения не требуется использовать катализатор.

Схема 323



Примечательно, что получаемое металлорганическое соединение **53b-Zn** стабильно при комнатной температуре и не претерпевает элиминирования Me₃SiOZnI с образованием дифторалкена. Это позволило нам провести его сочетание с аллилбромидом в присутствии каталитических количеств CuCN. Соответствующий продукт **88аj** был выделен с выходом 80%, считая на исходный иодид **45b**.

3.3.2. Реакции Me₃SiCF₂ZnBr с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума

Наши исследования по поиску синтетических приложений Me₃SiCF₂ZnBr не ограничились одной лишь реакцией с аллилгалогенидами. Интерес представляют сочетания с электрофильными компонентами других типов. В этом качестве мы решили опробовать уже нам знакомые и хорошо себя зарекомендовавшие арилиденовые производные кислоты Мельдрума (9). Осуществление реакции с субстратами этого типа интересно по той причине, что примеров сопряжённого присоединения фторалкильных производных переходных металлов известно не было. Ранее мы пытались осуществить процесс сочетания 9 с BnCF₂ZnBr, однако эти попытки были безуспешными, что можно объяснить недостаточной стабильностью цинкового реагента.

Смешение субстрата 9a раствором Me₃SiCF₂ZnBr, приготовленного согласно вышеизложенному методу (см. таб. 61, №8), приводит к получению лишь небольших количеств аддукта **90а** после выдержки при 0°С в течение 16 часов (**Таблица 64**, пример №1). В тех же условиях, но при добавлении 10% CuCN его образование было зафиксировано с выходом 73%. Добавление ДМФ в количестве пяти эквивалентов для стабилизации цинкового реагента и выжерка смеси при комнатной температуре незначительно подняли выход (№3). Варьирование температуры процесса и типа медного катализатора не привели к положительным результатам. Однако эффективность процесса сильно возросла при добавлении эквивалентного количества хлорид-аниона, взятого в форме соли BnNEt₃Cl. В данном случае выход, зафиксированный при помощи ЯМР, оказался близким к количественному.

Табл	ица 64 An	О О О О 9а Ме ₃ SiC кат ТГФ	Ме ₃ Si F ₂ ZnBr (1.2 экв) ал. (10%) ▲ An //диглим	F OZnBr 90a
N⁰	Cat.	Добавки(экв.)	Условия	Выход 90а , %
1	_	_	0°С, 16 ч.	(<5)
2	CuCN	_	0°С, 16 ч.	(73)
3	CuCN	DMF (5)	0°С, 2 h; rt 16 ч.	(78)
4	CuCN	DMF (5)	rt, 3 ч.	(56)
5	$CuBr \cdot SMe_2$	DMF (5)	0°С, 2 ч.; rt 16 ч.	(65)
6	CuCN	DMF (5) +	0°С, 2 ч.; rt 16 ч.	(92)
		BnNEt ₃ Cl (1.2)		

Образующийся в результате реакции аддукт **90** далее подвергался кислотному гидролизу и декарбоксилированию под действием водной HCl при нагревании. Дальнейшая экстракция полученной карбоновой кислоты и её этерификация приводили к сложному эфиру **91** (**Таблица 65**), который подвергался хроматографической очистке. Используя найденные условия из различных арилиденовых производных кислоты Мельдрума мы получили ряд продуктов. В большинстве случаев выходы оказались высокими за исключением о-метоксифенильного **91f** и **Таблица 65**



2-фурильного **91k** производных, которые по неочевидным причинам дали средний выход продуктов (соответственно, 55 и 50%).

Процесс присоединения Me₃SiCF₂ZnBr к акцепторной кратной связи **9** вероятнее всего протекает по механистической схеме, классической для медь-катализируемой реакции Михаэля (Схема **324**). Первой принципиальной ступенью процесса является переметаллирование с Схема **324**



образованием купратного реагента. Вероятно, прибавление BnNEt₃Cl промотирует этот процесс, благодаря образованию цинката **85-Cl**. Анионный комплекс меди **85-Cu** координируется с электронодефицитной кратной связью, после чего под действием цинковых солей, играющих роль кислоты Льюиса, происходит образование σ-связи между медью и электрофильным атомом углерода. В результате этой скорость-лимитирующей стадии [861] образуется комплекс трёхвалентной меди **90-Cu**, который претерпевает восстановительное элиминирование с образованием конечного аддукта **90** и регенерацией катализатора.

Триметилсилильный фрагмент в продуктах 79, в принципе, открывает возможности дальнейшей их функционализации, однако присутствие в молекуле карбонильной группы ограничивает круг возможных превращений и может снижать их селективность. В качестве примера такой трансформации нами было проведено протодесилилирование соединения 91m, происходящее под действием KHF_2 В водном ДΜΦ (Схема 325). В итоге дифторметилированный продукт **32m** был получен с выходом 74%. Прежде получение этого же



продукта было описано в разделе 3.2.1.1 (таб. 28, стр. 154), где качестве предшественника CHF₂-группы был использован Ph₃PCF₂CO₂. При этом **32m** получили с выходом 88%, считая на исходный алкен **9**. В результате рассмотренной здесь двухстадийной процедуры общий выход составил 67%.

3.3.3. Радикальные восстановительные сочетания, при участии боргидридных коплексов

3.3.3.1. Восстановительное сочетание Me₃SiCF₂Br с акцепторными алкенами

Процессы восстановительного сочетания Me₃SiCF₂Br, основанные на получении соответствующего цинкового производного 72 имеют ряд ограничений. В частности, оказалось невозможным провести присоединение Me₃SiCF₂ZnBr к алкенам, обладающим меньшей электрофильностью, чем производные кислоты Мельдрума 9. Преодолеть эти затруднения можно, применив иной подход к активации фторированного бромида. Один из таких подходов в общем виде был указан ранее на схеме Схема 317 (стр. 203) и заключался в одноэлектронном восстановлении связи C-Br. Образующийся при этом активная радикальная частица способна присоединиться к различным ненасыщенным системам, давая радикальный аддукт, из которого путём последующего восстановления получается конечное соединение. Основная проблема на пути осуществления таких процессов состоит в поиске подходящих условий и реагентов для генерации радикалов. Наиболее широко в качестве таких реагентов распространены гидрид олова Bu₃SnH [862] и кремния – (Me₃Si)₃SiH [863]. Однако их применение имеет ограничения, связанные с токсичностью первого и дороговизной последнего. Удобной заменой этих реагентов могут служить боргидридные комплексы [864]. Например, алкилиодиды присоединяются к акцепторным алкенам в присутствии NaBH₃CN при облучении мощной ксеноновой лампой [865] (**Схема 326**).



Схема 326

Преимуществом боргидридных комплексов является не только их доступность, но и селективность по отношению к различным радикалам, поскольку скорость восстановления алкильного радикала существенно ниже, чем сопряжённого с карбонильной группой, что было подтверждено квантово-химическими расчётами [866]. По этой причине в ходе процесса почти не образуется побочного продукта восстановления алкилиодида до алкана.

В свете этих благоприятных факторов, представляется разумным ввести в аналогичный процесс Me₃SiCF₂Br. Такая реакция была проведена с бензилакрилатом, как менее летучим реагентом, и цианоборгидридом натрия при облучении светодиодами с пиком излучения 400нм. В результате после трёх часов облучения ожидаемый продукт образовался с выходом 42%, что

показали данные ЯМР ¹⁹F реакционной смеси (**Таблица 66**, №1). Попытка увеличить выход, используя растворимую в ацетонитриле тетрабутиламмониевую соль, оказалась неудачной.

Рисунок 9



При использовании комплекса борана с пиридином или триметиламином продукта не образуется. В данном процессе было решено опробовать N,N'диметилимидазолиденовый комплекс борана (NHC·BH₃), представленный на **рисунке**. Этот реагент прежде хорошо зарекомендовал себя в радикальных восстановительных процессах [867]. Реакция, проведённая с его участием, привела к получению чистого продукта с выходом 57% (таб. 66, №5).

0

Дальнейшее увеличение выхода до 85% было достигнуто при использовании менее доступного, но более активного силана Me₃SiCF₂I, синтез которого был описан ранее на схеме Схема 295 (стр. 169).

Таблица 66

Me₃Si	×	О [H]	(1.5 экв)	Me ₃ Si、 人
F	F	OBn MeCN, M	<i>tv</i> (400 нм) , rt	F F 93a
No	Х	[H]	Время, ч.	Выход 93а , %
1	Br	NaBH ₃ CN	3	(42)
2	Br	Bu ₄ N BH ₃ CN	3	(27)
3	Br	$Py \cdot BH_3$	3	-
4	Br	$Me_3N\cdot BH_3$	3	-
5	Br	NHC·BH ₃	3	(57) 57
6	Ι	NHC·BH ₃	2	(89) 85

Используя NHC·BH₃, процесс был проведён со множеством алкеновых субстратов **92**, имеющих монозамещённую двойную связь, сопряжённую с акцепторной группой (**Таблица 67**) Соответствующие продукты **93** были получены из эфиров и амидов акриловой кислоты, акрилонитрила и фенилвилилсульфона. Продукты выделялись с выходами 45–77%. При этом предпочтительно использовался более доступный Me₃SiCF₂Br, и лишь в некоторых случаях – соответствующее иодное производное, с которым выходы оказывались несколько выше за исключением продукта из пирролидинового амида акриловой кислоты (**93h**) и её же амида Вайнреба (**93n**). В случае же вторичного акриламида **93k** и нитрила **93o** прирост выхода при использовании Me₃SiCF₂I составил более 20%. Стоит также обратить внимание, что в случае аллил- и гомопропаргилакрилатов образуются только продукты присоединения по сопряжённой связи (**93e** и **93f**), а возможная циклизация не происходит.

К сожалению, наличие дополнительных заместителей при реакционном центре субстрата резко негативно сказывается на протекании процесса. Так метилкротонат даёт с Me₃SiCF₂Br менее чем 20% продукта. Такой результат может объясняться стерическим эффектом заместителя при реакционном атоме углерода, что сильно замедляет скорость присоединения радикала к субстрату [868]. Также оказалось невозможным получить продукт из метилвинилкетона, поскольку основным процессом в этом случае оказывается восстановление карбонильной группы при действии NHC·BH₃ [869].



Что касается механизма рассматриваемого превращения, можно предположить, что он протекает согласно циклической схеме (Схема 327.2). Она основана на том, что на радикальный аддукт 93-R переносится водородный атом от боранового комплекса, приводя продукту 93 и борильному радикалу NHC-BH₂· [870], который далее отщепляет бром от Me₃SiCF₂Br [871]. В результате образуется силилдифторметильный радикал 85-R, дальнейшее присоединение которого к субстрату замыкает цикл.



Побочно NHC·BH₃ может взаимодействовать и с **85-R**, что, по-видимому, реализуется в тех случаях, когда стадия радикального присоединения идёт медленно. Хотя восстановленный реагент, Me₃SiCF₂H, образуется в большинстве реакционных смесей в незначительных количествах (менее 10%). Такое положение вещей подтверждает выводы из расчётных данных [865], что боргидридные комплексы существенно медленнее восстанавливают алифатический радикал, чем сопряжённый с карбонильной группой.

В подтверждение радикальной природы процесса было показано, что добавление полутора эквивалентов ТЭМПО в качестве перехватчика радикалов полностью блокирует его протекание. А для доказательства цепной природы механизма был поставлен эксперимент, в котором освещение реакционной смеси проводилось с некоторыми интервалами. При этом анализ реакционной смеси, выполненный при помощи ГЖХ, показал, что даже в те промежутки времени, когда смесь не облучалась, имелся небольшой рост конверсии (**Рисунок 10**). Но поскольку процесс медленно протекает даже в отсутствие облучения (*vide infra*), такое доказательство наличия цепного механизма достаточно условно.



Открытым остаётся вопрос о том, как и чем инициируется радикальный процесс. В уже упомянутой работе [865], посвящённой присоедиению алкилиодидов (Схема 326) было предположено, что изначально радикальные частицы образуются путём гомолиза связи С-I при

215
действии УФ-излучения. Однако тот факт, что в нашем случае в процесс вступает и бромзамещённый реагент, делает такое предположение весьма сомнительным, поскольку связь С-Вг более прочна, и её разрыв при облучении ближним ультрафиолетом (400 нм) скорее всего не происходит. Также мы показали, что реакция имеет место даже при освещении светодиодами синего цвета (пик излучения при 465 нм). Хотя присутствие освещения принципиально для быстрого протекания процесса, даже в темноте *трет*-бутилакрилат, Me_3SiCF_2Br и NHC·BH₃ за три часа дают продукт с конверсией 36%. Мы предположили, что инициатором реакции могут служить следы атмосферного кислорода. Чтобы это подтвердить, та же реакция была проведена без заполнения сосуда аргоном. Однако конверсия в этом случае изменилась незначительно и составила 31%. С другой стороны, тщательное удаление кислорода из реакционной среды путём глубокого вакуумирования охлаждённого растворителя лишь немного снизило конверсию (14%).

В итоге, мы предположили, что инициирование процесса может происходить благодаря образованию слабого комплекса между гидридным атомом в NHC·BH₃ и бромом в Me₃SiCF₂Br (Схема 327.1), который, поглощая свет, приводит к образованию NHC-BH₃· и Me₃SiCF₂·. Каждая из которых способна инициировать цепной процесс. Наличие атомов фтора оказывает слабое влияние на энергию связей C-Br (энергия диссоциации H₃C–Br 69.9 ккал/моль [872], а для HCF2–Br 69.0 ккал/моль [873]), однако фторированные галогениды способны образовывать более прочные ассоциаты с нуклеофилами [874]. Это может объяснять, почему реакция с нефторированным силильным реагентом, (Me₃SiCH₂Br), и *трет*-бутилакрилатом протекает заметно медленнее (**Схема 328**). Конверсия за три часа составила 29%.

Схема 328



Тот факт, что комплексы между акцепторными алкилгелогенидами и нуклеофилами могут гомолитически расщепляться при действии видимого света имеет литературные подтверждения [380,554]. Кроме того, известны примеры цепных фотохимических процессов, инициируемые смесью органических галогенидов, с таким донором атома водорода как (Me₃Si)₃SiH [875,876].

Больная часть соединений **93**, полученных в ходе восстановительного сочетания, содержат в своей структуре два реакционноспособных фрагмента: триметилсилильную и карбонильную группу. Это позволяет использовать их в дальнейших трансформациях, что и было продемонстрировано. Мы показали, что в условиях основного катализа (CsF) силильный фрагмент выступает в качестве эквивалента карбаниона, что позволяет провести сочетание с альдегидами или N-тозилиминами (Схемы 329.1 и 329.2). На примере сульфона **93**р, была показана возможность лёгкого протодесилилирования, которое привело к получению дифторметилиро-ванного продукта **95с** (сх. 329.2). Схема 329



В отсутствии осно́вных активаторов силильная группа устойчива, что позволяет проводить реакции с её сохранением. Так, сложноэфирная группа в **93b** может быть трансформирована в спирт **96a** при действии LiAlH₄ с почти количественным выходом (**Схема 330**.1) Амид **93l** может быть восстановлен до амина **96b** с помощью борана, генерированного *in situ* из NaBH₄ и эфирата BF₃ (сх. 330.2). Амид Вайнреба **93n** со средним выходом приводит к фенилкетону **96c** в реакции с PhMgCl (сх. 330.3).

Схема 330



В качестве итога последних трёх разделов хотелось бы отметить следующее... Несмотря на то, что химия силильных производных типа Me₃SiCF₂X (где X– галоген) интенсивно изучается с начала 1990-х годов, известные процессы с их участием в большинстве случаев сводятся либо к генерации дифторкарбена, либо CF₂X-аниона (если X – F, Cl). Наши же исследования впервые показали возможность использования этих производных как предшественников радикальных и анионных реагентов, что позволило вводить их в процессы восстановительного сочетания с сохранением связи Si-C, которая далее может участвовать в синтетических трансформациях. Что позволяет рассматривать соединения Me₃SiCF₂X как эквивалент дифторметиленового дианиона.

217

3.3.3.2. Восстановительное сочетание RCF₂I с акцепторными алкенами

Будучи вдохновлены тем фактом, что из Me_3SiCF_2Br можно легко и удобно генерировать радикал в присутсвии борановых комплексов, мы решили распространить этот процесс на 1,1фторированные иодиды типа RCF₂I, метод получения которых был нами уже разработан (раздел 3.2.4.2, стр. 182). Мы предположили, что эти продукты будут схожи по активности с перфторалкилиодидами, для которых широко известны реакции как радикального так и нуклеофильного фторалкилирования (см. литобзор, разд.2.1.1.1 и 2.3.1). Также ожидалось, что RCF₂I (**58**) могут хорошо вступать в восстановительные сочетания, и не только потому, что иодиды в целом проще восстанавливаются до радикалов, но ещё и потому, что, в отличие от Me_3SiCF_2Br , они более устойчивы к действию оснований и стабильны в протонных растворителях, а это открывает дополнительные возможности для варьирования условий процесса.

В качестве пары модельных реагентов были выбраны BnCF₂I (**68a**) и *трет*-бутилакрилат. Их взаимодействие проводилось в метаноле при облучении синими светодиодами (пик излучения 465 нм) течение 20 часов в присутствии различных борановых комплексов. При использовании NaBH₃CN наблюдаемый по спектру ЯМР ¹⁹F выход продукта **97ab** составил 46% при конверсии исходного иодида ~60% (**Таблица 68**, №1). Чтобы объяснить такой

	Ph $\overrightarrow{F}_{68a}^{I}$ + $\overrightarrow{Ph}_{92b}^{O}$	О ^t Bu <i>X</i> ₃ B−H MeOH <i>hv</i> (465нм)	Ph F F 97ab
№	Боргидрид (экв)	Основание (экв)	Выход, %
1	NaBH ₃ CN (1.5)	_	(46)
2	NaBH ₃ CN (1.5)	Ру (1.5)	$(77)^{a}$
3	Py-BH ₃ (1.5)	Ру (1.5)	$(78)^{a}$
4	Py-BH ₃ (2.0)	Ру (2.0)	$(80)^{a}$
5	NHC·BH ₃ (1.5)	Py (1.5)	76
6	NaBH ₃ CN (2.0)	Py (1.5)	83
7	NaBH ₃ CN (2.0)	NaOAc (1.5)	$(74)^{a}$

Таблица 68

^{*а*} Наблюдалось образование около 5-11% олигомерных продуктов.

неудовлетворительный результат, мы предположили, что негативный эффект может оказывать образование продуктов, содержащих связь В–I, в которые превращается в ходе реакции боргидридный комплекс. В протонном растворителе происходит их гидролиз с выделением HI, которая разлагает реагент с выделением водорода. Избежать этого можно путём добавления нуклеофильного основания, способного связываться с бор-иодными комплексами и нейтрализовывать НІ. Действительно, проведение реакции в присутствии 1.5 эквивалентов пиридина увеличило наблюдаемый выход до 77% (таб. 68, №2). Тот же результат был получен при использовании боран-пиридинового комплекса. В обоих случаях наблюдалось образование

побочных продуктов, которые, на основании данных ГХМС, были идентифицированы как содержащие два или три фрагмента акрилата, то есть являлись олигомерами. Применение комплекса NHC·BH₃ подавляет их образование, но при этом не приводит к росту выхода. Олигомеризации почти не наблюдалось при проведении реакции с двумя эквивалентами NaBH₃CN. В этом случае выход возрос и составил 83%, считая на выделенный продукт.

Подобрав таким образом наилучшие условия для проведения присоединения, мы испытали его на различных парах RCF₂I/алкен (**Таблица 69**). В качестве фторированных субстратов были опробованы как иодиды **68**, полученные из цинковых реагентов **67** (раздел 3.2.4.2), так и спирты **53** (см. раздел 3.2.3.2), полученные иоддифторметилированием альдегидов (продукты **97g** и **97o**). Реакция ставилась с эфирами и амидами акриловой кислоты, акрилонитрилом,



^аИспользовалось 2 экв. алкена

винилфосфонатом, которые брались с небольшим избытком (1.2 экв). Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что независимо от выбранных реактантов продукты выделяются с выходами 70–86%. Этому результату не мешает наличие брома в ароматическом кольце (97cb и 97co), борильный заместитель (97fb), и свободная

гидроксильная группа (**97g** и **97o**). В случае винилсульфона в реакции наблюдалось образование значительного количества восстановленного субстрата (R_F-H), что было нами связано с более низкой активностью сульфона на стадии радикального присоединения, а также с его частичным восстановлением. Достигнуть высокого выхода **97ар** удалось, используя двойной избыток этого алкена.

Осуществление восстановительного сочетания RCF₂I с электронодефицитными кратными связями восполняет то, что нам не удалось получить эти продукты напрямую из RCF₂ZnBr по реакции Михаэля, и расширяет синтетические возможности методологии синтеза 1,1дифторированных соединений, основанной на последовательном взаимодействии дифторкарбена сначала с нуклеофильной, а затем электрофильной компонентой.

3.3.4. Радикальные сочетания фторалкилиодидов в фотокаталических условиях

3.3.4.1. Реакци 1,1-дифторалкилиодидов с силиловыми эфирами енолов

В последнее десятилетие широкую популярность получил новый метод осуществления радикальных процессов, основанный на активации субстрата путём его одноэлектронного восстановления (или же окисления) при действии особых окислительно-восстановительных катализаторов, которые активируются путём поглощении кванта света (так называемый фоторедокс-катализ) [877]. Этот метод оказался очень удобным для генерации фторированных радикалов из соответствующих иодидов или бромидов, поскольку они достаточно легко восстанавливаются (см. литобзор, раздел 2.3.1.36, стр. 76).

В данных процессах, высокую эффективность показывают фосфоресцентные гексакоординированные комплексы иридия(III) и рутения(II) с 2-фенил-пиридиновыми и бипиридильными лигандами [878] (Таблица 70).

Таблица 70



Эти комплексы, поглощая квант света, переходят в возбуждённое триплетное состояние, которое характеризуется более высокими значениями восстановительного и окислительного

потенциалов, что делает энергетически выгодным перенос электрона с комплекса металла на активируемый субстрат.

Поскольку в нашем распоряжении появился новый класс фторированных производных типа RCF₂I, возможность генерации соответствующих радикалов в условиях фотокатализа вызывала несомненный интерес, поскольку открыла бы новые пути синтетического использования этих иодидов. Для демонстрации возможности генерации радикала в условиях фотокатализа нужно было выбрать эффективный реагент-перехватчик, который, сочетаясь с радикалом приводил бы в итоге к стабильным выделяемым продуктам. В качестве такого перехватчика может эффективно выступать кратная связь силиловых эфиров енолов [879]. Подобные процессы с участием силиленолятов уже были известны на примере перфторированных иодидов и могут происходить как при участии радикальных инициаторов [404], так и под действием света в присутствии представленных в таблице 70 катализаторов [436].

В качестве пробного субстрата в нашем случае был взят иодид 68а, который вводился в реакцию с силиленолятом, полученным из *п*-бромацетофенона. В качестве фотокатализатора был взят $fac-Ir(ppy)_3$, (0.25%) который характеризуется наиболее высоким значением восстановительного потенциала. Смесь реагентов в ацетонитриле облучалась светодиодами с максимумом испускаемого излучения 400 нм (граница видимого диапазона). Однако после 24 часов облучения анализ реакционной смеси методом ЯМР ¹⁹ Г показал наличие лишь 14% ожидаемого продукта 99аа (Таблица 71, №1). Столь низкий выход был нами связан с образованием в результате протекания процесса Me₃SiI, который дезактивирует катализатор. Поэтому для его перехвата был добавлен пропиленоксид, что привело с росту выхода до 79%. Дальнейшее увеличение выхода до 87% было достигнуто при добавлении к смеси 0.2 экв. трифенилфосфина (таб. 71, №3). Его роль в увеличении эффективности процесса может быть двоякой. Во-первых, он может способствовать удалению присутствующих в растворителе следов кислорода, которые препятствуют восстановлению иодида. Подтверждением этому служит образование небольших количеств фосфиноксида, который фиксируется методом ГХМС реакционных смесей. Во-вторых, фосфин может ускорять процесс, выступая в качестве восстановителя для Ir(IV) – окисленной формы катализатора, образующейся после передачи электрона молекуле фторированного иодида. Катализаторы, обладающие менее высоким восстановительным потенциалом, также способны вызывать данную реакцию, причём в случае ионного комплекса [Ir(ppy)₂(dtbpy)]PF₆ был получен очень близкий выход продукта (таб. 71, №4). При использовании рутениевого комплекса Ru(bpy)₃(BF₄)₂ использовались светодиоды синего цвета (465нм). Выход оказался несколько ниже (69%), по всей видимости, это связано с неустойчивостью катализатора в присутствии PPh₃.

Табл	ица 71 F F Ph F 68a	OSiMe ₃ 98a	<u>кат. (0.25%)</u> <i>hv</i> , MeCN, r.t., 24 ч. Ph Br 99aa	C Br
	Катализатор	<i>hv</i> (нм)	Добавки (экв.)	Выход, %
1	Ir(ppy) ₃	400	_	(14)
2	Ir(ppy) ₃	400	Пропиленоксид (1.2)	(79)
3	Ir(ppy)3	400	Пропиленоксид (1.2), PPh ₃ (0.2)	87
4	[Ir(ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆	400	Пропиленоксид (1.2), PPh ₃ (0.2)	(87)
5	Ru(bpy) ₃ (BF ₄) ₂	465	Пропиленоксид (1.2), PPh ₃ (0.2)	(69)
6	Ir(ppy) ₃	400	PPh ₃ (0.2)	(30)
7	Ir(ppy) ₃	400	AcONa (1.2), PPh ₃ (0.2)	(32)

Наилучшие условия, найденные для сочетания модельных субстратов, были использованы для реакций других фторированных иодидов и силиленолятов. После слабокислой водной обработки, экстракции и хроматографической очистки, была получена серия различных 2,2дифторзамещённых кетонов, их структуры и выходы сведены в **таблицу 72**.



^{*а*}Выход, определённый по ¹⁹F ЯМР ⁶Время реакции 72 часа.

⁶В качестве катализаторв был взят Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆. ²Время реакции 48 часов.

222

Полученные результаты показывают, что процесс мало зависит от природы заместителя во фторированном иодиде. Он может содержать различные функциональные группы, а атом углерода, несущий CF₂I-группу может быть как вторичным, так и третичным (продукты 99bc,bi,oj). В значительной степени процесс чувствителен к природе силиленолята: наилучшим образом вступают в реакцию еноляты метиларилкетонов, содержащие донорные заместители. При наличии заместителя при реакционном центре енолята (84ag,ah) или в орто-положении (84nk) бензольного кольца выход продукта несколько снижается, а сама реакция протекает медленнее. Также на выход продукта отрицательно сказывается отсутствие ароматического кольца в силиленоляте, как в случае получения продукта 84nl из метил-*трет*-бутилкетона. В случае 1-триметилсилилокси-циклогексена (силиленолят циклогесанона) выход продукта в реакции с BnCF₂I не превышает 15% по данным ЯМР. Это является следствием двух негативных факторов: отсутствуем ароматического кольца и наличием заместителя при реакционном центре енолята. В то же время, схожий по структуре силиленолят α-тетралона, вследствие наличия ароматического кольца, способного стабилизировать промежуточную радикальную частицу, вступал в реакцию значительно лучше, и соответствующий продукт был выделен с выходом 69%.

В целом процесс фторалкилирования енолятов протекает достаточно чисто, однако в некоторых случаях наряду с продуктом образуются заметные количества β-фторенонов, что является следствием отщепления HF из дифторкетона [880]. В случае продуктов, полученных из енолятов с ациклической кратной связью, их количество не превышает 5%, однако в случае продукта **99ag** в ЯМР-спектре реакционной смеси наблюдалось 10% фторенона. Кроме того, в случае продуктов **99ac** и **99ad** наблюдались заметные потери продукта в процессе хроматографической очистки, что было также связано нами с дегидрофторированием на силикагеле. Чтобы избежать этих потерь, эти соединения без хроматографической очистки боран-диметилсульфид при катализе 2-метиламиноэтанолом (**Схема 331**) (по аналогии с восстановлением по Кори-Бакши-Шибате [881]). Такая модификация позволила увеличить выход очищенных продуктов и избежать трудностей в ходе хроматографии.

Схема 331



Общие механистические принципы рассматриваемого процесса фторалкилирования были вскользь рассмотрены несколько выше. Теперь стоит рассмотреть более конкретно предполагаемый механизм процесса. В общем виде он представлен на **схеме 332**. Изначальное инициирование происходит при действии кванта света, который переводит Ir(ppy)₃ в возбуждённое состояние с восстановительным потенциалом –1.73 В[§], взаимодействующее с

223

[§] Значения потенциалов приведены относительно стандартного каломельного электрода

иодидом (потенциал –1.11 В). В результате одноэлектронного переноса происходит гетеролитический разрыв С-I связи с приводящий ко фторированному радикалу **68-R**, который присоединяется ко кратной связи силиленолята. Образованная при этом частица **99-R** может далее либо терять электрон под действием окисленной формы катализатора, либо продолжать цепь, отщепляя атом иода из исходного иодида, снова генерируя фторированный радикал. Любой из этих сюжетов приводит к интермедиатам, которые дают продукт, выделяя молекулу силилиодида. Последний быстро перехватывается на пропиленоксид. Продукты этого процесса фиксируются при помощи ГХМС.





Наблюдаемая нами зависимость скорости реакции от активности силиленолята может быть объяснена обратимостью образования радикала **68-R**, поскольку окисленная форма катализатора (потенциал +0.77 В) способна окислять иодид-анион (потенциал +0.26 В [882]) до атомарного иода, который далее комбинируется с **68-R**, давая исходный субстрат. Данное предположение объясняет тот факт, что в случае малоактивных силиленолятов не происходит разложения RCF₂I, но имеет место лишь сильное снижение скорости процесса.

Совокупность разработанных нами трансформаций позволяет конструировать 2,2дифторкетоны, изначально исходя из алкилиодидов или бромидов, источника дифторкарбена и карбонильного соединения (Схема 333). Вся эта конвергентная синтетическая схема, в которой происходит образование двух С-С связей, требует для своего осуществления выделения в чистом виде только двух промежуточных соединений: иодида 68 и силиленолята.

Cxema 333

$$R^{-I (Br)} \xrightarrow{Zn^{\circ}} R^{-ZnX} \xrightarrow{:CF_{2}} R^{-F}_{R} \xrightarrow{I_{2}} R^{-F}_{R}$$

Сочетание фторированных иодидов **68** с силиленолятами, которое формально не является восстановительным, показало возможность генерации из них фторированных радикалов в условиях фотокатализа. Исследование данной реакции позволили нам осуществить другие

важные трансформации (см. следующий раздел), что расширило синтетический потенциал как самих иодидов, так и цинковых реагентов RCF₂ZnX, из которых они получаются.

3.3.4.2. Восстановительное сочетание фторированных иодидов с нитронами

Самым распространённым процессом в химии свободных радикалов является их присоединение ко кратным С-С связям. И именно процессы такого типа были рассмотрены до этого. Присоединение же радикалов по кратной связи углерод-гетероатом встречается значительно реже, что связано с термодинамическими затруднениями, поскольку в результате присоединения образуется нестабильный радикал, локализованный на гетероатоме. Данный процесс может хорошо протекать в том случае, если возможность стабилизации образующегося радикала всё же имеется. Не столь редки случаи присоединения фторированных радикалов к С=N-связи [883]. В частности, в последние годы интенсивно изучается реакция фторалкилирования N,N-диалкилгидразонов (лит. обзор, раздел 2.3.2.3, стр. 94). Наилучшим же образом с радикалами взаимодействуют нитроны, вследствие чего они могут использоваться в качестве их эффективных перехватчиков [884]. Реакция с нитронами приводит к устойчивым нитроксильным радикалам, которые даже могут наблюдаться спектрально [885,886]. Несмотря на лёгкость присоединения фторированных радикалов к нитронам, препаративного метода проведения ИХ восстановительного сочетания. приводящего к соответствующим гидроксиламинам, в литературе не известно. Реализация такого процесса осложнена поиском подходящих условий генерации радикала, а также проблемой выбора восстановителя. Последний должен быть весьма селективным, поскольку необходимо предпочтительно восстанавливать образующийся нитроксильный радикал, но не исходный нитрон или фторсодержащий радикал. В этом и заключается наибольшая трудность.

Для осуществления восстановительного присоединения к нитронам в качестве метода генерации фторированного радикала нами было применено фотохимическое восстановление фторированных иодидов при действии фосфоресцентных комплексов рутения и иридия. Использование этого метода уже было описано в недавних публикациях, посвящённых присоединению N,N-диалкилгидразонам. В качестве модельного иодида снова был выбран BnCF₂I (68а). Исходный нитрон для проведения оптимизации 101а был получен конденсацией *N*-метилгидроксиламина и бензальдегида [⁸⁸⁷]. Наши начальные попытки провести сочетание в присутствии таких восстановителей как Na₂S₂O₄ эфир Ганча, SnCl₂, и уже хорошо себя зарекомендовавших боргидридных комплексов, оказались провальными, поскольку процесс либо не протекал, либо приводил к незначительным количествам продукта наряду с восстановлением сочетающихся компонент. Изучение литературных данных показало, что доступным восстановительным реагентом, который гладко восстанавливает нитроксильные радикалы, является аскорбиновая кислота [888,889] Прежде её использование в качестве восстановительного реагента фотокаталитических реакциях уже было описано [444]. Проведение взаимодействия пары модельных реагентов в присутствии аскорбиновой кислоты, триэтиламина в качестве основания и 0.5% комплекса Ru(bpy)₃(BF₄)₂ в качестве

фотокатализатора в метаноле после двухчасового облучения синими светоиодами (пик 465 нм) дало нужный продукт 102а, наблюдаемый в реакционной смеси с выходом 67% (Таблица 73, №1).

Таб	лица 7		катал. (0.5%) НО / I Asc-H (1.5 экв)	Me HO H	
		Ph F $F101a Y = Bn, F$	hv (465нм), rt, 2 ч. Рh F Y = Bn, Y = F.	У F НО́ 102а Д)={ ОН AscH ₂
N⁰	Y	Катализатор	Восстановитель	Растворитель	Выход, % ^{<i>a</i>}
1	Bn	$Ru(bpy)_3(BF_4)_2$	AscH ₂ , NEt ₃	MeOH	(67)
2	Bn	$Ru(bpy)_3(BF_4)_2$	AscH-Na ^d	MeOH	(30)
3	Bn	$Ru(bpy)_3(BF_4)_2$	AscH ₂ , NEt ₃	MeCN	(21)
4	Bn	Ru(phen) ₃ (BF ₄) ₂	AscH ₂ , NEt ₃	МеОН	(70)
5	Bn	$Ru(bpy)_3(BF_4)_2$	AscH ₂	МеОН	(48)
6	Bn	Ir(ppy) ₃	AscH ₂ , NEt ₃	MeOH	(40)
7	Bn	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	AscH ₂ , NEt ₃	МеОН	(77)
8	Bn	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	AscH ₂ , NEt ₃	DMSO	86 ^e
9	F	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	AscH ₂ , NEt ₃	DMSO	63 ^e
10	F	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	AscH ₂ , 2,4,6-коллидин	DMSO	91 ^e

Использование малорастворимого в метаноле аскорбата натрия (таб. 73, №2), проведение процесса без использования основания (№5) или замена растворителя на ацетонитрил (№3) значительно снизили выход. Тот же результат наблюдался при использовании комплекса $Ir(ppy)_3$, обладающего наиболее сильной восстанавливающей способностью. Увеличение выхода продукта было достигнуто, когда в качестве фотокатализатора был взят катионный иридиевый комплекс $Ir(ppy)_2(dtbby)PF_6$ (таб. 73, №2), а растворитель был заменён на ДМСО. В последнем случае выход выделенного продукта составил 86%. Однако когда в этих же условиях была проведена реакция с CF_3I (взятого в виде стабильного при комнатной температуре комплекса с ДМСО [890]), выход трифторметилированного продукта составил лишь 63% (№9). Чтобы улучшить этот результат, было поставлено несколько опытов, в которых варьировалось основание. При этом выяснилось, что наилучшим образом реакция протекает при использовании 2,4,6-коллидина и даёт продукт с выходом 91% (таб. 73, №10).

Используя эти оптимальные условия, процесс восстановительного сочетания был проведён с различными парами нитрон/фторированный иодид. Результаты этих опытов, сведённые в **таблицу 74**, показывают, что фторированные гидроксиламины могут быть получены с высокими выходами из нитронов, имеющих при углеродном атоме как донорные (**102e**), так и акцепторные (**102f**,**g**) арильные заместители. Нитроны, полученные из енолизуемых алифатических альдегидов также дают хороший результат (**102g**,**I**). Более низкие выходы наблюдаются, если при одном их атомов C=N связи имеется объёмная *трет*-бутильная группа

(**1020** – 40%). Также не лучшим образом себя показали N-фенильный нитрон (**102m**) и нитрон из ацетофенона (**102p** – 52%).



В тех случаях, когда в структуре субстрата имелись донорные ароматические заместители, наблюдалось дальнейшее фторалкилирование продукта с замещением атома водорода в кольце. Это наблюдалось в случае продукта **102e**, а также **102m** и **102n**, с фенильным кольцом на азоте. Чтобы минимизировать эти побочные трансформации, реакции с этими субстратами проводились со стехиометрическим количеством фторалкилиодидов.

Особый интерес представляет осуществление сочетания с иодидами, имеющими атомы фтора не в α -, но β -положении – R_FCH₂I. Это связано с тем, что генерировать из них эквиваленты β -фторированных анионов невозможно из-за лёгкого элиминирования фторида, вследствие чего процессы нуклеофильного трифторэтилирования неизвестны. Однако примеры генерации радикальной частицы из CF₃CH₂I имеются [448,891,892], Электрохимический потенциал восстановления этого иодида (–1.7 В [893]) заметно ниже, чем для перфторированных аналогов, потенциал которых в среднем составляет –1.3 В [894]. Несмотря на это, в найденных нами условиях процесс восстановительного сочетания CF₃CH₂I может быть осуществлён с тем же фотокатализатором. Единственное отличие от реакции с 1,1дифторированными иодидами состоит в том, что для достижения лучших результатов в качестве основания необходимо использовать морфолин, взятый в количестве 2.5 экв. В данном случае круг подходящих субстратов оказался схожим: в процесс могут вступать нитроны с арильными заместителями при углероде, а также из енолизуемых альдегидов (**Таблица 75**). Однако в целом выходы оказались несколько ниже.



Общие представления о механизме этого сочетания уже были даны в начале данного раздела, а также в разделе 2.3.1.36 литобзора, однако имеются некоторые детали, на которые следовало бы обратить внимание. Поскольку фотовозбуждённая форма катализатора (Ir^{III*}) имеет более выраженные как окислительные, так и восстановительные свойства, она может вступать в два процесса (**Схема 334**): либо восстановиться под действием аскорбата, давая комплекс Ir(II), либо восстановить фторированный иодид, перейдя в комплекс Ir(IV), который далее восстановится аскорбатом до исходной формы катализатора.





Судя по кругу вступающих в процесс иодидов, реализуется первый каталитический цикл, идущий через восстановленную форму катализатора, поскольку её потенциала (-1.51 В) [895], в принципе, достаточно, чтобы происходило восстановление любого из использованных нами иодидов, но недостаточно для восстановления нитронов, потенциал которых находится в районе –2.0 В [896]. Другой каталитический цикл, проходящий через комплекс Ir(IV) также может реализовываться, поскольку потенциала возбуждённой формы катализатора (-0.96 В) также может быть достаточно для восстановления перфторалкилиодидов.

Хотелось бы также отметить, что эффективность предложенного метода фторалкилирования нитронов находится в зависимости от интенсивности освещения реакционного сосуда. Вероятно, это происходит вследствие побочного взаимодействия нитрона с аскорбиновой кислотой в присутствии оснований. Это было нами зафиксировано при помощи спектров ¹Н ЯМР, в которых наблюдалось постепенное уменьшение количества исходного нитрона, однако продукты этой реакции идентифицированы не были. Таким образом, при

228

недостаточно мощном облучении доля субстрата, вступающего в побочный нефотохимический процесс возрастает, что снижает выход нужного продукта. В частности, эта ситуация наблюдалась при попытке масштабировать процесс без изменения мощности источника излучения. При увеличении загрузки реакции с 0.5 до 1.0 миллимоля выход упал с 91 до 75%.

Синтетическое значение предложенного метода восстановительного сочетания нитронов состоит также в том, что полученные гидроксиламины с перфторированными группами могут быть легко трансформированы в соответствующие амины **103** при действии цинка в уксусной кислоте (**Таблица 76**). Это превращение было проведено на трёх примерах. Во всех случаях выходы оказались близки к количественным.



Предложенный аминов расширяет синтетические возможности подход к синтезу Несмотря нуклеофильного фторалкилирования. на TO, что прямое нуклеофильное фторалкилирование C=N связи иминов и нитронов известно (см. разд. 2.1.2.2, стр. 19), оно применимо к ограниченному кругу субстратов и даёт приемлемый результат лишь при использовании наиболее стабильных фторированных анионов. Здесь же мы показали, что, используя восстановительное сочетание, можно эффективно получать амины не только из перфторированных иодидов, но и из реагентов типа R_FCH₂I, а также из синтезированных нами RCF₂I (68). Получаемые при этом продукты могут служить прекурсорами для известных фармакофорных аминов, имеющих фторированный заместитель при α-атоме углерода [897,898].

3.4. Реакции иных фторированных нуклеофилов с протонными кислотами

В качестве фторированных реагентов вступающих в реакцию с электрофилами ранее были рассмотрены силильные реагенты, из которых в основных условиях генерировались нестабильные фторированные карбанионы, дифторированный метиленфосфоран, цинкорганические реагенты, а также бромиды и иодиды, дающие радикальные частицы в присутствии восстановителей. В данном же разделе будут рассматриваться реакции фторсодержащих соединений, нуклеофильная природа которых с одной стороны не очевидна, а с другой – достаточно слаба и проявляется лишь в реакциях с очень активными электрофилами, в качестве которых выступают сильные протонные кислоты.

3.4.1. Протонирование дифторкарбена. Синтез дифторметилтрифлата.

В качестве первого примера необычного фторированного нуклеофила будет рассмотрен уже многажды здесь упоминавшийся дифторкарбен. По причине акцепторного влияния фторных атомов эта частица имеет ярко выраженную электрофильную природу и потому реагирует со многими, даже весьма слабыми, нуклеофилами. Однако процессы взаимодействия ДФК с электрофилами, приводящие к дифторированному катиону также могут иметь место, хотя встречаются крайне редко.

Cxema 335
$$F \bigoplus_{\substack{0 \\ ku}} F \xrightarrow{P} F \xrightarrow{P} F \xrightarrow{P} F \xrightarrow{P} F \xrightarrow{P} F$$

Пожалуй, единственный пример такого процесса – генерация CF₂I₂ в смеси BrCF₂CO₂K, иода и CuI [899]. Хотя присутствие солей меди может приводить к реализации механизмов, исключающих прямое галогенирование карбена. Так или иначе, попытки воспроизвести эту реакцию в нашей лаборатории оказались неудачными.

Cxema 336 BrCF₂CO₂K + I₂ $\xrightarrow{Cul, Kl}$ CF₂I₂ + CO₂ нагрев CF₂I₂ + CO₂

Помимо электронных эффектов, сочетанию ДФК препятствуют условия генерирования последнего, которые предполагают наличие осно́вных активаторов, пусть даже таких малоактивных, как бромид- и иодид-анионы. Даже наличие таких активаторов может препятствовать получению электрофилов, которые были бы достаточно активны для взаимодействия с дифторкарбеном. В частности это касается и процесса протонирования ДФК.

Неожиданное решение этой проблемы было обнаружено нами в достаточной степени случайно, когда была предпринята попытка синтеза диметил(трифторметил)силилтрифлата при смешении TfOH и Me₃SiCF₃ (**Схема 337**) Ожидалось, что процесс произойдёт по аналогии с реакцией тетраметилсилана, приводящей к Me₃SiOTf [900]. Однако желаемого продукта в реакционной смеси не обнаружилось. Вместо него с достаточно высоким выходом (73% по $ЯMP^{19}F$) образовался дифторметилтрифлата и такое же количество Me₃SiF.

Схема 337

Мы решили найти оптимальные условия для препаративного синтеза HCF₂OTf, поскольку этот реагент может иметь синтетическое использование [901]. Он является удобной в обращении заменой газообразных и губительных для озонового слоя HCF₂Cl и HCF₂Br. На данный момент этот реагент уже стал коммерчески доступным.

Несмотря на то, что при смешении TfOH и Me₃SiCF₃ наблюдается экзотермическая реакция, даже с течением длительного времени конверсия силана оказывается неполной (Таблица 77, №1,2). Однако его отсутствие в конечной смеси необходимо для удобного получения продукта в чистом виде после перегонки, поскольку CHF₂OTf и Me₃SiCF₃ имеют близкие точки кипения (49 и 54°C [34] соответственно). Достичь полной конверсии удаётся если проводить реакцию с двумя эквивалентами кислоты при 40–45°C (таб. 77, №3). В таком случае продукт получается с выходом 80% после перегонки из реакционной смеси.

Табли	ца 77 М	e ₃ SiCF ₃ + CF ₃ S	SiCF ₃ + CF ₃ SO ₃ H — ^{катал.} > F F				
No	TfOH,	Катал.	Время,	Температ.	Конверсия	Выход	
J 1 <u>-</u>	ЭКВ.	(%)	Ч.	°C	% ^a	% ^{<i>b</i>}	
1	1.5	—	3	40–45	(71)	-	
2	2	_	18	r.t.	(96)	_	
3	2	—	3	40–45	(100)	80	
4	1.5	$BBr_{3}(5)$	1	r.t.	(91)	_	
5	1.5	$BBr_{3}(5)$	18	r.t.	(100)	83	
6	1.5	$AlCl_{3}(5)$	1	r.t.	(61)	_	
7	1.5	$AlCl_{3}(5)$	18	r.t.	(88)	_	
8	1.5	$BF_3 \cdot OEt_2(5)$	18	r.t.	(98)	_	
9	1.5	$SbF_{5}(5)$	1	r.t.	(100)	72	
10	1.5	$TiCl_4(5)$	1	r.t.	(100)	83	
11	1.5	$TiCl_4(1)$	2	r.t.	(100)	83	
12	1.2	TiCl ₄ (1)	1	r.t.	(100)	80	

Поскольку использование больших избытков TfOH экономически нецелесообразно, необходимо найти условия, в которых полная конверсия достигается в присутствии минимальных избытков кислоты. Мы выяснили, что значительное ускоряющее влияние на процесс оказывает добавление некоторых кислот Льюиса, в частности BBr₃. Использование этой добавки позволило провести реакцию до конца при комнатной температуре и использовании 1.5 эквивалентов кислоты (таб. 77, №5). Такие кислоты Льюиса как AlCl₃ или BF₃·OEt₂ имели слабое влияние на ход реакции, а SbF₅ – наоборот делало её слишком бурной, и

выход продукта оказался сниженным вследствие протекания побочных процессов. Наиболее подходящей добавкой оказался TiCl₄, при смешении которого с TfOH выделяется HCl. При этом титан, теряя два хлорида, превращается в ещё более активный TiCl₂(OTf)₂ [902]. Присутствие лишь 1% этого катализатора позволяет добиться полной конверсии при использовании 1.2 эквивалента кислоты за один час при комнатной температуре (таб. 77, №12).

Было показано, что в аналогичных условиях другие перфторированные сульфокислоты также дают дифториметильные производные (Схема 338).

338
$$Me_3SiCF_3 + HO - S - R_F \xrightarrow{1\%}_{IC} R_F \xrightarrow{1\%}_{r.t., 24 h} F \xrightarrow{F}_{F} O - S - R_F \xrightarrow{104a, R_F = n-C_4F_9, 85\%}_{104b, R_F = C_2F_5OCF_2CF_2, 62\%}$$

Ключевой стадией механизма образования CHF₂OTf, как указано в названии раздела, является реакция дифторкарбена (Схема 339) с TfOH, которое может происходить либо постадийно через дифторметильный катион, либо согласованно без участия ионных интермедиатов. Путь образования самого дифторкарбена лежит через комплекс кислоты Льюиса (или Бренстеда) с неподелёнными парами фтора в Me₃SiCF₃, в котором происходит разрыв С–F связи, приводящий к силилдифторметильному катиону, распадающемуся на триметилсилильный катион и дифторкарбен.

Схема 339

Схема



К сожалению, против такого механизма свидетельствует то, что такие субстраты как PhCF₃ и PhOCF₃, которые при реакции с кислотами Льюиса должны давать более стабильные карбокатионы, оказались совершенно инертными по отношению к TfOH даже при добавлении 5% TiCl₄. В то же время известно, силильная группа почти не оказывает стабилизирующего действия на катион в α -положении [903], тем не менее реакция с Me₃SiCF₃ идёт достаточно быстро. Можно предположить, что влияние силильной группы на ход реакции связано с лёгкостью разрыва связи Si–C в катионе Me₃SiCF₂⁺, который может быть ещё более облегчён дополнительной координацией кремния с какими-либо донорами электронных пар. Вследствие этого разрывы связи C–F и Si–C в комплексе Me₃SiCF₃ с TfOH или кислотой Льюиса могут происходить согласовано, исключая образование катиона Me₃SiCF₂⁺ в ходе процесса. В качестве примеров переходных состояний, которые воплощают эти предположения, можно привести структуры **ПС-а** и **ПС-6**, изображённые на **рисунке 11**. В первом из них кислота Льюиса координируется с атомом фтора, а кремний – с трифлатной группой в TiCl₂(OTf)₂. Во второй структуре акцептором фторида является протон из TfOH, кремний координирован с трифлатным кислородом той же молекулы кислоты TfOH. Кислота Льюиса в таком варианте лишь усиливает её протонирующую способность [904].



Участие активированного комплекса **ПС-6** в ходе процесса может быть косвенно подтверждено реакцией Me_3SiCF_3 с кислотой Льюиса в отсутствие TfOH. Известно, что связь С–F способна к гетеролитическому разрыву под действием кислот Льюиса [905,906]. Однако трифторметилсилильные производные в таких процессах не исследовались. Единственная схожая реакция – взаимодействие Me_3SiCF_3 с SO_3 , в ходе которого происходит внедрение по связи Si–C, приводящее к $Me_3SiOSO_2CF_3$ [907]. С целью активации связи С–F мы взяли в качестве кислоты Льюиса трифлат бора $B(OTf)_3$, поскольку прежде было показано, что при его действии атом фтора в перфторированных олефинах может замещаться на трифлатную группу [908]. В случае его реакции с Me_3SiCF_3 единственным продуктом, который удалось однозначно идентифицировать был Me_3SiOTf , который был отогнан из реакционной смеси с выходом 54%. Предположительно, его образование согласуется с возможностью протекания реакции через переходное состояние подобное **ПС-а** (**Схема 340**).

Схема 340



В тех же условиях, в которых осуществлялся синтез CHF₂OTf, была проведена реакция пентафторэтильного силана. В случае этого субстрата, ввиду акцепторного влияния дополнительных атомов фтора, их взаимодействие с реагентом не происходит, в результате чего в более жёстких условиях процесс медленно идёт по пути протонирования метильной группы, приводя к силилтрифлату **104c** с перфторэтильным заместителем (**Схема 341**). То есть в данном случае реализуется то самое превращение, которое мы изначально задумывали осуществить с Me₃SiCF₃.

Cxema 341
$$Me_3SiC_2F_5 \xrightarrow{1.5 \text{ TfOH}, 5\% \text{ TiCl}_4} Me_2Si \overset{C_2F_5}{OTf} 31\%$$

3.4.2. Проторирование силилокси-дифторциклопропанов. Дифторгомологизация кетонов.

Другой тип фторированных субстратов, протонирование которых представлят синтетический интерес, – силилированные дифторциклопропанолы.

Реакции их нефторированных аналогов с различными электрофилами (Схема 342.1) обстоятельно изучались и имеют синтетическое применение [909] Исходные циклопропанолы могут получаться либо по реакции Кулинковича [910], либо в результате циклопропанирования силиловых эфиров енолов по Симмонсу-Смиту [911]. Примечательно, что при использовании последнего метода для создания циклопропана, совокупная трансформация исходного кетона в линейный продукт по сути представляет собой удлинение углеродной цепи на одну CH₂-группу, источником которой является реагирующий карбеноид.

Схема 342



Силильные производные дифторированных циклопропанолов (106) также могут легко получаться из силиленолятов путём циклопропанирования при действии дифторкарбена, генерируемого из BrCF₂CO₂Na при 150°C [912] или в более экзотической системе: PhHgCF₃/NaI при 80°C [913]. Из-за акцепторного влияния фторов их реакционная способность по отношению к электрофилам сильно снижена. Кроме того, из за наличия способного к отщеплению атома фтора в большинстве случаев доминантным продуктом становится α-фторенон 107 (Схема 342.2). В частности, еноны 107 могут быть получены напрямую из кетонов в реакции с Me₃SiCF₂Br при 110°C [914] Попытки направить реакцию раскрытия циклопропанов 106 по тому же пути, что свойственен для нефторированных аналогов также осуществлялись. Например, ацетаты дифторциклопропанолов раскрывались при действии NaOH в метаноле, но в данном случае протолитическое раскрытие дифторированного цикла конкурировало с отщеплением фторида, приводящим к 107 [915,916]. На силильных производных 106 этот процесс также был опробован при использовании Na₂CO₃ в MeOH, но лишь в случае нескольких циклических субстратов давал приемлемые выходы [917]. В остальных случаях основным продуктом оказывался фторенон 107. Это было показано нами на примере субстрата 106а (Таблица 78, №2), основная обработка которого привела лишь ко фторенону с половинной конверсией.

Мы предположили, что направить реакцию в сторону преимущественного образования дифторкетона можно при использовании кислых условий, в которых отсутствует возможность образования анионных интермедиатов, способных элиминировать фторид. И дейтвительно, обработка **106a** концентрированной водной HCl привела к смеси, в которой целевой продукт оказался доминантным (таб. 78, №3). Такие кислоты как MsOH или CF₃COOH не обладают способностью расщеплять исходный циклопропан даже не смотря на то преимущество, что они растворяются в реакционной смеси. Использование диоксанового раствора HCl также позволило сделать реакцию гомогенной. В этом случае образования фторенона уже не наблюдалось, однако процесс шёл достаточно медленно: на 78% за 18 часов (№6). При 65°C реакция полностью завершается уже за час, однако в таком случае вместо CH₂Cl₂ использовался более высококипящий диоксан (№8). Реакция протекала быстрее при добавлении HBr в уксусной кислоте, обеспечивая почти полную конверсию в течение часа при комнатной температуре (№7)

_ _ _



Ph⁄	OSiMe ₃ Me ₃ SiCF₂Br (2 экв) OSiM <u>ГМФТА (3 экв)</u> Ph CH₂Cl₂, rt, 2 ч. F 106a	Ne ₃ F F H ⁺ Ph F H ⁺ F H ⁺ F F H ⁺	e ₃ e ₃ +	Ph + F = 107a $Ph + F = 108a$
№	Условия	Температура	Время	90a : 91a : 92a ^a
1	водно/гексановая экстракция			50:25:25
2	водн Na ₂ CO ₃	rt	1	50 : 50 : -
3	Конц. водн. НС1	rt	1	9:26:69
4	MsOH (5 экв)	rt	1	100 : - : -
5	CF ₃ CO ₂ H (5 экв)	rt	1	100: -: -
6	4M HCl в диоксане (8 экв)	rt	18	22: -: 78
7	5.5M HBr в АсОН(11 экв)	rt	1	6 : - : 94
8^{δ}	4M HCl в диоксане (8 экв)	65°C	1	-:-:100

^{*a*}Соотношение определялось по спектру ЯМР ¹⁹F

^оСтадия циклопропанирования проводилась в диоксане

Для дальнейнего усовершенствования метода в качестве модельного субстрата был взят атетралон (Схема 343). Он был легко трансформирован в силилоксидифторциклопропанон 106b в одном сосуде при последовательном силилировании под действием Me₃SiOTf и NEt₃, и реакции с избытком смеси, генерирующей дифторкарбен при комнатной температуре: Me₃SiCF₂Br и ГМФТА. Полученный продукт оказался на удивление стабильным, что может быть связано с наличием заместителя при атоме углерода, который должен протонироваться в ходе процесса. Нами даже была предпринята попытка хроматографической очистки 106b на силикагеле, однако она привела к частичному разложению, и чистое вещество было выделено с выходом 43%. Повышенная устойчивость проявлялась также в том, что при действии HCl в диоксане раскрытие цикла происходило крайне медленно. НВг в AcOH давала лучшие результаты, но они оказались не вполне воспроизводимыми. Объяснить это наблюдение удалось, предположив, что для лучшего протекания реакции необходим предварительный гидролиз связи Si-O. Образующийся после этого свободный спирт может быть более активным, благодаря возможности дополнительной активации водородными связями. Проверка этой гипотезы заключалась в проведении реакции в присутствии воды, взятой в десятикратном мольном избытке. И это действительно привело к качественно лучшему результату: продукт **108b** образовывался существенно быстрее и с очень высоким выходом.

Схема 343



Поскольку необходимость выделять циклопропан **106b** для превращения его в **108b** отсутствует, был проведён экстперимент, в котором все три стадии: силилирование, циклопропанирование и протолиз цикла – были осуществлены в одном сосуде. При этом дифторированный кетон **108b** был выделен с выходом 92%. Единственное неудобство процедуры, которого не удаётся избежать, – необходимость упаривания диоксана перед последней стадией, поскольку он в присутствии НВг образует продукты раскрытия цикла, затрудняющие очистку продукта.

Процесс трёхстадийной *one-pot* дифторгомологизации был испытан на серии кетонов различного строения (**Таблица 79**). Как с циклическими, так и нециклическими кетонами наблюдались высокие выходы продуктов. На результат реакции оказывает некоторое влияние стерические факторы, поэтому в случае кетонов, имеющих в α -положении дополнительне заместители, выход продуктов в среднем ниже. Эта закономерность прослеживается в некотором падении выхода в ряду продуктов **108***j*→**108***k*→**108***l*, которые отличаются только количеством метильных групп у протонируемого атома углерода. Но даже в случае продукта **108***l* выход достаточно высок, хотя его образование происходит через протонирование четвертичного углерода циклопропана. В случае бензилиденацетона наблюдалось частичное присоединение HBr ко кратной связи продукта, однако в ходе основной обработки реакционной смеси (Na₂CO₃) происходило элиминирование, и нужный продукт **108е** был выделен с высоким выходом. Также стоит обратить внимание, что при получении соединений **108е** и **108f**, в которых имеется кратная связь, побочных продуктов её циклопропанирования не образуются.

В ходе стандартной процедуры раскрытия цикла продукты **108f** и **108i** оказались не вполне устойчивыми: претерпевали соответственно деметилирование и деаллилирование, а **108m** частично разлагался. Однако побочные процессы нивелировались при использовании более щадящих условий: HCl в диоксане при 65°C. В случае *n*-нитроацетофенона, полученный кетон образовывался с высоким выходом, однако возникли проблемы с его хроматографической

очисткой, поскольку дополнительный акцепторный заместитель в кольце повышает склонность карбонильной группы к ацетализации. Поэтому мы применили уже использовавшийся подход и восстановили кетон боргидридом натрия. В результате был получен спирт **108n** с выходом 78% после четырёх стадий из исходного ацетофенона.



^{*a*}Выход снижен из-за летучести продукта ^{*б*}Выход, определённый по ЯМР ¹⁹F. ^{*в*}Цикл раскрывался при действии 4М HCl в диоксане при 65°C. ^{*г*}Выделенный из смеси кетон без очистки восстанавливали NaBH₄.

В случае о-карбометоксиацетофенона ожидаемого дифторкетона не образовывалось, поскольку при кислой обработке промежуточный силилоксициклопропан после гидролиза вступал в процесс переэтерификации с образованием устойчивого спиролактона **109** со средним выходом (Схема 344)





i: Me₃SiOTf, NEt₃, диоксан, rt, 40 мин. *ii*: Me₃SiCF₂Br, ГМФТА, rt, 3 ч. *iii*: HBr/AcOH, H₂O, 80°C, 1 ч.

Попытки провести процесс дифторгомологизации с такими субстратами, как α,αдифенилацетон или 1-адамантилметилкетон, привели к получению продуктов с выходами 22 и 43% соответственно. Столь невысокие результаты скорее всего связаны с наличием пространственных затруднений, замедляющих как стадию силилирования, так и дифторциклопрованирования. Чтобы преодолеть эти затруднения, силилирование этих субстратов проводилось при действии диизопропиламида лития и Me₃SiCl [918] (Схема 345). Далее растворитель заменялся на ацетонитрил, и циклопропанирование проводилось в присутствии избытка Me₃SiCF₂Br при нагревании [778]. Хлорид лития, образованный на стадии силилирования, служил источником галогенид-аниона, инициирующего процесс образования дифторкарбена из силана. Полученные таким образом циклопропаны далее раскрывались действием НВr в AcOH, что дало целевые дифторированные кетоны с выходами 80 (108r) и 88% (108s).





Процесс дифторгомологизации мы решили опробовать на сложных эфирах. Для этого были получены силильные ацетали кетенов **110-Si** (Схема **346**) Оказалось, что в условиях циклопропанирования из них образовывались силилдифторметильные производные **111**, которые выделялись со средними выходами.

Схема 346

$$\bigcap_{\substack{i' \text{Pr}_2 \text{NLi, Me_3SiCI}\\ \text{OEt}}} \underbrace{\frac{i' \text{Pr}_2 \text{NLi, Me_3SiCI}}{\text{T} \Gamma \Phi}}_{R = 110} \xrightarrow{\text{OSiMe_3}}_{\text{OEt}} \underbrace{\frac{\text{Me_3SiCF}_2 \text{Br, } \Gamma \text{M} \Phi \text{TA}}{\text{MeCN, } 0^\circ \text{C} \rightarrow \text{rt, } 3 \text{ y.}}}_{\text{MeCN, } \underbrace{\text{Me}_3 \text{Si}}_{R} = \frac{110}{\text{Me}_3 \text{Si}} \xrightarrow{\text{Me}_3 \text{Si}}_{R} \xrightarrow{\text{F}} \underbrace{\text{OEt}}_{R} \xrightarrow{\text{R}} = \frac{111}{\text{Ph}_3 \text{Si}} \xrightarrow{\text{Me}_3 \text{Si}}_{R} \xrightarrow{\text{Me}_3 \text{Si}}_{R} \xrightarrow{\text{F}} \underbrace{\text{OEt}}_{R} \xrightarrow{\text{R}} \xrightarrow{\text{R}} \xrightarrow{\text{R}} \xrightarrow{\text{R}} \xrightarrow{\text{Ph}_3 \text{Si}}_{R} \xrightarrow{\text{R}} \xrightarrow{$$

Предположительно, эти продукты могут образовываться в результате перегруппировки дифторциклопропанов. Попытки провести процесс в более мягких условиях, чтобы зафиксировать промежуточные ацетали дифторированных циклопропанонов, не были удачными.

Несмотря на то, что разработанный нами метод дифторгомологизации может быть осуществлён в ходе одной лабораторной процедуры и даёт высокие выходы продуктов, жёсткие условия последней стадии сужают рамки его применимости. В таких случаях возможно использование альтернативного подхода к кетонам **108** (Схема **347**), который был изложен в разделе 3.2.5.4 (стр. 197). В этом подходе также имеет место дифторгомологизация, но происходит она на стадии синтеза дифторированного цинкового реагента **67**, который далее ацилируется. И в том и другом подходе источником атомов фтора является дифторкарбен.



3.5. Бораты с перфторированными заместителями. Их получение и реакции.

3.5.1. Присоединение CF₃B(OMe)₃⁻K⁺ ко кратным связям углеродгетероатом.

Широко известно, что четырёхкоординационные анионные комплексы бора могут служить источником нуклеофильных частиц [919]. Однако до наших исследований не было известно никаких примеров взаимодействия боратов, имеющих перфторалкильный заместитель, с электрофилами. Получение самих трифторметилзамешённых боратов было описано до наших исследований [920]. В качестве потенциальных фторалкилирующих реагентов мы предложили бораты **112a,b**. Они могут быть получены путём трифторметилирования триалкилборатов Ме₃SiCF₃ со фторидом калия [921] (**Схема 348**) или фтороформом в присутствии KN(SiMe₃)₂ [48]. Для наших исследований бораты были получены первым из этих способов:

Cxema 348 $B(OR)_{3} \xrightarrow{Me_{3}SiCF_{3}, KF} F_{3}C-B(OR)_{3}K^{\dagger} \xrightarrow{112a, R = Me} 112b, R = Et$

Эти соли представляет собой стабильное на воздухе кристаллические соединения. Одним из преимуществ солей 96 по сравнению Me₃SiCF₃ – отсутствие необходимости использования основных активаторов для инициирования процесса, поскольку сам реагент уже представляет собой готовый ат-комплекс, который в случае иных перфторированных производных металлов образуется лишь как интермедиат. У боратов есть и другое преимущество: продуктом присоединения Me₃SiCF₃ по карбонильной группе изначально является силиловый эфир, а в случае присоединения СГ₃-бората – тетраалкоксиборат. В случае последнего гидролиз первичного продукта присоединения, приводящий к целевому трифторметилированному спирту, происходит значительно проще, чем гидролиз силилового эфира. Кроме этих достоинств можно назвать И третье: нелетучесть, которая позволяет проводить высокотемпературные синтезы при атмосферном давлении.

В качестве пробного процесса мы решили изучить процесс взаимодействия солей **96** с бензальдегидом (**Таблица 80**). Оказалось, что при выдержке в течение 18 часов при комнатной температуре в ДМФ конверсия альдегида с **112a** и **112b** составила 67 и 88% соответственно. При повышении температуры до 40° С и сокращении времени реакции до одного часа привело к тому, что с солью **112a** конверсия составила 56%, а с солью **112b** была полной. Дальнейшее увеличение температуры до 50° С обеспечило полную конверсию и с солью **112a**, а из реакционной смеси продукт был выделен с выходом 97%. В менее полярных растворителях (ТГФ или ДМЕ) реакция протекает медленнее, причём в случае глима конверсия зам етно выше, что может являться следствием хелатирующих свойств этого растворителя. О важности сольватационных эффектов в этом процессе также свидетельствует и тот факт, что в метаноле при комнатной температуре реакции не происходит. Это может объясняться образованием водородных связей растворителя с боратом, что снижает его активность.

Таблица 80			$_{3}\text{B-CF}_{3}^{-}\text{K}^{+}$ (1.2 :	экв)	OH I
	Ph		затем HCI/H ₂ O	Pł	CF ₃ 113a
No	Борат	T,⁰C	Время, ч.	Р-ль	Конверсия,%
1	112a	r.t.	18	ДМФ	(67)
2	112b	r.t.	18	ДМФ	(88)
4	112a	40	1	ДМФ	(56)
5	112b	40	1	ДМФ	(100)
6	112a	50	1	ДМФ	97 (100)
9	112a	50	1	ΤΓΦ	(39)
10	112a	50	1	ДМЕ	(67)
11	112a	r.t.	18	MeOH	нет р-ции

Изученный на примере бензальдегида процесс был опробован и на других карбонильных соединениях. Для проведения серии был выбран борат **112a**. Несмотря на то, что этот реагент обладает меньшей активностью, предпочтение ему основывалось на большей доступности триметилбората, и его более быстрой и удобной реакции с Me_3SiCF_3 . Подобно бензальдегиду, в данный процесс хорошо вступают прочие ароматические альдегиды, содержащие как донорные, так и акцепторные группы (**Таблица 81**). При этом сложноэфирная группа не затрагивается. Также хорошо реагируют такие неенолизуемые карбонильные соединения, как коричный альдегид и бензофенон. В случае последнего для завершения реакции необходимо было проводить её при 70 °C. При наличии кислых протонов в субстрате, выходы значительно снижаются. В реакции с ацетофеноном выход продукта составил 43%, а наряду с ним был выделен продукт альдольной реакции с выходом 15%. Циклогексилкарбальдегид оказался ещё менее подходящим субстратом для этой трансформации: было выделено лишь 33% соответствующего спирта.



^аРеакцию проводили при 70 °С.

⁶Побочно образуется 3-гидрокси-1,3-дифенилбутан-1-он (~15%).

Другой важный класс электрофилов, которые важны для расширения синтетического применения фторированных боратов – тозилимины. Их реакция с боратом **112a** протекает несколько медленнее, поэтому её проводили 70°С (**Таблица 82**). В остальном же наблюдается сходная с альдегидами картина: в случае неенолизуемых субстратов продукты выделяются с

отличными выходами вне зависимости от электронных эффектов заместителей. В случае енолизуемого субстрата (имина изобутиральдегида) из реакционной смеси был выделен лишь его же енамидный таутомер.



Имин, не содержащий при атоме азота акцепторной тозильной группы, в качестве которого был взят бензилиденанилин, не обладает достаточной электрофильностью, чтобы взаимодействовать с боратом **96a** и выделяется из реакционной смеси в неизменном виде.

Один из самых активных электрофилов, содержащих C=N связь – иминиевые соли. Ожидалось, что они будут быстро реагировать с боратами. Однако оказалось, по скорости взимодействия с CF₃B(OMe)₃K иминивая соль **115** (Схема **349**) сравнима с бензальдегидом, и при одинаковых условиях (ДМФ, 40°C) превращается продукт **116** с примерно половинной конверсией.

Схема 349



Полная конверсия наблюдалась при 50°С, и амин 116 был выделен с выходом 75%. Сопоставимая скорость реакции иминиевой соли и альдегида при столь различной их электрофильности (параметры Майра -9.27 для иминиевого катиона [922] и -12.90 для альдегида [214]) была объяснена обратимым образованием комплекса между иминиевым катионом и боратным анионом. ЯМР-спекты, снятые в ДМФ-D₇, показали заметное уширение большинства сигналов спектрах ¹Н и ¹¹В смеси **99** и **96а** относительно спектров отдельных компонент (**Рисунок 12**), что также свидетельствует о наличии взаимодействия.

Присутствие комплекса может быть следствием взаимодействия катионного центра **99** с неподелёнными парами кислорода в борате, что приводит к аддукту полуаминального типа (структура **A** на **рисунке 13**). Другая возможность – образование водородной связи между боратом и атомом водорода при иминиевом центре [923] (структура **Б**, рис. 13). Поскольку оба эти взаимодействия затрагивают неподелённые пары кислорода в борате, и следовательно, приводят к ослаблению связи В–О, происходит снижение полярности связи В–СF₃, а это в итоге приводит к замедлению процесса. Нельзя также исключать, что необходимость повышения температуры в реакциях трифторметилирования тозилиминов может быть связана с аналогичными взаимодействиями.



Реакционная способность триалкоксиборатов другими перфторированными с исследована. Борат 96с (Схема 350), полученный заместителями тоже была ИЗ соответствующего силана при взаимодействии с альдегидом гладко приводит ко продукту 97ас с выходом 93%.

Схема 350

$$\begin{array}{cccc} \text{Me}_{3}\text{Si}-\text{C}_{2}\text{F}_{5} & \xrightarrow{\text{B(OMe)}_{3}, \text{ KF}} & (\text{MeO})_{3}\text{B}-\text{C}_{2}\text{F}_{5} \text{ K}^{+} & \xrightarrow{\text{PhCHO}} & \text{OH} & 93\% \\ & & & & & & & \\ \text{DMO}, \text{ r.t.} & & & & & \\ 112c & & & & & \\ 113ac & & & & \\ \end{array}$$

Аналогично реагирует и борат с трифторвинильной группой, но с той разницей, что сам борат генерировался *in situ* в ДМФ, поскольку в диметоксиэтане его образование протекало медленно. Взаимодействие бензальдегида и тозилимина с раствором бората в ДМФ дало продукты **97ad** и **98ad** с выходами 83 и 92% соответственно (Схема 351).

Схема 351



В данном случае использование боратной методики предпочтительнее, поскольку непосредственная реакция альдегида с трифторвинильным силаном протекает не столь чисто и приводит к меньшему выходу продукта **113ad** [924]

Параллельно нашим исследованиям реакций перфторалкилзамещённых боратов с кратными связями углерод-гетероатом, в группе профессора Гуссена (Gooßen) было показано, что эти реагент **112a** может служить удобным источником CF₃-группы в реакциях замещения

242

иода в ароматическом кольце в присутствии каталитических количеств иодида меди и фенантролина (Схема 352) [925].

Схема 352

3.5.2. Нуклеофильное фторалкилирование (бромметил)пинаколборана

Кроме реакций боратных солей с электрофилами, имеются другие они важные синтетические трансформации с их участием. В случае наличия уходящей группы при одном из атомов, связанных с тетракоординированным борным центром (Схема 353, группа X), происходит 1,2-миграция одного из заместителей от бора с отщеплением уходящей группы.



Такой процесс в некотором смысле можно рассматривать как внутримолекулярное нуклеофильное замещение группы Y заместителем R при атоме X. Наиболее широко этот процесс применяется в синтезе для превращения борорганических соединений в спирты под действием H_2O_2 в основной среде. Отдельную синтетическую значимость представляют процессы, в которых X – углеродный атом, поскольку в данном случае происходит образование C-C связи, более того, в получаемом продукте сохраняется связь бор-углерод, а значит существует возможность её дальнейших синтетических трансформаций.

В контексте наших исследований интерес представляет использование процесса миграции для синтеза боранов со фторированным заместителем (Схема 354). Ранее в литературе были известны реакции галометилборанов со стабильными фторированными литий- или магнийорганическими соединениями, где R_F – перфторфенил [926,927] или дифторвинил [261,928].

Схема 354



В то же время, бораны с α -трифторметильным или иными фторированными алкильными заместителями в литературе описаны не были. Предложенный нами подход к синтезу таких боратов основывается на процессе, который аналогичен представленному на схеме 354 и подразумевает использование силильных производных как эквивалентов нестабильных фторированных анионов. Стоит отметить, что, несмотря на множество примеров нуклеофильного трифторметилирования С=О и C=N-связей, а также замещения при sp²-атоме углерода редко встречаются реакции замещения галогена при sp³-атоме за исключением случаев аллил- и бензилгалогенидов, о чём говорилось в литературном обзоре (разд. 2.1.2.3). В отличие от этих субстратов, замещение галогена в (бромметил)борных производных

происходит через достаточно быстрое образование бората типа **118** с последующим внутримолекулярным замещением галогена. Поэтому есть основание предполагать, что суммарный процесс будет происходить гладко.

Проведение реакции бромметилпинаколборана **117** с Me_3SiCF_3 в присутствии фторида калия в ДМФ при комнатной температуре привело к образованию только боратной соли **118а** (Схема 355). Это было подтверждено на основании борного и фторного спектров ЯМР. Выход соли **118а** составил примерно 85%, что было вычислено на основании ¹⁹F ЯМР со внутренним стандартом. Для того, чтобы полностью произошло последующее замещение бромида потребовалось часовое нагревание полученной соли при 70°С. Однако при этом происходило образование большого количества примесей, которые не были идентифицированы, а продукт **119а** был выделен с выходом 45%.

Схема 355



Реакция с $Me_3SiC_2F_5$ оказалась более продуктивной: выход **119b** составил 80% (**Таблица 83**), причём процесс замещения протекал заметно быстрее и завершился за 1.5 часа при 50°С. В реакцию с (бромметил)пинаколбораном вступают также другие силильные производные, в которых дифторированный фрагмент связан со стабилизирующим анион заместителем. Причём для получения из них соответствующих продуктов **119c-f** не требуется нагревания, что означает увеличение скорости процесса внутримолекулярного замещения. Возможно, рост миграционной способности фторированного заместителя является следствием большей стабильности соответствующего аниона, ведущей к ослаблению связи C-B.



^{*а*}Реакция проводилась 1.5 часа при 50°С.

Полученные фторированные борные производные, в принципе, могут иметь синтетический потенциал. Было предпринято несколько попыток вовлечь их в различные трансформации, в частности, в реакцию Сузуки, однако в основных условиях, которые требуются для проведения этой реакции, полученные нами продукты претерпевают лёгкое β -элиминирование фторида, приводящее к дифторзамещённому алкену [584]. Синтетический потенциал α -трифторметилированных борных производных был позже раскрыт в группе профессора Моландера. Было показано, что С-В связь в этих соединениях может быть подвергнута

протонированию, бромированию, окислению до спирта [334] или служить источником углеродного радикала в окислительно-восстановительных сочетаниях [584].

3.5.3. Реакции СF₃-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями.

В качестве комплексов типа **118**, в которых происходит миграция заместителя от атома бора, в предыдущем разделе были описаны бораты с бромметильной группой. Однако существуют и иные варианты генерации комплексов типа **118**. Один из таких способов их образования – взаимодействие боранов с диазосоединениями [929,930]. Оно приводит к цвиттер-ионному интермедиату **118-N**₂ (Схема **356**), в котором происходит миграция заместителя с бора на углерод, сопровождаемый образованием молекулы азота.

Схема 356

$$R_{3}B \xrightarrow[R^{2}]{R_{2}B} \xrightarrow[R^{2}]{R_{2}} \xrightarrow[R^{2}$$

Эффективность этого процесса зависит от лёгкости образования аддукта **118-N**₂, которая диктуется как льюисовской кислотностью борана, так и нуклеофильностью диазосоединения. Активные диазосоединения, не содержащие акцепторных групп, хорошо взаимодействуют с боровыми кислотами и их эфирами при нагревании [931,932,933]. Диазосоединения, сопряжённые с акцепторной группой, обладают значительно большей стабильностью, их удобнее синтезировать и хранить. Однако их нуклеофильность значительно ниже. Поэтому в реакцию ними вступают лишь наиболее активные борорганические соединения. Реакция хорошо протекает в случае триалкилборанов [934,935], диалкилхлорборанов RBCl₂ [937],однако в двух последних случаях происходит побочное образование α-хлоркетонов.

К сожалению, наиболее ценные в синтетическом отношении соединения бора – бороновые кислоты и их эфиры с трудом вступают в реакцию с диазосоединениями, поскольку два атома кислорода при боре значительно снижают его льюисовскую кислотность. С акцепторными диазосоединениями реагируют арил- и винил-бороксины [938]. Поскольку в этих соединениях атомы кислорода связаны с двумя атомами бора, координирующие свойства последнего возрастают. Процесс, тем не менее, требует повышенной температуры (60 – 100°С), и лишь один из трёх заместителей бороксина способен эффективно переноситься на диазосоединение. Чтобы вовлечь в процесс свободную бороновую кислоту $(AnB(OH)_2)$ нужен ещё более сильный нагрев – до 110°С [931]. Однако в более мягких условиях протекает реакция с бороновых кислот с диазосоединениями, генерированными *in situ* из гидрохлоридов аминов и нитрита натрия (Схема 357) [939]. Диазоэфиры реагируют в более жёстких условиях. чем диазонитрилы, и наличие алкильного заместителя в диазосоединении смягчает условия реакции.

Схема 357



Известно, что фторированные органические заместители способны значительно увеличивать Льюисовскую кислотность боранов. Это свойство находит важные приложения для создания бор-центрированных кислот Льюиса, обладающих специфическими свойствами [940,941]. Одним из примеров таких соединений является трис(пентафторфенил)боран, каталитические свойства которого широко исследовались [942,943]. В частности, известна его реакция с α-диазопропионовым эфиром (Схема 358), приводящая к борированной ацетали кетена [944]

Схема 358



Мы предположили, что перфторалкильные заместители будут иметь ещё большее акцепторное влияние [945,946], а бороновые эфиры с такими заместителями будут обладать достаточной комплексообразующей способностью для быстрого взаимодействия с диазокарбонильными соединениями. Однако наши попытки провести взаимодействие боронового эфира CF₃B(OMe)₂ с диазоацетатом оказались неудачными, поэтому было решено изучить влияние наличия CF₃-группы в боране на перенос других органических заместителей.

Для этого был взят боронат **121а**, полученный по реакции диметилового эфира фенилбороновой кислоты **120a** и Me₃SiCF₃ со фторидом калия в диметоксиэтане (**Схема 359**.1). Эта соль является стабильным на воздухе кристаллическом веществом, которое может хранится в закрытом сосуде в течение нескольких месяцев без заметных изменений. Его структура была подтверждена данными ЯМР и РСА (**Рисунок 14**).

Рисунок 14

Схема 359



При смешении бороната **121a** с Me₃SiCl в донорных растворителях (MeCN, TГФ, ДМЕ) наблюдается образование суспензии хлорида калия, а анализ смеси методом ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и ¹¹В показывает образование борана **122a** (Схема 359.2), по-видимому, существующего в виде комплекса с растворителем. Наличие этого комплекса косвенно подтверждается тем, что при упаривании растворителя в вакууме происходит разложение борана. Такая же ситуация наблюдается при попытке синтеза **122a** в растворителях, не обладающих донорными

свойствами, например в CDCl₃. Предположительно, разложение происходит по причине лёгкого высвобождения дифторкарбена. Аналогичный процесс постулируется для других боранов с CF₃- группой [947].

Раствор борана **122а** в донорных растворителях смешивали с ЭДА в различных условиях Протекание реакции детектировалось визуально по выделению азота. Оно заметно в температурном интервале между –20 и 0°С. Далее смесь выдерживалась час, подвергалась водной обработке и экстракции. Оказалось, что ни вариация растворителя (MeCN, TГФ, Et₂O, ДМЭ), ни проведение реакции при более низких температурах (-25 или даже -60 °C) не приводят к образованию заметных количеств целевого продукта, несмотря на полную конверсию обоих реагирующих компонент. Мы заключили, что это может быть связано с быстрым разложением в условиях реакции промежуточной борной ацетали кетена **123а-В** (Схема **360**). Поэтому с целью её перехвата в реакционную смесь было добавлено эквивалентное количество метанола. Такая небольшая модификация реакционных условий позволила зафиксировать желанный фенилуксусный эфир **123a** в качестве единственного продукта (выход 82% по ЯМР). Препаративный эксперимент, проведённый в ДМЭ, дал этот продукт с выходом 93%. Предпочтительное использование глима в данном случае продиктовано возможностью получения в этом растворителе исходного бората **121a** из борового эфира **120a**, что избавляет от необходимости эту соль в индивидуальном состоянии.





Таким образом было подтверждено, что наличие CF₃-группы в боране сильно ускоряет его взаимодействие с диазосоединениями. Причём следует обратить внимание, что из двух присутствующих в боране органических заместителей мигрирует лишь фенильный, но не трифторметильный. Это наблюдение согласуется с несколькими фактами. Во-первых, с описанной выше стабильностью соли 118а, в которой миграция CF₃-группы происходит лишь Во-вторых, co тщетностью при нагревании. попыток получить производные трифторметилуксусной кислоты в реакции CF₃B(OMe)₃K с Me₃SiCl и ЭДА. И в-третьих, со снижением миграционной способности фторированных групп в боратах относительно нефторированных [948,949].

Отсутствие миграции ускоряющего процесс фторированного заместителя открывает возможность превратить найденную нами трансформацию в удобный синтетический метод преврацения бороновых кислот в α-замещённые карбонильные соединения. С целью разработки

247

удобной препаративной процедуры мы сперва проверили несколько типов бороновых производных, которые были бы более более удобны в получении и использовании, чем метиловые эфиры RB(OMe)₂. Однако оказалось, что трифторметилирование неопентилового и пинаколинового эфиров фенилбороновой кислоты происходит значительно медленнее (табл **Таблица 84**, №1,2), что в итоге сильно снижает выход конечного эфира **123а**. В случае катехолового эфира снова возникли проблемы на стадии синтеза бората: в данном случае образовывалась сложная смесь продуктов. Кроме бороновых эфиров было важно оценить пригодность фторборатов, поскольку этот класс борных производных также имеет важную синтетическую значимость [950]. При обработке PhBF₃⁻K⁺ триметилхлорсиланом генерируется фенилдифторборан [951]. Ожидалось, что ввиду своей высокой Льюисовской кислотности он будет гладко взаимодействовать с диазоацетатом. Однако в соответствующей реакции был детектирован выход продукта, не превышающий 10%.

I аолин	(a 84			
OF Ph—B OF	R <u>Me₃SiCF₃, KF</u> ДМЭ, r.t.	OR ► Ph—B∽OR K ^{+ ℃F} 3	Me ₃ SiCl, <u>3</u> MeOH 121a	$\xrightarrow{\text{IA}} Ph CO_2Et$ 123a
N⁰	Субст	рат	Время ^а	Выход 107а , %
1	Ph-B_0_	PhB(npg)	18 ч.	60
2	Ph-B O	PhB(pin)	18 ч.	33
3	Ph-B	PhB(cat)	12 ч.	< 10
4 ^{<i>b</i>}	F Ph−B,~ F	= K ⁺		< 10

^{*а*} Время синтеза **105**а

•

В итоге оказалось, что изначально взятые метиловые эфиры бороновых кислот – наиболее подходящий тип субстратов для проведения сочетания с ЭДА. Однако в практическом плане эти субстраты не столь удобны, как циклические эфиры, поскольку не могут быть подвергнуты хроматографической очистке и гидролизуются на воздухе. По этой причине их приходится синтезировать в больших количествах по реакции литий- и магнийорганических реагентов с триметилборатом, и далее очищать перегонкой в вакууме. Альтернативный способ их получения – этерификация бороновых кислот, однако известные в литературе методы [952] на поверку оказались не достаточно универсальными. Поэтому мы предложили свой метод осуществления этого превращения (Схема 361). Было замечено, что образование диметилового эфира фенилбороновой кислоты гладко происходит под действием триметилортоформиата в присутствии малых количеств трифторуксусной кислоты.

Схема 361	СН(ОМе) ₃ (2.5 экв)				
	CF ₃ CO ₂ H (1%)	-	/	``	
	r.t., 15 мин.		Ph	°CO ₂ Et	93%

Этерификация протекает полностью в течение 15 минут при комнатной температуре, а после упаривания всех летучих компонент в вакууме чистый продукт получается в количественном выходе и может использоваться в дальнейших трансформациях без дополнительной очистки.

Универсальность предложенной синтетической трансформации была продемонстрирована на серии бороновых эфиров, которые после трифторметилирования атома бора смешивались при пониженной температуре с триметилхлорсиланом, метанолом и далее вовлекались во взаимодействие с ЭДА. Представленные в таблице 85 результаты свидетельствуют о том, что реакция хорошо протекает в случае первичных и вторичных алкильных бороновых эфиров, арилбороновых эфиров. На примере получения продукта 123g было показано, что на первой процесса не затрагивается карбонильная группа, поскольку продуктов её стадии трифторметилирования зафиксировано не было. Высокие выходы продуктов наблюдаются в случае бороновых эфиров с алкинильными и алкенильными группами, однако в случае последних происходит побочное образование изомерного продукта (123і-уН). Его образование

́ОМе

Таблица 85

Табли	ща 85	$R-B \xrightarrow{OMe}_{i, ii, iii} R \xrightarrow{CO_2Et}$				
		120	123			
	<i>i</i> : M	e ₃ SiCF ₃ (1.25 экв), ∣	КF (1.0 экв), ДМЭ, г	r.t., 18 ч.		
	<i>ii</i> : M <i>iii</i> : M	e ₃ SiCl (1.0 экв), –20 еОН (1.1 экв). ЭДА) → –10°С, 20 мин (1.1 экв). –20 → 0°(С. 1 ч. и г.t., 1 ч.		
N⁰	1	2	3	4	5	
					$\overline{}$	
Суб-	A B(OMe)a	PhB(OMe) ₂	B(OMe) ₂	I → B(OMe) ₂	B(OMe)	
страт	Ph Storage					
120						
Пла	CO-Et	CO₂Et	CO₂Et	CO ₂ Et	ÇO₂Et	
про- лукт		Ph	$\langle \rangle - $			
123	Ph 123b	123c	123d	123e	123f	
	50			0.56		
Вых.	/9	70	80	85°	83	
N⁰	6	7		8	9	
Суб-	o, // \\	Br	П			
страт	S B(OMe) ₂	Ph B(OMe				
120	•		F 11	D(OWe)2		
	0	Br CO-Et			CO ₂ Et	
Про-	s			EtCO2Et	Ph/ -	
дукт 123	[/] ĊO₂Et	Ph >>	Pn ~	FII *		
123	123g	123h	123i-α	123i-γ	123j	
Вых.	63	75 ⁶	72	12	73	

^bБороновый эфир был получен *in situ*.из бороновой кислоты и HC(OMe)₃.

может происходить на стадии протонирования борной ацетали кетена, имеющей в данном случае два нуклеофильных центра. Также может иметь место изомеризация самого продукта **123i-аН** в реакционной среде или в процессе её обработки. Примечательно, что борат образующийся на стадии трифторметилирования боронового эфира **120h** стабилен и не претерпевает элиминирования бромида с выделением фенилацетилена, и после последующих стадий образует функционализированный продукт **123h** с большим выходом.

Неожиданные проблемы возникли при попытке трансформации боронового эфира 120k (Схема 362.1). Реакция приводила к сложной смеси, из которой с выходом 9% был выделен Схема 362



продукт, содержащий метокси-группу. В смеси также присутствовали соединения с непрореагировавшей связью C-B В исходном соединении. Это наблюдение было интерпретировано как результат внутримолекулярного замещения бромида метоксизаместителем в борате 121к, происходящего параллельно процессу трифторметилирования. В случае аналогичного хлор-производного 1201 (сх. 362.2) нужный продукт был выделен с выходом 43%. В данном случае лучшее протекание реакции обусловлено тем, что хлорид является худшей уходящей группой, что приводит к большей стабильности трифторметильного бората.

Дальнейшее расширение предложенного метода основано на вариации диазо-компоненты. Результаты этих реакций сведены в таблице 86. Начальные попытки ввести в реакцию диазокетоны приводили к побочному образованию α -хлоркетонов, которые с трудом отделяются от нужных продуктов. Однако это затруднение удалось обойти, используя вместо Me₃SiCl соответствующий силилтрифлат. Предположительно, образование хлоркетонов связано с добавленим метанола, который в присутствии CF₃-замещённого борана способен протонировать диазосоединение, и образованная при этом электрофильная частица взаимодействует с хлоридом. Реакция этилдиазоропионата (таб. 86, №6), проведённая по общей процедуре, привела к образованию сложной смеси продуктов. Возможно, что по причине пространственных затруднений, вызванных наличием метильной группы при реакционном центре, возникает сильная разница в скоростях нужной реакции и протонирования диазосоединения. Поэтому мы осуществили попытку проведения этой реакции без добавления метанола. К нашему удивлению, в этих условиях наблюдался неплохой выход нужного продута **126d** (60%). Это означает, что в данном случае не происходит разложения промежуточной

ацетали кетена. По-видимому, она обладает существенно большей стабильностью по причине наличия двух заместителей при её нуклеофильном центре.

Таблица 86		_OMe _/_OMe Ph—B_OMe	+ R ²	O ∭N₂	Me₃SiX, MeOH	→ p2 ²	O I Ph	
		[`] СF _{3 К} + 121а	12	R ¹ 25	–20 → –10 °С, 1 ч. затем r.t., время	к 120	[6 R ¹	
No	Диазосое	динение	Х	Время,	, ч. Продун	κт		Выход, %
1	Ð	O N ₂	Cl	12	F	∕ ^{Ph}	126a 126a-Cl	$80 \\ (9)^{a}$
2	TO	O ↓ _ N₂	OTf	12	T	∕ ^{Ph}	126a	70
3	O I Ph	<∕∽ ^N 2	OTf	2	O Ph	Ph	126b	85
4	o	<u></u> N₂	Cl	2	o I	Ph	126c	65
5	o	_∭ N ₂	OTf	2	o	Ph	126c	(60)
$6^{\tilde{o}}$	O EtO	₩ ^N 2	Cl	12	Eto H	Ph	126d	60

^а Побочно образовался (1-адамантил)хлорметилкетон (9%).

⁶ Метанол не добавлялся

3.5.4. Трёхкомпонентное сочетание CF₃-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями и иминами

Борная ацеталь кетена **123-В**, образующаяся в результате реакции с диазосоединениями, – ценный в синтетическом плане объект. Лишь по причине её нестабильности мы были вынуждены были перехватывать её при помощи источника протона. Однако для нас было важно разработать трансформации с участием **123-В**, в которых бы создавалась С-С связь.

Сочетания борных кетенацеталей и борных эфиров енолов имеют важное применение в синтетической химии [953]. Известно, что они легко реагируют с альдегидами и азометиновыми соединениями, приводя с соответствующим продуктам альдольной реакции или реакции Манниха. Этот процесс весьма универсален и надёжен, в большинстве случаев продукты образуются с высокими выходами и высокой стереоселективностью, зависящей от конфигурации двойной связи в борной компоненте. Наиболее распространённый подход к получению борных ацеталей – борирование карбонильных соединений в присутствии третичных аминов. При этом сами ацетали чаще всего не выделяются, а сразу вводятся в реакцию с электрофильной компонентой (альдегид или имин).

Примеры получения исинтетического использования борированных кетенацеталей, полученных сочетанием боранов и диазокарбонильных соединений, также известны. Сочетание
альдегидов триалкилборанов и диазосоединений описано группой Мукайамы в 1973 году [954]. Однако синтетическая значимость такого процесса значительно падает по причине потери двух из трёх заместителей в боране. В более современных исследованиях это проблема решается путём использования ББН-производных с арильным заместителем на боре, которые сочетаются с N-метоксикарбонилиминами в присутствии каталитических количеств солей двухвалентной меди [955]. Однако ограничения этого метода связаны с узким кругом борных субстратов, сложностью из получения, а также отсутствием реакции с обычными диазоэфирами. Используя обнаруженный нами процесс образования кетенацеталей из CF₃-замещённых боранов (**Схема 363**), в принципе, можно было бы избежать недостатков, присущих известным до нас методам.





Главной проблемой на пути сочетания CF₃-замещённых борных производных с иминами – нестабильность ацетали кетена 123-В в условиях реакции. Мы предположили, что добавление в среду оснований Льюиса, способного координироваться с атомом бора в кетенацетали, сможет увеличить её устойчивость. Изначально было задумано, что в реакцию можно добавлять имин, который будет выступать и в роли такого стабилизирующего основания, и компонента дальнейшей реакции. Для проверки этой гипотезы раствор борана 122а был получен по исследованной ранее процедуре, представленной на схеме 359. Однако перед добавлением ЭДА вместо метанола был добавлен имин 127а, полученный конденсацией р-анизидина с 4фторбензальдегидом (Таблица 87). Все компоненты были смешаны при -40 °С, после чего смесь медленно отогревалась до комнатной температуры. После проведения водной обработки, экстракции и упаривания полученный остаток был охарактеризован спектрами ЯМР ¹Н ¹⁹F со внутренним стандартом. Оказалось, что в выделенной смеси содержится 44% продукта реакции борного енолята с имином 128а, а также 18% продукта протонирования этого енолята 107а (таб. 87, №1). Низкий выход был нами связан с тем, что основность имина недостаточна для стабилизации ацетали кетена. Косвенно об этом свидетельствуют ещё меньшие выходы продукта при проведении реакции в CH₂Cl₂ - 21% **128a** и 48% **123a** (таб. 87, №2). Мы предположили, что достижению более высоких выходов может способствовать добавление стехиометрического количества основания, способного обратимо связываться с активными борными интермедиатами, увеличивая их стабильность. Однако, добавление пиридина привело к сильному падению выхода до 14% (№4), предположительно из за сильного необратимого связывания с бораном 122а. Чтобы снизить прочность этой координации были взяты более стерически-затруднённые пиридины: 2-пиколин и 2,6-лутидин. Оказалось, что при уменьшении пространственной доступности атома азота происходит последовательный рост выхода до 54% (таб. 87, №6). Тот же выход был получен при использовании N-метилморфолина. Но наиболее

эффективным основанием оказался *N*,*N*-диметиланилин, он обеспечил выход 84%, а побочный продукт почти не образовывался.

Таблица 87

_OMe Me₃Sic Ph−B∽OMe <u>(1.33 эк</u> CF _{3 K} ^{+ So/v} 121a	CI Solv N; $(B) \rightarrow Ph-B - OMe - CF_3 - CF_3$	О 2 0 2 0 0 1.2 экв) 3 (1.33 экв) 40°С, 1 ч. Ап N (1 з С ₆ H ₄ F 3атем H ₂ O -40°С→г.t. 1.5 ч.	P(B) An NH O 27a NH O Ph OEt Ph 128a	o + OEt Ph 123a
$\mathbb{N}_{\mathbb{Q}}$	Добавка (LB)	Выход 128а (%) ^{<i>a</i>}	Выход 123а (%) ^{<i>a</i>}	
1	_	(44)	(18)	-
2	– (в CH ₂ Cl ₂)	(21)	(48)	
3	BF ₃ ·Et ₂ O	(<5)	(52)	
4	Пиридин	(14)	(40)	
5	2-Пиколин	(23)	(32)	
6	2,6-Лутидин	(54)	(37)	
7	Et ₃ N	(27)	(33)	
8	<i>N</i> -метилморфол	ин (55)	(37)	
9	PhNMe ₂	84°	(< 5)	

^{*а*} Определён из данных ЯМР при использовании CH₂Br₂ как внутреннего стандарта. ^{*б*} Выход выделенного продукта

Конфигурация получаемого продукта была установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа (**Рисунок 15**). Фенильный и азотный заместители имеют относительное *син*-расположение, что, согласно циклической модели переходного состояния (модель Циммермана-Тракслера), свидетельствует о *цис*-расположении фенильного и бороксильного заместителя в реагирующем еноляте [956].



Сочетание серии других иминов и бороновых эфиров проводилось в одном сосуде, в котором происходили три стадии: 1) синтез CF₃-бората **121** \rightarrow 2) получение борана **122** в присутствии PhNMe₂ \rightarrow 3) реакция **122** с ЭДА и имином в оптимальных условиях.

Варьирование субстратов показало (**Таблица 88**), что высокие выходы продуктов получаются из большинства иминов, полученных из ароматических альдегидов. Лишь продукт с NO₂-группой (**128с**) был выделен с меньшим выходом (68%). Имины из α,β -ненасыщенного и алифатического альдегидов также гладко вступают в реакцию. Другие ароматические бороновые эфиры также могут вступать в сочетание с ЭДА и иминами (примеры 9-13).

Таблица	88
-	-

N ^{Ar} II R	N ₂ CO ₂ Et ∩ OMe <u>i,ii,iii</u> Ar−B OMe	An NH O R Ar OEt	<i>i:</i> Me ₃ SiCF <i>ii:</i> Me ₃ SiCl, <i>iii:</i> ЭДА, им	[°] ₃ , KF, r.t., 18 ч. PhNMe₂ -20→0⁰С ин, -40ºС 1 ч. и -4	С, 10 мин. .0°С→r.t., 1.5 ч.
No	Ar	R	Продукт	Выход, %	dr^a
1	Ph	$4-FC_6H_4$	128a	81	> 95 : 5
2	Ph	Ph	128b	75	> 95 : 5
3	Ph	$4-NO_2C_6H_4$	128c	68	> 95 : 5
4	Ph	$4-MeOC_6H_4$	128d	74	79:21
5	Ph	(E)-PhCH=CH	128e	84	58:42
6	Ph	<i>i</i> -Pr	128f	75	85:15
7	Ph	2-тиенил	128g	87	81:19
8	Ph	2-фурил	128h	80	> 95 : 5
9	1-нафтил	Ph	128i	63	87:13
10	1-нафтил	$4-FC_6H_4$	128j	75	> 95 : 5
11	2-тиенил	$4-FC_6H_4$	128k	65	64:36
12	$4-MeOC_6H_4$	$4-FC_6H_4$	128 l	78	84:16
13	$3-CF_3C_6H_4$	$4-FC_6H_4$	128m	80	83:17

^аОпределено из ЯМР-спектра неочищенного продукта

В большинстве случаев в трёхкомпонентное сочетание имеет хорошую диастереоселективность, лишь случае продуктов **128e** и **128k** она была оказалось сниженной. По аналогии с соединением **128a**, для которого конфигурация стереоцентров была надёжно установлена, доминантные изомеры остальных продуктов **128** предполагалась как *син* на основании идентичного со **128a** расположения сигналов алифатических протоновв ПМР-спектре.

Выбор *п*-метокси заместителя при атоме азота в соединениях **128** был продиктован возможностью его удаления, что открывает путь к первичным амины. Снятие этой группы проводили на примере модельного соединения **128a** под действием трихлоризоциануровой кислоты в кислых условиях (**Схема 364**) [957]. Эта методика привела к получению соответствующего амина **129** с выходом 75%.

Схема 364



Подводя итог данному разделу скажем, что нуклеофильное трифторметилирование эфиров борной и бороновых кислот позволило нам предложить новые трифторметилирующие реагенты, получить бороновые эфиры типа RCF₂-CH₂-B(pin), а также синтезировать неустойчивые, но высокоактивные CF₃-замещённые бораны, в очень мягких условиях реагирующие с акцепторными диазосоединениями, на основании чего были предложены синтетические процедуры, позволяющие в одном реакционном сосуде проводить трёхкомпонентное сочетание с иминами, создавая две C-C связи.

4. Экспериментальная часть

Все реакции проводили в атмосфере сухого аргона. Колоночную хроматографию осуществляли с использованием Merck silica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh) в тех элюентах, для которых приведено значение R_f (если не указано иного). Пластины с силикагелем F-254 использовали для тонкослойной и аналитической хроматографии и визуализировали с помощью УФ-лампы и/или водного раствора KMnO₄. Элементный анализ производили на приборе Karlo Erba 1106. ЯМР спектры регистрировали с помощью прибора BrukerAM-300 (300.13 МГц для ¹H, 75.4 МГц для ¹³C, 282.1 МГц для ¹⁹F), если не указано иного. Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) указаны в Герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали методом ионизации электроспреем (ESI) с времяпролётным (TOF) масс-анализатором. Измерения производились в режиме положительных ионов (капиллярное напряжение – 4500 V) или отрицательных ионов (3200 V); диапазон масс от m/z 50 до m/z 3000.

Для облучения использовали светодиодные ленты с длиной волны 465 нм (2835-120LED 1M-Blue, 12V) и 400 нм (Arlight RT 2-5000 12V UV400 2X).

ДМФА перегоняли в вакууме над P_2O_5 и хранили над MS 4Å. МеСN последовательно перегоняли над P_2O_5 и CaH₂ и хранили над молекулярными ситами 3Å. ТГФ и диоксан перегоняли над LiAlH₄ и хранили в инертной атмосфере. Диэтиловый эфир перегоняли над LiAlH₄. Дихлорметан перегоняли над CaH₂ непосредственно перед использованием.

Эксперимент к разделу 3.1.

Эксперимент к разделу 3.1.1. Нуклеофильное трифторметилирование арилиденмалононитрилов

2-Синтез исходных соединений описан в следующих публикациях: бензилиденмалононитрил **4a**. 2-(4-метоксибензилиден)малононитрил **4b**. 2-(4нитробензилиден)малононитрил 4e, (E)-2-(3-фенилаллилиден)малононитрил 4h – [958], 2-(2метоксибензилиден)малононитрил 4с. 2-(3.4-диметоксибензилиден)малононитрил 4d. 2-(3бромбензилиден)малононитрил 4f – [959], 2-(1-нафтил)малононитрил 4g – [960].

Общая процедура I. Ацетат натрия (164 мг, 2 ммоль) прибавляли к раствору арилиденмалононитрила (1 ммоль) и Me_3SiR_F (1.5 ммоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре [в случае Me_3SiCCl_2F температура составляла 0 °C]. Далее реакционный сосуд охлаждали до 0 °C и прибавляли водный раствор HCl (1.07 мл, 1.4 М), после чего смесь допонительно перемешивали две минуты, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали эфиром (3 × 5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт

очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы этилацетат/гексан в качестве элюента.



Метил-2-циано-4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноат (3).

Процедура I. Выход 170 мг (66%). Бесцветное масло, Rf 0.27 (ПЭ/ЕtOAc, 5 : 1). Смесь изомеров соотношением 2.2 : 1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 3.69 (с, 3Н, минорный), 3.75 (с, 3Н, основной), 4.03 (д, 1Н, *J* = 7.3, минорный), 4.12–4.23 (м, 1H, оба изомера), 4.25 (д, 1H, J = 5.5, основной), 7.39–7.52 (м, 5H, оба изомера). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃). основной изомер: 38.5, 49.0 (кварт, *J* = 29.3 Гц), 54.0, 113.5, 125.0 (кварт, J = 280.9 Гц), 129.1, 129.3, 129.7, 130.4, 163.8. минорный изомер: 38.5, 49.6 (кварт, J = 28.8 Гц), 53.9, 113.6, 124.8 (кварт, J = 280.9), 128.8, 129.1, 129.6, 130.5, 163.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): -68.6 (д, *J* = 8.5, основной), -67.2 (д, *J* = 8.5, минорный). Вычислено для C₁₂H₁₀F₃NO₂ (257.21): C, 56.04; H, 3.92; N, 5.45. Найдено: C, 56.28; H, 3.72; N,

5.33.

Ph СN 2-(2,2,2-Трифтор-1-фенилэтил)малононитрил (5а).

Процедура I. Выход 210 мг (94%). Масло, R_f = 0.20 (гексан/EtOAc, 6 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 3.96 (квд, 1Н, *J* = 6.5, 8.2), 4.40 (д, 1Н, *J* = 6.5), 7.40–7.68 (м, 5Н). ¹³С{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 24.8 (кв, *J* = 2.5), 50.2 (кв, 29.0), 109.8, 110.1, 124.0 (кв, *J* = 282.1), 128.0 (кв, *J* = 1.5), 128.9, 129.7, 130.7. ¹⁹ **F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): -67.6 (д, *J* = 8.2). Рассчитано для C₁₁H₇F₃N₂ (224.18): C, 58.93; H, 3.15; N 12.50%. Найдено: C, 59.02; H, 3.11; N, 12.44%.



2-[2,2,2-Трифтор-1-(4-метоксифенил)этил]малононитрил (5b).

Процедура I. Выход 241 мг (95%). Т. пл. 40-41 °С, R_f = 0.26 (гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.83 (с, 3H), 3.91 (дкв, 1H, *J* = 8.4, 6.4), 4.37 (д, 1H, *J* = 6.4), 6.99 (д, 2H, *J* = 8.8), 7.38 (д, 2H, *J* = 8.8). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 24.9 (кв, *J* = 2.6), 49.4 (кв, J = 29.3), 55.2, 110.0, 110.3, 115.0, 119.7 (кв, J = 1.4), 124.1 (кв, J = 281.4), 130.2, 161.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -68.0 (д, 3F, *J* = 8.4).

Рассчитано для C₁₂H₉F₃N₂O (254.21): C, 56.70; H, 3.57; N, 11.02%. Найдено: C, 56.71; H, 3.52; N. 10.92%.



2-[1-(3,4-Диметоксифенил)-2,2,2-трифторэтил]малононитрил (5d).

Процедура I. Выход 278 мг (98%). Т. пл. 110–111 °C, R_f = 0.3 (гексан/ЕtOAc, 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.79–3.98 (м, 7Н), 4.40 (д, 1Н, *J* = 6.1), 6.92 (д, 1Н, *J* = 8.3), 6.95 (c, 1H), 7.00 (μ , 1H, J = 8.3). ¹³C{¹H} SMP (75 MF μ , CDCl₃) δ : 25.0 (kb, J = 2.6), 49.9 (kb, J = 1.6) 29.3), 55.9, 56.0, 110.0, 110.2, 111.5 (кв, J = 1.1), 111.7, 120.0 (кв, J = 1.7), 122.0, 124.0 (кв, J = 281.4), 149.6, 150.8. ¹⁹F ЯМР (282 MΓц, CDCl₃) δ: -67.9 (μ , 3F, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₃H₁₁F₃N₂O₂ (284.23): C, 54.93; H, 3.90; N, 9.86%. Найдено: C, 54.91; H, 3.91;

2-[2,2,2-Трифтор-1-(2-метоксифенил)этил]малононитрил (5с).

¹**С**N Процедура I. Выход 244 мг (96%). Масло, R_f = 0.26 (гексан/EtOAc, 4: 1). ¹**Н** ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 3.91 (с, 3H), 4.50 (д, 1H, *J* = 7.1), 4.63–4.80 (м, 1H), 7.00–7.14 (м, 2H), 7.43–7.54 (м, 2H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 23.6 (кв, *J* = 2.2), 42.6 (кв, *J* = 29.8), 55.7, 110.3, 110.4, 111.4, 116.5 (кв, *J* = 1.5), 121.3, 124.3 (кв, *J* = 281.4), 128.8 (кв, *J* = 1.5), 131.7, 157.1. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): -66.8 (д, *J* = 8.5).

Рассчитано для C₁₂H₉F₃N₂O (254.21): C, 56.70; H, 3.57; N, 11.02%. Найдено: C, 56.77; H, 3.58; N, 10.88%.



2-[2,2,2-Трифтор-1-(4-нитрофенил)этил]малононитрил (5е).

Процедура I. Выход 202 мг (75%). Масло, Т. пл. 97–98 °C. R_f = 0.24 (гексан/ЕtOAc, 4 : 1).

¹**Н** ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 4.05–4.22 (м, 1Н), 4.53 (д, 1Н, J = 5.9), 7.74 (д, 2Н, J = 8.9), 8.39 (д, 2H, J = 8.9). ¹³C{¹**H**} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 24.4 (кв, J = 2.5), 49.6 (кв, J = 29.8), 109.4, 109.6, 123.5 (кв, J = 281.8), 124.7, 130.4, 134.5, 149.3. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): –67.3 (д, J = 6.8). Рассчитано для C₁₁H₆F₃N₃O₂ (269.18): C, 49.08; H, 2.25; N, 15.61%. Найдено: C, 49.18; H, 2.19; N, 15.56%.



2-[1-(3-Бромфенил)-2,2,2-трифторэтил]малононитрил (5f).

¹ СN Процедура I. Выход 251 мг (83%). Масло, R_f = 0.29 (гексан/ЕtOAc, 5: 1). ¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 3.85–4.02 (м, 1Н), 4.40 (д, 1Н, *J* = 6.4), 7.34–7.50 (м, 2Н), 7.48–7.74 (м, 2Н). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 24.6 (кв, *J* = 2.8), 49.6 (кв, *J* = 29.1), 109.6, 109.8, 123.5, 123.6 (кв, *J* = 281.3), 127.5, 129.9 (кв, *J* = 1.4), 131.1, 132.0 (кв, *J* = 1.4), 134.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): –67.5 (д, *J* = 8.5).

Рассчитано для C₁₁H₆BrF₃N₂ (303.08): C, 43.59; H, 2.00; N, 9.24%. Найдено: C, 43.54; H, 1.98; N, 9.28%.



2-[2,2,2-Трифтор-1-(1-нафтил)этил]малононитрил (5g).

Процедура I. Выход 230 мг (84%). Масло, $R_f = 0.21$ (гексан/ЕtOAc, 6 : 1).

¹**H** ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 4.56 (д, 1H, J = 7.3), 5.00–5.19 (м, 1H), 7.55–7.73 (м, 3H), 7.84 (д, 1H, J = 7.3), 7.95–8.06 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 24.6 (кв, J = 2.5), 43.4 (кв, J = 29.0), 110.1, 110.3, 121.2, 124.3 (кв, J = 281.9), 124.3, 125.1, 126.0 (уш с, $\Delta v_{1/2} = 5.9$), 126.6, 127.8, 129.5, 131.2, 131.4, 134.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): –66.8 (д, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₅H₉F₃N₂ (274.24): C, 65.69; H, 3.31; N, 10.21%. Найдено: C, 65.51; H, 3.35; N, 10.02%.

CF3 CN 2-[(2E)-3-Фенил-1-(трифторметил)проп-2-енил]малононитрил (5h). Процедура I. Выход 217 мг (87%). Масло, $R_f = 0.22$ (гексан/EtOAc, 5 : 1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.47–3.60 (м, 1H), 4.23 (д, 1H, J = 4.2), 6.16 (дд, 1H, J = 15.8, 9.7), 6.94 (д, 1H, J = 15.8), 7.33–7.54 (м, 5H). ¹³**C**{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 24.2 (кв, J = 2.8), 48.6 (кв, J = 29.7), 109.4, 110.1, 113.4 (кв, J = 2.0), 123.8 (кв, J = 281.4), 127.2, 128.9, 129.6, 134.2, 142.1. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –69.9 (д, 3F, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₃H₉F₃N₂ (250.22): C, 62.40; H, 3.63; N, 11.20%. Найдено: C, 62.45; H, 3.69; N, 10.97%.

F₃C └CF₂

Рh СN 2-(2,2,3,3,3-Пентафтор-1-фенилпропил)малононитрил (5i).

Процедура I. Выход 266 мг (97%). Масло, $R_f = 0.26$ (гексан/EtOAc, 6 : 1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 3.96 (дт, 1Н, *J* = 23.6, 5.6), 4.53 (д, 1Н, *J* = 5.6), 7.46-7.56 (м, 5H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 24.3 (м), 47.7 (т, *J* = 19.6), 110.2, 110.4, 114.0 (ддкв, *J* = 264.3, 259.3, 37.6), 118.1 (квт, *J* = 287.5, 35.4), 127.6 (д, *J* = 5.5), 129.3 (д, *J* = 2.2), 129.6, 130.8.

¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃): –122.5 (дд, 1F, *J* = 23.6, 270.0), –111.3 (дд, 1F, *J* = 270.0, 5.6), –82.3 (с, 3F).

Рассчитано для C₁₂H₇F₅N₂ (274.19): C, 52.57; H, 2.57; N, 10.22%. Найдено: C, 52.64; H, 2.59; N, 10.14%.

с» СN 2-[(Пентафторфенил)(фенил)метил]малононитрил (5j).

СN Процедура I. Выход 319 мг (99%). Т. пл. 89–90 °С, $R_f = 0.30$ (гексан/ЕtOAc, 6 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.79 (д, 1H, J = 12.1), 5.00 (д, 1H, J = 12.1), 7.30–7.55 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 26.8 (т, J = 5.3), 43.2, 111.0, 111.1, 111.3 (тм, J = 14.6), 127.4 (т, J = 1.4), 129.7, 129.8, 134.0, 138.0 (дм, J = 251.0), 141.4 (дм, J = 257.6), 144.9 (дм, J = 247.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –159.8 (м, 2F), –152.0 (т, 1F, J = 21.1), –141.8 (д, 2F, J = 17.8). Рассчитано для C₁₆H₇F₅N₂ (322.23): C, 59.64; H, 2.19; N, 8.69%. Найдено: C, 59.54; H, 2.02; N, 8.57%.

ССІ₂F Ph СN 2-(2,2-Дихлор-2-фтор-1-фенилэтил)малононитрил (5k).

¹СN Процедура I. Выход 208 мг (81%). Т. пл. 77–78 °С, R_f = 0.25 (гексан/ЕtOAc, 6 : 1).
¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 4.16 (дд, 1Н, *J* = 5.6, 16.2), 4.77 (д, 1Н, *J* = 5.6), 7.45–7.63 (м, 5H).
¹³С{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): 26.1, 60.5 (д, *J* = 20.8), 110.2, 110.6, 119.7 (д, *J* = 302.9), 129.4, 129.5 (д, *J* = 2.2), 130.1, 130.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): –55.7 (д, *J* = 16.2).
Рассчитано для C₁₁H₇Cl₂FN₂ (257.09): C, 51.39; H, 2.74; N, 10.90%. Найдено: C, 51.27; .H, 2.63;

Эксперимент к разделу 3.1.2. Нуклеофильное трифторметилирование нитроциннаматов

Нитроциннаматы **6а–d** [756] и **6е–f** [755], а также $Me_3SiC_6F_5$ [961] были получены по литературным методикам.

Процедура IIа. Ацетат натрия (98 мг, 1.2 ммоль) прибавляли к раствору нитроакрилата 6 (1.0 ммоль) и Me_3SiR_f (1.5 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали 3 часа и гасили водным раствором HCl (4 мл, 0.5 M). Водную фазу экстрагировали Et_2O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией.

Процедура IIb. Ацетат тетрабутиламмония (361 мг, 1.2 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору нитроакрилата **6** (1.0 ммоль) и Me₃SiCF₃ (0.22 мл, 1.5 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при -20 °C. Полученный гомогенный раствор выдерживали при -20 °C в течение 3 часов, далее отогревали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (4 мл, 0.5 М), после чего проводили обработку согласно Процедуре **IIa**.

Ph CF_3 CO_2Me NO_2

Метил 4,4,4-трифтор-2-нитро-3-фенилбутаноат (7а)

Процедура **На**. Выход 185 мг (67%). Процедура **Нb**. Выход 227 мг (82%). Смесь изомеров 1 : 1. Т. пл. 77–79 °С. R_f 0.23 (гексан/ЕtOAc, 6 : 1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.49 (c, 3H), 3.93 (c, 3H), 4.54 (дкв, 1H, J = 10.6, 8.4), 4.64 (дкв, 1H, J = 10.6, 8.4), 5.75 (д, 2H, J = 10.6, оба изомера), 7.30–7.45 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 50.6 (кв, J = 20.8), 51.0 (кв, J = 28.2), 53.8, 54.4, 86.5, 87.0, 124.4 (кв, J = 280.4), 124.9 (кв, J = 280.8), 129.2, 129.3, 129.8 (кв, J = 0.8), 129.87, 129.90, 161.7, 162.7. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -67.1 (д, 3F, J = 8.4), -68.9 (д, 3F, J = 8.4).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₃NO₄ (277.20): C, 47.66; H, 3.64; N, 5.05. Найдено: C, 47.61; H, 3.59; N 5.11.



Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-метоксифенил)-2-нитробутаноат (7b)

Смесь изомеров 1 : 1. Масло. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc, 6 : 1).

Процедура **IIa**. Выход 206 мг (67%).Процедура **IIb**. Выход 252 мг (82%).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.52 (c, 3H), 3.80 (c, 3H), 3.82 (c, 3H), 3.92 (c, 3H), 4.48 (дкв, 1H, J = 10.5, 8.6), 4.58 (дкв, 1H, J = 10.5, 8.6), 5.69 (д, 1H, J = 11.0), 5.70 (д, 1H, J = 10.5), 6.90 (д, 4H, J = 8.7, оба изомера), 7.25 (д, 2H, J = 8.7), 7.29 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 49.9 (кв, J = 29.0), 50.3 (кв, J = 28.4), 53.8, 54.4, 55.4, 86.5, 87.2, 114.6, 114.7, 120.1, 120.8, 124.5 (кв, J = 280.4), 124.8 (кв, J = 280.6), 130.5, 131.1, 160.6, 160.7, 161.8, 162.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -67.5 (д, 3F, J = 8.6), -69.3 (д, 3F, J = 8.6).

Рассчитано для C₁₂H₁₂F₃NO₅ (307.22): C, 46.91; H, 3.94; N, 4.56. Найдено: C, 46.77; H, 3.98; N, 4.54.

Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-2-нитробутаноат (7с)

Процедура **IIb**. Выход 262 мг (84%). Смесь изомеров 1.2 : 1. Т. пл. 89– 90 °C. R_f 0.21 (гексан/EtOAc, 12 : 1).



¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 3.93 (с, 3H), 4.53 (дкв, 1H, J = 10.5, 8.3), 5.70 (д, 1H, J = 10.5), 7.25–7.42 (м, 4H, оба изомера); минорный изомер: 3.55 (с, 3H), 4.63 (дкв, 1H, J = 10.5, 8.3), 5.72 (д, 1H, J = 10.5), 7.25–7.42 (м, 4H, оба изомера). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 50.4 (кв, J = 28.2), 54.6, 86.8, 124.1 (кв, J = 280.8), 127.5 (кв, J = 1.5), 129.6, 130.6 (кв, J = 1.3), 136.3, 162.4; минорный изомер: 50.0 (кв, J = 29.2), 54.0, 86.2, 124.4 (кв, J = 280.8), 127.0 (кв, J = 1.4), 129.5, 131.1 (кв, J = 1.4), 136.3, 161.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: –67.2 (д, 3F, J = 8.3); минорный изомер: –69.0 (д, 3F, J = 8.3). Рассчитано для C₁₁H₉ClF₃NO₄ (311.64): C, 42.39; H, 2.91; N, 4.49. Найдено: C, 42.30; H, 2.78; N, 4.32.



Метил 4,4,4-трифтор-2-нитро-3-(тиофен-2-ил)бутаноат (7d)

Процедура **IIa**. Выход 90 мг (32%). Процедура **IIb**. Выход 192 мг (68%). Смесь изомеров 1.6 : 1. Т. пл. 80–81 °С. R_f 0.20 (гексан/EtOAc, 10 : 1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : мажорный изомер: 3.92 (с, 3H), 4.86 (дкв, 1H, J = 10.1, 8.4), 5.66 (д, 1H, J = 10.1), 7.05 (дд, 1H, J = 5.0, 4.1), 7.16 (д, 1H, J = 4.1), 7.38 (д, 1H, J = 5.0); минорный изомер: 3.59 (с, 3H), 4.98 (дкв, 1H, J = 10.1, 8.3), 5.66 (д, 1H, J = 10.1), 7.03 (дд, 1H, J = 5.0, 4.1), 7.14 (д, 1H, J = 4.1), 7.40 (д, 1H, J = 5.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : мажорный изомер: 46.4 (кв, J = 29.9), 54.5, 87.5, 123.8 (кв, J = 280.8), 127.4, 128.0, 129.3 (кв, J = 1.7), 129.8, 162.3; минорный изомер: 45.9 (кв, J = 30.3), 54.0, 86.4, 124.2 (кв, J = 281.0), 127.8, 128.3 (кв, J = 1.7), 130.1, 161.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : мажорный изомер: -68.2 (д, 3F, J = 8.4); минорный изомер: -69.9 (д, 3F, J = 8.3).

Рассчитано для C₉H₈F₃NO₄S (283.22): C, 38.17; H, 2.85; N, 4.95. Найдено: C, 38.14; H, 2.91; N 4.87.



Метил 4,4,4-трифтор-3-(фуран-2-ил)-2-нитробутаноат (7е)

Процедура **Шb**. Выход 99 мг (37%). Смесь изомеров 1.2 : 1. Масло. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 6 : 1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 3.66 (с, 3H), 4.86 (дкв, 1H, J = 10.1, 8.3), 5.73 (д, 1H, J = 10.1), 6.41 (дд, 1H, J = 3.7, 1.6), 6.49 (д, 1H, J = 3.7), 7.45 (д, 1H, J = 1.6); минорный изомер: 3.92 (с, 3H), 4.75 (дкв, 1H, J = 10.1, 8.3), 5.70 (д, 1H, J = 10.1), 6.40 (дд, 1H, J = 3.7, 1.6), 6.50 (д, 1H, J = 3.7), 7.44 (д, 1H, J = 1.6). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 44.8 (кв, J = 30.7), 54.2, 84.7, 111.1, 112.3, 123.6 (кв, J = 281.2), 141.8 (кв, J = 2.0), 144.3, 162.3; минорный изомер: 45.2 (кв, J = 30.3), 54.5, 85.0, 111.1, 112.0, 123.3 (кв, J = 281.0), 142.3 (кв, J = 2.1), 144.2, 161.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: -69.3 (д, 3F, J = 8.3); минорный изомер: -67.8 (д, 3F, J = 8.3).

Рассчитано для C₉H₈F₃NO₅ (267.16): C, 40.46; H, 3.02; N, 5.24. Найдено: C, 40.27; H, 2.94; N, 5.07.



Метил 4,4,4-трифтор-3-(нафтален-1-ил)-2-нитробутаноат (7f)

Процедура **IIb**. Выход 229 мг (70%). Смесь изомеров 1 : 1. Т. пл. 62–94 °C. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc, 6 : 1). ¹**H** *ЯМР* (300 *М*Гц, CDCl₃), δ : 3.31 (c, 3H), 3.99 (c, 3H), 5.60 (дкв, 1H, *J* = 11.1, 8.3), 5.69 (дкв, 1H, J = 11.0, 8.3), 5.98 (д, 1H, J = 11.1), 5.99 (д, 1H, J = 11.0), 7.42–7.75 (м, 8H, оба изомера), 7.92 (д, 4H, J = 7.7, оба изомера), 8.24 (д, 2H, J = 8.5, оба изомера). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 44.0 (кв, J = 29.0), 44.4 (кв, J = 28.4), 53.8, 54.6, 87.3, 87.4, 122.5, 122.7, 124.5 (кв, J = 280.3), 124.8, 124.9 (кв, J = 281.0), 125.0, 125.4 (кв, J = 1.4), 125.6, 126.5, 126.6, 126.7, 127.7, 127.8, 129.3, 130.7, 132.0, 132.3, 134.1, 134.2, 161.5, 163.1. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -68.6 (д, 3F, J = 8.3), -66.9 (д, 3F, *J* = 8.3).

Рассчитано для C₁₅H₁₂F₃NO₄ (327.26): C, 55.05; H, 3.70; N, 4.28. Найдено: C, 55.09; H, 3.64; N, 4.17.

Метил 4,4,5,5,5-пентафтор-2-нитро-3-фенилпентаноат (7g)

F₃C CF₂ CO₂Me Процедура IIa. Выход 288 мг (88%). Смесь изомеров 1.4 : 1. Масло. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : мажорный изомер: 3.41 (с, 3H), 4.75 (ддд, 1H, J = 25.8, 10.1, 3.5), 5.84 (д, 1H, J = 10.1), 7.30-7.44 (м, 5H); минорный изомер: 3.92 (с, 3H), 4.62 (ддд, 1H, J = 26.8, 10.5, 3.5), 5.83 (д, 1H, J = 10.5), 7.30–7.44 (м, 5H). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), б: мажорный изомер: 48.3 (т, J = 19.3), 53.7, 85.7, 161.9; минорный изомер: 48.7 (кв, J = 18.7), 54.4, 87.0, 162.8; оба изомера: 127.8 (д, *J* = 6.3), 128.2 (д, *J* = 6.9), 129.1, 129.2, 129.8 (уш), 130.0 (д, *J* = 2.3), 130.4 (д, J = 2.3). ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), б: мажорный изомер: -82.4 (с, 3F), -113.8 (дд, 1F, J = 273.4, 3.5), -122.9 (дд, 1F, J = 273.4, 25.8); минорный изомер: -82.2 (с, 3F), -111.0 (дд, 1F, J = 271.3, 3.5), -122.1 (дд, 1F, *J* = 271.3, 26.8).

Рассчитано для C₁₂H₁₀F₅NO₄ (327.20): C, 44.05; H, 3.08; N, 4.28. Найдено: C, 44.04; H, 2.97; N, 4.19.

Метил 2-нитро-3-(перфторфенил)-3-фенилпропаноат (7h) Ph CO₂Me

Процедура **На**. Выход 371 мг (99%). Смесь изомеров 1.2 : 1. Масло. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 12:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 3.67 (с, 3H), 5.43 (д, 1H, *J* = 12.1), 6.23 (д, 1H, J = 12.1), 7.28–7.42 (м, 5H); минорный изомер: 3.79 (с, 3H), 5.41 (д, 1H, J = 12.5), 6.30 (д, 1H, J = 12.5), 7.28–7.42 (M, 5H). ¹³C¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: 42.6, 53.9, 88.0 (т. J = 4.0), минорный изомер: 42.2, 54.2, 88.3 (т, J = 4.3); оба изомера: 127.6 (т, J = 1.7), 128.2 (т, J = 1.7), 128.97, 129.01, 129.6, 134.6, 135.2, 163.1, 163.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), б: мажорный изомер: -142.4 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), -154.4 (т, F, J = 21.2), -161.2 (дд, J = 21.2, 8.5); минорный изомер: -141.5 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.1), -154.5 (т, F, J = 21.2), -161.0 (дд, J = 21.2), 8.5).

Рассчитано для C₁₆H₁₀F₅NO₄ (375.25): C, 51.21; H, 2.69; N, 3.73. Найдено: C, 51.19; H, 2.69; N, 3.64.

Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноат (8) Палладий на угле (35 мг, 10% Pd) и Вос₂О (3.0 ммоль, 655 мг) прибавляли к CO₂Me раствору соединения 7а (1.0 ммоль) в метаноле (2 мл) и интенсивно ŃНВос перемешивали смесь в течение 20 часов в атмосфере водорода (1 бар). После того, как по ТСХ

была установлена полная конверсия исходного материала, перемешивание прекращали, жидкую фазу декантировали, палладиевую чернь смывали избытком метанола, далее объединённый метанольный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл), промывали водой (3 × 5 мл), фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан/ЕtOAc (6:1), в результате чего было получено 275 мг (выход 79%) вешества 8.

Смесь изомеров 1.7 : 1. Т. пл. 54–56 °С. R_f 0.18 (гексан/ЕtOAc, 6 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), б: мажорный изомер: 3.73 (с, 3H), минорный изомер: 3.63 (с, 3H); оба изомера: 1.41 (с, 9H), 3.85–4.04 (м, 1H), 4.80–4.95 (м) и 5.18–5.26 (м) (2H), 7.26–7.42 (м, 5H). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: оба изомера: 28.3, 51.6 (кв, J = 26.3), 51.9 (кв, J = 26.3), 52.6, 52.9, 54.4, 80.5-80.7 (м), 125.7 (кв, J = 280.5), 125.8 (кв, J = 281.2), 128.9, 129.0, 129.1, 129.4, 129.5, 130.4 (кв, J = 1.8), 131.6 (кв, J = 1.8), 154.7–155.0 (м), 170.4, 170.6. ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: мажорный изомер: -67.0 (уш), -67.3 (д, 3F, J = 8.5); минорный изомер: -64.9 (уш), -65.1 (д, 3F, J = 8.5). Рассчитано для C₁₆H₂₀F₃NO₄ (347.33): C, 55.33; H, 5.80; N, 4.03. Найдено: C, 55.31; H, 5.87; N, 3.95.

Эксперимент Нуклеофильное трифторметилирование К разделу 3.1.3. арилиденовых производных кислоты Мельдрума

Все исходные соединения известны и были получены согласно литературным методикам. Субстраты 9a,c,d,f-h,l – [962], субстрат 9b – [963], субстрат 9e: для конденсации nхлорбензальдегида и кислоты Мельдрума применялась модифицированная литературная методика с использованием SnCl₄ и NEt₃ в CH₂Cl₂, см. [964]. Субстрат 9i: [758]. Субстрат

9m:[965].



4,4,4-Трифтор-3-(4-метоксифенил)масляная кислота (11а).

Силан Me₃SiCF₃ (222 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (123 мг, 1.5 ммоль) прибавляли к раствору 9а (262 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при MeO комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2 ммоль, 280 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли раствором NaOH (240 мг, 6 ммоль) в воде (10 мл). Конечный раствор промывали Et₂O (3×5 мл), подкисляли водным раствором HCl (10 ммоль, 1.43 мл, 7М), отделившуюся кислоту вновь экстрагировали Et₂O (3×5 мл). Объединённый органический экстракт промывали водой (3×5 мл), фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (ок. 1 мм. рт. ст.), в результате чего было получено 243 мг продукта 11a (выход 98%). Т. пл. (CCl₄/EtOAc, 1:1) 148-149 °С. ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [966].

Общая процедура IIIа. Трифторметилирование 9, этерификация. Me₃SiCF₃ (222 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (123 мг, 1.5 ммоль) прибавляли к раствору 9 (1.0 ммоль) в сухом ДМФ (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2 ммоль, 280 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et_2O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (ок. 1 мм. рт. ст.) для удаления остатков AcOH, в результате чего был получен продукт **11** в неочищенном виде. Неочищенную кислоту **11** растворяли в сухом ДМФА (2 мл), после чего прибавляли MeI (125 мкл, 2 ммоль) и K₂CO₃ (276 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, разбавляли водой (10 мл), водную фазу экстрагировали смесью Et_2O /гексан (1:1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, после чего остаток очищали колоночной хроматографией.

Общая процедура IIIb. Трифторметилирование 9, восстановление. Силан Me₃SiCF₃ (222 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (123 мг, 1.5 ммоль) прибавляли к раствору 9 (1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2 ммоль, 280 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (ок. 1 мм. рт. ст.) для удаления остатков AcOH, в результате чего был получен продукт **11** в неочищенном виде. К раствору неочищенной кислоты **11** в диоксане (2.0 мл) при 0 °C прибавляли BF₃·OEt₂ (317 мкл, 2.5 ммоль) и NaBH₄ (114 мг, 3.0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и гасили покапельным прибавлением воды (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, после чего концентрировали при пониженном давлении органический слой фильтровали через Na₂SO₄, после чего концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

MeO

Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-метоксифенил)бутаноат (12а). Процедура IIIа. Выход 257 мг (88%). Масло. R_f 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.88 (дд, 1H, J = 16.1, 9.3), 3.01 (дд, 1H, J = 16.1, 4.1), 3.62 (c, 3H), 3.80 (c, 3H), 3.83–3.99 (м, 1H), 6.90 (д, 2H, J = 8.4), 7.26 (д, 2H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.3 (кв, J = 1.7), 45.5 (кв, J = 27.9), 51.9, 55.1, 114.1, 125.6, 126.2 (кв, J = 281.4), 130.0, 159.7, 170.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –71.1 (д, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₂H₁₃F₃O₃ (262.23): C, 54.96; H, 5.00. Найдено: C, 54.97; H, 5.05.

СГ3 МеО **4,4,4-Трифтор-3-(4-метоксифенил)бутан-1-ол (13а).** Процедура **Шb**. Выход 211 мг (90%). Т. пл. 46-47°С. R_f 0.15 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.83 (уш с, 1H, $\Delta v_{\frac{1}{2}} = 6.9$), 1.96–2.10 (м, 1H), 2.19–2.32 (м, 1H),

3.32–3.58 (м, 2Н), 3.58–3.69 (м, 1Н), 3.81 (с, 3Н), 6.90 (д, 2Н, *J* = 8.8), 7.23 (д, 2Н, *J* = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 31.5 (кв, *J* = 2.0), 45.4 (кв, *J* = 26.9), 55.2, 59.1, 114.1, 126.1 (кв, *J* = 2.0), 127.0 (кв, *J* = 279.6), 130.1, 159.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –70.8 (д, *J* = 10.5). Рассчитано для C₁₁H₁₃F₃O₂ (234.21): C, 56.41; H, 5.59. Найдено: C, 56.31; H, 5.67.

 СF3
 Метил 4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноат (12b).

 Ph
 СО2Ме
 Процедура Ша. Выход 176 мг (76%). Т. пл. 18–19°С. R_f 0.19 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.92 (дд, 1H, J = 16.1, 9.3), 3.07 (дд, 1H, J = 16.1, 5.4), 3.62 (c, 3H), 3.95 (дквд, H, J = 9.3, 9.3, 5.4), 7.28–7.42 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.2 (кв, J = 2.5), 46.1 (кв, J = 27.7), 52.0, 126.3 (кв, J = 279.6), 128.5, 128.7, 128.8, 133.7 (кв, J = 1.8), 170.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -70.7 (д, J = 9.3).

Рассчитано для C₁₁H₁₁F₃O₂ (232.20): C, 56.90; H, 4.77. Найдено: C, 56.77; H, 4.78.



¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.64 (дд, 1H, J = 16.0, 9.8), 2.86 (дд, 1H, J = 16.0, 4.5), 3.48–3.66 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 6.05 (дд, H, J = 15.7, 8.5), 6.70 (д, 1H, J = 15.7), 7.26–7.44 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 33.7 (кв, J = 1.5), 44.2 (кв, J = 28.1), 52.0, 120.9 (кв, J = 2.5), 126.4 (кв, J = 279.4), 126.6, 128.3 128.6, 136.0, 136.5, 170.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –71.7 (д, J = 8.7). Рассчитано для C₁₃H₁₃F₃O₂ (258.24): C, 60.46; H, 5.07. Найдено: C, 60.49; H, 5.07.

Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-нитрофенил)бутаноат (12d). Процедура IIIа. Выход 230 мг (83%). Т. пл. 58.5–59.5°С. R_f 0.19 (Гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.94 (дд, 1H, J = 16.7, 9.8), 3.10 (дд, 1H, J = 16.7, 4.5), 3.61 (с, 3H), 4.06 (дквд, H, J = 9.8, 8.7, 4.5), 7.54 (д, 2H, J = 8.5), 8.22 (д, 2H, J = 8.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.8 (кв, J = 2.2), 46.0 (кв, J = 28.2), 52.2, 123.8, 125.4 (кв, J = 280.6), 130.0, 140.8, 148.1, 169.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -70.3 (д, J = 8.7).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₃NO₄ (277.20): C, 47.66; H, 3.64; N, 5.05. Найдено: C, 47.74; H, 3.63; N, 4.99.



ÇF₃

CO₂Me

Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутаноат (12е).

Процедура IIIа. Выход 235 мг (88%). Масло. R_f 0.21 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.87 (дд, 1H, J = 16.5, 9.9), 3.04 (дд, 1H, J = 16.5, 4.8), 3.62 (с, 3H), 4.06 (дквд, H, J = 9.9, 8.9, 4.8), 7.28 (д, 2H, J = 8.2), 7.35 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.1 (кв, J = 2.4), 45.5 (кв, J = 28.1), 52.1, 126.0 (кв, J = 279.7), 129.0, 130.2, 132.2 (кв, J = 1.7) 134.6, 170.2. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -70.8 (д, J = 8.9).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₃Cl (266.64): C, 49.55; H, 3.78. Найдено: C, 49.57; H, 3.79.



Метил 4,4,4-трифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат (12f).

Процедура IIIa. Выход 212 мг (81%). Масло. R_f 0.18 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.89 (дд, 1H, J = 16.1, 9.2), 3.03 (дд, 1H, J = 16.1, 5.8), 3.60 (c, 3H), 3.86 (c, 3H), 4.66 (квдд, 1H, J = 9.9, 9.2, 5.8), 6.87–7.03 (м, 2H), 7.22–7.38 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.8 (кв, J = 2.4), 37.6 (кв, J = 28.2), 51.8, 55.8, 111.2, 120.7, 122.5 (кв, J = 1.7), 126.6 (кв, J = 280.1), 128.3, 129.5, 157.8, 170.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –70.8 (д, J = 9.9).

Рассчитано для C₁₂H₁₃F₃O₃ (262.23): C, 54.96; H, 5.00. Найдено: C, 54.97; H, 4.94.

Метил 4,4,4-трифтор-3-(1-нафтил)бутаноат (12g).

Процедура IIIa. Выход 212 мг (75%). Масло. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.11 (дд, 1H, J = 16.4, 8.5), 3.27 (дд, 1H, J = 16.4, 5.5), 3.57 (c, 3H), 5.02 (квдд, 1H, J = 8.5, 8.5, 5.5), 7.45–7.67 (м, 4H), 7.82–7.93 (м, 2H), 8.23 (д, 1H, J = 8.5). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.8 (кв, J = 2.2), 39.5 (кв, J = 27.3), 52.0, 122.8, 125.1, 125.3, 125.9, 126.6 (кв, J = 280.2), 126.9, 128.9, 129.2, 130.2 (кв, J = 1.7), 132.2, 133.9, 170.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –70.4 (д, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₅H₁₃F₃O₂ (282.26): C, 63.83; H, 4.64. Найдено: C, 63.78; H, 4.60.

 CF3
 Мео
 СО2
 Метил 4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-триметоксифенил)бутаноат (12h).

 Meo
 Процедура III а. Выход 274 мг (85%). Т. пл. 93–94°С. R_f 0.22

 OMe
 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.83 (дд, 1H, J = 16.2, 9.5), 2.98 (дд, 1H, J = 16.2, 5.2), 3.61 (c, 3H), 3.74–3.94 (м, 10H), 6.49 (c, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.3 (кв, J = 2.5), 46.2 (кв, J = 27.8), 52.0, 56.1, 60.7, 106.1, 126.2 (кв, J = 279.5), 129.1, 138.3, 153.3, 170.4. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -70.7 (д, J = 8.5).

Рассчитано для C₁₄H₁₇F₃O₅ (322.28): C, 52.18; H, 5.32. Найдено: C, 52.27; H, 5.31.

3-[4-(Диметиламино)фенил]-4,4,4-трифторбутан-1-ол (13і).

ОН На стадии трифторметилирования использовалась следующая процедура:

Силан Me₃SiCF₃ (295 мкл, 2 ммоль) и NaOAc (164 мг, 2.0 ммоль) прибавляли к раствору **9i** (275 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали в плотно закрытом реакционном сосуде при 70 °C в течение 5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2.5 ммоль, 360 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл), после чего нейтрализовали кислоту насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (150-200 мкл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (ок. 1 мм. рт. ст.), в результате чего была получена неочищенная карбоновая кислота **11i**.

Последующее восстановление 11і производилось по стандартной процедуре.

Выход 88%. Т. пл. 53.5-54.0°С. Rf 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 2:1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.72 (уш с, 1H, $\Delta v_{\frac{1}{2}} = 12.6$), 1.94–2.13 (м, 1H), 2.15–2.33 (м, 1H), 2.97 (с, 6H), 3.33–3.54 (м, 2H), 3.58–3.72 (м, 1H), 6.73 (д, 2H, J = 8.8), 7.18 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 31.5 (кв, J = 1.8), 40.3, 45.4 (кв, J = 26.7), 59.4, 112.4, 121.3 (кв, J = 2.0), 127.2 (кв, J = 279.6), 129.7, 150.3. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –73.4 (д, J = 8.6). Рассчитано для C₁₂H₁₆F₃NO (247.26): C, 58.29; H, 6.52; N, 5.66. Найдено: C, 58.23; H, 6.54; N, 5.62.



Метил 4,4,4-трифтор-3-тиен-2-илбутаноат (12j).

Процедура ІІІа. Выход 179 мг (75%).

Масло. R_f 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.89 (дд, 1H, J = 16.3, 9.5), 3.05 (дд, 1H, J = 16.3, 4.8), 3.65 (с, 3H), 4.25 (дквд, 1H, J = 9.5, 8.8, 4.8), 6.99 (дд, 1H, J = 5.3, 3.7), 7.05–7.08 (м, 1H), 7.29 (дд, 1H, J = 5.3, 1.2). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 35.5 (кв, J = 2.2), 41.7 (кв, J = 29.5), 52.2, 125.7 (кв, J = 279.7), 125.8, 127.0, 127.6, 135.3 (кв, J = 1.9), 170.1. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –72.1 (д, J = 8.8).

Рассчитано для C₉H₉F₃O₂S (238.23): C, 45.38; H, 3.81. Найдено: C, 45.41; H, 3.68.

СО₂Ме Метил 4,4,4-трифтор-3-(2-фурил)бутаноат (12k). Процедура III а. Выход 147 мг (66%). Масло. R_f 0.23 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.91–2.98 (м, 2H), 3.67 (с, 3H), 4.25 (квдд, H, J = 8.5, 8.4, 7.6),),
6.34 (д, H, J = 3.3), 6.36 (дд, 1H, J = 3.3, 1.8), 7.39 (д, 1H, J = 1.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃),
δ: 32.2 (кв, J = 2.2), 40.3 (кв, J = 29.7), 52.2, 109.3, 110.6, 125.1 (кв, J = 280.3), 143.0, 147.0, 170.2.
¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -71.6 (д, J = 8.5).

Рассчитано для C₉H₉F₃O₃ (222.16): C, 48.66; H, 4.08. Найдено: C, 48.54; H, 3.92.



Бензил 4-метил-3-(трифторметил)пентаноат (12l).

Выход 170 мг, 62%. Масло. Rf 0.18 (Гексан/EtOAc, 15:1).

Трифторметилирование. Силан Me₃SiCF₃ (222 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (1.5 ммоль) прибавляли к раствору **91** (198 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2 ммоль, 280 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °C в течение 1 часа, затем охлажадали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (10–15 мм. рт. ст.) для удаления остатков AcOH, в результате чего была получена неочищенная карбоновая кислота **11**.

Этерификация. Неочищенную кислоту 111 растворяли в сухом ДМФА (2 мл), после чего

прибавляли BnBr (299 мкл, 2.5 ммоль) и K₂CO₃ (414 мг, 3.0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали водную фазу смесью Et₂O/гексан (1:1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.99 (д, 3H, J = 7.0), 1.01 (д, 3H, J = 7.0), 2.13 (септд, 1H, J = 7.0, 3.8), 2.48 (дд, 1H, J = 16.5, 8.6), 2.62 (дд, 1H, J = 16.5, 6.4), 2.70–2.87 (м, 1H), 5.18 (с, 2H), 7.31–7.45 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 18.5 (кв, J = 1.5), 20.2 (кв, J = 1.3), 26.9 (кв, J = 1.7), 30.0 (кв, J = 2.8), 44.9 (кв, J = 24.9), 66.9, 127.8 (кв, J = 280.1), 128.3, 128.4, 128.7, 135.6, 171.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -68.5 (д, J = 10.6).

Рассчитано для C₁₄H₁₇F₃O₂ (274.28): C, 61.31; H, 6.25. Найдено: C, 61.21; H, 6.21.



Бензил 4,4,4-трифтор-3-гидроксибутаноат (12m).

Это соединение описано в литературе, см. [967]

Трифторметилирование. Силан Me₃SiCF₃ (355 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (1.5 ммоль) прибавляли к раствору **9m** (186 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором HCl (2 ммоль, 280 мкл, 7М). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et_2O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (10–15 мм. рт. ст.) для удаления остатков AcOH, в результате чего была получена неочищенная карбоновая кислота **11m**.

Этерификация. Неочищенную кислоту **11m** растворяли в сухом ДМФА (2 мл), после чего прибавляли BnBr (299 мкл, 2.5 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3.0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали водную фазу смесью Et_2O /гексан (1:1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давленни и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии.

Выход 64%. Т. пл. 64-66°С. R_f 0.15 (Гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.69–2.75 (м, 2H), 3.84 (д, 1H, J = 5.5), 4.41–4.59 (м, 1H), 5.18 (д, 1H, J = 12.5), 5.23 (д, 1H, J = 12.5), 7.34–7.45 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.8 (кв, J = 1.7), 67.1 (кв, J = 32.4), 67.3, 124.3 (кв, J = 281.2), 128.3, 128.5, 128.6, 135.0, 170.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -80.6 (д, J = 7.1).

Эксперимент к разделу 3.1.4. Реакции аддуктов реакции Бейлиса-Хиллмана со фторированными силанами

Синтез исходных соединений описан в публикации [968]. Для минорных изомеров продуктов приведены характеристические сигналы ЯМР.

(2Z)-3-Фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)акрилонитрил (17).

Ph. CF3 Ацетат тетрабутиламмония (15 мг. 0.05 ммоль) прибавляли к раствору нитрила 16а (201 мг, 1.0 ммоль) и CF₃SiMe₃ (221 мкл, 1.5 ммоль) в MeCN (2 мл) при -20 °C, полученную суспензию перемешивали при 0 °C в течение 18 часов. При обработке смесь гасили водным раствором HCl (4 мл, 0.5М) и водой (8 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc, 5:1), в результате чего было получено 87 мг продукта, содержащего приблизительно 7% неидентифицированной примеси (согласно данным ^{19}F ЯMР). с общим выходом приблизительно 40%. Дальнейшая перекристаллизация из большого количества смеси гексан/EtOAc (6:1) позволила получить аналитически чистый образец. Т. пл. 62-66 °С R_f 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 5:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.18 (кв, 2H, J = 9.6), 7.17 (с, 1H), 7.44–7.52 (M, 3H), 7.76–7.85 (M, 2H). ¹³C{¹H} *SMP* (75 MF4, CDCl₃), δ : 40.1 (KB, J = 31.3), 99.4, 117.5, 124.6 (кв, *J* = 277.8), 129.0, 129.1, 131.3, 132.5, 150.2. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -66.7 (т, 3 F, *J* = 9.6). С11H₈F₃N (211.18): рассчитано С 62.56, Н 3.82, N 6.63; найдено: С 62.61, Н 3.72, N 6.54. Zконфигурация была определена согласно данным 2D-NOESY.

Метил 3-фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)акрилат (21). Трифторметилирование CO₂Me сложного эфира 20а производили аналогично процедуре для нитрила 16а, но с CF_3 использованием ДМФА в качестве растворителя и при перемешивании при -20 °C в течение 18 часов. Сырой материал содержал эквимолярные количества соединений 21 и 22 вместе с неидентифицированными примесями. После колоночной хроматографии (гексан/ЕtOAc 20:1) была получена неразделимая смесь 21 и 22, которая была проанализирована с помощью ¹⁹ F ЯМР в присутствии PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта. Смесь изомеров, 4 : 1. Масло. R₆ 0.24 (гексан/ЕtOAc, 20:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: Мажорный изомер: 3.46 (кв, 2H, J = 10.2), 3.88 (с, 3H), 8.01 (с, 1H), 7.23-7.50 (м, 5H). Минорный изомер: 3.68 (c), 7.00 (c). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : Мажорный изомер: 32.2 (кв, J =30.7), 52.5, 125.6 (кв, J = 278.1), 167.6. Минорный изомер: 39.3 (кв, J = 30.4), 52.0, 168.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: Мажорный изомер: -64.1 (т, 3F, J = 9.5). Минорный изомер: -66.7 (т, 3F, J = 10.6).



ÓAc

CF₃

1-Фенил-2-{2,2,2-трифтор-1-метокси-1-[(триметилсилил)окси]этил}-проп-2ен-1-ил ацетат (22): Смесь изомеров, 1: 1, приведены характеристические сигналы. ¹Н ЯМР (300 МГц. CDCl₃), δ: 0.09 и 0.22 (с. 9Н), 2.07 и 2.12 (с. 3Н), 3.14 и 3.29 (с, 3H), 5.54–5.80 (м, 2H), 6.50 и 6.51 (с, 1H). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц,

CDCl₃), δ: 0.9 (м) и 1.0 (м), 50.0 и 50.2, 122.2 (кв, *J* = 289.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -82.6 и –82.0 (с. 3F).

1-Фенил-2-{2.2.2-трифтор-1-метил-1-[(триметилсилил)окси]этил}проп-2-ен-OSiMe₃ 1-ил ацетат (19). Трифторметилирование кетона 18а производили аналогично процедуре для нитрила 16a, но при перемешивании при -20 °C в течение 18 часов. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/ЕtOAc 20:1). Выход 173 мг (48%). Смесь изомеров, 1.5 : 1. Масло. R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 20:1). ¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: Мажорный изомер: –0.02 (с, 9H), 1.62 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 5.58 (с, 1H), 5.63 (с, 1H), 6.65, 7.27– 7.41 (м, 5H). Минорный изомер: 0.17 (с, 9H), 1.60 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 5.48 (с, 1H), 5.64 (с, 1H), 6.59, 7.27–7.41 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: Мажорный изомер: 1.8, 21.2, 22.6 (кв, J = 1.4), 73.5 (кв, J = 1.4), 77.6 (кв, J = 29.2), 118.8 (кв, J = 1.4), 125.20 (кв, J = 287.6), 127.9, 128.1, 128.4, 139.4, 147.0, 169.4. Минорный изомер: 2.0, 21.3, 23.1 (кв, J = 1.4), 73.2 (кв, J = 1.4), 77.4 (кв, J = 29.0), 119.0 (кв, J = 1.6), 125.22 (кв, J = 287.6), 127.5, 128.0, 128.3, 139.1, 147.4, 169.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: Мажорный изомер: –81.6 (с, 3F). Минорный изомер: –80.9 (с, 3F). C₁₇H₂₃F₃O₃Si (360.44): рассчитано C 56.65, H 6.43; найдено: C 56.45, H 6.27.

Процедура IVa. Общая методика пентафторфенилирования нитрилов 16. Ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль) прибавляли к раствору нитрила 16a (201 мг, 1.0 ммоль) и (C_6F_5)₃SiMe (272 мг, 0.5 ммоль) в MeCN (2 мл) при –20 °C, полученную суспензию перемешивали при условиях, указанных в Таблице 23 (стр. 147). При обработке смесь гасили водным раствором HCl (12 мл, 0.5M), далее водную фазу экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией

Процедура IVb. Общая методика пентафторфенилирования сложных эфиров 20. Ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль) прибавляли к раствору сложного эфира **20** (1.0 ммоль) и C₆F₅SiMe₃ (360 мг, 1.5 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при –20 °C. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение времени, указанного в Таблице 25 (стр. 148) и обрабатывали аналогично процедуре **IVa**.

Процедура IVс. Общая методика пентафторфенилирования енонов 18. Ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль) прибавляли к смеси енона 18 (1.0 ммоль) и (C_6F_5)₂SiMe₂ (294 мг, 0.75 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при –20 °С. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение времени, указанного на Схеме 276 (стр. 148) и обрабатывали аналогично процедуре IVa.

CN 2-[(Пентафторфенил)метил]-3-фенилакрилонитрил (23а)

Ph/

 $C_{6}F_{5}$ Процедура IVa. Выход 254 мг (82%), E/Z = 6:94. Т. пл. 68–70 °C. R_{f} 0.21 (гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 3.82 (c, 2H), 7.11 (c, 1H), 7.38–7.51 (м, 3H), 7.69–7.81 (м, 2H); *E*-изомер: 3.91 (c, 2 H), ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 28.6 (м), 106.3, 110.1 (тм, J = 17.9), 117.5, 128.8, 128.9, 130.7, 132.6, 137.7 (дм, J = 247.6), 140.9 (дм, J = 247.6), 145.4 (дм, J = 248.8), 145.5. *E*-изомер: 22.7, 129.8, 133.2, 146.2. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: –164.6 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), –157.6 (т, F, J = 21.2), –145.5 (дд, J = 21.2, 8.5); *E*-изомер: –164.8 (м, 2F), –145.1 (дд, 1F, J = 21.2, 8.5).

С₁₆Н₈F₅N (309.23): рассчитано С 62.14, Н 2.61, N 4.53; найдено: С 62.07, Н 2.65, N 4.35.



¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 3.78 (c, 2H), 3.85 (c, 3H), 6.93 (д, 2H, J = 8.8), 7.02 (c, 1H), 7.72 (д, 2H, J = 8.8); *E*-изомер: 3.87 (c, 3H), 3.91 (c, 2H), 7.31 (c, 1H), 7.36 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 28.5, 55.4, 103.1, 110.5 (тм, J = 18.1), 114.3, 118.1, 125.6, 138.7, 137.7 (дм, J = 247.6), 140.8 (дм, J = 248.2), 145.1, 145.4 (дм, J = 248.2), 161.5. *E*-изомер: 114.4, 131.2, 145.7. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: -164.7 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 6.4), -157.9 (т, 1F, J = 21.2), -145.6 (дд, 2F, J = 21.2, 6.4); *E*-изомер: -164.8 (м, 2F), -157.7(т, 1F, J = 21.2), -145.2 (дд, 2F, J = 21.2, 6.4).

С₁₇Н₁₀F₅NO (339.26): рассчитано С 60.18, Н 2.97, N 4.13; найдено: С 60.11, Н 3.03, N 4.07.

 CN
 (2Z)-3-(4-Нитрофенил)-2-[(пентафторфенил)метил]акрилонитрил (23с)

 Процедура IVa. Выход 329 мг (93%), E/Z = <1:99. Т. пл. 80–82°С. R_f 0.22

 (гексан/EtOAc, 4:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.88 (c, 2H), 7.18 (c, 1H), 7.89 (д, 2H, *J* = 8.8), 8.28 (д, 2H, *J* = 8.8). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 28.7, 109.3 (тм, *J* = 18.1), 111.2, 116.6, 124.1, 129.6, 137.7 (дм, *J* = 247.6), 138.7, 141.0 (дм, *J* = 247.1), 142.6, 145.4 (дм, *J* = 248.0), 148.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –164.0 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5),–156.7 (т, 1F, *J* = 21.2), –145.3 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5). C₁₆H₇F₅N₂O₂ (354.23): рассчитано C 54.25, H 1.99, N 7.91; найдено: C 54.27, H 1.98, N 7.74.



(2Z)-3-(Нафтален-1-ил)-2-[(пентафторфенил)метил]акрилонитрил (23d) Процедура IVa. Выход 305 мг (85%). Т. пл. 126–128°С. R_f 0.30 (гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.93 (c, 2H), 7.48–7.65 (м, 3H), 7.80–7.98 (м, 5H, 4CH_{Ar} + =CH), 7. 90 (c, H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 28.3 (м), 110.1 (тм, J = 18.1), 110.2, 117.1, 122.9, 125.3, 126.4, 126.7, 127.0, 128.8, 130.1, 130.7, 131.0, 133.3, 137.7 (дм, J = 247.6), 140.9 (дм, J = 247.8), 144.0, 145.3 (дм, J = 248.2). ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –161.9 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), –154.9 (т, 1F, J = 21.2), –143.1 (дд, 2F, J = 21.2, 8.5).

С₂₀Н₁₀F₅NO (359.29): рассчитано С 66.86, Н 2.81, N 3.90; найдено: С 66.75, Н 2.84, N 3.75.

3-(2-Фурил)-2-[(пентафторфенил)метил]акрилонитрил (23е)

Процедура IVa Выход 242 мг (81%), E/Z = 9:91. Т. пл. 74–75 °C. R_f 0.31 (гексан/EtOAc, 6:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 3.75 (c, 2H), 6.52 (дд, 1H, J = 3.7, 1.8), 6.88 (c, 1H), 7.00 (д, 1H, J = 3.7), 7.55 (д, 1H, J = 1.8); *E*-изомер: 4.16 (c, 2H), 6.58 (дд, 1H, J = 3.7, 1.8), 6.72 (д, 1H, J = 3.7), 6.96 (c, 1H), 7.63 (д, 1H, J = 1.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 27.6, 102.5, 110.1 (тм, J = 18.1), 112.5, 115.1, 117.5, 132.1, 137.6 (дм, J = 247.6), 140.9 (дм, J = 247.6), 145.0, 145.4 (дм, J = 247.6), 149.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: -161.8 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), -155.1 (т, 1F, J = 21.2), -143.1 (дд, 2F, J = 21.2, 8.5); *E*-изомер: -162.5 (м, 2F), -155.6 (т, J = 21.2), -142.5 (дд, J = 21.2, 8.5).

С₂₀Н₁₀F₅NO (299.20): рассчитано С 56.20, Н 2.02, N 4.68; найдено: С 56.25, Н 2.02, N 4.68.

СN С₆F₅ Процедура IVa. 185 мг (71%), *E*/*Z* = 4:96. Масло. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc, 10:1).
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 1.08 (т, 3H, *J* = 7.5), 2.39 (квд, 2H, *J* = 7.5, 7.4), 3.61 (с, 2H), 6.32 (т, 1H, *J* = 7.4); *E*-изомер: 1.11 (т, 3H, *J* = 7.2), 6.47 (т, 1H, *J* = 7.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 12.7, 25.0, 26.8 (м), 109.6, 110.2 (тм, *J* = 18.0), 116.2, 137.7 (дм, *J* = 247.6), 140.9 (дм, *J* = 247.2), 145.3 (дм, *J* = 248.2), 151.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: -165.0 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5), -158.2 (т, F, *J* = 21.2), -146.0 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5); *E*-изомер: -145.6 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5).

С₁₂Н₈F₅N (261.19): рассчитано С 55.18, Н 3.09, N 5.36; найдено: С 55.07, Н 3.17, N 5.37.



3-Циклогексил-2-((пентафторфенил)метил)акрилонитрил (23g) Процедура IVa. Выход 243 мг (77%), *E/Z* = 14:86. Масло. R_f 0.28

(гексан/EtOAc, 12:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 1.06–1.43 (м, 5H), 1.63–1.81 (м, 5H), 2.53 (дтт, H, *J* = 10.5, 10.5, 3.3), 3.59 (c, 2H), 6.16 (д, 1H, *J* = 9.9); *E*-изомер: 3.65 (c, 2H), 6.31 (дт, 1H, *J* = 10.3, 1.5). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: 25.1, 25.5, 27.0 (м), 31.5, 31.8, 40.8, 109.9–110.7 (м), 137.4 (дм, *J* = 247.5), 140.9 (дм, *J* = 247.5), 145.2, (дм, *J* = 247.5), 155.4. *E*-изомер: 25.2, 26.2, 31.5, 38.2, 155.2. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Z*-изомер: –162.3 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5),–155.5 (т, 1F, *J* = 21.2), –143.4 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5); *E*-изомер: –155.4 (м, 1F), –143.0 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5).

С₁₆Н₁₄F₅N (315.28): рассчитано С 60.95, Н 4.48, N 4.44; найдено: С 61.04, Н 4.54, N 4.45.

Ph C₆F₅

Метил 2-[(пентафторфенил)метил]-3-фенилакрилат (24а)

Процедура IVb. Выход 284 мг (83%), E/Z = 87:13. Масло. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 10:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: 3.78 (c, 3H), 3.95 (c, 2H), 7.31-7.47 (м, 5H), 7.92 (c, 1H). *Z-изомер*: 3.63 (c, 3H), 3.82 (c, 2H), 6.72 (c, 1H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: 21.5 (м), 52.1, 112.4 (тм, J = 16.5), 128.2, 128.5, 128.7, 135.1, 137.3 (дм, J = 251.4), 139.6 (дм, J = 250.8), 141.9, 145.4 (дм, J = 250.8), 167.3. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: -164.1 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), -158.3 (т, 1F, J = 21.2), -142.7 (дд, J = 21.2, 8.5).

 $C_{17}H_{11}F_5O_2$ (342.26): рассчитано С 59.66, Н 3.24; найдено: С 59.71, Н 3.31.



Метил 3-(4-нитрофенил)-2-[(пентафторфенил)метил]акрилат (24b) Процедура **IVb**. Выход 329 мг (85%), *E*/*Z* = 94:6. Т. пл. 104–106°С. R_f 0.23 (гексан/EtOAc, 6:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: 3.79 (c, 3H), 3.88 (c, 2H), 7.52 (д, 2H, J = 8.8), 7.91 (c, 1H), 8.28 (д, 2H, J = 8.8); *Z-изомер*: 3.65 (c, 3H), 6.78 (c, 1H), 7.39 (д, 2H, J = 8.8), 8.17 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: 21.4, 52.4, 111.9–112.1 (м), 123.4, 123.8, 129.0, 129.5, 131.1, 137.3 (дм, J = 252.0), 139.7 (дм, J = 250.1), 145.2 (м, J = 250.1), 147.6, 166.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *E-изомер*: -163.4 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), -157.2 (т, 1F, J = 21.2), –

142.7 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5); *Z*-изомер: –162.6 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5),–156.0 (т, 1F, *J* = 21.2), -143.2 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5).

С₁₇Н₁₀F₅NO₄ (387.26): рассчитано С 52.73, Н 2.60, N 3.62; найдено: С 52.69, Н 2.54, N 3.61.



¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: 3.76 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 3.97 (с, 2H), 6.93 (д, 2H, J = 8.8), 7.33 (д, 2H, J = 8.8), 7.84 (с, 1H); Z-изомер: 3.67 (с, 3 H), 3.78 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 6.67 (с, 1H), 6.82 ($_{\rm J}$, 2H, J = 8.8), 7.21 ($_{\rm J}$, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *E*-изомер: 21.5 (м), 51.9, 55.2, 113.1 (тм, *J* = 18.2), 114.0, 126.0, 127.3, 130.7, 137.3 (дм, *J* = 250.5), 139.7 (дм, *J* = 250.9), 141.5, 145.4 (дм, *J* = 250.9), 160.1, 167.6. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: -164.2 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5), -158.6 (т, 1F, *J* = 21.2), -142.9 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5).

C₁₈H₁₃F₅O₃ (372.29): рассчитано С 58.07, Н 3.52; найдено: С 58.20, Н 3.53.

.CO₂Me Метил (2*E*)-2-[(пентафторфенил)метил]-3-(пиридин-2-ил)акрилат (24d) Процедура IVb. Выход 240 мг (70%). Т. пл. 61–63°С. R_f 0.24 (гексан/ЕtOAc, 5:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.80 (с, 3H), 4.66 (с, 2H), 7.23 (ддд, 1H, *J* = 7.7, 4.7, 1.2), 7.37 (ддд, 1H, J = 7.7, 1.2, 1.0), 7.68–7.76 (м, 2H), 8.65 (ддд, 1H, J = 4.7, 1.8, 1.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.1 (м), 52.3, 113.9 (тм, *J* = 16.5), 123.2, 126.9, 131.2, 136.5, 137.3 (дм, *J* = 250.6), 138.2, 139.5 (дм, *J* = 250.6), 145.6 (дм, *J* = 248.5), 149.3, 154.0, 167.8. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ:-164.8 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5),-159.4 (т, 1F, *J* = 21.2), -142.7 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5). С₁₆Н₁₀F₅NO₂ (343.25): рассчитано С 55.99, Н 2.94, N 4.08; найдено: С 55.94, Н 2.91, N 4.05.



 C_6F_5

Метил 2-[(пентафторфенил)метил]-3-(2-тиенил)акрилат (24е)

Процедура IVb. Выход 279 мг (80%), *E*/*Z* = 82:18. Т. пл. 46–48°С. R_f 0.37 (гексан/EtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), *δ*: *Е-изомер*: 3.77 (с, 3H), 4.12 (с, 2H), 7.13 (дд, 1H, J = 5.1, 3.7), 7.34 (д, 1H, J = 4.7), 7.52 (д, 1H, J = 5.1), 8.00 (с, 1H); *Z*-изомер: 3.82 (с, 3H), 7.00 (с, 1H), 7.03 (дд, 1H, J = 5.1, 3.7, 7.26 (g, 1H, J = 3.7), 7.44 (g, 1H, J = 5.1). ¹³C{¹H} SMP (75 MFu, CDCl₃), δ : *E*изомер: 22.3 (м), 52.1, 112.5 (тм, J = 16.2), 123.6, 127.4, 129.7, 133.3, 133.9, 137.4 (дм, J = 250.3), 137.5, 139.8 (дм, *J* = 250.3), 145.6 (дм, *J* = 250.3), 175.2. ¹⁹Г ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: -164.0(ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5), -158.2 (т, 1F, *J* = 21.2), -142.5 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5); *Z*-изомер: -163.3 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5), -157.2 (т, 1F, *J* = 21.2), -143.2 (дд, 2F, *J* = 21.2, 8.5).

C₁₅H₉F₅O₂S (348.29): рассчитано С 51.73, Н 2.60; найдено: С 51.67, Н 2.61.



Метил 2-[(пентафторфенил)метил]пент-2-еноат (24f)

Процедура IVb. Выход 253 мг (86%), E/Z = 81:19. Масло. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc, 25:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: 1.10 (т, 3H, *J* = 7.5), 2.34 (квд, 2H, *J* = 7.5, 7.4), 3.70 (с, 3H), 6.92 (т, H, J = 7.4). Z-изомер: 1.01 (т, 3H, J = 7.5), 2.48 (квд, 2H, J = 7.5, 7.4), 3.72 (с, 3H), 5.93 (т, H, *J* = 7.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: 12.9, 20.3 (м), 22.2 (т, *J* = 1.4), 51.8, 113.2 (тм, *J* = 18.5), 126.7, 137.4 (дм, *J* = 251.4), 139.8 (дм, *J* = 251.4), 145.5 (дм, *J* = 251.4), 147.4, 167.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: *Е-изомер*: –164.1 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5),–158.4 (т, 1F, *J* = 21.2), –143.1 (дд, *J* = 21.2, 8.5).

С₁₃Н₁₁F₅O₂ (294.22): рассчитано С 53.07, Н 3.77; найдено: С 52.89, Н 3.65.

(3Е)-3-[(Пентафторфенил)метил]-4-фенилбут-3-ен-2-он (25а)

С₆**F**₅ Процедура IVс. Выход 287 мг (88%). Масло. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.46 (c, 3H), 3.89 (c, 2H), 7.29–7.46 (м, 5H), 7.74 (c, 1H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.6 (м), 25.7, 113.3 (тм, *J* = 16.5), 128.61, 128.63, 128.9, 135.0, 137.2 (дм, *J* = 250.8), 137.9, 139.4 (дм, *J* = 250.8), 142.1 (дм, *J* = 250.8), 142.2, 198.7. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –164.3 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5), –158.9 (т, 1F, *J* = 21.2), –143.0 (дд, 2F, *J* =

21.2, 8.5).

O₂N

С₁₇Н₁₁F₅O (326.26): рассчитано С 62.58, Н 3.40; найдено: С 62.62, Н 3.48.

3E)-4-(4-Нитрофенил)-3-[(пентафторфенил)метил]бут-3-ен-2-он (25b) Процедура **IVc.** Выход 297 мг (80%). Т. пл. 108–109°С. R_f 0.21 С₆F₅ (гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.47 (c, 3H), 3.82 (c, 2H), 7.52 (д, 2H, J = 8.6), 7.73 (c, H), 8.28 (д, 2H, J = 8.6). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.6, 25.7, 112.4 (тм, J = 17.3), 123.9, 129.5, 137.2 (дм, J = 250.2), 139.2, 139.7 (дм, J = 251.4), 140.3, 141.6, 145.0 (дм, J = 250.2), 147.7, 198.0. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –163.6 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), –157.8 (т, 1F, J = 21.2), –142.9 (дд, 2F, J = 21.2, 8.5).

С₁₇Н₁₀F₅NO₃ (371.26): рассчитано С 55.00, Н 2.71, N 3.77; найдено: С 55.14, Н 2.71, N 3.64.



(3Е)-3-[(Пентафторфенил)метил]-6-фенилгекс-3-ен-2-он (25с)

Процедура **IVc.** Выход 312 мг (88%). Масло. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 6:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.29 (т, 3H, J = 7.5), 2.68 (дт, 2H, J = 7.2, 7.2), 2.82 (т, 2H), 3.62 (с, 2H, C₆F₅-CH₂), 6.79 (т, 1H, J = 7.2), 7.15–7.35 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.1, 25.4, 31.0, 34.6, 113.3 (тм, J = 17.8), 126.4, 128.3, 128.6, 137.2 (дм, J = 251.0), 138.0, 139.6 (дм, J = 251.1), 145.0, 145.2 (дм, J = 251.1), 198.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –164.0 (ддд, 2F, J = 21.2, 21.2, 8.5), –158.7 (т, 1F, J = 21.2), –142.9 (дд, 2F, J = 21.2, 8.5).

С₁₉Н₁₅F₅O (354.31): рассчитано С 64.41, Н 4.27; найдено: С 64.46, Н 4.28.

Эксперимент к разделу 3.2.

Эксперимент к разделу 3.2.1.1. Генерация дифторфосфорана из Ph₃PCF₂CO₂ и его реакция с акцепторными олефинами

Соединения **28** [775] **2,4** [969] **9а,f-j,m** [962], **34а** [970], **34с** [111] были приготовлены согласно литературным методикам.

Синтез (трифенилфосфонио)дифторацетата Ph₃PCF₂CO₂ (28). Бромдифторацетат калия (65 г, 0.305 моль) сушили в вакууме (10 мм рт. ст.) при 110°С в течение получаса. К нему присыпали трифенилфосфин (84 г, 0.320 моль) перемешали содержимое сосуда. К полученной смеси прибавили мл ДМФ (250 мл) и перемешивали её до полного растворения частиц фосфина, после чего оставили на сутки при комнатной температуре (22°С) без перемешивания. Выпавший кристаллический сгусток размололи шпателем и перенесли суспензию на фильтр Шотта. Отфильтровали ДМФ, кристаллы дваджы промыли МТБЭ (75 мл) четыре раза водой (100 мл) для отделения КВг и один раз метанолом (75мл). Продукт сушили в вакууме (~1 мм рт. ст.) на водяной бане при 50°С. Выход 92 г (85%). Спектральные характеристики аналогичны имеющимся в литературе [775].

Процедура V. Общая процедура дифторметилирования субстратов 2, 4а, 34а-е. Суспензию реагента **28** (для **2,4а,34b-d**, 1.2 ммоль, 427 мг; для **34а,е** 1.33 ммоль, 474 мг), субстрата (1.0 ммоль) [для **34а,е** также был добавлен Me₃SiCl (для **34d**, 1.33 ммоль, 170 мкл; для **34а,е**, 1.5 ммоль, 192 мкл)] в ДМФА (1.8 мл) [или дихлорметане для **11e**] нагревали при перемешивании в водяной бане (время и температура приведены в 27, стр. 152)). Затем смесь охлаждали до 0 °С и прибавляли раствор КОН (2 ммоль, 112 мг) [для **2,4,34b,c**] или КF (3 ммоль, 174 мг) [для **34а,d,e**] в воде (0.2 мл). После удаления водяной бани гетерогенную смесь интенсивно перемешивали (1 час если использовался КОН; 3 часа если использовался КF). Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×7 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

F. J

Метил 2-циано-4,4-дифтор-3-фенилбутаноат (29а)

.CO₂Me Процедура V. Выход 158 мг (66%). Жёлтое масло. R_f = 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 4/1). Смесь диастереомеров, 1.5 : 1.

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: Мажор: 3.72 (с, 3H), 4.17 (д, 1H, J = 5.5), 6.16 (тд, 1H, J = 55.4, 4.6) Минор: 3.70 (с, 3H), 3.96 (д, 1H, J = 6.9), 6.30 (тд, 1H, J = 55.3, 4.6) Оба изомера: 3.76–3.91 (м, 1H), 7.30–7.44 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: Мажор: 38.1 (т, J = 4.4), 48.8 (дд, J = 20.7, 23.0), 114.4, 115.6 (т, J = 245.9), 131.5 (т, J = 3.8), 164.7. Минор: 38.8 (т, J = 4.4), 49.2 (дд, J = 25.5, 22.4), 114.5, 115.6 (т, J = 245.6), 132.2 (дд, J = 4.4, 2.3), 164.5. Оба изомера: 128.8, 129.2, 129.29, 129.31, 129.4. ¹⁹**F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃), δ: Мажор: –122.6 (ддд, 1F, J = 284.0, 55.1, 17.0), –122.3 (ддд, 1F, J = 284.0, 55.3, 11.4). Минор: –122.1 (ддд, 1F, J = 286.1, 55.3, 10.6), –120.3 (ддд, 1F, J = 288.2, 55.1, 14.8).

Рассчитано для C₁₂H₁₁F₂NO₂ (239.22): С 60.25, Н 4.63, N 5.86. Найдено: С 60.51, Н 4.67, N 5.95.

F 2-(2,2-Дифтор-1-фенилэтил)малононитрил (29b)

Ри СN Процедура V. Выход 161 мг (78%). Жёлтое масло. R_f = 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 5:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.67 (дддд, 1Н, *J* = 16.9, 12.3, 6.4, 3.6), 4.31 (д, 1Н, *J* = 6.4), 6.21 (тд, 1Н, *J* = 54.9, 3.6), 7.37–7.53 (м, 3Н). ¹³С{¹Н} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 24.1 (дд, *J* = 5.8, 4.5), 49.7 (дд, *J* = 22.3, 19.9), 110.6, 110.8, 114.6 (т, *J* = 247.3), 128.9, 129.8, 130.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -123.5 (ддд, 1F, *J* = 288.0, 54.9, 16.9), -118.2 (ддд, 1F, *J* = 288.0, 54.9, 12.3). Рассчитано для C₁₁H₈F₂N₂ (206.19): С 64.08, Н 3.91, N 13.59. Найдено: С 64.09, Н 3.98, N 13.68.

Синтез соединений 9b,e. Paствор TiCl₄ (2.48 мл, 22.5 ммоль) в гексане (7 мл) по каплям прибавляли к смеси альдегида (15.0 ммоль) и кислоты Мельдрума (15.0 ммоль, 2.16 г) в сухом ТГФ (30 мл) при 0 °С. Осадок мелко дробили с помощью интенсивного перемешивания для предотвращения агглютинации. Пиридин (60.0 ммоль, 4.83 мл) по каплям прибавляли к полученной жёлтой суспензии. Реакционной смеси позволяли отогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Полученную красно-коричневую суспензию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединённую органическую фазу промывали водой (2×30 мл) и брайном (30 мл), затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный твёрдый остаток очищали перекристаллизацией (для 9b из смеси гексан/EtOAc, 3/1; для 9e из метанола).



5-Бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (9b) [971]. Выход 2.473 г (71%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 84–85 °С. ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСОd6), δ: 1.77 (с, 6H), 7.43–7.67 (м, 3H), 7.94–8.10 (м, 2H), 8.38 (с, 1H).



5-(4-Хлорбензилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (9е) [972]. Выход 3.136 г (78%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 158–159 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6), δ : 1.76 (с, 6H), 7.58 (д, 2H, J = 8.5), 8.03 (д, 2H, J = 8.5, 8.37 (c, 1H).



2,2-Диметил-5-(3-метилбутилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (9k) [973]. Смесь кислоты Мельдрума (3.05 г, 21.0 ммоль) и свежеперегнанного изовалерьянового альдегида (1.67 г, 19.5 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали в закрытом сосуде при 70 °С в течение 2 часов. После

охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали гексаном, объединённую органическую фазу фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. В результате было получено соединение 9k (2.8 г, 68%) в виде светло-жёлтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.99 (д, 6H, J = 6.7), 1.69 (с, 6H), 1.85–1.99 (м, 1H), 2.79 (т, 2H, *J* = 7.3), 7.81 (т, 1H, *J* = 7.6).



5-[2,2-Дифтор-1-(4-метоксифенил)-2-(трифенилфосфонио)этил]-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-олят (30) Бетаин 28 (2.14 г, 6

ммоль) прибавляли к раствору субстрата 9а (1.3 г, 5.0 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь MeO перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха при пониженном давлении. Полученный твёрдый остаток растворяли в дихлорэтане (15 мл) при кипячении. После охлаждения раствора до комнатной температуры

продукт кристаллизовали с помощью медленной диффузии с пентаном в течение 5 дней. Выход 1.78 г (62%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 204 °С (с разложением).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.28 (c, 6H), 3.70 (c, 3H), 5.25 (ддд, 1H, J = 37.8, 8.4, 2.3), 6.70 (д, 2H, J = 8.7), 7.54–7.70 (м, 8H), 7.72–7.82 (м, 3H), 7.83–7.99 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 25.9, 47.7 (м), 55.1, 73.3 (дд, J = 8.6, 1.7), 100.3, 113.2, 115.5 (д, J = 81.8), 129.8 (т, J = 7.9), 130.1 (д, J = 12.7), 131.9, 135.0 (д, J = 10.4), 135.3 (д, J = 3.5), 158.5, 166.2. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –87.6 (ддд, 1F, J = 282.9, 109.2, 37.8), –77.3 (ддд, 1F, J = 282.9, 109.2, 8.4). ³¹**P**{¹H} ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ: 26.7 (т, J = 10.9.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₃₃H₂₉F₂O₅PNa (M + Na) 597.1613, найдено 597.1605; рассчитано для C₃₃H₃₀F₂O₅P (M + H) 575.1793, найдено 575.1783.

Процедура VI. Общая процедура дифторметилирования субстратов 9.

Дифторметилирование аддуктов **9***a*,*b*,*f*,*g*,*i*,*j*,*l*-*n*. К раствору **9** (1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2.0 мл) [или MeCN для **9***j*] при комнатной температуре прибавляли бетаин **28** (для **9***a*,*b*,*f*,*g*,*i*,*j*,*n*,*m*, 427 мг, 1.2 ммоль; для **9***l*, 712 мг, 2.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (200 мкл), после чего дополнительно перемешивали в течение 3 часов при 100-120 °C. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водным раствором HCl (4 мл, 0.5М). Полученную эмульсию экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего была получена неочищенная карбоновая кислота **31**.

Дифторметилирование 9d,е. К раствору 9d,е (1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2.0 мл) при комнатной температуре прибавляли бетаин 28 (427 мг, 1.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и гасили раствором 112 мг КОН (2 ммоль) в воде (200 мкл), после чего дополнительно перемешивали в течение 1 часа при 60 °C. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали концентрированным водным раствором HCl (172 мкл) и перемешивали при 100-120 °C в течение 3 часов. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл), после чего экстрагировали Et_2O (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего была получена неочищенная карбоновая кислота **31**.

Этерификация (синтез эфиров 32a,b,d-f,j,l-n). Неочищенную карбоновую кислоту 31 растворяли в сухом ДМФА (2.0 мл) и обрабатывали алкилирующим реагентом [MeI (125 мкл, 2.0 ммоль) или бензилбромид (238 мкл, 2.0 ммоль)] и K_2CO_3 (276 мг, 2.0 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водным раствором HCl (4 мл, 0.5M). Полученную смесь экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Восстановление (синтез спиртов **33g,m**). К раствору неочищенной карбоновой кислоты **31** в диоксане (2.0 мл) при 0 °С прибавляли BF₃·Et₂O (507 мкл, 4.0 ммоль) и NaBH₄ (114 мг, 3.0 ммоль). Суспензию перемешивали при 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и по каплям гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)бутаноат (32а).

MeO⁻ Выход 220 мг (90%). Бесцветное масло. R_f = 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 6:1).
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.76 (дд, 2H, J = 16.1, 8.8), 2.95 (дд, 2H, J = 16.1, 5.9), 3.50–3.68 (м, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 5.91 (тд, 1H, J = 56.1, 3.3), 6.89 (д, 2H, J = 8.6), 7.21 (д, 2H, J = 8.6).
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.5 (дд, J = 5.0, 3.3), 45.1 (т, J = 20.5), 51.8, 55.2, 114.2, 117.0 (т, J = 244.9), 127.7 (дд, J = 5.5, 2.8), 129.8, 159.3, 171.6.
¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 124.6 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.1, 19.1), –120.4 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.1, 12.7).
Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O₃ (244.23): C 59.01, H 5.78. Найдено: C 59.09, H 6.00.

 F
 O
 Бензил 4,4-дифтор-3-фенилбутаноат (32b)

 Ph
 O
 Ph
 Выход 218 мг (75%). Бесцветное масло. R_f = 0.18 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

 ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.86 (дд, 2H, J = 16.1, 9.2), 3.02 (дд, 2H, J = 16.1, 5.9), 3.54–3.76

 (м, 1H), 5.00–5.10 (м, 2H), 5.93 (тд, 1H, J = 56.8, 3.3), 7.16–7.39 (м, 10H).

 ¹³C(¹H)
 GMP (75 MFr, CDCl))

 5: 22.7 (лг, J = 5.2, 2.8)
 46.1 (г. J = 20.4)

 6: 8, 117.0 (г. J = 5.2)

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 33.7 (дд, J = 5.2, 3.8), 46.1 (т, J = 20.4), 66.8, 117.0 (т, J = 245.3), 128.1, 128.3, 128.4, 128.7, 128.86, 128.91, 135.7, 135.8 (м), 170.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –124.4 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.8, 19.1), –120.1 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.8, 14.8).

Рассчитано для $C_{17}H_{16}F_2O_2$ (290.30): С 70.33, Н 5.56. Найдено: С 70.28, Н 5.65.



¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.75 (дд, 2H, J = 16.1, 9.2), 2.93 (дд, 2H, J = 16.1, 5.8), 3.46–3.68 (м, 1H), 3.61 (c, 3H), 3.85 (c, 3H), 3.87 (c, 3H), 5.91 (тд, 1H, J = 56.5, 3.3), 6.78 (c, 1H), 6.82 (c, 2H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.4 (т, J = 5.2, 3.8), 45.4 (т, J = 20.2), 51.9, 55.8, 55.9, 111.3, 111.9, 116.9 (т, J = 245.0), 120.8, 128.1 (дд, J = 5.6, 2.3), 148.8, 149.1, 171.5. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –124.4 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.5, 19.1), –120.1 (ддд, 1F, J = 277.6, 56.5, 12.7). Рассчитано для C₁₃H₁₆F₂O₄ (274.26): C 56.93, H 5.88. Найдено: C 57.04, H 5.92.



Метил 4,4-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат (32f).

ОМе Выход 132 мг (54%). Бесцветное масло. R_f = 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.86 (дд, 2H, J = 16.0, 8.2), 2.96 (дд, 2H, J = 16.0, 6.0), 3.63 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.98–4.20 (м, 1H), 6.07 (тд, 1H, J = 57.2, 4.1), 6.86 –7.02 (м, 2H), 7.18 –7.38 (м, 2H).
¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 32.1 (т, J = 4.3), 40.4 (т, J = 21.3), 51.7, 55.5, 110.9, 116.5 (т, J = 243.3), 120.8, 124.2 (м), 129.0, 129.4, 157.2, 171.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: −125.4 (ддд, 1F,

279

J = 277.6, 57.2, 19.1), -118.9 (ддд, 1F, *J* = 277.6, 57.2, 10.6).

Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O₃ (244.23): С 59.01, Н 5.78. Найдено: С 59.11, Н 5.94.



Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифторбутаноат (32е)

Выход 231 мг (93%). Бесцветное масло. R_f = 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.76 (дд, 2H, J = 16.5, 9.2), 2.96 (дд, 2H, J = 16.5, 5.5), 3.52–3.72 (м, 1H), 3.63 (с, 1H), 5.92 (тд, 1H, J = 56.1, 3.2), 7.23 (д, 2H, J = 8.6), 7.33 (д, 2H, J = 8.6). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.3 (дд, J = 5.2, 3.5), 45.3 (т, J = 20.4), 52.0, 116.6 (т, J = 245.0), 129.0, 130.2, 134.1, 134.2 (дд, J = 5.1, 2.3), 171.3. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –124.1 (ддд, 1F, J = 279.7, 56.1, 17.0), –120.9 (ддд, 1F, J = 279.7, 56.1, 14.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₁ClF₂O₂Na (M + Na) 271.0308, найдено 271.0302.



Метил 4,4-дифтор-3-(4-нитрофенил)бутаноат (32d).

Выход 197 мг (76%). Бледно-жёлтое масло. $R_f = 0.17$ (Гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.79 (дд, 2H, *J* = 16.5, 8.9), 2.97 (дд, 2H, *J* = 16.5, 5.5), 3.57 (с, 3H), 3.64–3.82 (м, 1H), 5.97 (тд, 1H, *J* = 55.9, 3.2), 7.45 (д, 2H, *J* = 8.9), 8.14 (д, 2H, *J* = 8.9).

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 33.1 (т, *J* = 4.6), 45.5 (т, *J* = 20.7), 52.0, 116.1 (т, *J* = 245.0), 123.7, 129.9, 142.0 (т, *J* = 3.4), 147.7, 170.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –123.1 (ддд, 1F, *J* = 280.9, 55.9, 15.0), –120.5 (ддд, 1F, *J* = 280.9, 55.9, 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₁Н₁₁F₂NO₄ (М + Na) 282.0548, найдено 282.0549.



Метил 4,4-дифтор-3-(1-нафтил)бутаноат (32g).

Выход 206 мг (78%). Бесцветное масло. R_f = 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.01 (дд, 1H, J = 16.2, 7.8), 3.03 (дд, 1H, J = 16.2, 6.4), 3.63 (с, 3H), 4.59–4.80 (м, 1H), 6.12 (тд, 1H, J = 55.9, 3.2), 7.44–7.68 (м, 4H), 7.80–7.99 (м, 2H), 8.17–8.27 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.5 (т, J = 4.9), 40.0 (т, J = 21.0), 52.0, 117.0 (т, J = 245.3), 122.8, 125.3, 125.4, 126.0, 126.8, 128.7, 129.2, 132.0, 132.2 (дд, J = 5.3, 2.0), 134.1, 171.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –124.1 (ддд, 1F, J = 277.6, 55.9, 14.8), –118.7 (ддд, 1F, J = 277.6, 55.9, 10.6).

Рассчитано для C₁₅H₁₄F₂O₂ (264.27): С 68.17, Н 5.34. Найдено: С 68.21, Н 5.47.

F F G

Бензил 4,4-дифтор-3-тиен-2-илбутаноат (32j).

Выход 235 мг (70%). Бледно-жёлтое масло. R_f = 0.23 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.86 (дд, 2H, J = 16.5, 9.2), 3.03 (дд, 2H, J = 16.5, 5.5), 3.88–4.09 (м, 1H), 5.11 (c, 2H), 5.97 (тд, 1H, 56.1, 3.2), 6.95–7.04 (м, 2H), 7.21–7.44 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.8 (дд, J = 4.6, 3.2), 41.4 (т, J = 21.6), 66.9, 116.1 (т, J = 245.6), 125.5, 126.9, 127.1, 128.3, 128.4, 128.7, 135.6, 137.5 (дд, J = 5.9, 2.9), 170.6. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –

124.1 (ддд, 1F, *J* = 276.6, 56.1, 17.0), -120.8 (ддд, 1F, *J* = 276.6, 56.1, 12.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₄F₂O₂SNa (M + Na) 359.1249, найдено 359.1249.



Бензил 3-(дифторметил)-4-метилпентаноат (32l).

Выход 192 мг (75%). Бесцветное масло. $R_f = 0.23$ (Гексан/ЕtOAc, 25:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.98 (т, 6H, J = 7.5), 1.86–2.04 (м, 1H), 2.27–2.50 (м, 1H), 2.42 (дд, 1H, J = 16.4, 5.7), 2.58 (дд, 1H, J = 16.4, 6.8), 5.16 (с, 2H), 5.89 (тд, 1H, J = 56.8, 3.1), 7.32–7.47 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.5, 20.1, 27.3 (дд, J = 5.2, 2.9), 29.9 (т, J = 4.9), 44.7 (т, J = 18.1), 66.8, 117.7 (т, J = 242.4), 128.39, 128.42, 128.7, 135.9, 172.4. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -124.8 (ддд, 1F, J = 284.0, 56.8, 21.2), -120.5 (ддд, 1F, J = 284.0, 56.8, 12.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для $C_{14}H_{18}F_2O_2Na$ (M + Na) 279.1167, найдено 279.1170; рассчитано для $C_{14}H_{19}F_2O_2$ (M + H) 257.1348, найдено 257.1355; рассчитано для $C_{14}H_{22}F_2NO_2$ (M + NH₄) 274.1613, найдено 274.1615.



Бензил 3-(дифторметил)-5-метилгексаноат (32n).

Выход 192 мг (71%). Бесцветное масло. $R_f = 0.22$ (Гексан/ЕtOAc, 25:1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.90 (д, 3H, *J* = 6.5), 0.93 (д, 3H, *J* = 6.5), 1.16–1.30 (м, 1H), 1.36– 1.50 (м, 1H), 1.57–1.74 (м, 1H), 2.33–2.67 (м, 3H), 5.16 (с, 2H), 5.85 (дт, 1H, *J* = 56.7, 3.2), 7.33– 7.43 (м, 5H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.3, 22.8, 25.2, 32.9 (т, *J* = 5.2), 37.1 (дд, *J* = 3.1, 4.6), 37.3 (т, *J* = 19.3), 66.6, 117.8 (т, *J* = 242.4), 128.4, 128.7, 135.9, 171.8. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –125.6 (ддд, 1F, *J* = 279.7, 57.2, 17.0), –125.2 (ддд, 1F, *J* = 279.7, 57.2, 14.8). Рассчитано для C₁₅H₂₀F₂O₂ (270.31): C 66.65, H 7.46. Найдено: C 66.63, H 7.54.



3-[4-(Диметиламино)фенил]-4,4-дифторбутан-1-ол (33і).

Выход 179 мг (78%). Бесцветное масло. $R_f = 0.23$ (Гексан/EtOAc, 2:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.85–2.02 (м, 1H), 2.07–2.23 (м, 1H), 2.96 (c, 6H), 3.05–3.24 (м, 1H), 3.43–3.54 (м, 1H), 3.58–3.69 (м, 1H), 5.85 (тд, 1H, J = 56.1, 3.7), 6.75 (д, 2H, J = 8.4), 7.14 (д, 2H, J = 8.4). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 31.2 (дд, J = 4.6, 3.6), 40.7, 45.5 (т, J = 19.9), 60.0, 113.0, 118.4 (т, J = 244.1), 124.2 (дд, J = 5.2, 2.9), 129.6, 150.0. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 123.4 (ддд, 1F, J = 274.5, 56.1, 19.1), –119.1 (ддд, 1F, J = 274.5, 56.1, 12.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₇F₂NONa (M + Na) 252.1170, найдено 252.1166; рассчитано для C₁₂H₁₈F₂NO (M + H) 230.1351, найдено 230.1353.



3-(3,4-Диметоксифенил)-4,4-дифторбутан-1-ол (33m).

MeO⁻ Выход 207 мг (84%). Бесцветное масло. R_f = 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 1:1).
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.79–1.96 (м, 1Н), 2.02–2.18 (м, 1Н), 2.40 (с, 1Н), 3.03–3.24 (м, 1Н), 3.34–3.48 (м, 1Н), 3.52–3.65 (м, 1Н), 3.80 (с, 3Н), 3.81 (с, 3Н), 5.83 (ддд, 1Н, *J* = 57.4, 3.7), 6.74 (с, 1Н), 6.75–6.84 (м, 2Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 31.1 (дд, *J* = 4.7, 3.5), 45.7 (т, *J*

= 19.9), 55.75, 55.80, 59.6, 111.3, 112.0, 117.9 (т, *J* = 244.1), 121.1, 128.9 (дд, *J* = 5.2, 3.0), 148.5, 149.0. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –123.3 (ддд, 1F, *J* = 275.5, 57.4, 17.0), –119.3 (ддд, 1F, *J* = 275.5, 57.4, 14.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₆F₂O₃Na (M + Na) 269.0960, найдено 269.0964; рассчитано для C₁₂H₁₆F₂O₃K (M + K) 285.0699, найдено 285.0694.

Эксперимент к разделу 3.2.1.2. Реакции Ph₃PCF₂CO₂ с азометиновыми и карбонильными соединениями



Синтез иминиевой соли 34b. Смесь *N*-[(4-метоксифенил)метилен]-1фенилметанамина [имин из 4-метоксибензальдегида и бензиламина] [974] (226 мг, 1.0 ммоль) и MeI (156 мкл, 2.5 ммоль) перемешивали при нагревании до 45 °C (водяная баня) в течение 3 часов, затем упаривали

избыток MeI при пониженном давлении (масляный насос). Остаток растворяли в ДМФА и немедленно использовали в реакции с бетаином 28.



N-(2,2-Дифтор-1-фенилэтил)-4-метилбензолсульфонамид (35а). Общая процедура V. Выход 262 мг (84%). Белый порошок. Т. пл. 146–147 °C. R_f = 0.21 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.35 (c, 3H), 4.65 (дддд, 1H, J = 14.8, 12.7, 8.7,2.3), 5.71 (д, 1H, J = 8.7), 5.91 (тд, 1H, J = 55.4, 2.3), 7.08–7.30 (м, 7H), 7.60 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.5, 59.2 (т, J = 23.2), 114.6 (т, J = 247.8), 127.1, 127.9, 128.7, 128.8, 129.6, 132.9 (м), 137.2, 143.7. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –126.8 (ддд, 1F, J = 281.7, 55.1, 14.8), –126.2 (ддд, 1F, J = 281.7, 55.4, 12.7).

Рассчитано для C₁₅H₁₅F₂NO₂S (311.35): C 57.86, H 4.86, N 4.50. Найдено: C 57.81, H 4.98, N 4.54.



N-[2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-N-метил-N-(4-

метилбензил)амин (35b). Общая процедура V. Выход 207 мг (71%). Бесцветное масло. $R_f = 0.23$ (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.34 (c, 3H), 3.49 (д, 1H, J = 13.3), 3.78 (д, 1H, J = 13.3), 3.86 (c, 3H), 3.90 (ддд, 1H, J = 16.5, 11.4, 4.1), 6.22 (тд, 1H, J = 55.3, 4.1), 7.00 (д, 2H, J = 8.7), 7.27–7.45 (м, 7H).¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 39.1, 55.3, 59.5, 68.2 (т, J = 21.3), 113.9, 116.7 (т, J = 244.9), 126.1 (м), 127.2, 128.5, 128.9, 130.9, 139.2, 159.6.¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –122.7 (ддд, 1F, J = 284.1, 55.3, 16.5), –121.3 (ддд, 1F, J = 284.1, 55.3, 11.4).

Рассчитано для C₁₇H₁₉F₂NO (291.34): С 70.08, Н 6.57, N 4.81. Найдено: С 70.01, Н 6.54, N 4.88.

 O
 Ph
 N'-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)бензогидразид (35с).
 Общая процедура V. Выход

 NH
 257 мг (93%).
 Белый порошок. Т. пл. 81–82 °С. R_f = 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

F ¹**H MMP** (300 MFu, CDCl₃), δ : 4.32–4.67 (M, 1H), 5.21 (д, 1H, *J* = 6.4), 5.92 (тд, 1H, *J* = 55.8, 5.0), 7.32–7.53 (M, 8H), 7.68 (д, 2H, *J* = 7.3), 8.20 (д, 1H, *J* = 6.4).

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 66.2 (дд, *J* = 23.6, 20.7), 116.7 (т, *J* = 245.0), 127.1, 128.75,

128.77, 129.0, 129.2, 132.1, 132.5, 133.4 (дд, *J* = 5.2, 2.3), 167.8. ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 125.0 (ддд, 1F, *J* = 286.1, 55.8, 10.6), –123.7 (ддд, 1F, *J* = 286.1, 55.8, 10.6). Рассчитано для C₁₅H₁₄F₂N₂O (276.28): C 65.21, H 5.11, N 10.14. Найдено: C 65.24, H 5.18, N 10.17.



ОН

1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифторэтанол (35d).[239] Общая процедура V. Выход 183 мг (95%). Бесцветное масло. R_f = 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.86 (д, 1H, *J* = 3.6), 4.70–4.85 (м, 1H), 5.71 (тд, 1H, *J* = 55.9, 4.4), 7.27–7.43 (м, 4H). ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –128.4 (дд, 2F, *J* = 55.9, 12.3).

1,1-Дифтор-4-фенилбутан-2-ол (35е).[860] Общая процедура V. Выход 168 мг (90%). Бесцветное масло. R_f = 0.21 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.77–2.06 (м, 2H), 2.42 (с, 1H), 2.67–2.85 (м, 1H), 2.85–3.02 (м, 1H), 3.64–3.86 (м, 1H), 5.64 (тд, 1H, *J* = 56.1, 4.1) 7.17–7.40 (м, 5H). ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –130.3 (дд, 2F, *J* = 56.1, 10.6).

Интермедиат 36-Cl. Реакцию альдегида **34d** с бетаином **28** проводили аналогично общей процедуре **V**. Перед стадией протодесилилирования реакционную смесь анализировали с помощью ¹⁹F ЯМР спектроскопии. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМФА), сигналы интермедиата **36-Cl**, δ : –88.5 (дд, 1F, *J* = 298.8, 95.4), –105.5 (ддд, 1F, *J* = 295.8, 99.6, 23.3).

ОSiMe₃ **Получение фосфониевой соли 36-I.** Смесь *п*-хлорбензальдегида (176 мг, **PPh**₃ **F F I**⁻ ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1.2 мл) нагревали до 50 °С (водяная баня) при

перемешивании в течение 1 часа. Полученный бесцветный раствор охлаждали до комнатной температуры и прибавляли MeI (2.5 ммоль, 156 мкл). Смесь нагревали до 50 °C в течение 10 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали растворитель в вакууме, после чего растворяли полученное вязкое масло в дихлорметане (5 мл). Продукт кристаллизовали методом медленной диффузии с диэтиловым эфиром. Твёрдый осадок фильтровали, промывали EtOAc и сушили в вакууме. Выход 750 мг (92%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 210–215°C (разл.).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.65–7.90 (м, 15H), 7.58 (д, 2H, J = 8.2), 7.24 (д, 2H, J = 8.2), 5.28 (дд, 1H, J = 23.4, 3.9), -0.48 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 136.2 (д, J = 2.8), 135.8, 134.5 (д, J = 10.6), 130.7 (д, J = 12.8), 130.7, 130.4 (дд, J = 4.7, 1.3), 128.3, 121.8 (ддд, J = 285.7, 276.6, 85.8), 113.3 (д, J = 83.8), 74.2 (ддд, J = 68.5, 19.5, 11.4), -0.56. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -88.4 (дд, 1F, J = 297.9, 96.1), -107.2 (ддд, 1F, J = 297.9, 100.8, 23.4). ³¹P{¹H} ЯМР (121 МГц, CDCl₃) δ: 32.0 (дд, J = 100.8, 96.0).

Эксперимент к разделу 3.2.2.2. Реакция смеси Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU с арилкетонами

(Бромдифторметил)триметилсилан. В колбу, снабжённую обратным холодильником, помещали NaBr (10.8 г, 105 ммоль), 30% водный раствор H₂O₂ (14.2 г, 125 ммоль) и воду (7 мл). Смесь охлаждали с помощью бани с водой и льдом и добавляли концентрированную серную кислоту (6.7 мл, 125 ммоль) по каплям. После этого охлаждающую баню убирали и прибавляли к получившейся тёмной смеси TMSCHF₂ (12.4 г, 100 ммоль). Реакционный сосуд погружали в водяную баню с температурой 40 °C и перемешивали при этой температуре при облучении бытовой лампой накаливания (75W) до тех пор, пока цвет брома практически не исчезал (около 1 часа). Верхний слой отделяли, фильтровали через MgSO₄ и перегоняли. Т. кип. 106–108 °C. Выход 16.2 г (80%), бесцветная жидкость.

Общая процедура VII. Дифторметилирование кетонов. Ме₃SiCF₂Br (305 мг, 1.5 ммоль), Ph₃P (314 мг, 1.2 ммоль) и DMPU (241 мкл, 2.0 ммоль) прибавляли последовательно к раствору кетона (1.0 ммоль) в MeCN (1.0 мл) при комнатной температуре, после чего суспензию перемешивали 1 час в случае **38а-с,е-g**; 2 часа в случае **38h**; 16 часов в случае **38d,i-k**). К полученной гомогенной смеси прибавляли раствор КОН (168 мг, 3.0 ммоль) в воде (1 мл) и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Далее смесь разбавили водным раствором HCl (1 мл. 2.0М) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



2-(4-Бромфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (38а) [975].

Процедура VII. Выход 211 мг (84%). Бесцветное масло. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 7:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.64 (c, 3H), 2.46 (c, 1H), 5.68 (т, 1H, J = 56.5), 7.39 (д, 2H, J = 8.7), 7.53 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.5 (т, J = 2.8), 74.2 (т, =22.3), 116.8 (т, J = 249.5), 122.6, 127.9 (т, J = 1.32), 131.7, 139.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -130.0 (дд, 1F, J = 277.0, 56.5), -131.2 (дд, 1F, J = 277.0, 56.5).



1,1-Дифтор-2-(4-нитрофенил)пропан-2-ол (38b).

F Процедура VII. Выход 174 мг (80%). Бесцветное масло. R_f 0.23 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 1.71 (c, 3H), 2.47 (c, 1H), 5.72 (т, 1H, J = 56.3), 7.73 (д, 2H, J = 9.2), 8.25 (д, 2H, J = 9.2).¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.8 (т, J = 2.3), 77.4, 116.4 (т, J = 250.1), 123.6, 127.3, 147.3, 147.9.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –129.8 (дд, 1F, *J* = 277.2, 56.3), –131.1 (дд, 1F, *J* = 277.2, 56,3). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₉F₂NO₃(M+Na) 240.0443, найдено: 240.0441.



4-(1,1-Дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрил (38с) [60]. Процедура **VII**. Выход 193 мг (98%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 68–69 °C. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc,4 :1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.66 (c, 3H), 3.04 (c, 1H), 5.70 (т, 1H, *J* = 56.3), 7.65 (c, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.5 (т, *J* = 2.8), 74.2 (т, *J* = 22.3), 111.8, 116.5 (т, *J* = 250.1), 118.6, 127.1, 132.2, 145.9.

¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –129.7 (дд, 1F, *J* = 277.5, 56.3), –130.8 (дд, 1F, *J* = 277.5, 56.3).



1,1-Дифтор-2-(4-метоксифенил)пропан-2-ол (38d).

Процедура VII. Выход 162 мг (80%). Бесцветное масло. R_f 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 4 :1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.64 (т, 3H, J = 1.4), 2.42 (c, 1H), 3.82 (c, 3H), 5.69 (т, 1H, J = 56.6), 6.92 (д, 2H, J = 8.8), 7.44 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.4, 55.4, 74.0 (т, J = 22.1), 113.9, 117.1 (т, J = 249.4), 127.2, 132.6, 159.5.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –130.0 (дд, 1F, *J* = 275.4, 56.6), –131.2 (дд, 1F, *J* = 275.4, 56.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₂F₂O₂Na (M+Na) 225.0698, найдено: 225.0700.



1,1-Дифтор-2-(нафтален-2-ил)пропан-2-ол (38е).

Процедура VII. Выход 211 мг (95%). Бесцветное масло. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 8 :1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.80 (c, 3H), 2.66 (c, 1H), 5.87 (т, 1H, J = 56.1), 7.51–7,61 (м, 2H), 7.62–7.71 (м, 3H), 7.85–7.96 (м, 3H), (c, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.5 (т, J = 2.8), 74.5 (т, J = 21.8), 117.1 (т, J = 249.5), 123.6, 125.1, 126.4, 126.5, 127.6, 128.3, 128.5, 133.0, 133.1, 137.9 ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –129.6 (дд, 1F, J = 276.5, 56.1), –130.9 (дд, 1F, J = 276.5, 56.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₂F₂ONa (M+Na) 245.0748, найдено 245.0750.



1,1-Дифтор-2-метил-4-фенилбут-3-ен-2-ол (38f).

Процедура VII. Выход 160 мг (81%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.48 (c, 3H), 2.18 (c, 1H), 5.63 (т, 1H, *J* = 56.3), 6.30 (д, 1H, *J* = 16.1), 6.83 (д, 1H, *J* = 16.1), 7.29–7.47 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.6 (т, *J* = 2.3), 73.5 (т, *J* = 22.4), 117.0 (т, *J* = 249.0), 126.8, 128.0 (т, *J* = 2.3), 128.3, 128.8, 131.5, 136.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –130.5 (дд, 1F, *J* = 265.5, 56.3), –131.7 (дд, 1F, *J* = 265.5, 56.3). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O(M+Na) 221.0748, найдено: 221.0748.



1,1-Дифтор-2-(фуран-2-ил)пропан-2-ол (38g).

Процедура VII. Выход 146 мг (90%). Бесцветное масло. R_f 0.13 (Гексан/ЕtOAc, 12 :1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.62 (c, 3H), 2.77 (c, 1H), 5.85 (т, 1H, J = 56.2), 6.33–6.43 (м, 2H), 7.40–7.43 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.7 (т, J = 2.2), 71.6 (т, J = 23.2), 107.9, 110.7, 115.8 (т, J = 249.0), 143.0, 153.0.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –130.4 (дд, 1F, *J* = 278.0, 56.2), –132.6 (дд, 1F, *J* = 278.0, 56.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₈F₂O₂Na (M+Na) 185.0385, найдено: 185.0384.

1,1-Дифтор-2-(тиофен-2-ил)пропан-2-ол (38h) [976].

Процедура VII. Выход 146 мг (82%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.72 (т, 3H, *J* = 1.5), 2.62 (с, 1H), 5.75 (т, 1H, *J* = 56.5), 7.04 (дд, 1H, *J* = 5.0, 3.7), 7.09 (д, 1H, *J* = 3.3), 7.33 (дд, 1H, *J* = 5.0, 1.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 23.1 (т, *J* = 2.1), 73.8 (т, *J* = 23.3), 116.3 (т, *J* = 250.0), 125.0, 125.8, 127.2, 144.4.

¹⁹ Г ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –129.4 (дд, 1F, *J* = 275.9, 56.5), –130.9 (дд, 1F, *J* = 275.9, 56.5).

1,1-Дифтор-2-фенилбутан-2-ол (38i) [977].

Процедура VII. Выход 100 мг (54%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 12:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.85 (т, 3H, J = 7.5), 1.92–2.18 (м, 2H), 2.44 (c, 1H), 5.80 (т, 1H, J = 56.3), 7.32–7.46 (м, 3H), 7.48–7.54 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 6.6, 27.6, 77.0 (т, J = 20.8), 117.3 (т, J = 249.1), 126.2, 128.0, 128.5, 138.4.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –130.5 (дд, 1F, *J* = 276.6, 56.3), –132.0 (дд, 1F, *J* = 276.6, 56.3).



1,1-Дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (38ј).

Процедура VII. Выход 137 мг (67%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 16:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.82 (т, 3H, J = 7.3), 1.89–2.14 (м, 2H), 2.30 (c, 1H), 5.72 (т, 1H, J = 56.3), 7.09 (т, 2H, J = 8.7), 7.47 (дд, 2H, J = 8.7, 5.0) ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 6.52, 27.6, 76.8 (т, J = 21.2), 115.3 (д, J = 21.2), 117.2 (т, J = 249.3), 128.2 (д, J = 8.2), 134.1, 162.6 (д, J = 246.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -115.6 (м, 1F), -130.6 (дд, 1F, J = 277.6, 56.3), -132.0 (дд, 1F, J = 277.6, 56.3)

Рассчитано для С₁₀H₁₁F₃O (204.19): С 58.82, Н 5.43, найдено: С 58.61, Н 5.39.



1-(4-Бромфенил)-2,2-дифтор-1-фенилэтанол (38k).

F Процедура VII. Выход 269 мг (86%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (Гексан/EtOAc, 10 :1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.82 (c, 1H), 6.18 (т, 1H, J = 54.9), 7.32–7.54 (м, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 78.0 (т, J = 21.8), 116.8 (т, J = 251.3), 122.7, 127.1, 128.7, 129.1, 131.6, 139.5, 140.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -128.1 (д, 2F, J = 54.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₁BrF₂ONa (M+Na) 334.9854, найдено 334.9846.



4-(4-Бромфенил)-3,3-дифтор-1-(4-метоксифенил)-4-(триметилсилилокси)пентан-1-он (40).

Me₃SiCF₂Br (305 мг, 1.5 ммоль), Ph₃P (314 мг, 1.2 ммоль) и DMPU (241 мкл, 2.0 ммоль) последовательно прибавляли к раствору кетона (1.0 ммоль) в MeCN (1.0 мл) при 0 °C (ледяная

баня). Далее реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 часа. Затем последовательно прибавляли силиленолят (289 мг, 1.3 ммоль), пропиленоксид (140 мкл, 2 ммоль) и *fac*-Ir(ppy)₃ (1.5 мг, 2.5 ммоль), после чего перемешивали при облучении реакционного сосуда светодиодной лентой с пиком излучения 400 нм и мощностью 4.5 Вт в течение 12 часов. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединённый органический слой фильровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией. Выход 339 мг (72%), Бесцветное масло. R_f 0.22 (Гексан/EtOAc, 12:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.25 (c, 9H), 1.78 (c, 3H), 2.97 (ддд, 1H, J = 28.1, 14.3, 7.6), 3.55 (ддд, 1H, J = 29.0, 14.3, 7.2), 3.84 (c, H), 6.88 (д, 2H, J = 9.0), 7.42 (дд, 2H, J = 8.6, 1.4), 7.51 (д, 2H, J = 8.6), 7.77 (д, 2H, J = 9.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 2.3, 22.2 (т, J = 3.3), 39.9 (т, J = 24.1), 55.5, 79.6 (дд, J = 28.3, 26.3), 113.7, 122.0 (дд, J = 256.9, 253.2), 122.3, 128.7 (д, J = 2.3), 130.7, 131.2 (д, J = 7.1), 141.4 (д, J = 3.7), 163.8, 192.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –107.2 (ддд, 1F, J = 245.4, 29.0, 7.6), –110.1 (ддд, 1F, J = 245.4, 28.1, 7.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₁H₂₅BrF₂O₃SiNa (М+Na) 473.0617, найдено: 473.0598.

Эксперимент к разделу 3.2.2.3. Реакция смеси Me₃SiCF₂Br/PPh₃/DMPU с хлорангидридами карбоновых кислот

Общая процедура VIIIa. Синтез спиртов 44. Карбоновую кислоту (1.0 ммоль) и оксалил хлорид (для 44а-n, 121 мкл, 1.4 ммоль; для 44о, 242 мкл, 2.8 ммоль) последовательно прибавляли к раствору ДМФ (4 мкл, 0.05 ммоль) в дихлорметане (1.0 мл) при комнатной температуре. Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре (для 44а-n, 1 час; для 44o, 24 часа) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в MeCN (1 мл), затем последовательно прибавили Me₃SiCF₂Br (для 44а-n, 609 мг, 3.0 ммоль) и DMPU (для 44а-n, 5.0 ммоль), Ph₃P (для 44а-n, 654 мг, 2.5 ммоль; для 3o, 1179 мг, 4.5 ммоль) и DMPU (для 44а-n, 482 мкл, 4.0 ммоль; для 3o, 723 мкл, 6.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем гасили водой (1 мл) и пиридином (для 44а-n, 320 мкл, 4.0 ммоль; для 44o, 560 мкл, 7.0 ммоль). Суспензию интенсивно перемешивали при 80 $^{\circ}$ C в течение 1.5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. При обработке прибавляли воду (5 мл), а затем экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(4-метоксифенил)пропан-2-ол (44а). Процедура **VIIIа**. Выход 219 мг (92%). Жёлтое масло. R_f 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.12 (c, 1H), 3.83 (c, 3H), 6.08 (тм, J = 54.5, 2H), 6.98 (д, J = 8.8, 2H), 7.50 (д, J = 8.8, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 55.4, 76.0 (квинт, J = 21.1), 114.3, 114.6 (тт, J = 249.2, 3.7), 124.7, 127.7, 160.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –131.8 (ддм, J = 292.3,

54.5, 2F), -133.4 (ддм, *J* = 292.3, 54.5, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₀F₄O₂Na (М+Na) 261.0509, найдено: 261.0507.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.02 (c, 1H), 6.12 (тм, *J* = 55.2, 2H), 7.40–7.52 (м, 3H), 7.55–7.66 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 76.2 (квинт, *J* = 21.0), 114.53 (тт, *J* = 249.5, 3.8), 126.3, 128.9, 129.5, 132.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –131.7 (ддм, *J* = 291.9, 55.2, 2F), –133.2 (ддм, *J* = 291.9, 55.2, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₉H₈F₄ONa (М+Na) 231.0403, найдено: 231.0414.



4-(1,1,3,3-Тетрафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрил (44с). Процедура **VIIIa.** Выход 210 мг (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 96– 97 °С. R_f 0.23 (Гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.53 (с, 1Н), 6.10 (тм, *J* = 54.3, 1Н), 7.59–7.65 (м, 4Н).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 76.3 (квинт, *J* = 21.4), 113.4, 114.1 (тм, *J* = 250.2), 118.2, 127.6, 132.5, 137.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –131.3 (ддм, *J* = 295.5, 54.3, 2F), –132.9 (ддм, *J* = 295.5, 54.3, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₇F₄NONa (М+Na) 256.0356, найдено: 256.0365.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(4-нитрофенил)пропан-2-ол (44d). Процедура **VIIIа.** Выход 234 мг (92%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.49 (c, 1H), 6.16 (тм, *J* = 55.1, 1H), 7.83 (д, *J* = 8.9, 2H), 8.31 (д, *J* = 8.9, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 76.4 (квинт, *J* = 21.5), 114.0 (тт, *J* = 250.2, 3.2), 123.8, 127.9, 139.5, 148.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -131.1 (ддм, *J* = 295.3, 55.1, 2F), -132.8 (ддм, *J* = 295.3, 55.1, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₉H₇F₄NO₃Na (М+Na) 276.0445, найдено: 276.0438.



Метил 4-(1,1,3,3-тетрафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоат (44е). Процедура **VIIIа.** Выход 255 мг (96%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.19 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.39 (c, 1H), 3.93 (c, 3H), 6.11 (тм, J = 54.4, 1H), 7.67 (д, J = 8.5, 2H), 8.09 (д, J = 8.6, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 52.5, 76.7 (квинт, J = 21.5), 114.3 (т, J = 249.9), 126.7, 130.0, 131.2, 137.6, 166.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –131.3 (дд, J = 294.9, 54.4Hz, 2F), –133.0 (дд, J = 294.9, 54.4, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₀F₄O₃Na (M+Na) 289.0458, найдено: 289.0451.


1,1,3,3-Тетрафтор-2-(*т***-толил)пропан-2-ол (44g).** Процедура **VIIIа.** Выход 198 мг (89%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.43 (c, 3H), 3.03 (c, 1H), 6.12 (тм, *J* = 57.1, 2H), 7.22–7.45 (м, 4H) ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.7, 76.2 (квинт, *J* = 21.1), 114.6 (тт, *J* = 249.5, 3.9), 123.3, 126.9, 128.8, 130.3, 132.7, 138.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –131.8 (ддм, *J* = 289.5, 57.1, 2F), – 133.1 (ддм, *J* = 289.5, 57.1, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₀Н₁₀F₄ONa (М+Na) 245.0560, найдено: 245.0552.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(4-фторфенил)пропан-2-ол (44f). Процедура **VIIIа.** Выход 212 мг (94%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.04 (c, 1H), 6.08 (тм, *J* = 54.9, 2H), 7.15 (дд, *J* = 8.7, 8.7, 2H), 7.59 (дд, *J* = 8.4, 5.3, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 76.1 (квинт, *J* = 21.2), 114.4 (тт, *J* = 249.7, 4.1), 115.9 (д, *J* = 21.7), 128.5 (д, *J* = 8.4), 163.5 (д, *J* = 249.1).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –113.1 (м, 1F), –131.6 (ддм, *J* = 292.7, 54.9, 2F), –133.2 (ддм, *J* = 292.7, 54.9,, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₉H₆F₅O (М-Н) 225.0344, найдено: 225.0334.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(3-иодфенил)пропан-2-ол (44h). Процедура **VIIIa.** Выход 294 мг (88%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.99 (c, 1H), 6.08 (тм, *J* = 57.0, 2H), 7.18 (дд, *J* = 7.9, 7.9, 1H), 7.53 (д, *J* = 7.9, 1H), 7.78 (д, *J* = 7.8, 1H), 7.95 (c, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 75.8 (квинт, *J* = 21.2), 94.7, 114.2 (тт, *J* = 248.1, 3.8), 125.6, 130.4, 134.8, 135.5, 138.7.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –131.7 (ддм, *J* = 290.6, 57.0, 2F), –133.1 (дд, *J* = 290.6, 57.0, 2F). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₇F₄IONa (M+Na) 356.9370, найдено: 356.9363.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(2-иодфенил)пропан-2-ол (44i). Процедура **VIIIa.** Выход 213 мг (61%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.40 (c, 1H), 6.77 (тм, *J* = 47.6, 2H), 7.08 (дд, *J* = 7.8, 1.5, 1H), 7.45 (дд, *J* = 8.2, 1.0, 1H), 7.75 (дд, *J* = 8.0, 0.9, 1H), 8.03 (дд, *J* = 7.8, 0.9, 1H).

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 77.1 (квинт, *J* = 20.7), 91.5, 112.9 (тм, *J* = 250.2), 128.5, 130.4, 131.1, 135.3, 143.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –130.9 (ддм, *J* = 290.0, 47.6, 2F), –132.1 (ддм, *J* = 290.0, 47.6, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₉H₇F₄IONa (М+Na) 356.9370, найдено: 356.9369.



2-(3,5-Диметоксифенил)-1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ол (44j). Процедура VIIIа. Выход 244 мг (91%). Жёлтое масло. R_f 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.07 (c, 1H), 3.82 (c, 6H), 6.07 (тм, J = 55.7, 1H), 6.52 (т, J = 2.0, 1H), 6.72 (д, J = 2.0, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 55.5, 76.2 (квинт, J = 21.0), 101.1, 104.8, 114.5 (тт, J = 250.7, 4.3), 135.1, 161.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –131.7 (ддм, J = 292.0, 55.7, 2F), –133.0 (ддм, J = 292.0, 57.7, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₂F₄O₃Na (M+Na) 291.0615, найдено: 291.0609.



1,1,3,3-Тетрафтор-2-(фуран-2-ил)пропан-2-ол (44к). Процедура **VIIIа.** Выход 139 мг (70%). Жёлтое масло. R_f 0.38 (Гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.02 (c, 1H), 6.12 (тм, J = 52.9, 2H), 6.48 (дд, J = 3.1, 1.7, 1H), 6.62 (д, J = 3.1, 1H), 7.49–7.57 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 74.4 (квинт, J = 22.5), 110.7, 111.1, 113.2 (т, J = 248.9), 114.1, 145.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –132.7 (ддм, J = 293.2, 52.9, 2F), –134.5 (ддм, J = 293.2, 52.9, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₆F₄O₂Na (M+Na) 221.0196, найдено: 221.0204.

1,1,3,3-Тетрафтор-2-(тиофен-2-ил)пропан-2-ол (441) [978]. Процедура **VIIIа.** Выход 165 мг (77%). Жёлтое масло. R_f 0.37 (Гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.12 (c, 1H), 6.07 (тм, J = 54.4, 2H), 7.12 (дд, J = 4.8, 3.6, 1H), 7.24 (д, J = 3.6, 1H), 7.45 (д, J = 4.8, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 76.1 (квинт, J = 22.0), 113.8 (тт, J = 252.2, 4.6), 126.6, 127.3, 127.6, 135.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -131.7 (ддм, J = 291.7, 54.4, 2F), -133.0 (ддм, J = 291.7, 54.4, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₆F₄OSNa (M+Na) 236.9968, найдено: 236.9960.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.00 (c, 3H), 2.74 (c, 1H), 6.06 (тм, J = 53.9, 1H), 6.98 (c, 1H), 7.23– 7.33 (м, 3H), 7.34–7.42 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.6, 114.6 (тт, J = 249.1, 3.4), 127.4, 128.4, 129.2, 130.4, 131.1, 136.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –131.1 (ддд, J = 289.3, 53.9, 8.3, 2F), –133.4 (ддд, J = 289.3, 53.9, 6.4, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₂F₄ONa (M+Na) 271.0716, найдено: 271.0711.



¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.06–2.15 (м, 2H), 2.56 (с, 1H), 2.81–2.89 (м, 2H), 5.88 (тм, *J* = 55.6,

1Н), 7.22–7.29 (м, 3Н), 7.31–7.39 (м, 2Н).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 28.4, 31.4, 74.5 (р, J = 20.7), 114.7 (тт, J = 248.6, 3.9), 126.6, 128.4, 128.8, 140.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -133.7 (д, J = 55.6, 4F).
МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₂F₄ONa (M+Na) 259.0716, найдено:) 259.0715.



2,2'-(1,3-фенилен)бис(1,1,3,3-тетрафторпропан-2-ол) (440). Процедура VIIIа. Выход 314 мг (93%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.19 (Гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.09 (c, 2H), 6.11 (т, *J* = 54.3, 2H), 7.55 (дд, *J* = 14.7, 7.6, 1H), 7.63 (д, *J* = 7.1, 2H), 7.85 (c, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 76.2 (р, *J* = 21.3), 114.3 (тт, *J* = 249.9, 3.9), 124.6, 127.5, 129.2, 133.5 ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -131.6 (ддм, *J* = 292.2, 54.3, 4F), -133.0 (ддм, *J* = 292.2, 54.3, 4F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₀F₈O₂Na (M+Na) 361.0445, найдено: 361.0438.

Общая процедура VIIIb. Синтез 1,1-дифторметилкетонов 45. Карбоновую кислоту (1.0 ммоль) и оксалил хлорид (121 мкл, 1.4 ммоль) последовательно прибавляли к раствору ДМФА (4 мкл, 0.05 ммоль) в дихлорметане (1.0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeCN (1 мл), затем последовательно прибавляли Me₃SiCF₂Br (для 45а-с, 305 мг, 1.5 ммоль; для 45d-g, 609 мг, 3.0 ммоль), Ph₃P (для 45а-с, 314 мг, 1.2 ммоль; для 45d-g, 654 мг, 2.5 ммоль) и DMPU (для 45а-с, 241 мкл, 2.0 ммоль, для 45d-g, 482 мкл, 4.0 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов.

В случае **45а-с, g** смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл) и пиридином (320 мкл, 4.0 ммоль), затем интенсивно перемешивали при 80 °C в течение 1.5 часов и охлаждали до комнатной температуры. При обработке прибавляли воду (5 мл) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

В случае **45d-f** растворитель упаривали в вакууме до половины объёма, затем прибавляли ДМФА (0.5 мл, 6.5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 1.5 часов. Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл) и пиридином (320 мкл, 4.0 ммоль), после чего интенсивно перемешивали при 80 °C в течение 1.5 часов и вновь охлаждали до комнатной температуры. При обработке прибавляли воду (5 мл) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



1-(1-Адамантил)-2,2-дифторэтанон (45а) [979]. Процедура **VIIIb**. Выход 184 мг (86%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 30:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.66–1.81 (м, 6Н), 1.87–1.97 (м, 6Н), 2.01–2.11 (м, 3Н), 5.97 (т, *J* =

53.3, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 27.6, 36.4, 37.2, 45.3, 109.3 (т, *J* = 252.9), 201.9 (т, *J* = 21.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -125.6 (д, *J* = 53.3, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₆F₂ONa (M+Na) 237.1061, найдено: 237.1067.



¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –125.7 (д, J = 53.3, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₆F₂ONa (М+Na) 261.1061, найдено: 261.1068.

Рh F 1,1-Дифтор-3,3-диметил-4-фенилбутан-2-он (45с). Процедура VIIIb. Выход 153 мг (72%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 30/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.29 (c, 6H), 2.96 (c, 2H), 5.89 (т, J = 53.2, 1H), 7.12 (дд, J = 7.6, 1.6, 2H), 7.24-7.35 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 23.4, 45.1, 47.4, 109.5 (т, J = 253.3), 126.9, 128.4, 130.5, 136.6, 202.5 (т, J = 21.8).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –126.2 (д, *J* = 53.2, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O (М+Na) 235.0905, найдено: 235.0914.

2,2-Дифтор-1-(нафтален-1-ил)этан-1-он (45е) [980]. Процедура **VIIIb**. Выход 155 мг (75%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0.32 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 6.49 (тм, *J* = 53.8, 1H), 7.55–7.72 (м, 2H), 7.68–7.78 (м, 1H), 7.96 (д, *J* = 8.2, 1H), 8.15 (д, *J* = 8.2, 1H), 8.23 (д, *J* = 7.3, 1H), 8.93 (д, *J* = 8.5, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 110.9 (т, *J* = 254.4), 124.5, 125.5, 127.1, 128.2, 128.9, 129.2, 131.1, 131.2 (т, *J* = 4.1), 134.1, 135.6, 189.7 (т, *J* = 24.0)

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –121.2 (д, *J* = 53.8, 2F).

Г F Славни страни и слови странии и слови странии и слови странии и слови с ст

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 6.18 (т, *J* = 53.7, 1H), 7.23 (дд, *J* = 4.9, 4.0, 1H), 7.84 (дд, *J* = 4.9, 1.0, 1H), 7.99–8.04 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 111.0 (т, *J* = 254.0), 129.0, 135.7 (т,

J = 4.0), 136.9, 137.9 (т, *J* = 2.2), 181.2 (т, *J* = 26.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -122.4 (д, *J* = 53.7, 2F).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.99 (c, 2H), 5.79 (т, J = 53.8, 1H), 7.20–7.26 (м, 2H), 7.28–7.42 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 43.2, 109.9 (т, J = 253.0), 127.7, 129.0, 129.8, 131.4, 196.9 (т, J = 26.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -127.6 (д, J = 53.8, 2F).

3,3-Бис(дифторметил)-2-бензофуран-1(3*H***)-он (44р).** Выход 208 мг (89%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 71–72 °С. R_f 0.36 (Гексан/ЕtOAc, 5/1).

Ме₃SiCF₂Br (609 мг, 3.0 ммоль), Ph₃P (654 мг, 2.5 ммоль) и DMPU (482 мкл, 4.0 ммоль) последовательно прибавляли к раствору фталевого ангидрида (148 мг, 1 ммоль) в MeCN (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и гасили водой (1 мл) и пиридином (320 мкл, 4.0 ммоль). Далее смесь интенсивно перемешивали при 80 °C в течение 1.5 часов и охлаждали до комнатной температуры. При обработке прибавляли воду (5 мл) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 6.20 (тм, *J* = 54.8, 2H), 7.69–7.77 (м, 2H), 7.78–7.85 (м, 1H), 7.97– 8.02 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 83.2 (квинт, *J* = 24.1), 112.0 (тт, *J* = 250.6, 3.6), 124.4, 126.7, 127.1, 131.9, 135.2, 139.3, 167.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –131.3 (ддм, *J* = 296.7, 54.8, 2F), –132.5 (дм, *J* = 296.7, 54.8, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₆F₄O₂Na (M+Na) 257.0196, найдено: 257.0197.

Эксперимент к разделу 3.2.2.4. Реакции с нитроалкенами

Соединения **46а-к,то** [982], **461** [983], **46q** [984], **46r** [985], **46s** [986] были приготовлены согласно литературным методикам.

NO₂ **2-[(***E***)-2-Нитровинил]фуран (46р) [987]** Раствор MeONa [полученный растворением натрия (0.96 г, 41.0 ммоль) в метаноле (10 мл)] прибавляли к смеси нитрометана (2.14 мл, 39 ммоль) и 2-фуральдегида (3.45 мл, 41.0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °С, после чего прибавляли воду (5 мл), а затем холодный раствор соляной кислоты (приготовленной из 15 мл концентрированной HCl и 25 мл воды). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении. После дальнейшей перекристаллизации остатка из метанола было получено 2.0 г (37%) нитроалкена **1b.** T. пл. 72–73 °С.

Синтез C₆F₅MgBr. Бромпентафторбензол (6.2 мл, 50 ммоль) по каплям прибавляли к суспензии магниевых стружек (1.28 г, 52.5 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживалось умеренное кипение. После завершения прибавления смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Концентрацию реагента Гриньяра определяли с помощью ¹⁹F ЯМР спектроскопии с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта, в результате чего было получено значение 1.92 М.

Общая процедура реакций нитроалкенов с C₆F₅MgBr. Получение соединений 47.

Процедура IXа. Диэтиловый эфир (1 мл) и TMSCl (152 мкл, 1.2 ммоль) помещали в сосуд Шлёнка, после чего охлаждали до -78 °C и по каплям прибавляли раствор C₆F₅MgBr (1.3 ммоль). Далее реакции позволяли отогреться до комнатной температуры в течение 1 часа, после чего дополнительно перемешивали в течение ещё 1 часа. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (86 мкл, 1.5 ммоль), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали эфиром (3 × 5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

Процедура IXb. К нитроалкену (1.0 ммоль) в сосуде Шлёнка прибавляли ТГФ (2 мл), после чего сосуд охлаждали до -78 °C и по каплям прибавляли C₆F₅MgBr (1.3 ммоль). Далее реакции позволяли отогреться до комнатной температуры в течение 1 часа, после чего дополнительно перемешивали в течение ещё 18 часов (контроль по TCX). Реакционную смесь гасили водным раствором соляной кислоты (5.2 мл, 0.5М), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали эфиром (3×5 мл). Объединённый орагнический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

С₆F₅ 1,2,3,4,5-Пентафтор-6-(2-нитро-1-фенилэтил)бензол (47а). Процедура IXа. Ph NO2 Масло, выход 266 мг (84%). R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 20:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 5.07–5.37 (м, Н), 5.22 (дд, 2 Н, *J* = 46.7, 13.3), 7.25–7.44 (м, 5 Н). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 39.2, 76.3 (т, *J* = 4.3), 113.3 (м), 127.4 (т, *J* = 1.5), 128.6, 129.5, 136.1, 137.7 (дм, *J* = 241.3), 140.9 (дм, *J* = 240.7), 145.1 (дм, *J* = 251.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –161.4 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 7.4),–154.8 (т, F, *J* = 21.2), –145.5 (дд, *J* = 21.2, 7.4). С₁₄H₈F₅NO₂ (317.21): рассчитано С 53.01, Н 2.54, N 4.42; найдено: С 53.11, Н 2.47, N 4.29.

С₆F₅ NO₂ 2-[2-Нитро-1-(перфторфенил)этил]фуран (47b). Процедура IXа. Масло, выход 255 мг (83%). R_f 0.21 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 5.04 (дд, 1H, J = 13.7, 8.7) 5.15 (дд, 1H, J = 13.7, 6.8), 5.41 (дд, 1H, J = 8.7, 6.8), 6.21 (д, 1H, J = 2.8), 6.35 (дд, 1H, J = 2.8, 1.7), 7.38 (c, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.1, 74.7 (т, J = 3.5), 107.9, 110.7 (м), 110.8, 137.7 (дм, J = 250.0), 141.2 (дм, J = 252.2), 143.0, 145.2 (дм, J = 250.0), 148.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -161.4 (ддд, 2F, J = 20.7, 20.3, 5.7), -154.0 (т, 1F, J = 20.7), -142.1 (дд, 2F, J = 20.3, 5.7).

С₁₂Н₆F₅NO₃ (307.17): рассчитано С 46.92, Н 1.97, N 4.56; найдено: С 46.84, Н 1.98, N 4.47.

2-[2-Нитро-1-(перфторфенил)этил]тиофен (47с). Процедура IXа.

Масло, Выход 284 мг, 88%. Rf 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 5.11 (дд, 1Н, J = 13.6, 7.9), 5.19 (дд, 1 Н, J = 13.6, 8.6), 5.57 (дд, 1H, J = 8.6, 7.9), 6.92–7.07 (м, 2Н), 7.28 (дд, 1Н, J = 4.9, 0.7, 1Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 34.5, 76.8 (т, J = 4.3), 112.9 (м), 126.0, 126.3, 127.4, 137.9 (дм, J = 242.0), 138.0, 141.3 (дм, J = 243.1), 145.2 (дм, J = 248.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –161.1 (ддд, 2F, J = 21.0, 20.7, 5.7), – 154.1 (т, 1F, J = 20.7), –142.2 (дд, 2F, J = 21.0, 5.7).

С₁₂Н₆F₅NO₂S (323.24): рассчитано С 44.59, Н 1.87, N 4.33; найдено: С 44.64, Н 1.86, N 4.23.



1-[1-(4-Хлорфенил)-2-нитроэтил]-2,3,4,5,6-пентафторбензол (47с). Процедура IXa

Масло, выход 306 мг (87%). R_f 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 5.08–5.22 (м, 2H), 5.29 (дд, 1H, *J* = 8.0, 7.9), 7.26 (д, 2H, *J* = 7.4), 7.35 (д, 2H, *J* = 7.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 38.6, 76.1 (т, *J* = 4.3), 112.9 (м), 128.8 (т, *J* = 1.6), 129.7, 134.6, 134.7, 138.0 (дм, *J* = 254.9), 141.0 (дм, *J* = 255.8), 145.2 (дм, *J* = 249.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –161.1 (дт, 2F, *J* = 20.9, 6.2), –154.2 (т, 1F, *J* = 20.9), –142.4 (дд, 2F, *J* = 20.9, 6.2).

С₁₄H₇ClF₅NO₂ (351.66): рассчитано С 47.82, Н 2.01, N 3.98; найдено: С 47.71, Н 1.94, N 3.92.



NO₂ 1,2,3,4,5-Пентафтор-6-[1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтил]бензол (47b). Процедура IXa.

Масло, выход 313 мг (90%). R_f 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.80 (c, 3H), 5.08 (дд, 1H, *J* = 12.4, 6.5), 5.13–5.30 (м, 2H), 6.89 (д, 2H, *J* = 8.5), 7.24 (д, 2H, *J* = 8.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 38.6, 55.3, 76.5 (т, *J* = 4.3), 113.6 (м), 114.8, 128.0, 128.6, 137.9 (дм, *J* = 254.0), 140.7 (дм, *J* = 254.6), 145.1 (дм, *J* = 247.0), 159.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –161.4 (ддд, 2F, *J* = 21.2, 20.8, 6.2), –155.0 (т, 1F, *J* = 20.8), –142.6 (дд, 2F, *J* = 21.2, 6.2).

С₁₅Н₁₀F₅NO₃ (347.24): рассчитано С 51.88, Н 2.90, N 4.03; найдено: С 51.87, Н 2.76, N 3.89.

С₆F₅ (*E*)-1,2,3,4,5-Пентафтор-6-(1-нитро-4-фенилбут-3-ен-2-ил)бензол (47q). Ph NO₂ Процедура IXa.

Выход 257 мг, 75%. Т. пл. 99–101 °С. R_f 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.78–4.95 (м, 3H, 6.28 (дд, 1H, J = 16.0, 6.4), 6.67 (д, 1H, J = 16.0), 7.27–7.39 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 37.8, 76.7, 112.3 (м), 122.2, 126.7, 128.7, 128.8, 135.5, 135.6, 138.0 (дм, J = 249.8), 144.5 (дм, J = 262.2), 145.1 (дм, J = 247.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –161.3 (ддд, 2F, J = 21.0, 20.7, 6.2), –154.6 (т, 1F, J = 20.7), –142.6 (дд, 2F, J = 21.0, 6.2).

С₁₆Н₁₀F₅NO₂ (343.25): рассчитано С 55.99, Н 2.94, N 4.08; найдено: С 55.84, Н 2.90, N 4.01.

С₆F₅ NO₂ 1,2,3,4,5-Пентафтор-6-(3-метил-1-нитробутан-2-ил)бензол (47r). Процедура IXb. Масло, выход 215 мг (76%). Rf 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.86 (д, 3H, J = 6.6), 1.10 (д, 3H, J = 6.6), 2.02–2.20 (м, 1H), 3.99 (дт, 1H, J = 8.2, 8.2), 4.82 (д, 2H, J = 7.9). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.6, 20.7, 30.0, 41.6, 76.2 (т, J = 3.5), 112.8 (тм, J = 16.2), 137.7 (дм, J = 254.0), 140.5 (дм, J = 253.0), 145.4 (дм, J = 247.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –162.2 (dt, 2F, J = 21.2, 6.4) –155.4 (т, 1F, J = 21.2), –141.8 (дд, 2F, J = 21.2, 6.3).

C₁₁H₁₀F₅NO₂ (283.19): рассчитано С 46.65, Н 3.56, N 4.95; найдено: С 46.54, Н 3.56, N 4.97.

С₆F₅ 1-(3,3-Диметил-1-нитробутан-2-ил)-2,3,4,5,6-пентафторбензол (47s). ∧ NO₂ Процедура IXb.

Масло, выход 232 мг (78%). R_f 0.31 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.03 (c, 9H), 3.89 (дд, 1H, *J* = 10.9, 4.8), 4.82 (дд, 1H, *J* = 13.3, 4.8 Hz), 5.00 (дд, 1H, *J* = 13.3, 10.9 Hz). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 27.9 (д, *J* = 2.9), 35.2, 44.8 (дд, *J* = 1.5, 1.4), 74.5 (д, *J* = 8.1). ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ : –162.3 (ддд, 1F, *J* = 21.8, 21.5, 7.1), – 162.0 (ддд, 1F, *J* = 21.5, 21.4, 7.4), –155.1 (т, 1F, *J* = 20.8), –139.0 (д, 2F, *J* = 21.8), –138.3 (дм, 2F, *J* = 21.5).

C₁₂H₁₂F₅NO₂ (297.22): рассчитано С 48.49, Н 4.07, N 4.71; найдено: С 48.29, Н 3.82, N 4.54.

Общая процедура Х. Дифторметилирование нитроалкенов. К раствору нитроалкена 46 (1.0 ммоль) в MeCN (1.0 мл) при 0 °C (ледяная баня) последовательно прибавляли Me₃SiCF₂Br (305 мг, 1.5 ммоль), Ph₃P (314 мг, 1.2 ммоль) и DMPU (241 мкл, 2.0 ммоль). Полученную суспензию отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 часа (для 46ае,g-о) или 2 часов (для 46f), в результате чего наблюдали быструю гомогенизацию реакционной смеси. Итоговый раствор охлаждали до -20 °C, прибавляли TMSCl (25 мкл, 0.2 ммоль) и MeOH (200 мкл, 5.0 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, отогревали до комнатной температуры и гасили водой (1 мл) и пиридином (96 мкл, 1.2 ммоль). Эмульсию интенсивно перемешивали при 80 °C в течение 1.5 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Ph

(**1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (49а).** Процедура **X**. Выход 183 мг (91%). Жёлтое масло. R_f 0,22 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 4.03 (ддддд, 1Н, J = 20.3, 11.7, 8.8, 5.9, 3.0), 4.80 (дд, 1Н, J = 13.6, 8.8), 4.96 (дд, 1Н, J = 13.6, 5.9), 6.03 (тд, 1Н, J = 55.3, 3.0), 7.27–7.33 (м, 2Н), 7.37–7.45 (м, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 48.0 (т, J = 20.6), 73.7 (дд, J = 5.9, 3.9), 115.8 (т, J = 246.3), 128.7, 129.2, 129.4, 132.1 (дд, J = 5.8, 1.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –125.2 (ддд, 1F, J = 282.1, 55.3, 20.3), –118.6 (ддд, 1F, J = 282.1, 55.3, 11.7).

Рассчитано для C₉H₉F₂NO₂ (201.17): С 53.73, Н 4.51, N 6.96; найдено: С 53.61, Н 4.68, N 6.87.



 1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)-4-метоксибензол
 (49b).

 Процедура X. Выход 199 мг (86%). Жёлтое масло. R_f 0,27
 (Гексан/ЕtOAc, 5:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.80 (c, 3H), 3.96 (ддддд, 1H, J = 19.9, 11.1, 8.5, 5.7, 2.7), 4.74 (дд, 1H, J = 13.5, 8.5), 4.91 (дд, J = 13.5, 5.7), 5.98 (тд, 1H, J = 55.6, 2.7), 6.90 (д, 2H, J = 8.7), 7.21 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 47.2 (т, J = 20.6), 55.4, 74.0 (дд, J = 5.7, 3.3), 114.8, 115.9 (т, J = 246.2), 123.9 (дд, J = 6.2, 1.7), 129.9, 160.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : – 125.4 (ддд, 1F, J = 281.5, 55.6, 19.9), –118.6 (ддд, 1F, J = 281.5, 55.6, 11.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₁F₂NO₃ (М+Na) 254.0599, найдено 254. 0602.

NO₂
 1-Хлор-4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (49с). Процедура Х.
 Выход 217 мг (92%). Бесцветное масло. R_f 0,26 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 4.01 (ддддд, 1Н, J = 17.9, 12.0, 8.9, 5.8, 2.9), 4.75 (дд, 1Н, J = 13.7, 8.9), 4.93 (дд, 1Н, J = 13.7, 5.8), 6.01 (тд, 1Н, J = 55.4, 2.9), 7.24 (д, 2Н, J = 8.5), 7.38 (д, 2Н, J = 8.5) ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 47.3 (т, J = 20.3), 73.6 (дд, J = 6.0, 3.4), 115.4 (т, J = 246.5), 129.7, 130.1, 130.5 (дд, J = 5.7, 1.2), 135.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –125.0 (ддд, 1F, J = 283.3, 55.4, 17.9), –119.0 (ддд, 1F, J = 283.3, 55.4, 12.0).

Рассчитано для C₉H₈ClF₂NO₂ (235.62): C 45.88, H 3.42, N 5.94. Найдено: C 45.86, H 3.54, N 5.89.



1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)-4-фторбензол (49d). Процедура **X**. Выход 210 мг (96%). Бесцветное масло. R_f 0,28 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 4.02 (ддддд, 1H, J = 17.9, 11.9, 8.9, 5.8, 3.0), 4.75 (дд, 1H, J = 13.7, 8.9), 4.94 (дд, 1H, J = 13.7, 5.8), 6.00 (тд, 1H, J = 55.4, 3.0), 7.04-7.14 (м, 2H), 7.24-7.34 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 47.2 (т, J = 20.5), 73.7 (дд, J = 6.0, 3.6), 115.5 (т, J = 246.0), 116.4 (д, J = 21.5), 127.9 (м), 130.6 (д, J = 8.4), 163.1 (д, J = 247.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -125.1 (ддд, 1F, J = 282.8, 55.5, 17.9), -119.2 (ддд, 1F, J = 282.8, 55.4, 11.9), -113.2 (м, 1F). Рассчитано для C₉H₈F₃NO₂ (219.16): C 49.32, H 3.68, N 6.39. Найдено: C 49.47, H 3.75, N 6.47.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.00–4.19 (м, 1H), 4.80 (дд, 1H, J = 14.0, 9.0), 4.98 (дд, 1H, J = 14.0, 5.7), 6.06 (тд, 1H, J = 55.1, 2.9), 7.45 (д, 2H, J = 8.2), 7.70 (д, 1H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 47.8 (т, J = 21.0), 73.2 (дд, J = 5.8, 3.8), 113.4, 114.8 (т, J = 246.7), 118.0, 129.7, 133.0, 137.1 (дд, J = 5.1, 1.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –124.2 (ддд, 1F, J = 285.0, 55.1, 17.7), – 119.6 (ддд, 1F, J = 285.0, 55.1, 13.0).

Рассчитано для C₁₀H₈F₂N₂O₂ (226.18): С 53.10, Н 3.57, N 12.39. Найдено: С 53.14, Н 3.75, N

12.28.



NO₂

CI

 Метил
 4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензоат
 (49f).

 Процедура
 Х. Выход 212 мг (82%). Бесцветное масло. R_f 0,28
 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.91 (c, 3H), 3.99-4.17 (м, 1H), 4.80 (дд, 1H, J = 13.8, 8.7), 4.97 (дд, 1H, J = 13.9, 5.8), 6.04 (дд, 1H, J = 55.3, 3.0), 7.38 (д, 2H, J = 8.3), 8.05 (д, 1H, J = 8.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 47.7 (т, J = 20.8), 52.3, 73.3 (дд, J = 5.3, 3.9), 115.3 (т, J = 246.4), 128.8, 130.4, 131.0, 136.9 (дд, J = 5.2, 1.7), 166.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -124.6 (ддд, 1F, J = 283.6, 55.3, 18.5), -119.2 (ддд, 1F, J = 283.6, 55.3, 12.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₁F₂NO₄Na (M+Na): 282.0548, найдено: 282.0547.

1,3-Дихлор-2-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (49g). Процедура **X**. Выход 251 мг (93%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 35–36 °С. R_f 0.32 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 5.04 (дд, 1H, *J* = 12.6, 5.5), 5.10 (дд, 1H, *J* = 12.6, 4.3), 5.14–5.30 (м, 1H), 6.43 (ддд, 1H, *J* = 56.9, 55.9, 6.8), 7.24–7.29 (м, 1H), 7.38 (д, 1H, *J* = 7.4), 7.32–7.48 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 44.7 (т, *J* = 25.2), 72.8 (дд, *J* = 6.9, 1.9), 114.3 (т, *J* = 245.6), 129.1 (д, *J* = 7.2), 129.5 130.0, 130.8, 134.3, 138.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –116.3 (ддд, 1F, *J* = 289.8, 55.9, 11.6), –119.0 (ддд, 1F, *J* = 289.8, 56.9, 12.3).

Рассчитано для C₉H₇Cl₂F₂NO₂ (270.06): С 40.03, Н 2.61, N 5.19. Найдено: С 40.01, Н 2.61, N 5.27.



1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)нафталин (49h). Процедура **X**. Выход 218 мг (87%). Жёлтое масло. R_f 0,26 (Гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 4.86–5.17 (м, 3H), 6.16 (тд, 1H, J = 55.2, 2.8), 7.44-7.69 (м, 4H), 7.86-7.97 (м, 2H), 8.13 (д, 1H, J = 8.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 42.0 (т, J = 20.7), 73.5 (дд, J = 5.9, 3.7), 115.8 (т, J = 246.5), 122.0, 125.4, 126.4, 127.5, 128.2 (дд, J = 6.0, 1.1), 129.5, 129.7, 131.6, 134.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –124.0 (ддд, 1F, J = 281.4, 55.2, 16.3), –117.5 (ддд, 1F, J = 281.4, 55.2, 8.9).

Рассчитано для C₁₃H₁₁F₂NO₂ (251.23): C 62.15, H 4.41, N 5.58. Найдено: C 62.27, H 4.50, N 5.57.



 1-(1,1-Дифтор-3-нитропентан-2-ил)-4-метоксибензол
 (49i).

 Процедура Х. Смесь изомеров 1.3 : 1.Выход 183 мг (91%).
 Жёлтое масло. Rf 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹H SMP (300 MHz, CDCl₃), δ : 0.87 (T, J = 7.4) и 1.03 (T, J = 7.3) (3H), 1.47–1.82 (M) и 2.00–2.22 (M) (2H), 3.48-3.74 (M, 2H), 3.77 (c) и 3.80 (c) (3H), 4.83–4.99 (M, 2H), 5.93 (Tд, J = 55.6, 3.0) и 6.04 (Tд, J = 54.0, 2.8) (1H), 6.87 (д, J = 8.7) и 6.92 (д, J = 8.7) (2H), 7.16 (д, 2H, J = 8.7) ¹³C{¹H} SMP (75 MHz, CDCl₃), δ : 9.7, 10.3, 25.5 (д, J = 2.5), 25.8, 51.8 (T, J = 20.6), 51.9 (T, J = 20.3), 55.2, 55.3, 88.3 (дд, J = 3.9, 2.1), 90.4 (д, J = 5.1), 114.5, 114.8, 115.6 (T, J = 245.6), 116.1 (T, J = 246.2), 123.5 (T, J = 20.5), 25.5 (T, J = 245.6), 25.5 (T, J = 246.2), 25.5 (T, J = 245.5), 25.5 (

3.3), 124.2 (дд, J = 5.4, 2.3), 130.1, 130.6, 159.97, 159.02. ¹⁹F ЯМР (282 МНz, CDCl₃), δ: -114.5 (ддд, 1F, J = 283.7, 54.0, 15.5), -120.7 (ддд, 1F, J = 286.5, 55.6, 16.2), -123.5 (ддд, J = 286.5, 55.6, 13.2), -124.1 (ддд, J = 283.7, 54.0, 16.0).

Рассчитано для C₁₂H₁₅F₂NO₃Na (M+Na) 282.0912, найдено: 282.0914.



1-Хлор-4-(1,1-дифтор-3-нитропентан-2-ил)бензол (49ј). Процедура **Х**. Смесь изомеров 1.9 : 1. Выход 224 мг (85%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 64–65 °С. R_f 0,33 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.87 (т, J = 7.3) and 1.03 (т, J = 7.3) (3H), 1.45–1.61 (м) и 1.65–1.82 (м) и 1.99–2.24 (м) (2H), 3.52–3.81 (м, 1H), 4.84–4.99 (м, 1H), 5.93 (тд, J = 55.3, 2.9) и 6.06 (тд, J = 55.4, 2.7) (1H), 7.19 (д, 2H, J = 8.4), 7.29–7.41 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 9.7, 10.2, 25.5 (д, J = 2.2), 25.8, 51.9 (т, J = 20.7), 51.9 (т, J = 20.6), 87.9 (дд, J = 3.8, 2.5), 90.0 (д, J = 5.3), 115.0 (т, J = 245.8), 115.5 (т, J = 246.4), 129.3, 129.6, 130.1 (т, J = 3.0), 130.4, 130.7 (дд, J = 4.9, 2.4), 130.9, 135.08, 135.12. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –116.6 (ддд, 1F, J = 285.4, 55.4, 17.6), –121.4 (ддд, 1F, J = 288.4, 55.3, 17.6), –123.0 (ддд, 1F, J = 288.4, 55.3, 12.4), –123.5 (ддд, 1F, J = 285.4, 55.4, 14.3).

Рассчитано для C₁₁H₁₂ClF₂NO₂ (263.67): С 50.11, Н 4.59, N, 5.31. Найдено: С 49.94, Н 4.69, N 5.31.



Метил 6,6-дифтор-5-(4-метоксифенил)-4-нитрогексаноат (49k). Процедура **X**. Смесь изомеров 1.2 : 1. Выход 263 мг (83%). Жёлтое масло. R_f 0,25 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.82–2.03 (м) и 2.17–2.54 (м) (4H), 3.44–3.84 (м, 1H), 3.63 (с), 3.69 (с), 3.76 (с), 3.80 (с) (6H), 5.05–5.17 (м, 2H), 5.91 (тд, J = 55.6, 2.9) и 6.08 (тд, J = 55.6, 2.9) (1H), 6.85 (д, J = 8.7) и 6.92 (д, J = 8.7) (2H), 7.14 (д, 2H, J = 8.7) и 7.18 (д, J = 8.7) (2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 27.1 (д, J = 2.6), 27.3, 29.3, 30.0, 51.8 (дд, J = 13.7, 7.0), 52.1 (дд, J = 19.3, 8.9), 55.2, 55.3, 85.7 (м), 87.7 (д, J = 4.1), 115.5 (т, J = 245.9), 116.0 (т, J = 246.4), 123.0 (т, J = 3.3), 123.8 (дд, J = 5.1, 2.8), 130.1, 130.7, 160.1 (д, J = 5.1), 172.0 (д, J = 6.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –115.2 (ддд, 1F, J = 283.7, 55.6, 15.5), –120.4 (ддд, 1F, J = 286.5, 55.6, 16.2), –123.2 (ддд, 1F, J = 286.5, 55.6, 13.2), –124.2 (ддд, 1F, J = 283.7, 55.6, 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₇F₂NO₅Na (M+Na) 340.0967, найдено: 340.0958.



Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)-2-нитробутаноат (491). Процедура **X**. Смесь изомеров 1 : 1. Выход 214 мг (74%). Жёлтое масло. R_f 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 6:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.59 (c), 3.79 (c), 3.80 (c), 3.90 (c) (6H), 4.06–4.27 (м, 1H), 5.59 (д, 1H, J = 8.9) и 5.63 (д, 1H, J = 10.2) (1H), 6.18 (тд, J = 56.0, 1.3) и 6.19 (тд, J = 55.8, 1.7) (1H), 6.87 (д, 2H, J = 1.5) и 6.90 (д,2H, J = 1.5) (2H), 7.21 (д, J = 8.7) и 7.23 (д, J = 8.7) (2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 49.3 (т, J = 18.5), 49.8 (т, J = 18.1), 53.7, 54.1, 55.3, 86.9 (т, J = 3.6), 87.4 (т, J = 3.5), 111.6, 111.7, 114.59, 114.61, 114.9, 114.96, 115.04, 118.1, 118.2, 121.7 (т, J = 3.1), 122.1 (т,

J = 2.9), 130.5, 130.8, 160.3, 162.8, 163.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -120.6 (ддд, 1F, *J* = 287.5, 56.0, 17.2), -121.1 (ддд, 1F, *J* = 287.5, 55.8, 16.9), -121.5 (ддд, 1F, *J* = 288.2, 56.0, 11.2), -123.4 (ддд, 1F, *J* = 287.6, 55.8, 11.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₃F₂NO₅Na (M+Na) 312.0654, найдено: 312.0642.

NO₂ 2-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)тиофен (49m). Процедура X. Выход 149 мг (72%). Бледно-жёлтое масло. R_f 0,27 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.36 (ддддд, 1H, J = 19.4, 11.1, 8.5, 5.7, 2.8), 4.74 (дд, 1H, J = 13.7, 8.5), 4.94 (дд, 1H, J = 13.7, 5.7), 6.07 (тд, 1H, J = 55.4, 2.8), 7.12–6.98 (м, 2H), 7.34 (дд, 1H, J = 4.9, 1.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 43.4 (дд, J = 22.6, 21.3), 74.3 (дд, J = 4.5, 3.2), 115.0 (т, J = 247.0), 126.7, 127.5, 128.0, 133.1 (д, J = 6.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –118.6 (ддд, 1F, J = 281.3, 55.4, 11.1), –124.2 (ддд, 1F, J = 281.3, 55.4, 19.4)

Рассчитано для C₇H₇F₂NO₂S (207.20): С 40.58, Н 3.41, N 6.76. Найдено: С 40.61, Н 3.47, N 6.69.

NO2 [4,4-Дифтор-3-(нитрометил)бутил]бензол (49n). Процедура X. Выход 186 мг (81%). Бесцветное масло. R_f 0,27 (Гексан/ЕtOAc, 12:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.71–1.85 (м, 1H), 1.94–2.07 (м, 1H), 2.69–2,84 (м, 2H), 4.44 (дд, 1H, J = 13.7, 6.0), 4.62 (дд, 1H, J = 13.7, 6.3), 5.96 (тд, 1H, J = 55.7, 3.4), 7.17–7.37 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 27.6 (дд, J = 4.6, 3.5), 32.6, 40.9 (т, J = 19.8), 73.2 (т, J = 5.3), 116.0 (т, J = 243.7), 126.6, 128.3, 128.8, 140.0 ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –125.8 (ддд, 1F, J = 285.0, 55.7, 17.1), –123.3 (ддд, 1F, J = 285.0, 55.7, 12.6)

Рассчитано для C₁₁H₁₃F₂NO₂ (229.22): С 57.64, Н 5.72, N 6.11. Найдено: С 57.54, Н 5.64, N 6.07.



(**1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)циклогексан (490).** Процедура **X**. Выход 167 мг (81%). Бесцветное масло. R_f 0.49 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.99–1.33 (м, 5H), 1.55–1.84 (м, 6H), 2.61–2.79 (м, 1H), 4.44 (дд, 1H, *J* = 13.9, 5.9), 4.61 (дд, 1H, *J* = 13.9, 6.4), 5.99 (тд, 1H, *J* = 55.4, 3.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 26.0, 26.2, 30.0, 30.1, 36.5 (дд, *J* = 5.2, 1.7), 46.5 (т, *J* = 18.4), 71.5 (т, *J* = 5.3), 116.1 (т, *J* = 243.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –124.8 (ддд, 1F, *J* = 286.2, 55.4, 22.6), –119.8 (ддд, 1F, *J* = 286.2, 55.4, 11.4).

Рассчитано для C₉H₁₅F₂NO₂ (207.22): С 52.17, Н 7.30, N 6.76. Найдено: С 51.94, Н 7.52, N 6.62.

- *трет*-Бутил (3,3-дифтор-2-фенилпропил)карбамат (50). К раствору 49а (73 мг, 0.36 ммоль) в МеОН (2 мл) прибавляли палладий на угле (20 мг, 10% палладиевого содержимого) и АсОН (31 мкл, 0.54 ммоль).

Реакционный сосуд заполняли водородом и подключали к шару с водородом при атмосферном давлении, после чего интенсивно перемешивали суспензию в течение 24 часов. Полученную реакционную массу фильтровали через слой целитов и концентрировали при пониженном давлнеии. Остаток растворяли в EtOAc (5 мл), промывали насыщенным водным раствором

NaHCO₃ (3×5 мл) и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×5 мл). К объединённой органической фазе без дополнительной очистки прибавляли Boc₂O (87 мг, 0.4 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход 68 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 61-62. R_f 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.42 (c, 9H), 3.23–3.38 (м, 1H), 3.38–3.53 (м, 1H), 3.69–3.82 (м, 1H), 4.58 (уш c, 1H), 5.96 (тд, 1H, J = 55.9, 3.4), 7.23–7.31 (м, 2H), 7.31–7.41 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 28.4, 40.0 (т, J = 4.7), 49.8 (т, J = 19.3), 79.7, 117.1 (т, J = 244.4), 128.1, 129.0, 134.8 (т, J = 4.9), 155.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –119.3 (ддд, 1F, J = 282.4, 55.9, 15.1), –123.6 (ддд, 1F, J = 282.4, 55.9, 15.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₉F₂NO₂Na (M+Na) 294.1276, найдено: 294.1267.

Эксперимент к разделу 3.2.3.1. Нуклеофильное бромдифторметилирование альдегидов.

Оптимизационные исследования. При проведении оптимизационных исследований (таб. 35, стр. 167) реакционную смесь анализировали с помощью ¹⁹F ЯМР спектроскопии в недейтерированных растворителях. В качестве внутреннего стандарта использовали PhCF₃. Сигналы интермедиатов:



Соединение **52а-Si**; ¹⁹F ЯМР (282 МГц, пропионитрил), δ: –59.7 (дд, 1F, *J* = 161.1, 8.5), –56.2 (дд, 1F, *J* = 161.1, 6.4).

Соединение **52b-Si**; ¹⁹F ЯМР (282 МГц, пропионитрил), δ : –59.8 (дд, 1F, J = 161.1, 10.6), –56.3 (дд, 1F, J = 161.1, 6.3),

52a-Si, R = H 52b-Si, R = MeO

Общая процедура XIa. Бромдифторметилирование альдегидов. Бромид лития (22 мг, 0.25 ммоль для **52a-h,j-k**; 131 мг, 1.5 ммоль для **52i,l**) сушили с помощью строительного фена (ок. 300 °C) в вакууме масляного насоса в течение 3 минут, далее колбу охлаждали до комнатной температуры и заполняли аргоном. Далее последовательно прибавляли пропионитрил (1 мл), Bu4NBr (177 мг, 0.55 ммоль для **52a-h,j-k**; 483 мг, 1.5 ммоль для **52i,l**), альдегид (1 ммоль) и Me₃SiCF₂Br (305 мг, 1.5 ммоль) и нагревали реакционую смесь до кипения с низкой интенсивностью (2 часа для **52d,e**; 5 часов для **52a-c,f-h,j-k**; 10 часов для **52i,l**). Затем тёмно-коричневую смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли трифторуксусную кислоту (154 мкл, 2 ммоль для **52a-h,j-k**; 308 мкл, 4 ммоль для **52i,l**) и KHF₂ (78 мг, 1 ммоль для **52a-h,j-k**; 156 мг, 2 ммоль для **52i,l**) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. При обработке по каплям прибавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ (1 мл) и воду (5 мл) и экстрагировали смесь метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в небольшом количестве смеси гексан/ЕtOAc (2/1), пропускали через

тонкий слой (1 см) силикагеля и промывали 5 мл смеси гексан/EtOAc (2/1). Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



2-Бром-2,2-дифтор-1-фенилэтанол (52а). Процедура **XIa**. Выход 114 мг (96%). Бесцветное масло. Т. кип. 98–102 °С (темп. бани)/0.55 мм. рт. ст.. Хроматография: гексан/EtOAc 10 : $1 \rightarrow 5$: 1. R_f 0.16 (гексан/EtOAc 10 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.87 (д, 1H, *J* = 3.8), 5.03 (ддд, 1H, *J* = 10.2, 7.3, 3.8), 7.38–7.47 (м, 3H), 7.48–7.55 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 78.7 (т, *J* = 24.9), 124.2 (дд, *J* = 311.8, 310.2), 128.0 (т, *J* = 1.2), 128.6, 129.6, 134.4 (д, *J* = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –60.0 (дд, 1F, *J* = 162.1, 10.2), –56.6 (дд, 1F, *J* = 162.1, 7.3).

Рассчитано для C₈H₇BrF₂O (237.04): C, 40.54; H, 2.98. Найдено: C, 40.39; H, 3.06.



2-Бром-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этанол (52с). Процедура **XIа**. Выход 123 мг (92%). Белые кристаллы. Т. пл. 35–36 °С. Хроматография: гексан/ЕtOAc 15 : 1 → 5 : 1. R_f 0.13 (гексан/ЕtOAc 10 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.89 (д, 1Н, *J* = 4.6), 3.84 (с, 3Н), 4.97 (ддд, 1Н, *J* = 10.3, 6.9, 4.6), 6.94 (д, 2Н, *J* = 8.1), 7.42 (д, 2Н, *J* = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 55.2, 78.4 (т, *J* = 24.9), 114.0, 124.5 (дд, *J* = 310.5, 311.9), 126.5 (д, *J* = 1.8), 129.3, 160.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -60.0 (дд, 1F, *J* = 161.1, 10.3), -56.9 (дд, 1F, *J* = 161.1, 6.9).

Рассчитано для C₉H₉BrF₂O₂ (267.07): C, 40.48; H, 3.40. Найдено: C, 40.34; H, 3.39.



2-Бром-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторэтанол (52b). Процедура **XIa**. Выход 129 мг (95%). Бесцветное масло. Т. кип. 90–92 °С (темп. бани)/0.30 мм. рт. ст.. Хроматография: гексан/ЕtOAc 10 : 1 → 5 : 1. R_f 0.35 (гексан/ЕtOAc 5 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.94 (д, 1H, *J* = 3.7), 5.01 (ддд, 1H, *J* = 10.4, 7.2, 3.7); 7.39 (д, 2H, *J* = 8.8), 7.45 (д, 2H, *J* = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 78.0 (т, *J* = 25.6), 123.9 (т, *J* = 310.9, 311.9), 128.8, 129.4, 132.8 (д, *J* = 2.8), 135.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -60.3 (дд, 1F, *J* = 164.3, 10.4), -56.9 (дд, 1F, *J* = 164.3, 7.2).

Рассчитано для C₈H₆BrClF₂O (271.49): C, 35.39; H, 2.23. Найдено: C, 35.48; H, 2.27.



2-Бром-2,2-дифтор-1-(4-нитрофенил)этанол (52d). Процедура **XIa**. Выход 135 мг (96%). Белые кристаллы. Т. пл. 106–108 °С (гексан). Хроматография: гексан/EtOAc 5 : $1 \rightarrow 3$: 1. R_f 0.31 (гексан/EtOAc 3 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-D₆), δ : 5.36 (дд, 1H, *J* = 14.3, 8.7), 7.34 (д, 1H, *J* = 6.6), 7.80 (д, 2H, *J* = 8.8), 8.27 (д, 2H, *J* = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, ДМСО-D₆), δ : 75.4 (т, *J* = 24.9), 123.0, 124.7 (т, *J* = 309.5), 129.4, 143.7 (д, *J* = 2.8), 147.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-D₆), δ : -58.3 (дд, 1F, *J* = 163.2, 8.7), -55.3 (дд, 1F, *J* = 163.2, 6.4).

Рассчитано для C₈H₆BrF₂NO₃ (282.04): C, 34.07; H, 2.14; N, 4.97. Найдено: C, 33.94; H, 2.23; N, 4.97.



Метил 4-(2-бром-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)бензоат (52е). Процедура XIa. Выход 133 мг (90%). Белые кристаллы. Т. пл. 42–44 °С (гексан). Хроматография: гексан/ЕtOAc 5 : 1 \rightarrow 3 : 1. R_f 0.33 (гексан/ЕtOAc 3 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.60 (д, 1H, J = 4.6), 3.84 (c, 3H), 5.02 (ддд, 1H, J = 10.1, 7.4, 4.6), 7.50 (д, 2H, J = 8.2), 7.96 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 52.5, 78.0 (т, J = 25.6), 123.9 (дд, J = 310.1, 311.6), 128.1, 129.6, 130.9, 139.6 (J = 2.0), 167.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -59.9 (дд, 1F, J = 164.3, 10.1), -56.6 (дд, 1F, J = 164.3, 7.4).

Рассчитано для C₁₀H₉BrF₂O₃ (295.08): C, 40.70; H, 3.07. Найдено: C, 40.57; H, 3.01.

Br OH F F

2-Бром-1-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтанол (52f). Процедура **XIa**. Выход 150 мг (95%). Бесцветное масло. Т. кип. 94–99 °С (темп. бани)/0.061мм. рт. ст.. Хроматография: гексан/EtOAc 15 : 1 → 10 : 1. R_f 0.26 (гексан/EtOAc 10 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.95 (д, 1H, *J* = 4.8), 5.66 (ддд, 1H, *J* = 10.8, 6.4, 4.8), 7.28 (тд, 1H, *J* = 7.3, 2.2), 7.41 (т, 1H, *J* = 7.3), 7.61 (д, 1H, *J* = 8.1), 7.71 (д, 1H, *J* = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 76.9 (дд, *J* = 24.1, 27.0), 123.5 (дд, *J* = 313.7, 310.9), 124.4, 127.8, 129.7 (т, *J* = 1.4), 131.0, 133.1, 134.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -59.4 (дд, 1F, *J* = 161.1, 10.8), -56.5 (дд, 1F, *J* = 161.1, 6.4).

Рассчитано для C₈H₆Br₂F₂O (315.94): C, 30.41; H, 1.91. Найдено: C, 30.37; H, 1.97.



2-бром-2,2-дифтор-1-тиен-2-илэтанол (52g). Процедура XIa. Выход 134 мг (91%). Бесцветное масло. Т. кип. 60–65 °С (темп. бани)/0.28 мм. рт. ст.. Хроматография: гексан/EtOAc 10 : 1 → 5 : 1. R_f 0.30 (гексан/EtOAc 5 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.88 (д, 1H, J = 5.1), 5.24–5.33 (м), 7.07 (т, 1H, J = 4.4), 7.23 (д, 1H, J = 4.4), 7.42 (д, 1H, J = 4.4). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 75.4 (т, J = 27.0), 123.4 (т, J = 309.5), 127.0, 127.2, 127.9, 136.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –60.2 (дд, 1F, J = 163.2, 8.5), – 57.6 (дд, 1F, J = 163.2, 6.4).

Рассчитано для C₆H₅BrF₂OS (243.07): C, 29.65; H, 2.07. Найдено: C, 29.56; H, 2.10.



2-Бром-2,2-дифтор-1-(2-нафтил)этанол (52h). Процедура **XIa**. Выход 131 мг (91%). Бесцветное масло. Т. кип. 120–122 °С (темп. бани)/0.036 мм. рт. ст.. Хроматография: гексан/EtOAc 10 : 1 \rightarrow 5 : 1. R_f 0.30 (гексан/EtOAc 5 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.11 (д, 1Н, *J* = 4.6), 5.90 (ддд, 1Н, *J* = 10.8, 6.4, 4.6), 7.50–7.64 (м, 3H), 7.87–7.97 (м, 3H), 8.05 (д, 1H, *J* = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 74.6 (дд, *J* = 26.3, 24.8), 123.1 (т, *J* = 2.0), 124.5 (дд, *J* = 310.9, 313.7), 125.2, 126.0, 126.5, 126.8, 129.1, 130.3, 131.3, 133.7.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –58.3 (дд, 1F, *J* = 162.2, 10.8), –54.7 (дд, 1F, *J* = 162.2, 6.4). Рассчитано для C₁₂H₉BrF₂O (287.10): C, 50.20; H, 3.16. Найдено: C, 50.27; H, 3.19.



2-Бром-2,2-дифтор-1-мезитилэтанол (52і). Процедура **XIa**. Выход 117 мг (84%). Белые кристаллы. Т. пл. 44–46 °С (гексан). Хроматография: гексан/EtOAc 15 : 1 \rightarrow 10 : 1. R_f 0.26 (гексан/EtOAc 10 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.29 (c, 3H), 2.37–2.56 (уш, 6H), 2.78 (д, 1H, J = 4.6), 5.59 (дт, 1H, J = 20.4, 4.4), 6.9 (c, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.9, 21.2 (т, J = 3.2), 77.6 (дд, J = 22.1, 28.2), 125.5 (дд, J = 318.5, 310.7), 127.3, 130.2–131.2 (уш), 138.3, 138.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –56.5 (дд, 1F, J = 159.0, 20.4), –54.6 (дд, 1F, J = 159.0, 4.4).

Рассчитано для C₁₁H₁₃BrF₂O (279.12): C, 47.33; H, 4.69. Найдено: C, 47.33; H, 4.84.



2-Бром-2,2-дифтор-1-{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-

ил}этанол (52j). Процедура XIa. Получен из *N*-тозил-1*H*-индол-3карбальдегида [988]. Выход 200 мг (93%). Белые кристаллы. Т. пл. 103–105 °C (гексан). Хроматография: гексан/ЕtOAc 5 : 1 \rightarrow 3 : 1. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc 3 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.34 (c, 3H), 3.06 (д, 1H, J = 5.1), 5.30 (дт, 1H, J = 8.5, 5.1), 7.19– 7.38 (м, 4H), 7.65 (д, 1H, J = 7.3), 7.74–7.81 (м, 3H), 7.98 (д, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.6, 73.5 (т, J = 26.5), 113.7, 116.7, 120.7, 123.7, 124.2 (т, J = 311.3), 125.3, 126.3, 127.0, 128.7, 130.1, 134.9 (д, J = 8.8), 145.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –59.2 (дд, 1F, J = 163.2, 8.5), –56.9 (дд, 1F, J = 163.2, 8.5).

Рассчитано для C₁₇H₁₄BrF₂NO₃S (430.26): C, 47.46; H, 3.28; N, 3.26. Найдено: C, 47.43; H, 3.27; N, 3.25.



(3E)-1-Бром-1,1-дифтор-3-метил-4-фенилбут-3-ен-2-ол (52k). Процедура XIa. Выход 123 мг (89%). Бесцветное масло. Т. кип. 95–100 °С (темп. бани)/0.116 мм. рт. ст.

Хроматография: гексан/EtOAc $10: 1 \rightarrow 5: 1. R_f 0.34$ (гексан/EtOAc 5: 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.98 (c, 3H), 2.67 (д, 1H, *J* = 5.1), 4.55 (ддд, 1H, *J* = 12.4, 6.9, 5.1), 6.74 (c, 1H), 7.24–7.40 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.4, 81.8 (дд, *J* = 24.8, 23.0), 124.6 (дд, *J* = 313.8, 311.5), 127.4, 128.4, 129.2, 131.5, 132.6, 136.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –58.0 (дд, 1F, *J* = 161.1, 12.4), –55.2 (дд, 1F, *J* = 161.1, 6.9).

Рассчитано для C₁₁H₁₁BrF₂O (267.07): C, 47.68; H, 4.00. Найдено: C, 47.59; H, 3.99.



1-Бром-1,1-дифтор-3,3-диметил-4-фенилбутан-2-ол (52l). Процедура XIa. Выход 113 мг (77%). Бесцветное масло. Т. кип. 92–100 °С (темп. бани)/0.33 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc 40 : 1 \rightarrow 20 : 1. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc 20 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.08 (д, 3H, J = 2.3), 1.13 (с, 3H), 2.50 (д, 1H, J = 2.3), 7.20–7.37 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 23.3 (дд, J = 3.6, 1.4), 23.8 (дд, J = 5.0, 2.1), 39.3 (т, J = 1.3), 46.5 (т, J = 2.1), 81.1 (дд, J = 24.1, 21.3), 126.6, 127.4 (дд, J = 321.5, 315.1), 128.2, 130.9, 137.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –54.2 (дд, 1F, J = 152.6, 21.2), –46.1 (д, 1F, J = 152.6). Рассчитано для C₁₂H₁₅BrF₂O (293.15): C, 49.17; H, 5.16. Найдено: C, 49.29; H, 5.18.

Эксперимент к разделу 3.2.3.2. Нуклеофильное иоддифторметилирование альдегидов

Синтез изопропилцинк иодида (*i*-PrZnI). 2-Иодпропан (20 ммоль, 2 мл) прибавляли к суспензии цинковой пыли (120 ммоль, 7.85 г) в ТГФ (7 mL) при интенсивном перемешивании. После начала экзотермической реакции температуре позволяли подниматься до тех пор, пока не наблюдали кипение растворителя. После этого порционно прибавляли ТГФ (33 мл) с такой скоростью, чтобы температура оставалась немногим ниже точки кипения смеси. Далее реакционный сосуд погружали в водяную баню комнатной температуры и прибавляли оставшийся 2-иодпропан (80 ммоль, 8 мл) в течение двух минут. Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов, после чего перемешивание прекращали и позволяли осесть непрореагировавшим частицам цинка (ок. 20 часов). Концентрацию органоцинкового реагента устанавливали при помощи иодометрического титрования (~2M).

Синтез (Иоддифторметил)триметилсилана (Me₃SiCF₂I). Триглим (12 мл) прибавляли к раствору *i*-PrZnI (12.3 мл, 2M в TГФ, 24.6 ммоль), далее погружали реакционный сосуд в баню вода/лёд и прибавляли Me₃SiCF₂Br (5.0 г, 24.6 ммоль) и CoBr₂·dppe (75 мг, 0.123 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут при 0 °C до образования тёмно-серого гомогенного раствора, а затем выдерживали 18 часов при 5 °C и 6 часов при комнатной температуре. Тетрагидрофуран и прочие летучие компоненты удаляли в вакууме (1 мм. рт. ст.) при 30 °C. Оставшийся умеренно-вязкий раствор охлаждали с помощью бани вода/лёд и прибавляли иод (6.87 г, 27.1 ммоль) двумя порциями в течение 2 минут. Смесь перемешивали до достижения гомогенности (ок. 10 минут), а затем выдержали 18 часов при 5 °C. Далее летучие компоненты отгоняли в вакууме (10 мм. рт. ст.) в охлаждаемую ловушку (жидкий азот) [во время процедуры куб постепенно нагревали с помощью водяной бани вплоть до температуры 70 °C]. Полученный дистиллят очищали повторной перегонкой в вакууме. Т. кип. 39–41 °C/20 мм. рт. ст.. Выход 4.31 г (70%). Прозрачная светло-бурая жидкость.

¹**H** ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 0.27 (c, 9H). ¹³C{¹**H**} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: -4.1, 120.1 (т, J = 342.6). ¹⁹**F** ЯМР (188 МГц, CDCl₃), δ: -54.5 (c, 2F).

Рассчитано для C₄H₉F₂ISi (250.10): C, 19.21; H, 3.63. Найдено: C, 19.30; H, 3.81.

Иоддифторметилирование альдегидов.

Общая процедура XIb (с использованием Me₃SiCF₂I). Моногидрат иодида лития (38 мг, 0.25 ммоль) сушили с помощью строительного фена (ок. 300 °C) в вакууме масляного насоса в течение 3 минут, далее колбу охлаждали до комнатной температуры и заполняли аргоном. Далее последовательно прибавляли пропионитрил (1 мл), Bu₄NI (203 мг, 0.55 ммоль), альдегид (0.5 ммоль) и Me₃SiCF₂I (375 мг, 1.5 ммоль). Перемешивали при слабом кипении в течение 10 часов. Затем тёмно-коричневую смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли трифторуксусную кислоту (154 мкл, 2 ммоль) и KHF₂ (78 мг, 1 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. По каплям прибавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ (1 мл) и воду (5 мл) и экстрагировали смесь метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл).

Объединённый органический слой промыли раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл, 0.1М) фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в небольшом количестве смеси гексан/EtOAc (2/1), пропускали через тонкий слой (1 см) силикагеля и промывали 5 мл смеси гексан/EtOAc (2/1). Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XIIa (с использованием Me₃SiCF₂Br/NaI). Смесь NaI (3.75 ммоль, 563 мг) и LiBr (0.5 ммоль, 44 мг) сушили в вакууме (0.5 мм. рт. ст.) при 300°С в течение 3 минут. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли глим (1.5 мл), Me₃SiCF₂Br (2.25 ммоль, 457 мл) и альдегид (1.5 ммоль), далее смесь перемешивали при 80 °С в течение времени, приведённом в Таблице 39 (стр. 171), а затем охлаждали до комнатной температуры. При обработке прибавляли этанол (0.75 мл) и CF₃CO₂H (3 ммоль, 231 мкл), смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали продукт смесью гексан/EtOAc (2/1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XIIb. Бромид лития (87 мг, 1.0 ммоль) и иодид натрия (540 мг, 3.6 ммоль) сушили в вакууме (0.5 мм. рт. ст.) с использованием строительного фена в течение 3 минут. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли глим (1.0 мл), альдегид (1.0 ммоль) и TMSCF₂Br (490 мг, 2.4 ммоль), а затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры.

Обработка для соединений 53с, j, a, f, m: Трифторуксусную кислоту (0.27 мл, 3.6 ммоль) и КНF₂ (140 мг, 1.8 ммоль) прибавляли к реакционной массе и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем прибавляли EtOAc (5.0 мл), насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (2.0 мл) и тиосульфата натрия пентагидрат (250 мг, 1.0 ммоль), после чего смесь перемешивали дополнительно 5 минут. Органический слой отделяли, водный слой промывали EtOAc (2×3 мл). Объединённый органический слой концетрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Обработка соединений 53*i,n*: Реакционную смесь разбавляли гексаном (6 мл) при перемешивании, затем перемешивание прекращали и позволяли неорганическим примесям осесть. Жидкую фазу отделяли с помощью пипетки Пастера, а твёрдый остаток промывали гексаном (2×6 мл). Объединённый органический слой концентрировали при пониженном давлении и пропускали остаток через силикагель (CH₂Cl₂/гексан 1/1), собирая неполярные фракции ($R_f > 0.8$ для 53I; $R_f > 0.4$ для 53n). Растворители упаривали, остаток растворяли в глиме (1.0 мл) и метаноле (0.5 мл), после чего обрабатывали трифторуксусной кислотой (0.075 мл, 1.0 ммоль). После завершения десилилирования (TCX контроль; 15 часов для 53i; 3 дня для 53n,) растворители вновь упаривали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



2,2-Дифтор-2-иод-1-фенилэтанол (53а). Процедура **XIb**, выход 131 мг (92%). Процедура **XIIb**, выход 250 мг (88%). Бледно-жёлтое масло. Хроматография:

гексан/EtOAc 10 : 1 \rightarrow 5 : 1. R_f 0.4 (гексан/EtOAc 5 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.08 (c, 1H), 4.69 (т, 1H, *J* = 9.9), 7.39–7.53 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 80.1 (т, 1H, *J* = 23.6), 107.8 (дд, *J* = 320.2, 317.9), 128.1, 128.5, 129.5, 134.7 (д, *J* = 2.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –53.7 (дд, 1F, *J* = 180.1, 9.9), –48.9 (дд, 1F, *J* = 180.1, 9.9).

Рассчитано для C₈H₇F₂IO (284.04): C, 33.83; H, 2.48. Найдено: C, 33.79; H, 2.49.



1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифтор-2-иодэтанол (53b). Процедура **XIb**, выход 156 мг (98%). Процедура **XIIa**, выход 448 мг (94%). Бледно-жёлтое масло. Хроматография: гексан/EtOAc 10 : $1 \rightarrow 5$: 1. R_f 0.32 (гексан/EtOAc 5 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.18 (д, 1H, J = 3.3), 4.55–4.71 (м, 1H), 7.34–7.45 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 79.3 (т, J = 24.1), 107.4 (дд, J = 319.5, 317.6), 128.7, 129.4 (т, J = 1.35), 133.0 (д, J = 3.3), 135.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –54.1 (дд, 1F, J = 182.3, 9.6), –49.3 (дд, 1F, J = 182.3, 6.7).

Рассчитано для C₈H₆ClF₂IO (318.49): C, 30.17; H, 1.90. Найдено: C, 30.03; H, 1.99.



2,2-Дифтор-2-иод-1-(4-метоксифенил)этанол (53с). Процедура **XIb**, выход 118 мг (75%). Процедура **XIIb**, выход 274 мг (87%).

Белые кристаллы. Т. пл. 63–65 °С (гексан). Хроматография: гексан/EtOAc 10 : 1 \rightarrow 5 : 1. R_f 0.18 (гексан/EtOAc 7 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.81 (д, 1H, J = 4.1), 3.84 (c, 3H), 4.60–4.71 (м, 1H)), 6.93 (д, 2H, J = 8.5), 7.41 (д, 2H, J = 8.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 55.5, 80.0 (т, J = 23.6), 108.4 (т, J = 318.6), 114.0, 126.7 (д, J = 2.3), 129.4, 160.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -53.8 (дд, 1F, J = 180.2, 10.0), -49.2 (дд, 1F, J = 180.2, 7.3).

Рассчитано для C₉H₉F₂IO (314.07): C, 34.42; H, 2.89. Найдено: C, 34.23; H, 2.95.



2,2-Дифтор-2-иод-1-(4-нитрофенил)этанол (53d). Процедура **XIb**, выход 128 мг (78%). Процедура **XIIa**, выход 444 мг (90%). Белые кристаллы. Т. пл. 104–106 °С (гексан).

Хроматография: гексан/EtOAc 5 : $1 \rightarrow 3$: 1. $R_f 0.31$ (гексан/EtOAc 3 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.20 (д, 1Н, *J* = 4.4), 4.81 (ддд, 1Н, *J* = 10.1, 7.4, 4.4), 7.70 (д, 2Н, *J* = 8.5), 8.2 (д, 2Н, *J* = 8.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 79.0 (т, *J* = 23.6), 106.5 (дд, *J* = 319.6, 317.3), 123.5, 129.2, 141.5 (д, *J* = 3.5), 148.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -54.4 (дд, 1F, *J* = 185.5, 10.1), -49.1 (дд, 1F, *J* = 185.5, 7.4).

Рассчитано для C₈H₆F₂INO₃ (329.04): C, 29.20; H, 1.84; N, 4.26. Найдено: C, 29.11; H, 1.85; N, 4.23.



Метил 4-(2,2-дифтор-1-гидрокси-2-иодэтил)бензоат (53е). Процедура **XIIa**. Выход 446 мг (87%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 82–83 R_f 0.25 (гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.85 (д, 1H, *J* =4.6), 3.91 (с, 3H), 4.73 (ддд, 1H, 10.2, 8.0, 5.0), 7.56 (д, 2H, *J* = 8.2), 8.01 (д, 2H, *J* = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 52.5, 79.5 (т, *J* = 23.5),

107.2 (дд, *J* = 317.8, 319.5), 128.2 (т, *J* = 1.5), 129.6, 130.8, 140.0 (д, *J* = 3.4), 167.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -53.7 (дд, 1F, *J* = 182.3, 10.2), -48.7 (дд, 1F, *J* = 182.3, 8.0).

Рассчитано для C₁₀H₉F₂IO₃ (342.08): C, 35.11; H, 2.65; найдено C, 35.21; H, 2.69.

OH
F1-(2-Бромфенил)-2,2-дифтор-2-иодэтанол (53f). Процедура XIb, выход 176 мг
(97%). Процедура XIIb, выход 335 мг (92%). Бледно-жёлтое масло.
Хроматография: гексан/EtOAc 10 : 1 \rightarrow 5 : 1. R_f 0.35 (гексан/EtOAc 5 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.14 (д, 1Н, *J* = 4.4), 5.41 (ддд, 1Н, *J* = 12.2, 6.9, 4.4), 7.22–7.34 (м, 1Н), 7.39 (т, 1Н, *J* = 7.3), 7.59 (д, 1Н, *J* = 8.1), 7.70 (д, 1Н, 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 78.7 (дд, *J* = 24.8, 22.5), 106.1 (дд, *J* = 321.2, 319.0), 124.5, 127.8, 130.0 (д, *J* = 1.7), 131.0, 133.1, 134.0 (д, *J* = 1.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –52.7 (дд, 1F, *J* = 180.1, 12.2), –49.1 (дд, 1F, *J* = 180.1, 6.9).

Рассчитано для C₈H₆BrF₂IO (362.94): C, 26.47; H, 1.67. Найдено: C, 26.59; H, 1.71.



Br

4-(2,2-Дифтор-1-гидрокси-2-иодэтил)бензонитрил (53g).

Процедура **XIIa**. Выход 342 мг (74%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 106–107 °С. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.71 (д, 1H, *J* = 4.6), 4.73 (ддд, 1H, *J* = 9.8, 7.4, 4.8), 7.60–7.71 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 79.0 (т, *J* = 24.1), 106.7 (дд, *J* = 317.8, 319.5), 113.0, 118.4, 128.9 (т, *J* = 1.4), 132.1, 140.0 (д, *J* = 3.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –54.1 (дд, 1F, *J* = 184.4, 9.8), –48.8 (дд, 1F, *J* = 184.4, 7.4).

Рассчитано для C₉H₆F₂INO (309.05): C, 34.98; H, 1.96; N, 4.53 Найдено C, 35.06; H, 2.08; N, 4.36.



2,2-Дифтор-2-иод-1-(2-нитрофенил)этанол (53h).

Процедура XIIa. Выход 479 мг (97%). Жёлтое масло. R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.67 (д, 1H, J = 5.0), 5.87–6.01 (м, 1H), 7.52–7.61 (м, 1H), 7.67–7.75 (м, 1H), 7.92–8.02 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 73.9 (дд, J = 25.8, 23.0). 105.9 (дд, J = 320.1, 318.4), 125.0, 129.1 (д, J = 2.9), 130.1 (т, J = 1.1), 130.3, 133.5, 148.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -54.3 (дд, 1F, J = 184.4, 10.6), -48.7 (дд, J = 184.4, 6.4).

Рассчитано для C₈H₆F₂INO₃ (329.04): C, 29.20; H, 1.84; N, 4.26 Найдено C, 29.14; H, 1.72; N, 4.21.



2,2-Дифтор-2-иод-1-(3-метоксифенил)этанол (53k).

Процедура XIIa. Выход 438 мг (93%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 57–58 °C. R_f 0.18 (гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.10 (д, 1H, J = 4.6), 4.57 (c, 3H), 4.64 (ддд, 1H, J = 10.6, 7.7, 5.0), 6.93–7.00 (м, 1H), 7.02–7.09 (м, 2H), 7.31 (т, 1H, J = 7.9). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 55.5, 79.9 (т, J = 23.0), 107.6 (дд, J = 319.5, 317.2), 113.7 (т, J = 1.1), 115.1, 120.5 (т, J = 1.7), 129.5, 136.2 (д, J = 2.9), 159.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –53.4 (дд, 1F, J = 181.1, 10.6), –48.7 (дд, 1F, J = 181.1, 7.7).

Рассчитано для C₉H₉F₂IO₂ (314.07): C, 34.42; H, 2.89; найдено C, 34.29; H, 2.87.



2,2-Дифтор-1-(2-фурил)-2-иодэтанол (53l).

Процедура **XIIa**. Выход 353 мг (86%). Жёлтое масло. R_f 0.23 (гексан/ЕtOAc, 8/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.07 (д, 1H, *J* = 7.3), 4.79 (ддд, 1H, *J* = 8.7, 8.7, 7.3), 6.44 (д, 1H, *J* = 3.4, 1.8), 6.55 (д, 1H, *J* = 3.4), 7.48 (д, 1H, *J* = 1.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 75.3 (т, *J* = 25.2), 104.8 (т, *J* = 318.9), 110.7 (т, *J* = 1.2), 110.9, 143.6, 147.8 (дд, *J* = 3.6, 1.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -53.1 (дд, 1F, *J* = 182.3, 8.7), -51.4 (дд, 1F, *J* = 182.3, 8.7).

Рассчитано для C₆H₅F₂IO₂ (274.01): C, 26.30; H, 1.84; найдено C, 26.19; H, 1.77.



2,2-Дифтор-2-иод-1-{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-2-

ил}этанол (53ј). Процедура **XIIb**. Выход 370 мг (78%). Янтарное вязкое масло. R_f 0.26 (CH₂Cl₂).

¹Н ЯМР (300МНz, CDCl₃) δ: 2.21 (уш с, 1Н), 2.35 (с, 3Н), 4.93 (т, 1Н, J = 8.7), 7.20–7.30 (м, 3Н), 7.35 (т, 1Н, J = 7.7), 7.62 (д, 1Н, J = 7.7), 7.78 (д, 2Н, J = 8.2), 7.81 (с, 1Н), 7.98 (д, 1Н, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 21.7, 75.2 (т, J = 25.0), 108.4 (т, J = 318.9), 113.7, 117.2 (д, J = 3.4), 120.7 (дд, J = 2.9, 1.1), 123.7, 125.3, 126.5, 127.1, 128.7, 130.1, 135.0 (д, J = 1.7), 145.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –52.6 (дд, 1F, J = 181.6, 8.7), –49.1 (дд, 1F, J = 181.6, 8.7). Рассчитано для C₁₇H₁₄F₂INO₃S (477.27): C, 42.78; H, 2.96; N, 2.93. Найдено, %: C, 42.54; H, 2.81; N, 2.87.



2,2-Дифтор-2-иод-1-мезитилэтанол (53і). Процедура **XIIb**. Выход 242 мг (74%). Белые кристаллы. Т. пл. 73–76 °С. R_f 0.24 (CH₂Cl₂/hexane, 1/1).

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (c, 3H), 2.44 (уш c, 6H), 2.86 (уш c, 1H), 5.58 (дд, 1H, J = 23.3, 2.7), 6.90 (c, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 20.9, 21.45 (д, J = 2.9), 21.51 (д, J = 3.4), 79.9 (дд, J = 26.4, 20.7), 108.0 (дд, J = 328.1, 316.7), 130.0, 130.7 (уш), 138.3 (уш), 138.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -48.9 (дд, 1F, J = 174.3, 23.3), -47.4 (дд, 1F, J = 174.3, 2.7).

Рассчитано для C₁₁H₁₃F₂IO (326.12): C, 40.51; H, 4.02. Найдено, %: C, 40.57; H, 3.94.



(3E)-1,1-дифтор-1-иод-4-фенилбут-3-ен-2-ол (53m). Процедура XIIb. R_f 0.38 (CH₂Cl₂). После колоночной хроматографии продукт дополнительно очищали кристаллизацией из гексана (ок. 5 мл), в результате чего было получено 215 мг (69%) продукта. Белые кристаллы. Т. пл. 66–67 °C.

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃) δ: 2.65 (д, 1H, J = 6.0), 4.19 (qn, 1H, J = 6.5), 6.18 (дд, 1H, J = 16.0, 6.5), 6.91 (д, 1H, J = 16.0), 7.30–7.52 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 78.7 (дд, J = 24.7, 22.9), 108.2 (т, J = 318.7), 122.7 (дд, J = 4.0, 1.2), 127.0, 128.8, 128.9, 135.7, 136.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -53.8 (дд, 1F, J = 180.1, 6.5), -49.6 (дд, 1F, J = 180.1, 6.5).

Рассчитано для C₁₀H₉F₂IO (310.08): C, 38.73; H, 2.93. Найдено, %: C, 38.85; H, 2.84.



4,4-Дифтор-3-гидрокси-4-иод-2,2-диметилбутил бензоат (53n). Получали из 2,2-диметил-3-бензоилокси-пропаналя [294]. Процедура **XIIb**. Выход 86 мг (22%). Белые кристаллы. Т. пл. 63–65 °C. R_f 0.27 (CH₂Cl₂).

¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (c, 3H), 1.26 (д, 3H, J = 3.3), 3.09 (уш д, 1H, J = 5.5), 3.95 (уш д, 1H, J = 23.1), 4.01 (д, 1H, J = 11.0), 4.50 (д, 1H, J = 11.0), 7.49 (д, 2H, J = 7.5), 7.61 (т, 1H, J = 7.5), 8.05 (д, 2H, J = 7.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 20.7 (дд, J = 4.0, 1.1), 22.2 (дд, J = 5.2, 1.7), 39.1, 71.8, 81.6 (дд, J = 23.5, 20.1), 108.9 (дд, J = 328.7, 320.1), 128.7, 129.7, 129.9, 133.4, 166.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -49.2 (дд, 1F, J = 171.9, 23.4), -40.4 (д, 1F, J = 171.8).

Рассчитано для C₁₃H₁₅F₂IO₃ (384.16): C, 40.64; H, 3.94. Найдено, %: C, 40.54; H, 3.99.



1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифторэтанон (54) [989]. К реакционной смеси, **г** полученной при взаимодействии 4-хлорбензальдегида с Me₃SiCF₂Br согласно процедуре **XIIa**, при комнатной температуре последовательно прибавляли этанол (0.75 мл) и 50% водный раствор Me₃N (7.5 ммоль, 1.03

мл). Реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали смесь до 70 °C в течение 4 часов при перемешивании. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали продукт пентаном (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и упаривали пентан при атмосферном давлении. Остаток перегоняли в вакууме в короткой установке, T_{KHII} 70-80 °C (температура бани)/4.5 мм. рт. ст.. Выход 205 мг (72%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6.25 (д, 1H, *J* = 53.6), 7.49 (д, 2H, *J* = 7.8), 8.01 (д, 2H, *J* = 7.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –122.5 (д, *J* = 53.6).

Эксперимент к разделу 3.2.3.3. Нуклеофильное галодифторметилирование иминиевых солей

N-[(4-метоксифенил)метилен]-1-фенилметанамин, [974] *N*-[циклогексилметилен]-1фенилметанамин [990] получены по литературным методикам

(Хлордифторметил)триметилсилан. Получали из Me₃SiCF₂Br по модифицированной литературной методике [768]. (Бромдифторметил)триметилсилан (13.0 г, 64 ммоль) прибавляли к суспензии LiCl (4.1 г, 96 ммоль) в диглиме (32 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Далее рекционную массу охлаждали с помощью бани вода/лёд и перемешивали дополнительно в течение 2 часов. Затем летучие компоненты отгоняли в вакууме (10 мм. рт. ст.) в охлаждаемую ловушку (жидкий азот) [во время процедуры куб постепенно нагревали от 0 до 35 °C]. К собранной жидкости прибавляли BnNEt₃Cl (228 мг, 1 ммоль) и перегоняли смесь при атмосферном давлении, в результате чего было получено 7.56 г (74%) продукта в виде прозрачной бесцветной жидкости. Т. кип. 86–88 °C.

Общая процедура XIIIa. Галодифторметилирование иминиевых солей из альдегидов и аминов (синтез 56а-i, 56a-Cl, 56a,g-I). Амин (0.55 ммоль) и TMSOTf (1.25 ммоль, 230 мкл) прибавляли к раствору 1,8-бис(диметиламино)нафталина (0.55 ммоль, 118 мг) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0 °C, после чего перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем смесь вновь охлаждали до 0 °C и прибавляли альдегид (0.50 ммоль). Далее охлаждение снимали и перемешивали смесь при комнатной температуре (1 час в случае 56а-c,fi, 56a-Cl, 56a,g-I; 24 часа в случае 56d,e). В реакциях с силанами полученный раствор иминиевой соли охлажадали до 0 °C и последовательно прибавляли аммониевую соль (0.55 ммоль; Bu₄NBr для X = Br, Bu₄NI для X = I, BnNEt₃Cl для X = Cl), кремениевый реагент Me₃SiCF₂X (0.75 ммоль) и основание Льюиса (1.50 ммоль, HMPA для X = Br и Cl, DMPU для X = I). Далее охлаждение снимали и перемешивали смесь при комнатной температуре (2 часа для X = Br и I, 48 часов для X = Cl). При обработке смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили остаток с помощью водного раствора NH₄OAc (5 мл, 0.3 М). Водную фазу экстрагировали системой гексан/метил *трет*-бутиловый эфир (1:1, 10 мл; 3×3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XIIIb. Галодифторметилирование иминиевых солей, полученных метилированием иминов [синтез 56a,j, 56a-Cl, 56a-I]. MeOTf (0.55 ммоль, 53 мкл) прибавляли к раствору имина (0.5 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0 °C. Охлаждение снимали и раствор дополнительно перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, в результате чего были получены иминиевые соли. Реакции иминиевых солей с силанами проводили аналогично Общей процедуре XIIIа.



Бензил[2-бром-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]метиламин (56а).

Процедура XIIIb, выход 162 мг (88%). Процедура XIIIa, выход 164.8 мг (89%). Бесцветное масло. Т. кип. 135-140 °С (темп. бани)/0.31 мм. рт. ст.. Rf 0.39 (EtOAc/гексан, 1:10).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃) δ : 7.43–7.22 (M, 7H), 7.01–6.89 (M, 2H), 4.30 (T, J = 13.8, 1H), 3.85 (c, 3H), 3.80 (μ , J = 13.6, 1H), 3.53 (μ , J = 13.6, 1H), 2.32 (c, 3H). ¹³C{¹H} SMP (75 MF μ , CDCl₃) δ : 159.8, 138.9, 131.2 (т, J = 1.5), 128.9, 128.5, 127.4, 125.8 (т, J = 313.9), 124.7, 113.9, 75.0 (дд, J = 21.6, 19.7), 59.9, 55.4, 39.0 (т, J = 2.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -48.1 (дд, J = 161.0, 12.8,1F), -49.3 (дд. J = 161.0, 14.8, 1F).

Рассчитано для C₁₇H₁₈BrF₂NO (370.23): C, 55.15; H, 4.90; N, 3.78. Найдено: C, 55.19; H, 4.74; N, 3.81.



CF₂Br

4-[2-Бром-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]морфолин (56b). Выход 148.5 мг (88%). Белые кристаллы. Т. пл. 34-37 °С. Т. кип. 129-132 °С (темп. бани)/0.26 мм. рт. ст.. Rf 0.30 (ЕtOAc/гексан, 1:5).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃) δ : 7.29 (g, J = 8.6, 2H), 6.92 (g, J = 8.6, 2H), 3.98 (gg, J = 13.4, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.6, 10.1H), 3.83 (c, 3H), 3.70 (T, J = 4.6, 4H), 2.72–2.47 (M, 4H). ¹³C{¹H} SMP (75 MFu, CDCl₃) δ : 159.9, 131.2, 125.3 (дд, *J* = 310.7, 312.7), 124.6, 113.9, 77.2 (т, *J* = 20.8), 67.2, 55.3, 51.5. ¹⁹F ЯМР (282) МГц, CDCl₃) δ: -47.3 (дд, *J* = 162.8, 10.6, 1F), -48.6 (дд, *J* = 162.8, 13.4, 1F).

Рассчитано для C₁₃H₁₆BrF₂NO₂ (336.17): C, 46.45; H, 4.80; N, 4.17. Найдено: C, 46.34; H, 4.88; N, 4.14.



№ № [2-Бром-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]бис(проп-2-ен-1-ил)амин (56с). Ал СЕрв Выход 147.4 мг (85%). Бледно-жёлтое масло. Т. кип. 107–108 °С (темп. бани)/0.22 мм. рт. ст.. Rf 0.53 (ЕtOAc/гексан, 1:20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.27 (д, J = 8.6, 2H), 6.92 (д, J = 8.6, 2H), 5.85 (дддд, J = 15.0, 10.1,7.8, 4.8, 2H), 5.30–5.13 (м, 4H), 4.46 (т, J = 14.3, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.49 (дд, J = 14.3, 4.8, 2H), 2.86 (дд, J = 14.3, 7.8, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 159.6, 136.4, 131.1 (т, J = 1.5), 126.0 (т, J = 313.0), 125.0, 117.8, 113.9, 70.7 (дд, J = 22.2, 19.4), 55.3, 54.2 (т, J = 1.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -48.9 (дд, J = 161.1, 14.3, 1F), -50.2 (дд, J = 161.1, 14.3, 1F).

Рассчитано для C₁₅H₁₈BrF₂NO (346.21): C, 52.04; H, 5.24; N, 4.05. Найдено: C, 52.07; H, 5.19; N, 4.04.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.52 (д, J = 8.4, 2H), 7.26 (д, J = 8.4, 2H), 7.00–6.85 (м, 4H), 5.35 (т, J = 13.5, 1H), 3.81 (c, 3H), 2.71 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 153.7, 144.4, 132.2 (т, J = 1.5), 131.8, 130.5 (т, J = 2.1), 124.2 (дд, J = 316.1, 314.1), 122.7, 117.3, 114.8, 73.6 (дд, J = 22.4, 20.5), 55.7, 34.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -49.0 (дд, J = 163.6, 13.5, 1F), -50.4 (дд, J = 163.6, 13.5, 1F).

МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₁₆H₁₆Br₂F₂NO (М+Н): 433.9541. Найдено: 433.9533.



[2-Бром-1-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтил]бис(проп-2-ен-1-ил)амин (56h). Выход 171.0 мг (87%). Бесцветное масло. Т. кип. 100–101 °С (темп. бани)/0.24 мм. рт. ст.. R_f 0.63 (ЕtOAc/гексан, 1:20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.51 (д, J = 8.1, 2H), 7.22 (д, J = 8.1, 2H), 5.91–5.72 (м, 2H), 5.30– 5.12 (м, 4H), 4.47 (т, J = 13.9, 1H), 3.46 (дд, J = 14.3, 4.8, 2H), 2.86 (дд, J = 14.3, 7.4, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 136.0, 132.2, 131.7, 131.4 (т, J = 1.5), 125.2 (т, J = 313.2), 122.7, 118.2, 70.5 (т, J = 20.9), 54.1 (т, J = 1.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -49.1 (дд, J = 162.5, 13.9, 1F), -50.5 (дд, J = 162.5, 13.9, 1F).

Рассчитано для C₁₄H₁₅Br₂F₂N (395.08): C, 42.56; H, 3.83; N, 3.55. Найдено: C, 42.62; H, 3.89; N, 3.54.



[2-Бром-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторэтил]диэтиламин (56g).

Выход 152.9 мг (94%). Бесцветное масло. Т. кип. 70–75 °С (темп. бани)/0.16 мм. рт. ст.. R_f 0.42 (ЕtOAc/гексан, 1:20).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.35 (уш, 4H), 4.40 (дд, J = 15.5, 11.6, 1H), 2.82 (дкв, J = 14.2, 7.1, 2H), 2.49 (дкв, J = 13.7, 7.1, 2H), 1.06 (т, J = 7.1, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 134.3, 133.0 (д, J = 2.2), 131.1 (т, J = 1.8), 128.6, 125.6 (дд, J = 315.1, 313.0), 72.5 (дд, J = 21.5, 19.7), 45.0 (т, J = 1.5), 13.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -48.8 (дд, J = 161.1, 11.6, 1F), -50.8 (дд, J = 161.1, 15.5, 1F).

Рассчитано для C₁₂H₁₅BrClF₂N (326.61): C, 44.13; H, 4.63; N, 4.29. Найдено: C, 44.09; H, 4.75; N, 4.28.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.51–7.33 (м, 5H), 3.88 (дд, J = 13.4, 6.2, 1H), 2.77–2.49 (м, 4H), 1.89–1.63 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 135.0 (т, J = 2.7), 129.9 (т, J = 1.1), 128.8, 128.3, 125.6 (дд, J = 313.0, 307.9), 76.8 (дд, J = 22.1, 20.6), 52.6, 23.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -46.7 (дд, J = 162.8, 6.2, 1F), -48.8 (дд, J = 162.8, 13.4, 1F).

Рассчитано для C₁₂H₁₄BrF₂N (290.15): C, 49.67; H, 4.86; N, 4.83. Найдено: C, 49.54; H, 4.84; N, 5.03.



1-[2-Бром-2,2-дифтор-1-(нафтален-1-ил)этил]пирролидин (56е).

Выход 136.0 мг (80%). Бледно-розовое масло. Т. кип. 120–125°С (темп. бани)/0.13 мм. рт. ст.. R_f 0.47 (EtOAc/гексан, 1:20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.22 (д, J = 8.4, 1H), 7.99 (д, J = 7.3, 1H), 7.96–7.86 (м, 2H), 7.65– 7.47 (м, 3H), 4.88 (дд, J = 14.8, 5.0, 1H), 2.88–2.59 (м, 4H), 1.97–1.67 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 134.0, 132.5, 131.3 (т, J = 2.9), 129.3, 129.1, 127.9 (д, J = 2.5), 126.5, 126.2 (дд, J = 315.3, 308.5), 125.6, 125.2, 123.3, 70.8 (м), 52.7 (т, J = 1.5), 23.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -44.6 (уш д, J = 160.5, 1F), -48.0 (дд, J = 161.0, 14.8, 1F).

Рассчитано для C₁₆H₁₆BrF₂N (340.21): C, 56.49; H, 4.74; N, 4.12. Найдено: C, 56.34; H, 4.91; N, 4.09.



Me

Бензил[2-бром-2,2-дифтор-1-(тиофен-2-ил)этил]метиламин (56і).

Выход 128.1 мг (74%). Жёлтое масло. Т. кип. 112–115 °С (темп. бани)/0.18 мм. рт. ст.. R_f 0.54 (ЕtOAc/гексан, 1:20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.49–7.27 (м, 6H), 7.19–7.05 (м, 2H), 4.67 (т, J = 13.1, 1H), 3.88 (д, J = 13.6, 1H), 3.64 (д, J = 13.6, 1H), 2.40 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 138.5, 133.7, 129.0, 128.64 (т, J = 1.2), 128.55, 127.5, 126.9, 126.2, 124.6 (т, J = 314.1), 70.8 (дд, J = 22.6, 21.1), 59.8 (т, J = 1.7), 38.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -49.3 (дд, J = 161.7, 13.1, 1F), -50.3 (дд, J = 161.7, 13.1, 1F).

Рассчитано для C₁₄H₁₄BrF₂NS (346.23): C, 48.57; H, 4.08; N, 4.05. Найдено: C, 48.57; H, 4.17; N, 4.08.

Бензил[2-хлор-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]метиламин (56a-Cl). Общая процедура XIIIb. 1: 89.4 мг (55%). Общая процедура XIIIb: 145.5 мг (89%). Бледно-жёлтое масло. Т. кип. 128–129 °С (темп. бани)/0.31 мм. рт. ст.. R_f 0.36 (EtOAc/гексан, 1:20).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.48–7.23 (м, 7H), 6.99 (д, J = 8.7, 2H), 4.31 (дд, J = 13.6, 12.1, 1H), 3.87 (c, 3H), 3.84 (д, J = 13.6, 1H), 3.55 (д, J = 13.6, 1H), 2.37 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц,

CDCl₃) δ: 159.7, 138.9, 131.1 (т, *J* = 1.8), 128.8, 128.5, 127.4, 124.6 (д, *J* = 1.3), 113.8, 73.0 (дд, *J* = 23.8, 22.4), 59.8 (т, *J* = 1.7), 55.3, 39.0 (т, *J* = 2.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -54.2 (дд, *J* = 165.0, 12.1), -55.3 (дд, *J* = 165.0, 13.6).

Рассчитано для C₁₇H₁₈ClF₂NO (325.78): C, 62.67; H, 5.57; N, 4.30. Найдено: C, 62.83; H, 5.84; N, 4.27.

 Me
 Ph
 Бензил[2,2-дифтор-2-иод-1-(4-метоксифенил)этил]метиламин
 (56а-I).

 An
 CF2I
 Общая процедура XIIIа: выход 132.9 мг (64%). Общая процедура XIIIb: выход 136.1 мг (75%). Белые кристаллы. Т. пл. 63–65 °С (гексан). R_f 0.33 (EtOAc/reксан, 1:20).
 Сбили и сталании (56а-I).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.48–7.26 (м, 7H), 6.96 (д, J = 8.6, 2H), 4.21 (т, J = 15.0, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.79 (д, J = 13.4, 1H), 3.53 (д, J = 13.4, 1H), 2.32 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 159.8, 138.8, 131.4 (т, J = 1.6), 129.0, 128.4, 127.4, 124.2, 113.9, 109.1 (т, J = 321.1), 77.5 (дд, J = 20.6, 18.2), 59.9 (т, J = 1.9), 55.3, 39.0 (т, J = 2.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -41.4 (дд, J = 177.7, 15.0, 1F), -42.3 (дд, J = 177.7, 15.0, 1F).

Рассчитано для C₁₇H₁₈F₂INO (417.23): C, 48.94; H, 4.35; N, 3.36. Найдено: C, 49.07; H, 4.51; N 3.21.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.35 (д, J = 8.6, 2H), 7.29 (д, J = 8.6, 2H), 4.27 (т, J = 15.0, 1H), 2.81 (дкв, J = 14.0, 7.1, 2H), 2.45 (дкв, J = 14.0, 7.1, 2H), 1.09 (т, J = 7.1, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 134.3, 132.3, 131.3 (т, J = 1.7), 128.6, 109.6 (т, J = 321.3), 74.9 (дд, J = 20.8, 17.9), 45.0 (т, J = 1.6), 13.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -42.2 (дд, J = 177.9, 15.0, 1F), -43.2 (дд, J = 177.9, 15.0, 1F).

МСВР (ИЭР) Calcd. for C₁₂H₁₆ClF₂IN (M+H): 373.9979. Найдено: 373.9975.

'N^

Эксперимент к разделу 3.2.4.1. Получение и реакции дифтор(триметилсилил)ацетонитрила

Me₃Si CN Дифтор(триметилсилил)ацетонитрил (57). Смесь Me₃SiCN (3.96 г, 40 ммоль), Me₃SiCF₂Br (8.12 г, 40 ммоль), BnNEt₃Cl (372 мг, 2 ммоль) и бензонитрила (15 мл) нагревали до 110 °C в течение 80 минут. Далее смесь охлаждали до 0 °C, прибавляли по каплям окись стирола (5.5 мл, 48 ммоль) и перемешивали дополнительно 1 час при комнатной температуре. Реакционный сосуд погружали в баню комнатной температуры и отгоняли летучие компоненты в вакууме (1 мм. рт. ст.) в охлажадемую ловушку (–100 °C). Собранную жидкость фильтровали через слой ваты и фракционно перегоняли при атмосферном давлении с использованием колонки Вигре. Т. кип. 106–108 °C. Выход 4.76 г (80%), бесцветная жидкость. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.34 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : –5.8 (т, *J* = 1.5), 113.3 (т, *J* = 37.1), 116.4 (т, *J* = 264.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –115.4 (с, 2F).

Рассчитано для C₅H₉F₂NSi (149.21): C, 40.25; H, 6.08; N, 9.39. Найдено: C, 40.50; H, 6.13; N, 9.62.

Смесь соединений 58-Si и 59 (соотношение 1.6 : 1). АсОК (220 мг, 2.25 ммоль) прибавляли к смеси бензальдегида (159 мг, 1.5 ммоль) и силана 1 (514 мг, 3.45 ммоль), после чего перемешивали суспензию в течение 18 часов при комнатной температуре. Летучие компоненты отгоняли при пониженном давлении и температуре не выше 25 °C, остаток разбавляли гексаном (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток перегонкой в короткой установке при 85–100 °C (температура бани)/0.078 мм. рт. ст., в результате чего было получено 200 мг смеси 58-Si и 59. Бесцветное масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.09 (c), 0.2 (c), 0.36 (c), 4.99 (т, J = 8.5), 5.14 (дд, J = 17.8, 5.9); 7.39–7.57 (м). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : –0.34, –0.26, 0.1 (уш), 75.3 (дддд, J = 32.2, 24.8, 2.9, 1.0), 75.6 (дд, J = 27.6, 25.9), 105.3 (т, J = 254.8), 111.0 (т, J = 259.6), 111.1 (тм, J = 44.1), 111.4 (т, J = 44.9), 116.1 (ддт, J = 259.1, 250.5, 2.0), 127.7, 128.17, 128.24, 128.5, 129.1, 129.7, 134.0 (дд, J = 3.5), 135.4 (д, J = 1.7), 151.5 (дддд, J = 56.4, 34.5, 28.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –89.6 (ддд, 1F, J = 308.4, 17.8, 8.5), –92.5 (дт, J = 308.4, 8.5), –98.2 (дд, J = 284.0, 8.5), –102.9 (дд, J = 284.0, 8.5), –104.7 (ддд, J = 260.3, 17.8, 8.5), –114.1 (дм, J = 260.3).

Общая процедура XIV. Реакция силана 57 с альдегидами.

Процедура XIVa. AcOLi (17 мг, 0.25 ммоль) прибавляли к раствору альдегида (0.5 ммоль) и силана **57** (149 мг, 1.0 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 0 °С, после чего смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. При обработке летучие компоненты отгоняли при пониженном давлении и температуре не выше 25 °С, остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл), обрабатывали CF₃CO₂H (77 мкл, 1.0 ммоль) и KHF₂ (47 мг, 0.6 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Далее смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали метил *трет*бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой сущили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Процедура XIVb. AcOLi (17 мг, 0.25 ммоль) прибавляли к раствору альдегида (0.5 ммоль) и силана **57** (78 мг, 0.525 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при комнатной температуре, смесь перемешивали в течение 3 часов при 50 °C. Процедуру обработки проводили аналогично процедуре **XIVa**.

2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-фенилпропионитрил (58а).



Процедура **XIVa**, выход 78 мг, 84%. Процедура **XIVb**, выход 77 мг, 85%. Масло. R_f 0.31 (гексан/ЕtOAc 5 : 1). Т. кип. 100–105 °С (темп. бани)/0.091 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.98–3.06 (уш, 1H), 5.04 (т, 1H, J = 8.6), 7.43–7.56 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 74.9 (т, J = 26.2), 110.7 (т, J = 249.3), 111.0 (т, J = 44.6), 127.5, 128.9, 130.2, 132.6.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.4 (дд, 1F, *J* = 290.3, 8.6), –102.5 (дд, 1F, *J* = 290.3, 8.6). Рассчитано для C₉H₇F₂NO (183.15): C, 59.02; H, 3.85; N, 7.65. Найдено: C, 58.83; H, 3.65; N, 7.54.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропионитрил (58b).

Процедура **XIVa**, выход 80 мг, 70%. Процедура **XIVb**. выход 88 мг, 77%. Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 87–89 °С (гексан). R_f 0.20 (гексан/EtOAc 3 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.37–3.47 (уш, 1H), 5.24 (т, 1H, J = 8.4), 7.74 (д, 2H, J = 8.6), 8.31 (д, 2H, J = 8.6). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 73.9 (т, J = 27.1), 110.3 (т, J = 250.5), 110.4 (т, J = 44.3), 123.9, 128.7, 139.3, 149.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.2 (дд, 1F, J = 290.3, 8.4), – 102.6 (дд, 1F, J = 290.3, 8.4).

Рассчитано для C₉H₆F₂N₂O₃ (228.15): C, 47.38; H, 2.65; N, 12.28. Найдено: C, 47.60; H, 2.66; N, 12.35.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропионитрил (58с).

Процедура XIVa, выход 80 мг, 75%. Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/ЕtOAc 3 : 1). Т. кип. 110–120 °С (темп. бани)/0.015 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 3.04–3.10 (уш, 1H), 3.84 (c, 3H), 4.98 (т, 1H, J = 8.6), 6.96 (д, 2H, J = 8.8), 7.43 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 55.3, 74.5 (т, J = 26.8), 110.8 (т, J = 249.0), 111.1 (т, J = 44.6), 114.3, 124.7, 128.8, 160.9.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.6 (дд, 1F, *J* = 288.2, 8.6), –102.5 (дд, 1F, *J* = 288.2, 8.6). Рассчитано для C₁₀H₉F₂NO₂ (213.18): C, 56.34; H, 4.26; N, 6.57. Найдено: C, 56.23; H, 4.21; N, 6.51.



3-[4-(Диметиламино)фенил]-2,2-дифтор-3-гидроксипропионитрил (58d). Процедура XIVb, выход 68 мг, 60%. Оранжевые кристаллы. Т.

пл. 56–58 °С (гексан/ЕtOAc 10 : 1). R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc 2 : 1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 2.99 (c, 6H), 3.15–3.39 (уш, 1H), 4.87 (т, 1H, J = 8.7), 6.75 (д, 2H, J = 8.8), 7.33 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 40.3, 74.7 (т, J = 26.8), 110.9 (т, J = 249.0), 111.4 (т, J = 44.9), 112.3, 120.0 (д, J = 3.6), 128.4, 151.6.

¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.4 (дд, 1F, *J* = 288.2, 8.7), –102.3 (дд, 1F, *J* = 288.2, 8.7).

МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₁H₁₃F₂N₂O (M + H): 227.0990. Найдено: 227.0991.



3-(2-Бромфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропионитрил (58f). Процедура **XIVb**, выход 110 мг, 84%. Бесцветное масло. R_f 0.35 (гексан/ЕtOAc 5 : 1). Т. кип. 110–125 °C (темп. бани)/0.095 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.02–3.10 (уш, 1Н), 5.70 (т, 1Н, *J* = 7.6), 7.26–7.37 (м, 1Н), 7.40– 7.50 (м, 1Н), 7.60–7.68 (м, 1Н), 7.71–7.79 (м, 1Н). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 73.0 (т, *J* = 27.0), 110.8 (т, *J* = 250.2), 111.0 (т, *J* = 44.3), 124.1, 128.1, 129.3, 131.5, 132.5 (д, *J* = 3.5), 133.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –98.2 (дд, 1F, *J* = 291.4, 7.6), –102.5 (дд, 1F, *J* = 291.4, 7.6). Рассчитано для C₉H₆BrF₂NO (262.05): C, 41.25; H, 2.31; N, 5.35. Найдено: C, 41.24; H, 2.24; N, 5.41.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-(1-нафтил)пропионитрил (58е).

Процедура **XIVb**, выход 84 мг, 72%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 72–73 °С (гексан). R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc 5 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.08 (д, 1H, *J* = 4.0), 5.86–6.00 (м, 1H), 7.51–7.64 (м), 7.88–8.02 (м). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 70.5 (т, *J* = 27.4), 111.1 (т, *J* = 44.6), 111.6 (т, *J* = 250.5), 122.4 (д, *J* = 2.9), 125.2, 125.9, 126.1, 127.0, 128.8 (д, *J* = 3.5), 129.1, 130.7, 131.1, 133.6.

¹⁹Г ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –96.4 (дд, 1F, *J* = 290.3, 8.5), –101.0 (дд, 1F, *J* = 288.2, 6.4).

Рассчитано для C₁₃H₉F₂NO (233.21): C, 66.95; H, 3.89; N, 6.01. Найдено: C, 66.81; H, 3.88; N, 5.96.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-пиридин-2-илпропионитрил (58g).

Процедура **XIVb**, выход 67 мг, 73%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 56–61 °С (гексан). R_f 0.23 (гексан/ЕtOAc 2 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 5.05 (т, 1H, J = 8.2), 5.63–5.82 (уш, 1H), 7.39–7.53(м, 2H), 7.80– 7.89 (м, 1H), 8.66–8.71 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 72.7 (т, J = 26.8), 110.7 (т, J = 250.8), 110.8 (т, J = 44.3), 123.1, 125.0, 137.5, 148.7, 149.7 (д, J = 5.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –98.8 (дд, 1F, J = 292.5, 8.2), –103.2 (дд, 1F, J = 290.3, 8.2).

Рассчитано для C₈H₆F₂N₂O (184.14): C, 52.18; H, 3.28; N, 15.21. Найдено: C, 52.39; H, 3.31; N, 15.32.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-3-тиен-2-илпропионитрил (58h).

Процедура **XIVa**, выход 68 мг, 72%. Бесцветное масло. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc 5 : 1). Т. кип. 80–100 °С (темп. бани)/0.075 мм. рт. ст.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.04–3.19 (уш, 1H), 5.25–5.39 (м, 1H), 7.05–7.19 (уш, 1H), 7.23–7.35 (уш, 1H), 7.42–7.52 (уш, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 71.6 (т, J = 27.9), 110.0 (т, J = 249.9), 110.8 (т, J = 44.6), 127.4, 127.8, 127.9, 134.7 (д, J = 3.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 99.9 (д, 1F, J = 288.2), –102.4 (д, 1F, J = 288.2).

Рассчитано для C₇H₅F₂NOS (189.19): C, 44.44; H, 2.66; N, 7.40. Найдено: C, 44.21; H, 2.55; N, 7.27.



(4Е)-2,2-Дифтор-3-гидрокси-5-фенилпент-4-еннитрил (58і).

Процедура **XIVa**, выход 75 мг, 72%. Бесцветное масло. Хроматографию проводили при –30 °C. R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc 5 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.80–2.98 (уш, 1Н), 4.68 (кв, 1Н, *J* = 7.4), 6.19 (дд, 1Н, *J* = 15.8, 7.4), 6.95 (д, 1Н, *J* = 15.8), 7.34–7.51 (м, 5Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 73.7 (т, *J* = 26.8), 110.7 (т, *J* = 249.6), 111.2 (т, *J* = 44.3), 119.1 (дд, *J* = 3.5, 1.7), 127.0, 128.8, 129.1, 135.0, 137.8.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –100.9 (дд, 1F, *J* = 290.3, 7.4), –103.7 (дд, 1F, *J* = 290.3, 7.4). Рассчитано для C₁₁H₉F₂NO (209.19): C, 63.16; H, 4.34; N, 6.70. Найдено: C, 63.08; H, 4.45; N,



2,2-Дифтор-3-гидрокси-5-фенилпентаннитрил (58k).

Процедура **XIVa**, выход 76 мг, 72%. Процедура **XIVb**, 74 мг, 70% выход. Бесцветное масло. R_f 0.25 (гексан/ЕtOAc 10 : 1). Т. кип. 90–100 °С (темп. бани)/0.051 мм. рт. ст.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.91–2.25 (м, 2H), 2.41–2.58 (м, 1H), 2.72–2.88 (м, 1H), 2.92–3.10 (м, 1H), 3.84–4.08 (м, 1H), 7.20–7.42 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 30.7, 30.8 (дд, J = 2.3, 1.2), 71.8 (дд, J = 26.5, 25.3), 111.2 (т, J = 44.6), 111.5 (т, J = 247.9), 126.6, 128.4, 128.7, 139,8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –101.7 (дд, 1F, J = 294.6, 10.6), –104.5 (дд, 1F, J = 292.5, 8.5).

Рассчитано для C₁₁H₁₁F₂NO (211.21): C, 62.55; H, 5.25; N, 6.63. Найдено: C, 62.57; H,5.31; N, 6.61.



2,2-Дифтор-3-гидрокси-4,4-диметил-5-фенилпентаннитрил (58j). Процедура XIVa, выход 78 мг, 65%. Процедура XIVb, выход 79 мг, 66%. Бесцветное масло. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc 5 : 1). Т. кип. 90–100 °С (темп. бани)/0.078 мм. рт. ст.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.11 (c, 3H), 1.18 (c, 3H), 2.64 (д, 1H, J = 13.2), 2.75 (д, 1H, J = 6.6), 2.92 (д, 1H, J = 13.2), 3.70 (тд, 1H, J = 10.8, 6.2), 7.16–7.45 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.6, 23.3 (дд, J = 2.3, 4.0), 38.1, 45.9, 76.7 (т, J = 23.9), 112.2 (дд, J = 253.9, 247.0), 112.3 (т, J = 44.6), 126.6, 128.2, 130.7, 136.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –91.1 (дд, 1F, J = 296.7, 10.6), –98.6 (дд, 1F, J = 296.7, 10.6).

Рассчитано для C₁₃H₁₅F₂NO (239.26): C, 65.26; H, 6.32; N, 5.85. Найдено: C, 65.21; H, 6.38; N, 5.68.

Общая процедура XV. Реакция силана 57 с N-тозилиминами. AcOLi (43 мг, 0.65 ммоль) прибавляли к раствору *N*-тозилимина (0.5 ммоль) и силана 57 (97 мг, 0.65 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 25 °C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение времени, указанного в Таблице 44 (стр. 180). Далее ракционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором NaHSO₄ (1 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Полученную смесь разбавили водой (5 мл) и экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.35 (c, 3H), 4.96 (кв, 1H, J = 11.0), 6.27 (д, 1H, J = 11.0), 7.11–7.36 (м, 7H), 7.64 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.4, 61.6 (т, J = 25.6), 109.5 (т, J = 251.0), 111.0 (т, J = 44.6), 127.0, 128.1, 129.0, 129.6, 129.8, 130.3, 136.6, 144.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –97.6 (дд, 1F, J = 287.2, 11.0), –99.1 (дд, 1F, J = 287.2, 11.0).

Рассчитано для C₁₆H₁₄F₂N₂O₂S (336.36): C, 57.13; H, 4.20; N, 8.33. Найдено: C, 57.04; H, 4.20; N, 8.20.

нл^{-Ts} N-[2-Циано-2 СN метилбензоло

N-[2-Циано-2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)этил]-4-

HN⁻¹³ HN F F

метилбензолсульфонамид (62b). Процедура **XV**. Выход 143 мг, 78%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 136–137 °С (гексан/ЕtOAc 10 : 1). R_f 0.30 (гексан/ЕtOAc 2 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.37 (c, 3H), 3.77 (c, 1H), 4.90 (тд, 1H, J = 11.7, 9.7), 6.15 (д, 1H, J = 9.7), 6.77 (д, 2H, J = 8.8), 7.11 (д, 2H, J = 8.4), 7.17 (д, 2H, J = 8.2), 7.63 (д, 2H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.4, 55.3, 61.1 (т, J = 25.6), 109.6 (т, J = 251.1), 111.1 (т, J = 44.6), 114.5, 122.2, 127.0, 129.4, 129.6, 136.7, 144.0, 160.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –98.5 (м, 2F).

МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₇H₁₆F₂N₂O₃SNa (M+Na): 389.0742, C₁₇H₁₆F₂N₂O₃SK (M+K): 405.0481. Найдено: 389.0734 (M+Na), 405.0473 (M+K).



Метил 4-(2-Циано-2,2-дифтор-1-{[(4метилфенил)сульфонил]амино}-этил)бензоат (62с). Процедура **XV**. Выход 179 мг, 91%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 175–176 °С (гексан/ЕtOAc 10 : 1). R_f 0.37 (гексан/ЕtOAc 1 : 1).

¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃), δ: 2.33 (c, 3H), 3.92 (c, 3H), 5.06 (дт, 1H, J = 13.0, 10.2), 6.69 (д, 1H J = 10.2), 7.13 (д, 2H, J = 8.3), 7.30 (д, 2H, J = 8.3), 7.62 (д, 2H, J = 8.3), 7.91 (д, 2H, J = 8.3). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 21.3, 52.4, 61.3 (т, J = 25.6), 109.2 (т, J = 251.2), 110.7 (т, J = 44.7), 126.9, 128.3, 129.7, 130.1, 131.4, 134.8, 136.3, 144.4, 166.1.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –97.2 (дд, 1F, *J* = 288.2, 10.2), –99.5 (дд, 1F, *J* = 288.2, 14.8). Рассчитано для C₁₈H₁₆F₂N₂O₄S (394.39): C, 54.82; H, 4.09; N, 7.10. Найдено: C, 54.72; H, 4.07; N, 7.16.



N-[2-Циано-2,2-дифтор-1-(2-фурил)этил]-4-метилбензолсульфонамид

(62d). Процедура XV. Выход 134 мг, 82%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 147–150 °С (гексан/ЕtOAc 10 : 1). R_f 0.25 (гексан/ЕtOAc 1 : 1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.39 (c, 3H), 5.12 (кв, 1H, *J* = 10.3), 6.00 (д, 1H, *J* = 10.3), 6.27 (уш, 1H), 6,31–6.37 (м, 1H), 7.23 (д, 2H, *J* = 8.1), 7.31 (уш, 1H), 7.69 (д, 2H, *J* = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : 21.5, 55.7 (т, *J* = 27.7), 108.4 (т, *J* = 252.0), 110.9, 111.6, 127.0, 129.7, 136.5, 143.0, 144.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –97.7 (дд, 1F, *J* = 286.1, 10.3), –99.0 (дд, 1F, *J* = 286.1, 10.3). Рассчитано для C₁₄H₁₂F₂N₂O₃S (326.32): C, 51.53; H, 3.71; N, 8.58. Найдено: C, 51.38; H, 3.80; N, 8.50.



N-(1-Циано-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид

, CN (62e). Процедура XV. Выход 120 мг, 76%. Т. пл. 157–159 °С (гексан). R_f 0.27
 F (гексан/ЕtOAc 5 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.11 (c, 9H), 2.43 (c, 3H), 3.86 (дт, 1H, J = 13.2, 9.5), 5.24–5.39 (м, 1H), 7.30 (д, 2H, J = 8.3), 7.78 (д, 2H, J = 8.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.5, 27.4, 34.5, 65.0 (т, J = 23.6), 111.0 (т, J = 251.6), 112.0 (т, J = 44.9), 126.9, 129.6, 138.0, 143.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -89.4 (дд, 1F, J = 292.5, 13.2), -92.5 (дд, 1F, J = 292.5, 10.1).

Рассчитано для C₁₄H₁₈F₂N₂O₂S (316.37): C, 53.15; H, 5.73; N, 8.85. Найдено: C, 53.14; H, 5.74; N, 8.79.

Общая процедура XVI. Реакция силана 57 с иминами. Трифторуксусную кислоту (48 мкл, 0.625 ммоль) прибавляли к смеси имина (0.5 ммоль) и KHF₂ (29 мг, 0.375 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл) при 0 °C, полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут при той же температуре. Далее прибавляли силан 57 (112 мг, 0.75 ммоль) при 0 °C, охлаждение снимали и перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. При обработке по каплям прибавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (1 мл), смесь перемешивали в течение дополнительных 2 минут, разбавляли водой (7 мл) и экстрагировали сисетмой гексан/Et₂O (1 : 1, 3×4 мл). Объединённый органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



CN
 F
 2,2-Дифтор-3-(метиламино)-3-фенилпропионитрил (63а). Процедура XVI.
 Выход 65 мг, 66%. Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/ЕtOAc 20 : 1). Т. кип. 111–125 °C (темп. бани)/9 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.67–1.81 (уш, 1H), 2.47 (c, 3H), 4.05 (т, 1H, J = 9.7), 7.42–7.48 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 34.6, 68.6 (т, J = 23.9), 111.88 (т, J = 44.9), 111.91 (т, J = 248.5), 128.6, 128.9, 129.7, 132.7 (д, J = 3.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –95.4 (дд, 1F, J = 288.2, 9.7), –99.0 (дд, 1F, J = 288.2, 9.7).

Рассчитано для C₁₀H₁₀F₂N₂ (196.20): C, 61.22; H, 5.14; N, 14.28. Найдено: C, 61.03; H, 5.03; N, 14.05.



2,2-Дифтор-3-[(4-метоксифенил)амино]-3-фенилпропионитрил

(63b). Процедура XVI. Выход 98 мг, 68%. Бесцветное масло. R_f 0.35 (гексан/ЕtOAc 10 : 1). Т. кип. 140–145 °С (темп. бани)/0.109 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.76 (c, 3H), 4.17 (д, 1H, *J* = 8.5), 4.89 (дт, 1H, *J* = 13.2, 8.5), 6.70– 6.78 (м, 2H), 6.78–6.85 (м, 2H), 7.41–7.55 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 55.5, 64.1 (т, *J* = 24.5), 111.0 (т, *J* = 251.2), 111.9 (т, *J* = 45.2), 114.8, 116.7, 128.1, 129.0, 129.6, 132.6, 138.7, 153.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –96.0 (дд, 1F, *J* = 287.5, 8.5), –100.5 (дд, 1F, *J* = 287.5, 13.2). Рассчитано для C₁₆H₁₄F₂N₂O (288.29): C, 66.66; H, 4.89; N, 9.72. Найдено: C, 66.85; H, 4.82; N, 9.72.



 З-(Циклопропиламино)-2,2-дифтор-3-тиен-2-илпропионитрил
 (63с).

 -CN
 Процедура XVI. Выход 89 мг, 78%. Бесцветное масло. R_f 0.33 (гексан/ЕtOAc 40 : 1). Т. кип. 98–105 °C (темп. бани)/0.67 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.47–0.66 (м, 4H), 2.17–2.41 (м, 2H), 4.51 (ддд, 1H, J = 16.7, 9.5, 7.5), 7.10 (дд, 1H, J = 5.1, 3.8), 7.19 (д, 1H, J = 3.8), 7.41 (д, 1H, J = 5.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 6.9, 7.1, 29.3, 62.7 (т, J = 25.6), 110.8 (т, J = 249.6), 112.0 (т, J = 44.9), 126.7, 127.3, 127.6, 136.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –94.8 (дд, 1F, J = 286.1, 7.5), –102.1 (дд, 1F, J = 284.0,

16.7).

Рассчитано для C₁₀H₁₀F₂N₂S (228.26): C, 52.62; H, 4.42; N, 12.27. Найдено: C, 52.54; H, 4.46; N, 12.17.

Общая процедура XVII. Реакция силана 57 с енаминами. Трифторуксусную кислоту (48 мкл, 0.625 ммоль) прибавляли к смеси енамина (0.5 ммоль) и KHF₂ (29 мг, 0.375 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл) при -30 °C и перемешивали суспензию в течение 5 минут при той же температуре. Далее при -30 °C прибавляли силан **57** (112 мг, 0.75 ммоль), перемещали реакционную смесь в баню вода/лёд и перемешивали смесь в течение 1 часа при 0°C, а затем дополнительный час при комнатной температуре. При обработке по каплям прибавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (1 мл), перемешивали в течение дополнительных 2 минут, разбавляли водой (7 мл) и экстрагировали смесью Et₂O/гексан (1 : 1, 3×4 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



Дифтор(1-морфолин-4-илциклогексил)ацетонитрил (63d). Процедура XVII. Выход 116 мг, 95%. Бесцветное масло. R_f 0.43 (гексан/ЕtOAc 20 : 1). Т. кип. 95– 103 °C (темп. бани)/0.106 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.20–1.93 (м, 8H), 2.01–2.18 (м, 2H, J = 9.2), 2.88–3.09 (уш, 4H), 3.60–3.84 (уш, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.9, 25.4, 27.3, 46.6, 62.6 (т, J = 19.0), 68.3, 112.7 (т, J = 45.5), 116.1 (т, J = 258.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –98.1 (c, 2F).

Рассчитано для C₁₂H₁₈F₂N₂O (244.28): C, 59.00; H, 7.43; N, 11.47. Найдено: C, 58.93; H, 7.53; N, 11.34.



2,2-Дифтор-4-метил-3-пирролидин-1-илпентаннитрил (63е). Процедура **XVII**, выход 83 мг, 82%. Бесцветное масло. R_f 0.64 (гексан/EtOAc 20 : 1). Т. кип. 90–100 °C (темп. бани)/9 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.97–1.16 (м, 6Н), 1.72–1.90 (м, 4Н), 2.12–2.29 (м, 1Н), 2.86–3.10 (м, 5Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.6 (дд, *J* = 2.3, 4.6), 21.1, 24.8, 26.9, 49.0, 68.3 (т, *J* = 22.2), 113.5 (т, *J* = 44.9), 114.4 (дд, *J* = 255.7, 258.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –85.8 (д, 1F, *J* = 288.2), –98.2 (дд, 1F, *J* = 288.2, 19.1).

Рассчитано для C₁₀H₁₆F₂N₂ (202.24): C, 59.39; H, 7.97; N, 13.85. Найдено: C, 59.14; H, 7.75; N, 13.72.



З-Амино-2,2-дифтор-1-(1-нафтил)пропан-1-ол гидрохлорид (64).

Раствор нитрила **58e** (117 мг, 0.5 ммоль) в Et₂O (1 мл) по каплям прибавляли к раствору LiAlH₄ (34 мг, 0.85 ммоль) в Et₂O (1 мл) при 0 °C, затем перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной

температуре. Суспензию охлаждали до 0 °С и прибавляли последовательно воду (40 мкл), водный раствор NaOH (30 мкл, 20%) и воду (140 мкл). Твёрдую субстанцию фильтровали,

промывали Et₂O (3×1 мл) и обрабатывали фильтрат HCl (314 мкл, 1.74 M в диоксане, 0.55 ммоль). Осадок снова фильтровали, промывали Et₂O (1 мл) и сушили в вакууме. Выход 130 мг (95%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 216–220 °C (разлож.). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD), δ : 3.58–3.87 (м, 2H), 4.72–5.35 (уш, 3H), 6.00 (дд, 1H, J = 14.6, 7.0), 7.45–7.60 (м, 3H), 7.85–7.95 (м, 3H), 8.23 (д, 1H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CD₃OD), δ : 42.5 (т, J = 26.2), 70.6 (дд, J = 29.4, 25.3), 121.6 (дд, J = 250.5, 247.0), 124.7 (т, J = 2.3), 126.1, 126.6, 127.2, 127.3, 129.7, 130.3, 132.9, 133.8 (д, J = 2.3), 135.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD), δ : –111.5 (ддт, 1F, J = 252.2, 23.3, 7.0), –117.4 (дддд, 1F, J = 252.2, 23.3, 14.6, 8.5). Рассчитано для C₁₃H₁₄ClF₂NO (273.71): C, 57.05; H, 5.16; N, 5.12. Найдено: C, 57.10; H, 5.20; N, 5.13.

2,2-Дифтор-3-{[(4-метилфенил)сульфонил]амино}-3-фенилпропанамид (65). Раствор нитрила **58a** (168 мг, 0.5 ммоль) и фенола (94 мг, 1 ммоль) в 33% НВг/АсОН (1.5 г) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученную смесь приливали к Et₂O (10 мл) и фильтровали осадок. Полученную твёрдую субстанцию растворяли в минимальном количестве метанола (ок. 5 мл) при кипячении, охлаждали до комнатной температуры и по каплям прибавляли Et₂O (ок. 10 мл). Осадок фильтровали и сушили в вакууме. Выход 149 мг (84%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 260–265 °C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6), δ : 2.21 (с, 3H), 3.77–3.85 (уш, 3H), 5.05 (т, 1H, *J* = 14.7), 7.04– 7.23 (м, 7H), 7.43 (д, 2H, *J* = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6), δ : 20.8, 58.5 (т, *J* = 24.6), 115.1 (т, *J* = 258.5), 126.3, 127.9, 128.2, 128.6, 129.0, 132.7, 137.9, 142.5, 164.1 (т, *J* = 27.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6), δ : –112.1 (м, 2F). Рассчитано для C₁₆H₁₆F₂N₂O₃S (354.37): C, 54.23; H, 4.55; N, 7.91. Найдено: C, 54.18; H, 4.57; N, 7.83.

Эксперимент к разделу 3.2.4.2. Синтез 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов

Общая процедура XVIII. Синтез исходных органоцинковых реагентов 66. К суспензии цинковой пыли (10.0 ммоль, 654 мг) в ТГФ (5 мл для 66а-g,l-p, 10 мл для 66k) при перемешивании прибавляли одну каплю 1,2-дибромэтана. Смесь нагревали до кипения, прибавляли две капли Me₃SiCl к горячей суспензии и интенсивно перемешивали в течение 15 минут при 60 °C. В этот период наблюдали образование газа и превращение цинковой пыли в тёмно-серую рыхлую субстанцию (если этого не происходило, добавляли дополнительную каплю Me₃SiCl). Затем медленно прибавляли бензил или алкил галогенид (5.0 ммоль) при температуре T₁ (указана в Таблице Таблица 89), не позволяя реакционной массе нагреваться. Полученную смесь перемешивали при температуре T₂ в течение соответствующего времени (указано в Таблице Таблица 89). После этого перемешивание прекращали и позволяли непрореагировавшему цинку осесть.

тгφ RX + Zn RZnX смешивали при Т₁ 66 перемешивали при Т2 $T_{1}^{a}, T_{2}^{b}, B_{2}^{c}, B_{2}^{c}$ $T_{1}^{a}, T_{2}^{b}, T_{2}^{b}$ Bp.,^{*c*} RX RZnX RX RZnX °С °С ч °C °C Ч 4 66a 0 ZnBr 66m rt rt rt 16 .Br ZnBr CO₂Me CO₂Me 0 0 2 2 rt 66c rt **661** ZnBr ZnBr rt rt 4 66d rt rt 4 ZnBr 66b ZnBr 7nBr CO₂M .CO₂Me 0 660 4 66e 4 rt rt rt BzC 0 rt 16 66i BzO 0 rt 16 66q BzO EtO EtO-66k 50 -25 rt 16 rt 9 66g 7nRi rt 66p 0 2 **66f** rt 16 rt MeO₂C MeO₂C 66n rt rt 16 0 rt 2 66h ZnBr

Таблица 89

^а Температура, при которой производилось прибавление RX к Zn

^b Температура образования RZnX

^с Время образования RZnX

Концентрацию органоцинкового реагента определяли с помощью иодометрического титрования: раствор реагента **66** по каплям при перемешивании прибавляли к раствору иода (51 мг, 0.2 ммоль) в ТГФ (1 мл) вплоть до исчезновения окраски. Объём раствора, необходимый для титрования, использовали при расчёте концентрации.

Общая процедура XIXа. Получение и иодирование органоцинковых реагентов 67. Свежетитрованный раствор **66** (1.5 ммоль) в ТГФ концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не образовывался твёрдый или вязкий остаток. Остаток растворяли в свежеперегнанном MeCN (1.5 мл). К полученному раствору прибавляли ацетат натрия (148 мг, 1.8 ммоль для **66а-d,f-p**, или 172 мг, 2.1 ммоль для **66е**) при комнатной температуре, далее погружали реакционный сосуд в холодную баню при –25 °С и перемешивали смесь 10 минут при –25 °С. (Обычно при понижении температуры реакционная смесь становилась гомогенной. В случае **66f** иногда наблюдалось образование мелкого белого осадка, однако это не оказывало эффекта на реакцию.) В случае реагента **66g** полученный раствор разбавляли ДМФА (232 мкл, 3.0 ммоль). Затем по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (365 мг, 1.8 ммоль для **66а-d,f-p**, или 426 мг, 2.1 ммоль для **66e**) при -25 °С и перемешивали реакционную смесь при этой температуре в течение 18 часов (21 час в случае **66e,g,h,p**). Далее при -25 °С прибавляли иод (401 мг, 1.58 ммоль) при интенсивном перемешивании. После растворения иода охлаждающую баню удаляли и позволяли смеси отогреться до комнатной температуры, после чего перемешивали в течение дополнительных 5 часов. Полученную красно-коричневую смесь гасили прибавлением водного 0.5 М раствора Na₂S₂O₃ вплоть до исчезноваения окраски, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали гексаном (3×10 мл) (или пентаном (3×10 мл) в случае летучих **66а,с**). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении (или при атмосферном давлении в случае **66а,с**). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Ри ZnBr (1,1-Дифтор-2-фенилэтил)цинк бромид (67а). Реакцию бензилцинк бромида (66а) с Me₃SiCF₂Br и AcONa проводили согласно общей процедуре с использованием CD₃CN в качестве растворителя. В следствие равновесия Шлёнка реагент 67а существет в виде смеси органоцинковых соединений в соотношении 5 : 1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃CN), δ : 3.07 (т, 2H, J = 24.5, мажорный), 2.88 (т, 0.4H, J = 24.5, минорный), 7.12–7.43 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CD₃CN), приведены избранные сигналы мажорного изомера, δ : 48.7 (т, J = 17.4), 126.7, 128.4, 131.6, 137.2 (т, J = 9.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃CN), δ : –95.3 (т, J = 24.5, минорный), –96.6 (т, J = 24.5, мажорный).

Бромдифторацетат калия и Et₄NBr сушили в вакууме в течение 10 минут перед использованием (для BrCF₂CO₂K, 100 °C/7 мм. рт. ст.; для Et₄NBr, 170 °C/1 мм. рт. ст.).

Общая процедура XIXb. Синтез дифторированных бромидов 68с-f,i,k,m,n. Свежетитрованный раствор RZnX (1.5 ммоль) в $T\Gamma\Phi$ концентрировали при пониженном давлении до образования вязкого масла. К остатку последовательно прибавляли ДМФА (2.3 мл), Et₄NBr (158 мг, 0.75 ммоль) и BrCF₂CO₂K (639 мг, 3.0 ммоль). Полученную смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение времени, указанного в 48 (стр. 185). Реакционный сосуд погружали в баню вода/лёд и прибавляли бром (1.65 ммоль, 85 мкл). Охлаждающую баню удаляли и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбавляли водным 0.5М раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

 $Ph
eggin{array}{c}{F} F (2,2-Дифторэтил)бензол (69а). К раствору бензилцинк бромида (20 ммоль, 10 мл, 2M в ТГФ) последовательно прибавляли ДМФА (30 мл), Et₄NBr (2.10 г, 10 ммоль) и BrCF₂CO₂K (8.52 г, 40 ммоль) при комнатной темепратуре. Смесь интенсивно перемешивали в течение 45 минут при 50 °C, затем охлаждали до комнатной температуры с образованием реагента 67а. Из раствора реагента 67а в вакууме (1 мм. рт. ст.) при комнатной температуре упаривали ТГФ, затем помещали реакционный сосуд в баню вода/лёд и прибавляли AcOH (3.43 мл, 60 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и выдерживали реакционную смесь в течение 20 часов при комнатной температуре. Далее смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали$
пентаном (3×10 мл). Объединённый органический слой промывали водным 5М раствором HCl (5 мл) и фильтровали через Na₂SO₄. Растворитель упаривали при атмосферном давлении и очищали остаток перегонкой в вакууме, в результате чего было получено 1.56 г (55%) соединения **69a** в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 62–64 °C/40 мм. рт. ст. ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [991].

Вг (2-Бром-2,2-дифторэтил)бензол (68а-Вг). К раствору бензилцинк бромида (20 Ph/ ммоль, 10 мл, 2М в ТГФ) последовательно прибавляли ДМФА (30 мл), Et₄NBr (2.10 г, 10 ммоль) и BrCF₂CO₂K (8.52 г, 40 ммоль) при комнатной темепратуре. Смесь интенсивно перемешивали в течение 45 минут при 50 °C, затем охлаждали до комнатной температуры с образованием реагента **67а**. Раствор **67а** охлаждали до –20°С и прибавляли бром (22 ммоль, 1.15 мл). Охлаждение снимали и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем при перемешивании последовательно прибавляли раствор Na₂S₂O₃·5H₂O (5.0 г) в воде (15 мл), воду (30 мл), и водный 2М раствор HCl (10 мл). Смесь экстрагировали пентаном (15 мл и 2×10 мл), объединённый органический слой концентрировали при атмосферном давлении, остаток фракционно перегоняли в вакууме. Выход 5.65 г (60%). Бесцветная жидкость. Т. кип. 78-81 °C/20 мм. рт. ст.. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.67 (т, 2H, *J* = 14.3), 7.28 (м, 5H). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 50.4 (т, *J* = 22.5), 121.8 (T, J = 306.0), 128.3, 128.7, 130.7, 131.5 (T, J = 3.2), ¹⁹F ЯМР (282 ΜΓц, CDCl₃) δ: -45.4 (T, J= 14.3). Рассчитано для C₁₂H₉BrF₂: C, 43.47; H, 3.19; найдено: C, 43.25; H, 3.41.

Рh Г (2,2-Дифтор-2-иодэтил)бензол (68а).

Процедура XIXa. Выход 342 мг (85%). Бесцветное масло. $R_f = 0.33$ (пентан). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.69 (т, 2H, J = 15.4), 7.29–7.44 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 54.3 (т, J = 20.3), 101.4 (т, J = 314.3), 128.3, 128.7, 130.8, 132.3 (т, J = 4.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -37.8 (т, 2F, J = 15.4).

Рассчитано для C₈H₇F₂I (268.04): С 35.85, Н 2.63. Найдено: С 35.74, Н 2.64.

(1,1-Дифтор-1-иодпропан-2-ил)бензол (68b).

F Процедура **XIXa**. Выход 455 мг (93%). Бесцветное масло. $R_f = 0.33$ (пентан). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.56 (д, 3H, J = 7.1), 3.31–3.50 (м, 1H), 7.34–7.44 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 16.8 (т, J = 3.5), 55.3 (т, J = 18.4), 108.3 (т, J = 317.6), 128.2, 128.5, 129.2, 137.8 (т, J = 2.6). ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ : –41.2 (дд, 1F, J = 171.7, 12.7), –41.8 (дд, 1F, J =171.7, 12.7).

Рассчитано для C₉H₉F₂I (282.07): С 38.32, Н 3.22. Найдено: С 38.60, Н 3.28.



1-Бром-2-(2,2-дифтор-2-иодэтил)бензол (68с). Процедура XIXа.

Выход 437 мг (84%). Бесцветное масло. $R_f = 0.37$ (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.00 (т, 2H, J = 15.8), 7.24 (дд, 1H, J = 7.5, 7.3), 7.34 (дд, 1H, J = 8.1, 7.5), 7.44 (д, 1H, J = 7.3), 7.65 (д, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 53.2 (т, J = 20.7), 99.0 (т, J = 315.0), 125.9, 127.6, 129.9, 132.2 (т, J = 2.9), 132.4, 133.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц,

CDCl₃), δ: -37.6 (τ, 2F, *J* = 15.8).

Br

Рассчитано для C₈H₆BrF₂I (346.94): С 27.70, Н 1.74. Найдено: С 27.43, Н 1.64.

1-Бром-4-(2,2-дифтор-2-иодэтил)бензол (68d). Процедура **XIX**а. Выход 416 мг (80%). Бесцветное масло. R_f = 0.35 (гексан)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.63 (т, 2H, J = 15.0), 7.20 (д, 2H, J = 8.2), 7.52 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 53.6 (т, J = 20.7), 100.5 (т, J = 314.1), 122.7, 131.3 (т, J = 3.7), 131.9, 132.4. ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ: -38.5 (т, 2F, J = 15.0).

Рассчитано для C₈H₆BrF₂I (346.94): С 27.70, Н 1.74. Найдено: С 27.74, Н 1.88.

1-Бром-4-(2,2-дифтор-2-бромэтил)бензол (68d-Br). Процедура **XIXb**. Выход 252 мг (56%). Бесцветная жидкость. R_f 0.34 (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.60 (т, 2H, J = 14.4), 7.18 (д, 2H, J = 8.2), 7.50 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 49.7 (т, J = 23.0), 121.1 (т, J = 306.0), 122.6, 130.3 (т, J = 2.9), 131.8, 132.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -45.8 (т, J = 14.4).

Рассчитано для C₈H₆Br₂F₂: C, 32.04, H, 2.02; найдено: C, 32.13; H, 2.14.

1-(2,2-Дифтор-2-иодэтил)нафталин (68е). Процедура XIXа.

Выход 334 мг, 70%. Бесцветное масло. $R_f = 0.21$ (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 4.26 (т, 2H, J = 15.8), 7.47–7.68 (м, 4H), 7.88–7.98 (м, 2H), 8.07 (д, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 51.0 (т, J = 20.4), 100.9 (т, J = 315.5), 124.1 (т, J = 2.0), 125.3, 126.0, 126.6, 128.6 (т, J = 2.6), 128.9, 129.3, 130.1, 132.4, 134.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –36.4 (т, 2F, J = 15.8).

Рассчитано для C₁₂H₉F₂I (318.10): C 45.31, H 2.85. Найдено: C 45.28, H 2.71.



1-(2,2-дифтор-2-Бромэтил)нафталин (68е-Вг). Процедура XIXb.

Выход 182 мг (45%). Бесцветное масло. $R_{\rm f}\,0.34$ (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4.22 (т, 2H, J = 14.6), 7.46–7.67 (м, 4H), 7.86–7.98 (м, 2H); 8.08 (д, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 46.9 (т, J = 22.5), 121.8 (т, J = 307.2), 123.9 (т, J = 1.8), 125.3, 125.9, 126.6, 127.6 (т, J = 2.4), 128.9, 129.3, 130.1, 132.5, 134.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –44.0 (т, J = 14.6).

Рассчитано для C₁₂H₉BrF₂: C, 53.16; H, 3.35; найдено: C, 53.19; H, 3.37.



2-[4-(2,2-Дифтор-2-иодэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2диоксаборолан (68f). Процедура XIXа.

Выход 414 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 56–57 °C (кристаллизовали дважды из гексана при –78 °C). $R_f = 0.27$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 1.37 (c, 12H) 3.69 (т, 2H, J = 15.2), 7.33 (д, 2H, J = 7.3), 7.83 (д, 2H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 29.6, 59.0 (т, J = 20.4), 88.6, 105.6 (т, J = 314.1), 134.7,

139.7, 139.9 (т, *J* = 3.7). ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ: -37.8 (т, 2F, *J* = 15.2). Рассчитано для C₁₄H₁₈BF₂IO₂ (394.00): C 42.68, H 4.60. Найдено: C 42.74, H 4.65.

Еto-**Р F F Г Диэтил (3,3-дифтор-3-иодпропил)фосфонат (68g).** Процедура XIXа. Выход 328 мг, (64%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.16 (гексан/ЕtOAc, 1/1).. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.34 (т, 6Н, *J* = 7.0), 1.90–2.06 (м, 2Н), 2.51–2.71 (м, 2Н), 4.06–4.22 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 16.4 (д, *J* = 5.8), 22.0 (дт, *J* = 145.1, 3.5), 42.2 (тд, *J* = 21.9, 2.9), 62.1 (д, *J* = 6.3), 100.3 (тд, *J* = 313.2, 26.5). ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ: –39.3 (т, 2F, *J* = 13.8).

Рассчитано для C₇H₁₄F₂IO₃P (342.06): C 24.58, H 4.13. Найдено: C 24.49, H 4.34.

Еto-Р F F Диэтил (3,3-дифтор-3-бром-пропил)фосфонат (68g-Br). Процедура **XIXb**. Выход 296 мг (67%). Светло-жёлтая жидкость. R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.20 (т, 6H, *J* = 7.0), 1.78–1.97 (м, 2H), 2.38–2.60 (м, 2H), 3.89–4.10 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 16.2 (д, *J* = 5.8), 20.7 (д, *J* = 146.3), 38.0 (тд, *J* = 23.6, 1.5), 62.0 (д, *J* = 6.3), 121.7 (тд, *J* = 305.2, 25.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –46.9 (т, *J* = 12.7). МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₇H₁₄BrF₂O₃PNa [M + Na]⁺: 316.9724. Найдено: 316.9733.



2-(4,4-Дифтор-4-иодбутил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (68h). Процедура XIXa.

Выход 166 мг (32%). Бесцветное масло. $R_f = 0.32$ (гексан/EtOAc, 12/1) ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.87 (т, 2H, J = 8.1), 1.26 (с, 9H), 1.62–1.77 (м, 2H), 2.23–2.43 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 10.0 (уш с), 19.9 (т, J = 3.5), 24.8, 50.3 (т, J = 19.0), 83.2, 102.5 (т, J = 313.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –35.9 (т, J = 14.8).

Рассчитано для C₁₀H₁₈BF₂IO₂ (345.96): С 34.72, Н 5.24. Найдено: С 34.71, Н 5.09.



4-(2,2-Дифтор-2-иодэтил)фенил бензоат (68i). Процедура **XIXa**. Выход 495 мг (85%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 89–91 °С. R_f = 0.28 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.71 (т, J = 15.2), 7.27 (д, 2H, J = 8.2), 7.40 (д, 2H, J = 8.2), 7.50– 7.60 (м, 2H), 7.63–7.72 (м, 1H), 8.24 (д, 2H, J = 8.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 53.6 (т, J = 20.4), 101.0 (т, J = 314.1), 122.0, 128.7, 129.5, 129.9 (т, J = 3.5), 130.3, 131.9, 133.8, 151.2, 165.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –38.3 (т, 2F, J = 15.2).

Рассчитано для C₁₅H₁₁F₂IO₂ (388.15): С 46.42, Н 2.86. Найдено: С 46.41, Н 2.77.

OBz F F 2-(2-Бром-2,2-дифторэтил)фенил бензоат (68j-Br). Процедура XIXb.

Выход 260 мг (51%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 39–40°С R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.75 (т, 2H, J = 13.9), 7.26–7.36 (м, 2H), 7.46 (т, 2H, J = 7.2), 7.50– 7.60 (м, 2H), 7.68 (т, 1H, J = 7.4), 8.26 (д, 2H, J = 7.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 44.6 (т, J = 23.6), 121.0 (т, J = 306.6), 123.1, 123.7 (т, J = 2.9), 126.1, 128.7, 129.2, 129.7, 130.2, 132.5, 133.9, 149.9, 164.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –44.9 (т, J = 13.9). Рассчитано для C₁₅H₁₁BrF₂: C, 52.81; H, 3.25; найдено: C, 52.84; H, 3.29.

NC F F

4-(2,2-Дифтор-2-иодэтил)бензонитрил (68к). Процедура XIXа.

Выход 308 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 54–55 °C (кристаллизовали из гексана при –78 °C). R_f = 0.25 (гексан/EtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 3.74 (т, 2H, J = 14.9), 7.44 (д, 2H, J = 7.9), 7.68 (д, 2H, J = 7.9). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 54.0 (т, J = 21.0), 98.9 (т, J = 314.1), 112.5, 118.5, 131.5, 132.5, 137.4 (т, J = 3.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -38.7 (т, J = 14.9).

Рассчитано для C₉H₆F₂IN (293.05): С 36.89, Н 2.06. Найдено: С 36.94, Н 2.07.

CO₂Me



Метил 2-(2,2-дифтор-2-иодэтил)бензоат (681). Процедура XIXа.

Выход 279 мг (57%). Жёлтое масло. $R_f = 0.34$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.93 (c, 3H), 4.37 (т, 2H, J = 15.8), 7.38–7.58 (м, 3H), 7.93–8.00 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 50.7 (т, J = 20.2), 52.3, 100.1 (т, J = 315.0), 128.3, 131.0, 131.3, 132.0, 133.0 (т, J = 3.2), 133.1, 167.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –37.7 (т, J = 15.8) Рассчитано для C₁₀H₉F₂IO₂ (326.08): C 36.83, H 2.78. Найдено: C 36.77, H 2.81.

MeO₂C

Метил 3-(2,2-дифтор-2-иодэтил)бензоат (68m). Процедура XIXа.

Выход 416 мг (85%). Бесцветное масло. $R_f = 0.12$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.72 (т, 2H, J = 15.0), 3.93 (c, 3H), 7.40–7.55 (м, 2H), 8.00 (c, 1H, Ar), 8.06 (д, 1H, J = 7.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 52.3, 53.9 (т, J = 20.7), 100.5 (т, J = 314.1), 128.8, 129.5, 130.7, 131.9, 132.7 (т, J = 3.7), 135.1, 166.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: – 38.5 (т, J = 15.0).

Рассчитано для C₁₀H₉F₂IO₂ (326.08): С 36.83, Н 2.78. Найдено: С 36.67, Н 2.81.

Метил 4-(2,2-дифтор-2-иодэтил)бензоат (68n). Процедура XIXa.

Выход 430 мг, 88%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 42–43 °C R_f = 0.26 (гексан/ЕtOAc, 12/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.73 (т, 2H, *J* = 15.0), 3.93 (с, 3H), 7.40 (д, 2H, *J* = 7.7), 8.05 (д, 2H, *J* = 7.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 52.2, 53.9 (т, *J* = 20.4), 99.9 (т, *J* = 314.4), 129.8, 130.1, 130.8, 137.1 (т, *J* = 3.7), 166.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -38.2 (т, *J* = 15.0). Рассчитано для C₁₀H₉F₂IO₂ (326.08): C 36.83, H 2.78. Найдено: C 36.87, H 2.87.



Метил 4-(2-бром-2,2-дифторэтил)бензоат (68n-Br).

Реакцию **66n** с Me₃SiCF₂Br проводили согласно общей процедуре **XIXa**. Полученную смесь, содержащую фторированный цинковый реагент, обрабатывали бромом (81 мкл, 1.58 ммоль) при -25 °C. Смесь перемешивали в течение 5 минут при -25 °C, затем позволяли отогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 5 минут. Полученный оранжевый раствор гасили водным 0.5М раствором Na₂S₂O₃ вплоть до исчезновения окраски,

разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали гексаном (3×10 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, элюент 15/1), в результате чего было получено 360 мг (86%) соединения **68n-Br**.

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 25–26 °С (кристаллизовали из смеси гексан/EtOAc, 12/1). $R_f = 0.22$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.73 (т, 2H, J = 14.7), 3.94 (c, 3H), 7.41 (д, 2H, J = 7.7), 8.05 (д, 2H, J = 7.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 50.2 (т, J = 23.0), 52.2, 120.9 (т, J = 306.0), 129.9, 130.2, 130.7, 136.3 (т, J = 3.2), 166.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -45.4 (т, 2F, J = 14.7).

Рассчитано для $C_{10}H_9BrF_2O_2$ (200.18): С 43.04, Н 3.25. Найдено: С 43.09, Н 3.27.



Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифтор-4-иодбутаноат (680). Процедура XIXa. Выход 410 мг (73%). $R_f = 0.29$ (гексан/ЕtOAc, 15/1). Бесцветное масло. После хроматографии продукт был перекристаллизован из минимального количества гексана при охлаждении раствора до -78° C

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.88 (дд, 1H, J = 16.1, 10.3), 3.13 (дд, 1H, J = 16.1, 4.2), 3.61 (с, 3H), 3.84–4.01 (м, 1H), 7.28 (д, 2H, J = 8.8), 7.36 (д, 2H, J = 8.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 35.5 (т, J = 2.9), 52.2, 56.6 (т, J = 19.3), 104.6 (т, J = 317.3), 128.9, 130.8, 133.9 (т, J = 2.6), 134.8, 170.0. ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ : –44.1 (дд, 1F, J = 177.0, 14.8), –41.7 (дд, 1F, J = 177.0, 14.8). Рассчитано для C₁₁H₁₀ClF₂IO₂ (374.55): C 35.27, H 2.69. Найдено: C 35.18, H 2.64.



2-(4,4-дифтор-4-иодбутил)изоиндолин-1,3-дион (68р). Процедура **XIXa**. Выход 252 мг (46%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 59–60 °С (кристаллизовали из смеси гексан/ЕtOAc 12/1 при –25 °С).

 $R_f = 0.16$ (гексан/ЕtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.99 (тт, 2H, J = 7.7, 7.5), 2.32–2.52 (м, 2H), 3.78 (т, 2H, J = 7.7), 7.71–7.79 (м, 2H), 7.71–7.79 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 24.7 (т, J = 3.5), 36.3, 45.8 (т, J = 20.2), 100.9 (т, J = 313.2), 123.4, 132.0, 134.2, 168.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –36.0 (т, J = 14.8).

Рассчитано для C₁₂H₁₀F₂INO₂ (364.11): С 39.47, Н 2.76, N 3.84. Найдено: С 39.44, Н 2.74, N 3.76. **Вго** 4,4-Дифтор-4-иодбутил бензоат (68q). Процедура XIXa.

Выход 418 мг (82%). Бесцветное масло. $R_f = 0.27$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.01–2.17 (м, 2H), 2.42–2.66 (м, 2H), 4.41(т, 2H, J = 6.2), 7.41–7.53 (м, 2H), 7.59 (т, 1H, J = 7.2), 8.06 (д, 2H, J = 7.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 25.0 (т, J = 3.7), 45.2 (т, J = 20.2), 62.9, 101.2 (т, J = 313.0), 128.5, 129.7, 130.0, 133.2, 166.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –37.0 (т, J = 14.8).

Рассчитано для C₁₁H₁₁F₂IO₂ (340.11): С 38.85, Н 3.26. Найдено: С 38.91, Н 3.21.

BzO F F Br 4-Бром-4,4-дифтор-3-метилбутил бензоат (68r). Процедура XIXa. Выход 420 мг (85%). Бесцветное масло. R_f 0.27 (гексан/EtOAc, 20/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.23 (д, 3H, *J* = 6.6), 1.68–1.82 (м, 1H), 2.20–2.25 (м, 1H), 2.36–2.50

(м, 1Н), 4.36–4.46 (м, 2Н), 7.45 (дд, 2Н, J = 7.4, 7.3), 7.57 (т, 1Н, J = 7.4), 8.04 (д, 2Н, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 14.7 (дд, J = 4.0, 2.3), 30.7 (дд, J = 3.7, 2.3), 43.5 (т, J = 19.9), 61.8, 127.6 (т, J = 307.5), 128.5, 129.6, 130.0, 133.2, 166.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –49.3 (дд, 1F, J = 156.6, 8.5), –48.5 (дд, 1F, J = 156.6, 9.4).

МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₂H₁₃BrF₂O₂Na [M + Na]⁺: 328.9959. Найдено: 328.9963

Метил 4-(2,2-дифторэтил)бензоат (69п). Реакцию **66п** с Me₃SiCF₂Br проводили согласно общей процедуре **XIXa**. Полученную смесь, содержащую фторированный цинковый реагент, обрабатывали ДМФА (232мкл, 3.0 ммоль) и AcOH (107мкл, 1.88 ммоль) при –25 °C, затем снимали охлаждение и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной темепратуре.

было получено 255 мг (85%) соединения **69n**. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 57–58 °C (кристаллизовали из гексана). $R_f = 0.25$ (гексан/EtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 3.21 (тд, 2H, J = 16.9, 4.4) 3.93 (c, 3H) 5.96 (тт, 1H, J = 57.0, 4.4), 7.34 (д, 2H, J = 7.7), 8.02 (д, 2H, J = 7.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 40.7 (т, J = 22.2), 52.1, 116.0 (т, J = 241.6), 129.5, 129.8, 129.9, 137.5 (т, J = 5.8), 166.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -115.7 (дт, 2F, J = 57.0, 16.9).

Рассчитано для C₁₀H₁₀F₂O₂ (200.18): С 60.00, Н 5.04. Найдено: С 60.01, Н 5.06.

ВzO **F 4,4-Дифторбутил бензоат (69q).** Раствор RZnX (1.5 ммоль) в ТГФ концентрировали в вакууме до состояния вязкого масла, затем последовательно прибавляли к остатку ДМФА (2.3 мл), Et₄NBr (158 мг, 0.75 ммоль) и BrCF₂CO₂K (639 мг, 3.0 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение времени, указанного на Схеме 301. Полученную смесь, содержащую дифторированный реагент 3, помещали в баню вода/лёд, после чего прибавляли AcOH (257 мкл, 4.5 ммоль) и удаляли баню. Реакционную массу выдерживали в течение 20 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (12 мл) и экстрагировали гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход 192 мг (60%). Бесцветное масло. R_f 0.20 (гексан/ЕtOAc, 15/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 1.87–2.12 (м, 4H), 4.36 (т, 2H, J = 5.9), 5.89 (тт, J = 55.7, 3.9), 7.43 (т, 2H, J = 7.5), 7.55 (т, 1H, J = 7.3), 8.03 (д, 2H, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 21.6 (т, J = 5.5), 31.0 (т, J = 21.3), 63.9, 116.8 (т, J = 239.0), 128.4, 129.5, 130.1, 133.0, 166.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : – 117.1 (дт, J = 55.7, 17.0). Рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O₂: C, 61.68; H, 5.65; найдено: C, 61.67; H, 5.70.

Эксперимент к разделу 3.2.5.1. Реакции RCF₂ZnX с S-электрофилами

Диксантоген [992], 2-(1,3-бензотиазол-2-илдитио)-1,3-бензотиазол [993], тетраэтилтиурам дисульфид [994] были получены по литературным методикам.

процедура XX. Синтез соединений Обшая 70a,q,s,t, и 71a,g,q-u. Раствор органоцинкового реагента в ТГФ (1 ммоль), полученного по общей процедуре XIXa, концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметоксиэтане (1.5 мл) и прибавляли ацетат натрия (99 мг, 1.2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до – 25 °C, по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (244 мг, 1.2 ммоль) и перемешивали смесь при -25 °C в течение 18 часов. Затем прибавляли ДМФА (0.5 мл), дисульфид (1.1 ммоль) и CuCl·1.5PPh₃ [999] (25 мг, 0.05 ммоль). Диксантоген прибавляли в один приём; в случае дибензотиазолил дисульфида половину вещества прибавляли вместе с медным катализатором, после чего смесь перемешивали в течение 30 минут и прибавляли вторую половину. Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры в течение 6 часов и перемешивали в течение дополнительных 12 часов. Для обработки прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесью метил *трет*-бутиловый эфир/гексан, 1/1 (для 70а,q,s,t,71а,q-u) или метил *трет*-бутиловым эфиром (для 71g) (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

 F
 S
 S-(1,1-Дифтор-2-фенилэтил)-О-этил(дитиокарбонат)
 (70а).
 Процедура

 Ph
 S
 OEt
 XX. Выход 168 мг (64%).
 Жёлтое масло.
 R_f
 0.23 (Гексан/CH₂Cl₂, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.54 (т, 3H, J = 7.3), 3.62 (т, 2H, J = 16.0), 4.75 (кв, 2H, J = 7.3), 7.31–7.44 (м, 5H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -73.8 (т, J = 16.0). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 13.7, 45.0 (т, J = 23.2), 70.6, 127.6 (т, J = 285.3), 128.1, 128.7, 130.7, 131.3 (т, J = 3.3), 205.9 (т, J = 2.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₂F₂OS₂Na [M+Na] 285.0190, найдено 285.0191



2-[(1,1-Дифтор-2-фенилэтил)тио]-1,3-бензотиазол (71а). Процедура **XX**. Выход 169 мг (55%). Для реакции с 10 ммоль бензилцинк бромида выход составил 1.58 г (50%). Белый порошок. Т. пл. 57–60 °С. R_f 0.29 (Гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.68 (т, 3H, J = 15.4), 7.34–7.56 (м, 1H), 7.87 (д, 1H, J = 8.1), 8.12 (д, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.4 (т, J = 23.2), 121.2, 123.6, 126.0, 126.6, 128.2, 128.7, 128.8 (т, J = 284.7), 130.8, 131.2 (т, J = 3.3), 137.6, 153.2, 156.0 (т, J = 2.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -70.0 (т, J = 14.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₂F₂NS₂ [M+H] 308.0374, найдено 308.0368.



2-[(1,1-Дифторэтил)тио]-1,3-бензотиазол (71г). Процедура **XX**. Выход 160 мг (61%). Бесцветная жидкость. R_f 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 12/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.13(т, 3H, J = 16.5), 7.38–7.52(м, 2H), 7.83(д, 1H, J = 8.2), 8.07(д, 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 26.6 (т, J = 24.9), 121.1, 123.6, 126.0, 126.6, 128.0 (т, J = 280), 137.6, 153.1, 156.0 (т, J = 3.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –64.6 (кв, J = 16.9). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₈F₂NS₂ [M+H] 232.0061, найдено 232.0067.



Диэтил 3-(1,3-бензотиазол-2-илтио)-3,3-дифторпропилфосфонат (71g). Процедура XX. Выход 187 мг (49%). Бесцветное масло. Rf 0.33 (Гексан/*i*-PrOH, 5/1).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃), δ : 1.26 (t, 6H, J = 7.2), 1.98–2.10 (m, 2H), 2.48–2.68 (m, 2H), 4.01–4.17 (M, 4H), 7.37–7.49 (M, 2H), 7.81 (μ , 1H, J = 8.2), 8.02 (μ , 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} SMP (75 MF), CDCl₃), δ: 16.4 (д, *J* = 5.3), 19.9 (дт, *J* = 145.3, 3.2), 32.9 (тд, *J* = 24.1, 3.0), 62.1 (д, *J* = 6.8), 121.2, 123.7, 126.2, 126.7, 129.1 (т, *J* = 283.8), 137.6, 153.2, 155.0 (т, *J* = 3.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -72.8 (T, J = 14.1).

331

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₉F₂NO₃PS₂ [M+H] 382.0507, найдено 382.0502.



2-[(1,1-Дифтор-2-метилпропил)тио]-1,3-бензотиазол (71s). Выход 155 мг (60%). Процедура XX. Бесцветное масло. R_f 0.33 (Гексан/ЕtOAc, 12/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.22 (д, 6Н, *J* = 6.9), 2.52 (септ, 1Н, *J* = 6.9), 7.45 (м, 2Н), 7.86 (д, 1H, J = 7.8), 8.08 (μ , 1H, J = 7.8), ¹³C{¹H} SIMP (75 MF μ , CDCl₃), δ : 16.5 (π , J = 3.4), 37.6 21.5), 121.0, 123.6, 126.0, 126.5, 132.4 (т, *J* = 286.0), 137.8, 153.1, 155.9 (т, *J* = 2.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -77.5 (д, *J* = 12.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₂F₂NS₂ [M+H] 260.0374, найдено 260.0375.



S-(1,1-Дифтор-2-метилпропил) О-этил (дитиокарбонат) (70s). Выход 107 мг (50%). Процедура XX. Жёлтое масло. R_f 0.29 (Гексан/CH₂Cl₂, 30/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.13 (д, 6Н, *J* = 3.0), 1.48 (т, 3Н, *J* = 7.3), 2.35–2.57 (м, 1Н), 4.72(кв, 2H, J = 7.3). ¹³C{¹H} SIMP (75 MFu, CDCl₃), δ : 13.6, 16.1 (T, J = 3.8), 37.0 (T, J = 21.1), 70.5, 131.2 (T, J = 287.5), 206.5 (T, J = 2.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -81.9 (д, J = 11.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₁₃F₂OS₂ [M+H] 215.0370, найдено 215.0373.



δ: -72.0 (т, J = 17.0).

2-[(1,1-Дифтор-З-метилбутил)тио]-1,3-бензотиазол (71t). Процедура XX. Выход 128 мг (47%). Бесцветное масло. Rf 0.33 (Гексан/CH₂Cl₂, 25/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.05 (д, 6H, *J* = 6.4), 2.10–2.29(м, 3H), 7.40–7.53(м, 2H), 7.86 (д, 1H, J = 8.2), 8.08 (μ , 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} SMP (75 MF μ , CDCl₃), δ : 23.2, 24.2 (π , J = 2.3), 47.2 (π , J = 2.3), *J* = 21.1), 121.2, 123.6, 126.0, 126.6, 130.0 (т, *J* = 284.0), 137.7, 153.1, 156.0 (т, *J* = 3.0). ¹⁹F ЯМР (282 MFII, CDCl₃), δ : -68.3(T, J = 15.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₄F₂NS₂ [M+H] 274.0530, найдено 274.0536.

S-(1,1-Дифтор-3-метилбутил) О-этил (дитиокарбонат) (70t). Процедура **ОЕt XX**. Выход 91 мг (40%). Жёлтое масло. R_f 0.33 (Гексан/CH₂Cl₂, 40/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.03 (д, 6H, *J* = 6.5), 1.48 (т, 3H, *J* = 7.3), 1.96–2.12 (м, 1H), 2.18 (тд, 2H, J = 17.0, 6.5), 4.71 (кв, 2H, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 13.6, 23.2, 24.1 (т, J = 2.3), 47.0 (T, J = 21.9), 70.4, 129.0 (T, J = 284.5), 206.4 (T, J = 3.8). ¹⁹F SMP (282 MFu, CDCl₃), 0.23 (Гексан/ЕtOAc, 4/1).

2-{[4-(Бензилокси)-1,1-дифторбутил]тио}-1,3-бензотиазол (71q). Процедура **XX**. Выход 190 мг (52%). Бесцветное масло. R_f

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.96–2.05 (м, 2H), 2.42–2.58 (м, 2H), 3.56 (т, 2H, J = 5.5), 4.52 (c, 2H), 7.29–7.54 (м, 7H), 7.84 (д, 1H, J = 8.2), 8.10 (д, 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 23.6 (т, J = 3.4), 36.2 (т, J = 22.6), 68.7, 73.0, 121.2, 123.7, 126.0, 126.6, 127.7, 127.8, 128.5, 130.0 (т, J = 283.0), 137.3, 138.4, 153.2, 155.6 (т, J = 2.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ:–68.3(т, J = 15.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₈F₂NOS₂ [М+Н] 366.0792, найдено 366.0795.

F F S OEt S-[4-(Бензилокси)-1,1-дифторбутил] О-этил (дитиокарбонат) (70q). BzO OEt S-[4-(Бензилокси)-1,1-дифторбутил] О-этил (дитиокарбонат) (70q). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.46 (т, 3H, J = 7.3), 1.85–1.95 (м, 2H), 2.36–2.52(м, 2H), 3.56 (т, 2H, J = 5.9), 4.53 (с, 2H), 4.70 (кв, 2H, J = 7.3), 7.27–7.42 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 13.5, 23.1 (т, J = 3.8), 35.8 (т, J = 22.6), 68.8, 70.5, 73.0, 127.7, 127.8, 128.5, 128.9 (т, J = 284.5), 138.3, 206.1 (т, J = 3.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –74.4 (т, J = 14.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₉F₂O₂S₂ [М+Н] 321.0789, найдено 321.0797.

Этил 5-(1,3-бензотиазол-2-илтио)-5,5-дифторпентаноат (71и). Процедура **XX**. Выход 142 мг (43%). Бесцветное масло. R_f 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.24 (т, 3H, *J* = 7.3), 1.95–2.05 (м, 2H), 2.32–2.47 (м, 4H), 4.13 (кв, 2H, *J* = 7.3), 7.40–7.53 (м, 2H), 7.85(д, 1H, *J* = 8.1), 8.10 (д, 1H, *J* = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.0, 18.4 (т, *J* = 3.5), 32.9, 38.0 (t, *J* = 22.6), 60.3, 121.0, 123.4, 125.8, 126.4, 129.3 (т, *J* = 283.3), 137.4, 152.9, 155.4 (т, *J* = 3.0), 172.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –70.9 (т, *J* = 14.1). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₆F₂NO₂S₂ [M+H] 332.0585, найдено 332.0572.

Синтез соединений 72а,п,s. Раствор органоцинкового реагента в ТГФ (1 ммоль), полученного по общей процедуре XIXa, концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметоксиэтане (1.5 мл) и прибавляли ацетат натрия при комнатной температуре (99 мг, 1.2 ммоль). Смесь охлаждали до -25 °C, по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (244 мг, 1.2 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 18 часов. Затем последовательно прибавляли ДМФА (0.5 мл), дисульфид (311 мг, 1.05 ммоль) и динатриевую соль Эозина Y (15 мг, 0.02 ммоль). Охлаждение снимали и облучали реакционный сосуд голубыми LED при комнатной температуре в течение 4 часов. При обработке прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесью метил *трет*-бутиловый эфир/гексан (1/1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

 F
 F
 S
 1,1-Дифтор-2-фенилэтил диэтил-(дитиокарбамат) (72а). Выход 147 мг

 Ph
 S
 NEt₂
 (51%). Жёлтое масло. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 20/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.21 (т, 3H, J = 6.9), 1.32 (т, 3H, J = 6.9), 3.62 (кв, 2H, J = 6.9), 4.01 (кв, 2H, J = 6.9), 4.10 (т, 2H, J = 15.5), 7.28–7.41(м, 5H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 11.2, 12.7, 43.4(т, J = 22.1), 47.9, 48.3, 127.5, 128.1, 129.1 (т, J = 280.3), 130.6, 132.4 (т, J = 3.5), 186.7(т, J = 5.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -71.1 (т, J = 15.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₈F₂NS₂ [M+H] 290.0843, найдено 290.0847.



Метил 4-(2-{[(диэтиламино)карбонтиоил]тио}-2,2дифторэтил)бензоат (72n). Выход 187 мг (54%). Жёлтое масло. R_f 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 6/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.22 (т, 3H, J = 7.2), 1.30 (т, 3H, J = 7.2), 3.61 (кв, 2H, J = 7.2), 3.90 (с, 3H), 3.98 (кв, 2H, J = 7.2), 4.16 (т, 2H, J = 16.5), 7.42 (д, 2H, J = 8.1), 7.98 (д, 2H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 11.4, 13.0, 43.5 (т, J = 22.7), 48.1, 48.6, 52.1, 128.9 (т, J = 280.6), 129.6, 130.9, 137.9 (т, J = 3.2), 166.9, 186.6 (т, J = 5.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 70.9 (т, J = 16.4).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₂₀F₂NO₂S₂ [М+Н] 348.0898, найдено 348.0890.

F F S NEt₂ **1,1-Дифтор-2-метилпропил диэтил-(дитиокарбамат) (72s).** Выход 77 мг (32%). Жёлтое масло. R_f 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 20/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.12 (д, 6H, J = 6.9), 1.22–1.34 (м, 6H), 3.11–3.35 (м, 1H), 3.76 (кв, 2H, J = 6.9), 3.97 (кв, 2H, J = 6.9). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 11.4, 13.1, 16.1 (т, J = 4.1), 36.0 (т, J = 21.3), 48.4, 132.3 (т, J = 284.6), 186.2 (т, J = 3.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -81.7 (д, J = 15.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₁₈F₂NS₂ [М+Н] 242.0843, найдено 242.0838.

Ph F Ph I I (1,1-Дифтор-2-фенилэтил)тио]бензол. К раствору реагента **66a** (4.2 мл, 0.45 М в ДМФА, 1.88 ммоль, 1 экв., приготовлен согласно процедуре **XIXb**) прибавляли дифенилдисульфид (436 мг, 2 ммоль, 1.05 экв.) и динатриевую соль Эозина Y (26 мг, 0.0375 ммоль, 0.02 экв.) при комнатной температуре. Далее реакционный сосуд облучали голубыми LED при комнатной температуре в течение 4 часов. При обработке прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесью метил *трет*-бутиловый эфир/гексан (1/1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 248 мг (53%). Бесцветное масло. R_f 0.10 (Гексан/ЕtOAc, 40/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.50 (т, 2H, J = 15), 7.39–7.49 (м, 8H), 7.66 (д, J = 2.4). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.3 (т, J = 24.4), 127.2, 127.9, 128.6, 128.9(т, J = 282.2), 129.2, 129.8, 130.7, 132.2 (т, J = 3.2), 136.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -72.2(т, J = 14.7). Рассчитано для C₁₄H₁₂F₂S (250.31): C 67.18, H 4.83. Найдено: C 67.15, H 4.98.

Эксперимент к разделу 3.2.5.2. Реакции RCF₂ZnX с аллил- и пропаргилгалогенидами

(2*Z*)-2-(бромметил)-3-фенилакрилат [995], (2*E*)-1-бром-3,7-диметилокта-2,6-диен [996], 2,3дибромпроп-1-ен [⁹⁹⁷], (6-бромциклогекс-1-ен-1-ил)бензол [998] были приготовлены согласно литературным методикам.

Медный комплекс CuCl·³/₂PPh₃ синтезировали согласно литературной методике [999].

Общая процедура XXIa. Аллилирование RCF₂ZnX. К раствору реагента 67, полученного по общей процедуре XIXa при –25 °C, последовательно прибавляли ДМФА (231 мкл, 3.0 ммоль), аллилирующий реагент 73 (3.0 ммоль для 73a-d,g,i; 2.0 ммоль для 73e,f,h; 1.0 ммоль 73e для комбинации 66r/73e), 1,10-фенантролин (27 мг, 0.15 ммоль) и CuI (29 мг, 0.15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при той же температуре. После этого охлаждение синмали, реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали образовавшуюся суспензию гексаном (3×10 мл) [или пентаном (3×10 мл) в случае летучих продуктов 74bc,re]. Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении (или при атмосферном в случае 74bc,re). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XXIb. Синтез 74са,74ub. Раствор RZnX (1.5 ммоль) в тетрагидрофуране концентрировали при пониженном давлении до состояния вязкого масла. К остатку последовательно прибавляли ДМФА (2.3 мл), Et₄NBr (158 мг, 0.75 ммоль) и BrCF₂CO₂K (639 мг, 3.0 ммоль), после чего смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение 55 минут для синтеза 74са или 80 минут для синтеза 74ub. Далее реакционный сосуд помещали в баню вода/лёд и прибавляли аллил бромид или металлил хлорид (3 ммоль) и CuCN (13.4 мг, 0.15 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждающую баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (12 мл) и экстрагировали гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XXII. Получение алленов 74ај,74qј. К безводному ацетату натрия (2.4 ммоль, 197 мг), дополнительно высушенному вакууме при 150 °C в течение 15 минут, прибавляли раствор реагента 66 (2.0 ммоль) в ТГФ и концентрировали полученную суспензию при пониженном давлении до состояния вязкого масла. Остаток разбавляли свежеперегнанным MeCN (2.0 мл) и охлаждали до -25 °C. К полученному раствору по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (487 мг, 2.4 ммоль) и выдерживали реакционную смесь в течение 18 часов при -25 °C. После завершения реакции при той же температуре прибавляли ДМФА (0.31 мл, 4.0 ммоль), пропаргил бромид (4.8 ммоль, 0.53 мл 80% массового раствора в толуоле) и цианид меди (0.2 ммоль, 18 мг). Реакционный сосуд перемещали в баню вода/лёд (температура 3–5 °C), и оставляли отогреваться до комнатной температуры в течение двух часов, после чего выдерживали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 часов. При обработке к

смеси прибавляли водную соляную кислоту (8 мл, 0.5 М) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



Метил 4-(2,2-дифторпент-4-енил)бензоат (74па). Процедура **XXII**. 317 мг (88%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 52–54 °С. R_f = 0.24 (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.57 (тд, 2H, J = 15.9, 7.2), 3.20 (т, 2H, J = 15.9), 3.93 (с, 3H), 5.20 (дд, 1H, J = 17.2, 1.5), 5.27 (дд, 1H, J = 10.3, 1.5), 5.84 (ддт, 1H, J = 17.2, 10.3, 7.2), 7.36 (д, 2H, J = 8.2), 8.01 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 40.6 (т, J = 25.6), 42.2 (т, J = 24.9), 52.0, 120.6, 122.7 (т, J = 244.6), 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 130.4, 138.3 (т, J = 4.3), 166.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -96.4 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9).

Рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂ (240.25): С 64.99, Н 5.87. Найдено: С 65.05, Н 5.84.

 MeO_2C Метил 4-(2,2-дифтор-4-метилпент-4-енил)бензоат (74nb). Процедура XXII. 290 мг (76%). Бесцветное масло. $R_f = 0.33$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 1.84 (c, 3H), 2.54 (т, 2H, J = 15.9), 3.21 (т, 2H, J = 15.9), 3.92 (c, 3H), 4.85 (д, 1H, J = 1.3), 5.01 (д, 1H, J = 1.3), 7.36 (д, 2H, J = 8.2), 8.00 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 23.4 (т, J = 2.2), 42.6 (т, J = 25.7), 44.4 (т, J = 25.9), 52.1, 117.0, 123.1 (т, J = 244.6), 129.3, 129.7, 130.6, 138.1 (т, J = 3.9), 138.6 (т, J = 3.9), 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -94.6 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9).

Рассчитано для C₁₄H₁₆F₂O₂ (254.27): С 66.13, Н 6.34. Найдено: С 66.07, Н 6.31.

 Метил
 4-(4-бром-2,2-дифторпент-4-енил)бензоат
 (74nc).

 MeO₂C
 Процедура XXII. 364 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 40–
 42 °C. R_f = 0.19 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.01 (т, 2H, J = 16.3), 3.31 (т, 2H, J = 16.3), 3.93 (с, 3H), 5.75 (д, 1H, J = 1.7), 5.82 (д, 1H, J = 1.7), 7.39 (д, 2H, J = 8.4), 8.02 (д, 2H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 41.9 (т, J = 25.4), 46.8 (т, J = 26.8), 51.6, 121.0 (т, J = 245.7), 121.8 (т, J = 5.3), 122.8, 129.0, 129.2, 130.0, 137.2 (т, J = 3.6), 166.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -95.4 (тт, 2F, J = 16.3, 16.3).

Рассчитано для C₁₃H₁₃BrF₂O₂ (319.14): С 48.92, Н 4.11. Найдено: С 49.07, Н 4.18.

MeO₂C F F

Метил 4-(2-циклогекс-2-ен-1-ил-2,2-дифторэтил)бензоат (74nd). Процедура **XXII**. 378 мг (90%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 74–76 °C. R_f = 0.24 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.43–1.68 (м, 2H), 1.78–1.98 (м, 2H), 1.99–2.10 (м, 2H), 2.51–2.73 (м, 1H), 3.20 (т, 2H, J = 17.2), 3.92 (c, 3H), 5.71 (дд, 1H, J = 10.1, 2.5), 5.94 (ддд, 1H, J = 10.1, 3.6, 2.5), 7.37 (д, 2H, J = 8.2), 8.01 (д, 2H, J = 8.2).¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 21.1, 23.0 (т, J = 4.4), 24.8, 40.3 (т, J = 26.0), 42.0 (т, J = 23.8), 52.1, 123.1 (т, J = 5.5), 124.4 (т, J = 245.5), 129.2, 129.6, 130.6, 131.3, 138.7 (т, J = 3.3), 167.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –102.7 (м, 2F).

Рассчитано для C₁₆H₁₈F₂O₂ (280.31): С 68.56, Н 6.47. Найдено: С 68.84, Н 6.66.



Метил 4-[2,2-дифтор-2-(2-фенилциклогекс-2-ен-1ил)этил]бензоат (74пе). Процедура XXII. 406 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 74–75 °С. R_f = 0.21 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.63–1.97 (м, 3H), 2.13–2.23 (м, 1H), 2.24–2.33 (м, 2H), 2.91 (ддд, 1H, *J* = 14.6, 13.8, 11.2), 3.21–3.37 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 6.09 (т, 1H, *J* = 3.7), 7.16 (д, 2H, *J* = 8.2), 7.22–7.38 (м, 5H), 7.94 (д, 2H, *J* = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 18.5 (т, *J* = 1.9), 23.7 (дд, *J* = 4.8, 3.5), 25.5, 42.2 (т, *J* = 22.7), 42.4 (т, *J* = 25.7), 52.2, 124.3 (т, *J* = 248.5), 126.7, 126.9, 128.4, 129.0, 129.4, 130.7, 132.7, 135.0 (т, *J* = 3.6), 138.7 (т, *J* = 3.0), 143.9, 167.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –96.2 (дддд, 1F, *J* = 243.7, 23.3, 14.6, 13.8), –94.5 (дддд, 1F, *J* = 243.7, 23.8, 14.6, 13.8).

Рассчитано для C₂₂H₂₂F₂O₂ (356.41): С 74.14, Н 6.22. Найдено: С 73.95, Н 6.24.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.72 (тд, 2H, J = 15.7, 7.7), 3.25 (т, 2H, J = 15.7), 3.94 (с, 3H), 6.19 (дт, 1H, J = 16.0, 7.7), 6.49 (д, 1H, J = 16.0), 7.24–7.44 (м, 7H), 8.04 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 40.1 (т, J = 26.0), 42.6 (т, J = 26.0), 52.2, 120.5 (т, J = 5.8), 123.1 (т, J = 244.1), 126.4, 127.9, 128.7, 129.5, 129.8, 130.6, 135.6, 136.8, 138.5 (т, J = 4.4), 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –95.8 (тт, 2F, J = 15.7, 15.7).

Рассчитано для C₁₉H₁₈F₂O₂ (316.34): С 72.14, Н 5.74. Найдено: С 72.16, Н 5.84.



Метил 4-[(4Е)-2,2-дифтор-4-(метоксикарбонил)-5-фенилпент-4-енил]бензоат (74ng). Процедура XXII. 371 мг (66%). Бесцветное масло. $R_f = 0.04$ (гексан/ЕtOAc, 15/1). Конфигурация определена согласно данным NOESY эксперимента.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.19 (т, 2H, J = 16.3), 3.25 (т, 2H, J = 16.3), 3.83 (c, 3H), 3.92 (c, 3H), 7.29–7.33 (м, 5H), 7.32 (д, 2H, J = 8.2), 7.88 (c, 1H), 8.00 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 34.0 (т, J = 25.4), 43.5 (т, J = 25.4), 52.0, 52.2, 122.6 (т, J = 245.7), 124.7 (т, J = 3.3), 128.5, 128.9, 129.0 (т, J = 1.7), 129.3, 129.5, 130.5, 134.7, 138.1 (т, J = 3.9), 143.6, 166.8, 168.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –94.5 (тт, 2F, J = 16.3, 16.3).

Рассчитано для C₂₁H₂₀F₂O₄ (374.38): С 67.37, Н 5.38. Найдено: С 67.25, Н 5.49.



Метил 4-(2,2-дифтор-4,9-диметилдека-4,8диенил)бензоат (74nh). Процедура XXII. 358 мг (71%). Выделено в виде смеси изомеров 3/1. Бесцветное масло. $R_f = 0.28$ (гексан/ЕtOAc, 25/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: мажорный, 1.55 (c, 3H), 1.63 (c, 3H), 1.69 (c, 3H), 5.11 (т, 1H, *J* = 7.2); минорный, 1.58 (c, 3H), 1.67 (c, 3H), 1.77 (c, 3H), 5.06 (т, 1H, *J* = 7.2); оба изомера, 1.91–2.20

(м, 4H), 2.50 (тд, 2H, J = 15.9, 7.2), 3.17 (т, 2H, J = 15.9), 3.92 (с, 3H), 5.21 (т, 1H, J = 7.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : оба изомера, 16.4, 17.7, 17.8, 23.7, 25.7, 25.8, 26.3, 26.5, 32.2, 35.0 (т, J = 25.4), 35.1 (т, J = 25.4), 42.2 (т, J = 26.0), 42.5 (т, J = 26.0), 52.1, 110.1, 115.0 (т, J = 5.8), 115.4 (т, J = 5.8), 123.6 (т, J = 243.5), 123.8, 124.0 (т, J = 243.3), 124.1, 129.3, 129.7, 130.5, 131.8, 132.0, 138.7 (т, J = 4.2), 138.8 (т, J = 4.2), 140.5, 140.7, 167.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : мажорный, -95.7 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9), минорный: -96.3 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9).

Рассчитано для C₂₀H₂₆F₂O₂ (336.42): С 71.40, Н 7.79. Найдено: С 71.19, Н 7.55.

Метил 4-(2,2-дифтор-5-метилгекс-4-енил)бензоат (74ni). Процедура XXII. 322 мг (80%). Бесцветное масло. $R_f = 0.26$ (гексан/EtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.56 (c, 3H), 1.77 (c, 3H), 2.57 (тд, 2H, J = 15.8, 7.2), 3.18 (т, 2H, J = 16.3), 3.92 (c, 3H), 5.15–5.25 (м, 1H), 7.34 (д, 2H, J = 8.2), 8.00 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 18.0, 25.9, 35.3 (т, J = 25.4), 42.3 (т, J = 26.0), 52.0, 115.0 (т, J = 5.8), 123.8 (т, J = 243.3), 129.3, 129.6, 130.5, 137.0, 138.8 (т, J = 4.4), 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –95.9 (тт, 2F, J = 16.3, 15.8).

Рассчитано для C₁₅H₁₈F₂O₂ (268.30): С 67.15, Н 6.76. Найдено: С 67.09, Н 6.66.

$$MeO_2C$$

Кетил 3-(2,2-дифторпент-4-енил)бензоат (74ma). Процедура
ХХII. 274 мг (76%). Бесцветное масло. $R_f = 0.26$ (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.57 (дт, 2H, J = 15.8, 7.3), 3.19 (т, 2H, J = 15.8), 3.92 (с, 3H), 5.21 (дд, 1H, J = 17.4, 1.6), 5.27 (дд, 1H, J = 10.5, 1.7), 5.85 (ддт, 1H, J = 17.4, 10.5, 7.3), 7.40 (дд, 1H, J = 7.3, 7.3), 7.48 (д, 1H, J = 7.3), 7.96 (д, 1H, J = 1.5), 7.97 (дд, 1H, J = 7.3, 1.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 40.6 (т, J = 25.6), 42.0 (т, J = 25.6), 52.0, 120.5, 122.7 (т, J = 243.6), 128.4, 128.5, 129.2 (т, J = 5.8), 130.3, 131.4, 133.5 (т, J = 4.3), 134.8, 166.7. ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ: –96.9 (тт, 2F, J = 15.8, 15.8).

Рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂ (240.25): С 64.99, Н 5.87. Найдено: С 65.05, Н 5.87.



4-(2,2-Дифторпент-4-енил)бензонитрил (74ka). Процедура **XXII**. 249 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 40–42 °С. R_f = 0.27 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.60 (тд, 2H, J = 15.6, 7.2), 3.20 (т, 2H, J = 16.2), 5.22 (дд, 1H, J = 17.4, 1.2), 5.28 (дд, 1H, J = 10.2, 1.2), 5.83 (ддт, 1H, J = 17.4, 10.2, 7.2), 7.40 (д, 2H, J = 7.8), 7.63 (д, 2H, J = 7.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 40.9 (т, J = 25.6), 42.3 (т, J = 25.9), 111.5, 118.6, 120.9, 122.5 (т, J = 243.9), 129.1 (т, J = 6.1), 131.3, 132.1, 138.6 (т, J = 4.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –96.8 (тт, 2F, J = 16.2, 15.6).

Рассчитано для C₁₂H₁₁F₂N (207.22): С 69.55, Н 5.35, N 6.76. Найдено: С 69.59, Н 5.38, N 6.69.



1-Бром-4-(2,2-дифторпент-4-енил)бензол (74da). Процедура **XXII**. 317 мг (81%). Бесцветное масло. $R_f = 0.33$ (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.58 (тд, 2H, J = 15.9, 7.1), 3.12 (т, 2H, J = 15.9), 5.22 (дд, 1H, J = 17.0, 1.5), 5.29 (дд, 1H, J = 10.1, 1.5), 5.86 (ддт, 1H, J = 17.0, 10.1, 7.1), 7.18 (д, 2H, J = 8.2), 7.49 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 40.5 (т, J = 25.6), 41.7 (т, J = 25.9), 120.5, 121.4, 122.7 (т, J = 243.6), 129.3 (т, J = 5.8), 131.5, 132.0, 132.1 (т, J = 5.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -96.8 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9).

Рассчитано для C₁₁H₁₁BrF₂ (261.11): С 50.60, Н 4.25. Найдено: С 50.61, Н 4.29.



BzO[°]

1-(2,2-Дифторпент-4-енил)нафталин (74еа). 272 мг (78%). Процедура **XXII**. Бесцветное масло. R_f = 0.24 (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.70 (тд, 2H, J = 15.9, 7.0), 3.68 (т, 2H, J = 15.9), 5.26 (дд, 1H, J = 17.8, 1.3), 5.32 (дд, 1H, J = 11.0, 1.3), 5.96 (ддт, 1H, J = 17.8, 11.0, 7.0), 7.42–7.65 (м, 4H), 7.82–7.90 (м, 1H), 7.92 (д, 1H, J = 7.8), 8.12 (д, 1H, J = 7.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 39.0 (т, J = 25.9), 41.1 (т, J = 25.6), 120.5, 123.5 (т, J = 243.9), 124.4 (т, J = 1.8), 125.3, 125.7, 126.2, 128.3, 128.8, 129.4, 129.6 (д, J = 5.5), 129.6, 132.9, 134.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –95.4 (тт, 2F, J = 15.9, 15.9).

Рассчитано для C₁₅H₁₄F₂ (232.27): С 77.57, Н 6.08. Найдено: С 77.17, Н 5.55.

F F Br (4-Бром-2,2-дифтор-1-метилпент-4-енил)бензол (74bc). Процедура XXII. 306 мг (74%). Бесцветное масло. $R_f = 0.19$ (пентане).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.50 (д, 3H, J = 7.2), 2.85–2.99 (м, 2H), 3.30 (ддкв, 1H, J = 19.6, 10.5, 7.2), 5.72 (д, 1H, J = 1.7), 5.74 (д, 1H, J = 1.7), 7.29–7.42 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 14.4 (т, J = 5.3), 45.59 (дд, J = 24.2, 22.1), 45.62 (дд, J = 27.1, 25.4), 122.1 (дд, J = 5.2, 3.3), 122.3, 122.7 (т, J = 248.8), 127.0, 128.1, 128.2 (т, J = 1.4), 138.8 (д, J = 6.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –105.8 (ддт, 1F, J = 245.8, 19.6, 12.7), –101.7 (dtd, 1F, J = 245.8, 15.4, 10.5).

Рассчитано для C₁₂H₁₃BrF₂ (275.13): С 52.39, Н 4.76. Найдено: С 52.11, Н 4.88.

4,4-Дифторгепт-6-енил бензоат (74qa). Процедура **XXII**. 267 мг, 70%. Бесцветное масло. R_f = 0.41 (гексан/ЕtOAc 15/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.87–2.15 (м, 4H), 2.65 (тд, 2H, J = 16.0, 7.3), 4.36 (т, 2H, J = 5.7), 5.23 (дд, 1H, J = 16.1, 1.2), 5.24 (дд, 1H, J = 10.3, 1.2), 5.82 (ддт, 1H, J = 16.0, 10.3, 7.3), 7.45 (дд, 2H, J = 7.9, 7.2), 7.57 (дд, 1H, J = 7.2), 8.06 (д, 2H, J = 7.9). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.8 (т, J = 4.6), 32.7 (т, J = 25.6), 41.4 (т, J = 26.2), 64.2, 120.3, 123.9 (т, J = 241.8), 128.4, 129.5 (т, J = 6.1), 129.6, 130.3, 133.0, 166.4. ¹⁹F ЯМР (282, CDCl₃), δ : –98.6 (тт, 2F, J = 16.0, 16.0)... Рассчитано для C₁₄H₁₆F₂O₂ (254.27): C 66.13, H 6.34. Найдено: C 66.09, H 6.38

[6-(1,1-Дифторэтил)циклогекс-1-ен-1-ил]бензол (74ге). Процедура **XXII**. 147 мг (66%). Бесцветное масло. R_f = 0.28 (пентан). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.39 (т, 3Н, J = 18.8), 1.62–1.76 (м, 1Н), 1.77–1.97 (м, 2Н), 2.10– 2.21 (м, 1Н), 2.22–2.33 (м, 2Н), 3.19–3.39 (м, 1Н), 6.04–6.12 (м, 1Н), 7.19–7.44 (м, 5Н). ¹³С{¹H}

ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 18.5 (дд, *J* = 2.8, 1.4), 23.2 (т, *J* = 28.2), 23.7 (дд, *J* = 5.0, 3.8), 25.5, 42.9

(т, J = 23.5), 125.4 (т, J = 243.5), 126.59, 126.62, 128.1, 132.2, 135.5 (т, J = 3.9), 143.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –90.4 (дквд, 1F, J = 243.0, 18.8, 17.0), –85.4 (дквд, 1F, J = 243.0, 18.8, 12.7). Рассчитано для C₁₄H₁₆F₂ (222.27): C 75.65, H 7.26. Найдено: C 75.59, H 7.21.



1-Бром-2-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)бензол (74са). Процедура **XXII**. Выход 221 мг (58%). Бесцветная жидкость. R_f 0.38 (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.66 (тд, 2H, J = 16.2, 7.0), 3.40 (т, 2H, J = 16.3), 5.22 (дд, 1H, J = 17.8, 1.2), 5.25 (дд, 1H, J = 8.8, 1.2), 5.87 (ддт, 1H, J = 17.8, 8.8, 7.0), 7.15 (ддд, 1H, J = 8.1, 8.0, 1.8), 7.28 (ддд, 1H, J = 8.0, 7.3, 1.8), 7.39 (д, 1H, J = 7.3), 7.59 (дд, 1H, J = 8.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 41.1 (т, J = 25.3), 41.9 (т, J = 25.9), 120.5, 123.0 (т, J = 244.0), 125.9, 127.5, 129.1, 129.3 (т, J = 5.5), 132.4 (т, J = 1.5), 133.1, 133.2 (т, J = 4.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –96.6 (тт, J = 16.3, 16.2).

Рассчитано для C₁₁H₁₁BrF₂: C, 50.60, H, 4.25; найдено: C, 50.64; H, 4.41.

ЕtO₂С Этил 5,5-дифтор-7-метилокт-7-еноат (74ub). Процедура XXII. Выход 214 мг (65%). Бесцветное масло. $R_f 0.18$ (гексан/CH₂Cl₂, 2/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.21 (т, 3H, J = 7.2), 1.68–1.93 (м, 2H), 2.31 (т, 2H, J = 6.8), 2.52 (т, 2H, J = 16.3), 4.09 (кв, 2H, J = 7.2), 4.81 (с, 1H), 4.92 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.2, 17.8 (т, J = 4.9), 23.2 (т, J = 1.8), 33.7, 35.2 (т, J = 25.3), 44.7 (т, J = 25.3), 60.4, 116.5, 124.3 (т, J = 242.7), 138.4 (т, J = 4.0), 173.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –96.3 (квинт, J = 16.5). МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₁H₁₈F₂O₂Na [M + Na]⁺: 243.1167. Найдено: 243.1167.

Метил 4-(2,2-дифторпента-3,4-диенил)бензоат (74na). Выход 438 мг (92%). Бесцветное масло. R_f = 0.23 (гексан/ЕtOAc, 12/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.32 (т, J = 15.3, 2H), 3.91 (c, 3H), 5.05 (тд, J = 6.5, 6.3, 2H), 5.38 (тт, J = 8.7, 6.3, 1H), 7.36 (д, J = 8.2, 2H), 7.99 (д, J = 8.2, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 43.5 (т, J = 26.9), 52.2 (c), 80.5 (c), 90.4 (т, J = 33.1), 119.7 (т, J = 240.9), 129.4 (c), 129.6 (c), 130.8 (c), 138.1 (т, J = 3.6), 167.0 (c), 208.4 (т, J = 9.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -88.7 (тдт, J = 15.3, 8.7, 6.5, CF₂).

МСВР (ИЭР): найдено 239.0885; вычислено С₁₃Н₁₃F₂O₂ [М+Н] 239.0878.

ВZO F F 4,4-Дифторгепта-5,6-диен-1-ил бензоат (74qj). Процедура **XXII**. Выход 474 мг (94%). Бесцветное масло. R_f = 0.22 (гексан/EtOAc, 12/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.94–2.08 (м, 2H), 2.09–2.25 (м, 2H), 4.36 (т, J = 6.2, 2H), 5.09 (дт, J = 7.2, 6.5, 2H), 5.44 (тт, J = 7.9, 7.2, 1H), 7.39–7.48 (м, 2H), 7.51–7.60 (м, 1H), 8.04 (дд, J = 8.1, 1.1, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.2 (т, J = 4.2), 33.6 (т, J = 26.3), 64.1 (c), 80.2 (c), 90.5 (т, J = 33.8), 121.1 (т, J = 238.5), 128.4 (c), 129.6 (c), 130.2 (c), 133.0 (c), 166.5 (c), 208.3 (т, J = 10.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.1 (дтт, J = 7.9, 7.6, 6.5).

МСВР (ИЭР): найдено 275.0859; вычислено C₁₄H₁₄F₂O₂Na [M + Na] 275.0854.

Эксперимент к разделу 3.2.5.3. Реакции RCF₂ZnX с 1-бромалкинами

Синтез бромалкинов 76b-d [820]. Трифенилфосфин (30.0 ммоль, 7.86 г) медленно прибавляли к перемешиваемому раствору альдегида (10.0 ммоль) и CBr₄ (15.0 ммоль, 4.98 г) в сухом CH₂Cl₂ (20 мл) при 0 °C. Полученную суспензию перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, отогревали до комнатной температуры и разбавляли гексаном (40 мл). Смесь гасили водой (40 мл), затем отделяли органический слой, фильтровали через тонкий слой силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Полученный 2,2-дибромстирол растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и обрабатывали раствором КОН (50 ммоль, 2.8 г) в воде (2 мл). Затем прибавляли бензилтриэтиламмоний хлорид (2.0 ммоль, 0.46 г) и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре (конверсию 2,2-дибромстирола определяли с помощью ГЖХ). Реакцию гасили водой (40 мл) и экстрагировали гексаном (3×20 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

Синтез бромалкинов 76а и 76е-h [820]. Нитрат серебра (0.1 ммоль, 17 мг) прибавляли к раствору алкина (10.0 ммоль) и *N*-бромсукцинимида (11.0 ммоль, 1.96 г) в ацетоне (10 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение ночи, гасили водой (30 мл) и экстрагировали гексаном (3×10 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

Общая процедура XIXa'. Синтез реагентов 67n,г из Me₃SiCF₂Br. Свежетитрованный раствор органоцинкового реагента 66 (3.0 ммоль) в ТГФ концентрировали при пониженном давлении и растворяли полученный вязкий остаток в CH₃CN (3 мл). Затем прибавляли ацетат натрия (3.6 ммоль, 295 мг) и Me₃SiCF₂Br (3.6 ммоль, 731 мг) при –20 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при этой же температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении при 0 °C. Остаток растворяли в ДМФА (3 мл). Концентрацию реагента 67 определяли по ¹⁹F ЯМР с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта (~0.55M).

Общая процедура XIXb'. Синтеза реагентов 67а, g, q из BrCF₂CO₂K. Свежетитрованный раствор органоцинкового реагента 66 (3.0 ммоль) в ТГФ концентрировали при пониженном давлении (7 мм. рт. ст.) и растворяли полученный вязкий остаток в ДМФА (4 мл). Затем прибавляли BrCF₂CO₂K (4.5 ммоль, 0.96 г) и интенсивно перемешивали полученный прозрачный раствор при 50°C в течение 50 минут. Конверсию определяли с помощью ГЖХ-анализа бромированной аликвоты. После завершения реакции концентрацию 67 определяли по ¹⁹F ЯМР с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта (~0.45M).

Общая процедура XXIII. Реакция кросс-сочетания 67 с 1-бромалкинами. Титрованный раствор 67 (1.5 ммоль), приготовленный по процедуре XVIII, охлаждали до 0 °C с помощью ледяной бани, а затем прибавляли бромалкин (1.0 ммоль) и CuI (0.05 ммоль, 9.5 мг). Перемешиваемую суспензию медленно отогревали до комнатной температуры в течение 2 часов и затем перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Полученную смесь гасили водным раствором HCl (0.5M, 6 мл) и экстрагировали Et₂O (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

В случае ацетиленов 76а-f продукт 77 очищали колоночной хроматографией.

В случае ацетиленов **76g,h** остаток растворяли в смеси AcOH (3 мл), ТГФ (1 мл) и воды (1 мл) и выдерживали 8 часов при 40 °C. Затем смесь разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и осторожно промывали водой (3×10 мл) и насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (10 мл).



(**3,3-Дифторбут-1-ин-1,4-диил)дибензол** (**77а**). Процедура **XXIII**. Выход 191 мг (79%). Бесцветное масло. R_f = 0.33 (Гексан/CH₂Cl₂, 20:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.51 (т, *J* = 14.2, 2H), 7.31–7.53 (м, 10H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 46.0 (т, J = 27.5), 81.7 (т, J = 40.4), 88.2 (т, J = 6.9), 114.5 (т, J = 233.8), 120.3 (т, J = 2.9), 127.9, 128.5, 128.6, 130.0, 130.8, 132.2 (т, J = 2.3), 132.3 (т, J = 4.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -82.4 (т, J = 14.2).

Рассчитано для C₁₆H₁₂F₂ (242.26): С 79.32, Н 4.99. Найдено: С 79.18, Н 5.15.



Метил 4-(3,3-дифтор-4-фенилбут-1-ин-1-ил)бензоат (77b). Процедура **XXIII**. Выход 252 мг (84%). Белый порошок. Т. пл. 64–65 °C. R_f= 0.35 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.47 (т, J = 14.5, 2H), 3.93 (c, 3H), 7.30–7.42 (м, 5H), 7.48 (д, J = 8.3, 2H), 8.02 (д, J = 8.3, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.7 (т, J = 27.2), 52.3, 83.9 (т, J = 40.7), 87.0 (т, J = 6.9), 114.2 (т, J = 234.5), 124.6 (т, J = 2.6), 127.9, 128.6, 129.6, 130.7, 131.2, 132.0 (т, J = 2.2), 166.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -83.0 (т, J = 14.5).

Рассчитано для C₁₈H₁₄F₂O₂ (300.30): С 71.99, Н 4.70. Найдено: С 71.91, Н 4.78.



1-(3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-ин-1-ил)-2-иодбензол (77с). Процедура **XXIII**. Выход 302 мг (82%). Белый порошок. Т. пл. 73–74 °С. R_f = 0.28 (Гексан/CH₂Cl₂, 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.56 (т, J = 14.6, 2H), 7.09 (тд, J = 7.8, 1.7, 1H), 7.30–7.53 (м, 7H), 7.87 (д, J = 7.8, 1H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 45.8 (т, J = 27.2), 84.8 (т, J = 40.6), 89.2 (т, J = 6.9), 100.4 (т, J = 2.5), 114.2 (т, J = 234.5), 127.0 (т, J = 2.6), 127.9 (д, J = 8.9), 128.5, 130.9, 131.0, 131.9 (т, J = 3.9), 133.6 (т, J = 1.9), 139.0.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -82.6 (т, *J* = 14.6).

.CO₂Me

Рассчитано для С₁₆H₁₁F₂I (368.16): С 52.20, Н 3.01. Найдено: С 52.05, Н 3.07.

Ph F F

1-(3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-ин-1-ил)-4-фторбензол (77**d**). Процедура **XXIII**. Выход 182 мг (70%). Бесцветное масло. R_f = 0.31 (Гексан/CH₂Cl₂, 20:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.49 (т, J = 14.2, 2H), 7.06 (дд, J = 8.7, 2H), 7.35–7.51 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.9 (т, J = 27.5), 81.5 (тд, J = 40.7, 1.6), 87.2 (т, J = 6.9), 114.4 (т, J = 234.0), 116.0 (д, J = 22.4), 116.4 (дт, J = 3.4, 2.9), 127.9, 128.5, 130.8, 132.3 (т, J = 4.0), 134.2 (дт, *J* = 8.6, 2.3), 163.6 (д, *J* = 252.4).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –108.7 (тт, 1F, *J* = 8.7, 4.8), –82.5 (т, 2F, *J* = 14.2). Рассчитано для C₁₆H₁₁F₃ (260.25): С 73.84, Н 4.26. Найдено: С 73.74, Н 4.37.



Метил 4-(2,2-дифтор-4-фенилбут-3-ин-1-ил)бензоат (77і). Процедура **XXIII**. Выход 240 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 70–71 °C. R_f = 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.49 (т, J = 14.0, 2H), 3.92 (c, 3H), 7.28–7.50 (м, 7H), 8.04 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.9 (т, J = 27.8), 52.2, 81.2 (т, J = 40.2), 88.5 (т, J = 6.9), 113.9 (т, J = 234.3), 120.0 (т, J = 2.6), 128.6, 129.7, 129.9, 130.1, 130.8, 132.1 (т, J = 2.3), 137.4 (т, J = 4.0), 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -82.2 (т, J = 14.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₄F₂O₂Na (M + Na) 323.0854, найдено 323.0847.

 OBz
 4,4-Дифтор-5-фенилпент-2-ин-1-ил бензоат (77f). Процедура XXIII.

 Bыход 201 мг (67%). Бесцветное масло. R_f=0.21 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.39 (т, *J* = 14.7, 2H), 4.95 (т, *J* = 4.1, 2H), 7.28–7.41 (м, 5H), 7.51 (дд, *J* = 7.6, 7.0, 2H), 7.64 (т, *J* = 7.6, 1H), 8.11 (д, *J* = 7.0, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.5 (т, J = 26.7), 51.7 (т, J = 2.0), 79.2 (т, J = 6.6), 82.7 (т, J = 41.0), 113.5 (т, J = 234.6), 127.8, 128.4, 128.6, 129.2, 129.9, 130.7, 131.7 (т, J = 4.0), 133.6, 165.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -83.9 (тт, J = 14.7, 4.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₄F₂O₂Na (M + Na) 323.0854, найдено 323.0846.

4,4-Дифтор-5-фенилпент-2-ин-1-ол (77g). Процедура **XXIII**. Выход 157 мг (80%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.19 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.31 (c, 1H), 3.35 (т, J = 14.5, 2H), 4.23 (c, 2H), 7.29–7.39 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 45.6 (т, J = 27.1), 50.5 (т, J = 1.9), 78.5 (т, J = 40.5), 86.6 (т, J = 6.6), 113.7 (т, J = 234.1), 127.9, 128.5, 130.7, 132.0 (т, J = 4.0).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -83.1 (τ , J = 14.5).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₂O (196.19): С 67.34, Н 5.14. Найдено: С 67.26, Н 5.01.

1 ОН **5,5-Дифтор-6-фенилгекс-3-ин-1-ол (77h).** Процедура **XXIII**. Выход 158 мг (75%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.20 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.45 (тт, J = 5.9, 5.0, 2H), 2.46 (c, 1H), 3.35 (т, J = 14.3, 2H), 3.64 (т, J = 5.9, 2H), 7.28–7.43 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.6 (т, J = 2.0), 45.7 (т, J = 27.5), 60.1 (т, J = 1.9), 75.1 (т, J = 40.1), 87.1 (т, J = 6.6), 113.9 (т, J = 233.2), 127.8, 128.4, 130.6, 132.4 (т, J = 4.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -81.7 (тт, J = 14.3, 5.0).

Рассчитано для C₁₂H₁₂F₂O (210.22): С 68.56, Н 5.75. Найдено: С 68.77, Н 5.71.



Этил 4,4-дифтор-5-фенилпент-2-иноат (77е). Процедура XXIII. Выход 200 мг (84%). Бесцветное масло. R_f = 0.33 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.33 (T, J = 7.2, 3H), 3.39 (T, J = 15.1, 2H), 4.27 (KB, J = 7.2, 2H), 7.29–7.40 (M, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 14.0, 45.2 (T, J = 25.9), 62.8, 77.8 (T, J = 6.8) 113.1 (T, J = 237.0), 128.2, 128.7, 130.7, 130.8, 151.9 (T, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -86.3 (T, J = 15.1).

Рассчитано для C₁₃H₁₂F₂O₂ (238.23): С 65.54, Н 5.08. Найдено: С 65.48, Н 5.19.



Диэтил (3,3-дифтор-5-фенилпент-4-ин-1-ил)фосфонат (77j). Процедура XXIII. Выход 253 мг (81%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.14 (Гексан/ЕtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.34 (т, J = 7.1, 6H), 1.97–2.12 (м, 2H), 2.32–2.52 (м, 2H), 4.06–4.22 (м, 4H), 7.31–7.52 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 16.5 (д, J = 5.9), 19.8 (дт, J = 145.8, 3.3), 33.3 (тд, J = 28.7, 3.5), 62.2 (д, J = 6.5), 80.8 (т, J = 40.5), 87.7 (т, J = 5.6), 114.5 (тд, J = 233.2, 23.6), 120.0 (т, J = 2.6), 128.6, 130.2, 132.3 (т, J = 2.0).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -85.0 (т, *J* = 13.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₉F₂O₃PNa (M + Na) 339.0932, найдено 339.0938.



4,4-Дифтор-6-фенилгекс-5-ин-1-ил бензоат (77к). Процедура **XXIII**. Выход 226 мг (72%). Бесцветное масло. R_f = 0.21 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.09–2.22 (м, 2H), 2.27–2.46 (м, 2H), 4.45 (т, J = 6.2, 2H), 7.30–7.61 (м, 8H), 8.08 (д, J = 7.3, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 22.8 (т, J = 3.4), 36.4 (т, J = 27.3), 63.8, 81.5 (т, J = 40.4), 87.2 (т, J = 6.9), 115.1 (т, J = 232.6), 120.1 (т, J = 2.9), 128.5, 128.6, 129.8, 130.0, 130.3, 132.2 (т, J = 2.3), 133.1, 166.5.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -83.0 (τ , J = 14.4).

OH

Рассчитано для С₁₉H₁₆F₂O₂ (314.33): С 72.60, Н 5.13. Найдено: С 72.41, Н 5.19.



4,4-Дифтор-7-гидроксигепт-5-ин-1-ил бензоат (771). Процедура **XXIII**. Выход 190 мг (71%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.28 (Гексан/ЕtOAc, 2:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.98–2.12 (м, 2H), 2.13–2.32 (м, 2H), 2.61 (т, *J* = 6.2, 1H), 4.31–4.43 (м, 4H), 7.45 (т, *J* = 7.5, 2H), 7.57 (т, *J* = 7.4, 1H), 8.03 (дд, *J* = 7.5, 7.4, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.5 (т, J = 3.8), 36.0 (т, J = 26.9), 50.5 (т, J = 1.7), 63.8, 78.3 (т, J = 40.7), 86.0 (т, J = 6.6), 114.4 (т, J = 232.7), 128.6, 129.7, 130.0, 133.2, 166.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -83.8 (т, J = 14.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₄F₂O₃Na (M + Na) 291.0803, найдено 291.0801.



4,4-Дифтор-7-гидрокси-3-метилгепт-5-ин-1-ил бензоат (77m). Процедура **XXIII**. Выход 175 мг (62%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.18 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.16 (д, J = 6.9, 3H), 1.71 (квт, J = 6.1, 5.8, 1H), 2.14–2.37 (м, 2H), 2.80 (c, 1H), 4.31–4.46 (м, 4H), 7.43 (дд, J = 8.3, 7.1, 2H), 7.56 (тт, J = 7.1, 1.2, 1H), 8.02 (дд, J = 8.3, 1.2, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 13.5 (т, J = 4.0), 29.6 (т, J = 2.9), 39.1 (т, J = 25.0),

50.4 (т, *J* = 2.0), 62.7, 77.3 (м), 86.7 (т, *J* = 6.9), 116.8 (т, *J* = 235.2), 128.5, 129.7, 130.1, 133.2, 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -89.7 (м). MCBP (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₆F₂O₃Na (M + Na) 305.0960, найдено 305.0954.

Эксперимент к разделу 3.2.5.4. Ацилирование 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов

Синтез реагентов 67. Раствор органоцинкового реагента в ТГФ (10 ммоль) прибавляли к сухому ацетату калия (1176 мг, 12 ммоль) при комнатной температуре, смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1,2-диметоксиэтане (15 мл). Полученный раствор охлаждали до -25 °C, по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (2440 мг, 12 ммоль) и перемешивали смесь при этой температуре в течение 18 часов. Концентрацию реагента 1 определяли по ¹⁹F ЯМР с внутренним стандартом.

Общая процедура XXIV. Синтез кетонов 78. Сочетание ацил хлоридов с реагентами 67. Ацил хлорид (1 ммоль) прибавляли к раствору 1-пирролидинкарбодитиолята (204 мг, 1.1 ммоль) в ДМФА (0.75 мл) при -25 °С и перемешивали смесь при этой температуре в течение 2 минут. Затем прибавляли раствор реагента 67 (1.5 ммоль) и CuCl·1.5PPh₃ (для 78aa-af,cf,ea,na, 49.2 мг, 0.1 ммоль; для 78ag-am,do,rg,uh, 98.4 мг, 0.2 ммоль) и позволяли смеси отогреться до комнатной температуры в течение 6 часов, после чего перемешивали в течение дополнительных 12 часов. При обработке прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесью метил *трет*бутиловый эфир/гексан (1/1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.

 О
 2,2-Дифтор-1,3-дифенилпропан-1-он (78аа). [157] Процедура XXIV. Выход

 Ph
 F

 Ph
 F

 Image: Second Second

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.08 (д, J = 7.6, 2H), 7.63 (т, J = 7.4, 1H), 7.49 (т, J = 7.6, 2H), 7.32– 7.39 (м, 5H), 3.57 (т, J = 17.8, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 189.6 (т, J = 31.1), 134.3, 132.3 (т, J = 2.6), 131.3 (т, J = 3.7), 130.9, 130.2 (т, J = 3.4), 128.7, 128.5, 127.6, 118.5 (т, J = 254.7), 40.3 (т, J = 23.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.3 (т, J = 17.8).



1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифтор-3-фенилпропан-1-он (78аb). Процедура **XXIV**. Выход 233 мг (83%). Белый порошок. Т. пл. 46–47 °С. R_f 0.45 (гексан/этил ацетат, 13/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.98 (д, J = 8.8, 2H), 7.44 (д, J = 8.8, 2H), 7.34 (c, 5H), 3.54 (т, J = 17.8, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 188.5 (т, J = 31.6), 141.0, 131.6 (т, J = 3.5), 131.1 (т, J = 3.7), 130.9, 130.5 (т, J = 2.6), 129.0, 128.5, 127.7, 118.4 (т, J = 254.3), 40.1 (т, J = 23.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -99.3 (т, J = 17.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₂ClF₂O (М+Н) 281.0539; найдено 281.0535.



2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)-3-фенилпропан-1-он (78ас). Процедура **XXIV**. Выход 221 мг (80 %). Белый порошок. Т. пл. 70– 71°С. R_f 0.32 (гексан/этил ацетат, 8/1).

¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃), δ: 8.05 (д, J = 9.0, 2H), 7.32 (c, 5H), 6.94 (д, J = 9.0, 2H), 3.89 (c, 3H), 3.51 (T, J = 18.0, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР(75 МГц, CDCl₃), δ: 188.0 (T, J = 30.7), 164.5, 132.8 (T, J = 3.4), 131.6 (T, J = 3.7Hz), 130.9, 128.5, 127.6, 125.1 (T, J = 2.9), 118.7 (T, J = 254.7), 114.0, 55.6, 40.4 (T, J = 23.4). ¹⁹F ЯМР(282 МГц, CDCl₃), δ: -99.1 (T, J = 18.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₄F₂O₂Na (M+Na): 299.0854, найдено: 299.0858.



4-(2,2-Дифтор-1-гидрокси-3-фенилпропил)бензонитрил (78ad). Сырой продукт пропускали через колонку с силикагелем при элюировании смесью гексан/EtOAc, 5/1.

После упаривания растворителя остаток растворяли в метаноле (3 мл), охлаждали до 0 °С и прибавляли боргидрид натрия (43 мг, 1.13 ммоль). Охлаждение снимали и перемешивали смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. При обработке прибавляли воду (5 мл), смесь экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённый органический слой фильровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле при элюировании системой гексан/этилацетат, 5/2 ($R_f 0.45$). Выход 200 мг (73 %). Белый порошок. Т. пл. 117–118 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 7.67 (д, J = 8.1, 2H), 7.59 (д, J = 8.1, 2H), 7.40–7.25 (м, 5H), 4.86 (ддд, J = 13.3, 6.1, 5.9, 1H), 3.39 (ддд, J = 22.3, 16.1, 14.7, 1H), 3.07 (ддд, J = 22.3, 14.7, 9.4, 1H) 3.05–2.96 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 142.1, 132.2 (д, J = 4.9), 132.0, 130.6, 128.5, 127.6, 122.0 (дд, J = 249.4, 246.5), 118.7, 112.2, 73.6 (дд, J = 30.5, 27.9), 38.8 (т, J = 24.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : 106.3 (дддд, J = 252.2, 22.3, 16.1, 6.1, 1F), 109.6 (дддд, J = 252.2, 22.3, 13.3, 9.4, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₃F₂NONa (M+Na) 296.0857; найдено 296.0862.

 О
 2,2-Дифтор-1-(2-иодфенил)-3-фенилпропан-1-он
 (78ае).
 Процедура

 XXIV. Выход 264 мг (71%).
 Жёлтое масло.
 R_f 0.30 (гексан/этил ацетат, 25/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.95 (д, J = 8.0, 1H), 7.42–7.26 (м, 7H), 7.16 (ддд, J = 8.0, 7.2, 2.1, 1H), 3.58 (т, J = 17.2, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 193.8 (т, J = 32.3), 140.9, 138.9 (т, J = 1.6), 132.6, 131.1, 130.8 (т, J = 3.9), 128.8 (т, J = 4.1), 128.6, 127.9, 127.6, 117.4 (т, J = 255.4), 92.6, 39.8 (т, J = 23.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.9 (т, J = 17.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₁F₂IONa (М+Na): 394.9715, найдено: 394.9701.

 2,2-Дифтор-3-фенил-1-(тиофен-2-ил)пропан-1-он (78сf).
 Процедура

 Ph
 XXIV. Выход 189 мг (75%).
 Бесцветное масло. R_f 0.30 (гексан/этил ацетат, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.95–7.92(м, 1H), 7.76 (д, J = 4.8, 1H), 7.40–7.32 (м, 5H), 7.17 (т, J = 4.8, 1H), 3.55 (т, J = 17.4, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 182.9 (т, J = 31.7), 138.4 (т, J = 4.8, 1H), 3.55 (т, J = 17.4, 2H).

= 2.7), 136.5, 135.9 (t, J = 5.4), 131.1 (t, J = 3.6), 130.9, 128.8, 128.5, 127.8, 118.2 (t, J = 254.3), 40.4 (t, J = 23.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -100.7 (t, J = 17.4).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₀F₂OSNa (M+Na) 275.0313; найдено 275.0312.



(E)-4,4-Дифтор-1,5-дифенилпент-1-ен-3-он (78аg). Процедура XXIV. Рh Выход 185 мг (68%). Белый порошок. Т. пл. 58–59 °C. R_f 0.33 (гексан/этил ацетат, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.85 (д, J = 15.9, 1H), 7.60 (дд, J = 7.6, 1.7, 2H), 7.50–7.28 (м, 8H), 7.04 (д, J = 15.9, 1H), 3.47 (т, J = 17.2, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 189.3 (т, J = 30.5), 147.6, 134.0, 131.6, 131.2 (т, J = 3.9), 130.8, 129.1, 129.0, 128.5, 127.7, 118.1, 117.7 (т, J = 253.7), 39.8 (т, J = 23.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –106.5 (т, J = 17.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₇Н₁₄F₂ONa (М+Na) 295.0905, найдено: 295.0902.



(E)-2,2-Дифтор-4-метил-1-фенилгекс-4-ен-3-он (78аh). Процедура XXIV. Выход 168 мг (75%). Бесцветное масло. R_f 0.29 (гексан/этил ацетат, 22/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.48–7.26 (м, 5H), 7.11 (кв, J = 7.0, 1H), 3.46 (т, J = 17.7, 2H), 1.94 (д, J = 7.0, 3H), 1.88 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 190.3 (т, J = 29.2), 143.7 (т, J = 6.1), 133.7, 131.9 (т, J = 3.7), 130.9, 128.4, 127.5, 118.6 (т, J = 255.6), 40.8 (т, J = 23.6), 15.3, 11.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –97.7 (т, J = 17.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₃Н₁₄F₂ONa (М+Na) 247.0905; найдено: 247.0904.

2,2-Дифтор-5-метил-1-фенилгекс-4-ен-3-он (78аі). Процедура XXIV. Выход 166 мг (74%). Бесцветное масло. $R_f 0.30$ (гексан/этил ацетат, 18/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.44–7.25 (м, 5H), 6.43 – 6.34 (м, 1H), 3.38 (т, *J* = 17.2, 2H), 2.24 (д, *J* = 0.9, 3H), 1.98 (д, *J* = 0.9, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 189.4 (т, *J* = 28.4), 164.2, 131.6 (т, *J* = 3.8), 130.7, 128.5, 127.6, 117.5 (т, *J* = 254.8), 117.2, 39.6 (т, *J* = 23.9), 28.5, 21.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –106.9 (т, *J* = 17.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₈F₂ON (М+NH₄) 242.1351; найдено 242.1352.



3,3-Дифтор-4-фенилбутан-2-он (78ај). Процедура **XXIV**. Выход 88 мг (48%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/этил ацетат, 20/1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 7.51–7.14 (м, 5H), 3.34 (т, J = 17.0, 2H), 2.19 (т, J = 1.4, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 199.3 (т, J = 32.2), 131.1 (т, J = 4.2), 130.7, 128.7, 127.8, 117.0 (т, J = 253.6), 39.1 (т, J = 23.5), 24.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –105.9 (т, J = 17.0). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₀F₂ONa (M+Na) 207.0592, найдено: 207.0590.

 Image: Ph
 2,2-Дифтор-5,5-диметил-1-фенилhexan-3-он
 (78ak).
 Процедура
 XXIV.

 Выход 168 мг (70%).
 Бесцветное масло.
 Rf 0.50 (гексан/этил ацетат, 20/1).

 ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.43–7.21 (м, 5H), 3.33 (т, J = 16.9, 2H), 2.41 (с, 2H), 1.01 (с, 9H).

 ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 201.0 (т, J = 30.1), 131.3 (т, J = 4.2), 130.9, 128.6, 127.8, 117.0

(т, J = 255.1), 48.7, 39.3 (т, J = 23.7), 30.8, 29.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –106.2 (т, J = 16.9). MCBP (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₂₂F₂ON (M+NH₄) 258.1664; найдено 258.1665.

 Image: Ph
 2,2-Дифтор-1,5-дифенилпентан-3-он (78аl). Процедура XXIV. Выход 192 мг (70%). Бесцветное масло. R_f 0.42 (гексан/этил ацетат, 15/1).

 ¹Н ЯМР (300 M/Hz, CDCl₃), δ: 7.45–7.10 (м, 10H), 3.38 (т, J = 16.9, 2H), 2.95–2.80 (м, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: 200.8 (т, *J* = 31.1), 140.2, 130.9 (т, *J* = 4.6), 130.6, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 126.4, 117.3 (т, *J* = 254.5), 39.5(т, *J* = 23.5), 39.0, 28.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -106.3 (т, *J* = 16.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₆F₂ONa (M+Na) 297.1061; найдено 297.1070.

2,2-Дифтор-4-метил-1-фенилпентан-3-он (78аm). Процедура **XXIV**. Выход 117 мг (55%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/этил ацетат, 15/1. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 7.42–7.22 (м,5Н), 3.36 (т, *J* = 16.9, 2Н), 2.93 (септ, *J* = 6.8, 1Н), 1.03 (д, *J* = 6.8, 6Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 205.4 (т, *J* = 29.7), 131.2 (т, *J* = 4.4), 130.8, 128.6, 127.7, 117.9 (т, *J* = 255.0), 39.7 (т, *J* = 23.6), 35.6, 17.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₄F₂ONa (M+Na) 235.0905, найдено: 235.0912.



105.4 (T, J = 16.9).

Метил 4-(2,2-дифтор-3-оксо-3-фенилпропил)бензоат (78na). Выход 228 мг (75%). Белый порошок. Т. пл. 114–115 °С. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/этилацетат, 8/1),

после чего проводили препаративную ВЭЖХ (обращено-фазовая колонка C₁₈, 21.2×250 мм, 5 мкм, скорость потока 12 мл/мин, 17% вода в ацетонитриле, время удерживания 9 минут). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.07 (д, *J* = 7.7, 2H), 8.01 (д, *J* = 7.8, 2H), 7.64 (т, *J* = 7.2, 1H), 7.54– 7.31 (м, 4H), 3.92 (с, 3H), 3.58 (т, *J* = 17.6, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 189.1 (т, *J* = 32.4), 166.9, 136.7, 134.5, 132.0, 131.0, 130.2, 129.7, 129.6, 128.8, 118.3 (т, *J* = 257.0), 52.2, 40.1 (т, *J* = 23.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –98.9 (т, *J* = 17.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₅F₂O₃ (М+Н): 305.0984, найдено: 305.0984.



2,2-Дифтор-1-(фуран-2-ил)-3-(нафтален-1-ил)пропан-1-он (78еп). Процедура **XXIV**. Выход 214 мг (75%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (гексан/этил ацетат, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.08 (д, J = 8.4, 1H), 7.92–7.77 (м, 2H), 7.67 (д, J = 1.5, 1H), 7.61–7.38 (м, 4H), 7.28–7.22 (м, 1H), 6.47 (дд, J = 3.7, 1.6, 1H), 3.99 (т, J = 17.1, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 178.2 (т, J = 31.6), 149.0, 148.4 (т, J = 1.9), 133.9, 132.9, 129.8, 128.7, 127.3 (т, J = 3.1), 126.4, 125.8, 125.2, 124.1 (т, J = 1.5), 123.3 (т, J = 5.9), 118.2 (т, J = 254.4), 112.8, 36.5 (т, J = 23.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), $\delta -100.7$ (т, J = 17.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₆F₂NO₂ (М+NH₄) 304.1144; найдено 304.1149.



3-(2-Бромфенил)-2,2-дифтор-1-(тиофен-2-ил)пропан-1-он (78сf). Процедура XXIV. Выход 214 мг (65%). Белый порошок. Т. пл. 57–58 °C. R_f 0.35 (гексан/этил ацетат, 12/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.99 (дд, J = 3.8, 1.2, 1H), 7.80 (дд, J = 4.9, 0.8, 1H), 7.60 (дд, J = 8.0, 0.8, 1H), 7.44 (д, J = 7.5, 1H), 7.31 (тд, J = 7.5, 1.3, 1H), 7.23–7.12 (м, 2H), 3.76 (т, J = 17.7, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 182.6 (т, J = 31.3), 138.3 (т, J = 2.4), 136.7, 136.1 (т, J = 5.1), 133.2, 132.8, 131.4 (т, J = 2.6), 129.4, 128.9, 127.5, 126.1, 117.9 (т, J = 255.1), 39.6 (т, J = 23.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –100.9 (т, J = 17.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₀BrF₂OS (M+H): 330.9598, 332.9578; найдено 330.9594, 332.9572.

(E)-4,4-Дифтор-1-фенилпент-1-ен-3-он (78rg). Процедура XXIV. Выход 133 мг (68%). Бесцветное масло. R_f 0.50 (гексан/этил ацетат, 8/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.90 (д, J = 16.0, 1H), 7.67–7.60 (м, 2H), 7.51–7.37 (м, 3H), 7.16 (дт, J = 15.9, 1.4, 1H), 1.80 (т, J = 19.2, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 189.0 (т, J = 31.5), 147.8, 134.1, 131.6, 129.2, 129.0, 118.3 (т, J = 249.1), 117.8, 19.9 (т, J = 25.2).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –100.7 (кв, *J* = 19.2).



1-(4-Бромфенил)-2,2-дифтор-5-фенилпентан-3-он (78do). Процедура XXIV. Выход 218 мг (62%). Бесцветное масло. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (гексан/этилацетат, 15/1) после чего проводили

препаративную ВЭЖХ (обращено-фазовая колонка C₁₈, 21.2×250 мм, 5 мкм, скорость потока 12 мл/мин, 27% вода в ацетонитриле, время удерживания 15.5 минут).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.49–7.42 (м, 2H), 7.37–7.21 (м, 3H), 7.19–7.06 (м, 4H), 3.28 (т, J = 16.8, 2H), 2.92–2.85 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 200.3 (т, J = 31.2), 140.1, 132.3, 131.8, 130.0 (т, J = 3.9), 128.7, 128.4, 126.5, 122.1, 116.8 (т, J = 254.3), 38.7, 38.6 (т, J = 23.5), 28.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –106.2 (т, J = 16.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₅BrF₂ONa (M+Na): 375.0167, 377.0147; найдено 375.0163, 377.0144.



(Е)-Этил5,5-дифтор-7-метил-6-оксопоп-7-еноат(78uh).Процедура XXIV. Выход 114 мг (46%). Бесцветное масло. Rf 0.30(гексан/этил ацетат, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.08 (квкв, J = 7.0, 1.2, 1H), 4.13 (кв, J = 7.1, 2H), 2.38 (т, J = 7.4, 2H), 2.24–2.00 (м, 2H), 1.92 (д, J = 7.0, 3H), 1.89–1.76 (м, 5H), 1.25 (т, J = 7.1, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 190.2 (т, J = 29.5), 172.8, 143.6 (т, J = 4.8), 133.4, 119.6 (т, J = 254.0), 60.4, 33.7 (т, J = 23.4), 33.6, 17.2 (т, J = 4.6), 15.3, 14.2, 11.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.1 (т, J = 17.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₉F₂O₃ (М+Н) 249.1297; найдено 249.1299.

Эксперимент к разделу 3.2.5.5. Реакция RCF₂ZnX с N-ацилиминиевыми солями

Синтез органоцинковых реагентов 66. Раствор органоцинкового реагента RZnBr в ТГФ (1.5 ммоль) концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметоксиэтане (2.3 мл) и прибавляли ацетат натрия (149 мг, 1.8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до -25 °C и по каплям прибавляли Me₃SiCF₂Br (366 мг, 1.8 ммоль), после чего перемешивали при этой температуре в течение 18 часов, в результате чего был получен раствор реагента 67.

Общая процедура XXV. Кросс-сочетание N-ацилиминий хлоридов с реагентами 67. Смесь ацил хлорида (1.1 ммоль), имина (1.0 ммоль) и CuCl (10 мг, 0.1 ммоль) в диметоксиэтане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем погружали в баню вода/лёд. Далее по каплям прибавляли холодный (около 0 °C) раствор RCF₂ZnBr 67. После перемешивания в течение 30 минут при 0 °С охлаждающую баню удаляли и гомогенный раствор перемешивали в течение 18 часов. При обработке прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесью метил *трет*-бутиловый эфир/гексан (1/1, 3×5 мл). Объединённый органический слой фильтовали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.



 N
 N-(2,2-Дифтор-1,3-дифенилпропил)-N-метилпиваламид
 (80aa).

 Ph
 Ph
 Процедура XXV. Выход 190 мг (55%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 100 °С. Rf 0.32 (Гексан/ЕtOAc. 8/1).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃) δ : 1.35 (c, 9H), 3.02 (c, 3H), 3.08–3.39 (m, 2H), 6.51 (T, 1H, J = 15.6), 7.20–7.58 (M, 10H). ¹³C{¹H} SMP (75 MF4, CDCl₃) δ : 28.3, 33.2 (T, J = 3.4), 39.4, 41.9 (T, J = 24.3), 59.3 (дд, *J* = 27.0, 22.4), 123.9 (т, *J* = 250.1), 127.5, 128.2, 128.4, 128.8, 129.9 (т, *J* = 2.3), 132.3 (дд, *J* = 4.0, 1.7), 134.5, 178.6.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -102.1 (дм, 1F, *J* = 250.1), -99.9 (дм, 1F, *J* = 250.1). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₁H₂₆F₂NO (М+Н): 346.1977; найдено 346.1971.



 О
 Метил
 (2,2-дифтор-1,3-дифенилпропил)(метил)карбамат
 (80ab).

 Ph
 Ph
 Процедура
 XXV. Выход 169 мг (53%). Бесцветное масло. R_f 0.24
 (Баксан/ЕтО Ас 10/1). Смесь ротамеров, 2:1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) б: мажорный ротамер, 2.81 (с, 3H), 3.11–3.43 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 5.85 (т. 1Н, J = 15.6), 7.17-7.61 (м. 10Н); минорный ротамер, 2.88 (с. 3Н), 3.73 (с. 3Н), 5.52 (т. 1H, J = 14.7). ¹³C{¹H} 9MP (75 MFu, CDCl₃) δ : 30.5, 41.9 (T, J = 24.7), 53.2, 61.0 (дд, J = 26.4, 23.5), 123.9 (т, *J* = 250.1), 127.5, 128.4, 128.5, 128.8, 129.9, 130.6, 132.3 (дд, *J* = 9.6, 4.6), 134.0, 158.0. ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) б: мажорный ротамер, -102.5 (дм, J = 257.5), -100.5 (дм, J = 257.5); минорный ротамер -101.2 (дм, *J* = 250.1), -99.5 (дм, *J* = 250.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₂₀F₂NO₂ (М+Н) 320.1457; найдено 320.1448.



Метил [2,2-дифтор-1-(4-метоксифенил)-3фенилпропил](метил)карбамат (80ас). Процедура XXV. Выход 188 мг (54%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (Гексан/ЕtOAc, 5/1). Смесь ротамеров, 2:1.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: мажорный ротамер, 2.81 (с, 3H), 3.10–3.40 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 5.79 (т, J = 15.7) 6.92 (д, 1H, J = 8.2), 6.98–7.16 (м, 2H), 7.17–7.40 (м, 6H); минорный ротамер, 2.87 (с, 3H), 3.18 (с, 3H), 5.47 (уш т, J = 14.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 41.9 (т, J = 25.1), 53.2, 55.3, 61.0 (т, J = 24.7), 113.9, 115.8, 122.1, 123.8 (т, J = 25.1), 127.5, 128.4, 129.8, 130.6, 132.2 (м), 135.3, 159.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: мажорный ротамер, –102.4 (дм, 1F, J = 250.1), –100.7 (дм, 1F, J = 250.1); минорный ротамер, –101.0 (дм, 1F, J = 252.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₉H₂₂F₂NO₃ (М+Н) 350.1562; найдено 350.1555.



 N-(2,2-Дифтор-1,3-дифенилпропил)-N-метилизобутирамид
 (80ad).

 Процедура XXV. Выход 99 мг (30%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 78–79
 °C, R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.13 (д, 3H, J = 11.9), 1.32 (д, 3H, J = 11.9), 2.78–3.01 (м, 5H), 3.05– 3.41 (м, 2H), 6.40 (т, 1H, J = 6.1), 7.17–7.60 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 19.0, 19.5, 30.7, 31.4 (т, J = 2.3), 41.9 (т, J = 24.4), 57.9 (дд, J = 27.5, 23.0), 123.8 (т, J = 250.1), 128.3, 128.4, 128.8, 129.9, 130.0, 130.7, 132.3 (д, J = 5.7), 134.3, 178.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –102.4 (дм, J = 123.9), –100.3 (дм, J = 123.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₀H₂₄F₂NO (М+Н) 332.1820; найдено 332.1824.



 N-(2,2-Дифтор-3-метил-1-фенилбутил)-N-метилизобутирамид
 (80sd).

 Процедура XXV. Выход 105 мг (37%). Бесцветное масло. R_f 0.32
 (Гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.03 (д, 3H, J = 13.7), 1.08 (д, 3H, J = 13.7), 1.11 (д, 3H, J = 13.7), 1.19 (д, J = 13.7), 1.99–2.22 (м, 1H), 2.84 (септ, 1H, J = 13.7), 2.90 (с, 3H), 6.50 (дд, 1H, J = 31.1, 34.8), 7.30–7.40 (м, 3H), 7.46–7.53 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 15.4 (т, J = 4.6), 15.7 (т, J = 4.6), 18.9, 19.4, 30.7, 31.5 (т, J = 3.4), 33.1 (т, J = 23.0), 55.9 (дд, J = 26.4, 23.0), 126.5 (т, J = 250.5), 128.2, 128.7, 129.9, 134.5, 178.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –112.3 (дт, 1F, J = 250.1, 17.0), –110.0 (дт, 1F, J = 250.1, 17.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₂₄F₂NO (М+Н) 284.1820; найдено 284.1825.

Эксперимент к разделу 3.2.5.6. Реакции RCF2ZnX с 2-нитростиролами

Нитроалкены **46a** [1000], **46b,d** [1001], **46f** [1002], **46p** [1003], **46r** [1004], **46h** [1005] были получены согласно литературным процедурам. Ацетат натрия сушили в вакууме (200 °C/1 мм. рт. ст., 1 час).

Синтез реагента 67а. Раствор бензилцинк бромида (2.1 М в ТГФ, 14.3 мл, 30 ммоль, 1.0 экв.) прибавляли к твёрдому бромдифторацетату калия (45 ммоль, 9.54 г, 1.5 экв.) и упаривали растворитель в вакууме (7 мм. рт. ст.) с использованием водяной бани, температуру которой плавно повышали до 30 °C. Колбу заполняли аргоном и разбавляли остаток ДМФА (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор анализировали с помощью ¹⁹F ЯМР с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта (0.4–0.5 М органоцинкового реагента **67а**).

Общая процедура XXV-х. Реакция 67а с нитроалкенами 46а,b,d,f,p,r. Синтез дифторалкенов 82. К раствору реагента 67а в ДМФА (3.0 ммоль, 1.5 экв.) при комнатной температуре последовательно прибавляли нитроалкен (2.0 ммоль, 1.0 экв.) и CuCl·1.5PPh₃ (49.2 мг, 0.10 ммоль, 5 мол.%), после чего перемешивали смесь в течение 18 часов. При обработке прибавляли воду (15 мл) и H₂SO₄ (2 мл водного 2M раствора). Смесь экстрагировали [гексаном в случае 46а,d,p,r; или системой гексан/EtOAc, 3/1 в случае 46b,f] (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

F F Ph [(1Е)-3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-енил]бензол (82аа). Процедура **XXV-х**. 293 мг (50%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 62–63 °С. R_f = 0.31 (гексан/ЕtOAc, 30/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.36 (т, 2H, J = 14.5), 6.20 (дт, 1H, J = 16.1, 11.4), 6.89 (д, 1H, J = 16.1), 7.17–7.75 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 44.5 (т, J = 28.0), 120.8 (т, J = 241.0), 123.0 (т, J = 26.0), 127.1, 127.3, 128.4, 128.7, 128.9, 130.6, 132.8 (т, J = 4.2), 133.9 (т, J = 9.0), 134.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –94.7 (тд, 2F, J = 14.5, 11.4).

Рассчитано для C₁₆H₁₄F₂ (244.28): С 78.67, Н 5.78. Найдено: С 78.83, Н 5.74.



 1-[(1Е)-3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-енил]-4-фторбензол
 (82ad).

 Процедура XXV-х. 362 мг (65%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 69–70

 °C. R_f = 0.30 (гексан/ЕtOAc, 30/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.35 (т, 2H, J = 15.4), 6.11 (дт, 1H, J = 16.0, 11.4), 6.84 (д, 1H, J = 16.0), 7.06 (т, 2H, J = 8.3), 7.23–7.50 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 44.5 (т, J = 28.0), 115.7 (д, J = 21.8), 120.7 (т, J = 240.9), 122.8 (дт, J = 26.2, 2.1), 127.4, 128.4, 128.7, 128.8, 130.6, 131.1 (д, J = 2.65) 132.7 (т, J = 9.3), 132.8 (т, J = 5.0), 163.0 (д, J = 248.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -94.7 (тд, 2F, J = 15.4, 11.4), -113.0 (тт, 1F, J = 8.3, 4.2).

Рассчитано для C₁₆H₁₃F₃ (262.27): С 73.27, Н 5.00. Найдено: С 73.21, Н 4.98.



1-[(1Е)-3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-енил]-4-метоксибензол (82аb). Процедура **XXV-х**. 290 мг (53%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 72– 73 °С. R_f = 0.28 (гексан/ЕtOAc, 15/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN), δ : 3.26 (т, 2H, J = 16.1), 3.71 (с, 3H) 6.21 (дт, 1H, J = 16.2, 11.5), 6.72 (дт, 1H, J = 16.2, 2.34), 6.82 (д, 2H, J = 8.7), 7.30–7.36 (м, 5H), 7.31 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CD₃CN) δ : 44.6 (т, J = 27.5), 56.1, 115.3, 121.9 (т, J = 26.0), 122.5 (т, J = 238.9), 128.3,

128.5, 129.3, 129.6, 131.7, 134.4 (т, *J* = 9.2), 134.4 (т, *J* = 4.4), 161.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃CN) δ: -94.5 (тд, 2F, *J* = 16.1, 11.5).

Рассчитано для C₁₇H₁₆F₂O (274.31): С 74.44, Н 5.88. Найдено: С 74.21, Н 5.84.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.33 (т, 2H, J = 15.5), 3.93 (c, 3H) 6.26 (дт, 1H, J = 16.2, 11.3), 6.87 (дт, 1H, J = 16.2, 2.3), 7.26–7.39 (м, 5H), 7.42, (д, 2H, J = 8.4), 8.02 (д, 2H, J = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 44.5 (т, J = 27.6), 52.1, 120.4 (т, J = 240.1), 125.4 (т, J = 26.4), 127.0, 127.4, 128.4, 130.0, 130.3, 130.5, 132.5 (т, J = 4.6), 132.9 (т, J = 9.2), 139.2, 166.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –95.4 (тд, 2F, J = 15.5, 11.3).

Рассчитано для C₁₈H₁₆F₂O₂ (302.32): С 71.51, Н 5.33. Найдено: С 71.44, Н 5.41.

Ph 2-[(1Е)-3,3-Дифтор-4-фенилбут-1-енил]фуран (82ар). Процедура XXV х. 180 мг (37%). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.26 (гексан/ЕtOAc, 30/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.32 (т, 2H, J = 15.5), 6.14 (дт, 1H, J = 15.9, 11.9), 6.34 (д, 1H, J = 3.4), 6.38 (дд, 1H, J = 3.4, 1.8), 6.61 (дт, 1H, J = 15.9, 2.4), 7.25–7.43 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 44.5 (т, J = 28.1), 111.3, 111.7, 120.6 (т, J = 240.5), 121.1 (т, J = 26.4), 121.8 (т, J = 9.9), 127.4, 128.4, 130.7, 132.8 (т, J = 4.1), 142.3, 150.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –95.0 (тд, 2F, J = 15.5, 11.9).

Рассчитано для C₁₄H₁₂F₂O (234.24): С 71.78, Н 5.16. Найдено: С 71.77, Н 5.30.

Ph Ph

[(1E,3E)-5,5-Дифтор-6-фенилгекса-1,3-диенил]бензол (82ar). Процедура XXV-х. 129 мг (24%) Бесцветные кристаллы. Т. пл. 59–60 °C. R_f = 0.20 (гексан/ЕtOAc, 40/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 3.31 (т, 2H, J = 15.4), 5.79 (дт, 1H, J = 15.2, 11.8), 6.58–6.84 (м, 3H), 7.25–7.48 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 44.5 (т, J = 28.0), 120.6 (т, J = 240.3), 126.1 (т, J = 26.1), 126.4, 126.8, 127.4, 128.5, 128.8, 130.6, 132.9 (т, J = 4.3), 134.1 (т, J = 9.6), 136.45, 136.50, 136.53. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –94.3 (ткв, 2F, J = 15.4, 11.8); минорный изомер (са 3 %): –88.7 (кв, J = 15.3).

Рассчитано для C₁₈H₁₆F₂O₂ (270.32): С 79.98, Н 5.97. Найдено: С 80.04, Н 5.84.



СО₂Ме Синтез метил 4-[(3Е)-2,2-дифтор-4-фенилбут-3-енил]бензоата (82na). Из раствора органоцинк бромида 4-MeO₂CC₆H₄CH₂ZnBr (0.95 М в ТГФ, 4.9 мл, 4.65 ммоль, 1.5 экв.) в вакууме (7 мм. рт.

ст.) упаривали растворитель с использованием водяной бани, температуру которой плавно повышали до 30 °C. Сосуд заполняли аргоном и остаток разбавляли с помощью MeCN (4.6 мл), в результате чего образовывался бесцветный раствор. Затем прибавляли ацетат натрия (5.59 ммоль, 458 мг, 1.8 экв.) и охлаждали полученный раствор до –30 °C, после чего по каплям прибавляли TMSCF₂Br (5.59 ммоль, 1.134 г, 1.8 экв.) в течение 10 минут и перемешивали

реакционную массу в течение 18 часов при –30 °С. Далее прибавляли ДМФА (4.6 мл) и снимали охлаждение. Летучие компоненты (преимущественно MeCN) упаривали в вакууме 30 °С/7 мм. рт. ст.. Остаток охлаждали до комнатной температуры и последовательно прибавляли нитроалкен **46a** (462 мг, 3.1 ммоль, 1.0 экв.) и CuCl·1.5PPh₃ (76.3 мг, 0.155 ммоль, 5 мол.%) после чего перемешивали смесь в течение 18 часов. При обработке прибавляли воду (15 мл) и H₂SO₄ (2 мл водного 2М раствора) и экстрагировали смесью гексан/метил *терет*-бутиловый эфир, 1/1 (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией. 365 мг (39%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 100–101 °С. R_f = 0.30 (гексан/ЕtOAc, 8/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.38 (т, 2H, *J* = 15.3), 3.93 (с, 3H), 6.16 (дт, 1H, *J* = 16.2, 11.4), 6.86 (дт, 1H, *J* = 16.2, 2.4), 7.24–7.48 (м, 7H), 8.03 (д, 2H, *J* = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 44.5 (т, *J* = 28.3), 52.1, 120.4 (т, *J* = 240.1), 122.6 (т, *J* = 26.1), 127.1, 128.8, 129.1, 129.4, 129.6, 130.6, 134.3 (т, *J* = 9.2), 134.7, 138.0 (т, *J* = 4.0), 166.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –94.6 (тд, 2F, *J* = 15.3, 11.4). Рассчитано для C₁₈H₁₆F₂O₂ (302.32): C 71.51, H 5.33. Найдено: C 71.32, H 5.35.



Синтез [(1Е)-3,3-дифторбут-1-енил]нафталина (82rh). Раствор MeZnI (1.9 М в ТГФ, 2.1 мл, 4.0 ммоль, 2.0 экв.) прибавляли к твёрдому бромдифторацетату калия (6.0 ммоль, 1.278 г, 3.0 экв.) и упаривали растворитель в вакууме (7 мм. рт. ст.) с использованием водяной бани,

температуру которой плавно повышали до 30 °С. Остаток разбавляли ДМФА (6 мл) и прибавляли Et₄NBr (420 мг, 2.0 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь нагревали до 50 °С при интенсивном перемешивании в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и наблюдали образование осадка. К суспензии последовательно прибавляли нитроалкен **46r** (398 мг, 2.0 ммоль, 1.0 экв.) и CuCl·1.5PPh₃ (49.2 мг, 0.10 ммоль, 5 мол.%) и перемешивали смесь в течение 18 часов. При обработке прибавляли воду (15 мл) и H₂SO₄ (2 мл водного 2M раствора) и экстрагировали смесь гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией. 120 мг (28%). Бесцветное масло. $R_f = 0.20$ (гексан/EtOAc, 50/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.90 (т, 3H, J = 17.9), 6.31 (дт, 1H, J = 15.6, 10.1), 7.50–7.80 (м, 5H), 7.84–7.98 (м, 2H), 8.09–8.20 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 24.5 (т, J = 29.2), 120.8 (т, J = 236.0), 123.5, 124.4, 125.5, 126.0, 126.5, 127.5 (т, J = 27.2), 128.7, 129.2, 130.6 (т, J = 9.9), 131.3, 132.6, 133.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –88.2 (квд, 2F, J = 17.9, 10.1 Hz). Рассчитано для C₁₄H₁₂F₂ (218.24): С 77.05, H 5.54. Найдено: С 76.94, H 5.50.

Эксперимент к разделу 3.3.

Эксперимент к разделу 3.3.1. Синтез Me₃SiCF₂ZnBr и его сочетание с аллилгалогенидами

СоВг₂·dppe [1006], [1-(бромметил)винил]бензол [1007], (6-бромциклогекс-1-ен-1-ил)бензол [1008], метил 4-бромбут-2-еноат [1009] синтезировали согласно литературным методикам.

Me₃Si ZnBr Синтез дифтор(триметилсилил)метилцинк бромида (85). Раствор *i*-PrZnI (15 мл, 2М раствор в ТГФ, 30 ммоль, см. стр. 304) разбавляли диглимом (15 мл), затем при 0-5 °С последовательно прибавляли Me₃SiCF₂Br (5.08 г, 25

ммоль) и CoBr₂·dppe (0.25 ммоль, 153 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 минут вплоть до гомогенизации, после чего выдерживали итоговый тёмно-серый раствор в течение 20 часов при 5 °C. Анализ реагента **85** и его концентрацию (0.67М) устанавливали методом ¹⁹F ЯМР реакционной смеси при отстутвии дейтерированного сорастворителя, в качестве внутреннего стандрата использовали PhCF₃. Выход 90%.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ТГФ/диглим), δ: –130.4 (с, маж), –130.7 (с, мин); маж : мин = 93 : 7.

Кристаллизация **85**. Аликвоту раствора **85** тщательно концентрировали при пониженном давлении (10-20 мм. рт. ст. при комнатной температуре; затем 0.5-1 мм. рт. ст. при 30°С), после чего двукратно разбавляли МТБЭ и оставляли на ночь в морозильной камере (–30 °С). В результате были получены бесцветные кристаллы комплекса Me₃SiCF₂ZnBr·диглим. Т. пл. 72–74 °С.

¹³C{¹H}ЯMP (75 MΓц, CD₃CN), δ:-4.6 ($_{T}$, J = 3.5), 58.9, 70.8, 72.2, 159.5 ($_{T}$, J = 272.9). ¹⁹F ЯMP (282 MΓц, CDCl₃), δ:-132.3 (c, 2F).

Синтез силанов 87а,b. Раствор реагента 85 (~22.5 ммоль), приготовленный из 25 ммоль Me_3SiCF_2Br , тщательно концентрировали при пониженном давлении [10-20 мм. рт. ст. при комнатной температуре; затем 0.5-1 мм. рт. ст. при 30°C], после чего к остатку при 0 °C прибавляли аллильный субстрат (27.5 ммоль) и CuCN (1.25 ммоль, 112 мг). Полученную смесь в течение 5 часов отогревали до комнатной температуры, а затем перемешивали ещё 12 часов при комнатной температуре. Далее из реакционной смеси при пониженном давлении (12 мм. рт. ст.) отгоняли летучие компоненты и конденсировали их в сосуд, охлаждённый до -30 °C. Полученную фракцию промывали водой (5 мл), водной HCl (1M, 3×5 мл), снова водой (3 мл) и брайном (3 мл), после чего сушили над MgSO₄ и перегоняли при атмосферном давлении.

Me₃Si

(1,1-Дифторбут-3-енил)(триметил)силан (87а).

Выход 3.24 г (88%).Т. кип. 120–122 °С. Бесцветная жидкость.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.20 (c, 9H), 2.63 (тд, 2H, J = 21.1, 6.7), 5.12–5.29 (м, 2H), 5.76– 5.96 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : –4.2 (т, J = 2.0), 41.4 (т, J = 21.0), 119.9, 129.1 (т, J = 259.7), 129.9 (т, J = 8.3). ¹⁹F ЯМР (282MHz, CDCl₃), δ : –112.7 (т, J = 21.1).

Рассчитано для C₇H₁₄F₂Si (164.27): C, 51.18; H, 8.59. Найдено: C, 51.18; H, 8.58.

Ме₃Si (1,1-Дифтор-3-метилбут-3-енил)(триметил)силан (87b). Выход 2.72 г (68%). Бесцветная жидкость. Т. кип. 136–148 °С.
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.18 (с, 9H), 1.84 (с, 3H), 2.56 (т, 2H, *J* = 22.0), 4.86 (с, 1H), 4.96 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 4.2(т, *J* = 1.7), 23.8 (т, *J* = 1.7), 44.6 (т, *J* = 20.3), 116.4, 129.8 (т, *J* = 260.2), 138.8 (т, *J* = 5.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –110.4 (т, *J* = 22.0).
Рассчитано для C₈H₁₆F₂Si (178.29): С, 53.89; H, 9.05. Найдено: С, 53.74; H, 9.11. Синтез силанов 87d,f. К раствору реагента 85 (5 ммоль), приготовленному из 5.5 ммоль Me_3SiCF_2Br , при 0 °C прибавляли аллилирующий агент (5 ммоль) и CuCN (0.25 ммоль, 22 мг). Полученную смесь в течение 5 часов отогревали до комнатной температуры, а затем перемешивали ещё 12 часов при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли водой (7 мл), экстрагировали гексаном (3×5 мл), после чего объединённый экстракт промывали HCl (1M, 3×5 мл), водой (3 мл) и брайном (3 мл), затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении (~100 мм. рт. ст.). Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



// (1,1-Дифтор-3-фенилбут-3-енил)(триметил)силан (87d).

Выход 0.84 г (70%). Бесцветное масло.

Хроматография: гексан/ $CH_2Cl_2 = 20/1(R_f 0.11)$.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.22 (c, 9H), 3.11 (т, 2H, J = 21.1), 5.36 (c, 1H), 5.58 (c, 1H), 7.28– 7.53 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: -4.2 (т, J = 2.2), 41.4 (т, J = 20.7), 118.5, 126.4, 127.6, 128.3, 129.1 (т, J = 260.8), 140.7 (т, J = 5.3), 141.7.¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -110.7 (т, J = 21.1).

Рассчитано для C₁₃H₁₈F₂Si (240.36): C, 64.96; H, 7.55. Найдено: C, 64.77; H, 7.51.



[Дифтор(2-фенилциклогекс-2-ен-1-ил)метил](триметил)силан (87f).

Выход 1.12 г (80%). Бесцветное масло. Соединение неустойчиво к окислению при хранении на воздухе.

Хроматография: гексан/CH₂Cl₂ = 20/1 \rightarrow 10/1. R_f = 0.81 (гексан/CH₂Cl₂, 10/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 0.20 (c, 9H), 1.60–1.93 (м, 3H); 1.97–2.13 (м, 1H), 2.20–2.35 (м, 2H), 3.21–3.44 (м, 1H), 6.11 (т, 1H, *J* = 3.9), 7.19–7.38 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ : –3.5 (т, *J* = 2.5), 18.2 (д, *J* = 3.5), 24.3 (дд, *J* = 8.5, 1.4), 25.5, 42.1 (дд, *J* = 17.0, 19.0), 126.3, 128.0, 131.6, 135.0 (т, *J* = 4.6), 136.9, 144.7. ¹⁹F ЯМР (282MHz, CDCl₃), δ : –112.5 (дд, 1F, *J* = 322.8; 28.5), –99.7 (дд, 1F, J = 322.8, 8.9).

Рассчитано для C₁₆H₂₂F₂Si (280.43): C, 68.53; H, 7.91. Найдено: C, 68.55; H, 8.13.

[Циклогекс-2-ен-1-ил(дифтор)метил](триметил)силан (87е).

Раствор реагента **85** (19.8 ммоль), приготовленный из 22 ммоль Me₃SiCF₂Br, тщательно концентрировали при пониженном давлении [10-20 мм. рт. ст. при комнатной температуре; затем 0.5-1 мм. рт. ст. при 30°C], после чего к остататку при 0 °C прибавляли 3бромциклогексен (20 ммоль, 2.30 мл) и CuCN (1 ммоль, 90 мг). Полученную смесь в течение 5 часов отогревали до комнатной температуры, а затем перемешивали ещё 12 часов при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли водой (7 мл), экстрагировали пентаном (3×5 мл), после чего объединённый экстракт промывали HCl (1M, 3×5 мл), водой (3 мл) и брайном (3 мл), затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при атмосферном давлении. Остаток очищали перегонкой в вакууме [86–90 °С/8 мм. рт. ст.], в результате было получено 3.19 г (79%) продукта 87е в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃), δ: 0.21 (c, 9H), 1.40–1.67 (м, 2H); 1.72–1.94 (м, 2H), 1.95–2.11 (м, 2H), 2.51–2.86 (м, 1H), 5.64–5.77 (м, 1H), 5.81–5.96 (м,1H).¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: – 3.2 (т, J = 2.5), 21.6, 23.1 (т, J = 5.8), 25.1, 43.8 (т, J = 19.7), 123.9 (дд, J = 7.2, 9.4), 130.4, 130.7 (т, J = 262.3).¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –117.3 (дд, 1F, J = 317.1, 21.3), –114.5 (дд, 1F, J = 317.1, 16.6).

Рассчитано для C₁₀H₁₈F₂Si (204.33): C, 58.78; H, 8.88. Найдено: C, 58.81; H, 8.86.



Реакция метил 4-бромбут-2-еноата с реагентом 85. Получение смеси силанов 87g-α/87g-γ. К раствору реагента 85 (3 ммоль), приготовленному из 3.3 ммоль Me₃SiCF₂Br, при 0 °C прибавляли бромид (537 мг, 3 ммоль) и CuCN (0.15

моль, 13 мг), после чего смесь выдерживали в течение 17 часов при указанной температуре. Реакционную массу разбавляли водой (7 мл), экстрагировали пентаном (3×5 мл), после чего объединённый экстракт промывали HCl (1M, 3×5 мл), водой (3 мл) и брайном (3 мл), затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при атмосферном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием системы гексан/EtOAc = 25/1. Выход 493.5 мг (74%).

Смесь **87g-а/87g-** γ , 1:1 (для **87g-** α , E/Z = 13:1). Бесцветное масло.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : *E*-**87g-***a* and **87g-***γ*, 0.15 (c, 9H), 0.17 (c, 9H), 2.70 (тдд, 2H, *J* = 20.5, 7.5, 1.5), 3.52 (ддд, 1H, 19.1, 15.0, 9.5), 3.71 (c, 3H), 3.72 (c, 3H), 5.21–5.38 (м, 2H), 5.86–6.04 (м, 2H), 6.93 (дт, 1H, *J* = 15.4, 7.5). Избранные сигналы минорного изомера (*Z*-**87g-***a*): 3.26 (тдд, *J* = 22.0, 7.0, 1.8), 6.30–6.43 (м). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), -4.5 (т, *J* = 2.3), -3.7 (т, *J* = 2.3), 39.3 (т, *J* = 21.6), 51.6, 52.2, 57.4 (т, *J* = 21.3), 121.5, 125.6, 127.0 (т, *J* = 267.8), 128.3 (т, *J* = 260.8), 129.4 (дд, *J* = 8.1, 5.8), 139.8 (т, *J* = 8.3), 166.2, 169.2 (дд, *J* = 7.5, 5.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ :–115.6 (дд, 1F, *J* = 324.3, 19.1), -113.4 (дд, 1F, *J* = 324.3, 15.0), -112.9 (т, 2F, *J* = 20.5); минорный изомер (*Z*-**87g-***a*), -114.8 (т, 2F, *J* = 22.0).

Рассчитано для C₉H₁₆F₂O₂Si (222.30): C, 48.63; H, 7.25. Найдено: C, 48.73; H, 7.40.

Общая процедура XXVI. Реакция альдегидов с силанами 87а-е с образованием спиртов 88. Фторид цезия (11 мг, 0.075 ммоль) прибавляли к раствору альдегида (0.5 ммоль) и силана (0.65 ммоль) в ДМФ (1 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 18 часов. Затем прибавляли $Bu_4NF\cdot 3H_2O$ (205 мг, 0.65 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. При обработке прибавляли воду (7 мл) и экстрагировали смесь метил *трет*-бутиловым эфиром (3×3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



2,2-Дифтор-1-фенилпент-4-ен-1-ол (88аа). Процедура **XXVI**. Выход 88 мг (89%). Бесцветное масло. Т. кип. 85–91 °С (темп. бани)/0.40 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1 → 5/1. R_f 0.40 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.40–2.60 (м, 2H), 2.63–2.86 (м, 1H), 4.88 (тд, 1H, J = 10.3, 4.0),5.15–5.30 (м, 2H), 5.84 (ддт, 1H, J = 17.2, 10.3, 7.1), 7.36–7.51 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 37.2 (т, J = 24.3), 75.1 (т, J = 28.2), 120.6; 122.5 (т, J = 246.6), 127.6, 128.4, 128.7, 128.8, 136.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –110.1 (дм, 1F, J = 248.0), –109.1 (дм, 1F, J = 248.0).

Рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O (198.21): C, 66.66; H, 6.10. Найдено: C, 66.67; H, 6.19.



2,2-дифтор-1-тиен-2-илпент-4-ен-1-ол (88аb). Процедура **XXVI**. Выход 77 мг (75%). Бледно-жёлтое масло. Т. кип. 76–80 °С(темп. бани)/0.55 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1 → 5/1. R_f 0.30 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.52–2.91 (м, 3H), 5.14 (тд, 1H, *J* = 10.7, 4.6), 5.19–5.33 (м, 2H), 5.78–5.94 (м, 1H), 7.01–7.09 (м, 1H), 7.13–7.20 (м, 1H), 7.33–7.41 (м, 1H).

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 37.4 (т, *J* = 24.3), 71.6 (т, *J* = 29.9), 120.9, 122.1 (т, *J* = 247.2), 125.3, 126.4, 126.9, 128.6 (т, *J* = 5.0), 139.0 (т, *J* = 2.2). ¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –110.7 (dtd, 1F, *J* = 248.0, 19.1, 12.7), –109.5 (дддд, 1F, *J* = 248.0, 19.1, 15.9, 10.0).

Рассчитано для C₉H₁₀F₂OS (204.24): C, 52.93; H, 4.94.Найдено: C, 52.69; H, 4.78.



(1Е)-4,4-Дифтор-1-фенилгепта-1,6-диен-3-ол (88ас). Процедура XXVI. Выход 103 мг (92%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, $10/1 \rightarrow 5/1$. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.35 (д, 1H, J = 4.6), 2.60–2.94 (м, 2H), 4.42–4.58 (м, 1H), 5.21– 5.38(м, 2H), 5.81–5.99 (м, 1H), 6.28 (дд, 1H, J = 16.1, 6.4), 6.80 (д, 1H, J = 16.1), 7.27–7.49 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 37.5 (т, J = 24.3), 73.8 (т, J = 28.8), 120.8, 122.6 (т, J = 246.6), 125.6 (т, J = 3.3), 126.9, 128.4, 128.8, 128.9 (т, J = 5.5), 134.6, 136.1. ¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –111.3 (ддт, 1F, J = 248.0, 21.2, 11.7), –109.3 (дддд, 1F, J = 248.0, 22.3, 13.8, 9.6).

Рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O (224.25): C, 69.63; H, 6.29.Найдено: C, 69.73; H, 6.31.



4,4-Дифтор-2,2-диметил-1-фенилгепт-6-ен-3-ол (88ad). Выход 91 мг (72%). Бесцветное масло. Т. кип. 110–120 °С (темп. бани)/0.39 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.21 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.05 (c, 3H), 1.09 (c, 3H), 1.99 (д, 1H, *J* = 8.8), 2.64 (д, 1H, *J* = 13.2), 2.71–2.94 (м, 2H), 2.88 (д, 1H, *J* = 13.2), 3.49 (ддд, 1H, *J* = 21.3, 8.8, 4.0), 5.21–5.31 (м, 2H), 5.79–5.94 (м, 1H), 7.19–7.35 (м, 5H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: 23.6, 23.9, 38.6, 40.3 (т, J = 25.4), 46.3, 76.4 (дд, J = 27.7, 25.4), 120.4, 125.2 (т, J = 249.4), 126.3, 128.0, 129.6 (дд, J = 7.2, 3.9), 131.0, 138.3. ¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -108.6 (dtd, 1F, J = 252.2, 19.1, 10.6), -101.6 (дт, 1F, J = 252.2, 21.3).

Рассчитано для C₁₅H₂₀F₂O (254.32): C, 70.84; H, 7.93. Найдено: C, 70.87; H, 7.99.



4,4-Дифтор-1-фенилгепт-6-ен-3-ол (88ае). Процедура **XXVI**. Выход 31 мг (27%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 26–28 °С. Т. кип. 89–103 °С(темп. бани)/0.45 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.21 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹НЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.77–2.08 (м, 3H), 2.56–2.85 (м, 3H), 2.94 (ддд, 1H, *J* = 14.3, 9.5, 5.2), 3.67–3.83 (м, 1H), 5.18–5.29 (м, 2H), 5.84 (ддт, 1H, *J* = 17.4, 10.1, 7.3), 7.20–7.36 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 31.7 (т, *J* = 2.8), 31.8, 37.5 (т, *J* = 24.9), 72.1 (т, *J* = 28.8), 120.6, 123.2 (т, *J* = 245.5), 126.2, 128.59, 128.63, 129.0 (т, *J* = 5.5), 141.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –112.7 (dtd, 1F, *J* = 250.1, 20.1, 12.7), –109.6 (дддд, 1F, *J* = 250.1, 23.3, 14.8, 8.5). Рассчитано для C₁₃H₁₆F₂O (226.26): C, 69.01; H, 7.13.Найдено: C, 68.94; H, 7.29.



2,2-Дифтор-4-метил-1-фенилпент-4-ен-1-ол (88ba). Процедура **XXVI**. Выход 99 мг (93%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 41–43 °С. Т. кип. 94–108 °С(темп. бани)/ 0.44 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, $10/1 \rightarrow 5/1$. R_f 0.32 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.85 (c, 3H), 2.45 (ддд, 1H, J = 24.2, 13.8, 11.0), 2.62 (д, 1H, J = 3.6), 2.73 (дт, 1H, J = 24.7, 13.7), 4.86–4.88 (м, 2H), 5.01 (уш, 1H), 7.36–7.50 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 23.6, 40.2 (т, J = 23.8), 75.1 (т, J = 28.2), 116.8, 122.7 (т, J = 247.7), 127.6, 128.3, 128.7, 136.6, 137.7 (т, J = 2.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –109.1 (ддт, 1F, J = 249.1, 23.3, 11.7), –107.7 (дддд, 1F, J = 249.1, 23.3, 13.8, 9.6).

Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O (212.24): C, 67.91; H, 6.65. Найдено: C, 67.94; H, 6.77.



1-(4-Бромфенил)-2,2-дифтор-4-метилпент-4-ен-1-ол (88bf). Процедура XXVI. Выход 128 мг (88%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 37–39 °С. Т. кип. 118–121 °С (темп. бани)/0.45 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1 → 5/1. R_f 0.38 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.83 (c, 3H), 2.42 (ддд, 1H, *J* = 25.3, 14.7, 11.9), 2.64 (д, 1H, *J* = 4.0), 2.70 (дт, 1H, *J* = 25.3, 14.7), 4.76–4.86 (м, 1H), 4.86 (уш, 1H), 5.00 (уш, 1H), 7.33 (д, 2H, *J* = 8.7), 7.52 (д, 2H, *J* = 8.7).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 23.6, 40.2 (т, J = 23.8), 74.5 (т, J = 28.6), 117.1, 122.6 (т, J = 248.3), 122.9, 129.4, 131.6, 135.5 (д, J = 3.3), 137.5 (т, J = 2.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: – 109.1 (ддт, 1F, J = 250.1, 25.3, 11.9), –107.2 (дддд, 1F, J = 250.1, 25.3, 14.7, 11.9).

Рассчитано для C₁₂H₁₃BrF₂O (291.13): C, 49.51; H, 4.50. Найдено: C, 49.36; H, 4.62.



2,2-Дифтор-4-метил-1-пиридин-2-илпент-4-ен-1-ол (88bg). Процедура **XXVI**. Выход 48 мг (45%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 55–56 °С. Т. кип. 80–85 °С (темп. бани)/ 0.18 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 5/1 → 3/1. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.86 (с, 3H), 2.52 (ддд, 1H, *J* = 25.0, 15.0, 8.1), 2.84 (дт, 1H, *J* = 23.5, 15.0), 4.86 (дт, 1H, *J* = 15.0, 5.3), 4.90–4.93 (уш, 1H), 5.00 (уш, 1H), 5.38 (д, 1H, *J* = 5.3), 7.31 (дд, 1H, *J* = 7.6, 4.7), 7.40–7.46 (м, 1H), 7.73 (тд, 1H, *J* = 7.6, 1.5), 8.59 (д, 1H, *J* = 4.7).

¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 23.7, 40.5 (т, J = 23.4), 72.8 (т, J = 29.8), 116.8, 123.0 (т, J = 249.1), 123.1 (т, J = 2.8), 123.6, 136.8, 137.6 (д, J = 4.3), 147.9, 154.0 (д, J = 4.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -110.9 (дддд, 1F, J = 250.1, 23.5, 15.0, 8.1), -105.6 (дддд, 1F, J = 250.1, 25.0, 15.0, 5.3).

Рассчитано для C₁₁H₁₃F₂NO (213.22): C, 61.96; H, 6.15, N, 6.57. Найдено: C, 61.92; H, 6.26, N, 6.61.



1-Циклогексил-2,2-дифтор-4-метилпент-4-ен-1-ол (88bh). Процедура **XXVI**. Выход 90 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 39–41 °С. Т. кип. 81–85 °С(темп. бани)/0.37 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/EtOAc, 20/1 \rightarrow 10/1. R_f 0.21 (гексан/EtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.06–1.37 (м, 5H), 1.63–1.98 (м, 7H), 1.85 (с, 3H), 2.52–2.83 (м, 2H), 3.50 (dtd, 1H, J = 16.5, 7.3, 4.6), 4.90 (уш, 1H), 5.00 (уш, 1H). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 23.7 (т, J = 2.2), 26.1, 26.3, 26.4, 27.3, 30.3 (т, J = 2.2), 38.4, 41.5 (т, J = 24.3), 76.3 (дд, J = 27.6, 26.5), 116.7, 124.2 (т, J = 247.7), 138.2 (дд, J = 4.4, 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –107.8 (дддд, 1F, J = 251.2, 23.3, 16.5, 10.6), –104.9 (дддд, 1F, J = 251.2, 23.3, 15.9, 7.3).

Рассчитано для C₁₂H₂₀F₂O (218.28): C, 66.03; H, 9.24. Найдено: C, 66.16; H, 9.44.

OH
F F Ph(1Е)-4,4-Дифтор-2-метил-1,6-дифенилгепта-1,6-диен-3-ол
Процедура XXVI. Выход 121 мг (77%). Бесцветное масло.
Хроматография: гексан/ЕtOAc, $10/1 \rightarrow 5/1$. Rf 0.39 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.97 (c, 3H), 2.22 (уш д, 1H, *J* = 4.4), 3.07–3.40 (м, 2H), 4.29–4.43 (м, 1H), 5.38 (c, 1H), 5.59 (c, 1H), 6.64 (c, 1H), 7.24–7.51 (м, 10H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: 14.9 (т, J = 2.8), 38.6 (т, J = 24.3), 77.8 (дд, J = 28.8, 26.5), 120.0, 122.9 (т, J = 249.4), 126.4, 127.1, 127.8, 128.3, 128.5, 129.2, 130.5, 133.7, 136.9, 140.4 (дд, J = 4.4, 2.2), 141.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -107.4 (ддт, 1F, J = 249.1, 21.8, 9.2), -105.4 (ддд, 1F, J = 249.1, 12.1, 8.5).

Рассчитано для C₂₀H₂₀F₂O (314.37): C, 76.41; H, 6.41. Найдено: C, 76.37; H, 6.44.



1-(4-Хлорфенил)-2,2-дифтор-2-(2-фенилциклогекс-2-ен-1-ил)этанол (88fj). Процедура XXVI.

Продукт образуется в виде смеси изомеров (1/1). Выход 167 мг (96%). Хроматография: гексан/EtOAc, $10/1 \rightarrow 5/1$.

Верхний изомер (по ТСХ)

84 мг. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 118–120 °С (гексан). R_f 0.12 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹HЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.63–1.95 (м, 3H), 1.98 (д, 1H, J = 5.6), 2.21–2.34 (м, 3H), 3.56–3.70 (м, 1H), 4.25 (ддд, 1H, J = 20.7, 5.6, 3.9), 6.12 (т, 1H, J = 3.9), 7.19 (д, 2H, J = 8.2), 7.23–7.32 (м, 3H), 7.30–7.42 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: 18.2 (д, J = 2.8), 22.9 (д, J = 7.1), 25.5, 38.1 (дд, J = 24.1, 21.3), 72.9 (дд, J = 32.7, 25.6), 123.0 (дд, J = 255.5, 249.9), 126.6, 127.2, 128.3, 128.7, 129.4, 133.5, 134.2, 134.4, 135.3, 143.8. ¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –115.1 (ддд, 1F, J = 252.2, 21.2, 3.9), –106.7 (дд, 1F, J = 252.2, 20.7).

Рассчитано для C₂₀H₁₉ClF₂O (348.81): C, 68.87; H, 5.49. Найдено: C, 69.00; H, 5.34.

Нижний изомер (по TCX)

83 мг. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 55–58 °С (пентан). R_f 0.11 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹НЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.67–1.95 (м, 3H), 2.19–2.38 (м, 4H), 3.36–3.51 (м, 1H), 4.74 (ддд,
1H, J = 16.5, 7.8, 5.1), 6.06 (т, 1H, J = 3.7), 7.17–7.33 (м, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 18.2 (д, J = 3.3), 23.9 (дд, J = 5.5, 2.2), 25.4, 39.2 (дд, J = 22.7, 20.5), 73.8 (дд, J = 30.6, 26.0), 123.4 (т, J = 253.2), 126.64, 126.70, 128.3, 128.5, 129.6 (д, J = 2.2), 132.4, 134.62, 134.65 (т, J = 3.3), 135.2 (д, J = 2.2), 144.1. ¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –108.9 (ддд, 1F, J = 255.4, 21.2, 7.8), –105.4 (дт, 1F, J = 255.4, 16.5).

МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₂₀H₂₃ClF₂NO (М + NH₄): 366.1431. Найдено: 366.1439.



2-Циклогекс-2-ен-1-ил-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этанол (88ек). Процедура XXVI. Выход 113 мг (88%). Смесь изомеров 1:1. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 40–46 °С. Т. кип. 140–145 °С (темп. бани)/0.08 мм. рт. ст. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 20/1 → 10/1. R_f 0.23 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.41–1.74 (м) and 1.76–2.08 (м) (7H), 2.50–2.61 (м, 1H), 2.63–2.88 (м, 1H), 4.87–5.02 (м, 1H), 5.61–5.69 (м) and 5.73–5.82 (м) (1H), 5.86–6.00 (м, 1H), 7.03–7.13 (м, 2H), 7.39–7.49 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.0, 21.2, 22.2 (т, J = 4.4), 22.7 (т, J = 4.4), 24.73, 24.78, 39.4 (т, J = 22.7), 73.2 (т, J = 28.8), 73.5 (т, J = 28.2), 115.36 (д, J = 21.6), 115.41 (д, J = 21.6), 122.54 (т, J = 5.5), 122.58 (т, J = 5.5), 123.2 (т, J = 249.4), 123.3 (т, J = 249.4), 129.71 (т, J = 6.6), 129.75 (т, J = 6.6), 131.2, 131.5, 132.6 (м, J = 3.3), 163.1 (д, J = 247.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –116.9 (д, 1F, J = 10.6), –116.8 (д, 1F, J = 12.7),–116.7 (дт, 1F, J = 250.1, 14.8), – 115.7 (ддд, 1F, J = 250.1, 17.0, 10.6), –114.0 (тт, 1F, J = 8.5, 6.4), –113.9 (тт, 1F, J = 8.5, 6.4). Рассчитано для C₁₄H₁₅F₃O (256.26): C, 65.62; H, 5.90. Найдено: C, 65.76; H, 6.09.

2,2-Дифтор-1,1-дифенилпент-4-ен-1-ол (88аl). Процедура **XXVI**. Выход 41 мг (30%). Бесцветное масло. Т. кип. 123–124 °С(темп. бани)/0.04 мм. рт. ст. Хроматография: CH₂Cl₂. R_f 0.81 (CH₂Cl₂).

¹НЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.73 (тд, 2H, *J* = 19.2, 7.3), 2.91 (с, 1H), 5.12–5.30 (м, 2H), 5.92 (ддт, 1H, *J* = 16.9, 10.5, 7.3), 7.31–7.44 (м, 6H), 7.61–7.70 (м, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 37.6 (т, *J* = 24.3), 80.3 (т, *J* = 25.4), 120.1, 124.8 (т, *J* = 253.2), 127.7 (т, *J* = 2.5), 127.9, 128.2, 129.1 (т, *J* = 4.4), 141.8.

¹⁹FЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –107.0 (т, 2F, *J* = 19.2).

Рассчитано для C₁₇H₁₆F₂O (274.31): C, 74.44; H, 5.88. Найдено: C, 74.48; H, 5.82.

ОН Н H_z H,H - NOE (2Z)-2-Фтор-1,1-дифенилпента-2,4-диен-1-ол (89). Выход 32 мг Ph + J + J + F,H - NOE (25%). Бесцветные кристаллы.Т. пл. 45–49 °С (пентан). Кроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

Отнесение сигналов и геометрия двойной связи определены согласно 2D ЯМР: ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³CHSQC, ¹H-¹³CHMBC, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹⁹FHOESY.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 5.13 (д, 1H, J = 10.7, H_E), 5.26 (д, 1H, J = 17.3, H_Z), 5.69 (дд, 1H, J = 35.4, 10.7, H(3)), 6.57 (дт, 1H, J = 17.3, 10.7, H(4)), 6.62 (уш, 1H), 7.25–7.39 (м, 10H, 2Ph). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, ДМСО-d₆), δ: 78.0 (д, J = 27.0), 108.6 (д, J = 9.9), 118.4 (д, J = 2.8), 127.2, 127.4, 127.8,129.0 (д, J = 52.5),143.7, 161.7 (д, J = 271.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆), δ: – 110.1 (д, 1F, J = 35.4).

Рассчитано для C₁₇H₁₅FO (254.30): C, 80.29; H, 5.95. Найдено: C, 80.32; H, 5.99.

Синтез 1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпент-4-ен-1-ола (88ај). Получение реагента 53b-Zn. Реакционную смесь, полученную при взаимодействии 4-хлорбензальдегида с Me₃CF₂Br по процедуре XIIa, охладили до –30 °C. При этой температуре к ней был добавлен раствор *i*-PrZnI (2.0M в TГФ, 2.5 ммоль, 1.25 мл). Реакционный сосуд погрузили в водно-ледяную баню, и перемешивали содержимое в течение часа, получив раствор 53b-Zn. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ТГФ/ДМЭ, 1/1) δ: –110.1 (уш д, J = 303), –112.4 (уш д, J = 303). Реакция 53b-Zn с аллилбромидом. К свежеприготовленному раствору 53b-Zn при 0 °C добавили аллилбромид (3 ммоль, 260 мкл) и присыпали CuCN (0.15 ммоль, 13 мг). Смемь перемешивали и продолжали переменивание ещё 18 часов. Добавили 5 мл воды, провели экстракцию гексаном (10 мл). Органический слой отделили и упарили при пониженном давлении. К остатку прибавили MeOH (1.5 мл) и NH₄F (4.5 ммоль, 166 мг) и перемешивали смесь 30 минут. Добавили 7 мл



воды и экстрагировали смесь гексаном (3×5 мл). Объединённые органические слои фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле получили. 279 мг (80%) продукта в виде жёлтого масла. R_f 0.20 (гексан/EtOAc,

8/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 2.37–2.58 (м, 1H), 2.61–2.83 (m,1H), 2.96 (уш с, 1H), 4.82 (т, 1H, J = 10.4), 5.19 (дд, 1H, J = 17.5, 1.4), 5.25 (дд, 1H, J = 10.9, 1.4), 5.82 (ддт, 1H, J = 17.1, 10.2, 7.1), 7.37 (с, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 37.2 (т, J = 24.4), 74.3 (т, J = 28.4), 120.8, 122.3 (т, J = 247.2), 128.6 (т, J = 5.2), 128.7, 129.0 (т, J = 1.3), 134.8, 135.0 (т, J = 2.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –109.9 (дддд. 1F, J = 248.0, 19.6, 12.6, 10.6), –109.1 (дддд, 1F, J = 248.0, 19.1, 14.8, 8.5). Рассчитано для C₁₁H₁₁ClF₂O (232.65): C, 56.79; H, 4.77; Найдено: C, 56.74; H, 4.97.

Эксперимент к разделу 3.3.2. Реакции Me₃SiCF₂ZnBr с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума

Общая процедура XXVII. Синтез сложных эфиров 91а-т.

Синтез реагента 85. К раствору *i*-PrZnI (5 мл, 2М раствор в ТГФ, 10 ммоль) прибавляли диглим (5 мл), а затем при 0 °C последовательно Me₃SiCF₂Br (2.03 г, 10 ммоль) и CoBr₂·dppe (0.05 ммоль, 30 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 минут вплоть до гомогенизации, после чего выдерживали итоговый тёмно-серый раствор при 5 °C в течение 20 часов. Концентрацию реагента **85** (0.74М) устанавливали методом ¹⁹F ЯМР спектроскопии с использованием PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта. Выход 88%.

Реакция 85 с арилиденовым производными кислоты Мельдрума 9. К раствору реагента 85 (1.64 мл, 0.74М раствор, 1.2 ммоль) при 0 °С последовательно прибавляли субстрат 9 (1.0 ммоль), BnEt₃NCl (273 мг, 1.2 ммоль) и ДМФА (385 мкл). Смесь перемешивали в течение 10 минут и прибавляли CuCN (9 мг, 0.1 ммоль), после чего полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов при 0 °C и 16 часов при комнатной температуре. Далее реакционную массу нагревали в течение 2 часов до 100–110 °C в присутствии концентрированной HCl (200 мкл 10М раствора), разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали Et_2O (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего в сыром виде была получена соответствующая карбоновая кислота.

Этерификация (синтез эфиров 91a,b,d-g,j,k,m). К раствору неочищенной карбоновой кислоты в сухом ДМФА (2.0 мл) прибавляли MeI (125 мкл, 2.0 ммоль) и K₂CO₃ (276 мг, 2.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, далее разбавляли водным раствором HCl (4 мл, 0.5 M) и экстрагировали Et₂O (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Этерификация (синтез эфиров 91*i*). Раствор неочищенной карбоновой кислоты в MeOH (3 мл) смешивали с концентрированной H_2SO_4 (80 мкл, 1.5 ммоль) и кипятили в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и последовательно разбавляли водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (0.5 мл). Полученную эмульсию экстрагировали Et₂O (3×5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)-4-

(триметилсилил)бутаноат (91а). Процедура **XXVII**. Выход 292 мг (92%). Бесцветное масло. R_f = 0.27 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.13 (c, 9H), 2.70 (дд, 1H, *J* = 15.8, 10.1), 3.09 (дд, 1H, *J* = 15.8, 4.3), 3.53 (c, 3H), 3.43–3.65 (м, 1H), 3.77 (c, 3H), 6.83 (д, 2H, *J* = 8.7), 7.22 (д, 2H, *J* = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl3), δ : -4.3 (т, *J* = 2.0), 33.5 (дд, *J* = 9.2, 6.3), 47.7 (дд, *J* = 20.7, 17.9), 51.5, 55.1, 128.8, 128.9, 129.6 (дд, *J* = 268.9, 263.7), 130.8 (д, *J* = 2.3), 159.3, 172.5.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl3), δ: –125.9 (дд, 1F, *J* = 315.8, 33.9), –108.6 (дд, 1F, *J* = 315.8, 6.4). Рассчитано для C₁₅H₂₂F₂O₃Si (316.42): C 56.94, H 7.01. Найдено: C 57.05, H 7.09.



Метил 3-(3,4-диметоксифенил)-4,4-дифтор-4-(триметилсилил) бутаноат (91m). Процедура **XXVII**. Выход 311 мг (90%). Белые кристаллы. Т. пл. 65–66 °С. R_f = 0.35 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.10 (c, 9H), 2.72 (дд, 1H, *J* = 16.1, 10.3), 3.10 (дд, 1H, *J* = 16.1, 5.4), 3.43–3.54 (м, 1H), 3.57 (c, 3H), 3.86 (c, 3H), 3.87 (c, 3H), 6.76–6.91 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.1 (т, *J* = 2.4), 33.6 (дд, *J* = 9.2, 5.8), 48.1 (дд, *J* = 20.2, 17.9), 51.7, 55.9, 56.0, 111.1, 112.7 (д, *J* = 2.9), 122.4 (д, *J* = 2.4), 129.3 (дд, *J* = 296.5, 286.2), 129.7, 148.9, 149.0, 172.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -125.7 (дд, 1F, *J* = 315.8, 31.8), -108.5 (дд, 1F, *J* = 315.8, 5.4). Рассчитано для C₁₆H₂₄F₂O₄Si (346.44): C 55.47, H 6.98. Найдено: C 55.51, H 7.02.



Метил 4,4-дифтор-3-(2-метоксифенил)-4-(триметилсилил)бутаноат (91f). Процедура XXVII. Выход 174 мг (55%). Бесцветное масло. R_f = 0.17 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.13 (c, 9H), 2.70 (дд, 1H, *J* = 15.8, 9.5), 3.10 (дд, 1H, *J* = 15.8, 5.1), 3.51 (c, 3H), 3.84 (c, 3H), 4.34 (дддд, 1H, *J* = 33.7, 9.5, 5.7, 5.1), 6.85 (д, 1H, *J* = 8.4), 6.90 (дд, 1H, *J* = 8.4, 7.7), 7.18 (дд, 1H, *J* = 7.7, 7.6), 7.31 (д, 1H, *J* = 7.6). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.6 (т, *J* = 2.3), 33.1 (дд, *J* = 9.2, 6.3), 38.4 (дд, *J* = 21.0, 17.9), 51.3, 55.3, 110.6, 120.7, 125.5 (д, *J* = 12.1), 128.7, 129.7 (дд, *J* = 269.5, 263.1), 129.9 (д, *J* = 4.4), 157.1, 172.4.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –125.4 (дд, 1F, *J* = 313.7, 33.7), –107.7 (дд, 1F, *J* = 313.7, 5.7). Рассчитано для C₁₅H₂₂F₂O₃Si (316.42): C 56.94, H 7.01. Найдено: C 56.83, H 6.90.



Метил 3-(4-(диметиламино)фенил)-4,4-дифтор-4-

(триметилсилил)- бутаноат (91i). Процедура **XXVII**. Выход 244 мг (74%). Жёлтое масло. R_f = 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: -0.11 (c, 9H), 2.70 (дд, 1H, J = 16.0, 10.1), 2.93 (c, 6H), 3.08 (дд, 1H, J = 16.0, 4.1), 3.39–3.61 (м, 1H), 3.56 (c, 3H), 6.65 (д, 2H, J = 8.0), 7.15 (д, 2H, J = 8.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: -4.2 (т, J = 2.3), 33.6 (дд, J = 9.2, 6.1), 40.5, 47.6 (дд, J = 20.2, 17.9), 51.5, 112.5, 124.3 (д, J = 11.5), 130.0 (д, J = 268.9, 263.7), 130.4 (д, J = 2.3), 150.2, 172.8.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –126.1 (дд, 1F, *J* = 313.7, 33.9), –108.0 (дд, 1F, *J* = 313.7, 6.4). Рассчитано для C₁₆H₂₅F₂NO₂Si (329.46): C 58.33, H 7.65, N 4.25. Найдено: C 58.52, H 7.57, N 4.11.



Метил 4,4-дифтор-3-(4-нитрофенил)-4-(триметилсилил)бутаноат (91d). Процедура XXVII. Выход 248 мг (75%). Жёлтое масло. R_f = 0.32 (Гексан/ЕtOAc, 8:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.10 (c, 9H), 2.77 (дд, 1H, *J* = 16.5, 10.6), 3.15 (дд, 1H, *J* = 16.5, 3.7), 3.53 (c, 3H), 3.71 (дм, 1H, *J* = 29.5), 7.52 (д, 2H, *J* = 8.4), 8.17 (д, 2H, *J* = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.2 (т, *J* = 2.3), 33.3 (дд, *J* = 8.4, 6.9), 48.2 (дд, *J* = 21.3, 18.4), 51.8, 123.6, 128.5 (дд, *J* = 268.9, 265.5), 130.8 (д, *J* = 2.6), 144.5 (д, *J* = 10.9), 147.6, 171.7.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –123.3 (дд, 1F, *J* = 320.0, 29.5), –110.5 (дд, 1F, *J* = 320.0, 8.5). Рассчитано для C₁₄H₁₉F₂NO₄Si (331.39): C 50.74, H 5.78, N 4.23. Найдено: C 50.64, H 5.71, N 4.11.



Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (91е). Процедура XXVII. Выход 256 мг (80%). Бесцветное масло. R_f= 0.30 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: -0.11 (c, 9H), 2.70 (дд, 1H, *J* = 16.3, 10.3), 3.10 (дд, 1H, *J* = 16.3, 4.0), 3.54 (c, 3H), 3.46–3.67 (м, 1H), 7.22–7.35 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃), δ: -4.2 (т,

J = 2.2), 33.4 (дд, J = 8.5, 7.5), 47.9 (дд, J = 21.3, 18.5), 51.8, 128.8, 129.0 (дд, J = 264.0, 254.7), 131.2 (д, J = 2.8), 134.2, 135.6 (д, J = 11.4), 172.3.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl3), δ: –125.2 (дд, 1F, *J* = 317.9, 31.8), –109.3 (дд, 1F, *J* = 317.9, 6.4). Рассчитано для C₁₄H₁₉ClF₂O₂Si (320.83): C 52.41, H 5.97. Найдено: C 52.31, H 5.81.



Метил 4,4-дифтор-3-фенил-4-(триметилсилил)бутаноат (91b). Процедура **XXVII**. Выход 233 мг (81%). Бесцветное масло. R_f = 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.15 (c, 9H), 2.75 (дд, 1H, *J* = 16.0, 10.1), 3.12 (дд, 1H, *J* = 16.0, 4.1), 3.52 (c, 3H), 3.59 (дддд, 1H, *J* = 31.9, 10.1, 5.9, 4.1), 7.20–7.38 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.4 (т, *J* = 2.3), 33.4 (дд, *J* = 8.6, 6.3), 48.5 (дд, *J* = 20.7, 17.9), 51.6, 128.0, 128.6, 129.5 (дд, *J* = 268.9, 263.7), 129.8 (д, *J* = 2.3), 137.0 (дд, *J* = 11.5, 1.1), 172.4.

¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –125.5 (дд, 1F, *J* = 315.8, 31.9), –108.9 (дд, 1F, *J* = 315.8, 5.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₂₀F₂O₂SiNa (M + Na) 309.1093, найдено 309.1095.



Метил 4,4-дифтор-3-(нафтален-1-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (91g). Процедура XXVII. Выход 259 мг (77%). Бесцветное масло. R_f = 0.25 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.25 (c, 9H), 2.90 (дд, 1H, *J* = 15.8, 9.2), 3.34 (дд, 1H, *J* = 15.8, 4.4), 3.48 (c, 3H), 4.65 (дм, 1H, *J* = 30.0), 7.41–7.72 (м, 4H), 7.81 (д, 1H, *J* = 8.1), 7.87 (д, 1H, *J* = 7.7), 8.29 (д, 1H, *J* = 8.4). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.1 (т, *J* = 2.1), 34.7 (дд, *J* = 9.2, 5.7), 41.2 (дд, *J* = 20.7, 18.4), 51.7, 123.5, 125.5, 125.7, 126.4, 127.2 (д, *J* = 5.2), 128.5, 129.0, 129.9 (дд, *J* = 269.5, 262.0), 132.1, 133.5 (д, *J* = 11.5), 134.0, 172.6.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –123.5 (дд, 1F, *J* = 313.7, 30.0), –106.3 (дд, 1F, *J* = 313.7, 6.4). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₂₂F₂O₂SiNa (M + Na) 359.1249, найдено 359.1249.



SiMe₃

Метил 4,4-дифтор-3-(тиофен-2-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (91ј). Процедура **XXVII**._Выход 240 мг (82%). Жёлтое масло. R_f = 0.30 (Гексан/ЕtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : -0.05 (c, 9H), 2.72 (дд, 1H, *J* = 16.0, 9.8), 3.11 (дд, 1H, *J* = 16.0, 4.5), 3.59 (c, 3H), 3.95 (дддд, 1H, *J* = 31.8, 9.8, 4.5, 4.4), 6.91–6.97 (м, 1H), 6.98–7.04 (м, 1H), 7.22 (д, 1H, *J* = 5.1). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.4 (т, *J* = 2.0), 34.5 (дд, *J* = 8.1, 6.3), 43.7 (дд, *J* = 23.0, 19.6), 51.7, 125.5, 126.8, 127.7, 128.6 (дд, *J* = 264.9, 268.9), 139.0 (д, *J* = 12.1), 172.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -125.8 (дд, 1F, *J* = 315.8, 31.8), -110.3 (дд, 1F, *J* = 315.8, 4.4). Рассчитано для C₁₂H₁₈F₂O₂SSi (292.42): C 49.29, H 6.20. Найдено: C 49.41, H 6.24.

^{Me3} Метил 4,4-дифтор-3-(фуран-2-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (91k). CO₂Me Процедура XXVII.

 4.1), 3.63 (с, 3H), 3.78 (дм, 1H, J = 29.8), 6.23 (д, 1H, J = 3.0), 6.32 (дд, 1H, J = 3.0, 1.8), 7.36 (д, 1H, J = 1.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : -4.7 (т, J = 2.3), 31.3 (дд, J = 8.1, 6.1), 42.3 (дд, J = 24.2, 20.2), 51.8, 109.2, 110.9, 128.1 (дд, J = 268.9, 263.7), 142.0, 150.7 (д, J = 13.2), 172.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -124.0 (дд, 1F, J = 315.8, 29.8), -110.8 (дд, 1F, J = 315.8, 4.2). Рассчитано для C₁₂H₁₈F₂O₃Si (376.35): C 52.15, H 6.57. Найдено: C 52.10, H 6.51.



Метил 3-(3,4-диметоксифенил)-4,4-дифторбутаноат (32m). К раствору сложного эфира **91m** (87 мг, 0.25 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) при комнатной температуре прибавляли КНF₂ (48 мг, 0.625 ммоль) и воду (20 мкл). Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов,

затем разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали Et₂O (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 203 мг (74%). Бесцветное масло. R_f = 0.25 (Гексан/EtOAc, 3:1).

Эксперимент к разделу 3.3.3.1. Восстановительное сочетание Me₃SiCF₂Br с акцепторными алкенами

N,N'-диметилимидазолиден боран (NHC·BH₃) [1010], бензил акрилат **92a** [1011], циклогексил акрилат **92** [1012], аллил акрилат **92e** [1013], бут-3-инил акрилат **92f** [¹⁰¹⁴], N,Nдиизопропилакриламид **92g** [¹⁰¹⁵], N-метил-N-фенилакриламид **92l**, 1-морфолинопроп-2-ен-1-он **92i**, *трет*-бутил 4-акрилоилпиперазин-1-карбоксилат **92j** [1016], N-фенэтилакриламид **92k** [1017], 1-(пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он **92h** [1018], 1-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)проп-2ен-1-он **92m** [1019], N-метокси-N-метилакриламид **92n** [1020], N-(4-метоксибензилиден)-4метил-бензолсульфонамид (N-тозил имин) [1021] были синтезированы по литературным методикам.

Общая процедура XXVIII. Силилдифторметилирование алкенов, синтез силанов 93.

Для твёрдых алкенов 92: NHC·BH₃ (83 мг, 0.75 ммоль) и алкен 92 (0.50 ммоль) помещали в пробирку, снабжённую магнитным якорем. Сосуд заполняли аргоном и прибавляли CH₃CN (1 мл) с образованием гомогенного раствора. После прибавляли силан (0.75 ммоль) с помощью шприца и плотно закрывали пробирку с помощью винтовой крышки.

Для жидких алкенов **92**: NHC·BH₃ (83 мг, 0.75 ммоль) помещали в пробирку, снабжённую магинтным якорем. Сосуд заполняли аргоном и прибавляли CH₃CN (1 мл) с образованием гомогенного раствора. После прибавляли силан (0.75 ммоль) и алкен **92** (0.50 ммоль) с помощью шприца и плотно закрывали пробирку с помощью винтовой крышки.

Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 400 нм с использованием воды для поддержания температуры реакции 23–25 °C (для Me₃SiCF₂Br, 3 часа; для Me₃SiCF₂I, 2 часа) Далее реакцию гасили водным раствором HCl (2 мл, 0.5M) и MTEЭ (2 мл). Смесь интенсивно перемешивали до тех пор, пока не прекращалось образование газа (приблизительно 1 час). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали MTEЭ (4×2 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄,

концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Синтез соединения 931 с увеличенной загрузкой. NHC·BH₃ (1.65 г, 15.0 ммоль) поместили в пробирку, снабжённую магнитным якорем. Сосуд заполняли аргоном и последовательно прибавляли CH₃CN (5 мл), силан (3.05 г, 15 ммоль) и *N*-метил-*N*-фенилакриламид 921 (1.55 г, 10.0 ммоль). Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 400 нм с использованием воды для поддержания температуры реакции 23–25 °C в течение 2 часов. Далее реакцию гасили водным раствором HCl (10 мл, 0.5M) и МТБЭ (5 мл). Смесь интенсивно перемешивали до тех пор, пока не прекращалось образование газа (приблизительно 1 час). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (4×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло пропускали через слой силикагеля (гексан/EtOAc, 1/1), в результате было получено 1.95 г (68%) продукта 93I в виде жёлтого масла.



Бензил 4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (93а). Процедура XXVIII. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 82 мг (57%); реакция с Me₃SiCF₂I: выход 122 мг (85%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, градиент от 30/1 до 20/1. R_f 0.37 (гексан/EtOAc, 20/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.35 (м, 5H), 5.16 (c, 2H), 2.64 (т, J = 7.5, 2H), 2.29–2.08 (м, 2H), 0.20 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.9. 136.1, 129.1 (т, J = 259.2), 128.7, 128.4, 128.3, 66.6, 30.8 (т, J = 20.6), 25.8 (t J = 8.2), -4.60 (т, J = 2.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.5 (т, J = 21.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₂₀F₂O₂Si (М+Н) 287.1273; найдено 287.1269.



трет-Бутил 4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (93b). Процедура XXVIII. Реакция с Me_3SiCF_2Br : выход 92 мг (73%); реакция с Me_3SiCF_2I : выход 97 мг (77%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, градиент от 20/1 до 10/1. R_f 0.29 (гексан/EtOAc, 20/1). Т. кип. = 103 °C/14 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃) δ: 2.45 (т, J = 7.7, 2H), 2.18–1.97 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 0.16 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.4, 129.3 (т, J = 258.8), 80.6, 30.9 (т, J = 20.2), 28.2, 26.9 (т, J = 7.6), -4.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.4 (т, J = 22.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₂₂F₂O₂SiNa (M+Na) 275.1249; найдено 275.1242.



Циклогексил 4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (93с). Процедура **XXVIII**. Реакция с **92а**: выход 99 мг (71 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, градиент от 20/1 до 10/1. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4.81–4,70 (м, 1H), 2.52 (т, J = 7.8, 2H), 2.22–2.01 (м, 2H), 1.88–1.65 (м, 4H), 1.59–1.23 (м, 6H), 0.17 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.5, 129.2 (т, J =

259.0), 73.0, 31.7, 30.9 (τ, *J* = 20.3), 26.1 (τ, *J* = 7.8), 25.5, 23.8, -4.6 (τ, *J* = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МΓц, CDCl₃) δ: -117.4 (τ, *J* = 21.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₂₄F₂O₂SiNa (М+Na) 301.1406; найдено 301.1411.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.70 (c, 3H), 2.57 (т, J = 7.9, 2H), 2.25–2.04 (м, 2H), 0.18 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 173.6, 129.1 (т, J = 259.3), 51.9, 30.8 (т, J = 20.3), 25.4 (т, J = 8.0), -4.7 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.8 (т, J = 21.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₈H₁₆F₂O₂SiNa (M+Na) 233.0780; найдено 233.0774.



Аллил 4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (93е). Процедура XXVIII. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 53 мг (45%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.38 (гексан/EtOAc, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 5.99–5.84 (м, 1H), 5.35–5.21 (м, 2H), 4.59 (д, J = 5.5, 2H) 2.58 (т, J = 7.8, 2H), 2.25-2.03 (м, 2H), 0.17 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.8, 132.3, 129.1 (т, J = 259.2), 118.3, 65.5, 30.8 (т, J = 20.2), 25.6 (т, J = 8.0), –4.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –117.7 (т, J = 20.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₈F₂O₂SiNa (M+Na) 259.0936; найдено 259.0939.



Бут-3-ин-1-ил 4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (93f). Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br : выход 62 мг (50%); Реакция с Me₃SiCF₂I: выход 73 мг (59 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4.08 (т, J = 6.9, 2H), 2.49–2.38 (м, 4H), 2.11–1.90 (м, 2H), 1.84 (с, 1H), 0.08 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.9, 129.1 (т, J = 258.8), 80.1, 70.0, 62.4, 30.8 (т, J = 20.2), 25.6 (т, J = 8.1), 19.1, –4.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –117.8 (т, J = 21.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₈F₂O₂SiNa (M+Na) 271.0936; найдено 271.0934.



4,4-Дифтор-N,N-диизопропил-4-(триметилсилил)бутанамид (93g). Реакция с Me₃SiCF₂Br : выход 105 мг (75%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 70–72 °C. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1. R_f 0.44 (гексан/EtOAc, 4/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4.00 (септ, J = 6.7, 1H), 3.47 (уш с, 1H), 2.52 (т, J = 7.9, 2H), 2.24–2.03 (м, 2H), 1.35 (д, J = 6.7, 6H), 1.18 (д, J = 6.7, 6H), 0.15 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.7, 130.1 (т, J = 258.6), 48.2, 45.7, 30.9 (т, J = 19.1), 25.6 (т, J = 6.7), 21.0, 20.8, -4.7 (т, J = 2.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -118.0 (т, J = 22.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₂₇F₂NOSiNa (М+Na) 302.1722; найдено 302.1712.



4,4-Дифтор-*N***-метил-***N***-фенил-4-(триметилсилил)бутанамид** (931). Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 107 мг (75%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, градиент от 4/1 до 1/1. R_f 0.20 (гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.43–7.15 (м, 5H), 3.25 (с, 3H), 2.31–2.00 (м, 4H), 0.08 (с, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МΓц, CDCl₃) δ: 172.0, 143.9, 129.9, 129.6 (т, J = 258.7), 127.9, 127.3, 37.4, 31.1 (т, J = 19.8), 25.4 (т, J = 7.3), -4.8 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.3 (т, J = 21.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₂₁F₂NOSiNa (M+Na) 308.1253; найдено 308.1251.



1-(3,4-Дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-4,4-дифтор-4-(**триметилсилил)бутан-1-он (93m).** Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br : выход 97 мг (62 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1. R_f 0.43 (гексан/EtOAc, 2/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.22–7.08 (м, 4H), 3.80 (т, J = 6.6, 2H), 2.77–2.69 (м, 4H), 2.32–2.11 (м, 2H), 1.96 (квинт, J = 6.7, 2H), 0.15 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 171.8, 139.0, 129.8 (т, J = 258.8), 128.6, 126.2, 125.4, 124.8, 43.3 (уш с), 31.4 (т, J = 19.6), 26.9, 25.8 (т, J = 7.3), 24.1, -4.7 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –117.3 (уш).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₂₄F₂NOSi (М+Н) 312.1590; найдено 312.1601.



4,4-Дифтор-1-(пирролидин-1-ил)-4-(триметилсилил)бутан-1-он (93h). Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 63 мг (51%); Реакция с Me₃SiCF₂I: выход 61 мг (49%). Бесцветное масло. Хроматография: EtOAc. R_f 0.44 (EtOAc).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.42 (м, 4H), 2.47 (т, J = 7.8, 2H), 2.25–2.04 (м, 2H), 1.98–1.77 (м, 4H), 0.13 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.6, 129.8 (т, J = 258.7), 45.6, 45.8, 30.6 (т, J = 19.7), 26.1, 25.4 (t J = 7.1), 24.4, -4.7 (т, J = 2.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.8 (т, J = 22.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₂₁F₂NOSiNa (M+Na) 272.1253; найдено 272.1255.



4,4-Дифтор-1-морфолино-4-(триметилсилил)бутан-1-он (93i). Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 96 мг (72%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, $2/1 \rightarrow 1/1$. R_f 0.60 (EtOAc).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.67-3.57 (м, 6H), 3.49–3.45 (т, J = 4.6, 2H), 2.53 (т, J = 7.5, 2H), 2.25–2.04 (м, 2H), 0.14 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.7, 129.7 (т, J = 258.7), 66.8, 66.5, 45.8, 42.0, 30.7 (т, J = 19.4), 23.6 (t J = 7.3), -4.78 (т, J = 2.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –118.0 (т, J = 22.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₂₂F₂NO₂Si (М+Н) 266.1382; найдено 266.1386.



трет-Бутил 4-(4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноил)пиперазин-1-карбоксилат (93j). Процедура XXVIII. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 117 мг (64 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1 \rightarrow 2/1. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.58–3.33 (м, 8H), 2.53 (т, J = 7.7, 2H), 2.23–1.98 (м, 2H), 1.42 (с, 9H), 0.13 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.7, 154.5, 129.7 (т, J = 258.6), 80.2, 45.2, 43.5 (уш), 41.5, 30.7 (т, J = 19.5), 28.4, 23.9 (т, J = 7.2), -4.8 (т, J = 1.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -118.0 (т, J = 22.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₃₁F₂N₂O₃Si (М+Н) 365.2067; найдено 365.2058.



4,4-Дифтор-N-фенэтил-4-(триметилсилил)бутанамид(93k).Процедура XXVIII. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 47 мг (31%);Реакция с Me₃SiCF₂I: выход 81 мг (54%). Бесцветное масло.Хроматография: гексан/EtOAc, 1/1. R_f 0.67 (EtOAc).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.12–6.95 (м, 5H), 5.48 (уш с, 1H), 3.29 (кв, J = 6.9, 2H), 2.59 (т, J = 6.9, 2H), 2.13 (т, J = 7.7), 2.01–1.80 (м, 2H), 0.06 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 172.2, 139.0, 129.6 (т, J = 259.1), 128.8, 128.7, 126.6, 40.8, 35.7, 31.2 (т, J = 20.0), 27.4 (т, J = 7.3), -4.7 (т, J = 2.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –117.7 (т, J = 21.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₂₄F₂NOSi (М+Н) 300.1590; найдено 300.1585.



4,4-Дифтор-*N***-метокси-***N***-метил-4-(триметилсилил)бутанамид (93n).** Процедура **XXVIII**. Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 70 мг (59 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, $5/1 \rightarrow 1/1$. R_f 0.53 (гексан/EtOAc, 1/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.70 (c, 3H), 3.19 (c, 3H), 2.68 (т, J = 7.8, 2H), 2.25–2.04 (м, 2H), 0.17 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 173.7, 129.7 (т, J = 258.9), 61.3, 32.4, 30.3 (т, J = 19.8), 23.2 (т, J = 7.5), -4.6 (т, J = 2.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -117.7 (т, J = 22.0). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₂₀F₂NO₂Si (M+H) 240.1226; найдено 240.1230.

 Me₃Si
 CN
 4,4-Дифтор-4-(триметилсилил)бутаннитрил (930). Процедура XXVIII.

 F
 Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 37 мг (42%); Реакция с Me₃SiCF₂I : выход 53 мг (60%). Бесцветное масло.

После стандартной процедуры обработки раствор концентрировали в вакууме (0.6 бар) при температуре бани 60 °C. Остаток очищали пропусканием через тонкий (5 мм) слой силикагеля при элюировании системой гексан/EtOAc, 2/1. Элюент упаривали при пониженном давлении (0.6 бар/60 °C водяная баня) и сушили продукт при 7 мм. рт. ст. при комнатной температуре.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 2.59 (т, *J* = 7.8, 2H), 2.27–2.07 (м, 2H), 0.20 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 127.8 (т, *J* = 260.8), 119.3, 31.6 (т, *J* = 20.5), 9.0 (т, *J* = 10.3), 4.8 (т, *J* = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –119.4 (т, *J* = 20.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₁₃F₂NSiNa (M+Na) 200.0678; найдено 200.0671.



[1,1-Дифтор-3-(фенилсульфонил)пропил]триметилсилан(93р).Процедура XXVIII.Реакция с Me₃SiCF₂Br: выход 112 мг (77 %).Бесцветное масло.Хроматография: гексан/ЕtOAc, 4/1. R_f 0.30(гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.91 (д, J = 7.7, 2H), 7.65 (T, J = 7.7, 1H), 7.56 (T, J = 7.7, 2H), 3.29 (T, J = 8.1, 2H), 2.34–2.14 (M, 2H), 0.13 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 139.2, 134.0, 129.5, 128.0 (T, J = 260.8), 128.0, 48.4 (T, J = 7.8), 28.4 (T, J = 20.6), -4.8 (T, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.3 (T, J = 20.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₂₂F₂NO₂SSi (М+NH₄) 310.1103; найдено 310.1107.

*трет-*Бутил 4-(триметилсилил)бутаноат (94b). Реакцию Me₃Si (бромметил)триметилсилана (синтезирован по методике [1022]) с O*t*-Bu *трет*-бутил акрилатом и NHC·BH₃ проводили согласно общей процедуре. Реакционную смесь анализировали с помощью ¹Н ЯМР с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта. Продукт 94b образовывался с выходом 29%. Для характеризации продукта 94b использовалась модифицированная процедура: NHC·BH₃ (220 мг, 2.0 ммоль), *трет*-бутил акрилат (256 мг, 2.0 ммоль) и (иодметил)триметилсилан (428 мг, 2.0 ммоль) смешивали в CH₃CN (2 мл) в атмосфере аргона. Смесь облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 400 нм в течение 2 часов. К полученному раствору прибавляли 0.5М водный раствор HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент от гексана до смеси гексан/EtOAc, 20/1), в результате чего было получено 266 мг бесцветного масла, которое было очищали перегонкой в вакууме (80-85 °C, темп. бани/0.5 мм. рт. ст.). Выход 86 мг (20%). Бесцветное масло.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.20 (т, *J* = 7.3, 2H), 1.62–1.50 (м, 2H), 1.42 (с, 9H), 0.47 (т, *J* = 8.6, 2H), -0.04 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 173.2, 79.9, 39.3, 28.3, 20.0, 16.4, -1.7. МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₂₄NaO₂Si (M+Na) 239.1438; найдено 239.1438.



4,4-Дифтор-5-гидрокси-N,N-диизопропил-5-фенилпентанамид (95а). Пробирку, содержащую CsF (11 мг, 0.075 ммоль) кратковременно прогревали в вакууме с помощью строительного

фена и заполняли аргоном. Далее последовательно прибавляли ДМФА (1 мл), бензальдегид (56 мг, 0.53 ммоль) и силан **93g** (167 мг, 0.60 ммоль) и перемешивали смесь в течение 24 часов при комнатной температуре. После этого прибавляли тетрабутиламмоний фторид тригидрат (205 мг, 0.65 ммоль) и перемешивали смесь в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Реакционную массу приливали к воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5×2 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход 144 мг (92 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 76–77 °С. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 2/1. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc 2/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.47 (д, J = 6.6, 2H), 7.38–7.30 (м, 3H), 4.74 (ддд, J = 12.7, 8.4, 4.4, 1H), 4.63 (д, J = 4.4), 3.95 (септ, J = 6.7, 1H), 3.49 (уш с, 1H), 2.59-2.03 (м, 4H), 1.34 (д, J = 6.7, 6H), 1.19 (д, J = 6.5, 3H), 1.17 (д, J = 6.5, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.7, 136.8, 128.3, 128.1, 127.8, 123.6 (дд, J = 247.7, 246.1), 74.5 (т, J = 28.5), 48.4 (уш), 46.0, 28.0 (т, J = 24.2), 27.2 (дд, J = 5.4, 3.4), 20.83, 20.79, 20.61, 20.58. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –109.0 (дм, J = 245.9), –110.5 (дм, J = 245.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₂₆FN₂O (М+Н) 314.1926; найдено 314.1917.

трет-Бутил 4,4-дифтор-5-(4-метоксифенил)-5-(4-



метилфенил-сульфонамидо)пентаноат (95b). Пробирку, содержащую CsF (190 мг, 1.25

ммоль),

МеО кратковременно прогревали в вакууме с помощью строительного фена и заполняли аргоном. Далее последовательно прибавляли N,N'-Диметилпропиленмочевину (1 мл), N-бензилиден-p-толуолсульфонамид (145 мг, 0.50 ммоль) и силан **93b** (159 мг, 0.63 ммоль) и перемешивали смесь при 60–65 °C (водяная баня) в течение 2.5 часов. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли раствор NaHSO₄·H₂O (276 мг, 2.0 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут, разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 150 мг (64 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 139–141 °C (гексан). Хроматография: гексан/EtOAc, $5/1 \rightarrow 2/1$. R_f 0.42 (гексан/EtOAc, 2/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.51 (д, J = 8.1, 2H), 7.10 (д, J = 8.1, 2H), 7.01 (д, J = 8.5, 2H), 6.70 (д, J = 8.5, 2H), 5.38 (д, J = 8.6, 1H), 4.54 (дт, J = 12.8, 8.6, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.40 (т, J = 7.8, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.26–1.95 (м, 2H), 1.42 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 171.4, 159.8, 143.3, 137.4, 129.5, 129.4, 127.2, 126.1 (д, J = 3.4), 122.5 (т, J = 248.9), 114.0, 80.9, 61.2 (т, J = 25.9), 55.3, 29.8 (т, J = 24.3), 28.1, 27.9 (т, J = 4.5), 21.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –107.9 (дддд, J = 245.6, 23.3, 12.8, 7.8), –110.2 (ддт, J = 245.6, 25.4, 12.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₃H₂₉F₂NO₅SiNa (M+Na) 492.1627; найдено 492.1615.



[(3,3-Дифторпропил)сульфонил]бензол (95с). Воду (24 мкл) и КНF₂ (56 мг, 0.72 ммоль) последовательно прибавляли к раствору силана **93р** (70 мг, 0.24 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре и перемешивали в

течение 16 часов. Далее смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5×2 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход 45 мг (85 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 60-61 °C. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1 \rightarrow 2/1. R_f 0.26 (гексан/EtOAc, 2/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.92 (д, J = 7.6, 1.5, 1.4, 2H), 7.69 (T, J = 7.5, 1.5 Hz 1H), 7.60 (T, J = 7.6, 1.4, 2H), 5.99 (TT, J = 56.0, 3.8, 1H), 3.28–3.22 (M, 2H), 2.39–2.20 (M, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 138.6, 134.3, 129.6, 128.1, 114.7 (T, J = 240.6), 49.3(T, J = 5.4), 27.8 (T, J = 23.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –118.2 (дT, J = 56.0, 17.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₉H₁₀F₂O₂SiNa (M+Na) 243.0262; найдено 243.0259.

4,4-Дифтор-4-(триметилсилил)бутан-1-ол (96а). Силан **93d** (105 мг, 0.50 ммоль) по каплям прибавляли к суспензии алюмогидрида лития (21 мг, 0.55 ммоль) в Et₂O (1 мл) при -80 °C. Смесь отогревали до комнатной

температуры в течение 2 часов. При обработке прибавляли водный раствор HCl (4 мл, 1M) и перемешивали в течение 20 минут. Смесь экстрагировали пентаном (3×3 мл). Объединённый органический слой концентрировали при атмосферном давлении и сушили остаток на воздухе. Выход 88 мг (97 %). Бесцветное масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.66 (т, J = 6.2, 2H), 2.09 (c, 1H), 1.97–1.72 (м, 4H), 0.15 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 130.3 (т, J = 258.4), 62.6, 32.3 (т, J = 20.7), 24.2 (т, J = 6.7), – 4.5 (т, J = 2.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –115.4 (т, J = 21.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₇H₁₆F₂OSiNa (M+Na) 205.0831; найдено 205.0838.

 $Me_3Si \rightarrow F = K$ Ме N-[4,4-Дифтор-4-(триметилсилил)бутил]-N-метиланилин (96b). Силан 93I (143 мг, 0.50 ммоль), BF₃·OEt₂ (213 мг, 1.5 ммоль) и NaBH₄ (57 мг, 1.5 ммоль) последовательно прибавляли к диоксану (1 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 60–65 °C в течение 2.5 часов. Далее реакционный сосуд охлаждали с помощью бани вода/лёд и прибавляли водный раствор HCl (1 мл, 1M), полученный раствор пермешивали в течение 15 минут при 0–5 °C. После этого прибавляли воду (4 мл) и экстрагировали смесь МТБЭ (3×5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 87 мг (64 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.43 (гексан/EtOAc 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.29 (дд, J = 8.8, 7.3, 2H), 6.79–6.72 (м, 3H), 3.41 (т, J = 6.9, 2H), 2.98 (c, 3H), 1.94–1.81 (м, 4H), 0.22 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 149.5, 130.2 (т, J = 258.7), 129.3, 116.4, 112.5, 52.8, 38.3, 33.2 (т, J = 20.8), 18.5 (т, J = 6.0), -4.4 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -114.8 (т, J = 21.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₂₄F₂NSi (М+Н) 272.1641; найдено 272.1646.



4,4-Дифтор-1-фенил-4-(триметилсилил)бутан-1-он (96с).

Фенилмагний бромид (25% раствор в ТГФ, 800 мкл, 3.0 экв., 1.50 ммоль) прибавляли к раствору силана **93n** (120 мг, 0.50 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С (баня вода/лёд) и перемешивали полученную смесь в

течение 2 часов. При обработке прибавляли водный раствор HCl (3 мл, 1М) и перемешивали в течение 5 минут. Далее прибавляли воду (4 мл) и экстрагировали смесь МТБЭ (5×2 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентирировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 73 мг (57%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.20 (гексан/EtOAc 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8.00 (ддд, J = 7.9, 1.4, 1.4, 2H), 7.57 (дд, J = 7.5, 1.4, 1H), 7.47 (ддд, J = 7.9, 7.5, 1.4, 2H), 3.26 (т, J = 7.6, 2H), 2.25 (тт, J = 22.3, 7.6, 2H), 0.21 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР

(75.5 МГц, CDCl₃) δ: 199.1, 136.9, 133.2, 129.8 (т, J = 258.9), 128.7, 128.2, 29.8 (т, J = 19.9), 29.6 (т, J = 6.7), -4.6 (т, J = 2.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -117.3 (т, J = 22.3).
МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₈F₂OSiNa (M+Na) 279.0987; найдено 279.0980.

Эксперимент к разделу 3.3.3.2. Восстановительное сочетание RCF₂I с акцепторными алкенами

Общая процедура XXIX. Дифторалкилирование алкенов 92, получение соединений 97. В пробирку, снабжённую магнитным якорем и содержащую цианоборгидрид натрия (63 мг, 1.0 ммоль), последовательно прибавляли метанол (1.0 мл), иодид (0.50 ммоль), алкен (0.60 ммоль) и пиридин (59 мг, 0.75 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали винтовой крышкой и облучали с помощью голубой светодиодной ленты с водяным охлаждением так, чтобы температура реакции не превышала 23-25°C. При обработке реакционную смесь приливали к смеси брайна (NaCl, 5 мл) и воды (5 мл), экстрагировали продукт этилацетатом (3×4 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



трет-Бутил 4,4-дифтор-5-фенилпентаноат (97аb). Процедура XXIX. Выход 112 мг (83%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.38–7.27 (м, 5H), 3.17 (т, *J* = 16.0, 2H), 2.47 (т, *J* = 7.9, 2H), 2.00– 2.03 (м, 2H), 1.46 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 171.7, 133.2 (т, *J* = 4.8), 130.4, 128.6, 127.5, 123.5 (т, *J* = 242.6), 80.8, 43.5 (т, *J* = 25.9), 31.3 (т, *J* = 25.2), 28.3 (т, *J* = 4.5), 28.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –99.1 (квинт, *J* = 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₂₁F₂O₂ (М+Н) 271.1504; найдено 271.1500.

о
П
о
в*трет*-Бутил5-(4-бромфенил)-4,4-дифторпентаноат(97cb).Процедура
КХІХ.Процедура
ХХІХ.Выход142
мг(81%).Бесцветное
масло.Кроматография:
гексан/ЕtOAc, 10/1.Rf 0.39 (гексан/ЕtOAc, 10/1)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.75 (дд, *J* = 8.0, 1.2, 1H), 7.37 (д, *J* = 7.8, 1H), 7.27 (тд, *J* = 7.5, 1.3, 1H), 7.13 (тд, *J* = 7.7, 1.8, 1H), 3.40 (т, *J* = 16.0, 2H), 2.47 (т, *J* = 7.8, 2H), 2.27–2.10 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 171.6, 133.1, 133.0 (т, *J* = 4.2), 132.4 (т, *J* = 1.3), 129.1, 127.5, 125.8, 123.4 (т, *J* = 243.6), 80.7, 42.4 (т, *J* = 26.2), 31.5 (т, *J* = 24.9), 28.3 (т, *J* = 4.5), 28.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –98.7 (квинт, *J* = 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₉BrF₂O₂Na (M+Na) 371.0429, 373.0409; найдено 371.0418, 373.0400.



трет-Бутил 4,4-дифтор-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2диоксаборолан-2-ил)фенил]пентаноат (97fb). Процедура XXIX. Выход 141 мг (71%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 51–53 °C. Хроматография: гексан/ЕtOAc, градиент от 8/1 до 5/1. R_f 0.44 (гексан/ЕtOAc, 5/1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.79 (д, *J* = 7.6, 2H), 7.28 (д, *J* = 7.6, 2H), 3.22 (т, *J* = 15.9, 2H), 2.43 (т, *J* = 7.8, 2H), 2.16–1.99 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.35 (с, 12H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 171.7, 136.3 (т, *J* = 4.7), 135.1, 129.8, 123.5 (т, *J* = 243.2), 83.9, 80.8, 43.7 (т, *J* = 25.9), 31.3 (т, *J* = 25.1), 28.3 (т, *J* = 4.5), 28.1, 25.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –98.7 (квинт, *J* = 16.5). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₁H₃₁BF₂O₄Na (M+Na) 419.2179; найдено 419.2171.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.38–7.29 (м, 5H), 3.24–3.12 (м, 1H), 2.46–2.40 (м, 2H), 2.11-1.94 (м, 2H), 1.47–1.43 (м, 12H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 171.9, 139.6 (дд, J = 6.1, 1.3), 128.7 (т, J = 1.2), 128.6, 127.5, 124.7 (дд, J = 246.7, 245.1), 80.6, 46.8 (дд, J = 24.7, 23.8), 30.4 (т, J = 25.2), 28.1, 28.1 (т, J = 4.7), 14.8 (т, J = 5.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –104.2 (дм, J = 241.3, 1F), –109.3 (дм, J = 241.3, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₂₃F₂O₂ (М+Н) 285.1661; найдено 285.1653.



4,4-Дифтор-N,N-диизопропил-5-фенилпентанамид(97аg).Процедура XXIX. Выход 105 мг (71%). Бесцветное масло.
Хроматография: гексан/ЕtOAc, 5/1. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.35–7.24 (м, 5H), 3.94 (септ, J = 6.7, 1H), 3.47 (уш с, 1H), 3.17 (т, J = 15.9, 2H), 2.51–2.46 (м, 2H), 2.25–2.07 (м, 2H), 1.35 (д, J = 6.8, 6H), 1.17 (д, J = 6.7, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 169.9, 133.3 (т, J = 5.0), 130.4, 128.5, 127.3, 124.1 (т, J = 242.6), 48.3, 45.7, 43.8 (т, J = 26.1), 31.5 (т, J = 24.1), 27.2 (т, J = 3.6), 20.8, 20.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –99.0 (квинт, J = 15.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₂₆F₂NO (М+Н) 298.1977; найдено 298.1979.

4,4-Дифтор-*N*,*N*-диизопропил-**5**-фенилhexanaмид (97bg). Процедура XXIX. Выход 109 мг (70%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 5/1. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.36–7.22 (м, 5H), 3.92 (септ, J = 6.7, 1H), 3.45 (уш с, 1H), 3.27– 3.10 (м, 1H), 2.19–1.95 (м, 2H), 1.44 (д, J = 7.2, 3H), 1.34 (д, J = 6.7, 6H), 1.15 (д, J = 6.7, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.1, 139.6 (дд, J = 5.7, 1.7), 128.8 (т, J = 1.2), 128.5, 127.4, 125.3 (дд, J = 246.6, 245.0), 48.1, 47.0 (т, J = 24.5), 45.7, 30.5 (т, J = 24.2), 27.2 (т, J = 3.6), 20.8, 20.7, 14.8 (т, J = 5.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –103.6 (ддт, J = 239.4, 28.2, 9.5), –108.9 (дддд, J = 239.4, 27.8, 18.9, 8.4).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₂₈F₂NO(M+H) 312.2133; найдено 312.2140.



4,4-Дифтор-5-гидрокси-*N***,***N***-диизопропил-5-фенилпентанамид (97g).** Процедура **XXIX**. Выход 114 мг (73%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 80-82°С (гексан). Хроматография: гексан/ЕtOAc, $3/1 \rightarrow 1/1$. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc, 3/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.49–7.30 (м, 5H), 4.73 (ддд, J = 13.1, 8.5, 4.2, 1H), 4.47 (д, J = 4.3, 1H), 3.95 (септ, J = 6.8, 1H), 3.49 (уш с, 1H), 2.60–2.39 (м, 3H), 2.19–2.00 (м, 1H), 1.34 (д, J = 6.8, 6H), 1.20 (д, J = 6.8, 3H), 1.19 (д, J = 6.8, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 170.7, 136.8 (т, J = 1.8), 128.4, 128.2, 127.8 (т, J = 1.3), 123.6 (дд, J = 248.2, 246.1), 74.5 (дд, J = 29.2, 28.0), 48.4, 46.0, 28.0 (т, J = 24.2), 27.2 (дд, J = 5.5, 3.4), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: – 109.0 (дм, J = 248.7), –110.4 (дм, J = 248.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₂₆F₂NO₂ (М+Н) 314.1926; найдено 314.1938.

Ph CN

4,4-Дифтор-5-фенилпентаннитрил (97ао). Процедура **XXIX**. Выход 83 мг (85%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, $5/1 \rightarrow 3/1$. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.25 (м, 5H), 3.21 (т, *J* = 16.0, 2H), 2.53 (т, *J* = 7.7, 2H), 2.15 (тт, *J* = 16.0, 7.7, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 132.3 (т, *J* = 4.9), 130.2, 128.7, 127.7, 122.3 (т, *J* = 243.9), 118.5, 43.1 (т, *J* = 25.4), 31.7 (т, *J* = 25.5), 10.3 (т, *J* = 5.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –100.0 (квинт, *J* = 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₁F₂NNa (M+Na) 218.0752; найдено 218.0760.



Ph

Br

4,4-Дифтор-5-фенилгексаннитрил (97bo). Процедура **XXIX**. Выход 90 мг (86%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 3/1. R_f 0.43 (гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.41–7.26 (м, 5H), 3.28–3.10 (м, 1H), 2.50 (ддд, J = 10.5, 5.3, 2.5, 2H), 2.17–1.94 (м, 2H), 1.48 (д, J = 7.2, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 138.7 (дд, J = 6.5, 1.1), 128.8, 128.5, 127.9, 123.5 (дд, J = 247.7, 246.2), 118.7, 46.6 (дд, J = 24.2, 23.2), 31.2 (т, J = 25.7), 14.4 (т, J = 4.8), 10.3 (т, J = 6.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –104.5 (ддт, J = 242.8, 25.9, 8.7, 1F), –111.2 (дддд, J = 242.8, 27.0, 20.8, 7.2, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₃F₂NNa (M+Na) 232.0908; найдено 232.0909.

4,4-Дифтор-5-гидрокси-5-фенилпентаннитрил (970) [784]. Процедура **CN XXIX**. Выход 82 мг (78%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 1/1. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 1/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.44–7.35 (м, 5H), 4.86 (тд, J = 9.9, 3.8, 1H), 3.12 (д, J = 4.1, 1H), 2.50 (дд, J = 7.2, 3.3, 1H), 2.47 (дд, J = 6.7, 2.2, 1H), 2.42–1.95 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 136.0 (дд, J = 4.0, 1.0), 129.0, 128.5, 127.3, 121.9 (д, J = 248.3), 118.8, 74.8 (т, J = 28.4), 28.1 (т, J = 24.4), 10.1 (т, J = 6.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –110.2 (ддт, J = 249.3, 25.7, 9.0, 1F), –111.7 (ддт, J = 249.7, 25.9, 9.1, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₁F₂NONa (M+Na) 234.0701; найдено 234.0707.

5-(2-Бромфенил)-4,4-дифторпентаннитрил (97со). Процедура XXIX.
 Выход 112 мг (82%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 3/1. R_f 0.37 (гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.60 (дд, *J* = 7.8, 1.5, 1Н), 7.36 (д, *J* = 7.8, 1Н), 7.30 (тд, *J* = 7.8 1.5, 1Н), 7.18 (тд, *J* = 7.8 1.5, 1Н), 3.45 (т, *J* = 15.7, 2Н), 2.55 (т, *J* = 7.7, 2Н), 2.30–2.15 (м, 2Н).

¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 133.3, 132.4, 132.2 (т, *J* = 4.8), 129.5, 127.8, 125.5, 122.2 (т, *J* = 244.9), 118.5, 42.2 (т, *J* = 25.9), 31.9 (т, *J* = 25.1), 10.4 (т, *J* = 6.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –99.4 (квинт, *J* = 15.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₀BrF₂NNa (M+Na) 295.9857, 297.9837; найдено 295.9849, 297.9831.



Метил 4-(4-циано-2,2-дифторбутил)бензоат (97по). Процедура XXIX. Выход 97 мг (77%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 51–53°С. Хроматография: гексан/ЕtOAc, $3/1 \rightarrow 2/1$. R_f 0.18 (гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.99 (д, J = 8.2, 2H), 7.31 (д, J = 8.2, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.22 (т, J = 16.0, 2H), 2.52 (т, J = 7.6, 2H), 2.21–2.05 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 166.6, 137.3 (т, J = 4.6), 130.3, 129.9, 129.7, 121.9 (т, J = 244.3), 118.4, 52.1, 43.0 (т, J = 25.5), 32.0 (т, J = 25.5), 10.3 (т, J = 5.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –100.1 (квинт, J = 16.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₄F₂NO₂ (М+Н) 254.0987; найдено 254.0988.



6-Циано-4,4-дифторгексил бензоат (97qo). Процедура **XXIX**. Выход 110 мг (82%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 2/1. R_f 0.32 (гексан/EtOAc, 2/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.06–8.00 (м, 2H), 7.60–7.52 (м, 1H), 7.44 (т, *J* = 7.7, 2H), 4.35 (т, *J* = 6.0, 2H), 2.56 (т, *J* = 7.7, 2H), 2.30–2.15 (м, 2H), 2.12–1.93 (м, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 166.4, 133.1, 130.0, 129.5, 128.4, 122.8 (T, J = 242.9), 118.5, 63.8, 33.3 (T, J = 25.1), 32.6 (T, J = 26.1), 21.7 (T, J = 4.9,), 10.5 (T, J = 5.8).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) б: –102.4 (квинт, *J* = 16.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₆F₂NO₂ (М+Н) 268.1144; найдено 268.1155.



Диэтил (3,3-дифтор-4-фенилбутил)фосфонат (97аq). Процедура XXIX. Выход 124 мг (81%). Бесцветное масло. Хроматография: EtOAc, R_f 0.22 (EtOAc).

¹**Н** ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.32–7.22 (м, 5H), 4.10–3.99 (м, 4H), 3.13 (т, J = 15.9, 2H), 2.12– 1.83 (м, 4H), 1.26 (т, J = 7.1, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 132.8 (т, J = 4.8), 130.2, 128.5, 127.5, 123.0 (тд, J = 243.4, 19.0), 61.7 (д, J = 6.5), 43.1 (т, J = 29.5), 29.3 (тд, J = 26.1, 3.7), 18.5 (дт, J = 145.7, 4.6), 16.3 (д, J = 6.0). ¹⁹**F** ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –99.7 (квинт, J = 15.9). ³¹P{¹H} ЯМР (121 МГц, CDCl₃) δ : 30.3.

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₂₂F₂O₃P (М+Н) 307.1269; найдено 307.1272.

6-(Диэтоксифосфорил)-4,4-дифторгексилбензоат(97qq).Процедура XXIX. Выход 132 мг (70%).Бесцветное масло.Хроматография: EtOAc. Rf 0.36 (EtOAc).

¹**H** ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.00 (д, J = 7.1, 2H), 7.52 (т, J = 7.4, 1H), 7.40 (т, J = 7.5, 2H), 4.32 (т, J = 5.5, 2H), 4.06 (тд, J = 7.1, 2.9, 4H), 2.22–1.85 (м, 8H), 1.29 (т, J = 7.1, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 166.4, 133.0, 130.1, 129.6, 128.4, 123.6 (тд, J = 242.0, 18.8), 64.0, 61.9 (д, J = 6.5), 33.3 (т, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 33.3 (т, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 33.3 (т, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 33.3 (т, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 37.8 (тд, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 37.8 (тд, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 37.8 (тд, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (т, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 37.8 (тд, J = 25.7), 30.4 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (тд, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (д, J = 6.5), 38.8 (тд, J = 25.7), 39.8 (тд, J = 26.6, 4.1), 21.9 (тд, J = 4.7), 18.6 (дт, J = 145.6, 4.6), 16.4 (тд, J = 6.5), 16.8 (тд, J = 145.6, 4.6), 16.8 (тd, J = 145.6, 4.6), 16.8 (тd, J = 145.6, 4.6), 16.8 (Td, J = 145.6, 4.6)

5.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -102.2 (квинт, *J* = 16.0). ³¹P{¹H} ЯМР (121 МГц, CDCl₃) δ: 30.3.

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₂₆F₂O₅P (М+Н) 379.1480; найдено 379.1491.



оо Рh S Ph Выход 133 мг (86%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 63-64°С (гексан). Хроматография: гексан/EtOAc, $3/1 \rightarrow 2/1$. R_f 0.33 (гексан/EtOAc, 3/1).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃) δ : 7.87 (dd, J = 7.2, 1.4, 2H), 7.67 (tt, J = 7.4, 1.3, 1H), 7.56 (tt, J = 7.4, 1.3, 1H7.5, 1.2, 2Н), 7.33–7.28 (м, 3Н), 7.22–7.17 (м, 2Н), 3.28–3.22 (м, 2Н), 3.15 (т, *J* = 15.9, 2Н), 2.33– 2.16 (M, 2H). ¹³C{¹H} *SIMP* (75.5 MFII, CDCl₃) δ : 138.9, 134.1, 132.3 (T, J = 4.9), 130.3, 129.6, 128.8, 128.1, 127.9, 122.5 (T, J = 244.1), 49.7 (T, J = 3.8), 43.6 (T, J = 25.5), 29.3 (T, J = 25.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -98.3 (квинт, *J* = 15.9).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₆F₂O₂SNa (M+Na) 333.0731; найдено 333.0738.

Эксперимент к разделу 3.3.4.1. Реакции 1,1-дифторалкилиодидов с силиловыми эфирами енолов

Соединения 98 [1023] синтезировали согласно литературным процедурам.

Общая процедура ХХХ. Ситез кетонов 99. В пробирку, снабжённую магнитным якорем, помещали трифенилфосфин (26 мг, 0.1 ммоль, 0.2 экв.) и заполняли аргоном, после чего прибавляли MeCN (1.1 мл). Раствор дегазировали путём упаривания примерно 10% растворителя при пониженном давлении, после чего вновь заполняли пробирку аргоном. Затем последовательно прибавляли иодид 68 (0.5 ммоль, 1 экв.), силиловый эфир енола 98 (0.66 ммоль, 1.33 экв.), пропилен оксид (42 мкл, 0.6 ммоль, 1.2 экв.) и фотокатализатор [fac-Ir(ppy)₃ (0.8 мг, 1.25 мкмоль); в случае **98е,I**, [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (1.1 мг, 1.25 мкмоль)]. Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с пиком излучения 400 нм и мощностью 4.5 Вт (для **99аа-ас,ае-аh,bc,bi, nk,nl,oj,gb**, 24 часа; для **99аd**, 72 часа; для **99nj**, 48 часов); в течение этого времени смесь перемешивали и охлаждали водой комнатной температуры. При обработке прибавляли водный 1M раствор HCl (2 мл) и экстрагировали смесью гексан/метил *трет*бутиловый эфир (1/1, 3×4 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Сырой продукт 99ac растворяли в ТГФ (1 мл), затем прибавляли Me₂S·BH₃ (190 мкл, 2 ммоль, 4 экв.) и *N*-метилэтаноламин (8 мкл, 0.1 ммоль, 0.2 экв.) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную массу гасили водой (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.



1-(4-Бромфенил)-3,3-дифтор-4-фенилбутан-1-он (99aa). Общая процедура ХХХ. Выход 147 мг (87 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 20/1. Rf 0.30 (гексан/EtOAc, 20/1). Т.

пл. 61–62 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.40 (т, J = 14.2, 2H), 3.49 (т, J = 16.7, 2H), 7.28–7.40 (м, 5H), 7.60 (д, J = 8.5, 2H), 7.76 (д, J = 8.5, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.5 (т, J = 24.5), 43.4 (т, J = 26.5), 122.5 (т, J = 244.0), 127.6, 128.7, 129.2, 129.9, 130.5, 132.1, 133.3 (т, J = 5.1), 135.6, 192.9 (т, J = 5.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.7 (тт, J = 16.7, 14.2).

Рассчитано для C₁₆H₁₃BrF₂O (339.17) C, 56.66; H, 3.86. Найдено: C, 56.21; H, 3.61.

Ph

3,3-Дифтор-1,4-дифенилбутан-1-он (99аb). Общая процедура **XXX**. Выход 113 мг (87 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 6/1. R_f 0.39 (гексан/EtOAc, 20/1). Т. пл. 54–55 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.45 (т, J = 14.1, 2H), 3.52 (т, J = 16.7, 2H), 7.28–7.40 (м, 5H), 7.48 (т, J = 7.5, 2H), 7.61 (т, J = 7.5, 1H), 7.92 (д, J = 7.5, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.4 (т, J = 24.6), 43.3 (т, J = 26.5), 122.7 (т, J = 256.5), 127.6, 128.4, 128.6, 128.9, 130.6, 133.4 (т, J = 5.0), 133.8, 136.9, 193.9 (т, J = 5.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.7 (тт, J = 14.1, 16.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₄F₂ONa (M+Na) 283.0905, найдено 283.0905; рассчитано для C₁₆H₁₄F₂OK (M+K) 299.0644, найдено 299.0642



3,3-Дифтор-1-(4-метоксифенил)-4-фенилбутан-1-он (99ас). Общая процедура XXX. Выход 102 мг (70 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 8/1. R_f 0.24 (гексан/ЕtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.41 (т, J = 14.4, 2H), 3.51 (т, J = 16.8, 2H), 3.86 (c, 3H), 6.94 (д, J = 8.8, 2H), 7.25–7.38 (м, 5H), 7.90 (д, J = 8.8, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.5 (т, J = 24.6), 43.1 (т, J = 26.2), 55.6, 114.0, 122.8 (т, J = 243.6), 127.5, 128.6, 130.0, 130.6, 130.8, 133.5 (т, J = 4.9), 164.1, 192.3 (т, J = 5.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.7 (тт, J = 16.8, 14.4).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₇F₂O₂ (М+Н) 291.1191, найдено 291.1200; рассчитано для C₁₇H₁₆F₂O₂Na (М+Na) 313.1011, найдено 313.1020.



3,3-Дифтор-1-(4-иодфенил)-4-фенилбутан-1-он (99аd). Выход 133 мг (69 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 20/1. R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc, 20/1). Т. пл. 86–87 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.83 (т, J = 14.1, 2H), 2.92 (т, J = 16.7, 2H), 6.67–6.82 (м, 5H), 7.04 (д, J = 8.4, 2H), 7.28 (д, J = 8.4, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.5 (т, J = 24.6),43.3 (т, J = 16.5), 102.0, 122.5 (т, J = 244.1), 127.7, 128.7, 129.8, 130.5, 133.2 (т, J = 5.0), 136.1, 138.2, 193.2 (т, J = 5.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.7 (тт, J = 16.7, 14.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₄F₂IO (М+Н) 387.0052, найдено 387.0042; рассчитано для C₁₆H₁₇F₂INO (М+NH₄) 404.0317, найдено 404.0303; рассчитано для C₁₆H₁₃F₂INaO (М+Na) 408.9871, найдено 408.9861; рассчитано для C₁₆H₁₃F₂IKO(М+К) 424.9611, найдено 424.9596.

Ph

3,3-Дифтор-1-(нафтален-2-ил)-4-фенилбутан-1-он (99ае). Выход 104 мг (67 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 10/1). Т. пл. 69–70 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.58 (т, J = 16.8, 2H), 3.60 (т, J = 14.1, 2H), 7.26–7.53 (м, 5H), 7.58 (т, J = 7.5, 1H), 7.64 (т, J = 7.5, 1H), 7.86–8.00 (м, 3H), 8.02 (д, J = 8.6, 1H), 8.38 (c, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.5 (т, J = 24.7), 43.4 (т, J = 26.4), 122.8 (т, J = 243.7), 123.7, 127.1, 127.6, 127.9, 128.6, 128.7, 129.0, 129.8, 130.5, 130.6, 132.5, 133.5 (т, J = 5.1), 134.3, 135.9, 193.8 (т, J = 5.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.4 (тт, J = 16.8, 14.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₀H₁₇F₂O (М+Н) 311.1242, найдено 311.1248.

Ph S

3,3-Дифтор-4-фенил-1-(тиофен-2-ил)бутан-1-он (99аf). Выход 116 мг (87 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 12/1. R_f 0.17 (гексан/EtOAc, 12/1). Т. пл. 47–49 °C.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.40 (т, J = 14.3, 2H), 3.49 (т, J = 16.7, 2H), 7.13 (дд, J = 4.9, 3.7, 1H), 7.24–7.44 (м, 5H), 7.64 (д, J = 3.7, 1H), 7.68 (д, J = 4.9, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.5 (т, J = 24.6), 44.3 (т, J = 26.7), 122.3 (т, J = 244.2), 127.7, 128.6, 128.7, 130.7, 133.3 (т, J = 4.9), 133.4, 135.1, 144.4,186.5 (т, J = 6.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –90.8 (тт, J = 14.3, 16.7). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₃F₂OS (M+H) 267.0650, найдено 267.0654; рассчитано для C₁₄H₁₆F₂NOS (M+NH₄) 284.0915, найдено 284.0918; рассчитано для C₁₄H₁₂F₂OSNa (M+Na) 289.0469, найдено 289.0469; рассчитано для C₁₄H₁₂F₂OSK (M+K) 305.0209, найдено 305.0207.



2-(1,1-Дифтор-2-фенилэтил)-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-он (99ад). Выход 99 мг (69 %). Бледно-жёлтые кристаллы. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 20/1. R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc, 20/1). Т. пл. 71–73 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 2.13–2.32 (м, 1Н), 2.36–2.48 (м, 1Н), 2.84–3.02 (м, 2Н), 3.09 (дт, J = 16.8, 4.6, 1Н), 3.53 (ддд, J = 21.3, 14.2, 9.0, 1Н), 3.86 (дт, J = 27.3, 13.8, 1Н), 7.22–7.37 (м, 7Н), 7.52 (т, J = 7.2, 1Н), 8.12 (д, J = 9.8, 1Н). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 22.8 (дд, J = 8.0, 1.7), 28.2, 42.3 (дд, J = 26.0, 23.6), 51.2 (т, J = 24.9), 123.4 (т, J = 246.0), 126.9, 127.4, 127.7, 128.5, 128.8, 130.8, 132.8 (д, J = 3.6), 133.7 (д, J = 9.1), 133.9, 144.0, 194.2 (д, J = 7.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –102.2 (дддд, J = 250.5, 27.3, 14.2, 12.7, 1F), –96.0 (ддд, J = 250.5, 24.3, 21.3, 1F). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₆F₂ONa (M+Na) 309.1061, найдено 309.1069; рассчитано для C₁₈H₁₆F₂OK (M+K) 325.0801, найдено 325.0808.



З,3-Дифтор-2-метил-1,4-дифенилбутан-1-он (99аh). Общая процедура XXX. Выход 84 мг (61%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.20 (гексан/EtOAc, 10/1).

Последующую очистку производили с помощью препаративной ВЭЖХ (обращено-фазовая колонка C18, 21×250 мм, 5 мкм), скорость потока 12 мл мин⁻¹; мобильная фаза: изократика, ацетонитрил/вода, 17% воды; t_R = 12.17 минут).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.40 (д, J = 7.2, 3H), 3.22–3.52 (м, 2H), 3.90–4.06 (м, 1H), 7.21–7.38 (м, 5H), 7.46 (т, J = 7.5, 1H), 7.59 (т, J = 7.5, 2H), 7.84 (д, J = 7.5, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц,

CDCl₃), δ : 12.3 (т, J = 4.8), 40.6 (т, J = 24.9), 45.8 (т, J = 24.5), 123.3 (дд, J = 249.1, 244.4), 127.4, 128.5, 128.6, 128.8, 130.7, 132.9 (т, J = 4.5), 133.6, 136.7,198.7 (т, J = 4.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –98.8 (ддт, J = 249.2, 20.4, 13.5, 1F), –96.7 (дддд, J = 249.2, 21.4, 15.2, 10.5, 1F). MCBP (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₇F₂O (M+H) 275.1242, найдено 275.1248; рассчитано для C₁₇H₂₀F₂NO (M+NH₄) 292.1507, найдено 292.1514; рассчитано для C₁₇H₁₆F₂NaO (M+Na) 297.1061, найдено 297.1064; рассчитано для C₁₇H₁₆F₂KO (M+K) 313.0801, найдено 313.0806.



3,3-Дифтор-1-(4-метоксифенил)-4-фенилпентан-1-он (99bc). Выход 132 мг (87 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.23 (гексан/ЕtOAc, 10/1). Т. пл. 69–70 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.50 (д, J = 7.1, 3H), 3.20 (ддд, J = 21.7, 15.4, 11.8, 1H), 3.44 (дт, J = 15.4, 13.7, 1H), 3.64–3.83 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 6.90 (д, J = 8.9, 2H), 7.20–7.42 (м, 5H), 7.81 (д, J = 8.9, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.3 (дд, J = 6.0, 4.9), 43.0 (т, J = 26.3), 45.4 (т, J = 26.3), 55.5, 113.9, 123.7 (т, J = 247.4), 127.6, 128.7, 128.9, 130.1, 130.8, 139.8 (д, J = 7.3), 164.0, 192.4 (д, J = 8.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –101.6 (дддд, J = 248.9, 21.7, 13.7, 11.8, 1F), – 98.6 (дддд, J = 248.9, 22.2, 13.7, 11.8, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₉F₂O₂ (М+Н) 305.1348, найдено 305.1344; рассчитано для C₁₈H₁₈F₂NaO₂ (М+Na) 327.1167, найдено 327.1162.

3,3-Дифтор-1-(фуран-2-ил)-4-фенилпентан-1-он (99bi). Общая процедура **XXX**. Выход 104 мг (79 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 8/1. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 8/1). Т. пл. 89–90 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.48 (д, J = 7.2, 3H), 3.12 (ддд, J = 21.0, 15.6, 12.7, 1H), 3.35 (тд, J = 15.1, 12.7, 1H), 3.63 (ткв, J = 16.2, 7.2, 1H), 6.51 (дд, J = 3.5, 2.5, 1H), 7.13 (д, J = 3.5, 1H), 7.19–7.41 (м, 5H), 7.55 (д, J = 2.5, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 14.3 (дд, J = 5.9, 4.1), 43.3 (т, J = 26.8), 45.7 (дд, J = 14.0, 12.6), 112.6, 118.4, 123.3 (т, J = 247.9), 127.6, 128.6, 128.9, 139.6 (д, J = 7.2), 147.1,152.7 (д, J = 2.2), 182.2 (д, J = 8.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –102.0 (дддд, J = 248.8, 21.0, 16.2, 15.1, 1F), –98.4 (дддд, J = 248.8, 16.2, 15.6, 15.1, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₅F₂O₂ (М+Н) 265.1035, найдено 265.1032; рассчитано для C₁₅H₁₄F₂NaO₂(М+Na) 287.0854, найдено 287.0849.



Метил 4-[4-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-4-оксобутил]бензоат (99пј). Общая процедура **XXX**. Выход 159 мг (90 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 4/1. R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc, 4/1). Т. пл. 75–76 °C.

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 3.42 (т, J = 14.1, 2H), 3.55 (т, J = 16.7, 2H), 3.92 (c, 3H), 7.40 (д, J = 7.9, 2H), 7.45 (д, J = 8.4, 2H), 7.85 (д, J = 8.4, 2H), 7.99 (д, J = 7.9, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.2 (т, J = 14.8), 43.4 (т, J = 26.5), 52.1, 122.0 (т, J = 244.1), 129.1, 129.5, 129.7, 129.8, 130.5, 134.9, 138.2 (т, J = 4.8), 140.4, 166.7, 192.4 (т, J = 6.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -90.5 (тт, J = 16.7, J = 14.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₆ClF₂O₃ (М+Н) 353.0751, найдено 353.0739; рассчитано для

C₁₈H₁₉ClF₂NO₃ (M+NH₄) 370.1016, найдено 370.1001; рассчитано для C₁₈H₁₅ClF₂NaO₃ (M+Na) 375.0570, найдено 375.0554; рассчитано для C₁₈H₁₅ClF₂KO₃ (M+K) 391.0309, найдено 391.0295.



Метил 4-[4-(2-бромфенил)-2,2-дифтор-4-оксобутил]бензоат (99nk). Общая процедура XXX. Выход 126 мг (63 %). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1. R_f

0.31 (гексан/ЕtOAc, 4/1). Т. пл. 74-75 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.43 (т, J = 14.0, 2H), 3.53 (т, J = 16.6, 2H), 3.89 (c, 3H), 7.26–7.44 (м, 3H), 7.40 (д, J = 8.2, 2H), 7.58 (д, J = 7.6, 1H), 7.99 (д, J = 8.2, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 42.4 (т, J = 24.7), 47.3 (т, J = 26.5), 52.2, 118.8, 121.8 (т, J = 244.7), 127.7, 128.9, 129.6, 129.8, 130.7, 132.4, 134.0, 138.3 (т, J = 4.7), 140.8, 166.8, 197.0 (т, J = 5.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –91.0 (тт, J = 16.6, 14.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₁₆BrF₂O₃ (М+Н) 397.0245, найдено 397.0232; рассчитано для C₁₈H₁₉BrF₂NO₃ (М+NH₄) 414.0511, найдено 414.0491; рассчитано для C₁₈H₁₅BrF₂NaO₃ (М+Na) 419.0065, найдено 419.0037.



Метил 4-(2,2-дифтор-5,5-диметил-4-оксогексил)бензоат (99nl). Общая процедура **XXX**. Выход 81 мг (54%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 6/1. R_f 0.33 (гексан/EtOAc, 6/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.10 (c, 9H), 2.93 (т, J = 13.8, 2H), 3.51 (т, J = 16.9, 2H), 3.90 (c, 3H), 7.34 (д, J = 7.0, 2H), 7.97 (д, J = 7.0, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 25.9, 41.2 (т, J = 26.7), 42.0 (т, J = 24.9), 44.8, 52.1, 122.5 (т, J = 243.7), 129.4, 129.7, 130.5, 138.8 (т, J = 4.6), 166.8, 209.3 (т, J = 5.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -90.2 (тт, J = 16.9, 13.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₂₁F₂O₃ (М+Н) 299.1453, найдено 299.1454; рассчитано для C₁₆H₂₄F₂NO₃ (М+NH₄) 316.1719, найдено 316.1716; рассчитано для C₁₆H₂₀F₂NaO₃ (М+Na) 321.1273, найдено 321.1264; рассчитано для C₁₆H₂₀F₂KO₃(M+K) 337.1012, найдено 337.1004.



Диэтил (3,3-дифтор-5-оксо-5-фенилпентил)фосфонат (99gb). Общая процедура XXX. Выход 117 мг (70 %). Бесцветное масло. Хроматография: EtOAc. R_f 0.22 (EtOAc).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.29 (т, J = 7.1, 6H), 1.86–2.03 (м, 2H), 2.24–2.48 (м, 2H), 3.53 (т, J = 14.3, 2H), 3.97–4.16 (м, 4H), 7.44 (т, J = 7.5, 2H), 7.56 (т, J = 7.5, 1H), 7.90 (д, J = 7.5, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 16.4 (д, J = 5.9), 18.6 (дт, J = 145.5, 4.5), 29.9 (тд, J = 25.263.6), 44.5 (т, J = 16.3), 61.9 (д, J = 6.4), 122.0 (тд, J = 243.3, 19.7), 128.5, 128.8, 133.8, 136.7, 193.3 (т, J = 5.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -95.1 (тт, J = 15.7, 14.3).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₂₁F₂NaO₄P (M+Na) 357.1038, найдено 357.1028; рассчитано для C₁₅H₂₁F₂KO₄P (M+K) 373.0777, найдено 373.0769.



Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифтор-6-оксо-6-

фенилгексаноат (99ој). Общая процедура **XXX**. Выход 137 мг (75 %). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc 3/1. R_f 0.22 (гексан/ЕtOAc 3/1).

Последующую очистку производили с помощью препаративной ВЭЖХ (обращено-фазовая колонка C18, 21×250 мм, 5 мкм), скорость потока 12 мл мин⁻¹; подвижная фаза: изократика, ацетонитрил/вода, 10% воды; $t_R = 6.96$ мин).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.92 (дд, J = 16.3, 10.6, 1H), 3.09–3.30 (м, 1H), 3.22 (дд, J = 16.3, 3.6, 1H), 3.58 (дт, J = 16.3, 12.1, 1H), 3.64 (c, 3H), 4.22–4.41 (м, 1H), 7.29–7.42 (м, 4H), 7.51 (т, J = 7.5, 2H), 7.65 (т, J = 7.5, 1H), 7.88 (д, J = 7.5, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 33.8 (дд, J = 5.2, 3.8), 43.1 (т, J = 26.2), 46.8 (дд, J = 24.0, 21.1), 51.9, 123.0 (дд, J = 250.1, 246.1), 128.3, 128.8, 129.1, 130.6, 133.8, 134.1, 135.4 (д, J = 8.1), 136.7 (д, J = 2.9), 171.4, 193.2 (д, J = 7.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –100.5 (ддт, J = 252.1, 16.8, 12.1, 1F), –97.7 (дддд, J = 252.1, 25.0, 12.1, 3.6, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₉H₁₈ClF₂O₃ (М+Н) 367.0907, найдено 367.0906; рассчитано для C₁₉H₂₁ClF₂NO₃ (М+NH₄) 384.1173, найдено 384.1162; рассчитано для C₁₉H₁₇ClF₂NaO₃ (М+Na) 389.0726, найдено 389.0726; рассчитано для C₁₉H₁₇ClF₂KO₃(M+K) 405.0466, найдено 405.0460.



¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.04–2.48 (м, 2H), 2.37 (с, 1H), 3.28 (т, *J* = 16.7, 2H), 3.82 (с, 3H), 5.09 (д, *J* = 9.0, 1H), 6.90 (д, *J* = 8.6, 2H), 7.28 (д, *J* = 8.6, 2H), 7.24–7.44 (м, 5H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: 43.5 (T, J = 25.6), 44.7 (T, J = 23.6), 55.2, 68.1 (T, J = 4.3), 114.0, 123.7 (T, J = 242.8), 126.9, 127.3, 128.4, 130.5, 133.1 (T, J = 4.8), 135.8, 159.2.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –96.0 (дтт, *J* = 244.7, 16.7, 15.9, 1F), –94.5 (дтт, *J* = 244.7, 16.7, 15.5, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₈F₂NaO₂ (М+Na) 315.1167, найдено 315.1156.



3,3-Дифтор-1-(4-иодфенил)-4-фенилбутан-1-ол (100аd). Выход 144 мг (74 %). Белые кристаллы. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 6/1. R_f 0.33 (гексан/ЕtOAc, 6/1). Т. пл. 98–100 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ:2.00–2.42 (м, 2H), 2.52 (c, 1H), 3.28 (т, J = 16.4, 2H), 5.08 (д, J = 9.0, 1H), 7.08 (д, J = 8.1, 2H), 7.22–7.45 (м, 5H), 7.69 (д, J = 8.1, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 43.8 (т, J = 25.6), 44.9 (т, J = 23.5), 68.8 (т, J = 4.5), 93.4, 123.8 (т, J = 243.0), 127.6, 127.8, 128.7, 130.6, 133.0 (т, J = 4.8), 137.8, 143.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ:–94.5 (дтт, J = 244.2, 16.4, 15.5, 1F), –95.9 (дтт, J = 244.2, 16.4; 15.2, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₉F₂INO (М+NH₄) 406.0474, найдено 406.0472; рассчитано для C₁₆H₁₅F₂INaO (М+Na) 411.0028, найдено 411.0025.

Измерение редокс-потенциалов с помощью циклической вольт-амперометрии (CV). Вольт-амперометрическое исследование проводили в термостатированной (25 °C) ячейке (V = 10 мл) в атмосфере азота при скорости сканирования $0.1 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$. Платиновую проволоку (диаметр 1 мм) в тефлоновом кожухе использовали в качестве рабочего электрода. Насыщенный каломельный электрод (SCE), отделённый от исследуемого раствора солевым мостиком, заполненным вспомогательным электролитом (0.1 М Et₄NClO₄ в MeCN), использовали в качестве электрода сравнения. Платиновую пластину (S = 3 cm²) использовали в качестве встречного электрода.

Кривые ЦВА. Эксперименты производили при концентрации исследуемых компонентов 1 мМ в MeCN содержащем Et_4NClO_4 (0.1 M); Pt электрод; частота сканирования 0.1 V·s⁻¹; темпаратура 25 °C.



Эксперимент к разделу 3.3.4.2. Восстановительное сочетание фторированных иодидов с нитронами

Следующие исходные соединения были получены согласно литературным процедурам: *N*-(бензилиден)метиламин *N*-оксид [887], *N*-(бензилиден)бензиламин *N*-оксид [1024], 3,4-*N*-(2-метил дигидроизохинолин *N*-оксид, *N*-(бензилиден)-*трет*-бутиламин *N*-оксид. пропилиден)бензил-амин N-оксид [1025], N-(2-пиридилен)метиламин N-оксид [1026], N-метил-(2,2-диметилпропилиден)амин N-оксид [1027], N-[4-(метоксикарбонил)бензилиден]метанамин *N*-оксид [1028], *N*-(3-фенилпропилиден)метанамин *N*-оксид [1029], *N*-(4метоксибензилиден)метанамин *N*-оксид [1030], *N*-(4-цианобензилиден)метанамин *N*-оксид [1031], N-(2-гидроксибензилиден)метанамин N-оксид [1032], (2,2-дифтор-2-иодэтил)бензол [1033], в случае трифторметил и пентафторэтил иодидов использовались их растворы в ДМСО [890].

Общая процедура XXXI. Фторалкилирование нитронов 101. Синтез гидроксиламинов 102. Фотокатализатор Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (2.3 мг, 0.0025 ммоль), нитрон (0.50 ммоль) и аскорбиновую кислоту (132 мг, 0.75 ммоль) поместили в пробирку, снабженную магнитным якорем и заполненную аргоном. Далее последовательно прибавили ДМСО (1 мл), амин [для получения 102a,q NEt₃, 76 мг, 0.75 ммоль; для 102b-p,r, 2,4,6-коллидин, 91 мг, 0.75 ммоль; для 102s-x, морфолин, 109 мг, 1.25 ммоль) и фторалкил иодид (для получения 102a-m,q-x, 0.75 ммоль; для 102n-p, 0.50 ммоль). Реакционный сосуд облучали с помощью ленты с голубыми светодиодами при наличии водяного охлаждения (чтобы температура не превышала 23–25 °C) в течение 2 часов. При обработке к смеси прибавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×4 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией.



 N-(2,2-Дифтор-1,3-дифенилпропил)-N-метилгидроксиламин
 (102а).

 Процедура XXXI. Выход 120 мг (86%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 138-140
 °C. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 4/1. R_f 0.24 (гексан/ЕtOAc, 4/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.46–7.23 (м, 10H), 5.23 (с, 1H), 3.80 (т, J = 13.6, 1H), 3.38 (тд, J = 17.2, 14.6, 1H), 3.20 (тд, J = 17.2, 14.6, 1H), 2.56 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 133.8 (д, J = 4.0), 133.3, 131.5, 130.9, 128.3, 128.1, 127.9, 127.1, 123.6 (дд, J = 241.8, 250.2), 73.8 (дд, J = 22.1, 28.2), 46.5, 40.5 (т, J = 24.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -100.9 (м). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₈F₂NO (M+H) 278.1351; найдено 278.1352.



N-Метил-*N*-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)гидроксиламин (102b). Процедура XXXI. Выход 84 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 112–113 °C. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 5/1. R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.47–7.39 (м, 5Н), 4.10 (кв, *J* = 7.6, 1Н), 2.57 (с, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 131.2, 130.3, 129.5, 128.7, 124.9 (кв, *J* = 281.8), 74.2 (кв, *J* = 27.5), 46.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -68.9 (д, *J* = 7.6).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₉H₁₁F₃NO (М+Н) 206.0787; найдено 206.0793.

 HO
 N-Метил-N-(2,2,3,3,3-пентафтор-1-фенилпропил)гидроксиламин
 (102с).

 Ph
 C2F5
 Процедура XXXI. Выход 117 мг (92%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 71–73 °С.
 Хроматография: гексан/ЕtOAc, 7/1. Rf 0.38 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.54–7.39 (м, 5H), 5.44 (с, 1H), 4.16 (д, *J* = 17.5, 12.1, 1H), 2.54 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 131.7, 129.5, 129.0, 128.5, 119.3 (квт, *J* = 286.9, 35.8), 114.7 (ддкв, *J* = 262.9, 255.7, 35.3), 71.2 (дд, *J* = 24.7, 18.4), 46.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : – 82.7 (с, 3F), –116.2 (дд, *J* = 275.8, 11.7, 1F), –121.3 (дд, *J* = 275.8, 17.1, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₁F₅NO (М+Н) 256.0755; найдено 256.0757.

 HO
 N-(2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-1-фенилбутил)-N-метилгидроксиламин (102d).

 Ph
 n-C₃F₇
 Процедура XXXI. Выход 145 мг (94%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 52–54 °C.

 Хроматография: гексан/EtOAc, 1/5. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/5).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.57–7.40 (м, 5H), 5.77 (с, 1H), 4.28 (дд, *J* = 17.4, 12.2, 1H), 2.56 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 131.8, 129.5, 128.9, 128.4, 71.1 (дд, *J* = 24.8, 18.3), 45.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -81.6 (т, *J* = 10.8, 3F), -113.8 (дм, *J* = 283.5, 1F), -118.2 (дм, *J* = 283.5, 1F), -126.1 (т, *J* = -5.9, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₁H₁₁F₇NO (М+Н) 306.0723; найдено 306.0728.

 Ph
 OH
 N-Бензил-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)гидроксиламин (102е).
 Процедура

 Ph
 CF₃
 XXXI. Выход 127 мг (91%).
 Бесцветные кристаллы.
 Т. пл. 83–84 °C.

 Хроматография: гексан/ЕtOAc 5/1.
 R_f 0.36 (гексан/ЕtOAc, 5/1).
 Канистали.
 Канистали.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.60–7.32 (м, 10H), 5.27 (c, 1H), 4.32 (кв, J = 7.8, 1H), 3.90 (д, J = 13.2, 1H), 3.69 (д, J = 13.2, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 136.9, 131.0, 130.6, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 127.8, 125.1 (кв, J = 281), 71.4 (кв, J = 28.0), 61.7. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -68.9 Hz (д, J = 7.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₅H₁₅F₃NO (М+Н) 282.1100; найдено 282.1102.



*N***-Бензил-***N***-(2,2-дифтор-1,3-дифенилпропил)гидроксиламин (102f).** Процедура **XXXI**. Выход 140 мг (79%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 6/1. R_f 0.38 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.66–7.33 (м, 15H), 5.13 (c, 1H), 4.08 (дд, J = 17.3, 10.4, 1H), 3.89 (д, J = 13.2, 1H), 3.68 (д, J = 13.2, 1H), 3.59-3.30 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ: 137.5, 133.2 (дд, J = 5.1, 3.0), 132.2, 131.6, 130.8, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.5, 127.3, 123.4 (дд, J = 250.7, 246.5), 71.9 (дд, J = 26.3, 22.9), 61.9, 41.9 (т, J = 24.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -98.7 (дм, J = 252.2, 1F), -101.0 (дм, J = 252.2, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₂H₂₂F₂NO (М+Н) 354.1664; найдено 354.1668.



HO_NMe

Ph/

CF₃

N-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-метоксифенил)этил)гидроксиламин

(102g). Процедура XXXI. Выход 80 мг (68%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 119–120 °С. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 3/1. R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 3/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.36 (д, *J* = 8.7, 2H), 6.92 (д, *J* = 8.7, 2H), 6.26 (с, 1H), 4.04 (кв, *J* = 7.7, 1H), 3.82 (с, 3H), 2.55 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 160.4, 131.5, 125.0 (кв, *J* = 281.6), 123.1, 114.1, 73.4 (кв, *J* = 27.6), 55.4, 46.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -69.3 (д, *J* = 7.7). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₃F₃NO₂ (M+H) 236.0893; найдено 236.0894.

N-Метил-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этил)гидроксиламин (102h). Процедура XXXI. Выход 79 мг (77%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 77–79 °С. Хроматография: гексан/EtOAc, 1/1. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.59 (д, *J* = 4.1, 1H), 7.79–7.71 (м, 2H), 7.60 (д, *J* = 7.7, 1H), 7.33 (т, *J* = 5.8, 1H), 4.44 (кв, *J* = 7.7, 1H), 2.66 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 152.0, 149.0, 137.0, 125.2, 124.6 (кв, *J* = 282.1), 124.1, 73.9 (кв, *J* = 27.6), 46.5. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: – 69.2 (д, *J* = 7.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₈H₁₀F₃N₂O (М+Н) 207.0740; найдено 207.0733.

 OH
 N-Бензил-*N*-(1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил)гидроксиламин
 (102i).

 СБ3
 Процедура XXXI. Выход 114 мг (92%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 50–52 °С.
 Хроматография: гексан/EtOAc, 5/1. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.32 (м, 5H), 4.89 (c, 1H), 4.23 (д, J = 13.4, 1H), 4.05 (д, J = 13.4, 1H), 3.06 (квд, J = 8.5, 6.9, 1H), 2.25 (octet, J = 6.9, 1H), 1.19 (д, J = 6.9, 3H), 1.15 (дд, J = 6.9, 1.4, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 138.0, 129.3, 128.6, 127.7, 126.7 (кв, J = 289.6), 71.5 (кв, J = 23.7), 61.8 (кв, J = 1.6), 27.2 (кв, J = 1.1), 21.3, 20.1 (кв, J = 2.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц,

CDCl₃) δ: -64.3 (д, *J* = 8.5)

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₂H₁₇F₃NO (М+Н) 248.1257; найдено 248.1255.

 Ph
 OH
 N-Бензил-N-(1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил)гидроксиламин (102j).

 Процедура XXXI.
 Выход 69 мг (53%).
 Бесцветное масло.
 Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.31 (м, 5H), 4.71 (уш с, 1H), 4.38 (д, J = 13.4, 1H), 3.99 (д, J = 13.4, 1H), 3.05 (кв, J = 9.2, 1H), 1.13 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 138.3, 129.4, 128.6, 127.7, 127.1 (кв, J = 291.4), 73.7 (кв, J = 22.4), 64.3, 35.0, 28.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -59.7 (д, J = 9.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₉F₃NO (М+Н) 262.1413; найдено 262.1419.

1-(Трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H***)-ол (102k).** Процедура **XXXI**. Выход 89 мг (82%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 5/1. R_f 0.28 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.42–7.22 (м, 5H), 4.77 (кв, *J* = 7.7, 1H), 3.56 (дт, *J* = 11.3, 5.2, 1H), 3.27 (ддд, *J* = 11.3, 8.2, 4.7, 1H), 3.06–2.93 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 136.0, 128.8, 128.6, 128.4, 127.3, 126.6, 125.3 (кв, *J* = 280.0), 68.6 (кв, *J* = 27.0), 52.4, 26.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –72.5 (д, *J* = 7.7).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₁F₃NO (М+Н) 218.0787; найдено 218.0795.

HO_NMe CF

ĊF₃

Метил 4-{2,2,2-трифтор-1-[гидрокси(метил)амино]этил}бензоат (102l). Процедура **XXXI**. Выход 100 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 95– 96 °C. Хроматография: гексан/EtOAc, 3/1. R_f 0.24 (гексан/EtOAc, 3/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.05 (д, J = 8.2, 2H), 7.52 (д, J = 8.2, 2H), 6.45 (c, 1H), 4.15 (кв, J = 7.5, 1H), 3.91 (c, 3H), 2.55 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 166.8, 135.9, 131.1, 130.4, 129.8, 124.5 (кв, J = 281.7), 73.6 (кв, J = 27.8), 52.4, 46.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -68.9 (д, J = 7.1).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₁Н₁₃F₃NO₃ (М+Н) 264.0842; найдено 264.0838.



Метил 4-(2,2-дифтор-1-(гидрокси(метил)амино)-2-(перфторфенил)этил)бензоат (102m). Процедура XXXI. Выход 169 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 114–117 °С. Хроматография: гексан/EtOAc, 4/1. R_f 0.22 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.03 (д, J = 8.0, 2H), 7.57 (д, J = 8.0, 2H), 5.76 (c, 1H), 4.26 (дд, J = 19.5, 7.8, 1H), 3.92 (c, 3H), 2.51 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 166.9, 144.7 (д, J = 256.1), 142.2 (д, J = 258.1), 137.8 (д, J = 249.2), 136.5, 131.2, 130.9, 129.6, 119.8 (дд, J = 258.2, 250.5), 111.9 (м), 76.3 (дд, J = 27.6, 22.4), 52.3, 46.8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -91.8 (дт, J = 272.1, 23.9, 1F), -101.2 (ддд, J = 272.1, 51.7, 30.7, 1F), -140.9-(-141.2) (м, 2F), -151.4 (т, J = 21.2, 1F), -161.5-(-161.7) (м, 2F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₇Н₁₃F₇NO₃ (М+Н) 412.0778; найдено 412.0764.

__N_OΗ

Me

HO

N-Бензил-*N*-(1,1,1-трифтор-4-фенилбутан-2-ил)гидроксиламин (102n).Процедура XXXI. Выход 115 мг (74%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 7/1. Rf 0.42 (гексан/ЕtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.48-7.31 (м, 10H), 5.31 (с, 1H), 4.05 (м, 2H), 3.39-3.27 (м, 1H), 2.94 (T, J = 7.6, 2H), 2.42-2.30 (M, 1H), 2.26-2.14 (M, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 MΓц, CDCl₃) δ: 141.0, 137.3, 129.4, 128.7, 128.6, 128.6, 127.7, 126.4 (*J* = 285.7), 126.4, 64.8 (кв, *J* = 25.7), 61.2, 32.7, 26.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -70.1 (д, J = 8.0).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₇H₁₉F₃NO (М+Н) 310.1413; найдено 310.1419.

HO_NPh *N*-Фенил-*N*-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)гидроксиламин (1020).[117]. Процедура XXXI. Выход 89 мг (67%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 77-78 °С. Хроматография: гексан/EtOAc, 7/1. Rf 0.41 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃) δ : 7.45–7.28 (m, 7H), 7.15–7.05 (m, 3H), 5.46 (c, 1H), 4.96 (kb, J = 8.2, 1H). ¹³С{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 150.5, 130.4, 129.4, 129.2, 128.9, 128.2, 125.1 (кв, J = 282.4), 123.6, 118.0, 72.9 (кв, *J* = 29.0). ¹⁹Г ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -69.6 (д, *J* = 8.2). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₄H₁₃F₃NO (М+Н) 268.0944; найдено 268.0943.

HO、_N_Ph *N*-(2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-1-фенилбутил)-*N*-фенилгидроксиламин (102p). Ph n-C₃F₇ Процедура XXXI. Выход 133 мг (72%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 56-58 °С. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. Rf 0.38 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.47–7.26 (м, 7Н), 7.14–7.03 (м, 3Н), 5.26 (с, 1Н), 5.07 (дд, *J* = 20.7, 9.3, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 150.3, 131.5, 129.3, 128.9, 128.5, 128.1, 123.6, 117.9, 70.8 (дд, J = 27.7, 18.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -81.4 (т, J = 10.7, 3F), -112.2 (дм, J = 285.3, 1F), -118.2 (дм, J = 285.3, 1F), -125.2 (ддд, J = 289.9, 13.6, 6.5, 1F), -127.2 (дд, J = 289.9, 14.5, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₆H₁₂F₇NONa (М+Н) 390.0699; найдено 390.0704.

N-Бензил-N-(1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил)гидроксиламин (102j). HO Процедура XXXI. Выход 69 мг (53%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. Rf 0.32 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.31 (м, 5H), 4.71 (уш с, 1H), 4.38 (д, *J* = 13.4, 1H), 3.99 (д, *J* = 13.4, 1H), 3.05 (κв, J = 9.2, 1H), 1.13 (c, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 ΜΓц, CDCl₃) δ: 138.3, 129.4, 128.6, 127.7, 127.1 (кв, *J* = 291.4), 73.7 (кв, *J* = 22.4), 64.3, 35.0, 28.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -59.7 (д. J = 9.2).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₃H₁₉F₃NO (М+Н) 262.1413; найдено 262.1419.

N-метил-*N*-(1,1,1-трифтор-2-фенилпропан-2-ил)гидроксиламин (102r). Процедура XXXI. Выход 57 мг (52%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 73-74 °С. Ph Me Хроматография: гексан/EtOAc, 5/1. R_f 0.34 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.63–7.58 (м, 2H), 7.42–7.34 (м, 3H), 5.46 (с, 1H), 2.47 (с, 3H), 1.75 (c, 3H). ¹³C{¹H} *SMP* (75.5 MFu, CDCl₃) δ : 137.6, 128.8, 128.5, 128.0, 126.4 (KB, *J* = 285.8), 70.7 (кв, J = 24.5), 41.2, 10.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -73.4.

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₃F₃NO (М+Н) 220.0944; найдено 220.0953.

 HO
 N-Метил-N-(3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)гидроксиламин
 (102s).

 Ph
 CF₃
 Процедура XXXI. Выход 90 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 76–79 °С.

 Хроматография: гексан/EtOAc, 3/1. R_f 0.19 (гексан/EtOAc, 4/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.42–7.31 (c, 5H), 3.86 (дд, J = 9.3, 4.1, 1H), 3.21-3.03 (м, 1H), 2.75-2.61 (м, 1H), 2.48 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 137.7, 128.8, 128.8, 128.6, 126.4 (кв, J = 276.8), 68.0, 46.1, 37.6 (кв, J = 27.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -63.8 (т, J = 10.4). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₃F₃NO (M+H) 220.0944; найдено 220.0946.

HO_NPh Ph CF₃ *N*-Бензил-*N*-(3,3,3-трифтор-1-фенилпропил)гидроксиламин (102t). Процедура XXXI. Выход 117 мг (79%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 8/1. R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 8/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.53–7.30 (м, 10H), 5.41 (c, 1H), 4.10 (дд, J = 8.4, 5.1, 1H), 3.70 (д, J = 13.2, 1H), 3.58 (д, J = 13.2, 1H), 3.23–3.05 (м, 1H), 2.73–2.55 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 137.8, 137.6, 129.5, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.6, 126.2 (кв, J = 227.2), 65.7, 61.5, 37.6 (кв, J = 26.9). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –63.5 (т, J = 10.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₇F₃NO (М+Н) 296.1257; найдено 296.1257.

но № Рh
 CF3
 N-Бензил-N-(1,1,1-трифтор-4-метилпентан-3-ил)гидроксиламин (102u).
 Процедура XXXI. Выход 98 мг (75%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 57–59 °С.
 Хроматография: гексан/EtOAc, 10/1. R_f 0.52 (гексан/EtOAc, 5/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.41–7.28 (м, 5H), 4.41 (уш с, 1H), 3.87 (кв, J = 12.6, 2H), 2.90-2.71 (м, 2H), 2.30–2.11 (м, 2H), 2.00 (секстет, J = 6.8, 1H), 1.06 (д, J = 6.8, 3H), 1.02 (д, J = 6.8, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 138.2, 129.3, 128.5, 127.5 (кв, J = 276.0), 127.5, 65.3, 62.0, 31.2, 30.7 (кв, J = 27.9), 20.1, 19.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -63.9 (т, J = 11.5).

МСВР (ИЭР): рассчитано для $C_{13}H_{19}F_3NO$ (М+Н) 262.1413; найдено 262.1419.



N-Бензил-*N*-(1,1,1-трифтор-5-фенилпентан-3-ил)гидроксиламин (102v). Процедура XXXI. Выход 100 мг (62%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.28 (гексан/ЕtOAc, 10/1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.45-7.25 (м, 10H), 5.18 (уш с, 1H), 3.88 (кв, J = 12.9, 2H), 3.17-3.08 (м, 1H), 3.93–3.73 (м, 3H), 2.35–2.10 (с, 2H), 2.05–1.92 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 141.7, 137.6, 129.5, 128.6, 128.5, 127.6, 127.2 (кв, J = 276.6), 126.1, 60.5, 59.5 (кв, J = 2.1), 33.3 (кв, J = 27.4), 33.3, 32.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -64.0 (т, J = 11.5),

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₈H₂₁F₃NO (М+Н) 324.1570; найдено 324.1568.



 2-(3,3,3-трифтор-1-(гидрокси(метил)амино)пропил)фенол
 (102w).

 Процедура XXXI. Выход 86 мг (73%). Жёлтое масло. Хроматография:
 гексан/ЕtOAc, 2/1. R_f 0.34 (гексан/ЕtOAc, 2/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.61 (уш с, 2Н), 7.33-7.27 (м, 1Н), 7.13 (д, *J* = 7.4, 1Н), 6.98-6.91 (м, 2Н), 4.04 (д, *J* = 7.0, 1Н), 3.23-3.06 (м, 1Н), 2.80-2.71 (м, 1Н), 2.71 (с, 3Н).

¹³С ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 154.8, 130.2, 130.0, 126.1 (кв, *J* = 276.7), 123.7, 120.6, 117.4, 68.1,

46.0, 35.8 (кв, *J* = 28.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -63.7 (уш с).

МСВР (ИЭР): рассчитано для С₁₀Н₁₃F₃NO₂ (М+Н) 236.0893; найдено 236.0890.



С₂F₅ *N*-Метил-*N*-(3,3,4,4,4-пентафтор-1-(пиридин-2-ил)бутил)гидроксиламин (102х). Процедура XXXI. Выход 92 мг (68%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/EtOAc, 1/1. R_f 0.30 (гексан/EtOAc, 1/1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8.59 (ддд, *J* = 4.9, 1.8, 0.9, 1Н), 7.70 (тд, *J* = 7.8, 1.8, 1Н), 7.31 (дт, *J* = 7.8, 1.1, 1Н), 7.25 (ддд, *J* = 7.8, 4.9, 1.2, 1Н), 4.21–4.16 (м, 1Н), 3.05–2.89 (м, 1Н), 2.52 (с, 3Н). ¹³С{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 158.2, 149.3, 137.0, 124.4, 123.3, 118.9 (квт, *J* = 285.3, 35.9), 115.7 (ткв, *J* = 253.0, 37.8), 65.9, 45.3, 32.4 (т, *J* = 20.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –86.8 (с, 3F), –116.4 (ддд, *J* = 265.0, 25.4, 13.2, 1F), -118.0 (ддд, *J* = 265.0, 25.3, 13.7, 1F). МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₂F₅N₂O (M+H) 271.0864; найдено 271.0869.

Общая процедура XXXII. Восстановление гидроксиламинов 102а,b,t. Уксусную кислоту (2 мл) и концентрированную соляную кислоту (80 мкл) прибавляли в пробирку, содержащую фторзамещённый гидроксиламин (0.50 ммоль) и цинковую пыль (195 мг, 3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали в течение 24 часов в атмосфере воздуха при комнатной температуре. Реакционную массу порциями приливали к раствору гидроксида калия (1.9 g) в воде (10 мл). Смесь экстрагировали МТБЭ (3×4 мл), объединённый органический слой промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно сушили в вакууме.



2,2-Дифтор-*N***-метил-1,3-дифенилпропан-1-амин (103а).** Процедура **XXXII**. Выход 130 мг (100%). Бесцветное масло.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 7.45–7.29 (м, 10H), 3.78 (дд, J = 14.1, 10.1, 1H), 3.51–3.33 (м, 1H), 3.11 (ддд, J = 26.5, 14.4, 12.1, 1H), 2.34 (с, 3H), 1.79 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ : 136.4 (т, J = 1.9), 133.2 (дд, J = 4.5, 2.9), 130.7, 129.0 (т, J = 1.3), 128.5, 128.3, 128.3, 127.2, 123.5 (т, J = 247.2), 68.0 (дд, J = 25.5, 24.4), 40.2 (т, J = 24.8), 34.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -106.0 (дддд, J = 247.8, 26.6, 15.8, 10.7), -105.2 (ддт, J = 247.8, 20.4, 13.2)

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₆H₁₈F₂N (М+Н) 262.1402; найдено 262.1396.

Ph NH



*N***-Бензил-2,2-дифтор-1,3-дифенилпропан-1-амин** (103f). Процедура **XXXII**. Выход 163 мг (97%). Бесцветное масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.54–7.34 (м, 15H), 4.01 (дд, J = 16.5, 7.7, 1H), 3.86 (д, J = 13.1, 1H), 3.64 (д, J = 13.1, 1H), 3.54 (ддд, J = 31.2, 16.7, 14.5, 1H), 3.27 (ддд, J = 24.1, 14.6, 10.1, 1H), 2.18 (уш с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 139.8, 136.5, 133.3 (дд, J = 5.6, 2.0), 130.7, 129.1 (т, J = 1.2), 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 127.3, 127.2, 123.5 (т, J = 247.0), 65.1 (дд, J = 26.8, 24.3), 51.1, 40.2 (дд, J = 25.2, 24.2). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –104.0 (дддд, J = 248.6, 22.3, 16.5, 8.1, 1F), –106.5 (дддд, J = 248.6, 25.8, 15.7, 10.1, 1F).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₂₂H₂₂F₂N (М+Н) 338.1715; найдено 338.1709.

3.3.3-Трифтор-*N*-метил-1-фенилпропан-1-амин (103t). Процедура XXXII. Выход 94 мг (93%). Бесцветное масло. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7.40–7.27 (м, 5H), 3.86 (дд, *J* = 7.4, 5.6, 1H), 2.62–2.37 (м, 2H), 2.27 (c, 3H), 1.66 (уш c, 1H). ¹³С{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ: 141.6, 128.9, 128.0, 127.2, 126.3 (кв, J = 277.4), 59.5 (кв, J = 2.8), 41.7 (кв, J = 26.9), 34.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -64.2 (τ , J = 10.8).

МСВР (ИЭР): рассчитано для C₁₀H₁₃F₃N (М+Н) 204.0995; найдено 204.0999.

Эксперимент к разделу 3.4.

Эксперимент к разделу 3.4.1. Протонирование дифторкарбена. Синтез дифторметилтрифлата

Общая процедура XXXIII. Реакция МезSiCF3 с перфторсульфоновыми кислотами. Тетрахлорид титана (11 мкл, 0.1 ммоль) по каплям прибавляли к перфторсульфоновой кислоте (12 ммоль) при интенсивном перемешивании при комнатной температуре и смесь выдерживали в течение 5 минут. Гомогенный жёлтый раствор вакуумировали при 10–15 мм. рт. ст. до тех пор, пока не прекращалось выделение газа (ок. 5-10 минут). Смесь охлажадали до -20 °C, прибавляли Me₃SiCF₃ (1.48 мл, 10 ммоль) и выдерживали в течение 2 минут. Охлаждающую баню заменяли баней вода/лёд, выдерживали в течение 2 минут, а затем заменяли водяной баней при 20 °C, после чего перемешивали смесь при комнатной температуре (1 час в случае HCF₂OTf или 24 часа в случае **104а,b**).

При выделении HCF₂OTf летучие компоненты отгоняли в вакууме (100 Topp) в охлаждаемую ловушку (жидкий азот). Собранная жидкость содержала дифторметилтрифлат и Me₃SiF в молярном соотношении 1 : 1. Образец HCF₂OTf, содержащий следы Me₃SiF, получали фракционной перегонкой через 15 см ректификационную колонку с кольцами Рашига.

При выделении **104а,b** летучие компоненты (преимущественно Me₃SiF) отгоняли при пониженном давлении (20 Торр). Остаток отгоняли в вакууме (ок. 1 Торр, масляный насос) в охлаждаемую ловушку (жидкий азот). Собранная жидкость содержала 104а, b с чистотой >98% согласно данным ЯМР спектросокопии. Последующая вакуумная перегонка позволила получить аналитически чистые образцы.

F→**O**−^{**B**}→**CF**₃ Дифторметил трифторметансульфонат. **F D T**. кип. 48.5–49 °C.

¹H *AMP* (300 MF₄, CDCl₃), δ : 6.85 (r, 1H, *J* = 67.9, CHF₂). ¹³C{¹H} *AMP* (75 MF₄, CDCl₃), δ : 115.0 (т, J = 276.1, CHF₂), 118.3 (квт, J = 319.6, 1.9) ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -82.9 (д, 2F, J = 67.9, CHF₂), -75.2 (c, 3F). Material contains *oκ*. 1.5% of Me₃SiF, ¹H *AMP*, δ: 0.23 (μ , J = 7.1); ¹⁹F ЯМР, δ : -158.59 (декаплет, J = 7.1).

F О F F F F Дифторметил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-попафторбутан-1-сульфонат (104а). T кин 75 80 °С (температира бани)/ 65 км. рт. ст. Т. кип. 75-80 °С (температура бани)/ 65 мм. рт. ст..

¹H *ЯМР* (300 *МГ*ц, CDCl₃), δ : 6.85 (т, 1H, *J* = 67.9, CHF₂). ¹³C{¹H} *ЯМР* (75 *МГ*ц, CDCl₃), δ : 108.5 (тквтт J = 271.5, 39.8, 32.6, 1.6, CF₂CF₃), 109.9 (тквинт, J = 271.5, 31.0, CF₂CF₂CF₂), 114.5 (тт, 302.7, 36.5, CF₂S), 115.1 (т, *J* = 276.2, CHF₂), 117.3 (квтт, *J* = 288.4, 32.7, 1.5). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –129.7 (м, 2F, CF₂), –124.6 (м, 2F, CF₂), –113.4 (т, 2F, *J* = 13.8, CF₂), –85.9 (д, 2F, *J* = 67.9, CHF₂), -84.8 (т, 3F, *J* = 9.5).

Рассчитано для C₅HF₁₁O₃S (350.11): C, 17.15; H, 0.29. Найдено: C, 17.29; H, 0.21.

Дифторметил 1,1,2,2-тетрафтор-2-F O F F F F F F G Дифторметил 1,1,2,2-тетрафтор-2-G F F F F F F G (пентафторэтокси)этансульфонат (104b).

Т. кип. 70-75 °С (температура бани)/ 65 мм. рт. ст..

¹H *AMP* (300 MFu, CDCl₃), δ : 6.84 (r, 1H, *J* = 67.9, CHF₂). ¹³C{¹H} *AMP* (75 MFu, CDCl₃), δ : 112.4 (тт, J = 301.5, 38.0), 114.1 (ткв, J = 288.9, 44.4, CF₂CF₃), 115.0 (т, J = 276.2), CHF₂), 115.3 (тт, J = 290.8, 30.5), 115.7 (квт, $J = 285.3, 40.5, CF_2CF_3$). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -115.0 (с, 2F, CF₂), -89.3 (т, 2F, J = 12.7, CF₂), -87.8 (с, 3F), -83.1 (д, 2F, J = 67.9, CHF₂), -82.7 (т, 2F, J = 12.7, CF₂).

Рассчитано для C₅HF₁₁O₄S (366.11): C, 16.40; H, 0.28. Найдено: C, 16.59; H, 0.24.

Эксперимент разделу 3.4.2. Протонирование к силилоксидифторциклопропанов. Дифторгомологизация кетонов.

Соединения 105f [1034], 105l [1035] и метил 2-ацетилбензоат [1036] были синтезированы согласно литературным процедурам.



Получение [(1,1-Дифтор-1,1а,2,3тетрагидро-7b*H*-циклоргора[*a*]нафтален-7b-ил)окси](триметил)силана (106b).

Метод А. Me₃SiOTf (108 мкл, 0.6 ммоль, 1.2

экв.) прибавляли к раствору тетралона (73 мг, 0.5 ммоль, 1 экв.) и Еt₃N (97 мкл, 0.7 ммоль, 1.4 экв.) в диоксане (1 мл) при 10 °C. Охлаждение снимали и раствор перемешивали в течение 40 минут при комнатной температуре. Затем смесь вновь охлаждали до 10 °C и последовательно прибавляли Me₃SiCF₂Br (355 мг, 1.75 ммоль, 3.5 экв.) и ГМФТА (262 мкл, 1.5 ммоль, 3 экв.), после чего перемешивали полученный раствор в течение 3 часов при комнатной температуре. При обработке смесь разбавляли метил *трет*-бутиловым эфиром (3 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3 × 3 мл), объединённый органический слой промывали водой (5 мл), брайном (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Бледно-жёлтый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего было получено 58 мг (43% выход) продукта 40 в виде бесцветной жидкости. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, $5/1 \rightarrow 3/1$. R_f 0.26 (гексан/CH₂Cl₂, 5/1).



Метод Б. Me₃SiCF₂Br (3.04 г, 15 ммоль, 1.5 экв.) прибавляли к раствору силилового эфира енола [1023] (2.18 г, 10 ммоль, 1 экв.) и Bu₄NBr (644 мг, 3 ммоль, 0.2 экв.) в

ацетонитриле (20 мл). Реакцию перемешивали при кипячении в течение 1 часа. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси $CH_2Cl_2/rekcah$ (1/3, 4 мл). Полученный раствор быстро фильтровали через короткий слой силикагеля (ок. 3 см) при элюировании системой $CH_2Cl_2/rekcah$ (1/3, 15 мл). Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт фракционно перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 2.22 г (83%) соединения **106b** в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 73–75 °C/0.365 мм. рт. ст.. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.15 (с, 9H), 1.73–1.91 (м, 1H), 2.01 - 2.13 (м, 1H), 2.13–2.26 (м, 1H), 2.57–2.84 (м, 2H), 7.11 (д, 1H, J = 7.4), 7.18–7.32 (м, 2H), 7.67 (д, 1H, J = 7.9). ¹³C{¹H} ЯМР

1H), 2.57–2.84 (M, 2H), 7.11 (д, 1H, J = 7.4), 7.18–7.32 (M, 2H), 7.67 (д, 1H, J = 7.9). ¹⁵C{¹H} SMP (75 MΓц, CDCl₃), δ: 1.1, 15.0, 26.7 (д, J = 6.3), 30.9 (дд, J = 10.9, 7.5), 59.4 (дд, J = 13.8, 10.9), 113.3 (дд, J = 307.5, 298.9), 126.4, 126.9, 127.3, 128.5, 132.4 (т, J = 2.5), 134.6 (д, J = 1.5). ¹⁹F SMP (282 MΓц, CDCl₃), δ: –143.4 (д, 1H, J = 155.7), –130.4 (дд, 1F, J = 155.7, 17.0).

Рассчитано для C₁₄H₁₈F₂OSi (268.37): C, 62.65; H, 6.76. Найдено: C, 62.61; H, 6.94.

Общая процедура XXXIV. Дифторгомологизация кетонов 105. Me₃SiOTf (108 мкл, 0.6 ммоль, 1.2 экв.) прибавляли к раствору кетона (0.5 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (97 мкл, 0.7 ммоль, 1.4 экв.) в диоксане (1 мл) при 10 °C. Охлаждение снимали и перемешивали раствор в течение 40 минут при комнатной температуре. Затем смесь вновь охлаждали до 10 °C, прибавляли Me₃SiCF₂Br (355 мг, 1.75 ммоль, 3.5 экв.) и ГМФТА (262 мкл, 1.5 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре (реакционная масса мутнела по мере завершения процесса и под конец становилась двухфазной).

В случае кетонов **108а-е, g, h, j-l, n-q** летучие компоненты упаривали в вакууме (ок. 5 мм. рт. ст., комнатная температура), в одну порцию прибавляли HBr (33% раствор в уксусной кислоте, 1 мл, 5.5 ммоль, 11 экв.) и затем H₂O (100 мкл, 5.5 ммоль, 11 экв.). Реакционный сосуд плотно закрывали и смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °C, после чего охлаждали до комнатной температуры и производили водную обработку.

В случае кетонов **108***f,***i***,m* прибавляли HCl (1 мл, 4М в диоксане) и затем H₂O (100 мкл, 5.5 ммоль, 11 экв.). Реакционный сосуд плотно закрывали и смесь перемешивали в течение 1 часа при 65 °C, после чего охлаждали до комнатной температуры и производили водную обработку.

Обработка: Смесь гасили насыщенный водным раствором Na₂CO₃ (5 мл) и разбавляли водой (5 мл).

В случае летучих продуктов (**108а,с,d,о**) водную фазу экстрагировали смесью пентан/диэтиловый эфир (1/1, 3 × 3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и упаривали растворители при атмосферном давлении, после чего очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

В случае нелетучих продуктов (**108е-п,р-q**) водную фазу экстрагировали метил третбутиловым эфиром (3 × 3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

2,2-Дифтор-1-фенилпропан-1-он (108а) [989]. Процедура **XXXIV**. Выход 60 мг (71%). Бесцветное масло. Хроматография: пентане/Et₂O, 15/1. R_f 0.41 (пентане/Et₂O, 15/1). Т. кип. 124–126 °С (темп. бани)/138 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.89 (т, 3H, *J* = 19.4), 7.49 (т, 2H, *J* = 7.33), 7.63 (т, 1H, *J* = 7.3), 8.12 (д, 2H, *J* = 7.3). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -93.6 (кв, 2F, *J* = 19.4).



6,6-Дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5*H***-бензо[7]аннулен-5-он (108b)** [1037]. Процедура **XXXIV**. Выход 90 мг (92%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, $3/1 \rightarrow 1/1$. R_f 0.24 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Т. кип. 92–96 °C (темп. бани)/0.30 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.96–2.07 (м, 2H), 2.36 (tt, 2H, J = 16.0, 6.9), 3.02 (т, 2H, J = 5.5), 7.23 (д, 1H, J = 7.3), 7.32 (т, 1H, J = 7.3), 7.45 (т, 1H, J = 7.3), 7.69 (д, 1H, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 22.1 (т, J = 5.2), 33.6, 34.4 (т, J = 23.5), 119.0 (т, J = 249.6), 127.0, 130.0, 130.2, 132.9, 134.9, 141.6, 194.1 (т, J = 29.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –101.1 (т, 2F, J = 16.0).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₂O (196.19): C, 67.34; H, 5.14. Найдено: C, 67.29; H, 5.19.



1-(4-Бромфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (108с). Процедура XXXIV. Выход 111 мг (89%). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 4/1. R_f 0.33 (гексан/CH₂Cl₂, 4/1). Т. пл. 48–50 °С. Т. кип. 112– 116 °С (темп. бани)/5 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.88 (т, 3H, *J* = 19.8), 7.64 (д, 2H, *J* = 7.3), 7.98 (д, 2H, *J* = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.7 (т, *J* = 24.7), 119.5 (т, *J* = 250.1), 130.0, 130.5 (т, *J* = 3.4), 131.8 (т, *J* = 3.4), 132.2, 188.3 (т, *J* = 32.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -93.5 (кв, 2F, *J* = 19.8). Рассчитано для C₉H₇BrF₂O (249.05): C, 43.40; H, 2.83. Найдено: C, 43.25; H, 2.89.



1-(2,4-Диметилфенил)-2,2-дифторпропан-1-он (108d). Процедура **XXXIV**. Выход 81 мг (82%). Бесцветное масло. Хроматография: пентане/Et₂O, 20/1. R_f 0.53 (пентане/Et₂O, 20/1). Т. кип. 104–110 °С (темп. бани)/5 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.85 (т, 3H, J = 19.2), 2.37(c, 3H), 2.47 (c, 3H), 7.06–7.16 (м, 2H), 7.85 (д, 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.0 (т, J = 25.2), 21.57, 21.59, 119.4 (т, J = 251.8), 126.3, 129.2 (т, J = 5.7), 130.4, (т, J = 5.7), 133.1, 141.0, 143.4, 192.1 (т, J = 31.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –93.6 (кв, 2F, J = 19.2).

Рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O (198.21): C, 66.66; H, 6.10. Найдено: C, 66.67; H, 6.02.



(1*E*)-4,4-Дифтор-1-фенилпент-1-ен-3-он (108q). Процедура XXXIV. Выход 84 мг (86%). Бесцветное масло. Хроматография: пентане/Et₂O, 20/1. R_f 0.43 (пентане/Et₂O, 20/1). Т. кип. 126–130 °С (темп. бани)/7 мм. рт. ст.. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.80 (т, 3H, *J* = 19.2), 7.16 (д, 1H, *J* = 16.5), 7.36–7.54 (м, 3H), 7.56– 7.72 (м, 2H), 7.90 (д, 1H, *J* = 16.5). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 19.9 (т, *J* = 23.0), 117.8, 118.3 (т, *J* = 249.0), 129.0, 129.2, 131.6, 134.2, 147.7, 188.9 (т, *J* = 31.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –100.7 (кв, 2F, *J* = 19.2).

Рассчитано для C₁₁H₁₀F₂O (196.19): C, 67.34; H, 5.14. Найдено: C, 67.18; H, 5.03.



Ο

О

1-[4-(Аллилокси)фенил]-2,2-дифторпропан-1-он (**108f**). Процедура **XXXIV**. Выход 108 мг (95%). Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 3/1. R_f 0.17 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Бесцветное масло.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.88 (т, 3H, J = 19.4), 4.62 (ддд, 2H, J = 5.3, 1.4, 1.4), 5.33 (ддт, 1H, J = 10.6, 1.4, 1.4), 5.44 (ддт, 1H, J = 17.4, 1.4, 1,4), 6.05 (ддт, 1H, J = 17.4, 10.6, 5.3), 6.97 (д, 2H, J = 8.7), 8.11 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 21.0 (т, J = 25.2), 69.1, 114.8, 118.4, 119.8 (т, J = 250.5), 124.7 (т, J = 2.8), 132.4, 132.8 (т, J = 3.4), 163.6, 187.7 (т, J = 31.7). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –93.0 (кв, J = 19.4).

МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₂H₁₃F₂O₂ (М + Н): 227.0878. Найдено: 227.0880.

2,2-Дифтор-1-(2-нафтил)пропан-1-он (108h). Процедура **XXXIV**. Выход 106 мг (96%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 4/1. R_f 0.16 (гексан/CH₂Cl₂, 4/1). Т. кип. 90–94 °С (темп. бани)/0.21 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.96 (т, 3H, J = 19.2), 7.53–7.68 (м, 2H), 7.90 (т, 2H, J = 9.2), 8.00 (д, 1H, J = 7.3), 8.11 (д, 1H, J = 9.2), 8.73 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.1 (т, J = 25.2), 119.8 (т, J = 250.7), 125.0 (т, J = 2.3), 127.1, 127.9, 128.6, 129.0 (т, J = 2.3), 129.4, 130.2, 132.5, 133.0 (т, J = 4.6), 136.1, 189.2 (т, J = 31.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –93.8 (кв, 2F, J = 19.2). Рассчитано для C₁₃H₁₀F₂O (220.21): C, 70.90; H, 4.58. Найдено: C, 70.87; H, 4.61.

2,2-Дифтор-1-(1-нафтил)пропан-1-он (108g). Процедура **XXXIV**. Выход 74 мг (67%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 3/1. R_f 0.33 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Т. кип. 90–94 °С (темп. бани)/0.21 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.96 (т, 3H, J = 19.2), 7.48–7.67 (м, 3H), 7.90 (д, 1H, J = 8.2), 8.06 (д, 1H, J = 8.2), 8.19 (д, 1H, J = 7.3), 8.49 (д, 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.1 (т, J = 25.2), 119.4 (т, J = 251.8), 124.3, 125.3, 126.7, 128.5, 128.9, 129.8 (т, J = 5.7), 131.2, 134.0, 134.1, 192.8 (т, J = 31.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –93.3 (кв, 2F, J = 19.2).

Рассчитано для C₁₃H₁₀F₂O (220.21): C, 70.90; H, 4.58. Найдено: C, 70.69; H, 4.61.



2,2-Дифтор-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (108ј) [1038]. Процедура **XXXIV**. Выход 95 мг (95%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 1/1. R_f 0.33 (гексан/CH₂Cl₂, 1/1). Т. кип. 74–78 °С (темп. бани)/0.26 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.87 (т, 3H, J = 19.8), 3.88 (с, 3H), 6.96 (д, 2H, J = 8.7), 8.11 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.0 (т, J = 24.7), 55.6, 114.1, 119.8 (т, J = 250.1), 124.7, 132.9 (т, J = 3.4), 164.6, 187.7 (т, J = 30.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –93.1 (кв, 2F, J = 19.8). Рассчитано для C₁₀H₁₀F₂O₂ (200.18): C, 60.00; H, 5.04. Найдено: C, 60.01; H, 5.07.



2,2-Дифтор-1-(4-метоксифенил)бутан-1-он (108к). Процедура **XXXIV**. Выход 86 мг (80%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 3/1. R_f 0.16 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Т. кип. 112–116 °С (темп. бани)/0.17 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.09 (т, 3H, J = 7.3), 2.20 (ткв, 2H, J = 17.7, 7.3), 3.88 (c, 3H), 6.95 (д, 2H, J = 8.7), 8.10 (д, 2H, J = 8.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 5.9 (т, J = 5.7), 27.7 (т, J = 24.1), 55.6, 114.1, 120.4 (т, J = 252.4), 125.3, 132.8 (т, J = 4.0), 164.5, 188.1 (т, J = 31.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -102.5 (т, 2F, J = 17.7).

Рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O₂ (214.21): C, 61.68; H, 5.65. Найдено: C, 61.62; H, 5.42.



 2,2-Дифтор-1-(4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-он
 (1081).

 Процедура
 XXXIV. Выход 84 мг (74%). Бесцветное масло.

 Хроматография: гексан/ЕtOAc, 10/1. R_f 0.34 (гексан/ЕtOAc, 10/1). Т.

 кип. 87–94 °C (темп. бани)/0.23 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.07 (д, 6H, J = 7.3), 2.43–2.66 (м, 1H), 3.88 (c, 3H), 6.95 (д, 2H, J = 9.2), 8.08 (д, 2H, J = 9.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 15.2 (т, J = 5.2), 33.0 (т, J = 22.4), 55.6, 114.1, 121.1 (т, J = 254.7), 125.9, 132.7 (т, J = 3.4), 164.5, 188.6 (т, J = 29.8).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –109.9 (д, 2F, *J* = 14.8).

Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O₂ (228.24): C, 63.15; H, 6.18. Найдено: C, 63.04; H, 6.11.



1-(2,4-Диметоксифенил)-2,2-дифторпропан-1-он (108i). Процедура **XXXIV**. Выход 104 мг (90%). Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, $2/1 \rightarrow 1/2$. R_f 0.27 (гексан/CH₂Cl₂, 1/2). Бесцветное масло. Т. кип. 95–98 °C (темп. бани)/0.041 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.85 (т, 3H, J = 19.1), 3.85 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 6.46–6.55 (м, 2H), 7.72 (д, 1H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.9 (т, J = 25.2), 55.6, 55.8, 98.9, 105.1, 116.8 (т, J = 2.3), 119.1 (т, J = 250.7), 133.2 (т, J = 4.0), 161.5, 165.0, 191.0 (т, J = 31.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –95.5 (кв, 2F, J = 19.1).

МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O₃Na (M + Na): 253.0643. Найдено: 253.0647.



1-Ferrocenyl-2,2-дифтор-пропан-1-он (108m). Процедура **XXXIV**. Выход 102 мг (73%). Тёмно-красные кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, 20/1 \rightarrow 10/1. R_f 0.36 (гексан/EtOAc, 10/1). Т. пл. 46–48 °С (гексан).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.81 (т, 3H, J = 19.0), 4.25 (с, 5H), 4.64 (с, 2H), 4.97 (с, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.1 (т, J = 25.5), 70.4, 71.0 (т, J = 3.2), 72.5 (т, J = 2.3), 73.5, 119.0 (т, J = 250.1), 195.7 (т, J = 31.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –94.1 (кв, J = 19.0). Рассчитано для C₁₃H₁₂F₂FeO (278.08): C, 56.15; H, 4.35. Найдено: C, 56.31; H, 4.19.



2,2-Дифтор-1-фенилћехап-1-он (1080). Процедура **ХХХІ**V. Выход 69 мг (65%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 3/1. R_f 0.33 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Т. кип. 122–128 °C (темп. бани)/6 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 0.93 (т, 3H, *J* = 7.3), 1.32–1.60 (м, 4H), 2.18 (тт, 2H, *J* = 17.7, 8.2),
7.49 (т, 2H, J = 7.3), 7.62 (т, 1H, J = 7.3), 8.1 (д, 2H, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 13.9, 22.6, 23.6 (т, J = 4.6), 33.9 (т, J = 23.0), 120.1 (т, J = 252.4), 128.8, 130.2 (т, J = 3.4), 132.4 (т, J = 2.3), 134.3, 189.9 (т, J = 31.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -101.0 (т, 2F, J = 17.7). Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂O (212.24): C, 67.91; H, 6.65. Найдено: C, 67.90; H, 6.47.



2,2-Дифторциклоtridecanone (108р) [915]. Процедура **XXXIV**. Выход 81 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 5/1 \rightarrow 3/1. R_f 0.32 (гексан/CH₂Cl₂, 3/1). Т. пл. 34–36 °C. Т. кип. 78–88 °C (темп. бани)/0.21 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.18–1.39 (м, 16H), 1.69–1.80 (м, 2H), 1.96–2.13 (м, 2H), 2.73 (т, 2H, J = 6.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 19.9 (т, J = 5.2), 21.4, 23.8, 24.4, 25.0, 25.4, 26.0, 26.2, 26.5, 33.5 (т, J = 23.0), 36.2, 119.4 (т, J = 250.1), 202.9 (т, J = 29.3).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -106.8 (т, 2F, *J* = 14.8).

Рассчитано для C₁₃H₂₂F₂O (232.31): C, 67.21; H, 9.55. Найдено: C, 67.14; H, 9.56.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.30 (тт, 2H, J = 17.6, 8.2), 2.76 (т, 2H, J = 8.2), 2.94 (т, 2H, J = 6.4), 3.02 (т, 2H, J = 6.4), 7.15–7.37 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 27.7 (т, J = 4.6), 28.8, 34.5 (т, J = 22.4), 38.1, 117.9 (т, J = 252.4), 126.51, 126.54, 128.41, 128.44, 128.7, 140.0, 140.3, 200.2 (т, J = 31.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –108.2 (т, 2F, J = 17.6).

Рассчитано для C₁₈H₁₈F₂O (288.33): C, 74.98; H, 6.29. Найдено: C, 74.97; H, 6.38.

Общая процедура XXXVa. Синтез соединений 108г,s. К перемешиваемому раствору *n*-BuLi (2.5M в гексане, 1 мл, 2.5 ммоль) при –30 °С прибавляли ТГФ (1.8 мл) и *i*-Pr₂NH (0.35 мл, 2.5 ммоль). Смесь охлаждали до –80 °С и по каплям прибавляли раствор кетона 1s,t (1.78 ммоль) в ТГФ (1 мл), после чего температуре позволяли подняться до –50 °С в течение 15 минут. Затем смесь вновь охлаждали до –80 °С и по каплям прибавляли Me₃SiCl (3.21 ммоль, 411 мкл). Далее температуре позволяли подняться до 0 °С в течение 1 часа и упаривали летучие компоненты в вакууме (ок. 7 мм. рт. ст.). К раствору последовательно прибавляли ацетонитрил (1.5 мл) и Me₃SiCF₂Br (723 мг, 3.56 ммоль) и пермешивали при 80 °С (водяная баня) в течение 3 часов. Ацетонитрил упаривали при пониженном давлении и прибавляли HBr (33% раствор в уксусной кислоте, 3.5 мл) и воду (0.35 мл), после чего перемешивали смесь при 80 °С (водяная баня) в течение 1 часа. Далее реакционную массу разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали гексаном (3 × 5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

3,3-Дифтор-1,1-дифенилбутан-2-он (108r).

Выход 371 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 2/1. R_f 0.35 (гексан/CH₂Cl₂, 2/1). Т. пл. 45–47 °С. Т. кип. 108–112 °С (темп. бани)/0.09

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.66 (т, 3H, J = 19.2), 5.69 (c, 1H), 7.22–7.42 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 20.2 (т, J = 24.8), 56.9, 118.3 (т, J = 250.7), 127.7, 128.95, 129.04, 137.3, 198.8 (т, J = 31.6). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –99.8 (кв, 2F, J = 19.2).

Рассчитано для C₁₆H₁₄F₂O (260.28): C, 73.83; H, 5.42. Найдено: C, 73.83; H, 5.37.



1-(1-Адамантил)-2,2-дифторпропан-1-он (108s).

Выход 358 мг (88%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, 10/1. R_f 0.26 (гексан/CH₂Cl₂, 10/1). Т. кип. 122–127 °С (темп. бани)/7 мм. рт. ст..

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 1.68 (т, 3H, J = 19.6), 1.74 (уш, 6H), 1.99 (уш, 6H), 2.02–2.10 (уш, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.5 (т, J = 25.2), 28.0, 36.6, 37.6 (т, J = 2.3), 46.1 (т, J = 2.3), 120.3 (т, J = 252.4), 204.1 (т, J = 28.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : –96.1 (кв, 2F, J = 19.6). Рассчитано для C₁₃H₁₈F₂O (228.28): C, 68.40; H, 7.95. Найдено: C, 68.24; H, 7.98.

OH 2,2-Дифтор-1-(4-нитрофенил)пропан-1-ол (108n). Сырой продукт, полученный из *n*-нитроацетофенона согласно Общей процедуре XXXIV (после водной обработки и упаривания растворителя), растворяли в этаноле O₂N (5 мл) и прибавляли NaBH₄ (57 мг, 1.5ммоль, 3 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 мл). Суспензию концентрировали при пониженном давлении до 1/3 объёма и разбавляли водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3 × 3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 85 мг (78%). Бледно-жёлтые кристаллы. Хроматография: гексан/EtOAc, $5/1 \rightarrow 3/1$. R_f 0.24 (гексан/ЕtOAc, 3/1). Т. пл. 83-85 °С (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.51 (т, 3H, J = 19.0), 2.83 (д, 1H, J = 3.7), 4.98 (тд, 1H, J = 9.4, 3.7), 7.65 (д, 2H, J = 9.2), 8.21 (д, 2H, J = 9.2). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 18.8 (т, J = 26.4), 75.0 (т, J = 29.8), 122.9 (т, J = 243.8), 123.5, 128.4, 143.8 (д, J = 4.6), 148.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -101.9 (дквд, 1F, J = 250.1, 19.0, 9.4), -99.6 (дквд, 1F, J = 250.1, 19.0, 9.4).

Рассчитано для C₉H₉F₂NO₃ (217.17): C, 49.78; H, 4.18; N, 6.45. Найдено: C, 49.65; H, 4.19; N, 6.44.



2',2'-Дифтор-3Н-спиро[2-бензофуран-1,1'-циклопропан]-3-он (109). Получали из метил 2-ацетилбензоата согласно Общей процедуре **XXXIV**. Выход 46 мг (47%). Бесцветные кристаллы. Хроматография: гексан/CH₂Cl₂, $1/1 \rightarrow 1/2$. R_f 0.36 (гексан/CH₂Cl₂, 1/1). Т. пл. 94–96 °C (гексан).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.25 (ддд, 1H, J = 16.9, 10.1, 6.9), 2.55 (ддд, 1H, J = 15.8, 10.1, 6.9), 7.32 (д, 1H, J = 7.8), 7.60 (т, 1H, J = 7.3), 7.73 (т, 1H, J = 7.3), 7.97 (д, 1H, J = 7.8). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 23.5 (дд, J = 10.3, 9.2), 67.0 (дд, J = 14.3, 10.3), 109.4 (дд, J = 300.0, 296.0), 120.7 (д, J = 3.4), 126.1 (д, J = 1.2), 126.2, 129.8, 134.8, 143.8 (д, J = 1.9), 168.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -137.9 (ддд, 1F, J = 165.3, 14.8, 6.9), -135.7 (ддд, 1F, J = 165.3, 14.8, 6.9) МСВР (ИЭР): Рассчитано для C₁₀H₇F₂O₂ (M + H): 197.0413. Найдено:197.0409.

Рассчитано для C₁₀H₆F₂O₂ (196.15): C, 61.23; H, 3.08. Найдено: C, 61.27; H, 3.15.

Общая процедура XXXVb. Синтез соединений 111а, b. К раствору n-BuLi (2.5М в гексане, 1 мл, 2.5 ммоль) при -30°С при перемешивании прибавляли ТГФ (1.8 мл) и *i*-Pr₂NH (0.35 мл, 2.5 ммоль). Смесь охлаждали до -80 °С и по каплям прибавляли раствор эфира 8а, b (1.78 ммоль) в ТГФ (1 мл). Далее температуре позволяли подняться до −50 °С в течение 15 минут, после чего смесь вновь охлаждали до -80 °С и по каплям прибавляли Me₃SiCl (3.21 ммоль, 411 мкл). Затем температуре позволяли подняться до 0 °С в течение 1 часа. Летучие компоненты упаривали в вакууме (ок. 7 мм. рт. ст.), к остатку последовательно прибавляли ацетонитрил (1.5 мл), Me₃SiCF₂Br (723 мг, 3.56 ммоль), и ГМФТА (620 мкл, 3.56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали гексаном (3 × 5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



Этил 2-бензил-3,3-дифтор-3-(триметилсилил)пропаноат (111а).

 Ph
 Этил 2-бензил-3,3-дифтор-3-(триметилсилил)пропаноат (111а).

 Ph
 F

 OEt
 Выход 384 мг (75%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ЕtOAc, 20/1.

 R = 0.21 (гексан/EtOAc, 20/1)

 R_f 0.21 (гексан/ЕtOAc, 20/1).

¹H *ЯМР* (300 *МГ*ц, CDCl₃), δ : -0.01 (c, 9H), 1.26 (т, 3H, *J* = 7.1), 4.06 (дд, 1H, *J* = 23.8, 12.4), 4.09–4.29 (м, 2Н), 7.28–7.40 (м, 3Н), 7.44–7.54 (м, 2Н).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –118.2 (дд, 1F, *J* = 322.1, 23.8), –110.9 (дд, 1F, *J* = 322.1, 12.4).



Этил 2-[дифтор(триметилсилил)метил]-4-фенилбутаноат (111b).

Выход 354 мг (66%). Бесцветное масло. R_f = 0.26 (гексан/ЕtOAc, 20:1).

¹H SMP (300 MFu, CDCl₃), δ : 0.25 (c, 9H), 1.10 (t, 3H, J = 7.1), 3.00–3.26 (m, 3H), 3.94–4.12 (m, 2H), 7.14–7.33 (M, 5H). ¹³C{¹H} SMP (75 MFu, CDCl₃), δ : -3.8 (T, J = 2.3), 14.0, 31.2 (T, J = 6.9), 55.4 (т, *J* = 20.6), 61.0, 126.7, 127.4 (дд, *J* = 265.0, 269.0) 128.6, 129.0, 138.5, 169.9 (дд, *J* = 10.9, 4.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -117.0 (дм, J = 323.2), -112.2 (дм, J = 323.2). Рассчитано для C₁₅H₂₂F₂O₂Si (300.42): C, 59.97; H, 7.38. Найдено: C, 59.97; H, 7.41.

Эксперимент к разделу 3.5.

Эксперимент к разделу 3.5.1. Присоединение CF₃B(OMe)₃-K⁺ ко кратным связям углерод-гетероатом

Бораты 112а, b, с получали согласно литературным методикам [921]. *N*-Тозилимины 61а-е синтезировали из альдегидов и TsNH₂ с использованием TiCl₄ и NEt₃ для дегидратации [1039]. Имины 61a-с [1040], 61d [1041], 61e [1039], 4f [1042] были ранее описаны. Иминиевую соль 115 получали из *N*-бензилиден-метиламина и метил трифлата согласно литературной процедуре [763].

Общая процедура XXXVI. Трифторметилирование альдегидов, кетонов и Nтоизилиминов. Альдегид (1 ммоль) или N-тозилимин (1 ммоль) прибавляли к раствору бората 112a (254 мг, 1.2 ммоль) в ДМФА (1.2 мл). Реакционный сосуд погружали в предварительно нагретую водяную баню и перемешивали реакцию при 50 °C (для альдегидов) или 70 °C (для тозилиминов) в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли водный раствор HCl (3 мл, 0.5M) и воду (7 мл), водную фазу экстрагировали Et₂O (3 × 5 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Характеристики полученных фторированных спиртов 113а-с, e, f [1043], 113i [1044], 113ас и 113h [84], 113g [63], 113ad [1045] и N-тозиламинов 114а-е [1046] идентичны имеющимся в литературе.

Метил 4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоат (113d).



Белый порошок. Т. пл. 43-44°С. R_f 0.22 (Гексан/ЕtOAc, 4:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 3.49 (д, 1H, *J* = 4.1), 3.92 (с, 3H), 5.10 (квд, 1H, *J* = 6.4, 4.1), 7.56 (д, 2H, *J* = 8.2), 8.04 (д, 2H, *J* = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР

(75 МГц, CDCl₃), δ: 52.3, 72.4 (д, *J* = 32.1), 124.1 (кв, *J* = 282.7), 127.5, 129.8, 131.04, 139.0 (кв, *J* = 1.1), 166.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -78.9 (д, 3F, *J* = 6.4).

 $C_{10}H_9F_3O_3$ (234.17): рассчитано С 51.29, Н 3.87; найдено: С 51.24, Н 3.75.

HN^{-Ts} CF₃ MeO₂C

Метил 4-(2,2,2-трифтор-1-{[(4-

метилфенил)сульфонил]амино}этил)-бензоат (114с).

Белый порошок Т. пл. 169–170°С. R_f 0.26 (Гексан/ЕtOAc, 3:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.34 (c, 3H), 3.92 (c, 3H), 5.00 (дкв, 1H, *J* = 9.6, 6.9), 6.34 (д, 1H, *J* = 9.6), 7.14 (д, 2H, *J* = 7.8), 7.30 (д, 2H, *J* = 7.8),

7.61 (д, 2H, J = 8.2), 7.90 (д, 2H, J = 8.2).¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.4, 52.3, 59.0 (кв, J = 32.1), 123.7 (кв, J = 281.6), 127.0, 128.0, 129.6, 130.0, 131.0, 136.6, 136.9, 144.1, 166.3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -74.5 (д, 3F, J = 6.9).

С₁₇Н₁₆F₃NO₄S (387.37): рассчитано С 52.71, Н 4.16, N 3.62; найдено: С 52.64, Н 4.17, N 3.51.

Рh **СF**₃ **Трифторметилирование иминиевой соли 115. 2,2,2-Трифтор-***N*,*N*-диметил-1фенилэтан-1-амин (116). Борат 112а (254 мг, 1.2 ммоль) прибавляли к раствору иминиевой соли 115 (283 мг, 1.0 ммоль) в ДМФА (1.2 мл). Реакционный сосуд погружали в предварительно нагретую водяную баню и перемешивали реакцию в течение 1 часа при 50 °C. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (0.5 мл), перемешивали смесь в течение минуты и разбавляли водой (7 мл). Водную фазу экстрагировали Et₂O (3 × 5 мл), объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле. Характеристики полученного соединения 116 идентичны имеющимся в литературе [1047].

Трифторвинилирование бензальдегида и N-бензилиденамина. Триметилборат (143 мкл, 1.26 ммоль) и трифторвинилтриметилсилан (222 мг, 1.44 ммоль) последовательно прибавляли к

суспензии безводного КF (70 мг, 1.2 ммоль) в ДМФА (1.2 мл) и перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной темепературе. Летучие компоненты удаляли при перемешивании в течение 10 минут в вакууме при 12 мм. рт. ст. Затем прибавляли бензальдегид или *N*-тозилимин (1 ммоль). Реакционный сосуд погружали в предварительно нагретую водяную баню и перемешивали реакцию в течение 1 часа при 50 °C (в случае альдегида) или 70 °C (в случае *N*-тозилимина). После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали согласно общей процедуре.

Для спектральной характеризации бората **112d** его генерировали в ДМФА-D₇ и перемешивали раствор в течение 10 минут в вакууме при 12 мм. рт. ст. ЯМР анализ показал содержание бората **112d** в количестве 80% вместе с неидентифицированными примесями.

Некоторые данные для [CF₂=CFB(OMe)₃]K (112d):

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМФА-d7), δ: 3.09 (с, 9Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМФА-d7), δ: –190.3 (ддкв, 1F, *J* = 108.1, 25.4, 19.1), –126.7 (дд, 1F, *J* = 108.1, 95.4), –104.6 (ддд, 1F, *J* = 95.4, 25.4, 6.4). ¹¹B ЯМР (96 МГц, ДМФА-d7), δ: 3.00 (д, *J* = 19.1).

Для аналогичной литиевой боратной соли, см [1048]

Ts NH F Ph F

4-Метил-*N***-(2,3,3-трифтор-1-фенилпроп-2-ен-1-ил)бензолсульфонамид (114ad).** Белый порошок. Т. пл. 74–75°С. R_f 0.39 (Гексан/ЕtOAc, 3:1). **F** ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 2.44 (с, 3H, CH₃), 5.33 (ддт, 1H, *J* = 27.2, 8.6, 2.1),

5.72 (д, 1H, J = 8.6), 7.22–7.37 (м, 7H), 7.76 (д, 2H, J = 8.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 21.5, 52.8 (дт, J = 20.2, 2.0), 126.3 (ддд, J = 239.0, 50.8, 16.1), 126.7, 127.1, 128.8, 129.0, 129.7, 135.2 (м), 137.1, 144.0, 152.7 (ддд, J = 291.9, 277.5, 43.8). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : – 186.2 (ддд, 1F, J = 114.4, 31.8, 27.2), –119.1 (дд, 1F, J = 114.4, 76.3), –103.0 (дд, 1F, J = 76.3, 31.8). C₁₆H₁₄F₃NO₂S (341.35): рассчитано C 56.30, H 4.13, N 4.10; найдено: C 56.23, H 4.22, N 4.03.

Эксперимент к разделу 3.5.2. Нуклеофильное фторалкилирование (бромметил)пинаколборана

(Дифтор(фенилтио)метил)триметилсилан [1049], (дифтор(фенилсульфонил)метил)триметилсилан, диэтил (дифтор(триметилсилил)метил)фосфонат [1050], 2-(бромметил)-4,4,5,5тетраметил-1,3,2-диоксаборолан [1051], этил дифтор(триметилсилил)ацетат [193] были получены согласно литературным методикам.

Получение боратной соли 118а. КF (145 мг, 2.5 ммоль) прибавляли к раствору борана **117** (550 мг, 2.5 ммоль) и трифторметилсилана (443 мкл, 3 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при комнатной температуре. Перемешивание прекрашали и анализировали аликвоту с помощью ЯМР-спектроскопии. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМФА), δ: –67.7 (уш). ¹¹В ЯМР (96 МГц, ДМФА), δ: 1.2 (уш).

Синтез боранов 119а, b. КF (291 мг, 5 ммоль) прибавляли к раствору борана 117 (1.10 г, 5 ммоль) и трифторметил или трифторэтилсилана (6 ммоль) в ДМФА (5 мл), полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре и затем нагревали на водяной бане (для 119а, 1.5 час при 70 °C; для 119b, 1 час при 50 °C). Смесь промывали

пентаном (2×12 мл). Дополнительное количество пентана (10 мл) прибавляли к слою ДМФА, двухфазную систему тщательно взбалтывали, прибавляли воду (5 мл) и ещё раз взбалтывали, после чего отделяли пентановый слой. Объединённый органический слой промывали водой (3×3 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали пентан при атмосферном давлении. Остаток очищали перегонкой в вакууме.

 F
 6

 F
 6

 F
 8

 F
 8

 F
 8

 F
 8

 F
 8

 F
 8

 F
 8

 CDCl₃), δ: 24.6, 84.3, 127.2 (кв, J = 274.1). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -58.1 (т, J = 13.0).

Рассчитано для C₈H₁₄BF₃O₂ (210.00) C, 45.75; H, 6.72. Найдено: C, 45.64; H, 6.65.



4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,3,2-диоксаборолан (**119b).** 840 мг, 80% выход. Т. кип. 62–68 °С (темп. бани)/9 мм. рт. ст. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.27 (с, 12Н), 1.69 (т, 2Н, *J* = 21.1). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 24.6, 84.4, 116.1 (ткв, *J* = 251.0, 38.6), 119.3 (квт, *J* =

285.0, 37.4). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –109.2 (т, 2F, *J* = 21.1), –87.2 (с, 3F). Рассчитано для С₉H₁₄BF₅O₂ (260.01): С, 41.57; Н, 5.43. Найдено: С, 41.47; Н, 5.45.



2-[2,2-Дифтор-2-(фенилтио)этил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**119с).** КF (291 мг, 5 ммоль) прибавляли к раствору борана **117** (1.10 г, 5 ммоль) и дифтор(фенилтио)метил)триметилсилана (1.39 г, 6 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при

комнатной температуре. При обработке смесь промывали пентаном (2×12 мл). Дополнительное количество пентана (10 мл) прибавляли к слою ДМФА, двухфазную систему взбалтывали, прибавляли воду (5 мл) и ещё раз взбалтывали, после чего отделяли пентановый слой. Объединённый органический слой промывали водой (3×3 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Для удаления избытка исходного силана сырой продукт растворяли в ДМФА (5 мл), обрабатывали МеОН (101 мкл, 2.5 ммоль) и NaOAc (82 мг, 1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 18 часов. Обработка с пентаном (как описано выше) позволила получить сырой продукт, который перегоняли в вакууме. 1.27 г, 85% выход. Т. кип. 115–120 °C (темп. бани)/1 мм. рт. ст..

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.31 (c, 12H), 1.92 (т, 2H, J = 17.5), 7.23–7.48 (м, 3H), 7.60–7.70 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 24.6, 84.0, 127.8 (т, J = 2.1), 128.9, 129.0 (т, J = 277.8) 129.5, 136.0. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -63.7 (т, J = 17.5).



2-[2,2-Дифтор-2-(фенилсульфонил)этил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2диоксаборолан (119d). КF (291 мг, 5 ммоль) прибавляли к раствору борана 117 (1.10 г, 5 ммоль) и

КF (291 мг, 5 ммоль) прибавляли к раствору борана **117** (1.10 г, 5 ммоль) и (дифтор(фенилсульфонил)метил)триметилсилана (1.58 г, 6 ммоль) в

ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь промывали гексаном (2×12 мл). Дополнительное количество гексана (10

мл) прибавляли к слою ДМФА, двухфазную систему взбалтывали, прибавляли воду (5 мл) и ещё раз взбалтывали, полсе чего отделяли гексановый слой. Объединённый органический слой промывали водой (3×3 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентировали при пониженном давлении. Сырой продукт кристаллизовали из метанола. 913 мг, 55% выход. Т. пл. 94–96 °C.

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 1.26 (c, 12H), 1.98 (T, 2H, J = 21.5), 7.54–7.62 (M, 2H), 7.72 (T, 1H, J = 7.3), 7.96 (д, 2H, J = 8.0). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 24.6, 84.4, 125.2 (T, J = 284.5), 129.2, 130.8, 132.4, 135.1. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -95.9 (T, J = 21.5).

Рассчитано для C₁₄H₁₉BF₂O₄S (332.17): C, 50.62; H, 5.77. Найдено: C, 50.60; H, 5.86.

Синтез боранов 119е, f. KF (291 мг, 5 ммоль) прибавляли к раствору борана 117 (1.10 г, 5 ммоль) и этил дифтор(триметилсилил)ацетата или диэтил(дифтор(триметилсилил)метил)фосфоната (6 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь промывали гексаном (2×12 мл). Дополнительное количество гексана (10 мл) прибавляли к слою ДМФА, двухфазную систему взбалтывали, прибавляли воду (5 мл) и ещё раз взбалтывали, после чего отделяли гексановый слой. Объединённый органический слой промывали водой (3×3 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, остаток перегоняли в вакууме.



Этил 2,2-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноат (119е). Т. кип. 109–111 °С/1.9 мм. рт. ст.

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃), δ: 1.26 (c, 12H), 1.36 (т, 3H, J = 7.2, Me), 1.80 (т, 2H, J = 18.4), 4.33 (кв, 2H, J = 7.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ:

13.9, 24.6, 62.5, 84.1, 116.5 (τ, *J* = 249.0), 164.3 (τ, *J* = 33.4). ¹⁹F ЯМР (282 ΜΓц, CDCl₃), δ: –95.9 (τ, *J* = 18.4).

Рассчитано для C₁₁H₁₉BF₂O₄ (264.07): C, 50.03; H, 7.25. Найдено: C, 50.25; H, 7.51.



Диэтил 1,1-дифтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2ил)этил-фосфонат (119f). Продукт содержит около 10% CHF₂PO(OEt)₂. Т. кип. 135–137 °C/1.5 мм. рт. ст.. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.25 (с, 12H), 1.33 (т, 6H, *J* = 7.0), 1.72 (тд, 2H, *J* = 23.7, 6.6), 4.23 (квд, 4H, *J* = 7.2,

7.2). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МΓц, CDCl₃), δ: 16.3 (д, J = 5.2), 24.6, 64.2 (д, J = 6.3), 83.9, 120.9 (тд, J = 258.8, 220.0). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -102.5 (дт, J = 112.8, 23.3). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ: 7.57 (т, J = 112.8).

МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₁₂H₂₅BF₂O₅P (М + Н): 329.1497. Найдено: 329.1499.

Эксперимент к разделу 3.5.3. Реакции СF₃-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями

Диазо(1-адамантил)метил кетон [1052], диазоацетофенон [1053], диазоацетон [1054], этил α-диазопропионат [1055] были получены согласно литературным методикам:

В(OMe)₂ Диметил фенилборонат (120а) [1056]. Раствор PhMgCl (1.9 М в ТГФ, 70 ммоль, 37 мл) постепенно при перемешивании прибавляли к раствору B(OMe)₃ (105 ммоль, 12 мл) в ТГФ (50 мл) при –80 °С, что приводило к образованию густой суспензии. Смеси давали отогреться до 0 °С в течение двух часов, после чего продолжали её перемешивание в течение ночи. Раствор H₂SO₄ (38.5 ммоль, 2.1 мл) в 4 мл МеОН прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании, после чего продолжали перемешивание в течение 15 минут, посли чего разбавляли 25 мл гексана. Выпавшие магниевые соли фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 6.3 г (60% выход) продукта. Т. кип. 65–70 °С/5 мм рт.ст.

Диметил 2-фенилборонат (120b). Раствор стирола (2.083 г, 20 ммоль) и ∠B(OMe)₂ Ph 🔨 триметилсилана (1.484 г, 20 ммоль) в гексане (6 мл) прибавляли к раствору ВВг₃ (5.010 г, 20 ммоль) в гексане (6 мл) при −80 °С. Смеси позволяли медленно отогреться до комнатной температуры в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и к остатку прибавляли воду (4 мл), что вызывало разогрев и бурное выделение газообразного HBr. После окончания разогрева летучие компоненты упаривали в вакууме и кристллизовали полученный белый осадок из минимального количества воды, в результате чего было получено 2.73 г (69% выход) чистой 2-фенилэтилбороновой кислоты. Далее МеОН (0.81 мл, 20 ммоль) прибавляли к суспензии 2-фенилбороновой кислоты (1.5 г, 10 ммоль) в пентане (6 мл) и перемешивали смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего прибавляли MgSO₄ и дополнительно перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли, к водной фазе прибавляли MeOH (0.81 мл, 20 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 минут при комнатной температуре. Далее прибавляли MgSO4, дополнительно перемешивали в течение 10 минут и отделяли органическую фазу. Объединённый органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 1.19 г (67% выход) диметил 2-фенилбороната в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 150-155 °C (температура бани)/4 мм. рт. ст.. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.19 (т. 2H, *J* = 8.2), 2.78 (т. 2H, *J* = 8.2), 3.60 (с, 6H), 7.19–7.37 (м, 5H). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) & 15.5 (уш), 30.2, 51.4, 125.6, 125.6, 128.0, 128.4, 145.2. ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 31.54 (уш). МСВР (ИЭР) Рассчитано для С₁₀Н₁₅ВNaO₂ (М+Na) 201.1059. Найдено 201.1070.

Рh $B(OMe)_2$ Диметил бензилборонат (120с): Свежеприготовленный раствор BnMgCl [приготовленный из BnCl (70 мл, 8.1 мл) и Mg (77 ммоль, 1.87 г)] в Et₂O (50 мл) порционно прибавляли к раствору B(OMe)₃ (105 ммоль, 12 мл) в TГФ (50 мл) при охлаждении до −80 °C. Температуре позволяли медленно подняться до 0 °C в течение 2 часов, после чего смесь перемешивали в течение ночи. Далее прибавляли раствор H₂SO₄ (38.5 ммоль, 2.1 мл) в MeOH (4 мл), и интенсивно перемешивали смесь в течение 15 минут, после чего разбавляли гексаном (25 мл). Осадок магниевых солей фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток переоняли в вакууме, в результате чего было получено 6.9 г (60% выход) соединения **120c**. Т. пл. 85–95°C/5 мм. рт. ст.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.39 (c, 2H), 3.65 (c, 6H), 7.15–7.38 (м, 5H). ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 30.7 (уш). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 22.0 (уш), 51.5, 124.6, 128.2, 129.0, 139.2. МСВР (ИЭР) Рассчитано для С₉Н₁₃ВNaO₂ (M+Na) 187.0902. Найдено 187.0909. В(ОМе)₂ Диметил циклогексилборонат (120d) [1057]. К раствору ВВг₃ (5.01 г, 20 ммоль) в гексане (6 мл) прибавляли ВН₃·SMe₂ (57 мг, 0.6 ммоль) и смесь охлаждали до -80 °C. Затем прибавляли раствор циклогексена (2.025 г, 20

ммоль) и триметилсилана (1.484 г, 20 ммоль) в гексане (6 мл). Температуре позволяли подняться до 0 °С в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток охлаждали до –20°С и обрабатывали МеОН (4 мл). Смесь экстрагировали пентаном (3×5 мл), объединённый органический экстракт концентировали при пониженном давлении и полученную жёлтую жидкость перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 2.55 г (77% выход) диметил циклогексилбороната. Т. кип. 129–135 °С (температура бани)/20 мм. рт. ст..

Диметил 1-нафтилборонат (120f): *n*-BuLi (2.5 M в гексане, 6.0 мл, 15 В(OMe)₂ ммоль) по каплям прибавляли к раствору нафтилбромида (3.105 г, 15 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -85 °C. Смесь перемешивали в течение 50 минут при

температуре от -70 до -60 °C, далее охлаждали до -85 °C и прибавляли B(OMe)₃ (4.10 г, 33 ммоль). Температуре позволяли подняться до комнатной в течение 3 часов и смесь пермешивали в течение ночи. Далее прибавляли TMSC1 (2.108 г, 16.5 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После этого прибавляли гексан (20 мл) и фильтровали образовавшийся белый осадок. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 2.07 г (69% выход) бороната **120f** в виде бесцветной жидкости. Т. пл. 98–103 °C (температура бани)/0.3 мм. рт. ст.

¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ 3.77 (c, 6H), 7.46–7.66 и 7.83–7.97 (м, 7H). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 52.9, 125.8, 126.0, 130.1, 126.2, 128.3, 128.7, 129.1, 130.3, 133.3, 135.2. ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 30.6 (уш).

МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₁₂H₁₃BNaO₂ (М+Na) 223.0903. Найдено 223.0912.

В(ОМе)² Диметил 1-фенилвинилборонат (120і). В двугорлую 100 мл круглодонную колбу, снабжённую холодильником и магнитным якорем, помещали магниевую стружку (583 мг, 24 ммоль), после чего прибавляли ТГФ (5 мл) и несколько капель α -бромстирола. Для активации поверхности магния прибавляли один кристалл иода. В результате перемешивания в течение 5 минут смесь становилась тёплой, после чего прибавляли ТГФ (40 мл) и покапельно α -бромстирол (2.596 мл, 20 ммоль). Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, перемешивали дополнительно в течение 1 часа при комнатной температуре и охлаждали до -78 °C. По каплям прибавляли раствор B(OMe)₃ (3.406 мл, 30 ммоль) в ТГФ (20 мл), смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа, охлаждение снимали и дополнительно перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Далее прибавляли раствор концентрированной серной кислоты (0.587 мл, 11 ммоль) в МеОН (5 мл). Смесь разбавляли гексаном (20 мл), осадок фильтровали, фильтрат концетрировали при пониженном давлении и перегоняли в вакууме, в результате чего было

получено 1.9 г (45% выход) соединения **120і** в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 62–67 °С (температура бани)/1.8 мм. рт. ст.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.63 (c, 6H); 5.55 (c, 1H); 6.02 (c, 1H), 7.24–7.43 (м, 5H). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 52.5, 123.2, 126.5, 127.4, 128.7, 141.2. ¹¹В (96 МГц, CDCl₃) δ 31.55 (уш). МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₁₀H₁₄BO₂ (M+H) 177.1083. Найдено 177.1087.

Рh — В(OMe)₂ Диметил фенилэтинилборонат (120j). Раствор *n*-BuLi (2.5M в гексане, 30 ммоль, 12 мл) прибавляли к раствору фенилацетилена (3.29 мл, 30 ммоль) при перемешивании в ТГФ (25 мл) при –50 °С. Полученной суспензии позволяли отогреться до –30 °С и затем вновь охлаждали до –60 °С. Далее прибавляли триметилборат (45 ммоль, 5.1 мл) и полученному раствору позволяли отогреться до 0 °С в течение 1 часа. К полученной смеси прибавляли Ме₃SiCl (36 ммоль, 4.6 мл), выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли гексаном (25 мл) и фильтровали осадок LiCl. Фильтрат концетрировали при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 4.02 г (75% выход) соединения **120j**. Т. кип. 66–68 °C/0.62 мм. рт. ст. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3.71 (с, 6H), 7.25–7.35 (м, 3H), 7.42–7.52 (м, 2H). ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 22.5 (уш). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 52.7, 96.1, 122.4, 128.1, 128.9, 132.3. МСВР (ИЭР) Рассчитано для $C_{10}H_{11}BNaO_2$ (M+Na) 197.0746. Найдено 197.0765.

Вг В(ОМе)₂ Диметил 3-бромпропилборонат (120k). Получали из алллилбромида гидроборированием согласно процедуре сходной для диметил циклогексилбороната. Выход 2.0 г (52%). Т. кип. 82–84 °C/20 мм.рт.ст.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.9 (т, 2H, J = 7.54), 1.9 (дт, 2H, J = 7.5, J = 6.8), 3.4 (т, 2H, J = 6.8), 3.5 (с, 6H). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 11.9 (уш), 27.5, 36.9, 51.3. ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 31.2 (уш). МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₅H₁₂B₇₉BrNaO₂ (M+Na) 217.0007. Найдено 217.0017. Рассчитано для C₅H₁₂B₈₁BrNaO₂ (M+Na) 218.9986. Найдено 218.9995.

 $CI \longrightarrow B(OMe)_2$ Диметил 3-хлорпропилборонат (1201). ВН₃·SMe₂ (1.9 мл, 20 ммоль) медленно прибавляли к раствору α-пинена (6.3 мл, 40 ммоль) в ТГФ (16 мл) при охлаждении с помощью бани вода/лёд. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, при этом бане позволяли постепенно отогреться до комнатной температуры. Далее смесь охлаждали до 0 °С, прибавляли аллилхлорид (1.9 мл, 22 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при 0 °С. После прибавляли ацетальдегид (4.8 мл 80 ммоль) при 0 °С, полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С. После прибавляли ацетальдегид (4.8 мл 80 ммоль) при 0 °С, полученную смесь перемешивали в течение в ночи, позволяя отгореться до комнатной температуры. Полученный раствор перемещали в колбу, наполненную водой (12 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Водный слой экстрагировали эфиром (4 ×7 мл), объединённый органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворители осторожно упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме масляного насоса (~0.5 мм. рт. ст.) в течение 2 часов при комнатной температуре для удаления α -пинена. Далее последовательно прибавляли HC(OMe)₃ (6.3 мл, 54 ммоль) и несколько капель трифторуксусной кислоты. Смесь интенсивно перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, летучие компоненты упаривали при

пониженном давлении и остаток перегоняли в вакууме, в результате чего было получено 1.05 г (35%) соединения **120I** в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 70 °C/25 мм. рт. ст. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.85 (т, 2H, *J* = 7.4), 1.79 (тт, 2H, *J* = 7.4, 7.1), 3.41–3.51 (м, 8H). ¹¹В ЯМР (97 МГц, CDCl₃) δ 31.4 (уш). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 10.1 (уш), 27.3, 47.5, 51.3. МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₅H₁₂B³⁵ClNaO₂ (M+Na) 173.0512. Найдено 173.0511.

Этерификация бороновых кислот ортоформиатом. Трифторуксусную кислоту (10 мкл) прибавляли к смеси бороновой кислоты (1.0 ммоль) и триметилортоформиата (273 мкл, 2.5 ммоль) и полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Летучие компоненты упаривали в вакууме, в результате чего были получены фактически чистые метил бороновые эфиры, которые могут быть использованы в реакциях трифторметилирования и реакциях с ЭДА.

Вг Диметил (Z)-2-бром-2-фенилборонат (120h). Генерировали *in situ* с использованием триметилортоформиата и (Z)-2-бром-2-фенилвинилбороновой кислоты, которая была получена из фенилацетилена и трибромида бора согласно литературной процедуре [1058].

Диметил 5-ацетилтиофен-2-илборонат (120g). К смеси 5-ацетилтиофен-В(OMe)₂ 2-илбороновой кислоты (3.01 г, 18 ммоль) и триметил ортоформиата (4.25 мл, 39 ммоль) прибавляли несколько капель трифторуксусной кислоты.

После перемешивания в течение 15 минут смесь становилась гомогенной и летучие компоненты упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси петролейный эфир/толуол = 1/1, в результате чего было получено 3.10 г (88% выход) диметильного соединения **120g** в виде фиолетовых кристаллов. Т. пл. 57–59 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.55 (c, 3H), 3.81 (c, 6H), 7.55 (д, 1H, J = 3.7), 7.72 (д, 1H, J = 3.7). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 27.4, 52.7, 132.6, 136.6, 148.6, 190.9. ¹¹B ЯМР (96 МГц, CDCl₃) δ 25.9 (уш).

МСВР (ИЭР) Рассчитано для С₈Н₁₁ВNaO₃S (М+Na) 221.0416. Найдено 221.0422.

Диметокси(фенил)(тритформетил)борат калия (121a). Получали OMe Ph-B-OMe прибавлением фторида калия (0.581 г, 10.0 ммоль) и Me₃SiCF₃ (1.84 мл, 12.5 ČF_{3 K}+ ммоль) к раствору диметил фенилбороната (1.5 г, 10.0 ммоль) в 1,2диметоксиэтане (7 мл). Смесь перемешивали ночь при комнатной температуре и упаривали растворитель в вакууме, в результате чего было получено 2.50 г (97%) соединения 121а. Т. пл. 123–124 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ 3.14 (с, 6Н, (ОСН₃)₂), 7.04–7.27 (м, 3Н), 7.42 – 7.56 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 MΓц, CDCl₃) δ -0.3, 0.0, 0.3, 0.5, 0.8, 49.0, 117.4, 125.0, 126.4, 133.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃CN) δ –67.5 (д, J = 25.4). ¹¹В ЯМР (97 МГц, CD₃CN) δ –0.7 (кв, J = 20.3). Рассчитано для C₉H₁₁BF₃KO₂ (258.09): C, 41.88; H, 4.30. Найдено: 41.79; H, 4.4.21. Кристаллы для РСА были получены методом медленной диффузии CH₂Cl₂ в раствор **121а** в ТГФ.

Боран 122а. Ме₃SiCl (1 экв.) прибавляли к раствору бората 121а в CD₃CN при 0 °C, в результате чего был получен комплекс 122а·CD₃CN вместе с MeOSiMe₃ и °C₃ КСІ в виде осадка. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ 0.10 (с, 9H), 3.34 (с, 3H), 3.38 (с, 3H), 7.22–7.33 (м. 3H). 7.46–7.57 (д. 2H). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ –1.0; 50.3, 52.1, 128.3; 128.4, 133.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃CN): -72.9. ¹¹В ЯМР (97 МГц, CD₃CN): 4.1 (уш с).

Общая процедура XXXVII. Трифторметилирование боронатов и последующая реакция с этил диазоацетатом. КГ (58.1 мг, 1.0 ммоль) и Me₃SiCF₃ (148 мкл, 1.25 ммоль) прибавляли к раствору бороната (1.0 ммоль) в 1.2-диметоксизтане (1.5 мл) и перемешивали смесь ночь при комнатной температуре. После этого реакционную массу охлаждали до -20 °C прибавляли ТМSCI (128 мкл, 1.0 ммоль) и позволяли температуре подняться до −10 °С в течение 20 минут. Далее смесь вновь охлаждали до -20 °C, прибавляли MeOH (45 мкл, 1.1 ммоль) и ЭДА (116 мкл, 1.1 ммоль) и позволяли температуре отогреться до 0 °С в течение 1 часа. Охлаждающую баню удаляли и перемешивали смесь дополнительно 1 час при комнатной температуре. При обработке прибавляли воду (5 мл) при перемешивании и экстрагировали органическую фазу гексаном (3×3 мл). Объединённый органический слой фильтровали через Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XXXVIII. Реакция бората 121а с диазосоединениями 125. TMSCI (140 мкл, 1.1 ммоль) или TMSOTf (200 мкл, 1.1 ммоль) прибавляли к раствору бората (284 мг, 1.1 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1.5 мл) при -20 °C и температуре позволяли подняться до -10 °C в течение 20 минут. Полученную смесь вновь охлаждали до -20 °C и прибавляли диазосоединение 125 (1 ммоль) и МеОН (49 мкл, 1.2 ммоль) (в случае этил диазопропионата (125d) реакцию проводили без MeOH) и температуре позволяли подняться до 0 °C в течение 1 часа. Охлаждение снимали и смсь перемешивали при комнатной температуре в течение времени, указанного в 86 (стр. 251). Обработку проводили идентично процедуре **XXXVII** с этил диазоацетатом.



Ph^{CO₂Et}

Этил 4-фенилбутаноат (123b). Выход 152 мг, 79%. Rf 0.40 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1060]. Этил 3-фенилпропаноат (123с). Выход 125 мг, 70%. Rf 0.17 (гексан/EtOAc, 20:1), ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1061]. Этил циклогексилацетат (123d). Выход 136 мг, 80%. Rf 0.19 (гексан/EtOAc, 20:1), ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1062]. Этил (4-иодфенил)ацетат (123е). Выход 246 мг, 85%. Rf 0.20 (гексан/EtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1063].

Этил фенилацетат (123а). Выход 152 мг, 93%. Rf 0.39 (гексан/EtOAc, 10:1).

Этил 1-нафтилацетат (123f). Выход 178 мг, 83%. Rf 0.29 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1064]



Этил (5-ацетилтиофен-2-ил)ацетат (123g). 134 мг, 63% выход. R_f 0.13 (гексан/ЕtOAc, 5:1).

CO₂Et ¹H SMP (300 MΓμ, CDCl₃) δ 1.26 (τ, 3H, J = 7.1 Hz,), 2.50 (c, 3H), 3.82 (c, 2H), 4.18 (κв, 2H, J = 7.1), 6.97 (д, 1H, J = 2.43), 7.54 (д, 1H, J = 2.43). ¹³C{¹H} SMP (75 MΓμ, CDCl₃) δ 14.1, 26.5, 36.0, 61.4, 128.0, 132.4, 143.8, 144.4, 169.3, 190.3.

Рассчитано для C₁₀H₁₂O₃S (212.27): C, 56.58; H, 5.70. Найдено: C, 56.50; H, 5.76.

Вг СО₂Еt Этил (3Z)-4-бром-4-фенилбут-3-еноат (123h). 202 мг, 75% выход. R_f 0.18 (гексан/ЕtOAc, 25:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.3 (т, 3H, J =7.6), 3.4 (д, 2H, J =6.1), 4.2 (кв, 2H, J =7.6), 6.5 (т, 1H, J = 6.1), 7.3–7.5 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 14.3, 38.1, 61.1, 123.5, 127.7, 128.4, 128.8, 139.4, 170.7.

Рассчитано для C₁₂H₁₃BrO₂ (269.13): C, 53.55; H, 4.87. Найдено: C, 53.49; H, 5.09.

Реакция бороната 120i с ЭДА. После хроматографии сырого материала в системе гексан/EtOAc, 10:1, были получены продукты 123i (137 мг, 72% выход) и 123ii (22 мг, 12% выход).

Этил 3-фенилбут-3-еноат (123і-α). R_f 0.40 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1065].

Этил (2Е)-3-фенилбут-2-еноат (123і-*γ***).** R_f 0.27 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1066].



CO₂Et

СО₂Еt Этил 4-фенилбут-3-иноат (123j). 137 мг, 73% выход. R_f 0.26 (гексан/ЕtOAc, 20:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1067].



со₂Et Этил 5-метоксипентаноат (123k). Реакцию проводили с 1.93 ммоль соединения 120k. Согласно данным ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен), сырой материал содержал продукт 123k с

выходом 9%. Колоночная хроматография позволила выделить 10 мг фракции, содержащей **123k**. R_f 0.25 (гексан/EtOAc, 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.2 (т, 3H, *J*=7.31), 1.5 (тт, 2H, *J*=6.51, *J*=7.31), 2.3 (т, 2H, *J*=7.31), 3.3 (с, 3H), 3.4 (т, 2H, *J*=6.51), 4.1 (кв, 2H, *J*=7.31). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 14.3, 21.8, 29.1, 34.1, 58.6, 60.3, 72.3, 173.6.

МСВР (ИЭР) Рассчитано для C₈H₁₇O₃ (М+Н) 161.1177. Найдено 161.1172.

СО₂Еt Этил 5-хлорпентаноат (1231) [1068]. Реакцию проводили с 2.6 ммоль соединения 11. Согласно данным ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен), сырой материал содержал продукт 1231 с выходом 43%. Колоночная хроматография позволила выделить 150 мг фракции, содержащей 1231 (35% выход). R_f 0.29 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.23 (т, 3H, *J* = 7.1), 1.77 (м, 4H, *J* = 6.1, 6.2), 2.29 (т, 2h, *J* = 6.1), 3.50 (т, 2H, *J* = 6.2), 4.09 (кв, 2H, *J* = 7.1). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 14.4, 22.4, 32.0, 33.5, 44.3, 60.4, 172.9.



1-(1-Адамантил)-2-фенилэтанон (126а) [1069]. В результате эксперимента с TMSOTf было получено 178 мг, 70% выход. R_f 0.45 (гексан/ЕtOAc, 10:1). Т. пл. 69–71 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.71–2.06 (м, 15H), 3.76 (c, 2H), 7.14–7.32 (м, 5h). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 28.0, 36.4, 38.3, 42.8, 47.0, 126.6, 128.4, 129.7, 135.0, 212.4.



 1-(1-Адамантил)-2-хлорэтанон (126а-Cl). Аутентичный образец получали
 CI реакцией соединения 125а с TMSCl/MeOH. TMSCl (218 мкл, 1.7 ммоль) и MeOH (69 мкл, 1.7 ммоль) прибавялили к раствору диазо кетона (232 мг, 1.14

ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1.5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали ночь и проводили водную обработку. После колоночной хроматографии (гексан/EtOAc, 10:1) было получено 205 мг, 85% выход. R_f 0.44 (гексан/EtOAc, 10:1). Т. пл. 98–100 °C. ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1070].



1,2-Дифенилэтанон (126b). 163 мг, 85% выход. R_f 0.33 (гексан/EtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1071].

1-Фенилацетон (126с). В результате эксперимента с TMSCl было получено 87 мг, 65% выход. R_f 0.40 (гексан/ЕtOAc, 10:1). ЯМР спектры идентичны ранее описанным в литературе [1072].



Этил 2-фенилпропионат (126d). Продукт содержит ~15% метил 2фенилпропионата, который нельзя отделить колоночной хроматографией. 124 мг (60% выход 126d, и 10% выход метил 2-фенилпропионата). R_f 0.35 (гексан/EtOAc, 10:1). ЯМР спекты 126d идентичны ранее описанным в литературе [1073].

Эксперимент к разделу 3.5.4. Сочетание СF₃-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями и иминами

Имины **127** получали из альдегидов и *n*-анизидина азеотропной отгонкой воды в толуоле с последующей перекристаллизацией из метанола.

Общая процедура XXXIX. Реакция боратной соли 121а с этил диазоацетатом и иминами 127. Ме₃SiCl (84 мкл, 0.67 ммоль) и PhNMe₂ (84 мкл, 0.67 ммоль) прибавляли к раствору соли 121а (172 мг, 0.67 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1.5 мл) при -20 °C и смесь перемешивали при -20 °C в течение 10 минут, а затем при 0 °C в течение 10 минут. Далее реакционную массу охлаждали до -40 °C, после чего прибавляли этил диазоацетат (63 мкл, 0.6 ммоль) и имин 127 (0.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -40 °C, затем позволяли отогреться до комнатной температуры в течение 1.5 часов. При обработке прибавляли воду H₂O (5 мл) и экстрагировали органическую фазу гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.

Общая процедура XL. Реакция эфиров 120 с этил диазоацетатом и иминами 127. КF (19 мг, 0.67 ммоль) и Me₃SiCF₃ (89 мкл, 0.75 ммоль) прибавляли к раствору диметил бороната

(0.67 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1.5 мл) и смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Реакционную массу охлаждали до -20 °C, после чего прибавляли Me₃SiCl (84 мкл, 0.67 ммоль) и PhNMe₂ (84 мкл, 0.67 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -20 °C в течение 10 минут и затем при 0 °C в течение 10 минут, далее вновь охлаждали до -40 °C. К смеси прибавляли этил диазоацетат (63 мкл, 0.6 ммоль) и имин **127** (0.5 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при -40 °C, после чего позволяли отогреться до комнатной температуры в течение 1.5 часов. При обработке прибавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали водную фазу гексаном (3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле.



(2*R**,3*S**)-Этил 3-(4-фторфенил)-3-(4-метоксифениламино)-2фенилпропаноат (128а). Выход 159 мг (81%). Белый порошок, т.р. 102–104°С. R_f = 0.11 (гексан:EtOAc = 12:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.02 (т, 3H, J = 7.1), 3.67 (c, 3H), 3.83 (д, 1H, J = 10.2), 3.86–4.02 (м, 2H), 4.88 (дд, 1H, J = 10.2; 3.2), 6.35 (д, 2H, J = 8.3), 6.62 (д, 2H, J = 8.3), 7.03 (т, 2H, J = 8.5), 7.38–7.49 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 13.9, 55.7, 60.3, 60.9, 61.0, 114.6, 115.4 (д, J = 22.0), 115.7, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2 (д, J = 8.1), 135.2 (м), 137.5 (м), 141.2, 152.8, 162.2 (д, J = 245.4), 171.4.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –115.7.

Рассчитано для C₂₄H₂₄FNO₃ (393.45): C, 73.26; H, 6.15; N, 3.56. Найдено: C, 73.12; H, 6.10; N, 3.60.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-(4-метоксифениламино)-2,3-дифенилпропаноат (128b). Процедура XXXIX. Выход 141 мг (75%). Белый порошок, m.p. 130–132 °C. R_f = 0.19 (гексан:EtOAc = 10:1)

Выход 141 мг (75%). Белый порошок, т.р. 130–132 °С. R_f = 0.19 (гексан: EtOAc = 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.02 (т, 3H, J = 7.1), 3.67 (c, 3H), 3.73 (уш c, 1H, $\Delta v_{1/2}$ = 16.2), 3.82– 4.07 (м, 3H), 4.94 (д, 1H, J = 10.1), 6.40 (д, 2H, J = 8.6), 6.64 (д, 2H, J = 8.6), 7.27–7.43 (м, 6H), 7.54 (д, 4H, J = 7.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 13.9, 55.7, 60.3, 60.9, 61.6, 114.6, 115.6, 127.6, 127.7, 128.3, 128.6, 128.9, 129.0, 135.5, 141.5, 141.9, 152.6, 171.6.

Рассчитано для C₂₄H₂₅NO₃ (375.46): C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73. Найдено: C, 76.98; H, 6.75; N, 3.84.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-(4-метоксифениламино)-3-(4-нитрофенил)-2фенилпропаноат (128с). Процедура XXXIX. Выход 143 мг (68%). Жёлтое масло. R_f = 0.07: (гексан:EtOAc = 10:1).

¹H ЯМР (300 МΓц, CDCl₃) δ: 1.03 (τ, 3H, J = 7.1), 3.66 (c, 3H), 3.79 (уш c, 1H, $\Delta v_{1/2}$ = 7.6), 3.88 (д,

1H, J = 9.8), 3.91–4.02 (M, 2H), 5.02 (μ , 1H, J = 9.8), 6.33 (μ , 2H, J = 8.7), 6.63 (μ , 2H, J = 8.7), 7.35–7.51 (M, 5H), 7.71 (μ , 2H, J = 8.4), 8.2 (μ , 2H, J = 8.4). ¹³C{¹H} *SMP* (75 MF μ , CDCl₃) δ : 13.7, 55.6, 59.5, 60.9, 61.3, 114.7, 115.8, 123.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 134.5, 140.5, 147.8, 149.8, 153.0, 171.1.

Рассчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ (420.46): C, 68.56; H, 5.75; N, 6.66. Найдено: C, 68.48; H, 5.77; N, 6.64.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-(4-метоксифенил)-3-(4-метоксифениламино)-2фенилпропаноат (128d). Процедура XXXIX. Выход 150 мг (74%). Белый порошок, m.p. 125–127 °C. *R_f* = 0.22 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.03 (т, 3H, J = 7.1), 3.67 (c, 3H), 3.81 (c, 3H), 3.87 (д, 1H, J = 9.7), 3.88–4.01 (м, 2H), 4.86 (д, 1H, J = 9.7), 6.38 (д, 2H, J = 8.7), 6.63 (д, 2H, J = 8.7), 6.89 (д, 2H, J = 8.7), 7.32–7.55 (м, 7H) ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 14.0, 55.3, 55.7, 60.4, 60.8, 61.0, 114.0, 114.6, 115.7, 128.2, 128.7, 128.9, 129.0, 133.7, 135.6, 141.5, 152.3, 159.1, 171.6.

Рассчитано для C₂₅H₂₇NO₄ (405.49): C, 74.05; H, 6.71; N, 3.45. Найдено: C, 74.09; H, 6.74; N, 3.57.



Этил 3-(4-метоксифениламино)-2,5-дифенилпент-4-еноат (128е). Процедура XXXIX. Выход 169 мг (84%). Смесь диастереомеров 58 : 42. Белый порошок, m.p. 88–90°С. R_f = 0.13 (гексан: EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный диастереомер 1.24 (т, 3H, J = 7.0), 3.75 (с, 3H), 3.47 (уш с, 1H, $\Delta v_{1/2} = 7.6$ Hz), 3.85 (д, 1H, J = 4.3), 4.63 (дд, 1H, J = 7.3; 6.6), 5.99 (дд, 1H, J = 15.7; 6.6), 6.44 (д, 1H, J = 15.7). Минорный диастереомер: ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.19 (т, 3H, J = 7.1), 3.72 (с, 3H), 3.83 (д, 1H, J = 2.9), 4.46 (дд, 1H, J = 7.3; 6.6), 6.26 (дд, 1H, J = 15.7; 6.6). Для обоих диастереомеров: 4.06–4.28 (м, 4H), 6.52–6.79 (м, 9H), 7.16–7.45 (м, 10H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: (для обоих изомеров) 14.1, 14.2, 22.6, 22.7, 31.6, 55.7, 57.6, 59.7, 61.0, 114.7, 115.9, 126.4, 126.5, 127.6, 128.0, 128.5, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 132.5, 135.6, 136.9, 171.8. Рассчитано для C₂₆H₂₇NO₃ (401.50): C, 77.78; H, 6.78; N, 3.49. Найдено: C, 77.92; H, 6.73; N, 3.57.



Этил 3-(4-метоксифениламино)-4-метил-2фенилпентаноат (128f). Процедура XXXIX. Выход 128 мг (75%). Смесь диастереомеров 85 : 15. R_f = 0.10 (гексан:EtOAc = 15:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный изомер: 0.98 (д, 3H, *J* = 6.7), 1.05 (д, 3H, *J* = 6.7), 1.23 (т, 3H, *J* = 7.0), 1.87 (уш с, 1H, Δν_{1/2}=37.8 Hz), 4.06–4.20 (м, 3H), 6.61 (д, 2H, *J* = 7.96). Минорный изомер: 3.84–4.05 (м, 2H), 6.75 (д, 2H, *J* = 8.4). Для обоих диастереомеров: 3.57–3.83 (м, 4H), 7.14–7.44 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный изомер: 14.1, 22.6, 55.7, 60.8, 114.7 (уш), 115.9, 127.3, 128.2, 128.6, 128.7, 129.2, 136.3.

Рассчитано для C₂₁H₂₇NO₃ (341.44): C, 73.87; H, 7.97; N, 4.10. Найдено: C, 73.75; H, 7.92; N, 4.13.



Этил **3-(4-метоксифениламино)-2-фенил-3-**(тиофен-2-ил)пропаноат (128g). Процедура XXXIX. Выход 166 мг (87%). Смесь диастереомеров 81 : 19. Бесцветное масло. R_f = 0.10 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : Мажорный изомер: 1.11 (т, 3H, *J* = 7.2), 3.97 (д, 1H, *J* = 10.5), 4.04 (м, 2H), 5.21 (д, 1H, *J* = 10.5), 6.45 (д, 2H, *J* = 9.1), 6.65 (д, 2H, *J* = 9.1), 6.95 (т, 1H, *J* = 3.9), 7.07 (д, 1H, *J* = 3.9), 7.22 (д, 1H, *J* = 3.9), 7.25–7.50 (м, 5H). Минорный изомер: 1.23 (т, 3H, *J* = 7.3,), 3.68 (c, 3H), 3.72 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : Мажорный изомер 13.9, 55.3, 55.6, 57.7, 61.3, 62.2, 114.5, 114.6, 115.3, 115.5, 115.9, 122.2, 126.3, 126.7, 127.5, 129.0, 129.1, 103.5, 130.6, 137.0, 140.8, 152.9, 156.8, 171.4.

Рассчитано для C₂₂H₂₃NO₃S (381.49): C, 69.26; H, 6.08; N, 3.67. Найдено: C, 69.25; H, 5.88; N, 3.48, S, 8.31.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-(фуран-2-ил)-3-(4-метоксифениламино)-2фенилпропаноат (128h). Процедура XXXIX. Выход 146 мг (80%). Бесцветное масло. *R_f* = 0.09 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1.16 (т, 3H, J = 6.9), 3.71 (c, 3H), 4.01–4.16 (м, 2H), 4.18 (д, 1H, J = 9.6), 5.11 (д, 1H, J = 9.6), 6.26 (д, 1H, J = 3.3), 6.31 (дд, 1H, J = 3.3; 2.1), 6.52 (д, 2H, J = 8.8), 6.70 (д, 2H, J = 8.8), 7.30–7.46 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 14.0, 55.6, 55.8, 56.8, 61.0, 107.7, 110.3, 114.6, 116.0, 128.0, 128.8, 128.9, 135.2, 141.0, 141.8, 152.9, 154.2, 171.5.

Рассчитано для C₂₂H₂₃NO₄ (365.42): C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Найдено: C, 72.28; H, 6.38; N, 3.70.



Этил 3-(4-метоксифениламино)-2-(нафтален-1-ил)-3фенилпропаноат (128і). Процедура XL. Выход 134 мг (63%). Смесь диастереомеров 87 : 13. Бесцветное масло. R_f = 0.15 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный диастереомер: 0.97 (т, 3H, *J* = 7.1), 3.64 (с, 3H), 3.82– 3.98 (м, 2H), 4.76 (д, 1H, *J* = 10.2), 5.06 (д, 1H, *J* = 10.2), 6.24 (д, 2H, *J* = 8.6), 6.53 (д, 2H, *J* = 8.6), 8.26 (д, 2H, *J* = 8.1). Минорный диастереомер: 1.15 (т, 3H, *J* = 7.1), 3.66 (с, 3H), 4.07–4.18 (м, 2H), 4.86 (д, 1H, *J* = 6.7), 5.01 (д, 1H, *J* = 6.7), 6.46 (д, 2H, *J* = 8.6), 6.60 (д, 2H, *J* = 8.6), 8.10 (д, 2H, *J* = 8.4). Для обоих диастереомеров: 7.08–7.94 (м, 9H).

¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 14.0, 55.8, 61.0, 61.6, 114.7, 115.6, 122.4, 123.1, 126.0, 126.2, 126.9, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.3, 131.5, 132.7, 134.3, 141.5, 142.1, 152.7, 171.7. Calcd forC₂₈H₂₇NO₃ (425.20): C, 79.03; H, 6.40; N, 3.29. Найдено: C, 78.98; H, 6.32; N, 3.21.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-(4-фторфенил)-3-(4-метоксифениламино)-2-(нафтален-1-ил)пропаноат (128j). Процедура XL. Выход 166 мг (75%). Белый порошок, т. пл. 91–93°С *R_f* = 0.09 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 1.01 (т, 3H, *J* = 7.1), 3.69 (с, 3H), 3.85–4.02 (м, 2H), 4.84 (д, 1H, *J* = 9.8), 5.17 (д, 1H, *J* = 9.8), 6.34 (д, 2H, *J* = 8.6), 6.64 (д, 2H, *J* = 8.6), 7.10 (т, 2H, *J* = 8.3), 7.51–7.69 (м, 5H), 7.83–7.98 (м, 3H) 8.32 (д, 1H, *J* = 8.3). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ : 13.6, 54.2, 55.3, 60.5, 60.7, 114.3, 115.0, 115.3, 122.6, 125.6, 126.5, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2, 130.9, 132.2, 133.8, 137.3, 137.4, 140.8, 152.4, 162.1 (д, *J* = 245) 171.2. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : –115.2. Calcd forC₂₈H₂₆FNO₃ (443.19): C, 75.83; H, 5.91; N, 3.16. Найдено: C, 75.66; H, 5.98; N, 3.10.



Этил 3-(4-фторфенил)-3-(4метоксифениламино)-2-(тиофен-2ил)пропаноат (128к). Процедура XL. Выход 124 мг (65%). Смесь диастереомеров 64 : 36.

Жёлтое масло. $R_f = 0.11$ (гексан: EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный изомер: 0.87 (т, 3H, J = 7.0), 3.36 (с, 3H), 3.77–3.92 (м, 3H), 4.50 (д, 1H, J = 7.4), 6.21 (д, 2H, J = 8.9), 6.38 (д, 2H, J = 8.9). Минорный изомер: 0.73 (т, 3H, J = 7.1), 3.34 (с, 3H), 3.60–3.72 (м, 3H), 4.45 (д, 1H, J = 9.3), 6.07 (д, 2H, J = 9.1), 6.31 (д, 2H, J = 9.1). Для обоих диастереомеров: 6.51–7.11 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный изомер 13.9, 55.3, 55.6, 61.3, 62.2, 114.6, 115.4 (д, J = 21.4), 115.9, 126.3,126.7, 127.6, 129.1 (д, J = 8.1), 137.0, 140.9, 152.9, 156.8, 162.3 (д, J = 246.0), 170.7. Минорный изомер 14.1, 54.2, 55.5, 61.5, 62.8, 114.5, 115.3 (д, J = 21.2), 115.8, 130.5 (д, J = 8.7), ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –115.2 (мажорный), –114.9 (минорный).

Рассчитано для C₂₂H₂₂FNO₃S (399.13): C, 66.15; H, 5.55; N, 3.51. Найдено: C, 66.07; H, 5.54; N, 3.47.



Этил 3-(4-фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-3-(4-метоксифениламино)пропаноат (1281). Процедура XL. Выход 165 мг (78%). Смесь диастереомеров 84 : 16. Бесцветное масло. R_f = 0.08 (гексан:EtOAc = 10:1).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный диастереомер: 1.03 (т, 3H, *J* = 7.0), 3.65 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.86–4.02 (м, 3H), 4.76 (д, 1H, *J* = 7.5), 6.28 (д, 2H, *J*=7.6), 6.55 (д, 2H, *J* = 7.6). Минорный диастереомер: ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.23 (т, 3H, *J*=6.9), 3.68 (с, 3H), 3.77 (с,

минорный диастереомер. H Ями (500 мп ц, CDCl₃) 6 1.25 (1, 5H, J=6.9), 5.08 (C, 5H), 5.77 (C, 3H), 4.09–4.23 (м, 3H), 4.81 (д, 1H, J = 7.4), 6.47 (д, 2H, J = 7.9), 6.63 (д, 2H, J = 7.9).

Для обоих диастереомеров: 6.70-7.52 (м, 8Н). ¹³С{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) б: Мажорный

изомер: 13.9, 55.3, 55.6, 59.5, 60.9, 61.1, 114.5, 114.6, 115.3 (д, *J* = 21.4), 115.7, 127.1, 129.2 (d, *J* = 8.1), 129.9, 137.7 (д, *J* = 3.0), 141.3, 152.7, 159.7, 161.6 (д, *J* = 245.4), 171.7. Минорный изомер: 14.2, 55.2, 58.5, 61.1, 61.9, 114.8, 115.0, 127.6, 128.6 (д, *J* = 8.1), 140.8, 172.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –115.8 (мажорный изомер), –116.2 (минорный изомер).

Calcd forC₂₅H₂₆FNO₄ (399.13): C, 70.91; H, 6.19; N, 3.31. Найдено: C, 70.95; H, 6.11; N, 3.27.



метоксифениламино)-2-[3-(**трифторметил)фенил]пропаноат** (128m). Процедура **XL**. Выход 184 мг (80%). Смесь диастереомеров 83 : 17. Белый порошок, т.р. 67–69 °C R_f = 0.05 (гексан:EtOAc = 10:1).

3-(4-Фторфенил)-3-(4-

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный диастереомер: 1.05 (т, 3H, J = 7.1), 3.68 (с, 3H), 3.90– 4.06 (м, 3H), 4.95 (д, 1H, J = 9.7), 6.40 (д, 2H, J = 9.0), 6.65 (д, 2H, J = 9.0), 7.04 (т, 2H, J = 9.0). Минорный диастереомер: 1.24 (т, 3H, J = 7.0), 3.70 (с, 3H), 4.12–4.30 (м, 3H), 4.91 (д, 1H, J =9.4), 6.57 (д, 2H, J = 8.5), 6.72 (д, 2H, J = 8.5), 6.88 (т, 2H, J = 8.5). Для обоих диастереомеров: 3. 84 (уш с, $\Delta v_{1/2} = 22.4$), 7.41–7.74 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: Мажорный диастереомер: 13.5, 55.3, 59.3, 60.7, 61.0, 114.3, 115.2 (д, J = 21.8), 115.6, 124.8 (кв, J = 3.8), 125.6 (кв, J = 3.8), 128.7, 128.8, 129.1, 130.9 (кв, J = 32.4), 131.8 (м), 136.1, 136.5 (д, J = 2.9), 140.3, 152.6, 162.0 (д, J = 246), 161.8 (д, J = 245), 170.6. Минорный диастереомер: 13.8, 55.3, 58.6, 61.2, 61.7, 114.5, 115.0 (д, J = 21.3), 115.5, 124.2 (кв, J = 4.1), 125.4 (кв, J = 3.1), 128.1, 128.2, 128.6, 131.9 (м), 140.1, 152.4, 161.7 (д, J = 245.9), 171.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -63.3 (мажор), -63.5 (минор), -115.3 (мажор), -115.6 (минор).

Calcd forC₂₅H₂₃F₄NO₃ (461.16): C, 65.07; H, 5.02; N, 3.04. Найдено: C, 65.03; H, 5.08; N, 3.01.



(2*R**,3*R**)-Этил 3-амино-3-(4-фторфенил)-2-фенилпропаноат (129).

Реакцию проводили согласно литературной процедуре из продукта 128а [1074] Выход 75%. Бесцветное масло. $R_f = 0.09$ (гексан:EtOAc = 6:1, 5% NEt₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0.96 (т, 3H, J = 6.6), 1.46 (c, 2H), 3.73 (д, 1H, J = 9.8), 3.80–3.97 (м, 2H), 4.57 (д, 1H, J = 9.8), 7.02 (т, 2H, J = 8.3), 7.28–7.53 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ: 13.8, 58.18, 60.5, 60.9, 115.2 (д, J = 21.3), 128.0, 128.8, 129.1 (д, J = 8.0), 136.1, 138.6, 162.3 (д, J = 245), 171.9. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: –115.6.

Рассчитано для C₁₇H₁₈FNO₂ (287.13): C, 71.06; H, 6.31; N, 4.87. Найдено: C, 70.94; H, 6.31; N, 4.81.

Этил

Выводы

- Предложена новая методология получения соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент, которая основывается на сочетании трех компонентов – дифторкарбена, нуклеофила и электрофила.
- Обнаружен процесс внедрения дифторкарбена по связи углерод-цинк.На основании этого был разработанэффективный метод синтеза α,α-дифторзамещенныхцинкорганических реагентов, которые были использованы в реакциях образования связей углерод-гетероатом и углерод-углерод.
- 3. Найден уникальный метод нуклеофильного бром- и иоддифторметилирования ароматических альдегидов и иминиевых солей, основанный на генерации нуклеофильной частицыпри взаимодействии дифторкарбена с галогенид-анионом. Показана возможность использования полученных иоддифторметилированных спиртов в реакциях образования связи углерод-углерод.
- 4. Получен новый фторалкилирующий реагент (триметилсилил)дифторацетонитрил, который был использован в реакциях присоединения к C=O и C=N связям.
- Предложен синтетический эквивалент CF₂-дианиона (триметилсилилдифторметил)цинкбромид, который последовательно вовлекается в реакции с двумя различными электрофилами.
- 6. Обнаружено, что дифторзамещенные бром- и иодметилсиланы Me₃SiCF₂X (X = Br, I) в присутствии гидридных комплексов бора и облучении видимым светом дают продукты присоединения к монозамещённым акцепторным алкенам.
- Предложен метод нуклеофильного дифторметилирования широкого круга субстратов (электронодефицитныхалкенов, карбонильных соединений, иминов, гидразонов), основанный на использовании дифторметилен(трифенил)фосфорана как нуклеофильного реагента.
- Разработаны реакции дифторзамещенных иодидов Alk-CF₂I с акцепторными алкенами, силиловыми эфирами енолов и нитронами, которые основаны на активации связи углеродиод в фоторедокс-условиях.
- 9. Разработаны методы получения функционализированных фторорганических соединений (сложных эфиров, кетонов, нитрилов, нитросоединений)по реакциям фторированных кремнийорганических реагентов с электроноакцепторными алкенами.
- 10. Обнаружена уникальная реакция (трифторметил)триметилсилана с трифторметансульфокислотой с образованием дифторметилтрифлата. Были найдены удобные и экономичные условия получения этого соединения, а также предложен механизм его образования, который включает необычную стадию протонированиядифторкарбена.

- 11. Показано, что 1,1-дифтор-2-силилоксициклопропаны превращаются в 2,2-дифторкетоны при взаимодействии с галогеноводородными кислотами. Эта трансформация позволила разработать эффективный метод увеличения углеродной цепи в кетонах на дифторметиленовоезвено.
- 12. Обнаружена способность боратных солей с перфторированным заместителем выступать в качестве эквивалентов R_F-аниона в реакциях присоединения к C=O и C=N связям. Показано, что нуклеофильное трифторметилирование бороновых эфиров служит удобным способом их активации для реакций с диазосоединениями.

Публикации по теме диссертации

Обзоры:

- Dilman A. D., Levin V. V. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds // Eur. J. Org. Chem. 2011, C. 831-841.
- Dilman A. D., Levin V. V. Synthesis of organofluorine compounds using α-fluorine-substituted silicon reagents // Mendeleev Commun., 2015, T. 25, C. 239–244.
- Dilman A. D., Levin V. V. Advances in the chemistry of organozinc reagents // Tetrahedron Letters 2016, T. 57, C. 3986-3992.
- Dilman A. D., Levin V. V. Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions // Acc. Chem. Res. 2018, T. 51, C. 1272–1280.

Статьи (в порядке обсуждения):

- Dilman A. D., Levin V. V., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidenemalononitriles // *Tetrahedron Lett.* 2008, T. 49, № 28, C. 4352– 4354.
- 6. Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Reactions of fluorinated silanes with 2-nitrocinnamates // J. Fluor. Chem. 2011, T. 132, № 6, C. 378–381.
- Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidene Meldrum's acids // *Tetrahedron Lett.* 2009, T. 50, № 25, C. 2998–3000.
- Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Tartakovsky V. A., Hu J. Reaction of Baylis-Hillman adducts with fluorinated silanes // European J. Org. Chem. 2010, № 35, C. 6779–6785.
- Levin V. V., Trifonov A. L., Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Dilman, A. D. Difluoromethylene phosphabetaine as an equivalent of difluoromethyl carbanion // Org. Lett. 2014, T. 16, № 23, C. 6256–6259.
- Tsymbal A. V., Levin V. V., Struchkova M. I., Kokorekin V. A., Korlyukov A. A., Dilman A. D. Reductive silylation of gem-difluorinated phosphonium salts // *J. Fluorine Chem.* 2018, T. 205, C. 58-61.
- Trifonov A. L., Zemtsov A. A., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman, A. D. Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane // Org. Lett. 2016, T. 18, № 14, C. 3458–3461.
- Kondratyev N. S., Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I. Nucleophilic Pentafluorophenylation of Nitroalkenes // Synthesis 2012, T. 44, C. 2436–2440.
- 13. Trifonov A. L., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Difluoromethylation of carboxylic acids via the addition of difluorinated phosphorus ylide to acyl chlorides // Org. Lett. 2017, T. 19, № 19, C. 5304–5307.
- 14. Kosobokov M. D., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic bromo- and iododifluoromethylation of aldehydes // *Org. Lett.* 2014, T. 16, № 14, C. 3784–3787.

- Levin V. V., Smirnov V. O., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic Iododifluoromethylation of Aldehydes Using Bromine/Iodine Exchange // J. Org. Chem. 2015, T. 80, № 18, C. 9349–9353.
- 16. Tsymbal A. V., Kosobokov M. D., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic bromodifluoromethylation of iminium ions // J. Org. Chem. 2014, T. 79, № 17, C. 7831–7835.
- 17. Kosobokov M. D., Dilman A. D., Levin V. V., Struchkova M. I. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and fluoroalkylation reactions // J. Org. Chem. 2012, T. 77, № 13, C. 5850–5855.
- 18. Levin V. V., Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents // Org. Lett. 2013, T. 15, № 4, C. 917–919.
- 19. Levin V. V., Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reactions of organozinc reagents with potassium bromodifluoroacetate // J. Fluor. Chem. 2015, T. 171, C. 97–101.
- 20. Ashirbaev S. S., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Coupling of gem-difluorinated organozinc reagents with S-electrophiles // *J. Fluorine Chem.* **2016**, 191, 143–148.
- 21. Zemtsov A. A., Kondratyev N. S., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Copper-catalyzed allylation of *α*,*α*-difluoro-substituted organozinc reagents // *J. Org. Chem.* 2014, T. 79, № 2, C. 818–822.
- 22. Земцов А.А., Кондратьев Н.С., **Левин В.В.**, Стручкова М.И., Дильман А.Д.: Реакция гемдифторзамещенных цинкорганических реагентов с пропаргилгалогенидами // Изв. Акад. Наук., Сер. хим., **2016**, С. 2760–2762.
- 23. Zemtsov A. A., Volodin A. D., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman, A. D. Coupling of α,α-Difluoro-substituted organozinc reagents with 1-bromoalkynes // *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, T. 11, C. 2145–2149.
- 24. Ashirbaev S. S., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman, A. D. Copper-Catalyzed Coupling of Acyl Chlorides with *gem*-Difluorinated Organozinc Reagents via Acyl Dithiocarbamates // J. Org. Chem. 2018, T. 83, № 1, C. 478–483.
- 25. Levin V. V., Struchkova M.I., Dilman A.D. Coupling of *N*-acyliminium chlorides with *gem*difluorinated organozinc reagents // *Mendeleev Commun.* 2017, T. 27, № 2, C. 139–140.
- 26. Kondratyev N. S., Levin V. V., Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reaction of *gem*difluorinated organozinc reagents with β-nitrostyrenes // J. Fluor. Chem. 2015, T. 176, C. 89–92.
- 27. Kosobokov M. D., Levin V. V., Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Arkhipov D. E., Dilman A. D. Geminal silicon/zinc reagent as an equivalent of difluoromethylene bis-carbanion // Org. Lett. 2014, T. 16, № 5, C. 1438–1441.
- Volodin A. D., Zemtsov A. A., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic difluoro(trimethylsilyl)methylation of arylidene Meldrum's acids // *J. Fluor. Chem.* 2015, T. 176, C. 57–60.
- 29. Supranovich V. I., Levin V. V., Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Dilman, A. D. Radical Silyldifluoromethylation of Electron-Deficient Alkenes // Org. Lett. 2017, T. 19, № 12, C. 3215– 3218.

- 30. Supranovich V. I., Levin V. V., Struchkova M. I., Hu J., Dilman, A. D. Visible light-mediated difluoroalkylation of electron-deficient alkenes // *Beilstein J. Org. Chem.* 2018, T. 14, C. 1637– 1641.
- 31. Chernov G. N., Levin V. V., Kokorekin V. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Interaction of gem-Difluorinated Iodides with Silyl Enol Ethers Mediated by Photoredox Catalysis // Adv. Synth. Catal. 2017, T. 359, № 17, C. 3063–3067.
- Supranovich V. I., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. Photocatalytic Reductive Fluoroalkylation of Nitrones // Org. Lett. 2018, T. 20, C. 840-843.
- Levin V. V., Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Reaction of the Ruppert-Prakash reagent with perfluorosulfonic acids // J. Fluorine Chem. 2009, T. 130, C. 667-670.
- 34. Kosobokov M. D., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman, A. D. Difluorohomologation of Ketones // Org. Lett. 2015, T. 17, № 3, C. 760–763.
- 35. Levin V. V., Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation with organoboron reagents // *Tetrahedron Lett.* 2011, T. 52, № 2, C. 281–284.
- Levin V. V., Elkin P. K., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic fluoroalkylation of (bromomethyl)pinacolborane using silicon reagents // J. Fluor. Chem. 2013, T. 154, C. 43–46.
- 37. Elkin P. K., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A., Tartakovsky V. A. Reactions of CF₃-substituted boranes with □*α*-diazocarbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* 2011, T. 52, № 41, C. 5259–5263.
- Elkin P. K., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A. Three-component reactions of CF₃-substituted boranes, ethyl diazoacetate and imines // *Tetrahedron Lett.* 2012, T. 53, № 46, C. 6216–6218.

Список использованных сокращений

Русскоязычные сокращения

АИБН	Азоизобутиронитрил
АЦКН	Азоциклогексилкарбонитрил
БДМА	Бензилдиметиламин
ГЖХ	Газо-жидкостная хроматография
ΓΜΦΤΑ	Гексаметилфосфортриамид
ГХМС	Газо-жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором
ДАБЦО	1,4-Диазабициклох[2,2,2]октан
ДБУ	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДИАД	Диизопропилазодикарбоксилат
ДМАП	4-(Диметиламино)пиридин
ДМЕДА	N,N'-диметилэтилендиамин
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМА	Диметилацетамид
ДМИ	1,3-Диметил-2-имидазолидинон
ДМФ	Диметилформамид
ДМЭ	1,2-Диметоксиэтан
ДФК	Дифторкарбен
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ИЭР	Ионизация электрораспылением
МВИ	Микроволнорое излучение
MCBP	Масс-спектрометрия высокого разрешения
МТБЭ	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ПМДЭТА	<i>N,N,N',N'',N''-</i> пентаметилдиэтилентриамин
ТМП	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
ТМПО	2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-окси
ΤΓΦ	Тетрагидрофуран
ТДМАЭ	Тетракис(диметиламино)этилен
ТМЭДА	Тетраметилэтилендиамин
УΦ	Ультрафиолетовое излучение
β-ΦΑ3Ρ	β-Фторалкизамещённый радикал

экв эквивалент

Иноязычные сокращения

Alk	Алкил
All	аллил

Am	Амил (пентил)
An	пара-Метоксифенил
Ar _{Het}	Гетероарильный заместитель
Asc	Аскорбат
Boc	<i>трет-</i> Бутоксикарбонат
bpy	2,2'-бипиридил
cinn	Циннамил (3-фенил-аллил)
Chx	Циклогексил
COD	1,4-Циклооктадиен
CuTC	2-Тиофенкарбоксилат меди(I)
Су	Циклогексил
d.r. (dr)	Диастереомерное соотношение
dap	2,9-Бис(4-метоксифенил)-1,10-фенантролин
dba	Дибензилиденацетон
Dipp	2,6-диизопропилфенил
DMPU	1,3-Диметил-пропиленмочевина
dppb	1,4-Бис(дифенилфосфино)бутан
dppe	1,2-Бис(дифенилфосфино)этан
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppm	Бис(дифенилфосфино)метан
dppp	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
dtbbpy	4,4'-Ди <i>-трет-</i> бутил-2,2'-бипиридил
Ε	Электрофил
e.e. (ee)	Энантиомерный избыток
EDG	Электронодонорная группа
EWG	Электроноакцепторная группа
hv	Облучение светом
IMes	1,3-Бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден
IPr	1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден
LA	Кислота Льюиса (Lewis acid)
LB	Основание Льюиса (Levis base)
Mes	Мезитил (2,4,6-триметилфенил)
MesAcr	N-Метил-9-мезитилакридиний
NBS	<i>N</i> -Бромосукцинимид
NIS	<i>N</i> -Иодсукцинимид
NMP	<i>N</i> -Метилпирролидон
NOESY	Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
npg	Неопентилгликоль (2,2-диметилпропан-1,3-диол)

Норборнил (бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)
Нуклеофил
1,10-Фенантролин
Фталимид
Пинакол
<i>пара</i> -Метоксибензил
2-Фенилпиридин
Пиридин или пиридил-
Фторсодержащий органический заместитель
Комнатная температура (room temperature)
2-Дициклогексилфосфино-2',6'-триизопропокси-бифенил
1,3-диизопропидфенил-имидазолин-2-илиден
1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолин-2-илиден
<i>трет</i> -Бутил-диметилсилил
2,2';6',2"-Терпиридин
Трифторметансульфонил
Триметилсилил
<i>пара</i> -Метилфенил
4-метилбензолсульфонил
4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-бифенил
Кипячение с обратным холодильником

Список литературы

- 1. Л.В. Политанская и др. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии // Успехи химии, 2019, Т. 88, №5, С. 425–569. DOI: 10.1070/RCR4871
- 2. Михайлов Д. Ю., Будникова Ю. Г. Фторалкилирование органических соединений // Успехи химии. 2013. Т. 82, № 9. С. 835–864. DOI: 10.1070/RC2013v082n09ABEH004342
- Ni C., Hu J. The unique fluorine effects in organic reactions: Recent facts and insights into fluoroalkylations // Chem. Soc. Rev. 2016. T. 45, № 20. C. 5441-5454. DOI: 10.1039/C6CS00351F
- Alonso C., de Marigorta E. M., Rubiales G, Palacios P. Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes // Chem. Rev. 2015. T. 115, № 4. C. 1847–1935. DOI: 10.1021/cr500368h
- 5. Prakash G.K.S., Yudin A.K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents // Chem. Rev. 1997. T. 97, № 3. C. 757–786. DOI: 10.1021/cr9408991
- 6. Barata-Vallejo S. и др. Nucleophilic non-metal assisted trifluoromethylation and perfluoroalkylation reactions of organic substrates // J. Fluor. Chem. 2014. T. 161. C. 134–141. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.01.016
- Prakash G.K.S., Zhang Z. New Nucleophilic Fluoroalkylations // Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science. Elsevier, 2016. C. 289–337. DOI: 10.1016/B978-0-12-803740-9.00011-1
- Zhang W., Ni C., Hu J. Selective fluoroalkylation of organic compounds by tackling the "negative fluorine effect" // Topics in Current Chemistry. 2012. T. 308. C. 25–44. DOI: 10.1007/128_2011_246
- 9. Gassman P.G., O'Reilly N.J. Pentafluoroethyllithium. Generation and use in synthesis // Tetrahedron Lett. 1985. T. 26, № 43. C. 5243–5246. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)95005-6
- Pierce O.R., Meiners A.F., McBee E.T. A New Synthesis of n-Heptafluoropropyl Grignard Reagent // J. Am. Chem. Soc. 1953. T. 75, № 10. C. 2516. DOI: 10.1021/ja01106a518
- Pierce O.R., McBee E.T., Judd G.F. Preparation and Reactions of Perfluoroalkyllithiums // J. Am. Chem. Soc. 1954. T. 76, № 2. C. 474–478. DOI: 10.1021/ja01631a042
- 12. Denson D.D., Smith C.F., Tamborski C. Synthesis of perfluoroaliphatic grignard reagents // J. Fluor. Chem. 1974. T. 3, № 3–4. C. 247–258. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82624-X
- Haszeldine R.N. Perfluoroalkyl Grignard and Grignard-type reagents. Part IV. Trifluoromethylmagnesium iodide // J. Chem. Soc. 1954. C. 1273–1279. DOI: 10.1039/JR9540001273
- Pouwer R.H., Williams C.M. Silver Alkyls, Alkenyls, Aryls, and Alkynyls in Organic Synthesis // Silver in Organic Chemistry. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010. C. 1–41. DOI: 10.1002/9780470597521.ch1

- 15. Hughes R.P. и др. Synthesis, Molecular Structures, and Dynamics of Primary and Secondary Fluoroalkyl Complexes of Palladium(II) with Tetramethylethylenediamine (TMEDA) Ligands. Evaluation of the Structural trans -Influences of Methyl and Fluoroalkyl Groups as Ligands within the Same Coordination Sphere // Organometallics. 2002. T. 19, № 24. C. 5190–5201. DOI: 10.1021/om000694k
- 16. Uno H., Suzukib H. Nucleophilic Perfluoroalkylation Using Perfluoroalkyllithiums // Synlett. 1993. T. 1993, № 2. C. 91–96. DOI: 10.1055/s-1993-22361
- 17 Burton D.J., Yang Z.-Y. Fluorinated organometallics: Perfluoroalkyl and functionalized perfluoroalkyl organometallic reagents in organic synthesis // Tetrahedron. 1992. T. 48, № 2. C. 189–275. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)88139-4
- Mcloughlin V.C.R., Thrower J. A route to fluoroalkyl-substituted aromatic compounds involving fluoroalkylcopper intermediates // Tetrahedron. 1969. T. 25, № 24. C. 5921–5940. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)83100-8
- Kondratenko N. V., Vechirko E.P., Yagupolskii L.M. A Convenient Method for the Introduction of Trifluoromethyl Groups into Organic Compounds // Synthesis (Stuttg). 1980. T. 1980, № 11. C. 932–933. DOI: 10.1055/s-1980-29276
- 20. Kremlev M.M. и др. The solid complex Zn(CF₃)Br·2DMF as an alternative reagent for the preparation of both, trifluoromethyl and pentafluoroethyl copper, CuCF₃ and CuC₂F₅ // J. Fluor. Chem. 2010. T. 131, № 2. C. 212–216. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2009.10.011
- Wiemers D.M., Burton D.J. Pregeneration, spectroscopic detection and chemical reactivity of (trifluoromethyl)copper, an elusive and complex species // J. Am. Chem. Soc. 1986. T. 108, № 4. C. 832–834. DOI: 10.1021/ja00264a043
- Podlech J., Maier T.C. Indium in Organic Synthesis // Synthesis (Stuttg). 2003. № 5. C. 0633– 0655. DOI: 10.1055/s-2003-38064
- 23. Fujiu M. и др. Direct preparation of trifluoromethylindium reagents from trifluoromethyl iodide: Effective trifluoromethylation and perfluoroalkylation reagents // European J. Org. Chem. 2012. T. 2012, № 36. С. 7043–7047. DOI: 10.1002/ejoc.201201116
- Greene T.R., Roper W.R. Trifluoromethyl and mixed hydrido trifluoromethyl complexes of iridium(III) as potential precursors of an iridium(I) trifluoromethyl complex // J. Organomet. Chem. 1986. T. 299, № 2. C. 245–250. DOI: 10.1016/0022-328X(86)82021-6
- 25. Hughes R.P. и др. Synthesis, Molecular Structures, and Dynamics of Primary and Secondary Fluoroalkyl Complexes of Palladium(II) with Tetramethylethylenediamine (TMEDA) Ligands. Evaluation of the Structural trans -Influences of Methyl and Fluoroalkyl Groups as Ligands within the Same Coordination Sphere // Organometallics. 2002. T. 19, № 24. C. 5190–5201. DOI: 10.1021/om000694k
- Kitazume T., Ishikawa N. Perfluoroalkyltin(IV) Halides: a Novel Perfluoroalkylating Agent for Carbonyl Compounds // Chem. Lett. 1981. T. 10, № 10. C. 1337–1338. DOI: 10.1246/cl.1981.1337

- Médebielle M., Dolbier W.R. Nucleophilic difluoromethylation and trifluoromethylation using tetrakis(dimethylamino)ethylene (TDAE) reagent // J. Fluor. Chem. 2008. T. 129, № 10. C. 930–942. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2008.06.029
- 28. Ruppert I., Schlich K., Volbach W. Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane // Tetrahedron Lett. 1984. T. 25, № 21. C. 2195–2198. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)80208-2
- Pooput C., Dolbier W.R., Médebielle M. Nucleophilic perfluoroalkylation of aldehydes, ketones, imines, disulfides, and diselenides // J. Org. Chem. 2006. T. 71, № 9. C. 3564–3568. DOI: 10.1021/jo060250j
- 30. Xu W., Dolbier W.R. Nucleophilic trifluoromethylation of imines using the CF3I/TDAE reagent // J. Org. Chem. 2005. T. 70, № 12. C. 4741–4745. DOI: 10.1021/jo050483v
- 31. Takechi N. и др. Novel Nucleophilic Trifluoromethylation of Vicinal Diol Cyclic Sulfates // Org. Lett. 2002. T. 4, № 26. С. 4671–4672. DOI: 10.1021/ol0270374
- 32. Prakash G.K.S., Hu J. Selective fluoroalkylations with fluorinated sulfones, sulfoxides, and sulfides // Acc. Chem. Res. 2007. T. 40, № 10. C. 921–930. DOI: 10.1021/ar700149s
- Ni C., Hu M., Hu J. Good Partnership between Sulfur and Fluorine: Sulfur-Based Fluorination and Fluoroalkylation Reagents for Organic Synthesis // Chem. Rev. 2015. T. 115, № 2. C. 765– 825. DOI: 10.1021/cr5002386
- 34. Prakash G.K.S., Hu J., Olah G.A. Preparation of tri- and difluoromethylsilanes via an unusual magnesium metal-mediated reductive tri- and difluoromethylation of chlorosilanes using tri- and difluoromethyl sulfides, sulfoxides, and sulfones // J. Org. Chem. 2003. T. 68, № 11. C. 4457– 4463. DOI: 10.1021/jo030110z
- 35. Mogi R. и др. Synthesis of 1,1-difluoroethylsilanes and their application for the introduction of the 1,1-difluoroethyl group // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128, № 10. C. 1098–1103. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.03.013
- 36. Zhao Y. и др. Magnesium metal-mediated reductive trifluoromethylation of aldehydes with phenyl trifluoromethyl sulfone // Synthesis (Stuttg). 2010. № 11. С. 1899–1904. DOI: 10.1055/s-0029-1218752
- Andreades S. Fluorocarbanions. Rates of Base-Catalyzed Hydrogen-Deuterium Exchange, Isotope Effects, and Acidity of Monohydrofluorocarbons // J. Am. Chem. Soc. 1964. T. 86, № 10. C. 2003–2010. DOI: 10.1021/ja01064a019
- 38. Shevchenko N.E., Nenajdenko V.G., Röschenthaler G.V. New method of preparation of C₂F₅Li and its reactions with cyclic imines and lactims: Synthesis of α-pentafluoroethyl proline // J. Fluor. Chem. 2008. T. 129, № 5. C. 390–396. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2008.01.013
- 39. Burdon J. и др. The hydrofluorocarbon 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC-134a) as a ready source of trifluorovinyllithium // Chem. Commun. 1996. № 1. С. 49–50. DOI: 10.1039/CC9960000049
- 40. Chen Q.-Y. 1,1,1,2-Tetrafluoroethane // Encycl. Reagents Org. Synth. 2005. DOI: 10.1002/047084289X.rn00526

- 41. Symons E.A., Clermont M.J. Hydrogen isotope exchange between fluoroform (CF₃H) and water.
 1. Catalysis by hydroxide ion // J. Am. Chem. Soc. 1981. T. 103, № 11. C. 3127–3130. DOI: 10.1021/ja00401a034
- 42. Saito T. и др. Direct nucleophilic trifluoromethylation of carbonyl compounds by potent greenhouse gas, fluoroform: Improving the reactivity of anionoid trifluoromethyl species in glymes // Sci. Rep. 2018. T. 8, № 1. C. 11501. DOI: 10.1038/s41598-018-29748-1
- 43. Russell J., Roques N. Effective nucleophilic trifluoromethylation with fluoroform and common base // Tetrahedron. 1998. T. 54, № 45. C. 13771–13782. DOI: 10.1016/S0040-4020(98)00846-1
- 44. Folléas B. и др. Fluoroform: An efficient precursor for the trifluoromethylation of aldehydes // Tetrahedron. 2000. T. 56, № 2. C. 275–283. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00951-5
- 45. Kawai H. и др. A sterically demanding organo-superbase avoids decomposition of a naked trifluoromethyl carbanion directly generated from fluoroform // Org. Biomol. Chem. 2013. T. 11, № 9. C. 1446–1450. DOI: 10.1039/C3OB27368G
- 46. Zhang Y. и др. Organocatalysis approach to trifluoromethylation with fluoroform // J. Fluor. Chem. 2013. T. 156. C. 367–371. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.07.018
- 47. Punna N. и др. Stereodivergent trifluoromethylation of N-sulfinylimines by fluoroform with either organic-superbase or organometallic-base // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 34. C. 4294–4297. DOI: 10.1039/C8CC01526K
- 48. Surya Prakash G.K. и др. Taming of fluoroform: Direct nucleophilic trifluoromethylation of Si, B, S, and C centers // Science 2012. T. 338, № 6112. C. 1324–1327. DOI: 10.1126/science.1227859
- 49. Large S., Roques N., Langlois B.R. Nucleophilic trifluoromethylation of carbonyl compounds and disulfides with trifluoromethane and silicon-containing bases // J. Org. Chem. 2000. T. 65, № 26. C. 8848–8856. DOI: 10.1021/jo000150s
- 50. Geri J.B., Szymczak N.K. Recyclable Trifluoromethylation Reagents from Fluoroform // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 29. C. 9811–9814. DOI: 10.1021/jacs.7b05408
- Geri J.B., Wade Wolfe M.M., Szymczak N.K. Borazine-CF₃-Adducts for Rapid, Room Temperature, and Broad Scope Trifluoromethylation // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 5. C. 1381–1385. DOI: 10.1002/anie.201711316
- 52. Popov I., Lindeman S., Daugulis O. Copper-catalyzed arylation of 1H-perfluoroalkanes // J. Am. Chem. Soc. 2011. T. 133, № 24. C. 9286–9289. DOI: 10.1021/ja2041942
- 53. Zanardi A. и др. Direct cupration of fluoroform // J. Am. Chem. Soc. 2011. Т. 133, № 51. С. 20901–20913. DOI: 10.1021/ja2081026
- 54. Liu X. и др. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic trifluoromethylation and beyond // Chem. Rev. 2015. T. 115, № 2. C. 683–730. DOI: 10.1021/cr400473a
- 55. Prakash G.K.S. и др. Long-Lived Trifluoromethanide Anion: A Key Intermediate in Nucleophilic Trifluoromethylations // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 43. C. 11575–11578. DOI: 10.1002/anie.201406505

- 56 Lishchynskyi A. и др. The Trifluoromethyl Anion // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 50. C. 15289–15293. DOI: 10.1002/anie.201507356
- 57. Morimoto H. и др. A Broadly Applicable Copper Reagent for Trifluoromethylations and Perfluoroalkylations of Aryl Iodides and Bromides // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 16. C. 3793–3798. DOI: 10.1002/anie.201100633
- 58. Tomashenko O.A. и др. Simple, stable, and easily accessible well-defined CuCF₃ aromatic trifluoromethylating agents // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 33. C. 7655–7659. DOI: 10.1002/anie.201101577
- 59. Sanhueza I.A. и др. Trifluoromethylation of ketones and aldehydes with Bu3SnCF3 // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 15. C. 7749–7753. DOI: 10.1021/jo401099e
- 60. Deng Z. и др. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds // Org. Lett. 2016. T. 18, № 13. C. 3206–3209. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01425
- 61. Aikawa K. и др. Development of (Trifluoromethyl)zinc Reagent as Trifluoromethyl Anion and Difluorocarbene Sources // Org. Lett. 2015. T. 17, № 20. C. 4996–4999. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02439
- 62. Wang X. и др. Perfluoroalkyl and -aryl Zinc Ate Complexes: Generation, Reactivity, and Synthetic Application // Chem. A Eur. J. 2015. T. 21, № 31. C. 10993–10996. DOI: 10.1002/chem.201501811
- Prakash G.K.S., Hu J., Olah G.A. Alkoxide- and hydroxide-induced nucleophilic trifluoromethylation using trifluoromethyl sulfone or sulfoxide // Org. Lett. 2003. T. 5, № 18. C. 3253–3256. DOI: 10.1021/ol035045u
- 64. Prakash G.K.S. и др. Nucleophilic Perfluoroalkylation of Imines and Carbonyls: Perfluoroalkyl Sulfones as Efficient Perfluoroalkyl-Transfer Motifs // Org. Lett. 2010. T. 12, № 13. C. 2932–2935. DOI: 10.1021/ol100918d
- 65. Shen X. и др. Direct monofluoromethylation of O-, S-, N-, and P-nucleophiles with PhSO(NTs)CH₂F: The accelerating effect of α-fluorine substitution // Chem. Sci. 2014. T. 5, № 1. C. 117–122. DOI: 10.1039/C3SC51831K
- 66. Cherkupally P., Beier P. Alkoxide-induced nucleophilic trifluoromethylation using diethyl trifluoromethylphosphonate // Tetrahedron Lett. 2010. T. 51. № 2. C. 252–255. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.10.135
- 67. Jablonski L. и др. Trifluoroacetic Acid Derivatives as Nucleophilic Trifluoromethylating Reagents // Synlett. 2003. № 2. С. 0230–0232. DOI: 10.1055/s-2003-36787
- Langlois B.R., Roques N. Nucleophilic trifluoromethylation of aryl halides with methyl trifluoroacetate // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128. № 10. C. 1318–1325. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.08.001
- Jablonski L., Billard T., Langlois B.R. Trifluoroacetophenone as nucleophilic trifluoromethylating reagent // Tetrahedron Lett. 2003. T. 44. № 5. C. 1055–1057. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)02718-1

- 70. Billard T., Bruns S., Langlois B.R. New Stable Reagents for the Nucleophilic Trifluoromethylation. 1. Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with N -Formylmorpholine Derivatives // Org. Lett. 2000. T. 2. № 14. C. 2101–2103. DOI: 10.1021/ol005987o
- 71. Motherwell W.B., Storey L.J. The Trifluoromethylacetophenone-N,Ndimethyltrimethylsilylamine Adduct - A New Shelf Stable Reagent for Nucleophilic Trifluoromethylation. // Synlett. 2002. T. 2002. № 4. C. 646–648. DOI: 10.1055/s-2002-22704
- 72. Prakash G.K.S. и др. Nucleophilic Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds: Trifluoroacetaldehyde Hydrate as a Trifluoromethyl Source // J. Org. Chem. 2013. T. 78. № 7. C. 3300–3305. DOI: 10.1021/jo400202w
- Riofski M. V., Hart A.D., Colby D.A. Amidinate salt of hexafluoroacetone hydrate for the preparation of fluorinated compounds by the release of trifluoroacetate // Org. Lett. 2013. T. 15, № 1. C. 208-211. DOI: 10.1021/ol303291x
- 74. Chang Y., Cai C. Sodium trifluoroacetate: An efficient precursor for the trifluoromethylation of aldehydes // Tetrahedron Lett. 2005. T. 46, № 18. C. 3161–3164. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.03.072
- 75. Billard T., Langlois B.R., Blond G. Trifluoromethylation of nonenolizable carbonyl compounds with a stable piperazino hemiaminal of trifluoroacetaldehyde // European J. Org. Chem. 2001. № 8. C. 1467–1471. DOI: 10.1002/1099-0690(200104)2001:8<1467::AID-EJOC1467>3.0.CO;2-A
- 76. Wakita N., Hara S. Polyfluoroalkylation of carbonyl compounds by polyfluoroalkyl anions generated from polyfluorocarboxamides // Heterocycles. 2014. T. 8, № 2. C. 1201–1212. DOI: 10.3987/COM-13-S(S)84
- 77. Qing-Yun Chen. Trifluoromethylation of organic halides with difluorocarbene precursors // J. Fluor. Chem. 1995. T. 72. № 2. C. 241–246. DOI: 10.1016/0022-1139(94)00414-B
- 78. Clarke S.L., McGlacken G.P. Methyl fluorosulfonyldifluoroacetate (MFSDA): An Underutilised Reagent for Trifluoromethylation // Chem. - A Eur. J. 2017. T. 23, № 6. C. 1219–1230. DOI: 10.1002/chem.201602511
- 79. Zhang X., Wang J., Wan Z. New Reagent for Highly Efficient Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Arenes and Heteroarenes // Org. Lett. 2015. T. 17, № 9. C. 2086–2089. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00619
- 80. Zheng J. и др. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)-promoted decomposition of difluorocarbene and the subsequent trifluoromethylation // Org. Lett. 2015. T. 17, № 3. C. 532–535. DOI: 10.1021/ol503548s
- 81. Wei Y. и др. DBU-Promoted Trifluoromethylation of Aryl Iodides with Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide // Chinese J. Chem. 2016. T. 34, № 5. C. 481–484. DOI: 10.1002/cjoc.201500543
- 82. Rubiales G. и др. Nucleophilic trifluoromethylation of carbonyl compounds and derivatives // Arkivoc. 2014. T. 2014, № 2. C. 362–405. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.340

- 83. Boechat N., Bastos M. Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds // Curr. Org. Synth. 2010.
 T. 7, № 5. C. 403–413.DOI: 10.2174/157017910792246081
- Krishnamurti R., Bellew D.R., Prakash G.K.S. Preparation of Trifluoromethyl and Other Perfluoroalkyl Compounds with (Perfluoralkyl)trimethylsilanes // J. Org. Chem. 1991. T. 56, № 3. C. 984–989.DOI: 10.1021/jo00003a017
- 85. Ma J.-A., Cahard D. Update 1 of: Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions // Chem. Rev. 2008. T. 108, № 9. C. PR1–PR43. DOI: 10.1021/cr800221v
- 86. Mizuta S. и др. Cinchona alkaloids/TMAF combination-catalyzed nucleophilic enantioselective trifluoromethylation of aryl ketones // Org. Lett. 2007. T. 9, № 18. C. 3707–3710. DOI: 10.1021/ol701791r
- 87. Kawai H. и др. Cinchona alkaloid/TMAF combination: Enantioselective trifluoromethylation of aryl aldehydes // J. Fluor. Chem. 2013. T. 152. C. 46–50. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.01.032
- 88. Singh R.P. и др. Cesium fluoride catalyzed trifluoromethylation of esters, aldehydes, and ketones with (trifluoromethyl)trimethylsilane // J. Org. Chem. 1999. T. 64, № 8. C. 2873–2876. DOI: 10.1021/jo982494c
- 89. Babadzhanova L.A. и др. Convenient syntheses of 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-organyl-propan-2-ols and the corresponding trimethylsilyl ethers // Tetrahedron. 2005. T. 61, № 7. C. 1813–1819. DOI: 10.1016/j.tet.2004.12.023
- 90. Masusai C. и др. Nucleophilic trifluoromethylation of anhydrides employing (trifluoromethyl)trimethylsilane: Synthesis of γ-trifluoromethylated γ-butyrolactones // J. Fluor. Chem. 2013. T. 154. C. 37–42. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.06.006
- 91. Kremlev M.M. и др. Silver compounds in synthetic chemistry // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128, № 11. C. 1385–1389. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.06.009
- 92. Panferova L.I. и др. Well-Defined CuC₂F₅ Complexes and Pentafluoroethylation of Acid Chlorides // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54. № 17. C. 5218–5222. DOI: 10.1002/anie.201500341
- 93. Takechi N. и др. Nucleophilic trifluoromethylation of acyl chlorides using the trifluoromethyl iodide/TDAE reagent // Tetrahedron Lett. 2002. T. 43, № 24. C. 4317–4319. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00800-6
- 94. Mikami K., Murase T., Itoh Y. Tandem reductive perfluoroalkylation of esters with perfluoroalkyl titanate-type reagents // J. Am. Chem. Soc. 2007. T. 129, № 38. C. 11686–11687. DOI: 10.1021/ja074642z
- 95. Fujiu M. и др. Paradigm shift from alkaline (earth) metals to early transition metals in fluoroorganometal chemistry: Perfluoroalkyl titanocene(III) reagents prepared via not titanocene(II) but titanocene(III) species // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 8. C. 2382–2386. DOI: 10.1002/chem.201303089

- 96. Dilman A. D., Levin V. V. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds // Eur. J. Org. Chem. 2011, C. 831-841. DOI: 10.1002/ejoc.201001558
- 97. Mizuta S. и др. Tri- tert -butylphosphine is an Efficient Promoter for the Trifluoromethylation Reactions of Aldehydes, Ketones, Imides and Imines // Synlett. 2006. № 2. С. 267–270. DOI: 10.1055/s-2006-926223
- 98. Bernardi L. и др. Organocatalytic trifluoromethylation of imines using phase-transfer catalysis with phenoxides. A general platform for catalytic additions of organosilanes to imines // Chem. Commun. 2012. T. 48, № 10. C. 1428–1430. DOI: 10.1039/C0CC05777K
- 99. Punna N. и др. Stereodivergent trifluoromethylation of N-sulfinylimines by fluoroform with either organic-superbase or organometallic-base // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 34. C. 4294–4297. DOI: 10.1039/c8cc01526k
- 100.Li Y., Hu J. Facile synthesis of chiral α-difluoromethyl amines from N-(tertbutylsulfinyl)aldimines // Angew. Chemie - Int. Ed. 2005. T. 44, № 36. C. 5882–5886. DOI: 10.1002/anie.200501769
- 101.Liu J., Hu J. Highly diastereoselective synthesis of α-difluoromethyl amines from N-tertbutylsulfinyl ketimines and difluoromethyl phenyl sulfone // Chem. - A Eur. J. 2010. T. 16, № 37. C. 11443–11454. DOI: 10.1002/chem.201000893
- 102. Prakash G.K.S., Mandal M., Olah G.A. Asymmetric synthesis of trifluoromethylated allylic amines using α,β-unsaturated N-tert-butanesulfinimines // Org. Lett. 2001. T. 3, № 18. C. 2847–2850. DOI: 10.1021/ol010134x
- 103. Prakash G.K.S., Mandal M., Olah G.A. Stereoselective nucleophilic trifluoromethylation of N-(tert-butylsulfinyl)imines by using trimethyl(trifluoromethyl)silane // Angew. Chemie Int. Ed. 2001. T. 40, № 3. C. 589–590. DOI: 10.1002/1521-3773(20010202)40:3<589::AID-ANIE589>3.0.CO;2-9
- 104. Surya Prakash G.K., Mogi R., Olah G.A. Preparation of tri- and difluoromethylated amines from aldimines using (trifluoromethyl)trimethylsilane // Org. Lett. 2006. T. 8, № 16. C. 3589–3592. DOI: 10.1021/ol061357w
- 105.Kirij N. V. и др. Trifluoromethylation of non-activated aldimines with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of tetramethylammonium fluoride: A closer look into the reaction route // J. Fluor. Chem. 2008. T. 129, № 1. C. 14–21. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.07.005
- 106.Blazejewski J.-C., Anselmi E., Wilmshurst M.P. Extending the scope of Ruppert's reagent: trifluoromethylation of imines // Tetrahedron Lett. 1999. T. 40, № 30. C. 5475–5478. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)01004-7
- 107. Motherwell W.B., Storey L.J. Some studies on nucleophilic trifluoromethylation using the shelfstable trifluoromethylacetophenone-N,N-dimethyltrimethylsilylamine adduct // J. Fluor. Chem. 2005. T. 126, № 4. C. 489–496. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2004.11.010

- 108. Félix C.P., Khatimi N., Laurent A.J. Stereoselective addition of CF 3 SiMe 3 on azirines. Synthesis of (E)-aziridines // Tetrahedron Lett. 1994. T. 35, № 20. C. 3303–3304. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)76891-2
- 109. Levin V. V. и др. Nucleophilic fluoroalkylation of iminium salts // Tetrahedron Lett. 2008. T. 49, № 19. C. 3108–3111. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.03.043
- 110. Loska R., Majcher M., Makosza M. Synthesis of trifluoromethylated azines via nucleophilic oxidative substitution of hydrogen by trifluoromethyl carbanions // J. Org. Chem. 2007. T. 72, № 15. C. 5574–5580. DOI: 10.1021/jo0703552
- 111. Dilman A.D. и др. Trifluoromethylation of N-benzoylhydrazones // J. Org. Chem. 2008. T. 73, № 14. C. 5643–5646. DOI: 10.1021/jo800782w
- 112. Zhang Y.Q., Liu J.D., Xu H. Copper(II)-catalyzed trifluoromethylation of N-aryl imines // Org. Biomol. Chem. 2013. T. 11, № 37. C. 6242–6245. DOI: 10.1039/c3ob41283k
- 113. Nagase M., Kuninobu Y., Kanai M. 4-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation and Perfluoroarylation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 19. C. 6103–6106. DOI: 10.1021/jacs.6b01753
- 114. Levin V. V. и др. Nucleophilic trifluoromethylation of imines under acidic conditions // European J. Org. Chem. 2008. № 31. С. 5226–5230. DOI: 10.1002/ejoc.200800820
- 115 Shevchenko N.E. и др. The reaction of cyclic imines with the Ruppert-Prakash reagent. Facile approach to α-trifluoromethylated nornicotine, anabazine, and homoanabazine // Tetrahedron. 2011. T. 67, № 1. C. 69–74. DOI: 10.1016/j.tet.2010.11.032
- 116. Shirai T., Kanai M., Kuninobu Y. 2-Position-Selective C-H Perfluoroalkylation of Quinoline Derivatives // Org. Lett. 2018. T. 20, № 6. C. 1593–1596. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00339
- 117. Nelson D.W., Owens J., Hiraldo D. A-(Trifluoromethyl)Amine Derivatives Via Nucleophilic Trifluoromethylation of Nitrones // J. Org. Chem. 2001. T. 66, № 8. C. 2572–2582. DOI: 10.1021/jo0006851
- 118. Khangarot R.K., Kaliappan K.P. Stereoselective synthesis of trifluoromethyl analogues of polyhydroxypyrrolidines // European J. Org. Chem. 2013. T. 2013, № 13. C. 2692–2698. DOI: 10.1002/ejoc.201201599
- 119. Stephens D.E. и др. Synthetic and mechanistic aspects of the regioselective base-mediated reaction of perfluoroalkyl- and perfluoroarylsilanes with heterocyclic N-oxides // Org. Biomol. Chem. 2014. T. 12, № 32. C. 6190–6199. DOI: 10.1039/C4OB01088D
- 120. Nishida T. и др. Regioselective trifluoromethylation of N-heteroaromatic compounds using trifluoromethyldifluoroborane activator // Nat. Commun. 2014. T. 5. № 3387 DOI: 10.1038/ncomms4387
- 121. Kawai H. и др. Catalytic enantioselective trifluoromethylation of azomethine imines with trimethyl(trifluoromethyl)silane // Angew. Chemie Int. Ed. 2009. T. 48. № 34. C. 6324–6327. DOI: 10.1002/anie.200902457
- 122. Huang A. и др. Direct Trifluoromethylation of Nitriles Promoted by Tetrabutylammonium Bifluoride // Synlett. 2009. Т. 2009, № 15. С. 2518–2520. DOI: 10.1055/s-0029-1217824
- 123. Myers A.G. и др. Practical methodology for the asymmetric synthesis of organofluorine compounds // Tetrahedron Lett. 1998. T. 39. C. 1335–1338. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00152-X
- 124. Zhu F. и др. Recycle Waste Salt as Reagent: A One-Pot Substitution/Krapcho Reaction Sequence to α-Fluorinated Esters and Sulfones // Org. Lett. 2015. T. 17, № 4. C. 972–975. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00072
- 125. Thenappan A., Burton D.J. Alkylation of (fluorocarbethoxymethylene)tri-n-butylphosphorane: a facile entry to .alpha.-fluoroalkanoates // J. Org. Chem. 1990. T. 55, № 8. C. 2311–2317. DOI: 10.1021/jo00295a016
- 126. Obayashi M. и др. (Diethylphosphinyl)difluoromethyllithium. Preparation and synthetic application // Tetrahedron Lett. 1982. T. 23, № 22. C. 2323–2326. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)87332-3
- 127. Prakash G.K.S. и др. Difluoromethyl phenyl sulfone, a difluoromethylidene equivalent: Use in the synthesis of 1,1-difluoro-1-alkenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2004. T. 43, № 39. C. 5203–5206. DOI: 10.1002/anie.200460815
- 128. Shen X. и др. Nucleophilic difluoro(phenylsulfonimidoyl)methylation of unactivated alkyl bromides with PhSO(NTBS)CF₂H: Facile entry into gem-difluoroalkenes // Chinese J. Chem. 2014. T. 32, № 8. C. 703–708. DOI: 10.1002/cjoc.201400403
- 129. Prakash G.K.S. и др. From difluoromethyl 2-pyridyl sulfone to difluorinated sulfonates: A protocol for nucleophilic difluoro(sulfonato)methylation // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 11. C. 2559–2563. DOI: 10.1002/anie.201007594
- 130. Zhu L. и др. Nucleophilic (phenylsulfonyl)difluoromethylation of alkyl halides using PhSO₂CF₂SiMe₃: Preparation of gem-difluoroalkenes and trifluoromethyl compounds // Tetrahedron Lett. 2010. T. 51, № 47. C. 6150–6152. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.09.068
- 131. Kobayashi Y., Yamamoto K., Kumadaki I. Trifluoromethylation of aliphatic halides with trifluoromethyl copper // Tetrahedron Lett. 1979. T. 20, № 42. C. 4071–4072. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)86506-0
- 132. Chen Q.Y., Duan J.X. A novel trifluoromethylation method of saturated organic halides // Tetrahedron Lett. 1993. T. 34, № 26. C. 4241–4244. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)60538-5
- 133. Tyrra W. и др. Fluoride-mediated selective cross-coupling reactions of alkyl halides and trimethyl(perfluoroalkyl)silanes, Me₃SiR_f (R_f=CF₃,C₂F₅) in the absence of any catalysts // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128, № 7. C. 813–817. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.02.017
- 134. Sevenard D. V и др. A Facile New Method for the Two-step Substitution of Hydroxy Groups in Primary Alcohols for Trifluoromethyl and Pentafluoroethyl Moieties // Synlett. 2001. T. 2001, № 03. C. 0379–0381. DOI: 10.1055/s-2001-11390

- 135. Li Y., Hu J. Fluoride ion-mediated nucleophilic fluoroalkylation of alkyl halides with Me₃SiCF₂SPh: Synthesis of PhSCF₂- and CF₂H-containing compounds // J. Fluor. Chem. 2008. T. 129, № 5. C. 382–385. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2008.01.010
- 136. Novák P., Lishchynskyi A., Grushin V. V. Trifluoromethylation of α-haloketones // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 39. C. 16167–16170. DOI: 10.1021/ja307783w
- 137.Ni C. и др. A remarkably efficient fluoroalkylation of cyclic sulfates and sulfamidates with PhSO₂CF₂H: Facile entry into β-difluoromethylated or β-difluoromethylenated alcohols and amines // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. T. 46, № 5. C. 786–789. DOI: 10.1002/anie.200603983
- 138. Ni C., Li Y., Hu J. Nucleophilic fluoroalkylation of epoxides with fluorinated sulfones // J. Org. Chem. 2006. T. 71, № 18. C. 6829–6833. DOI: 10.1021/jo0609551
- 139. Shen X. и др. Nucleophilic difluoromethylation of epoxides with PhSO(NTBS)CF₂H by a preorganization strategy // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 22. C. 6795–6800. DOI: 10.1002/chem.201402506
- 140. Fujiu M. и др. Chemo-, regio-, and stereo-selective perfluoroalkylations by a Grignard complex with zirconocene // Dalt. Trans. 2015. T. 44, № 45. C. 19464–19468. DOI: 10.1039/C5DT03039K
- 141. Земцов А.А. Фторированные карбанионы в реакциях сопряжённого присоединения и аллильного замещения : дисс. ... канд. хим. наук / ИОХ РАН, Москва, 2018.
- 142. Li G.B. и др. Progress in copper-catalyzed trifluoromethylation // Beilstein J. Org. Chem. 2017. T. 14. C. 155–181. DOI: 10.3762/bjoc.14.11
- 143 Hartgraves G.A., Burton D.J. The preparation and allylation of difluoromethylcadmium // J. Fluor. Chem. 1988. T. 39, № 3. C. 425–430. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)81613-9
- 144. Dubot G. и др. Preliminary communication Action du perfluoroisopropylargent sur les halogenures d'alcoyle et l'anhydride carbonique // J. Organomet. Chem. 1972. T. 42. C. 105–106. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)90069-X
- 145. Miyake Y., Ota S., Nishibayashi Y. Copper-Catalyzed Nucleophilic Trifluoromethylation of Allylic Halides: A Simple Approach to Allylic Trifluoromethylation // Chem. A Eur. J. 2012. T. 18, № 42. C. 13255–13258. DOI: 10.1002/chem.201202853
- 146. Miyake Y. и др. Copper-catalyzed nucleophilic trifluoromethylation of propargylic halides // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 71. C. 7809. DOI: 10.1039/C3CC44434A
- 147. Miyake Y. и др. Copper-catalyzed nucleophilic trifluoromethylation of benzylic chlorides // Org. Biomol. Chem. 2014. T. 12, № 30. C. 5594–5596. DOI: 10.1039/C4OB00957F
- 148. Mae M. и др. Mg(0)-promoted debromometalation of gem-difluoropropargyl bromides // Tetrahedron Lett. 2005. T. 46, № 11. C. 1787–1789. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.01.130
- 149. Jiang X., Qing F.-L. Cu-Mediated trifluoromethylation of benzyl, allyl and propargyl methanesulfonates with TMSCF₃ // Beilstein J. Org. Chem. 2013. T. 9. C. 2862–2865. DOI: 10.3762/bjoc.9.322

- 150. Larsson J.M., Pathipati S.R., Szabó K.J. Regio- and stereoselective allylic trifluoromethylation and fluorination using CuCF₃ and CuF reagents // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 14. C. 7330–7336. DOI: 10.1021/jo4010074
- 151. Zhao T.S.N., Szabó K.J. Trifluoromethylation of propargylic halides and trifluoroacetates using (Ph₃P)₃Cu(CF₃) reagent // Org. Lett. 2012. T. 14, № 15. C. 3966–3969. DOI: 10.1021/ol3017287
- 152. Aikawa K. и др. Copper-catalyzed allylic difluoromethylation of allyl carbonates with (difluoromethyl)zinc reagent // J. Fluor. Chem. 2017. T. 203. C. 122–129. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2017.07.018
- 153. Ambler B.R., Yang M.H., Altman R.A. Metal-Catalyzed Decarboxylative Fluoroalkylation Reactions // Synlett. 2016. T. 27, № 20. C. 2747–2755. DOI: 10.1055/s-0036-1588637
- 154. Ambler B.R., Altman R.A. Copper-catalyzed decarboxylative trifluoromethylation of allylic bromodifluoroacetates // Org. Lett. 2013. T. 15, № 21. C. 5578–5581. DOI: 10.1021/ol402780k
- 155. Ambler B.R., Zhu L., Altman R.A. Copper-Catalyzed Synthesis of Trifluoroethylarenes from Benzylic Bromodifluoroacetates // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 16. C. 8449–8457. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01343
- 156. Azambuja F. De и др. Catalytic One-Step Deoxytrifluoromethylation of Alcohols // J. Org. Chem. 2019. T. 84, № 4. C. 2061–2071. DOI: 10.1021/acs.joc.8b03072
- 157. Yang M.H. и др. Palladium Catalysis Enables Benzylation of α,α-Difluoroketone Enolates // Angew. Chemie Int. Ed. 2016. T. 55, № 31. C. 9080–9083. DOI: 10.1002/anie.201604149
- 158. Yang M.H., Orsi D.L., Altman R.A. Ligand-controlled regiodivergent palladium-catalyzed decarboxylative allylation reaction to access α,α-difluoroketones // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 8. C. 2361–2365.DOI: 10.1002/anie.201410039
- 159. Ambler B.R., Peddi S., Altman R.A. Copper-catalyzed decarboxylative trifluoromethylation of propargyl bromodifluoroacetates // Synth. 2014. T. 46, № 14. C. 1938–1946. DOI: 10.1055/s-0033-1339128
- 160. Ambler B.R., Peddi S., Altman R.A. Ligand-Controlled Regioselective Copper-Catalyzed Trifluoromethylation To Generate (Trifluoromethyl)allenes // Org. Lett. 2015. T. 17, № 10. C. 2506–2509. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01027
- 161. Gao X. и др. Copper-Catalyzed Highly Stereoselective Trifluoromethylation and Difluoroalkylation of Secondary Propargyl Sulfonates // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. T. 57, № 12. C. 3187–3191. DOI: 10.1002/anie.201711463
- 162. Tomashenko O.A., Grushin V. V. Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes // Chem. Rev. 2011. T. 111, № 8. C. 4475–4521. DOI: 10.1021/cr1004293
- 163. Liu T., Shen Q. Progress in copper-mediated formation of trifluoromethylated arenes // European J. Org. Chem. 2012. T. 2012, № 34. C. 6679–6687. DOI: 10.1002/ejoc.201200648
- 164. Roy S. и др. Trifluoromethylation of aryl and heteroaryl halides // Tetrahedron. 2011. T. 67, № 12. C. 2161–2195. DOI: 10.1016/j.tet.2011.01.002

- 165. Besset T., Schneider C., Cahard D. Tamed arene and heteroarene trifluoromethylation // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 21. C. 5048–5050. DOI: 10.1002/anie.201201012
- 166. Landelle G. и др. Recent advances in transition metal-catalyzed C_{sp2}-monofluoro-, difluoro-, perfluoromethylation and trifluoromethylthiolation // Beilstein J. Org. Chem. 2013. T. 9. C. 2476–2536. DOI: 10.3762/bjoc.9.287
- 167. Lundgren R.J., Stradiotto M. Transition-metal-catalyzed trifluoromethylation of aryl halides // Angew. Chemie Int. Ed. 2010. T. 49, № 49. C. 9322–9324. DOI: 10.1002/anie.201004051
- 168. Oishi M., Kondo H., Amii H. Aromatic trifluoromethylation catalytic in copper // Chem. Commun. 2009. № 14. C. 1909–1911. DOI: 10.1039/B823249K
- 169. Gonda Z. и др. Efficient Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodides: The Beneficial Anchoring Effect of Borates // Org. Lett. 2014. T. 16, № 16. C. 4268–4271. DOI: 10.1021/ol501967c
- 170. Hafner A., Bräse S. Efficient Trifluoromethylation of Activated and Non-Activated Alkenyl Halides by Using (Trifluoromethyl)trimethylsilane // Adv. Synth. Catal. 2011. T. 353, № 16. C. 3044–3048. DOI: 10.1002/adsc.201100528
- 171. Chen M., Buchwald S.L. Rapid and efficient trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic compounds using potassium trifluoroacetate enabled by a flow system // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 44. C. 11628–11631. DOI: 10.1002/anie.201306094
- 172. Zhang C.P. и др. Copper-mediated trifluoromethylation of heteroaromatic compounds by trifluoromethyl sulfonium salts // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 8. C. 1896–1900. DOI: 10.1002/anie.201006823
- 173. Lishchynskyi A. и др. Trifluoromethylation of Aryl and Heteroaryl Halides with Fluoroform-Derived CuCF₃□: Scope, Limitations, and Mechanistic Features // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 22. C. 11126–11146. DOI: 10.1021/jo401423h
- 174. Nakamura Y. и др. Cu-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with trifluoromethylzinc reagent prepared in situ from trifluoromethyl iodide // Beilstein J. Org. Chem. 2013. T. 9. C. 2404–2409. DOI: 10.3762/bjoc.9.277
- 175. Lishchynskyi A., Grushin V. V. Cupration of C₂F₅H: Isolation, structure, and synthetic applications of [K(DMF)₂][(t-BuO)Cu(C₂F₅)]. Highly efficient pentafluoroethylation of unactivated aryl bromides // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 34. C. 12584–12587. DOI: 10.1021/ja407017j
- 176. Serizawa H., Aikawa K., Mikami K. Direct synthesis of pentafluoroethyl copper from pentafluoropropionate as an economical C₂F₅ source: Application to pentafluoroethylation of arylboronic acids and aryl bromides // Org. Lett. 2014. T. 16, № 13. C. 3456–3459. DOI: 10.1021/ol501332g
- 177. Mormino M.G., Fier P.S., Hartwig J.F. Copper-mediated perfluoroalkylation of heteroaryl bromides with (phen)CuR_F // Org. Lett. 2014. T. 16, № 6. C. 1744–1747. DOI: 10.1021/ol500422t

- 178. Dubinina G.G., Furutachi H., Vicic D.A. Active trifluoromethylating agents from well-defined copper(I)-CF₃ complexes // J. Am. Chem. Soc. 2008. T. 130, № 27. C. 8600–8601. DOI: 10.1021/ja802946s
- 179. Zhao S. и др. Copper(II)-catalyzed trifluoromethylation of iodoarenes using Chen's reagent // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 7. C. 1143–1147. DOI: 10.1039/C8QO00025E
- 180. Prakash G.K.S. и др. Copper-Mediated Difluoromethylation of (Hetero)aryl Iodides and β-Styryl Halides with Tributyl(difluoromethyl)stannane // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 48. C. 12090–12094. DOI: 10.1002/anie.201205850
- 181. Lu C. и др. Palladium-Catalyzed Difluoromethylation of Aryl Chlorides and Triflates and Its Applications in the Preparation of Difluoromethylated Derivatives of Drug/Agrochemical Molecules // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 2. C. 1077–1083. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02989
- 182. Fier P.S., Hartwig J.F. Copper-Mediated Difluoromethylation of Aryl and Vinyl Iodides // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 12. C. 5524–5527. DOI: 10.1021/ja301013h
- 183. Aikawa K. и др. Stable but Reactive Perfluoroalkylzinc Reagents: Application in Ligand-Free Copper-Catalyzed Perfluoroalkylation of Aryl Iodides // Chem. A Eur. J. 2015. T. 21, № 1. C. 96–100. DOI: 10.1002/chem.201405677
- 184. Ono S. и др. Regiocontrolled Heptafluoroisopropylation of Aromatic Halides by Copper(I) Carboxylates with Heptafluoroisopropyl-Zinc Reagents // Org. Lett. 2019. T. 21, № 4. C. 1093– 1097. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b04147
- 185. Serizawa H. и др. Copper-Catalyzed Difluoromethylation of Aryl Iodides with (Difluoromethyl)zinc Reagent // Org. Lett. 2016. Т. 18, № 15. С. 3686–3689. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01733
- 186. Bour J.R., Kariofillis S.K., Sanford M.S. Synthesis, reactivity, and catalytic applications of isolable (NHC)Cu(CHF₂) complexes // Organometallics. 2017. T. 36, № 7. C. 1220–1223.DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00025
- 187. Aikawa K. и др. Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with (Difluoromethyl)zinc Reagent // Org. Lett. 2016. T. 18, № 15. C. 3690–3693. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01734
- 188. Xu L., Vicic D.A. Direct Difluoromethylation of Aryl Halides via Base Metal Catalysis at Room Temperature // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 8. C. 2536–2539. DOI: 10.1021/jacs.6b00053
- 189. Ferguson D.M. и др. Palladium-Catalyzed Difluoromethylation of Aryl Chlorides and Bromides with TMSCF₂H // J. Org. Chem. 2019. T. 84, № 6. C. 3735–3740. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00324
- 190. Kinzel T. и др. The Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Chlorides // Science. 2010. T. 328, № 5986. C. 1679–1681. DOI: 10.1126/science.1190524
- 191. Ferguson D.M. и др. Stoichiometric and Catalytic Aryl-Perfluoroalkyl Coupling at Tri-tertbutylphosphine Palladium(II) Complexes // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 34. C. 11662– 11665. DOI: 10.1021/jacs.7b05216

- 192. Cho E.J., Buchwald S.L. The palladium-catalyzed trifluoromethylation of vinyl sulfonates // Org. Lett. 2011. T. 13, № 24. C. 6552–6555. DOI: 10.1021/ol202885w
- 193.Fujikawa K. и др. A New Method for Aromatic Difluoromethylation: Copper-Catalyzed Cross-Coupling and Decarboxylation Sequence from Aryl Iodides // Org. Lett. 2011. T. 13, № 20. C. 5560–5563. DOI: 10.1021/ol202289z
- 194. Ge S., Chaładaj W., Hartwig J.F. Pd-catalyzed α-arylation of α,α-difluoroketones with aryl bromides and chlorides. A route to difluoromethylarenes // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 11. C. 4149–4152. DOI: 10.1021/ja501117v
- 195. Arlow S.I., Hartwig J.F. Synthesis of Aryldifluoroamides by Copper-Catalyzed Cross-Coupling // Angew. Chemie - Int. Ed. 2016. T. 55, № 14. C. 4567–4572. DOI: 10.1002/anie.201600105
- 196. O'Duill M. и др. Cross-Coupling of [2-Aryl-1,1,2,2-tetrafluoroethyl](trimethyl)silanes with Aryl Halides // Org. Lett. 2015. Т. 17, № 14. С. 3466–3469. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01510
- 197. Dubinina G.G. и др. Exploring trifluoromethylation reactions at nickel: A structural and reactivity study // Organometallics. 2008. T. 27, № 15. C. 3933–3938. DOI: 10.1021/om800300k
- 198.Keaveney S.T., Schoenebeck F. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Trifluoromethylation of Acid Fluorides // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. T. 57, № 15. C. 4073–4077.DOI: 10.1002/anie.201800644
- 199. Pan F., Boursalian G.B., Ritter T. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Difluoromethylation of Acid Chlorides at Room Temperature // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 51. C. 16871– 16876. DOI: 10.1002/anie.201811139
- 200. Ni C., Zhang L., Hu J. Nucleophilic fluoroalkylation of α,β-enones, arynes, and activated alkynes with fluorinated sulfones: Probing the hard/soft nature of fluorinated carbanions // J. Org. Chem. 2008. T. 73, № 15. C. 5699–5713. DOI: 10.1021/jo702479z
- 201. Zeng Y., Hu J. Bridging Fluorine and Aryne Chemistry: Vicinal Difunctionalization of Arynes Involving Nucleophilic Fluorination, Trifluoromethylation, or Trifluoromethylthiolation // Synth. 2016. T. 48, № 14. C. 2137–2150. DOI: 10.1055/s-0035-1562547
- 202. Zeng Y. и др. Silver-mediated trifluoromethylation-iodination of arynes // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 8. C. 2955–2958. DOI: 10.1021/ja312711c
- 203.Zeng Y., Hu J. Silver-catalyzed formal insertion of arynes into Rf-I bonds // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 23. C. 6866–6870. DOI: 10.1002/chem.201402846
- 204. Yang X., Tsui G.C. Copper-mediated trifluoromethylation-allylation of arynes // Org. Lett. 2018. T. 20, № 4. C. 1179–1182. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00101
- 205. Franssen N.M.G. и др. Carbene insertion into transition metal-carbon bonds: A new tool for catalytic C-C bond formation // Catal. Sci. Technol. 2011. T. 1, № 2. C. 153–165. DOI: 10.1039/c0cy00065e
- 206. Hu M. и др. Copper-catalyzed gem -difluoroolefination of diazo compounds with TMSCF 3 via C-F bond cleavage // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 46. C. 17302–17305. DOI: 10.1021/ja409941r

- 207. Ma Q., Tsui G.C. Trifluoromethylation of α-diazoesters and α-diazoketones with fluoroformderived CuCF3 synergistic effects of co-solvent and pyridine as a promoter // Org. Chem. Front. 2019. T. 6, № 1. C. 27–31. DOI: 10.1039/c8q000834e
- 208. Besset T., Poisson T., Pannecoucke X. 1,4-Addition of the CF₃-group, perfluoroalkyl groups and functionalized difluoromethylated moieties: An overview // J. Fluor. Chem. 2015. T. 178. C. 225– 240. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2015.07.029
- 209. Kim B.C. и др. Highly Improved copper-mediated michael addition of ethyl bromodifluoroacetate in the presence of protic additive // Synth. 2012. T. 44, № 20. C. 3165–3170. DOI: 10.1055/s-0032-1317134
- 210. Shen X., Ni C., Hu J. Nucleophilic fluoroalkylation of α,β-unsaturated carbonyl compounds with α-fluorinated sulfones: Investigation of the reversibility of 1,2-additions and the formation of 1,4-adducts // Helv. Chim. Acta. 2012. T. 95, № 10. C. 2043–2051. DOI: 10.1002/hlca.201200445
- 211. Cherkupally P., Beier P. Nucleophilic additions of [(diethoxyphosphoryl)difluoromethyl]lithium to α,β -unsaturated compounds // J. Fluor. Chem. 2012. T. 137. C. 34–43. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2012.02.003
- 212. Modern Organocopper Chemistry / под ред. N. Krause. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002.
- 213. Okusu S. и др. Regioselective 1,4-trifluoromethylation of α,β-unsaturated ketones via a S-(trifluoromethyl)diphenylsulfonium salts/copper system // Beilstein J. Org. Chem. 2013. T. 9. C. 2189–2193. DOI: 10.3762/bjoc.9.257
- 214. Appel R., Mayr H. Quantification of the Electrophilic Reactivities of Aldehydes, Imines, and Enones // J. Am. Chem. Soc. 2011. T. 133. № 21. C. 8240–8251. DOI: 10.1021/ja200820m
- 215. Allgäuer D.S. и др. Quantification and Theoretical Analysis of the Electrophilicities of Michael Acceptors // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139. № 38. C. 13318–13329. DOI: 10.1021/jacs.7b05106
- 216. Sosnovskikh V.Y. и др. Regioselective nucleophilic 1,4-trifluoromethylation of 2polyfluoroalkylchromones with (trifluoromethyl)trimethylsilane. Synthesis of fluorinated analogs of natural 2,2-dimethylchroman-4-ones and 2,2-dimethylchromenes // J. Org. Chem. 2003. T. 68, № 20. C. 7747–7754. DOI: 10.1021/jo034591y
- 217. Kawai H. и др. Trifluoromethylation of aromatic isoxazoles: Regio- and diastereoselective route to 5-trifluoromethyl-2-isoxazolines // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 34. C. 7803–7806. DOI: 10.1002/anie.201102442
- 218. Nishimine T. и др. Kinetic resolution of allyl fluorides by enantioselective allylic trifluoromethylation based on silicon-assisted C-F bond cleavage // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 2. C. 517–520. DOI: 10.1002/anie.201308071
- 219. Barata-Vallejo S., Bonesi S., Postigo A. Late stage trifluoromethylthiolation strategies for organic compounds // Org. Biomol. Chem. 2016. T. 14, № 30. C. 7150–7182. DOI: 10.1039/C6OB00763E

- 220. Zhang K., Xu X., Qing F. Recent Advances of Direct Trifluoromethylthiolation // Chinese J. Org. Chem. 2015. T. 35, № 3. C. 556. DOI: 10.6023/cjoc201501017
- 221. Billard T., Large S., Langlois B.R. Preparation of trifluoromethyl sulfides or selenides from trifluoromethyl trimethylsilane and thiocyanates or selenocyanates // Tetrahedron Lett. 1997. T. 38, № 1. C. 65–68. DOI: 10.1016/S0040-4039(96)02216-2
- 222. Billard T., Large S., Langlois B.R. Preparation of trifluoromethyl sulfides or selenides from trifluoromethyl trimethylsilane and thiocyanates or selenocyanates // Tetrahedron Lett. 1997. T. 38, № 1. C. 65–68. DOI: 10.1021/jo5022844
- 223. Blond G., Billard T., Langlois B.R. New stable reagents for the nucleophilic trifluoromethylation.
 Part 4: Trifluoromethylation of disulfides and diselenides with hemiaminals of trifluoroacetaldehyde // Tetrahedron Lett. 2001. T. 42, № 13. C. 2473–2475. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00225-8
- 224. Nikolaienko P., Rueping M. Trifluoromethylselenolation of Aryldiazonium Salts: A Mild and Convenient Copper-Catalyzed Procedure for the Introduction of the SeCF₃ Group // Chem. A Eur. J. 2016. T. 22, № 8. C. 2620–2623. DOI: 10.1002/chem.201504601
- 225. Jouvin K., Matheis C., Goossen L.J. Synthesis of Aryl Tri- and Difluoromethyl Thioethers via a C H-Thiocyanation/Fluoroalkylation Cascade // Chem. - A Eur. J. 2015. T. 21, № 41. C. 14324– 14327. DOI: 10.1002/chem.201502914
- 226. Bayarmagnai B. и др. Synthesis of difluoromethyl thioethers from difluoromethyl trimethylsilane and organothiocyanates generated in situ // Angew. Chemie - Int. Ed. 2015. T. 54, № 19. C. 5753– 5756. DOI: 10.1002/anie.201500899
- 227. Han J. Bin и др. A Metal-Free Diverse Synthesis of Difluoromethylthioethers and Difluorobis(arylthio)methanes from RSX (X = SR, Cl, SO₂Ph) and TMSCF₂H // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 6. C. 2506–2512. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00089
- 228. Howard J.L. и др. Preparation of difluoromethylthioethers through difluoromethylation of disulfides using TMS-CF₂H // Chem. Commun. 2016. Т. 52, № 54. С. 8448–8451. DOI: 10.1039/C6CC02693A
- 229. Howard J.L. и др. Preparation of difluoromethylthioethers through difluoromethylation of disulfides using TMS-CF₂H // Chem. Commun. 2016. Т. 52, № 54. С. 8448–8451. DOI: 10.1039/C7QO00595D
- 230. Okano T. и др. Phenyl trifluorovinyl sulfide: A radical acceptor for preparation of gemdifluoromethylene compounds // Tetrahedron. 2004. T. 60, № 18. C. 4031–4035. DOI: 10.1016/j.tet.2004.03.020
- 231. Abbott A. и др. Detailed investigation of the radical-induced destruction of chemical warfare agent simulants in aqueous solution // J. Phys. Chem. B. 2010. T. 114, № 22. C. 7681–7685. DOI: 10.1021/jp101720j

- 232. Fasano V. и др. Air- and water-stable Lewis acids: Synthesis and reactivity of P-trifluoromethyl electrophilic phosphonium cations // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 6. C. 662–665. DOI: 10.1039/C7CC09128A
- 233. Krishnamurti V., Barrett C., Prakash G.K.S. Siladifluoromethylation and Deoxotrifluoromethylation of P^V-H Compounds with TMSCF₃□: Route to P^V-CF₂⁻ Transfer Reagents and P-CF₃ Compounds // Org. Lett. 2019. T. 21, № 5. C. 1526–1529. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00381
- 234. Panne P., Naumann D., Hoge B. Cyanide initiated perfluoroorganylations with perfluoroorgano silicon compounds // J. Fluor. Chem. 2001. T. 112, № 2. C. 283–286. DOI: 10.1016/S0022-1139(01)00513-9
- 235. Yerien D.E., Barata-Vallejo S., Postigo A. Difluoromethylation Reactions of Organic Compounds // Chem. - A Eur. J. 2017. T. 23, № 59. C. 14676–14701. DOI: 10.1002/chem.201702311
- 236. Hu J., Zhang W., Wang F. Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions // Chem. Commun. 2009. № 48. C. 7465–7478. DOI: 10.1039/B916463D
- 237. Rong J., Ni C., Hu J. Metal-Catalyzed Direct Difluoromethylation Reactions // Asian J. Org. Chem. 2017. T. 6, № 2. C. 139–152. DOI: 10.1002/ajoc.201600509
- 238. Ni C., Hu J. Selective Nucleophilic Fluoroalkylations Facilitated by Removable Activation Groups // Synlett. 2011. T. 2011. № 6. C. 770–782. DOI: 10.1055/s-0030-1259906
- 239. Alexandrova A. V., Beier P. Nucleophilic difluoromethylenation of aldehydes and ketones using diethyl difluoro(trimethylsilyl)methylphosphonate // J. Fluor. Chem. 2009. T. 130, № 5. C. 493–500. DOI: 10.1016/j.tet.2008.10.006
- 240. Kawai H. и др. Trifluoromethylation of aromatic isoxazoles: Regio- and diastereoselective route to 5-trifluoromethyl-2-isoxazolines // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 34. C. 7803–7806. DOI: 10.1002/anie.200906866
- 241. Shen X. и др. Nucleophilic fluoromethylation of aldehydes with fluorobis(phenylsulfonyl) methane: The importance of strong Li-O coordination and fluorine substitution for C-C bond formation // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 11. C. 2588–2592. DOI: 10.1002/anie.201006931
- 242. Prakash G.K.S. и др. Stereoselective monofluoromethylation of primary and secondary alcohols by using a fluorocarbon nucleophile in a Mitsunobu reaction // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. T. 46, № 26. C. 4933–4936. DOI: 10.1002/anie.200700834
- 243. Fukuzumi T. и др. Fluorobis(phenylsulfonyl)methane: A fluoromethide equivalent and palladium-catalyzed enantioselective allylic monofluoromethylation // Angew. Chemie Int. Ed. 2006. T. 45, № 30. C. 4973–4977. DOI: 10.1002/anie.200600625
- 244. Liu W.B. и др. Iridium-catalyzed regio- and enantioselective allylic alkylation of fluorobis(phenylsulfonyl)methane // Chem. Commun. 2009. № 43. C. 6604–6606. DOI: 10.1039/B914315G

- 245. Furukawa T. и др. Asymmetric allylic monofluoromethylation and methylation of morita-baylishillman carbonates with FBSM and BSM by cooperative cinchona alkaloid/FeCl 2 catalysis // Angew. Chemie - Int. Ed. 2011. T. 50, № 41. C. 9684–9688. DOI: 10.1002/anie.201103748
- 246. Inbasekaran M. и др. A novel and efficient synthesis of fluoromethyl phenyl sulphone and its use as a fluoromethyl wittig equivalent // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. № 10. С. 678–679. DOI: 10.1039/C39850000678
- 247. Li Y. и др. Stereoselective nucleophilic monofluoromethylation of N-(tert- butanesulfinyl)imines with fluoromethyl phenyl sulfone // Org. Lett. 2006. T. 8, № 8. C. 1693–1696. DOI: 10.1021/ol060322t
- 248. Liu J., Li Y., Hu J. Stereoselective synthesis of Di- and monofluoromethylated vicinal ethylenediamines with Di- and monofluoromethyl sulfones // J. Org. Chem. 2007. T. 72, № 8. C. 3119–3121. DOI: 10.1021/jo070094w
- 249. Liu J., Zhang L., Hu J. Stereoselective monofluoromethylation of N-tert-butylsulfinyl ketimines using pregenerated fluoro(phenylsulfonyl)methyl anion // Org. Lett. 2008. T. 10, № 23. C. 5377–5380. DOI: 10.1021/ol802226k
- 250. Shen X., Hu J. Fluorinated sulfoximines: Preparation, reactions and applications // European J. Org. Chem. 2014. T. 2014, № 21. C. 4437–4451. DOI: 10.1002/ejoc.201402086
- 251. Shen X. и др. Stereoselective nucleophilic fluoromethylation of aryl ketones: Dynamic kinetic resolution of chiral α-fluoro carbanions // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 3. C. 775–779. DOI: 10.1002/anie.201308484
- 252. Zhu L. и др. 1-tert-Butyl-1H-tetrazol-5-yl fluoromethyl sulfone (TBTSO₂CH₂F): A versatile fluoromethylidene synthon and its use in the synthesis of monofluorinated alkenes via JuliaKocienski olefination // Tetrahedron. 2010. Т. 66, № 27–28. С. 5089–5100. DOI: 10.1016/j.tet.2010.04.113
- 253. Vara B.A., Johnston J.N. Enantioselective Synthesis of β-Fluoro Amines via β-Amino α-Fluoro Nitroalkanes and a Traceless Activating Group Strategy // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 42. C. 13794–13797. DOI: 10.1021/jacs.6b07731
- 254 Parisi G. и др. Exploiting a "beast" in carbenoid chemistry: Development of a straightforward direct nucleophilic fluoromethylation strategy // J. Am. Chem. Soc. 2017. Т. 139, № 39. С. 13648–13651. DOI: 10.1021/jacs.7b07891
- 255. Prakash G.K.S. и др. Difluoromethyl Phenyl Sulfone as a Selective Difluoromethylene Dianion Equivalent: One-Pot Stereoselective Synthesis of anti-2,2-Difluoropropane-1,3-diols // Angew. Chemie - Int. Ed. 2003. T. 42, № 42. C. 5216–5219. DOI: 10.1002/anie.200352172
- 256. Zhao Y. и др. Difluoromethyl 2-pyridyl sulfone: A new gem-difluoroolefination reagent for aldehydes and ketones // Org. Lett. 2010. T. 12, № 7. С. 1444–1447. DOI: 10.1021/ol100090r
- 257. Zhao Y., Gao B., Hu J. From olefination to alkylation: In-situ halogenation of julia-kocienski intermediates leading to formal nucleophilic iodo- and bromodifluoromethylation of carbonyl compounds // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 13. C. 5790–5793. DOI: 10.1021/ja301601b

- 258. Miao W. и др. Nucleophilic Iododifluoromethylation of Carbonyl Compounds Using Difluoromethyl 2-Pyridyl Sulfone // Org. Lett. 2016. Т. 18, № 11. С. 2766–2769. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01258
- 259. Deng Z. и др. Nucleophilic 1,1-Difluoroethylation with Fluorinated Phosphonium Salt // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 24. C. 12084–12090. DOI: 10.1021/acs.joc.6b02723
- 260. Lachance H., Hall D.G. Allylboration of Carbonyl Compounds // Org. React. 2009. C. 1–574. DOI: 10.1002/0471264180.or073.01
- 261. Ramachandran P.V., Chatterjee A. Gem-Difluorinated Homoallyl Alcohols, β-Hydroxy Ketones, and syn - and anti -1,3-Diols via γ,γ-Difluoroallylboronates // Org. Lett. 2008. T. 10. № 6. C. 1195–1198. DOI: 10.1021/ol800069z
- 262. Zhang B., Zhang X. Brønsted Acid Catalyzed gem-Difluoroallylation of Aldehydes and Ketone with β-Tosyloxy-γ,γ-difluroallylboronic Acid Pinacol Ester // Chinese J. Chem. 2016. T. 34, № 5. C. 477–480. DOI: 10.1002/cjoc.201600060
- 263. Ramachandran P.V., Tafelska-Kaczmarek A., Sakavuyi K. Asymmetric fluoroallylboration of aldehydes // Org. Lett. 2011. T. 13, № 15. C. 4044–4047. DOI: 10.1021/ol201551y
- 264. Ramachandran P.V., Tafelska-Kaczmarek A., Chatterjee A. B-(3,3-Difluoroallyl)diisopinocampheylborane for the enantioselective fluoroallylboration of aldehydes // J. Org. Chem. 2012. T. 77, № 20. C. 9329–9333. DOI: 10.1021/jo300970z
- 265. Kojima R., Akiyama S., Ito H. A Copper(I)-Catalyzed Enantioselective γ-Boryl Substitution of Trifluoromethyl-Substituted Alkenes: Synthesis of Enantioenriched γ,γ-gem-Difluoroallylboronates // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. T. 57, № 24. C. 7196–7199. DOI: 10.1002/anie.201803663
- 266.Geri J.B., Wade Wolfe M.M., Szymczak N.K. The Difluoromethyl Group as a Masked Nucleophile: A Lewis Acid/Base Approach // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 30. C. 9404–9408.DOI: 10.1021/jacs.8b06093
- 267. Brahms D.L.S., Dailey W.P. Fluorinated carbenes // Chem. Rev. 1996. T. 96, № 5. C. 1585–1632. DOI: 10.1021/cr941141k
- 268. Moss R.A., Wang L., Krogh-Jespersen K. A New Synthesis of Difluorodiazirine and the Absolute Reactivity of Difluorocarbene // J. Am. Chem. Soc. 2009. T. 131, № 6. C. 2128–2130. DOI: 10.1021/ja809370j
- 269. Ni C., Hu J. Recent advances in the synthetic application of difluorocarbene // Synth. 2014. T. 46. № 7. C. 842–863. DOI: 10.1055/s-0033-1340856
- 270. Mehta V.P., Greaney M.F. S-, N-, and Se-difluoromethylation using sodium chlorodifluoroacetate // Org. Lett. 2013. T. 15, № 19. C. 5036–5039. DOI: 10.1021/ol402370f
- 271.Pignard S. и др. Phosphonodifluoromethyl and phosphonothiodifluoromethyl radicals. Generation and addition onto alkenes and alkynes // J. Org. Chem. 2006. T. 71, № 1. C. 31–37. DOI: 10.1021/jo051511c

- 272. Okusu S., Tokunaga E., Shibata N. Difluoromethylation of Terminal Alkynes by Fluoroform // Org. Lett. 2015. T. 17, № 15. C. 3802–3805. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01778
- 273. Konno T., Kitazume T. Novel synthesis and application of γ-difluoromethylated prop-2-ynylic and allylic alcohols // Chem. Commun. 1996. № 19. C. 2227–2228. DOI: 10.1039/CC9960002227
- 274. Wang F., Huang W., Hu J. Difluoromethylation of O-, S-, N-, C-nucleophiles using difluoromethyltri(n-butyl)ammonium chloride as a new difluorocarbene source // Chinese J. Chem. 2011. T. 29, № 12. C. 2717–2721. DOI:10.1002/cjoc.201100325
- 275. Zhang W., Wang F., Hu J. N-tosyl-S-difluoromethyl-S-phenylsulfoximine: A new difluoromethylation reagent for S-, N-, and C-nucleophiles // Org. Lett. 2009. T. 11, № 10. C. 2109–2112. DOI: 10.1021/ol900567c
- 276. Liu G. и др. Efficient Difluoromethylation of sp³ Carbon Nucleophiles by Bromodifluoromethylation Reagents with Organic Bases // ChemistryOpen. 2012. T. 1, № 5. C. 227–231. DOI: 10.1002/open.201200033
- 277. Wang J., Tokunaga E., Shibata N. Highly C-selective difluoromethylation of β-ketoesters by using TMSCF₂Br/lithium hydroxide/N,N,N-trimethylhexadecan-1-ammonium bromide // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 64. C. 8881–8884. DOI: 10.1039/C8CC05135F
- 278. Yue C.B. и др. O-Difluoromethylation of 1,3-diones with S-difluoromethyl sulfonium salt // RSC Adv. 2016. T. 6, № 42. C. 35705–35708. DOI: 10.1039/c6ra06338a
- 279. Liu C. и др. Base-free O-difluoromethylation of 1,3-diones with difluorocarbene // J. Fluor. Chem. 2016. T. 192. C. 27–30. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.10.011
- 280. Deng X.Y., Lin J.H., Xiao J.C. Pd-Catalyzed Transfer of Difluorocarbene // Org. Lett. 2016. T. 18, № 17. C. 4384–4387. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02141
- 281. Feng Z., Min Q.Q., Zhang X. Access to Difluoromethylated Arenes by Pd-Catalyzed Reaction of Arylboronic Acids with Bromodifluoroacetate // Org. Lett. 2016. T. 18, № 1. C. 44–47. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03206
- 282. Flynn R.M., Burton D.J. Synthetic and mechanistic aspects of halo-F-methylphosphonates // J. Fluor. Chem. 2011. T. 132, № 10. C. 815–828. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.05.034
- 283. Prakash G.K.S. и др. Fluoride-induced nucleophilic (phenylthio)difluoromethylation of carbonyl compounds with [difluoro(phenylthio)methyl]trimethylsilane (TMS-CF₂SPh) // J. Fluor. Chem. 2005. T. 126, № 4. C. 527–532.DOI: 10.1016/j.jfluchem.2004.12.005
- 284. Rico I., Wakselhan C. Synthese de composes aromatiques comportant les groupements OCF₂Br et SCF₂Br // Tetrahedron Lett. 1981. T. 22, № 4. C. 323–326. DOI: 10.1016/0040-4039(81)80087-1
- 285. Hammond G.B. Nucleophilic and electrophilic substitutions of difluoropropargyl bromides // J. Fluor. Chem. 2006. T. 127, № 4–5. C. 476–488. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2005.12.024
- 286. Xu B. и др. An Efficient Synthesis of Difluoropropargyl Bromides // Synthesis (Stuttg). 2006. Т. 2006, № 05. С. 803–806. DOI: 10.1055/s-2006-926334

- 287. Rico I., Cantacuzene D., Wakselman C. Reactivity of the perhalogenoalkanes CF₂BrX (X= Cl, Br) with nucleophiles. Part 4. Condensation with carbanions // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1982. C. 1063–1065. DOI: 10.1039/P19820001063
- 288. Stephen Everett T., Purrington S.T., Bumgardner C.L. Preparation of α-Trifluoromethyl Esters from Malonic Esters // J. Org. Chem. 1984. T. 49, № 20. C. 3702–3706. DOI: 10.1021/jo00194a006
- 289. Shiosaki M., Inoue M. Bromodifluoromethylation of aromatic Grignard reagents with CF₂Br₂ // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55, № 50. P. 6839–6843. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.082
- 290. Letourneau J.E., Burnell D.J. An unusual alkylation with trifluoroiodomethane providing a difluoroiodomethyl group // Tetrahedron Lett. 1997. T. 38, № 8. C. 1353–1354. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00097-X
- 291. Prakash G.K.S. et al. Direct S-difluoromethylation of thiols using the Ruppert-Prakash reagent Dedicated to Prof. Veronique Gouverneur on the occasion of receiving the ACS Award for Creative Work in Fluorine Chemistry. // J. Fluor. Chem. 2015. Vol. 180. P. 186–191.
- 292. Ito S., Kato N., Mikami K. Stable (sila)difluoromethylboranes: Via C-F activation of fluoroform derivatives // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 40. C. 5546–5548. DOI: 10.1039/C7CC02327H
- 293. Тютюнов А. А., Бойко В. Э., Игумнов С. М. Необычная реакция (трифторметил)триметилсилана с боргидридом натрия // Фторные заметки, 2011, №74, С. 5-6.
- 294. Maslov A.S. и др. Dithiocarbamate-substituted gem-difluorinated silicon reagent: generation and addition to aldehydes // Tetrahedron Lett. 2015. T. 56, № 35. C. 5048–5050. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.07.018
- 295. Aikawa K. и др. Siladifluoromethylation and Difluoromethylation onto C(sp³), C(sp²), and C(sp) Centers Using Ruppert-Prakash Reagent and Fluoroform // Org. Lett. 2016. T. 18, № 14. C. 3354–3357. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01476
- 296. Ji X. и др. HMPA-Promoted Siladifluoromethylation of Di-, and Triarylmethanes with the Ruppert–Prakash Reagent // Chem. An Asian J. 2017. T. 12, № 21. C. 2794–2798. DOI: 10.1002/asia.201701224
- 297. Aikawa K. и др. α-Difluoromethylation on sp³ Carbon of Nitriles Using Fluoroform and Ruppert-Prakash Reagent // Org. Lett. 2015. T. 17, № 19. C. 4882–4885. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02438
- 298. Hashimoto R. и др. Direct α-siladifluoromethylation of lithium enolates with ruppert-prakash reagent via C-F bond activation // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 10. C. 2750–2754. DOI: 10.1002/chem.201304473
- 299. Hu M. и др. gem-Difluoroolefination of Diazo Compounds with TMSCF₃ or TMSCF₂Br: Transition-Metal-Free Cross-Coupling of Two Carbene Precursors // J. Am. Chem. Soc. 2015. T. 137, № 45. C. 14496–14501. DOI: 10.1021/jacs.5b09888

- 300. Yang Z.Y., Wiemers D.M., Burton D.J. (Trifluoromethyl)copper: A Useful CF₂ Transfer Reagent: A Novel Double Insertion of Difluoromethylene into (Pentafluorophenyl)copper // J. Am. Chem. Soc. 1992. T. 114, № 11. C. 4402–4403. DOI: 10.1021/ja00037a057
- 301. Yang Z.Y., Burton D.J. A novel double insertion of the difluoromethylene unit from trifluoromethylcopper into the carbon-copper bond of perfluoroaryl- and perfluorovinylcopper reagents: Preparation, mechanism and applications of new fluorinated copper reagents // J. Fluor. Chem. 2000. T. 102, № 1–2. C. 89–103. DOI: 10.1016/S0022-1139(99)00247-X
- 302. Xie Q. и др. From C₁ to C₂□: TMSCF₃ as a Precursor for Pentafluoroethylation // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 40. C. 13211–13215. DOI: 10.1002/anie.201807873
- 303. Uneyamaz K., Katagiri T., Amii H. α-Trifluoromethylated carbanion synthons // Acc. Chem. Res. 2008. T. 41, № 7. C. 817–829. DOI: 10.1021/ar7002573
- 304.Актаев Н. П., Еремин О. Г. Сокольский Г. А., Кнунянц И. Л., Эфиры трифторметилмалоновой сислоты СН-кислоты // Изв. АН, Сер. Хим., 1977, №5, С. 1117–1121.
- 305. Ishikawa N., Yokozawa T. Convenient Preparation of Dimethyl (Trifluoromethyl)malonate and Related Compounds // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2006. T. 56, № 3. C. 724–726. DOI: 10.1246/bcsj.56.724
- 306. Wang Q. и др. Organocatalytic reactions of α-trifluoromethylated esters with terminal alkenes at room temperature // J. Org. Chem. 2013. Т. 78, № 24. С. 12525–12531. DOI: 10.1021/jo402212j
- 307. Li L. и др. Pd-catalyzed allylic alkylation of CF3-containing esters with three electronwithdrawing groups // Synlett. 2013. T. 24, № 5. C. 611–614. DOI: 10.1055/s-0032-1318313
- 308. Li L., Chen Q.Y., Guo Y. Allylic C-H alkylation with a CF3-containing nucleophile // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 78. C. 8764–8766. DOI: 10.1039/C3CC43120G
- 309. Uneyama K., Momota M. Generation and chemical fate of 2,2,2,-trifluoro-1-phenylsulfonylethyl carbanion // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989. T. 62, № 10. C. 3378–3379. DOI: 10.1246/bcsj.62.3378
- 310. Zhang W. и др. Palladium-catalyzed allylation of 2,2,2-trifluoroethyl phenyl sulfone, a potential 2,2,2-trifluoroethyl pronucleophile // Tetrahedron Lett. 2012. Т. 53, № 48. С. 6565–6568. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.09.094
- 311. Shibata N. и др. Decarboxylative allylation of trifluoroethyl sulfones and approach to difluoromethyl compounds // Org. Lett. 2012. Т. 14, № 20. С. 5366–5369. DOI: 10.1021/ol302589w
- 312. Hafner A., Fischer T.S., Bräse S. Synthesis of CF₃-substituted olefins by julia-kocienski olefination using 2-[(2,2,2-Trifluoroethyl)sulfonyl]benzo[d]thiazole as trifluoromethylation agent // European J. Org. Chem. 2013. № 35. C. 7996–8003. DOI: 10.1002/ejoc.201301070
- 313. Hanamoto T., Morita N., Shindo K. Synthesis and Reactions of (2,2,2-Trifluoroethyl)triphenylphosphonium Trifluoromethanesulfonate // European J. Org. Chem. 2003.
 № 21. C. 4279–4285. DOI: 10.1002/ejoc.200300395

- 314. Duan Y. и др. Diastereoselective Johnson-Corey-Chaykovsky trifluoroethylidenation // Chem. Commun. 2015. T. 51, № 66. C. 13127–13130. DOI: 10.1039/C5CC04991A
- 315. Cheng B. и др. Synthesis of CF₃-containing spiro-epoxyoxindoles *via* the Corey–Chaykovsky reaction of *N*-alkyl isatins with Ph₂S⁺CH₂CF₃OTf⁻ // Org. Biomol. Chem. 2018. T. 16, № 19. C. 3564–3567. DOI: 10.1039/C8OB00602D
- 316. Wu Y. и др. Catalytic asymmetric umpolung reactions of imines // Nature. 2015. T. 523, № 7561. C. 445–450. DOI: 10.1038/nature14617
- 317. Hu B., Deng L. Catalytic Asymmetric Synthesis of Trifluoromethylated γ-Amino Acids through the Umpolung Addition of Trifluoromethyl Imines to Carboxylic Acid Derivatives // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. T. 57, № 8. C. 2233–2237. DOI: 10.1002/anie.201710915
- 318. Chen P. и др. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Umpolung Addition of Trifluoromethyl Ketimines to Morita–Baylis–Hillman Carbonates // Angew. Chemie Int. Ed. 2016. T. 55, № 42. C. 13316–13320. DOI: 10.1002/anie.201607918
- 319. Li X. и др. Synthesis of Chiral α-Trifluoromethylamines with 2,2,2-Trifluoroethylamine as a "building Block" // Org. Lett. 2016. T. 18, № 5. C. 956–959. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03566
- 320. Ryu H., Seo J., Ko H.M. Synthesis of Spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidine] Derivatives from Benzynes and Azomethine Ylides through 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 22. C. 14102–14109. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02117
- 321. Shibata N. и др. Construction of trifluoromethyl-bearing quaternary carbon centers by intramolecular decarboxylative allylation of α-trifluoromethyl β-keto esters // Adv. Synth. Catal. 2011. T. 353, № 11–12. C. 2037–2041. DOI: 10.1002/adsc.201100359
- 322. Saito A., Kumagai N., Shibasaki M. Cu/Pd Synergistic Dual Catalysis: Asymmetric α-Allylation of an α-CF₃ Amide // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 20. C. 5551–5555. DOI: 10.1002/anie.201702113
- 323. Matsuzawa A. и др. Direct Catalytic Asymmetric Aldol Addition of an α-CF₃ Amide to Arylglyoxal Hydrates // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 15. C. 8304–8308. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01381
- 324. Modern Aldol Reactions // под ред. Mahrwald R. Wiley, 2004. DOI: 10.1002/9783527619566
- 325. Itoh Y., Yamanaka M., Mikami K. Direct generation of Ti-enolate of α-CF₃ ketone: Theoretical study and high-yielding and diastereoselective aldol reaction // J. Am. Chem. Soc. 2004. T. 126, № 41. C. 13174–13175. DOI: 10.1021/ja046518a
- 326. Ramachandran P.V., Parthasarathy G., Gagare P.D. Bis-exo-2-norbornylboron triflate for stereospecific enolization of 3,3,3-trifluoropropionates // Org. Lett. 2010. T. 12, № 20. C. 4474–4477. DOI: 10.1021/ol1016178
- 327. Veeraraghavan Ramachandran P., Gagare P.D., Parthasarathy G. B-Chlorodialkylboranes for the enolboration of 3,3,3-trifluoropropionates // Tetrahedron Lett. 2011. T. 52, № 46. C. 6055–6057. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.08.159

- 328. Ohashi M. и др. CuI-Catalyzed Pentafluoroethylation of Aryl Iodides in the Presence of Tetrafluoroethylene and Cesium Fluoride: Determining the Route to the Key Pentafluoroethyl CuI Intermediate // Chem. A Eur. J. 2018. T. 24, № 39. C. 9794–9798. DOI: 10.1002/chem.201802415
- 329. Ohashi M. и др. Synthesis and Reactivity of Fluoroalkyl Copper Complexes by the Oxycupration of Tetrafluoroethylene // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 39. C. 11911–11915. DOI: 10.1002/anie.201703923
- 330. Saijo H., Ohashi M., Ogoshi S. Fluoroalkylcopper(I) complexes generated by the carbocupration of tetrafluoroethylene: Construction of a tetrafluoroethylene-bridging structure // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 43. C. 15158–15161. DOI: 10.1021/ja5093776
- 331. Yoo W.J. и др. Efficient Synthesis of α-Trifluoromethyl Carboxylic Acids and Esters through Fluorocarboxylation of gem-Difluoroalkenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2019. T. 58, № 20. C. 6772–6775. DOI: 10.1002/anie.201902779
- 332. Tian P. и др. F Nucleophilic-Addition-Induced Allylic Alkylation // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 49. C. 15869–15872. DOI: 10.1021/jacs.6b11205
- 333. Daniel P.E. и др. Palladium-Catalyzed Synthesis of α-Trifluoromethyl Benzylic Amines via Fluoroarylation of gem-Difluoro-2-azadienes Enabled by Phosphine-Catalyzed Formation of an Azaallyl-Silver Intermediate // ACS Catal. 2019. Т. 9, № 1. С. 205–210. DOI: 10.1021/acscatal.8b03999
- 334 Argintaru O.A. и др. Synthesis and Applications of α-Trifluoromethylated Alkylboron Compounds // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52. № 51. C. 13656–13660. DOI: 10.1002/anie.201308036
- 335. Barata-Vallejo S., Lantano B., Postigo A. Recent advances in trifluoromethylation reactions with electrophilic trifluoromethylating reagents // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 51. C. 16806–16829. DOI: 10.1002/chem.201404005
- 336. Shibata N., Matsnev A., Cahard D. Shelf-stable electrophilic trifluoromethylating reagents: A brief historical perspective // Beilstein J. Org. Chem. 2010. T. 6. DOI: 10.3762/bjoc.6.65
- 337 DOI: 10.1002/ejoc.201101535
- 338. Yagupolskii L.M. и др. A New Method of Perfluoroalkylation // Synthesis (Stuttg). 1978. Т. 1978, № 11. С. 835–837. DOI: 10.1055/s-1978-24907
- 339. Umemoto T. Electrophilic Perfluoroalkylating Agents // Chem. Rev. 1996. T. 96, № 5. C. 1757– 1778. DOI: 10.1021/cr941149u
- 340. Nakai T., Tanaka K., Ishikawa N. The reaction of 2,2,2-trifluoroethyl iodide with sodium phenolate. A novel competition between substitution and elimination reactions // J. Fluor. Chem. 1977. T. 9, № 1. C. 89–93. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82560-9
- 341. Eisenberger P., Gischig S., Togni A. Novel 10-I-3 hypervalent iodine-based compounds for electrophilic trifluoromethylation // Chem. A Eur. J. 2006. T. 12, № 9. C. 2579–2586. DOI: 10.1002/chem.200501052

- 342. Matoušek V. и др. One-pot synthesis of hypervalent iodine reagents for electrophilic trifluoromethylation // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 13. C. 6763–6768. DOI: 10.1021/jo400774u
- 343. Charpentier J., Früh N., Togni A. Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents // Chem. Rev. 2015. T. 115, № 2. C. 650–682. DOI: 10.1021/cr500223h
- 344. Zhang C. Recent progress in the trifluoromethylation of alkenes with Togni's reagents // Arkivoc. 2014. T. 2014, № 1. C. 453–469. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.656
- 345. Ягупольский Л. М., Кондратьева Н. В., Тимофеева Г. Н., Фтор(трифторметил)арил- и (трифторметил)диарил сульфониевые соли // Ж. Ор. Х., 1984, Т. 20, вып. 1, С. 115–118.
- 346. Teruo U., Sumi I. Power-variable trifluoromethylating agents, (trifluoromethyl)dibenzothio- and selenophenium salt system // Tetrahedron Lett. 1990. T. 31, № 25. C. 3579–3582. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)94447-2
- 347. Noritake S. и др. Fluorinated Johnson reagent for transfer-trifluoromethylation to carbon nucleophiles // European J. Org. Chem. 2008. T. 2008, № 20. C. 3465–3468. DOI: 10.1002/ejoc.200800419
- 348. Kieltsch I., Eisenberger P., Togni A. Mild electrophilic trifluoromethylation of carbon- and sulfur-centered nucleophiles by a hypervalent iodine(III)-CF₃ reagent // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. T. 46, № 5. C. 754–757. DOI: 10.1002/anie.200603497
- 349. Gietter-Burch A.A.S., Devannah V., Watson D.A. Trifluoromethylation of Secondary Nitroalkanes // Org. Lett. 2017. T. 19, № 11. C. 2957–2960. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01196
- 350. Zhang C. Recent advances in trifluoromethylation of organic compounds using Umemoto's reagents // Org. Biomol. Chem. 2014. T. 12, № 34. C. 6580–6589. DOI: 10.1039/C4OB00671B
- 351. Ma J.A., Cahard D. Strategies for nucleophilic, electrophilic, and radical trifluoromethylations // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128, № 9. C. 975–996. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.04.026
- 352. Xu J. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of terminal alkenes through allylic C-H bond activation // J. Am. Chem. Soc. 2011. T. 133, № 39. C. 15300–15303. DOI: 10.1021/ja206330m
- 353. Luo D.-F. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of terminal alkynes using Umemoto's reagent // Tetrahedron Lett. 2012. T. 53, № 22. C. 2769–2772. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.03.107
- 354. Zhang C.P. и др. Copper-mediated trifluoromethylation of arylboronic acids by trifluoromethyl sulfonium salts // Chem. Commun. 2011. T. 47, № 33. C. 9516–9518. DOI: 10.1039/C1CC13460D
- 355. Хи J. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids using a CF₃⁺reagent // Chem. Commun. 2011. T. 47, № 14. C. 4300–4302. DOI: 10.1039/c1cc10359h
- 356. Parsons A.T., Senecal T.D., Buchwald S.L. Iron(II)-catalyzed trifluoromethylation of potassium vinyltrifluoroborates // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 12. C. 2947–2950. DOI: 10.1002/anie.201108267
- 357. Miura M. и др. Pd(II)-catalyzed ortho-trifluoromethylation of benzylamines // Org. Lett. 2013. T. 15, № 20. C. 5258–5261. DOI: 10.1021/ol402471y

- 358. Parsons A.T., Buchwald S.L. Copper-catalyzed trifluoromethylation of unactivated olefins // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 39. C. 9120–9123. DOI: 10.1002/anie.201104053
- 359. Weng Z. и др. Mild copper-catalyzed trifluoromethylation of terminal alkynes using an electrophilic trifluoromethylating reagent // Tetrahedron. 2012. T. 68, № 11. C. 2527–2531. DOI: 10.1016/j.tet.2011.12.085
- 360. Shimizu R. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of allylsilanes // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 19. C. 4577–4580. DOI: 10.1002/anie.201201095
- 361. Liu T., Shen Q. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl and vinyl boronic acids with an electrophilic trifluoromethylating reagent // Org. Lett. 2011. T. 13, № 9. C. 2342–2345. DOI: 10.1021/ol2005903
- 362. Huang Y. и др. Room-temperature base-free copper-catalyzed trifluoromethylation of organotrifluoroborates to trifluoromethylarenes // Tetrahedron. 2012. T. 68, № 48. C. 9949–9953. DOI: 10.1016/j.tet.2012.09.083
- 363. Huang Y. и др. Room-temperature base-free copper-catalyzed trifluoromethylation of organotrifluoroborates to trifluoromethylarenes // Tetrahedron. 2012. T. 68, № 48. C. 9949–9953. DOI: 10.1039/c5ra02279g
- 364. Belhomme M.C. и др. Recent Progress toward the Introduction of Functionalized Difluoromethylated Building Blocks onto C(sp²) and C(sp) Centers // Chem. A Eur. J. 2015. T. 21, № 37. C. 12836–12865. DOI: 10.1002/chem.201501475
- 365. Motohashi H., Mikami K. Nickel-Catalyzed Aromatic Cross-Coupling Difluoromethylation of Grignard Reagents with Difluoroiodomethane // Org. Lett. 2018. T. 20, № 17. C. 5340–5343. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02264
- 366. An L. и др. Bulky Diamine Ligand Promotes Cross-Coupling of Difluoroalkyl Bromides by Iron Catalysis // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 23. C. 6921–6925. DOI: 10.1002/anie.201802713
- 367. Tarui A. и др. Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Coupling of Bromodifluoroacetamides // Org. Lett. 2016. T. 18, № 5. C. 1128–1131. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00232
- 368. Liang Y., Fu G.C. Nickel-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Couplings of Fluorinated Secondary Electrophiles: A General Approach to the Synthesis of Compounds having a Perfluoroalkyl Substituent // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 31. C. 9047–9051. DOI: 10.1002/anie.201503297
- 369. Miao W. и др. Iron-Catalyzed Difluoromethylation of Arylzincs with Difluoromethyl 2-Pyridyl Sulfone // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 3. C. 880–883. DOI: 10.1021/jacs.7b11976
- 370. Xiao Y.L. и др. Nickel-catalyzed cross-coupling of functionalized difluoromethyl bromides and chlorides with aryl boronic acids: A general method for difluoroalkylated arenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 37. C. 9909–9913. DOI: 10.1002/anie.201405653

- 371. He X., Gao X., Zhang X. Nickel-Catalyzed Difluoroalkylation of (Hetero)aryl Bromides with Unactivated 1-Bromo-1,1-difluoroalkanes // Chinese J. Chem. 2018. T. 36, № 11. C. 1059–1062. DOI: 10.1002/anie.201601351
- 372. Wu Y. и др. Nickel-Catalyzed Monofluoroalkylation of Arylsilanes via Hiyama Cross-Coupling // Org. Lett. 2016. T. 18, № 21. C. 5564–5567. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02803
- 373. Studer A. A "Renaissance" in Radical Trifluoromethylation // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 36. C. 8950–8958. DOI: 10.1002/anie.201202624
- 374. Dolbier W.R. Structure, reactivity, and chemistry of fluoroalkyl radicals // Chem. Rev. 1996. T. 96, № 5. C. 1557–1584. DOI: 10.1021/cr941142c
- 375. Barata-Vallejo S., Cooke M.V., Postigo A. Radical Fluoroalkylation Reactions // ACS Catal. 2018. T. 8, № 8. C. 7287–7307. DOI: 10.1021/acscatal.8b02066
- 376. Haszeldine R.N. 603. The reactions of fluorocarbon radicals. Part I. The reaction of iodotrifluoromethane with ethylene and tetrafluoroethylene // J. Chem. Soc. 1949. C. 2856. DOI: 10.1039/JR9490002856
- 377. Tsuchii K. и др. An Efficient Photoinduced Iodoperfluoroalkylation of Carbon-Carbon Unsaturated Compounds with Perfluoroalkyl Iodides // J. Org. Chem. 2004. T. 69. № 20. C. 6658–6665. DOI: 10.1021/jo0495889
- 378. Qiu Z.-M., Burton D.J. Reaction of Perfluoroalkyl Iodides with Electron-Deficient Olefins under UV Irradiation // J. Org. Chem. 1995. T. 60, № 11. C. 3465–3472. DOI: 10.1021/jo00116a038
- 379. Ponomarenko M. V. и др. Experimental and theoretical studies on the transannular cyclizations of 3,7-dimethylenebicyclo[3.3.1]nonane with polyfluoroalkyl radicals // J. Fluor. Chem. 2006. T. 127, № 7. C. 842–849. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.03.006
- 380. Wang Y. и др. Halogen-Bond-Promoted Photoactivation of Perfluoroalkyl Iodides: A Photochemical Protocol for Perfluoroalkylation Reactions // Org. Lett. 2017. T. 19, № 6. C. 1442–1445. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00375
- 381. Beniazza R. и др. Light-mediated iodoperfluoroalkylation of alkenes/alkynes catalyzed by chloride ions: Role of halogen bonding // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 54. C. 7451–7454. DOI: 10.1039/C8CC02765J
- 382. Nagura H., Murakami S., Fuchigami T. Photochemical generation of difluoromethyl radicals having various functional groups and their highly regioselective addition to olefins and aromatic substitution // Tetrahedron. 2007. T. 63, № 41. C. 10237–10245. DOI: 10.1016/j.tet.2007.07.081
- 383. Billard T., Roques N., Langlois B.R. Synthetic uses of thioesters of trifluoromethylated acids. Part
 2: Reactions with alkenes // Tetrahedron Lett. 2000. T. 41, № 17. C. 3069–3072. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00337-3
- 384. Torti E., Protti S., Fagnoni M. N -Aryltrifluoromethanesulfonimides as new trifluoromethylating agents for the (photo)catalyst-free functionalization of (hetero)aromatics // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 33. C. 4144–4147. DOI: 10.1039/C8CC00938D

- 385. Guo J.-Y. и др. TfNHNHBoc as a Trifluoromethylating Agent for Vicinal Difunctionalization of Terminal Alkenes // Org. Lett. 2016. T. 18, № 15. C. 3850–3853. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01862
- 386. Liu P., Liu W., Li C.J. Catalyst-Free and Redox-Neutral Innate Trifluoromethylation and Alkylation of Aromatics Enabled by Light // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 40. C. 14315–14321. DOI: 10.1021/jacs.7b08685
- 387. Sakamoto R., Kashiwagi H., Maruoka K. The direct C-H difluoromethylation of heteroarenes based on the photolysis of hypervalent iodine(III) reagents that contain difluoroacetoxy ligands // Org. Lett. 2017. T. 19, № 19. C. 5126–5129. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02416
- 388. Sawada H. и др. Trifluoromethylation of aromatic compounds with bis(trifluoroacetyl) peroxide // J. Fluor. Chem. 1990. T. 46, № 3. C. 423–431. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82927-9
- 389. Kawamura S., Sodeoka M. Perfluoroalkylation of Unactivated Alkenes with Acid Anhydrides as the Perfluoroalkyl Source // Angew. Chemie Int. Ed. 2016. T. 55, № 30. C. 8740–8743. DOI: 10.1002/anie.201604127
- 390. Valverde E. и др. Metal-free alkene oxy- and amino-perfluoroalkylations: Via carbocation formation by using perfluoro acid anhydrides: Unique reactivity between styrenes and perfluoro diacyl peroxides // Chem. Sci. 2018. T. 9, № 35. C. 7115–7121. DOI: 10.1039/c8sc02547a
- 391. Kawamura S. и др. Reactivity and properties of bis(chlorodifluoroacetyl) peroxide generated in situ from chlorodifluoroacetic anhydride for chlorodifluoromethylation reactions // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 80. C. 11276–11279. DOI: 10.1039/C8CC05905E
- 392. Sato A. и др. Introducing a new radical trifluoromethylation reagent // Chem. Commun. 2015. Т. 51, № 27. С. 5967–5970. DOI: 10.1039/C5CC00905G
- 393. Naumann D., Wilkes B., Kischkewitz J. Vergleich der trifluormethylierungseigenschaften von(CF₃)Hg, CF₃I und (CF₃)₂Te am beispiel der reaktionen mit cyclohexen, benzol und pyridin // J. Fluor. Chem. 1985. T. 30, № 1. C. 73–87. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)80523-0
- 394. McClinton M.A., McClinton D.A. Trifluoromethylations and related reactions in organic chemistry // Tetrahedron. 1992. T. 48, № 32. C. 6555–6666. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80011-9
- 395.Gao B. и др. AgF-Mediated Fluorinative Homocoupling of gem-Difluoroalkenes // Org. Lett. 2014. T. 16, № 1. C. 102–105. DOI: 10.1021/ol403083e
- 396. Gao B., Zhao Y., Hu J. AgF-mediated fluorinative cross-coupling of two olefins: Facile access to α -CF₃ alkenes and β -CF₃ ketones // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, No 2. C. 638–642. DOI: 10.1002/anie.201409705
- 397. Vázquez A.J., Nudelman N.S. Perfluoroalkylation of alkenes and alkynes in water // Arkivoc. 2015. T. 2015, № 5. C. 190–201. DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.091
- 398. Ollivier C., Renaud P. Organoboranes as a source of radicals // Chem. Rev. 2001. T. 101, № 11.
 C. 3415–3434. DOI: 10.1021/cr010001p

- 399. Itoh Y., Mikami K. Facile radical trifluoromethylation of lithium enolates // Org. Lett. 2005. T. 7, № 22. C. 4883–4885. DOI: 10.1021/ol0517574
- 400. Itoh Y., Mikami K. Radical trifluoromethylation of ketone Li enolates // Tetrahedron. 2006. T. 62, № 30. C. 7199–7203. DOI: 10.1016/j.tet.2006.03.115
- 401. Itoh Y., Mikami K. Radical Trifluoromethylation of Titanium Ate Enolate // Org. Lett. 2005. T. 7, № 4. C. 649–651. DOI: 10.1021/ol047565a
- 402. Itoh Y., Mikami K. Radical trifluoromethylation of Ti ate enolate: possible intervention of transformation of Ti(IV) to Ti(III) for radical termination // J. Fluor. Chem. 2006. T. 127, № 4–5 C. 539–544. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.03.011
- 403. Tomita Y. и др. Zincate-type enolate for radical α-trifluoromethylation // Tetrahedron Lett. 2007. T. 48, № 50. C. 8922–8925. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.10.041
- 404. Mikami K. и др. Radical trifluoromethylation of ketone silyl enol ethers by activation with dialkylzinc // Org. Lett. 2006. T. 8, № 21. C. 4671–4673. DOI: 10.1021/ol0611301
- 405. Yajima T., Nagano H., Saito C. Radical-mediated hydroxytrifluoromethylation of α,β-unsaturated esters // Tetrahedron Lett. 2003. T. 44, № 37. C. 7027–7029. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01783-0
- 406. Kino T. и др. Trifluoromethylation of various aromatic compounds by CF₃I in the presence of Fe(II) compound, H₂O₂ and dimethylsulfoxide // J. Fluor. Chem. 2010. T. 131, № 1. C. 98–105. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2009.09.007
- 407. Ohtsuka Y. и др. Syntheses of 2-(trifluoromethyl)-1,3-dicarbonyl compounds through direct trifluoromethylation with CF₃I and their application to fluorinated pyrazoles syntheses // Tetrahedron. 2012. T. 68, № 12. C. 2636–2649. DOI: 10.1016/j.tet.2012.01.075
- 408. Ohtsuka Y., Yamakawa T. Direct ethoxycarbonyldifluoromethylation of aromatic compounds using Fenton reagent // Tetrahedron. 2011. T. 67, № 12. C. 2323–2331. DOI: 10.1016/j.tet.2011.01.049
- 409. Barata-Vallejo S., Postigo A. (Me₃Si)₃SiH-mediated intermolecular radical perfluoroalkylation reactions of olefins in water // J. Org. Chem. 2010. T. 75, № 18. C. 6141–6148. DOI: 10.1021/jo100901z
- 410. Li Y., Hu J. Stereoselective difluoromethylenation using Me₃SiCF₂SPh: Synthesis of chiral 2,4disubstituted 3,3-difluoropyrrolidines // Angew. Chemie - Int. Ed. 2007. T. 46, № 14. C. 2489– 2492. DOI: 10.1002/anie.200604783
- 411. Chatupheeraphat A. и др. Synthesis of gem-difluoromethylenated spiro-γ-butyrolactones by employing PhSCF₂Si(CH₃)₃ as a gem-difluoromethylenating agent // European J. Org. Chem. 2013. T. 2013, № 30. C. 6844–6858. DOI: 10.1002/ejoc.201300998
- 412. Fourrire G. и др. Synthesis of exo-methylenedifluorocyclopentanes as precursors of fluorinated carbasugars by 5-exo-dig radical cyclization // J. Fluor. Chem. 2012. T. 134. C. 172–179. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.02.015

- 413. Thomoson C.S., Tang X.J., Dolbier W.R. Chloro, difluoromethylation and chloro, carbomethoxydifluoromethylation: Reaction of radicals derived from R_fSO₂Cl with unactivated alkenes under metal-free conditions // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 2. C. 1264–1268. DOI: 10.1021/jo502595g
- 414. Zard S.Z. Some intriguing mechanistic aspects of the radical chemistry of xanthates // J. Phys. Org. Chem. 2012. T. 25, № 11. C. 953–964. DOI: 10.1002/poc.2976
- 415. Bertrand F. и др. A xanthate transfer radical process for the introduction of the Trifluoromethyl group // Org. Lett. 2001. T. 3, № 7. C. 1069–1071. DOI: 10.1021/ol0156446
- 416. Zhang C.P. и др. Progress in fluoroalkylation of organic compounds via sulfinatodehalogenation initiation system // Chem. Soc. Rev. 2012. T. 41, № 12. C. 4536–4559. DOI: 10.1039/c2cs15352a
- 417. Huang W.Y. Perfluoroalkylation initiated with sodium dithionite and related reagent systems // J. Fluor. Chem. 1992. T. 58, № 1. C. 1–8. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82787-6
- 418. Petrik V., Cahard D. Radical trifluoromethylation of ammonium enolates // Tetrahedron Lett. 2007. T. 48, № 19. C. 3327–3330. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.097
- 419. Long Z.Y., Chen Q.Y. The first example of sulfinatodehalogenation of 2,2,2-trifluoroethyl halides: A novel method for trifluoroethylation of alkenes and alkynes // Tetrahedron Lett. 1998. T. 39, № 46. C. 8487–8490. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01906-6
- 420. Prieto A. и др. Electrophilic trifluoromethylation of carbonyl compounds and their nitrogen derivatives under copper catalysis // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 5. C. 869–881. DOI: 10.1039/C5CC05954B
- 421. Kitagawa O. и др. Atom-Transfer Reaction of Difluoroiodoacetate // Chem. Lett. 1990. Т. 19, № 6. С. 1011–1014. DOI: 10.1246/cl.1990.1011
- 422. Sato K. и др. Reactions of ethyl bromodifluoroacetate in the presence of copper powder // J. Fluor. Chem. 2004. T. 125, № 4. C. 509–515. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2003.11.023
- 423 Li D. и др. Copper-Catalyzed Bromodifluoroacetylation of Alkenes with Ethyl Bromodifluoroacetate // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 17. C. 10445–10452. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01434
- 424. Wang X. и др. Copper-Catalyzed C-H Difluoroalkylations and Perfluoroalkylations of Alkenes and (Hetero)arenes // Org. Lett. 2017. T. 19, № 16. C. 4187–4190. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01712
- 425. Feng X. и др. Copper-mediated regioselective hydrodifluoroalkylation of alkynes // Org. Biomol. Chem. 2018. T. 16, № 16. C. 2841–2845. DOI: 10.1039/C8OB00256H
- 426. Хи Н. и др. Copper-catalyzed: Gem -difluoromethylenation of C(sp²)-H bonds of alkenes // Org. Chem. Front. 2017. Т. 4, № 7. С. 1239–1243. DOI: 10.1039/C7QO00119C
- 427. Wang S.M. и др. An overview of reductive trifluoromethylation reactions using electrophilic "CF₃⁺" reagents // Tetrahedron. 2015. T. 71, № 42. C. 7949–7976. DOI: 10.1016/j.tet.2015.06.056

- 428. Koike T., Akita M. Recent progress in transition-metal-catalyzed trifluoromethylation of olefins using electrophilic CF₃-reagents // J. Fluor. Chem. 2014. T. 167. C. 30–36. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.06.025
- 429. Wang X. и др. Copper-catalyzed C(sp³)-C(sp³) bond formation using a hypervalent iodine reagent: An efficient allylic trifluoromethylation // J. Am. Chem. Soc. 2011. T. 133, № 41. C. 16410–16413. DOI: 10.1021/ja207775a
- 430. Li L., Chen Q.Y., Guo Y. Synthesis of α-trifluoromethyl ketones via the Cu-catalyzed trifluoromethylation of silyl enol ethers using an electrophilic trifluoromethylating agent // J. Org. Chem. 2014. T. 79, № 11. C. 5145–5152. DOI: 10.1021/jo500713f
- 431. Fang Z. и др. Catalytic C-H□??-trifluoromethylation of□??,??-unsaturated carbonyl compounds // Org. Lett. 2014. T. 16, № 5. C. 1522–1525. DOI: 10.1021/ol5004498
- 432. Cheng Y. и др. Direct aromatic C-H trifluoromethylation via an electron-donor-acceptor complex // Chem. - A Eur. J. 2015. T. 21, № 23. C. 8355–8359. DOI: 10.1002/chem.201500896
- 433. Cheng Y., Yu S. Hydrotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes and Alkynes Enabled by an Electron-Donor-Acceptor Complex of Togni's Reagent with a Tertiary Amine // Org. Lett. 2016. T. 18, № 12. C. 2962–2965. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01301
- 434. Shih H.W. и др. Enantioselective α-benzylation of aldehydes via photoredox organocatalysis // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 39. C. 13600–13603. DOI: 10.1021/ja9053338
- 435. Matsui H., Murase M., Yajima T. Metal-free visible-light synthesis of quaternary α-perfluoroalkyl aldehydes via an enamine intermediate // Org. Biomol. Chem. 2018. T. 16, № 39. C. 7120–7123. DOI: 10.1039/C80B02058B
- 436. Pham P. V., Nagib D.A., MacMillan D.W.C. Photoredox catalysis: A mild, operationally simple approach to the synthesis of α-trifluoromethyl carbonyl compounds // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50, № 27. C. 6119–6122. DOI: 10.1002/anie.201101861
- 437. Barata-Vallejo S., Bonesi S.M., Postigo A. Photocatalytic fluoroalkylation reactions of organic compounds // Org. Biomol. Chem. 2015. T. 13, № 46. C. 11153–11183. DOI: 10.1039/c5ob01486g
- 438. Pan X., Xia H., Wu J. Recent advances in photoinduced trifluoromethylation and difluoroalkylation // Org. Chem. Front. 2016. T. 3, № 9. C. 1163–1185. DOI: 10.1039/C6QO00153J
- 439. Dagousset G. и др. Visible Light-Induced (Per)fluoroalkylation by Photoredox Catalysis // Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science. Elsevier, 2016. C. 389–426. DOI: 10.1016/B978-0-12-803740-9.00014-7
- 440.Koike T., Akita M. Trifluoromethylation by Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis // Top. Catal. 2014. T. 57. № 10–13. C. 967–974. DOI: 10.1007/s11244-014-0259-7
- 441. Chatterjee T. и др. Controlled Fluoroalkylation Reactions by Visible-Light Photoredox Catalysis // Acc. Chem. Res. 2016. T. 49, № 10. C. 2284–2294. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00248

- 442. Cho E.J. Radical-Mediated Fluoroalkylations // Chem. Rec. 2016. T. 16, № 1. C. 47–63. DOI: 10.1002/tcr.201500215
- 443. Nguyen J.D. и др. Intermolecular atom transfer radical addition to olefins mediated by oxidative quenching of photoredox catalysts // J. Am. Chem. Soc. 2011. Т. 133, № 12. С. 4160–4163. DOI: 10.1021/ja108560e
- 444. Wallentin C.J. и др. Visible light-mediated atom transfer radical addition via oxidative and reductive quenching of photocatalysts // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 21. C. 8875–8884. DOI: 10.1021/ja300798k
- 445. Iqbal N. и др. Trifluoromethylation of alkenes by visible light photoredox catalysis // J. Org. Chem. 2012. Т. 77, № 24. С. 11383–11387. DOI: 10.1021/jo3022346
- 446. Iqbal N. и др. Controlled trifluoromethylation reactions of alkynes through visible-light photoredox catalysis // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 2. C. 539–542. DOI: 10.1002/anie.201308735
- 447. Roh G.B., Iqbal N., Cho E.J. Trifluoroethylation of Alkynes: Synthesis of Allylic-CF3Compounds by Visible-Light Photocatalysis // Chinese J. Chem. 2016. T. 34, № 5. C. 459–464. DOI: 10.1002/cjoc.201500919
- 448. Huang M. и др. Visible-Light-Induced Photocatalysis of 1,1,1-Trifluoro-2-iodoethane with Alkylalkenes and Silyl Enol Ethers // Synth. 2015. T. 47, № 24. C. 3891–3900. DOI: 10.1055/s-0035-1560260
- 449. Park S., Joo J.M., Cho E.J. Synthesis of β-Trifluoromethylated Ketones from Propargylic Alcohols by Visible Light Photoredox Catalysis // European J. Org. Chem. 2015. T. 2015, № 19. C. 4093–4097. DOI: 10.1002/ejoc.201500031
- 450. Srivastava V., Singh P.P. Eosin y catalysed photoredox synthesis: A review // RSC Adv. 2017. T. 7, № 50. C. 31377–31392. DOI: 10.1039/C7RA05444K
- 451. Hari D.P., König B. Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis // Chem. Commun. 2014. T. 50. № 51. C. 6688–6699. DOI: 10.1039/C4CC00751D
- 452. Chen J. и др. Visible-Light-Induced Difluoropropargylation Reaction with Benzothiazoline as a Reductant // Adv. Synth. Catal. 2018. T. 360, № 7. C. 1466–1472. DOI: 10.1002/adsc.201800066
- 453.Zheng C., You S.-L. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors // Chem. Soc. Rev. 2012. T. 41. № 6. C. 2498. DOI: 10.1039/C1CS15268H
- 454. Huang W. и др. Thiyl-Radical-Catalyzed photoreductive hydrodifluoroacetamidation of alkenes with hantzsch ester as a multifunctional reagent // ACS Catal. 2016. T. 6, № 11. C. 7471–7474. DOI: 10.1021/acscatal.6b02420
- 455. Sumino S. и др. Photoredox-Catalyzed Hydrodifluoroalkylation of Alkenes Using Difluorohaloalkyl Compounds and a Hantzsch Ester // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 10. C. 5469–5474. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00609
- 456. Wang H., Jui N.T. Catalytic Defluoroalkylation of Trifluoromethylaromatics with Unactivated Alkenes // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 1. C. 163–166. DOI: 10.1021/jacs.7b12590

- 457. Speck F., Rombach D., Wagenknecht H.A. N-Arylphenothiazines as strong donors for photoredox catalysis – pushing the frontiers of nucleophilic addition of alcohols to alkenes // Beilstein J. Org. Chem. 2019. T. 15. C. 52–59. DOI: 10.3762/bjoc.15.5
- 458. Chachignon H., Guyon H., Cahard D. CF₃SO₂X (X = Na, Cl) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation and chlorination. Part 2: Use of CF₃SO₂Cl // Beilstein J. Org. Chem. 2017. T. 13. C. 2800–2818. DOI: 10.3762/bjoc.13.273
- 459. Oh S.H. и др. Vicinal difunctionalization of alkenes: Chlorotrifluoromethylation with CF₃SO₂Cl by photoredox catalysis // Org. Lett. 2014. T. 16, № 5. C. 1310–1313. DOI: 10.1021/ol403716t
- 460. Tang X.J., Dolbier W.R. Efficient cu-catalyzed atom transfer radical addition reactions of fluoroalkylsulfonyl chlorides with electron-deficient alkenes induced by visible light // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 14. C. 4246–4249. DOI: 10.1002/anie.201412199
- 461. Nagib D.A., Macmillan D.W.C. Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis // Nature. 2011. T. 480, № 7376. C. 224–228. DOI: 10.1038/nature10647
- 462. Ouyang Y., Xu X.H., Qing F.L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 23. C. 6926–6929. DOI: 10.1002/anie.201803566
- 463. Rong J. и др. Radical Fluoroalkylation of Aryl Alkenes with Fluorinated Sulfones by Visible-Light Photoredox Catalysis // Acta Chim. Sin. 2017. T. 75, № 1. C. 105. DOI: 10.6023/A16080412
- 464. Arai Y. и др. Oxydifluoromethylation of Alkenes by Photoredox Catalysis: Simple Synthesis of CF₂H-Containing Alcohols // Chem. A Eur. J. 2016. T. 22, № 4. C. 1262–1265. DOI: 10.1002/chem.201504838
- 465. Fu W. и др. Visible-light-mediated radical oxydifluoromethylation of olefinic amides for the synthesis of CF₂H-containing heterocycles // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 91. C. 13413–13416. DOI: 10.1039/c6cc07771d
- 466. Mizuta S. и др. Catalytic hydrotrifluoromethylation of unactivated alkenes // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 7. C. 2505–2508. DOI: 10.1021/ja401022x
- 467. Pan X.Y. и др. Tri- and di-fluoroethylation of alkenes by visible light photoredox catalysis // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 9. C. 1452–1456. DOI: 10.1039/C8QO00082D
- 468. Daniel M. и др. Fluorinated Sulfilimino Iminiums: Efficient and Versatile Sources of Perfluoroalkyl Radicals under Photoredox Catalysis // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 14. C. 3997–4001. DOI: 10.1002/anie.201700290
- 469. Lin Q.Y. и др. Visible-Light-Induced Hydrodifluoromethylation of Alkenes with a Bromodifluoromethylphosphonium Bromide // Angew. Chemie Int. Ed. 2016. T. 55, № 4. C. 1479–1483. DOI: 10.1002/anie.201509282
- 470. Lin Q.Y. и др. Photoredox-Catalyzed Bromodifluoromethylation of Alkenes with (Difluoromethyl)triphenylphosphonium Bromide // Org. Lett. 2016. T. 18, № 10. C. 2419–2422. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00935

- 471. Ran Y. и др. Visible Light Induced Oxydifluoromethylation of Styrenes with Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 16. C. 7001–7007. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00234
- 472. Yang B. и др. Visible-Light photoredox decarboxylation of perfluoroarene iodine(III) Trifluoroacetates for C-H trifluoromethylation of (Hetero)arenes // ACS Catal. 2018. T. 8, № 4. C. 2839–2843. DOI: 10.1021/acscatal.7b03990
- 473.Beatty J.W. и др. A scalable and operationally simple radical trifluoromethylation // Nat. Commun. 2015. T. 6, № 1. C. 7919. DOI: 10.1038/ncomms8919
- 474. Murarka S. N-(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions // Adv. Synth. Catal. 2018. T. 360, № 9. C. 1735–1753. DOI: 10.1002/adsc.201701615
- 475. Allen L.J. и др. N-acyloxyphthalimides as nitrogen radical precursors in the visible light photocatalyzed room temperature C-H amination of arenes and heteroarenes // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 15. C. 5607–5610. DOI: 10.1021/ja501906x
- 476. Zhang W. и др. Leaving Group Assisted Strategy for Photoinduced Fluoroalkylations Using N-Hydroxybenzimidoyl Chloride Esters // Angew. Chemie - Int. Ed. 2019. T. 58, № 2. C. 624–627. DOI: 10.1002/anie.201812192
- 477. Langlois B.R., Laurent E., Roidot N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions. // Tetrahedron Lett. 1991. T. 32, № 51. C. 7525–7528. DOI: 10.1016/0040-4039(91)80524-A
- 478. Zhang C. Application of Langlois' Reagent in Trifluoromethylation Reactions // Adv. Synth. Catal. 2014. T. 356, № 14–15. C. 2895–2906. DOI: 10.1002/adsc.201400370
- 479. Guyon H., Chachignon H., Cahard D. CF₃SO₂X (X = Na, Cl) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation. Part 1: Use of CF₃SO₂Na // Beilstein J. Org. Chem. 2017. T. 13. C. 2764–2799. DOI: 10.3762/bjoc.13.272
- 480. Zhao Y., Liu F. Recent advance in radical fluoroalkylation with sulfinate salts // Tetrahedron Lett. 2018. T. 59, № 3. C. 180–187. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.12.022
- 481. Lu Y. и др. Highly efficient Cu(I)-catalyzed trifluoromethylation of aryl(heteroaryl) enol acetates with CF₃ radicals derived from CF₃SO₂Na and TBHP at room temperature // J. Fluor. Chem. 2014. T. 161. C. 128–133. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.01.020
- 482. Ji Y. и др. Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles // Proc. Natl. Acad. Sci. 2011. T. 108, № 35. C. 14411–14415. DOI: 10.1073/pnas.1109059108
- 483. Yang Y.D. и др. Transition-metal-free oxidative trifluoromethylation of unsymmetrical biaryls with trifluoromethanesulfinate // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 48. C. 5510–5512. DOI: 10.1039/c3cc41667d
- 484. Wu L.H. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of styrene derivatives with CF₃SO₂Na // Org. Chem. Front. 2017. T. 4, № 9. C. 1872–1875. DOI: 10.1039/c7qo00416h
- 485. Wang D. и др. Catalyst-free direct C-H trifluoromethylation of arenes in water-acetonitrile // Green Chem. 2016. Т. 18, № 22. С. 5967–5970. DOI: 10.1039/c6gc02000c

- 486. Li C. и др. Phosphovanadomolybdic acid catalyzed direct C-H trifluoromethylation of (hetero)arenes using NaSO₂CF₃ as the CF₃-source and O₂ as the terminal oxidant // New J. Chem. 2017. T. 41, № 4. C. 1417–1420. DOI: 10.1039/c6nj03654f
- 487. Zhang P.Z. и др. Direct regioselective Csp²-H trifluoromethylation of pyrimidinones and pyridinones // Tetrahedron. 2016. T. 72, № 23. C. 3250–3255. DOI: 10.1016/j.tet.2016.04.048
- 488. Cui B. и др. Mn(OAc)₃-Mediated Hydrotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes Using CF₃SO₂Na as the Trifluoromethyl Source // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 11. C. 6015–6024. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00633
- 489. Zhu L. и др. Operationally simple hydrotrifluoromethylation of alkenes with sodium triflinate enabled by Ir photoredox catalysis // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 38. C. 6371–6374. DOI: 10.1039/c6cc01944g
- 490. Wilger D.J., Gesmundo N.J., Nicewicz D.A. Catalytic hydrotrifluoromethylation of styrenes and unactivated aliphatic alkenes via an organic photoredox system // Chem. Sci. 2013. T. 4, № 8. C. 3160–3165. DOI: 10.1039/C3SC51209F
- 491. Li L. и др. Simple and Clean Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 18. C. 5809–5812. DOI: 10.1021/jacs.6b02782
- 492. Cui L. и др. Metal-free direct C-H perfluoroalkylation of arenes and heteroarenes using a photoredox organocatalyst // Adv. Synth. Catal. 2013. T. 355, № 11–12. C. 2203–2207. DOI: 10.1002/adsc.201300199
- 493. Lefebvre Q., Hoffmann N., Rueping M. Photoorganocatalysed and visible light photoredox catalysed trifluoromethylation of olefins and (hetero)aromatics in batch and continuous flow // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 12. C. 2493–2496. DOI: 10.1039/c5cc09881e
- 494. Fujiwara Y. и др. A new reagent for direct difluoromethylation // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 3. C. 1494–1497. DOI: 10.1021/ja211422g
- 495. Dai C. и др. Visible-Light- and Oxygen-Promoted Direct Csp 2 -H Radical Difluoromethylation of Coumarins and Antifungal Activities // Org. Lett. 2018. T. 20, № 21. C. 6901–6905. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02965
- 496. Tanabe Y., Matsuo N., Ohno N. Direct Perfluoroalkylation Including Trifluoromethylation of Aromatics with Perfluoro Carboxylic Acids Mediated by Xenon Difluoride // J. Org. Chem. 1988. T. 53, № 19. C. 4582–4585. DOI: 10.1021/jo00254a033
- 497. Dan-oh Y., Uneyama K. Electrochemical Hydrotrifluoromethylation of Dialkyl Fumarates // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995. T. 68, № 10. C. 2993–2996. DOI: 10.1246/bcsj.68.2993
- 498. Shi G. и др. Silver-Catalyzed C-H Trifluoromethylation of Arenes Using Trifluoroacetic Acid as the Trifluoromethylating Reagent // Org. Lett. 2015. T. 17, № 1. C. 38–41. DOI: 10.1021/ol503189j
- 499. Mandal S. и др. Uses of K₂S₂O₈ in Metal-Catalyzed and Metal-Free Oxidative Transformations // ACS Catal. 2018. T. 8, № 6. C. 5085–5144. DOI: 10.1021/acscatal.8b00743

- 500. Lin J. и др. Photo-driven redox-neutral decarboxylative carbon-hydrogen trifluoromethylation of (hetero)arenes with trifluoroacetic acid // Nat. Commun. 2017. T. 8. № 14353. DOI: 10.1038/ncomms14353
- 501. Tung T.T., Christensen S.B., Nielsen J. Difluoroacetic Acid as a New Reagent for Direct C-H Difluoromethylation of Heteroaromatic Compounds // Chem. A Eur. J. 2017. T. 23, № 72. C. 18125–18128. DOI: 10.1002/chem.201704261
- 502. Li X. и др. Direct Decarboxylative Alkynylation of α,α-Difluoroarylacetic Acids under Transition Metal-Free Conditions // Adv. Synth. Catal. 2016. T. 358, № 10. C. 1699–1704. DOI: 10.1002/adsc.201501028
- 503. Yang B., Xu X.H., Qing F.L. Synthesis of Difluoroalkylated Arenes by Hydroaryldifluoromethylation of Alkenes with α,α-Difluoroarylacetic Acids under Photoredox Catalysis // Org. Lett. 2016. T. 18, № 22. C. 5956–5959. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03092
- 504. Liu S. и др. Transition-Metal-Free Decarboxylation of 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethylpropanoic Acid for the Preparation of C(CF₃)Me₂-Containing Heteroarenes // Org. Lett. 2018. T. 20, № 17. C. 5497–5501. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02451
- 505. Chu L., Qing F.L. Oxidative trifluoromethylation and trifluoromethylthiolation reactions using (trifluoromethyl)trimethylsilane as a nucleophilic CF₃ source // Acc. Chem. Res. 2014. T. 47, № 5. C. 1513–1522. DOI: 10.1021/ar4003202
- 506. Ye Y., Lee S.H., Sanford M.S. Silver-mediated trifluoromethylation of arenes using TMSCF3 // Org. Lett. 2011. T. 13, № 20. C. 5464–5467. DOI: 10.1021/ol202174a
- 507. Seo S., Taylor J.B., Greaney M.F. Silver-catalysed trifluoromethylation of arenes at room temperature // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 57. C. 6385–6387. DOI: 10.1039/C3CC41829D
- 508. Wu X., Chu L., Qing F.L. Silver-catalyzed hydrotrifluoromethylation of unactivated alkenes with CF₃SiMe₃ // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 8. C. 2198–2202. DOI: 10.1002/anie.201208971
- 509. Ma G. и др. An efficient regioselective hydrodifluoromethylation of unactivated alkenes with TMSCF₂CO₂Et at ambient temperature // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 68. C. 9749–9752. DOI: 10.1039/C4CC04591B
- 510. Yang X., Tsui G.C. Trifluoromethylation of Unactivated Alkenes with Me₃SiCF₃ and N-Iodosuccinimide // Org. Lett. 2019. T. 21, № 5. C. 1521–1525. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00332
- 511. Lusztyk J. и др. Absolute rate constants for some reactions of perfluoro-n-alkyl radicals in solution // J. Am. Chem. Soc. 2005. T. 116, № 1. С. 99–104. DOI: 10.1021/ja00080a012
- 512. Wei X.J. и др. Visible-light photoredox intramolecular difluoroacetamidation: Facile synthesis of 3,3-difluoro-2-oxindoles from bromodifluoroacetamides // Org. Biomol. Chem. 2016. T. 14, № 7. C. 2195–2199. DOI: 10.1039/c5ob02121a
- 513. Zhu J. и др. Copper-mediated fluoroalkylation reactions with iododifluoroacetamides: Controlling the selectivity among cross-coupling, intramolecular cyclization, and homocoupling reactions // J. Org. Chem. 2010. T. 75, № 16. C. 5505–5512. DOI: 10.1021/jo1005262

- 514. Wang Q. и др. Synthesis of gem-Difluorinated Spiro-γ-lactam Oxindoles by Visible-Light-Induced Consecutive Difluoromethylative Dearomatization, Hydroxylation, and Oxidation // Chem. - A Eur. J. 2018. T. 24, № 44. C. 11283–11287. DOI: 10.1002/chem.201802141
- 515. Douglas J.J. и др. A visible-light-mediated radical smiles rearrangement and its application to the synthesis of a difluoro-substituted spirocyclic ORL-1 antagonist // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 49. C. 14898–14902. DOI: 10.1002/anie.201507369
- 516. Хи Х. и др. C(sp2)-H functionalization of aldehyde-derived hydrazones: Via a radical process // Org. Biomol. Chem. 2018. T. 16, № 8. C. 1227–1241. DOI: 10.1039/C8OB00056E
- 517. Xu P. и др. Exploration of C-H Transformations of Aldehyde Hydrazones: Radical Strategies and beyond // Acc. Chem. Res. 2018. T. 51, № 2. C. 484–495. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00565
- 518. Prieto A., Bouyssi D., Monteiro N. Radical-Mediated Formal C(sp²)–H Functionalization of Aldehyde-Derived N,N-Dialkylhydrazones // European J. Org. Chem. 2018. T. 2018, № 20. C. 2378–2393. DOI: 10.1002/ejoc.201701600
- 519. Pair E. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of N,N-dialkylhydrazones // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 20. C. 5346–5349. DOI: 10.1002/anie.201300782
- 520. Huang B. и др. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C-H Trifluoromethylation of Hydrazones with NADH Coenzyme Model Catalyst // Asian J. Org. Chem. 2018. T. 7, № 1. C. 137–140. DOI: 10.1002/ajoc.201700570
- 521. Tan Z. и др. Transition-Metal-Free Trifluoromethylation of Aldehyde Derivatives with Sodium Trifluoromethanesulfinate // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 18. C. 9384–9399. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01359
- 522. Xu X., Liu F. Transition-metal-free radical tri-/difluoromethylation of: N, N -dialkylhydrazones with sodium sulfinates // Org. Chem. Front. 2017. T. 4, № 12. C. 2306–2310. DOI: 10.1039/C7QO00635G
- 523. Zhang W. и др. Phenyliodonium diacetate mediated carbotrifluoromethylation of: N acylhydrazones // Org. Biomol. Chem. 2016. T. 14, № 47. C. 11162–11175. DOI: 10.1039/C6OB02041K
- 524. Ji H. и др. Visible-light mediated directed perfluoroalkylation of hydrazones // Org. Biomol. Chem. 2017. T. 15, № 28. C. 6014–6023. DOI: 10.1039/С7ОВ01144J
- 525. Xie J. и др. A general photoinduced electron transfer-directed chemoselective perfluoroalkylation of: N, N -dialkylhydrazones // Org. Chem. Front. 2016. Т. 3, № 7. С. 841–845. DOI: 10.1039/C6QO00158K
- 526. Gupta M., Jain A., Verma K.K. Determination of amoxapine and nortriptyline in blood plasma and serum by salt-assisted liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatography // J. Sep. Sci. 2010. T. 33, № 23–24. C. 3774–3780. DOI: 10.1002/anie.201508622

- 527. Xu P. и др. Visible-Light Photoredox-Catalyzed C-H Difluoroalkylation of Hydrazones through an Aminyl Radical/Polar Mechanism // Angew. Chemie - Int. Ed. 2016. T. 55, № 8. C. 2939– 2943. DOI: 10.1002/anie.201508698
- 528. Li J.X. et al. Visible-light-promoted organic-dye-catalyzed three-component coupling of aldehydes, hydrazines and bromodifluorinated reagents // Org. Chem. Front. 2018. Vol. 5, № 6. P. 1003–1007. DOI: 10.1039/c7qo00939a
- 529. Prieto A. и др. C-H Difluoroalkylation of Aldehyde Hydrazones with Functionalized Difluoromethyl Bromides under Copper Catalysis // ACS Catal. 2016. T. 6, № 2. C. 1093–1096. DOI: 10.1021/acscatal.5b02755
- 530. Ke M., Song Q. Copper-Catalyzed C(sp2)-H Difluoroalkylation of Aldehyde Derived Hydrazones with Diboron as Reductant // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 9. C. 3654–3664. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00324
- 531. Tordeux M., Wakselman C. Synthesis and chemical transformations of perfluoroalkylimidoyl iodides // Tetrahedron. 1981. T. 37, № 2. C. 315–318. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)92016-2
- 532. Lei J., Wu X., Zhu Q. Copper-Catalyzed Trifluoromethylalkynylation of Isocyanides // Org. Lett. 2015. T. 17, № 10. C. 2322–2325. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00730
- 533. Chen S. и др. Radical Cyanotrifluoromethylation of Isocyanides: Step-Economical Access to CF3-Containing Nitriles, Amines, and Imines // Org. Lett. 2018. T. 20, № 17. C. 5418–5422. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02328
- 534. Zhang B., Studer A. Recent advances in the synthesis of nitrogen heterocycles via radical cascade reactions using isonitriles as radical acceptors // Chem. Soc. Rev. 2015. T. 44, № 11. C. 3505–3521. DOI: 10.1039/c5cs00083a
- 535. Zhang B. и др. 6-Trifluoromethyl-phenanthridines through radical trifluoromethylation of isonitriles // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 41. C. 10792–10795. DOI: 10.1002/anie.201306082
- 536.Gu J.W., Zhang X. Palladium-Catalyzed Difluoroalkylation of Isocyanides: Access to Difluoroalkylated Phenanthridine Derivatives // Org. Lett. 2015. T. 17, № 21. C. 5384–5387. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02739
- 537. Wang S. и др. Preparation of 6-Difluoromethylphosphonated Phenanthridines by Visible-Light-Driven Radical Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls // European J. Org. Chem. 2015. T. 2015, № 31. C. 6817–6821. DOI: 10.1002/ejoc.201500988
- 538. Sun X., Yu S. Visible-light-mediated fluoroalkylation of isocyanides with ethyl bromofluoroacetates: Unified synthesis of mono- and difluoromethylated phenanthridine derivatives // Org. Lett. 2014. T. 16, № 11. C. 2938–2941. DOI: 10.1021/ol501081h
- 539. Zhang Z., Tang X., Dolbier W.R. Photoredox-Catalyzed Tandem Insertion/Cyclization Reactions of Difluoromethyl and 1,1-Difluoroalkyl Radicals with Biphenyl Isocyanides // Org. Lett. 2015. T. 17, № 18. C. 4401–4403. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02061

- 540. Rong J. и др. Radical Fluoroalkylation of Isocyanides with Fluorinated Sulfones by Visible-Light Photoredox Catalysis // Angew. Chemie - Int. Ed. 2016. T. 55, № 8. C. 2743–2747. DOI: 10.1002/anie.201510533
- 541. Wei J. и др. Visible-light-mediated radical arylthiodifluoromethylation of isocyanides with fluorinated 2-pyridyl sulfones // Org. Chem. Front. 2018. Т. 5, № 17. С. 2573–2577. DOI: 10.1039/C8QO00644J
- 542. Fang J. и др. Transition-metal-free radical fluoroalkylation of isocyanides for the synthesis of tri-/di-/monofluoromethylated phenanthridines // Org. Chem. Front. 2017. Т. 4, № 10. С. 2049–2053. DOI: 10.1039/C7QO00473G
- 543. Wan W. и др. Silver-catalyzed oxidative decarboxylation of difluoroacetates: Efficient access to C-CF2 bond formation // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 8. C. 1598–1601. DOI: 10.1039/C5CC09179A
- 544. Shi W.Q. и др. Synthesis of CMe₂CF₃-Containing Heteroarenes via Tandem 1,1-Dimethyltrifluoroethylation and Cyclization of Isonitriles // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 24. C. 15236–15244. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02506
- 545. Wang Q. и др. PhI(OAc)₂-mediated synthesis of 6-(trifluoromethyl) phenanthridines by oxidative cyclization of 2-isocyanobiphenyls with CF₃SiMe₃ under metal-free conditions // Org. Lett. 2013. T. 15, № 18. C. 4846–4849. DOI: 10.1021/ol4022589
- 546. Wan W. и др. AgI-Promoted Difluoromethylation of Isocyanides To Give Difluoromethylated Phenanthridines // European J. Org. Chem. 2017. T. 2017, № 22. C. 3145–3151. DOI: 10.1002/ejoc.201700470
- 547. Xiao P. и др. Radical (Phenylsulfonyl)difluoromethylation of Isocyanides with PhSO2CF2H under Transition-Metal-Free Conditions // Org. Lett. 2016. T. 18, № 22. C. 5912–5915. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03013
- 548. Zhang B., Studer A. 1-Trifluoromethylated isoquinolines via radical trifluoromethylation of isonitriles // Org. Biomol. Chem. 2014. T. 12, № 48. C. 9895–9898. DOI: 10.1039/ c4ob02145b
- 549. Liu Y. и др. Synthesis of 1-Difluoroalkylated Isoquinolines via Palladium-Catalyzed Radical Cascade Difluoroalkylation-Cyclization of Vinyl Isocyanides with Bromodifluoroacetic Derivatives // Chem. - An Asian J. 2017. T. 12, № 5. C. 568–576. DOI: 10.1002/asia.201601645
- 550. Cheng Y. и др. Regiospecific Synthesis of 1-Trifluoromethylisoquinolines Enabled by Photoredox Somophilic Vinyl Isocyanide Insertion // Adv. Synth. Catal. 2014. T. 356, № 13. C. 2859–2866. DOI: 10.1002/adsc.201400504
- 551. Wang L., Studer A. 1-Trifluoromethylisoquinolines from α-Benzylated Tosylmethyl Isocyanide Derivatives in a Modular Approach // Org. Lett. 2017. T. 19, № 20. C. 5701–5704. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02882
- 552. Zhang B., Studer A. 2-Trifluoromethylated Indoles Via Radical Trifluoromethylation of Isonitriles // Org. Lett. 2014. T. 16, № 4. C. 1216–1219. DOI: 10.1021/ol5001395

- 553. Leifert D., Studer A. Iodinated (Perfluoro)alkyl Quinoxalines by Atom Transfer Radical Addition Using ortho-Diisocyanoarenes as Radical Acceptors // Angew. Chemie - Int. Ed. 2016. T. 55, № 38. C. 11660–11663. DOI: 10.1002/anie.201606023
- 554.Sun X. и др. Halogen-Bond-Promoted Double Radical Isocyanide Insertion under Visible-Light Irradiation: Synthesis of 2-Fluoroalkylated Quinoxalines // Org. Lett. 2016. T. 18. № 18. C. 4638– 4641. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02271
- 555. Senecal T.D., Parsons A.T., Buchwald S.L. Room temperature aryl trifluoromethylation via copper-mediated oxidative cross-coupling // J. Org. Chem. 2011. T. 76, № 4. C. 1174–1176. DOI: 10.1021/jo1023377
- 556. Jiang X., Chu L., Qing F.L. Copper-catalyzed oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes and aryl boronic acids using (trifluoromethyl)trimethylsilane // J. Org. Chem. 2012. T. 77, № 3. C. 1251–1257. DOI: 10.1021/jo202566h
- 557. Chu L., Qing F.L. Copper-mediated oxidative trifluoromethylation of boronic acids // Org. Lett. 2010. T. 12, № 21. C. 5060–5063. DOI: 10.1021/ol1023135
- 558. Xu J. и др. Copper-promoted trifluoromethylation of primary and secondary alkylboronic acids // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 50. C. 12551–12554. DOI: 10.1002/anie.201206681
- 559. Novák P., Lishchynskyi A., Grushin V. V. Fluoroform-derived CuCF 3 for low-cost, simple, efficient, and safe trifluoromethylation of aryl boronic acids in air // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 31. C. 7767–7770. DOI: 10.1002/anie.201201613
- 560. He L., Tsui G.C. Fluoroform-Derived CuCF₃ for Trifluoromethylation of Terminal and TMS-Protected Alkynes // Org. Lett. 2016. T. 18, № 12. C. 2800–2803. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00999
- 561.Li X. и др. Copper-mediated trifluoromethylation using phenyl trifluoromethyl sulfoxide // Org. Lett. 2015. T. 17, № 2. C. 298–301. DOI: 10.1021/ol5034018
- 562. Morstein J. и др. Trifluoromethylation of Arylsilanes with [(phen)CuCF₃] // Angew. Chemie Int. Ed. 2016. T. 55, № 28. C. 8054–8057. DOI: 10.1002/anie.201601163
- 563. Litvinas N.D., Fier P.S., Hartwig J.F. A general strategy for the perfluoroalkylation of arenes and arylbromides by using arylboronate esters and [(phen)CuR_F] // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 2. C. 536–539. DOI: 10.1002/anie.201106668
- 564. Khan B.A., Buba A.E., Gooßen L.J. Oxidative trifluoromethylation of arylboronates with shelfstable potassium (trifluoromethyl)trimethoxyborate // Chem. - A Eur. J. 2012. T. 18, № 6. C. 1577–1581. DOI: 10.1002/chem.201102652
- 565.Bao X. и др. Copper-Catalyzed Oxidative Perfluoroalkylation of Aryl Boronic Acids Using Perfluoroalkylzinc Reagents // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 1. C. 463–468. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02557
- 566. Li X. и др. Copper-mediated aerobic (phenylsulfonyl)difluoromethylation of arylboronic acids with difluoromethyl phenyl sulfone // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 18. C. 3657–3660. DOI: 10.1039/C5CC10550A

- 567. Chu L., Qing F.L. Copper-mediated aerobic oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes with Me3SiCF3 // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 21. C. 7262–7263. DOI: 10.1021/ja102175w
- 568. Zhang K. и др. An improved copper-mediated oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes // European J. Org. Chem. 2012. T. 2012, № 1. C. 58–61. DOI: 10.1002/ejoc.201101550
- 569. Zhu S.-Q., Xu X.-H., Qing F.-L. Copper-mediated oxidative difluoromethylation of terminal alkynes with TMSCF₂H // Org. Chem. Front. 2015. T. 2, № 9. C. 1022–1025. DOI: 10.1039/c5qo00186b
- 570. Ye Y., Künzi S.A., Sanford M.S. Practical method for the Cu-mediated trifluoromethylation of arylboronic acids with CF₃ radicals derived from NaSO₂CF₃ and tert-butyl hydroperoxide (TBHP) // Org. Lett. 2012. T. 14, № 19. C. 4979–4981. DOI: 10.1021/ol3022726
- 571. Li Y. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl- and vinylboronic acids with generation of CF₃-radicals // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 26. C. 2628–2630. DOI: 10.1039/C2CC36554E
- 572. Presset M. и др. Copper-mediated radical trifluoromethylation of unsaturated potassium organotrifluoroborates // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 24. C. 12837–12843. DOI: 10.1021/jo4023233
- 573. Dubbaka S.R. и др. Copper-mediated trifluoromethylation of aryl-, heteroaryl-, and vinyltrifluoroborates with Langlois' reagent // RSC Adv. 2014. T. 4, № 13. C. 6496–6499. DOI: 10.1039/C3RA46837B
- 574. Dubbaka S.R. и др. Copper-mediated trifluoromethylation of potassium alkynyltrifluoroborates with Langlois' reagent // Tetrahedron. 2014. Т. 70, № 12. С. 2118–2121. DOI: 10.1016/j.tet.2014.02.005
- 575. Ye Y., Sanford M.S. Merging Visible-Light Photocatalysis and Transition-Metal Catalysis in the Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Boronic Acids with CF3I // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 22. C. 9034–9037. DOI: 10.1021/ja301553c
- 576. Nikolaev A., Orellana A. Transition-Metal-Catalyzed C-C and C-X Bond-Forming Reactions Using Cyclopropanols // Synthesis (Stuttg). 2016. T. 48, № 12. C. 1741–1768. DOI: 10.1055/s-0035-1560442
- 577. Не Х.-Р. и др. Copper-catalysed ring-opening trifluoromethylation of cyclopropanols // Org. Biomol. Chem. 2015. Т. 13, № 26. С. 7159–7163. DOI: 10.1039/C5OB00808E
- 578. Li Y. и др. Efficient Synthesis of β-CF₃ /SCF₃ -Substituted Carbonyls via Copper-Catalyzed Electrophilic Ring-Opening Cross-Coupling of Cyclopropanols // Org. Lett. 2015. T. 17, № 9. C. 2186–2189. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00782
- 579. Kananovich D.G. и др. Simple access to β-trifluoromethyl-substituted ketones via coppercatalyzed ring-opening trifluoromethylation of substituted cyclopropanols // Chem. Commun. 2015. T. 51, № 39. C. 8349–8352. DOI: 10.1039/C5CC02386F

- 580. Konik Y.A. и др. Two-step conversion of carboxylic esters into distally fluorinated ketones: Via ring cleavage of cyclopropanol intermediates: Application of sulfinate salts as fluoroalkylating reagents // Org. Biomol. Chem. 2017. T. 15, № 21. C. 4635–4643. DOI: 10.1039/C7OB00680B
- 581. Ye Z. и др. Copper-Catalyzed Cyclopropanol Ring Opening C_{sp3}-C_{sp3}Cross-Couplings with (Fluoro)Alkyl Halides // Org. Lett. 2015. Т. 17, № 24. С. 6074–6077. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03096
- 582. Bacauanu V. и др. Metallaphotoredox Difluoromethylation of Aryl Bromides // Angew. Chemie - Int. Ed. 2018. T. 57, № 38. C. 12543–12548. DOI: 10.1002/anie.201807629
- 583. Xu C. и др. Difluoromethylation of (hetero)aryl chlorides with chlorodifluoromethane catalyzed by nickel // Nat. Commun. 2018. T. 9, № 1, № 1170. DOI: 10.1038/s41467-018-03532-1
- 584. Ryu D. и др. Single-Electron Transmetalation: Synthesis of 1,1-Diaryl-2,2,2-trifluoroethanes by Photoredox/Nickel Dual Catalytic Cross-Coupling // Chem. A Eur. J. 2016. T. 22, № 1. С. 120–123. DOI: 10.1002/chem.201504079
- 585. Shen H. и др. Trifluoromethylation of Alkyl Radicals in Aqueous Solution // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 29. C. 9843–9846. DOI: 10.1021/jacs.7b06044
- 586. Chen Y., Ma G., Gong H. Copper-Catalyzed Reductive Trifluoromethylation of Alkyl Iodides with Togni's Reagent // Org. Lett. 2018. T. 20, № 15. C. 4677–4680. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02005
- 587. Kornfilt D.J.P., Macmillan D.W.C. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Alkyl Bromides // J. Am. Chem. Soc. 2019. T. 141, № 17. C. 6853–6858. DOI: 10.1021/jacs.9b03024
- 588. Le C. и др. A radical approach to the copper oxidative addition problem: Trifluoromethylation of bromoarenes // Science. 2018. T. 360, № 6392. C. 1010–1014. DOI: 10.1126/science.aat4133
- 589. Browne D.L. The trifluoromethylating sandmeyer reaction: A method for transforming C-N into C-CF₃ // Angew. Chemie - Int. Ed. 2014. T. 53, № 6. C. 1482–1484. DOI: 10.1002/anie.201308997
- 590. Danoun G. и др. Sandmeyer trifluoromethylation of arenediazonium tetrafluoroborates // Angew. Chemie - Int. Ed. 2013. T. 52, № 31. C. 7972–7975. DOI: 10.1002/anie.201304276
- 591. Matheis C., Jouvin K., Goossen L.J. Sandmeyer difluoromethylation of (hetero-)arenediazonium salts // Org. Lett. 2014. T. 16, № 22. C. 5984–5987. DOI: 10.1021/ol5030037
- 592. Zhang K., Xu X.H., Qing F.L. Copper-Promoted Trifluoromethanesulfonylation and Trifluoromethylation of Arenediazonium Tetrafluoroborates with NaSO₂CF₃ // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 15. C. 7658–7665. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01295
- 593. Bayarmagnai B. и др. One-pot sandmeyer trifluoromethylation and trifluoromethylthiolation // Adv. Synth. Catal. 2014. T. 356, № 10. C. 2343–2348. DOI: 10.1002/adsc.201400340
- 594. Lishchynskyi A., Berthon G., Grushin V. V. Trifluoromethylation of arenediazonium salts with fluoroform-derived CuCF³ in aqueous media // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 71. C. 10237–10240. DOI: 10.1039/c4cc04930f

- 595. Hong J. и др. Copper-Promoted One-Pot Trifluoromethylation of Aromatic Amines with Togni's Reagent // ChemistrySelect. 2017. T. 2, № 13. C. 3716–3720. DOI: 10.1002/slct.201700789
- 596. Dai J.J. и др. Copper-promoted sandmeyer trifluoromethylation reaction // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 23. C. 8436-8439. DOI: 10.1021/ja404217t
- 597. Tyrra W.E. Oxidative perfluoroorganylation methods in group 12-16 chemistry: The reactions of haloperfluoroorganics and In and InBr, a convenient new route to AgR_f (R_f = CF₃, C₆F₅) and reactions of AgR_f with group 12-16 elements // J. Fluor. Chem. 2001. T. 112, № 1. C. 149–152. DOI: 10.1016/S0022-1139(01)00484-5
- 598. Wang X. и др. Silver-mediated trifluoromethylation of aryldiazonium salts: Conversion of amino group into trifluoromethyl group // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135, № 28. C. 10330–10333. DOI: 10.1021/ja4056239
- 599. Kautzky J.A. и др. Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 21. C. 6522–6526. DOI: 10.1021/jacs.8b02650
- 600. Kautzky J.A. и др. Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 21. C. 6522–6526. DOI: 10.1021/jacs.7b07944
- 601. Paeth M. и др. Copper-Mediated Trifluoromethylation of Benzylic Csp³–H Bonds // Chem. A Eur. J. 2018. T. 24, № 45. C. 11559–11563. DOI: 10.1002/chem.201802766
- 602. Guo S., AbuSalim D.I., Cook S.P. Aqueous Benzylic C-H Trifluoromethylation for Late-Stage Functionalization // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 39. C. 12378–12382. DOI: 10.1021/jacs.8b08547
- 603. Xiao H. и др. Copper-Catalyzed Late-Stage Benzylic C(sp³)–H Trifluoromethylation // Chem. 2019. T. 5, № 4. C. 940–949. DOI: 10.1016/j.chempr.2019.02.006
- 604. Zhang P. и др. Radical C(sp2)-H Trifluoromethylation of Aldehydes in Aqueous Solution // Org. Lett. 2018. T. 20, № 22. C. 7062–7065. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03012
- 605. Nebra N., Grushin V. V. Distinct mechanism of oxidative trifluoromethylation with a welldefined Cu(II) fluoride promoter: Hidden catalysis // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 49. C. 16998–17001. DOI: 10.1021/ja5103508
- 606. Zhang S.L., Bie W.F. Isolation and characterization of copper(III) trifluoromethyl complexes and reactivity studies of aerobic trifluoromethylation of arylboronic acids // RSC Adv. 2016. T. 6, № 75. C. 70902–70906. DOI: 10.1039/C6RA10302B
- 607. Egami H., Sodeoka M. Trifluoromethylation of alkenes with concomitant introduction of additional functional groups // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 32. C. 8294–8308. DOI: 10.1002/anie.201309260
- 608. Kim E. и др. Generation of CF3-containing epoxides and aziridines by visible-light-driven trifluoromethylation of allylic alcohols and amines // Chem. A Eur. J. 2013. T. 19, № 20. C. 6209–6212. DOI: 10.1002/chem.201300564

- 609. Silvi M., Sandford C., Aggarwal V.K. Merging Photoredox with 1,2-Metallate Rearrangements: The Photochemical Alkylation of Vinyl Boronate Complexes // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 16. C. 5736–5739. DOI: 10.1021/jacs.7b02569
- 610. Yasu Y., Koike T., Akita M. Three-component oxytrifluoromethylation of alkenes: Highly efficient and regioselective difunctionalization of C=C bonds mediated by photoredox catalysts // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. T. 51, № 38. C. 9567–9571. DOI: 10.1002/anie.201205071
- 611. Yasu Y., Koike T., Akita M. Intermolecular aminotrifluoromethylation of alkenes by visible-lightdriven photoredox catalysis // Org. Lett. 2013. T. 15, № 9. C. 2136–2139. DOI: 10.1021/ol4006272
- 612. Carboni A. и др. One pot and selective intermolecular aryl- and heteroaryl-trifluoromethylation of alkenes by photoredox catalysis // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 91. C. 14197–14200. DOI: 10.1039/c4cc07066f
- 613. Duan Y. и др. Visible-light-induced three-component 1,2-difluoroalkylarylation of styrenes with α-carbonyl difluoroalkyl bromides and indoles // Org. Chem. Front. 2016. T. 3, № 11. C. 1443–1446. DOI: 10.1039/c6qo00393a
- 614. Tomita R. и др. Combining photoredox-catalyzed trifluoromethylation and oxidation with dmso: Facile synthesis of α-trifluoromethylated ketones from aromatic alkenes // Angew. Chemie - Int. Ed. 2014. T. 53, № 28. C. 7144–7148. DOI: 10.1002/anie.201403590
- 615. Zhang M. и др. Cascade Photoredox/Iodide Catalysis: Access to Difluoro-γ-lactams via Aminodifluoroalkylation of Alkenes // Org. Lett. 2016. T. 18, № 13. C. 3266–3269. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01515
- 616. Sahoo B., Li J.L., Glorius F. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Semipinacol-Type Rearrangement: Trifluoromethylation/Ring Expansion by a Radical-Polar Mechanism // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54, № 39. C. 11577–11580. DOI: 10.1002/anie.201503210
- 617. Deb A. и др. Oxidative trifluoromethylation of unactivated olefins: An efficient and practical synthesis of□??-trifluoromethyl-substituted ketones // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 37. C. 9747–9750. DOI: 10.1002/anie.201303576
- 618. Fang J. и др. Photoredox-catalysed chloro-, bromo- and trifluoromethylthio-trifluoromethylation of unactivated alkenes with sodium triflinate // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 54. C. 7638–7641. DOI: 10.1039/c7cc01903c
- 619. Yatham V.R., Shen Y., Martin R. Catalytic Intermolecular Dicarbofunctionalization of Styrenes with CO2and Radical Precursors // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 36. C. 10915–10919. DOI: 10.1002/anie.201706263
- 620. Xu P. и др. Room temperature decarboxylative trifluoromethylation of α,β-unsaturated carboxylic acids by photoredox catalysis // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 18. C. 2308–2310. DOI: 10.1039/c3cc48598f
- 621.Ma J.J. и др. Decarboxylative and Denitrative Trifluoromethylation for the Synthesis of C_{vinyl}-CF₃-Compounds with Togni (II) Reagent // Adv. Synth. Catal. 2015. T. 357, № 16–17. C. 3447– 3452. DOI: 10.1002/adsc.201500631
- 622. Li Z., Cui Z., Liu Z.Q. Copper-and iron-catalyzed decarboxylative tri-and difluoromethylation of α,β-unsaturated carboxylic acids with CF₃SO₂Na and (CF₂HSO₂)₂Zn via a radical process // Org. Lett. 2013. T. 15, № 2. C. 406–409. DOI: 10.1021/ol3034059
- 623. Lai Y.L., Lin D.Z., Huang J.M. Copper-Catalyzed Decarboxylative Difluoroalkylation and Perfluoroalkylation of α,β-Unsaturated Carboxylic Acids // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 1. C. 597–605. DOI: 10.1021/acs.joc.6b02613
- 624. Tang W.K. и др. Visible-Light-Enabled Decarboxylative Mono- and Difluoromethylation of Cinnamic Acids under Metal-Free Conditions // Org. Lett. 2017. T. 19, № 20. C. 5501–5504. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02129
- 625. Wei X.J. и др. Visible-light photocatalytic decarboxylation of α,β-unsaturated carboxylic acids: Facile access to stereoselective difluoromethylated styrenes in batch and flow // ACS Catal. 2017. T. 7, № 10. C. 7136–7140. DOI: 10.1021/acscatal.7b03019
- 626. Zhang H.R. и др. Merging photoredox with copper catalysis: Decarboxylative difluoroacetylation of α,β-unsaturated carboxylic acids with ICF2CO2Et // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 79. C. 11827–11830. DOI: 10.1039/c6cc06284a
- 627. Midya S.P. и др. Metal-free radical trifluoromethylation of β-nitroalkenes through visible-light photoredox catalysis // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 50. C. 6760–6763. DOI: 10.1039/c7cc02589k
- 628. Huang P. и др. Silver(I)-catalyzed denitrative trifluoromethylation of β-nitrostyrenes with CF3SO2Na // Tetrahedron Lett. 2016. T. 57, № 42. C. 4705–4708. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.09.016
- 629. Fu J. и др. α-Substituted vinyl azides: An emerging functionalized alkene // Chem. Soc. Rev. 2017. T. 46, № 23. C. 7208–7228. DOI: 10.1039/c7cs00017k
- 630. Qin H.T. и др. Photoredox-catalysed redox-neutral trifluoromethylation of vinyl azides for the synthesis of α-trifluoromethylated ketones // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 10. C. 1696–1699. DOI: 10.1039/c6cc10035j
- 631. Wang Y.F., Lonca G.H., Chiba S. PhI(OAc)2-mediated radical trifluoromethylation of vinyl azides with Me₃SiCF₃ // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 4. C. 1067–1071. DOI: 10.1002/anie.201307846
- 632. Sun X., Yu S. Visible-light-promoted iminyl radical formation from vinyl azides: Synthesis of 6-(fluoro)alkylated phenanthridines // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 72. C. 10898–10901. DOI: 10.1039/c6cc05756j
- 633. Mackay E.G., Studer A. Electron-Catalyzed Fluoroalkylation of Vinyl Azides // Chem. A Eur. J. 2016. T. 22, № 38. C. 13455–13458. DOI: 10.1002/chem.201602855

- 634. Wang Y.F. и др. Synthesis of polyfluoroalkyl aza-polycyclic aromatic hydrocarbons enabled by addition of perfluoroalkyl radicals onto vinyl azides // Org. Lett. 2014. T. 16, № 16. C. 4272–4275. DOI: 10.1021/ol501997n
- 635. Yang T., Zhu H., Yu W. Copper-catalyzed radical reactions of 2-azido-N-arylacrylamides with 1-(trifluoromethyl)-1,2-benziodoxole and 1-azidyl-1,2-benziodoxole // Org. Biomol. Chem. 2016. T. 14, № 13. C. 3376–3384. DOI: 10.1039/c6ob00226a
- 636. Liu K. и др. Multicomponent Cascade Synthesis of Trifluoroethyl Isoquinolines from Alkynes and Vinyl Azides // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 1. C. 265–270. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01995
- 637. Liu S. и др. Visible light induced Trifluoromethyl Migration: Easy Access to α-Trifluoromethylated Ketones from Enol Triflates // Adv. Synth. Catal. 2018. T. 360, № 2. C. 267– 271. DOI: 10.1002/adsc.201701051
- 638. Kawamoto T., Sasaki R., Kamimura A. Synthesis of α-Trifluoromethylated Ketones from Vinyl Triflates in the Absence of External Trifluoromethyl Sources // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 5. C. 1342–1345. DOI: 10.1002/anie.201608591
- 639. Su X. и др. Radical Desulfur-Fragmentation and Reconstruction of Enol Triflates: Facile Access to α-Trifluoromethyl Ketones // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 5. C. 1338–1341. DOI: 10.1002/anie.201608507
- 640. Jin W. и др. Visible-light induced three-component alkynyl-difluoroalkylation of unactivated alkenes // Chem. Commun. 2018. T. 54, № 57. C. 7924–7927. DOI: 10.1039/c8cc03105c
- 641. Zhou S. и др. Catalytic Radical Trifluoromethylalkynylation of Unactivated Alkenes // Org. Lett. 2017. Т. 19, № 3. С. 698–701. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03870
- 642. Jiang H. и др. Radical Alkynyltrifluoromethylation of Alkenes Initiated by an Electron Donor-Acceptor Complex // Org. Lett. 2017. T. 19, № 5. C. 1240–1243. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00337
- 643. Zheng D., Studer A. Photoinitiated Three-Component α-Perfluoroalkyl-β-heteroarylation of Unactivated Alkenes via Electron Catalysis // Org. Lett. 2019. T. 21, № 1. C. 325–329. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03849
- 644. He Y.T. и др. Metal-free photocatalytic trifluoromethylative pyridylation of unactivated alkenes // Green Chem. 2018. T. 20, № 22. C. 5209–5214. DOI: 10.1039/c8gc02782j
- 645. Yoshioka E. и др. Carbon radical addition-cyclization reaction induced by rutheniumphotocatalyst under visible light irradiation // Tetrahedron. 2015. T. 71, № 5. C. 773–781. DOI: 10.1016/j.tet.2014.12.068
- 646. Zhang Z., Martinez H., Dolbier W.R. Photoredox Catalyzed Intramolecular Fluoroalkylarylation of Unactivated Alkenes // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 5. C. 2589–2598. DOI: 10.1021/acs.joc.6b03012
- 647. Chen J.R., Yu X.Y., Xiao W.J. Tandem radical cyclization of N-arylacrylamides: An emerging platform for the construction of 3,3-disubstituted oxindoles // Synth. 2015. T. 47, № 5. C. 604–629. DOI: 10.1055/s-0034-1378944

- 648. An Y., Li Y., Wu J. A general route to fluorinated 3,3-disubstituted 2-oxindoles: Via a photoinduced radical cyclization of N -arylacrylamides under catalyst-free conditions // Org. Chem. Front. 2016. T. 3, № 5. C. 570–573. DOI: 10.1039/c6qo00055j
- 649. Egami H., Shimizu R., Sodeoka M. Concise synthesis of oxindole derivatives bearing a 3trifluoroethyl group: Copper-catalyzed trifluoromethylation of acryloanilides // J. Fluor. Chem. 2013. T. 152. C. 51–55. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.03.009
- 650. Xu P. и др. Visible-light-induced trifluoromethylation of N-aryl acrylamides: A convenient and effective method to synthesize CF3-containing oxindoles bearing a quaternary carbon center // Chem. A Eur. J. 2013. T. 19, № 42. C. 14039–14042. DOI: 10.1002/chem.201302407
- 651. Ding F. и др. Tandem Radical Cyclization for the Construction of Difluoro-Containing Oxindoles and Quinoline-2,4-diones // Chem. An Asian J. 2018. T. 13, № 6. C. 636–640. DOI: 10.1002/asia.201701780
- 652. Fu W. и др. Visible-Light-Mediated Radical Aryldifluoroacetylation of N-Arylacrylamides to give Difluoroacetylated Oxindoles // Asian J. Org. Chem. 2014. T. 3, № 12. C. 1273–1276. DOI: 10.1002/ajoc.201402199
- 653. Yin G. и др. Synthesis of difluoromethylenephosphonated oxindoles through visible-vightinduced radical cyclization of N-arylacrylamides // J. Fluor. Chem. 2016. T. 191. C. 63–69. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.09.017
- 654. Fu W. и др. Visible-Light-Mediated Trifluoroethylation of N-Arylacrylamides with Trifluoroethyl Iodide: Synthesis of CF₃-Containing Oxindoles // Synlett. 2014. T. 25, № 17. C. 2513–2517. DOI: 10.1055/s-0034-1379071
- 655.Tang X.J., Thomoson C.S., Dolbier W.R. Photoredox-catalyzed tandem radical cyclization of Narylacrylamides: General methods to construct fluorinated 3,3-disubstituted 2-oxindoles using fluoroalkylsulfonyl chlorides // Org. Lett. 2014. T. 16, № 17. C. 4594–4597. DOI: 10.1021/ol502163f
- 656.Lu Q. и др. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation-Initiated Radical Oxidative Annulation toward Oxindoles // Asian J. Org. Chem. 2014. T. 3, № 3. C. 273–276. DOI: 10.1002/ajoc.201300236
- 657. Yang F. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of N-arylacrylamides "on water" at room temperature // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 8. C. 936–938. DOI: 10.1039/c3cc48131j
- 658. Wei W. и др. Metal-free direct trifluoromethylation of activated alkenes with Langlois' reagent leading to CF₃-containing oxindoles // J. Org. Chem. 2014. T. 79, № 9. C. 4225–4230. DOI: 10.1021/jo500515x
- 659. Liu J. и др. Synthesis of oxindoles through silver-catalyzed trifluoromethylation-, difluoromethylation- and arylsulfonylation-cyclization reaction of N-arylacrylamides // European J. Org. Chem. 2014. T. 2014, № 15. C. 3196–3202. DOI: 10.1002/ejoc.201400087

- 660. Shi L. и др. Metal-free trifluoromethylation and arylation of alkenes: Domino synthesis of oxindole derivatives // Adv. Synth. Catal. 2014. T. 356, № 5. C. 1021–1028. DOI: 10.1002/adsc.201300995
- 661. Fu W. и др. A metal-free route to CF₃-containing oxindoles by PhI(OAc)₂-mediated trifluoromethylation of N-arylacrylamides with TMSCF₃ // European J. Org. Chem. 2014. T. 2014, № 4. C. 709–712. DOI: 10.1002/ejoc.201301512
- 662. Wang C. и др. Silver-Catalyzed Difluoroamidation of Activated Alkenes for the Construction of Difluorinated 3,3-Disubstituted Oxindoles // J. Org. Chem. 2016. T. 81, № 13. C. 5782–5788. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01013
- 663. Chen K. и др. Selective Single C(sp³)-F Bond Cleavage in Trifluoromethylarenes: Merging Visible-Light Catalysis with Lewis Acid Activation // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 51. C. 18444–18447. DOI: 10.1021/jacs.7b10755
- 664. Liang D. и др. Synthesis of CF₃CH₂-Containing Indolines by Transition-Metal-Free Aryltrifluoromethylation of Unactivated Alkenes // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 19. C. 11978–11986. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01861
- 665. Zheng J. и др. Pd-Catalyzed Arylperfluoroalkylation of Unactivated Olefins for the Synthesis of Heterocycles // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 11. C. 5790–5797. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00598
- 666. Kawamura S. и др. N-Heterocycle-Forming Amino/Carboperfluoroalkylations of Aminoalkenes by Using Perfluoro Acid Anhydrides: Mechanistic Studies and Applications Directed Toward Perfluoroalkylated Compound Libraries // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 23. C. 12539–12553. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02307
- 667. Egami H. и др. Alkene trifluoromethylation coupled with C-C bond formation: Construction of trifluoromethylated carbocycles and heterocycles // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 14. C. 4000–4003. DOI: 10.1002/anie.201210250
- 668. Gao F. и др. Visible-Light Induced Trifluoromethylation of N -Arylcinnamamides for the Synthesis of CF₃-Containing 3,4-Disubstituted Dihydroquinolinones and 1-Azaspiro[4.5]decanes // Org. Lett. 2015. T. 17, № 14. C. 3478–3481. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01530
- 669. Gu Z. и др. Visible-Light-Induced Radical Tandem Aryldifluoroacetylation of Cinnamamides: Access to Difluoroacetylated Quinolone-2-ones and 1-Azaspiro[4.5]decanes // Adv. Synth. Catal. 2015. T. 357, № 14–15. C. 3057–3063. DOI: 10.1002/adsc.201500514
- 670. Li Y. и др. Copper-catalyzed direct trifluoromethylation of propiolates: Construction of trifluoromethylated coumarins // Org. Lett. 2014. T. 16, № 16. C. 4240–4243. DOI: 10.1021/ol501939m
- 671. Fu W. и др. Visible-light-mediated radical aryldifluoroacetylation of alkynes with ethyl bromodifluoroacetate for the synthesis of 3-difluoroacetylated coumarins // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 9. C. 4766–4770. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00305

- 672. Deng Q. и др. Photoredox-catalyzed cascade addition/cyclization of N -propargyl aromatic amines: access to 3-difluoroacetylated or 3-fluoroacetylated quinolines // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 1. C. 19–23. DOI: 10.1039/C7QO00714K
- 673. Wang Q. и др. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation and Bicyclizations of 1,7-Enynes Leading to Fused Polycycles // Adv. Synth. Catal. 2016. T. 358, № 21. C. 3435–3442. DOI: 10.1002/adsc.201600500
- 674. Qu C. и др. A novel visible light mediated radical cyclization of enol lactones: A concise method for fluorinated polycyclic lactone scaffolds // Chem. Commun. 2015. T. 51, № 70. C. 13508–13510. DOI: 10.1039/C5CC04881H
- 675. Qu C. и др. Electron Catalytic Photochemical Cascade Carbodifluoroalkylation/Radical Cyclization of Methylene-2-oxazolines // Adv. Synth. Catal. 2017. Т. 359, № 10. С. 1672–1677. DOI: 10.1002/adsc.201700104
- 676. Charpentier J. и др. Tandem Radical Fluoroalkylation-Cyclization: Synthesis of Tetrafluoro Imidazopyridines // Org. Lett. 2016. T. 18, № 4. C. 756–759. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00018
- 677. Liu X. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation-initiated radical 1,2-aryl migration in α,αdiaryl allylic alcohols // Angew. Chemie - Int. Ed. 2013. T. 52, № 27. C. 6962–6966. DOI: 10.1002/anie.201302673
- 678. Egami H. и др. Iron-catalyzed trifluoromethylation with concomitant C-C bond formation via 1,2-migration of an aryl group // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 66. C. 7346–7348. DOI: 10.1039/c3cc43936d
- 679. Chen Z.M. и др. Copper-catalyzed tandem trifluoromethylation/semipinacol rearrangement of allylic alcohols // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 37. C. 9781–9785. DOI: 10.1002/anie.201304557
- 680. Wang H., Xu Q., Yu S. Visible light-induced aryltrifluoromethylation of hydroxy alkenes: Via radical trifluoromethylation-triggered aryl and heteroaryl migration // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 14. C. 2224–2228. DOI: 10.1039/C8QO00430G
- 681. Xu P. и др. Visible light promoted carbodifluoroalkylation of allylic alcohols via concomitant 1,2-aryl migration // Chem. Commun. 2015. T. 51, № 33. C. 7222–7225. DOI: 10.1039/C5CC01189B
- 682. Wei X.-J., Noël T. Visible-Light Photocatalytic Difluoroalkylation-Induced 1,2-Heteroarene Migration of Allylic Alcohols in Batch and Flow // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 18. C. 11377– 11384. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01624
- 683. Huang H.L. и др. Metal-Free Direct Aryltrifluoromethylation of Allylic Alcohols with Langlois' Reagent through Concomitant 1,2-Aryl Migration // Asian J. Org. Chem. 2015. T. 4, № 7. C. 674– 677. DOI: 10.1002/ajoc.201500096
- 684. Wu Z. и др. Chemo- and regioselective distal heteroaryl ipso-migration: A general protocol for heteroarylation of unactivated alkenes // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 4. C. 1388–1391. DOI: 10.1021/jacs.6b11234

- 685. Li L. и др. 1,2-Difunctionalization-type (hetero)arylation of unactivated alkenes triggered by radical addition/remote (hetero)aryl migration // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 28. C. 4038–4041. DOI: 10.1039/C6CC09215B
- 686. Xu Y. и др. Merging Distal Alkynyl Migration and Photoredox Catalysis for Radical Trifluoromethylative Alkynylation of Unactivated Olefins // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 16. C. 4545–4548. DOI: 10.1002/anie.201700413
- 687. Ren R. и др. Synergistic Strategies of Cyano Migration and Photocatalysis for Difunctionalization of Unactivated Alkenes: Synthesis of Di- and Mono-Fluorinated Alkyl Nitriles // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359, № 17. C. 3052–3056. DOI: 10.1002/adsc.201700591
- 688. Yu J. и др. Distal Functional Group Migration for Visible-light Induced Carbodifluoroalkylation/monofluoroalkylation of Unactivated Alkenes // Adv. Synth. Catal. 2018. T. 360, № 4. C. 744–750. DOI: 10.1002/adsc.201701229
- 689. Liu J. и др. Photoredox 1,2-dicarbofunctionalization of unactivated alkenes: Via tandem radical difluoroalkylation and alkynyl migration // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 5. C. 797–800. DOI: 10.1039/C7QO00808B
- 690. Tang X., Studer A. α-Perfluoroalkyl-β-alkynylation of alkenes: Via radical alkynyl migration // Chem. Sci. 2017. T. 8, № 10. C. 6888–6892. DOI: 10.1039/c7sc02175e
- 691. Li L. и др. Radical aryl migration enables diversity-oriented synthesis of structurally diverse medium/macro- or bridged-rings // Nat. Commun. 2016. T. 7, № 1. C. 13852. DOI: 10.1038/ncomms13852
- 692. Li L. и др. A remote C-C bond cleavage-enabled skeletal reorganization: Access to medium-/large-sized cyclic alkenes // Sci. Adv. 2017. T. 3, № 11, e1701487. DOI: 10.1126/sciadv.1701487
- 693. Tang X., Studer A. Alkene 1,2-Difunctionalization by Radical Alkenyl Migration // Angew. Chemie Int. Ed. 2018. T. 57, № 3. C. 814–817. DOI: 10.1002/anie.201710397
- 694. Gao P. и др. Copper-catalyzed one-pot trifluoromethylation/aryl migration/carbonyl formation with homopropargylic alcohols // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 29. C. 7629–7633. DOI: 10.1002/anie.201403383
- 695. Chen S. и др. Copper-Catalyzed Cascade Transformation of Homopropargyl Azides into Trifluoromethylated Nitriles via C-C Cleavage // Org. Lett. 2017. T. 19, № 8. C. 2014–2017. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00571
- 696. Zheng L. и др. Difunctionalization of alkenes via the visible-light-induced trifluoromethylarylation/1,4-Aryl shift/desulfonylation cascade reactions // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 11. C. 5730–5736. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00677
- 697. Li L. и др. Metal-free direct intramolecular carbotrifluoromethylation of alkenes to functionalized trifluoromethyl azaheterocycles // Org. Lett. 2014. T. 16, № 2. C. 504–507. DOI: 10.1021/ol403391v

- 698. Ray S.K. и др. Inhibition of Cysteine Proteases in Acute and Chronic Spinal Cord Injury // Neurotherapeutics. 2011. T. 8, № 2. C. 180–186. DOI: 10.1021/ja403954g
- 699. He Z. и др. Fluoroalkylative aryl migration of conjugated N -arylsulfonylated amides using easily accessible sodium Di- and monofluoroalkanesulfinates // Org. Lett. 2015. T. 17, № 8. C. 1838–1841. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00308
- 700. Liu K. и др. CuBr-mediated radical cascade difluoroacetamidation of acrylamides using α,αdifluoro-α-(TMS)-acetamides // Org. Chem. Front. 2017. T. 4, № 8. C. 1606–1610. DOI: 10.1039/C7QO00209B
- 701. Fuentes N. и др. Cyclization cascades via N-amidyl radicals toward highly functionalized heterocyclic scaffolds // J. Am. Chem. Soc. 2015. Т. 137, № 2. С. 964–973. DOI: 10.1021/ja5115858
- 702. Shu W., Merino E., Nevado C. Visible Light Mediated, Redox Neutral Remote 1,6-Difunctionalizations of Alkenes // ACS Catal. 2018. T. 8, № 7. C. 6401–6406. DOI: 10.1021/acscatal.8b00707
- 703.Li L. и др. Phosphine-catalyzed remote α-C-H bond activation of alcohols or amines triggered by the radical trifluoromethylation of alkenes: Reaction development and mechanistic insights // Org. Chem. Front. 2017. T. 4, № 11. C. 2139–2146. DOI: 10.1039/C7QO00500H
- 704. Zhang J. и др. Copper-catalyzed remote oxidation of alcohols initiated by radical difluoroalkylation of alkenes: Facile access to difluoroalkylated carbonyl compounds // Org. Biomol. Chem. 2018. T. 16, № 21. C. 3876–3880. DOI: 10.1039/c8ob00889b
- 705. Lonca G.H. и др. Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization of Alkenes: Use of a Benzyl Group as a Traceless Redox-Active Hydrogen Donor // Angew. Chemie - Int. Ed. 2017. T. 56, № 38. C. 11440–11444. DOI: 10.1002/anie.201705368
- 706. Huang L. и др. Metal-free direct 1,6- and 1,2-difunctionalization triggered by radical trifluoromethylation of alkenes // Org. Lett. 2015. T. 17, № 6. C. 1589–1592. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00479
- 707. Wu S. et al. Regioselective Vinylation of Remote Unactivated C(sp³)-H Bonds: Access to Complex Fluoroalkylated Alkenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2019. T. 58, № 5. C. 1499–1503. DOI: 10.1002/anie.201812927
- 708. Da Y. и др. Copper(I)-Catalyzed Oxydifluoroalkylation of Alkenes: A Route to Functionalization of Lactones // Org. Lett. 2018. T. 20, № 17. C. 5149–5152. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02069
- 709. Zhu R., Buchwald S.L. Copper-catalyzed oxytrifluoromethylation of unactivated alkenes // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 30. C. 12462–12465. DOI: 10.1021/ja305840g
- 710. Zhu R., Buchwald S.L. Enantioselective functionalization of radical intermediates in redox catalysis: Copper-catalyzed asymmetric oxytrifluoromethylation of alkenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 48. C. 12655–12658. DOI: 10.1002/anie.201307790
- 711. Yang Y. и др. Copper-Catalyzed Oxydifluoroalkylation of Hydroxyl-Containing Alkenes // J. Org. Chem. 2019. T. 84, № 7. C. 4507–4516. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00121

- 712. Cheng Y.F. и др. Achiral Pyridine Ligand-Enabled Enantioselective Radical Oxytrifluoromethylation of Alkenes with Alcohols // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56, № 30. C. 8883–8886. DOI: 10.1002/anie.201702925
- 713.Lin J.S. и др. A Dual-Catalytic Strategy to Direct Asymmetric Radical Aminotrifluoromethylation of Alkenes // J. Am. Chem. Soc. 2016. Т. 138, № 30. С. 9357–9360. DOI: 10.1021/jacs.6b04077
- 714. Lin J.S. и др. Catalytic asymmetric radical aminoperfluoroalkylation and aminodifluoromethylation of alkenes to versatile enantioenriched-fluoroalkyl amines // Nat. Commun. 2017. T. 8. DOI: 10.1038/ncomms14841
- 715. Lv Y. и др. Copper-Catalyzed Aminodifluoroalkylation of Alkenes with α-Bromodifluoroacetamides: Synthesis of 3,3-Difluoropyrrolidin-2-ones // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359, № 18. C. 3114–3119. DOI: 10.1002/adsc.201700559
- 716. Lv Y. и др. Cu-Catalyzed Aminodifluoroalkylation of Alkynes and α-Bromodifluoroacetamides // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 15. C. 8282–8289. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01313
- 717. Guo Q. и др. Photoinduced, copper-catalyzed three components cyanofluoroalkylation of alkenes with fluoroalkyl iodides as fluoroalkylation reagents // Chem. Commun. 2017. T. 53, № 91. C. 12317–12320. DOI: 10.1039/C7CC07128K
- 718. Guo Q. и др. Dual-Functional Chiral Cu-Catalyst-Induced Photoredox Asymmetric Cyanofluoroalkylation of Alkenes // ACS Catal. 2019. Т. 9, № 5. С. 4470–4476. DOI: 10.1021/acscatal.9b00209
- 719. Не Ү.Т. и др. Copper-catalyzed intermolecular cyanotrifluoromethylation of alkenes // Org. Lett. 2014. Т. 16, № 1. С. 270–273. DOI: 10.1021/ol403263c
- 720. Ilchenko N.O., Janson P.G., Szabó K.J. Copper-mediated cyanotrifluoromethylation of styrenes using the Togni reagent // J. Org. Chem. 2013. T. 78, № 21. C. 11087–11091. DOI: 10.1021/jo401831t
- 721. Liang Z. и др. Copper-catalyzed intermolecular cyanotrifluoromethylation of alkenes: Convenient synthesis of CF3-containing alkyl nitriles // J. Fluor. Chem. 2014. T. 167. C. 55–60. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.04.004
- 722. Wang F. и др. Enantioselective Copper-Catalyzed Intermolecular Cyanotrifluoromethylation of Alkenes via Radical Process // J. Am. Chem. Soc. 2016. T. 138, № 48. C. 15547–15550. DOI: 10.1021/jacs.6b10468
- 723. Zhu Y. и др. Free-Radical-Promoted Copper-Catalyzed Intermolecular Cyanosulfonylation and Cyanotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes in Water-Containing Solvents // J. Org. Chem. 2018. T. 83, № 21. C. 13267–13275. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02073
- 724. Xiong Y., Sun Y., Zhang G. Copper-Catalyzed Synthesis of β-Azido Sulfonates or Fluorinated Alkanes: Divergent Reactivity of Sodium Sulfinates // Org. Lett. 2018. T. 20, № 19. C. 6250–6254. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02735

- 725. Zhang Y. и др. Synthesis of β-Trifluoromethylated Alkyl Azides via a Manganese-Catalyzed Trifluoromethylazidation of Alkenes with CF₃SO₂Na and TMSN₃ // Adv. Synth. Catal. 2018. T. 360, № 14. C. 2659–2667. DOI: 10.1002/adsc.201800488
- 726. Liu H. и др. Photo-induced, Cu-catalyzed three component azidofluoroalkylation of alkenes with CF 3 I and R f I as fluoroalkylation reagents // Org. Chem. Front. 2018. T. 5, № 9. C. 1522–1526. DOI: 10.1039/c8q000120k
- 727. Dagousset G. и др. Photoredox-induced three-component azido- and aminotrifluoromethylation of alkenes // Org. Lett. 2014. T. 16, № 16. C. 4340–4343. DOI: 10.1021/ol5021477
- 728. Zhu C.L. и др. Iron(II)-Catalyzed Azidotrifluoromethylation of Olefins and N-Heterocycles for Expedient Vicinal Trifluoromethyl Amine Synthesis // ACS Catal. 2018. T. 8, № 6. C. 5032– 5037. DOI: 10.1021/acscatal.8b01253
- 729. Karimov R.R., Sharma A., Hartwig J.F. Late stage azidation of complex molecules // ACS Cent. Sci. 2016. T. 2, № 10. C. 715–724. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00214
- 730. Wang F. и др. Copper-catalyzed intermolecular trifluoromethylazidation of alkenes: Convenient access to CF₃-containing alkyl azides // Angew. Chemie Int. Ed. 2014. T. 53, № 7. C. 1881–1886. DOI: 10.1002/anie.201309991
- 731. Wang F. и др. Copper-catalyzed intermolecular trifluoromethylarylation of alkenes: Mutual activation of arylboronic acid and CF₃+ reagent // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 29. C. 10202–10205. DOI: 10.1021/ja504458j
- 732. Wu L. и др. Enantioselective Construction of Quaternary All-Carbon Centers via Copper-Catalyzed Arylation of Tertiary Carbon-Centered Radicals // J. Am. Chem. Soc. 2019. T. 141, № 5. C. 1887–1892. DOI: 10.1021/jacs.8b13052
- 733. Wu L. и др. Asymmetric Cu-Catalyzed Intermolecular Trifluoromethylarylation of Styrenes: Enantioselective Arylation of Benzylic Radicals // J. Am. Chem. Soc. 2017. T. 139, № 8. C. 2904–2907. DOI: 10.1021/jacs.6b13299
- 734. Fu L. и др. Enantioselective Trifluoromethylalkynylation of Alkenes via Copper-Catalyzed Radical Relay // J. Am. Chem. Soc. 2018. T. 140, № 35. C. 10965–10969. DOI: 10.1021/jacs.8b07436
- 735. Wang F., Chen P., Liu G. Copper-Catalyzed Radical Relay for Asymmetric Radical Transformations // Acc. Chem. Res. 2018. T. 51, № 9. C. 2036–2046. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00265
- 736. Yang B., Xu X.H., Qing F.L. Copper-mediated radical 1,2-bis(trifluoromethylation) of alkenes with sodium trifluoromethanesulfinate // Org. Lett. 2015. T. 17, № 8. C. 1906–1909. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00601
- 737. Prakash G.K.S., Krishnamurti R., Olah G.A. Fluoride-Induced Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide Equivalent // J. Am. Chem. Soc. 1989. T. 111, № 1. C. 393–395. DOI: 10.1021/ja00183a073

- 738. Maruoka K. и др. Conjugate addition of perfluoroalkyllithiums to a,b-unsaturated carbonyl substrates by complexation with aluminium tris(2,6-diphenylphenoxide) // Synlett. 1994. T. 1994, № 10. C. 847–848. DOI: 10.1055/s-1994-23027
- 739. Zhang F., Liu Z.J., Liu J.T. Michael addition of N-sulfinyl metalloenamines to β-trifluoromethyl-α,β-unsaturated ester: An efficient access to chiral 4-trifluoromethyl-2-piperidones // Tetrahedron. 2010. T. 66, № 34. C. 6864–6868. DOI: 10.1016/j.tet.2010.06.047
- 740. Shinohara N. и др. Stereoselective Synthesis of Trifluoromethylated Compounds with Controlled Adjacent Tertiary Carbons by Michael Addition to (E)-3-(Trifluoromethyl)acrylates // J. Org. Chem. 1995. T. 60, № 14. C. 4363–4374. DOI: 10.1021/jo00119a013
- 741. Sanz-Marco A. и др. Catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkynes to βtrifluoromethyl α,β-enones // Chem. Commun. 2014. T. 50, № 18. C. 2275–2278. DOI: 10.1039/C3CC48508K
- 742. Zhang L.Y. и др. Copper-catalyzed enantioselective conjugate addition of grignard reagents to methyl 4,4,4-trifluorocrotonate: Synthesis of enantioenriched trifluoromethylated compounds // Chem. An Asian J. 2015. T. 10, № 4. C. 844–848. DOI: 10.1002/asia.201403303
- 743. Benhaim C. и др. Enantioselective synthesis of β-trifluoromethyl α-amino acids // Org. Lett. 2010. Т. 12, № 9. С. 2008–2011. DOI: 10.1021/ol100478d
- 744. Soloshonok V.A., Ohkura H., Yasumoto M. Operationally convenient asymmetric synthesis of (S)- and (R)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acid. Part I: Enantioselective biomimetic transamination of isopropyl 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoate // J. Fluor. Chem. 2006. T. 127, № 7. C. 924–929. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.04.003
- 745. Connolly T.J. и др. Modified chelation-controlled reduction of an N -acryloyloxazolidin-2-one // Org. Process Res. Dev. 2010. T. 14, № 6. C. 1448–1452. DOI: 10.1021/op100074m
- 746. Dong K. и др. Catalytic asymmetric hydrogenation of α-CF3- or β-CF3-Substituted acrylic acids using Rhodium(I) complexes with a combination of chiral and achiral ligands // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52, № 52. C. 14191–14195. DOI: 10.1002/anie.201307903
- 747. Sevenard D. V. и др. Regioselective 1,4-trifluoromethylation of α,β-enones using "protect-insitu" methodology // Tetrahedron Lett. 2003. T. 44, № 41. C. 7623–7627. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.08.050
- 748. Kaumanns O., Lucius R., Mayr H. Determination of the Electrophilicity Parameters of Diethyl Benzylidenemalonates in Dimethyl Sulfoxide: Reference Electrophiles for Characterizing Strong Nucleophiles // Chem. A Eur. J. 2008. T. 14. № 31. C. 9675–9682. DOI: 10.1002/chem.200801277
- 749. Lemek T., Mayr H. Electrophilicity Parameters for Benzylidenemalononitriles // J. Org. Chem. 2003. T. 68. № 18. C. 6880–6886. DOI: 10.1021/jo0344182
- 750. Zhang X.M. и др. Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies of the acidic carbon-hydrogen bonds in N-substituted trimethylammonium and pyridinium cations // J. Org. Chem. 1993. T. 58. № 11. C. 3060–3066. DOI: 10.1021/jo00063a026

- 751. Olmstead W.N., Bordwell F.G. Ion-pair association constants in dimethyl sulfoxide // J. Org. Chem. 1980. T. 45. № 16. C. 3299–3305. DOI: 10.1021/jo01304a033
- 752. Bordwell F.G., Fried H.E. Acidities of the hydrogen-carbon protons in carboxylic esters, amides, and nitriles // J. Org. Chem. 1981. T. 46. № 22. C. 4327–4331. DOI: 10.1021/jo00335a001
- 753. Matthews W.S. и др. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution // J. Am. Chem. Soc. 1975. T. 97. № 24. C. 7006–7014. DOI: 10.1021/ja00857a010
- 754. Mayr H., Ofial A.R. Do general nucleophilicity scales exist? // J. Phys. Org. Chem. 2008. T. 21, № 7-8. C. 584-595. DOI: 10.1002/poc.1325
- 755. Nakamura S., Sugimoto H., Ohwada T. Formation of 4H-1,2-benzoxazines by intramolecular cyclization of nitroalkanes. Scope of aromatic oxygen-functionalization reaction involving a nitro oxygen atom and mechanistic insights // J. Am. Chem. Soc. 2007. T. 129, № 6. C. 1724–1732. DOI: 10.1021/ja067682w
- 756. Blanco-Ania D. и др. Synthesis of cucurbitine derivatives: facile straightforward approach to methyl 3-amino-4-aryl-1-methylpyrrolydine-3-carboxylates // Tetrahedron. 2009. T. 65, № 27. C. 5393–5401. DOI: 10.1016/j.tet.2009.04.059
- 757. Arnett E.M. и др. Ion Pairing and Reactivity of Enolate Anions. 5. Thermodynamics of Ionization of β-Di- and Tricarbonyl Compounds in Dimethyl Sulfoxide Solution and Ion Pairing of Their Alkali Salts // J. Am. Chem. Soc. 1984. T. 106, № 22. C. 6759–6767. DOI: 10.1021/ja00334a049
- 758. Kaumanns O., Mayr H. Electrophilicity Parameters of 5-Benzylidene-2,2-dimethyl[1,3]dioxane-4,6-diones (Benzylidene Meldrum's Acids) // J. Org. Chem. 2008. T. 73. № 7. C. 2738–2745. DOI: 10.1021/jo702590s
- 759. Dolle F. и др. Synthesis and in vivo imaging properties of [11C]befloxatone: A novel highly potent positron emission tomography ligand for mono-amine oxidase-A // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. T. 13. № 10. C. 1771–1775. DOI: 10.1016/S0960-894X(03)00215-4
- 760. Basavaiah D., Rao A.J., Satyanarayana T. Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications // Chem. Rev. 2003. T. 103. № 3. C. 811–892. DOI: 10.1021/cr010043d
- 761. Левин В.В. Трис(пентафторфенил)силильные производные как силилирующие реагенты и эквиваленты пентафторфенильного аниона: дисс. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / ИОХ РАН, Москва, 2007.
- 762. Dilman A.D. и др. Synthesis and structural characterization of carbon-centered tris(pentafluorophenyl)silyl derivatives // J. Organomet. Chem. 2005. T. 690. № 16. C. 3680–3689. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2005.04.058
- 763. Dilman A.D. и др. Activation of pentafluorophenylsilanes by Weak Lewis bases in reaction with iminium cations // J. Org. Chem. 2006. T. 71, № 19. C. 7214–7223. DOI: 10.1021/jo0606812
- 764. Tozer M.J., Herpin T.F. Methods for the synthesis of gem-difluoromethylene compounds // Tetrahedron. 1996. T. 52, № 26. C. 8619–8683. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00311-0

- 765. Meanwell N.A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design // J. Med. Chem. 2011. T. 54, № 8. C. 2529–2591. DOI: 10.1021/jm1013693
- 766. Xu Y. и др. Structure-activity relationships of fluorinated lysophosphatidic acid analogues // J. Med. Chem. 2005. T. 48, № 9. C. 3319–3327. DOI: 10.1021/jm049186t
- 767.Faqua S.A., Duncan W.G., Silverstein R.M. A one-step synthesis of 1,1-difluoroolefins from aldehydes by a modified wittig synthesis // Tetrahedron Lett. 1964. T. 5. № 23. C. 1461–1463. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)89512-5
- 768. Wang F. и др. Deoxygenative gem-difluoroolefination of carbonyl compounds with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane and triphenylphosphine // Beilstein J. Org. Chem. 2014. T. 10. C. 344–351. DOI: 10.3762/bjoc.10.32
- 769. Zheng J. и др. Conversion between difluorocarbene and difluoromethylene ylide // Chem. A Eur. J. 2013. T. 19. № 45. С. 15261–15266. DOI: 10.1002/chem.201303248
- 770. Bhadury P.S. и др. Fluorinated phosphonium ylides: Versatile in situ Wittig intermediates in the synthesis of hydrofluorocarbons // J. Fluor. Chem. 2002. T. 116, № 1. C. 75–80. DOI: 10.1016/S0022-1139(02)00104-5
- 771. Nowak I., Robins M.J. New methodology for the deoxygenative difluoromethylenation of aldehydes and ketones; unexpected formation of tetrafluorocyclopropanes // Org. Lett. 2005. T. 7, № 4. C. 721–724. DOI: 10.1021/ol047416s
- 772. Thomoson C.S., Martinez H., Dolbier W.R. The use of methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate as the difluorocarbene source to generate an in situ source of difluoromethylene triphenylphosphonium ylide // J. Fluor. Chem. 2013. T. 150. C. 53–59. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.02.026
- 773.Zhang C. Recent Developments in Trifluoromethylation or Difluoroalkylation by Use of Difluorinated Phosphonium Salts // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359, № 3. C. 372–383. DOI: 10.1002/adsc.201601011
- 774. Deng Z., Lin J.-H., Xiao J.-C. Nucleophilic arylation with tetraarylphosphonium salts // Nat. Commun. 2016. T. 7. C. 10337. DOI: 10.1038/ncomms10337
- 775. Zheng J. и др. Synthesis and decarboxylative Wittig reaction of difluoromethylene phosphobetaine // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 68. C. 7513–7515. DOI: 10.1039/c3cc44271c
- 776. Byrne P.A., Ortin Y., G. Gilheany D. First ever observation of the intermediate of phosphonium salt and ylide hydrolysis: P-hydroxytetraorganophosphorane // Chem. Commun. 2015. T. 51. № 6.
 C. 1147–1150. DOI: 10.1039/C4CC08644A
- 777. Wang F. и др. Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of gem-difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes // Chem. Commun. 2011. T. 47. № 8. C. 2411–2413. DOI: 10.1039/c0cc04548a
- 778. Li L. и др. Synthesis of gem-Difluorocyclopropa(e)nes and O-, S-, N-, and P-Difluoromethylated Compounds with TMSCF2Br // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52. № 47. C. 12390–12394. DOI: 10.1002/anie.201306703

- 779. Wang F. и др. Synthesis of gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50. № 31. C. 7153–7157. DOI: 10.1002/anie.201101691
- 780. Yudin A.K. и др. Preparation of and fluoroalkylation with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane, difluorobis(trimethylsilyl)methane, and 1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethane // J. Am. Chem. Soc. 1997. T. 119. № 7. C. 1572–1581. DOI: 10.1021/ja962990n
- 781. Amati A. и др. Catalytic Processes of Oxidation by Hydrogen Peroxide in the Presence of Br 2 or HBr. Mechanism and Synthetic Applications // Org. Process Res. Dev. 1998. T. 2, № 4. C. 261– 269. DOI: 10.1021/op980028j
- 782. Bassindale A.R., Stout T. The interaction of electrophilic silanes (Me3SiX, X = ClO4, I, CF3SO3, Br, Cl) with nucleophiles. The nature of silylation mixtures in solution. // Tetrahedron Lett. 1985. T. 26. № 28. C. 3403–3406. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)98309-6
- 783. Iwanami K., Oriyama T. A New and Efficient Method for the Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane in DMSO // Synlett. 2006. № 1. C. 112–114. DOI: 10.1055/s-2005-922767
- 784. Panferova L.I. и др. Reactions of gem-Difluorinated Phosphonium Salts Induced by Light // Org. Lett. 2016. Т. 18, № 5. С. 996–999. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00117
- 785. Zenz I., Mayr H. Electrophilicities of trans-β-nitrostyrenes // J. Org. Chem. 2011. T. 76. № 22. C. 9370–9378. DOI: 10.1021/jo201678u
- 786. Wu N. и др. 1,4-addition of TMSCCl3 to nitroalkenes: Efficient reaction conditions and mechanistic understanding // Chem. A Eur. J. 2014. T. 20, № 25. C. 7718–7724. DOI: 10.1002/chem.201402394
- 787. Tarhouni R. и др. Monohalomethyllithium XCH₂Li: stabilization of a potential synthetic reagent // Tetrahedron Lett. 1984. T. 25, № 8. C. 835–838. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)80040-X
- 788. Kosobokov M.D. и др. Nucleophilic bromo- and iododifluoromethylation of aldehydes // Org. Lett. 2014. T. 16, № 14. C. 3784–3787. DOI: 10.1021/ol501674n
- 789. Zhang L., Li Y., Hu J. Preparation of 1-aryl-2,2-difluoro enol esters via dehydrosulfonylation of α-(phenylsulfonyl)difluoromethylated benzoates // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128. № 7. C. 755– 761. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.03.004
- 790. Schroth W., Jahn U. Erzeugung von N,N-disubstituierten Iminiumsalzen mit Hilfe von Silan-Reagenzien // J. Prakt. Chem. 1998. T. 340, № 4. C. 287–299. DOI: 10.1002/prac.19983400402
- 791. Tishkov A.A., Mayr H. Ambident reactivity of the cyanide ion: A failure of the HSAB principle // Angew. Chemie Int. Ed. 2004. T. 44, № 1. C. 142–145. DOI: 10.1002/anie.200461640
- 792. Booth M.R., Frankiss S.G. Trimethylsilyl isocyanide // Chem. Commun. 1968. № 21. C. 1347– 1348. DOI: 10.1039/C19680001347
- 793.Kricheldorf H.R., Mörber G., Regel W. Syntheses of Alkyl Bromides from Ethers and Bromotrimethylsilane // Synthesis (Stuttg). 1981. T. 1981. № 5. C. 383–384. DOI: 10.1055/s-1981-29460

- 794. Obayashi M., Kondo K. An improved procedure for the synthesis of 1,1-difluoro-2hydroxyalkylphosphonates // Tetrahedron Lett. 1982. T. 23. № 22. C. 2327–2328. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)87333-5
- 795. Alexandrova A. V., Beier P. Nucleophilic difluoromethylenation of aldehydes and ketones using diethyl difluoro(trimethylsilyl)methylphosphonate // J. Fluor. Chem. 2009. T. 130. № 5. C. 493– 500. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2009.02.015
- 796. Gritsenko, R. T.; Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. Trifluoromethylation of enamines under acidic conditions // Tetrahedron Lett. 2009. T. 50. № 25. C. 2994–2997. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.03.187
- 797. Davis C.R., Burton D.J. Fluorinated Organozinc Reagents // PATAI'S Chemistry of Functional Groups. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. DOI: 10.1002/9780470682531.pat0379
- 798. Hein M., Miethchen R. Trifluoromethylzinc Bromide // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. DOI: 10.1002/047084289X.rn00412
- 799. Burton D.J., Hartgraves G.A. The preparation of HCF₂CdX and HCF₂ZnX via direct insertion into the carbon halogen bond of CF₂HY (Y = Br, I) // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128, № 10. C. 1198–1215. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.05.015
- 800. Marek I., sp³-Organozinc carbenoid homologation in organic synthesis // Tetrahedron. 2002. T. 58, № 47. C. 9463–9475. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)01186-9
- 801. Metzger A., Schade M.A., Knochel P. LiCl-Mediated Preparation of Highly Functionalized Benzylic Zinc Chlorides // Org. Lett. 2008. T. 10. № 6. C. 1107–1110. DOI: 10.1021/ol7030697
- 802. Krasovskiy A., Knochel P. Convenient Titration Method for Organometallic Zinc, Magnesium, and Lanthanide Reagents // Synthesis (Stuttg). 2006. T. 2006. № 5. C. 0890–0891. DOI: 10.1055/s-2006-926345
- 803. Abu-yousef I.A., Harpp D.N. New Sulfenyl Chloride Chemistry: Synthesis, Reactions and Mechanisms Toward Carbon-Carbon Double Bonds // Sulfur reports. 2003. T. 24. № 3. C. 255– 282. DOI: 10.1080/01961770308047977
- 804. Jardine F.H., Rule L., Vohra A.G. The chemistry of copper(I) complexes. Part I. Halogenocomplexes // J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor. Chem. 1970. C. 238–240.DOI: 10.1039/J19700000238
- 805. Krasovskiy A., Gavryushin A., Knochel P. Highly Stereoselective Access to Sulfur Derivatives Starting from Zinc Organometallics // Synlett. 2006. № 5. C. 0792–0794. DOI: 10.1055/s-2006-933117
- 806. Klepel F., Ravoo B.J. Dynamic covalent chemistry in aqueous solution by photoinduced radical disulfide metathesis // Org. Biomol. Chem. 2017. T. 15. № 18. C. 3840–3842. DOI: 10.1039/C7OB00667E
- 807. Quiclet-Sire B., Zard S.Z. Some Aspects of the Radical Chemistry of Xanthates // Chim. Int. J. Chem. 2012. T. 66. № 6. C. 404–412. DOI: 10.2533/chimia.2012.404

- 808. Grainger R.S., Innocenti P. New applications of dithiocarbamates in organic synthesis // Heteroat. Chem. 2007. T. 18. № 5. C. 568–571. DOI: 10.1002/hc.20336
- 809. Dénès F. и др. Thiyl Radicals in Organic Synthesis // Chem. Rev. 2014. T. 114, № 5. C. 2587– 2693. DOI: 10.1021/cr400441m
- 810. Evano G., Blanchard N., Toumi M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis // Chem. Rev. 2008. T. 108. № 8. C. 3054–3131. DOI: 10.1021/cr8002505
- 811. Oishi M., Kondo H., Amii H. Aromatic trifluoromethylation catalytic in copper // Chem. Commun. 2009. № 14. C. 1909–1911. DOI: 10.1039/b823249k
- 812. Yoshikai N., Nakamura E. Mechanisms of Nucleophilic Organocopper(I) Reactions // Chem. Rev. 2012. T. 112. № 4. C. 2339–2372. DOI: 10.1021/cr200241f
- 813. Brand J.P., Waser J. Electrophilic alkynylation: The dark side of acetylene chemistry // Chem. Soc. Rev. 2012. T. 41, № 11. C. 4165–4179. DOI: 10.1039/c2cs35034c
- 814. Thaler Т. и др. Highly Diastereoselective C(sp3)–C(sp) Cross-Coupling Reactions between 1,3and 1,4-Substituted Cyclohexylzinc Reagents and Bromoalkynes through Remote Stereocontrol // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50. № 9. C. 2174–2177. DOI: 10.1002/anie.201006879
- 815. Corpet M., Bai X.-Z., Gosmini C. Cobalt-Catalyzed Cross-Coupling of Organozinc Halides with Bromoalkynes // Adv. Synth. Catal. 2014. T. 356. № 14–15. C. 2937–2942. DOI: 10.1002/adsc.201400369
- 816. Cahiez G., Gager O., Buendia J. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Alkyl and Aryl Grignard Reagents with Alkynyl Halides // Angew. Chemie Int. Ed. 2010. T. 49. № 7. C. 1278–1281. DOI: 10.1002/anie.200905816
- 817. Cornelissen L., Lefrancq M., Riant O. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Vinylsiloxanes with Bromoalkynes: Synthesis of Enynes // Org. Lett. 2014. T. 16. № 11. C. 3024–3027. DOI: 10.1021/ol501140p
- 818. Indukuri K., Riant O. Transmetalation of Alkylzirconocenes in Copper-Catalyzed Alkyl-Alkynyl Cross-Coupling Reactions // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359. № 14. C. 2425–2433. DOI: 10.1002/adsc.201700164
- 819. Wang S. и др. CuI-catalyzed Suzuki coupling reaction of organoboronic acids with alkynyl bromides // Tetrahedron. 2011. T. 67. № 26. C. 4800–4806. DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.031
- 820. Feng Y.S. и др. Copper catalyzed decarboxylative alkynylation of quaternary α-cyano acetate salts // Org. Lett. 2013. T. 15, № 7. C. 1472–1475. DOI: 10.1021/ol400197y
- 821. Han С. и др. Evaluation of Difluoromethyl Ketones as Agonists of the γ-Aminobutyric Acid Type B (GABA_B) Receptor // J. Med. Chem. 2013. T. 56. № 6. C. 2456–2465. DOI: 10.1021/jm301805e
- 822. Silva A.M. и др. Inhibition and catalytic mechanism of HIV-1 aspartic protease // J. Mol. Biol. 1996. T. 255. № 2. C. 321–340. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0026

- 823. Negishi E. и др. Palladium-catalyzed acylation of organozincs and other organometallics as a convenient route to ketones // Tetrahedron Lett. 1983. T. 24. № 47. C. 5181–5184. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88391-4
- 824. Benischke A.D. и др. Iron-Catalyzed Acylation of Polyfunctionalized Aryl- and Benzylzinc Halides with Acid Chlorides // Org. Lett. 2016. Т. 18. № 15. С. 3626–3629. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01677
- 825. Hjelmgaard T., Tanner D. Copper(I) mediated cross-coupling of amino acid derived organozinc reagents with acid chlorides // Org. Biomol. Chem. 2006. T. 4. № 9. C. 1796. DOI: 10.1039/b601996j
- 826. Tokuyama H. и др. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents // Tetrahedron Lett. 1998. T. 39. № 20. C. 3189–3192. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00456-0
- 827. Fukuyama, T.; Tokuyama, H. Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters // Aldrichimica Acta 2004, T. 37. № 3. C. 87 –96.
- 828. Cherney A.H., Reisman S.E. Pd-catalyzed Fukuyama cross-coupling of secondary organozinc reagents for the direct synthesis of unsymmetrical ketones // Tetrahedron. 2014. T. 70. № 20. C. 3259–3265. DOI: 10.1016/j.tet.2013.11.104
- 829. Anderson R.J., Henrick C.A., Rosenblum L.D. General ketone synthesis. Reaction of organocopper reagents with S-alkyl and S-aryl thioesters // J. Am. Chem. Soc. 1974. T. 96. № 11. C. 3654–3655. DOI: 10.1021/ja00818a053
- 830. Villalobos J.M., Srogl J., Liebeskind L.S. A New Paradigm for Carbon–Carbon Bond Formation: Aerobic, Copper-Templated Cross-Coupling // J. Am. Chem. Soc. 2007. T. 129. № 51. C. 15734– 15735. DOI: 10.1021/ja074931n
- 831. Miller W.T., Bergman E., Fainberg A.H. Perfluoroalkylzinc Compounds. I. The Preparation and Properties of Perfluoroalkylzinc Halides 1,2 // J. Am. Chem. Soc. 1957. T. 79. № 15. C. 4159– 4164. DOI: 10.1021/ja01572a048
- 832. Gillet J.P., Sauvêtre R., Normant J.F. Fluorovinylzinc Reagents: Access to Fluorovinyl Ketones, Esters, and Heterocycles // Synthesis (Stuttg). 1986. T. 1986. № 7. C. 538–543. DOI: 10.1055/s-1986-31695
- 833. Gopalakrishnan Nair P., Joshua C.P. Mixed benzoic dithiocarbamic anhydride as a reagent for benzoylation // Tetrahedron Lett. 1972. T. 13. № 47. C. 4785–4786. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)94427-2
- 834. Tarbell D.S., Scharrer R.P.F. Decomposition of Mixed Carboxylic-Dithiocarbamic Anhydrides // J. Org. Chem. 1962. T. 27. № 6. C. 1972–1974. DOI: 10.1021/jo01053a011
- 835. Yoshikai N., Iida R., Nakamura E. Mechanism of the Nucleophilic Substitution of Acyl Electrophiles using Lithium Organocuprates // Adv. Synth. Catal. 2008. T. 350. № 7–8. C. 1063– 1072. DOI: 10.1002/adsc.200800060

- 836. Willert-Porada M.A., Burton D.J., Baenziger N.C. Synthesis and X-ray structure of bis(trifluoromethyl)(N,N-diethyldithiocarbamato)-copper; a remarkably stable perfluoroalkyl-copper(III) complex // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989. № 21. C. 1633. DOI: 10.1039/c39890001633
- 837. Naumann D. и др. Synthesen und Eigenschaften von Pentafluorethylkupfer(I)- und -(III)-Verbindungen: Cu(C₂F₅) · D, [Cu(C₂F₅)₂]- und (C₂F₅)₂CuSC(S)N(C₂H₅)₂ // Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie. 2000. T. 626. № 4. C. 999–1003. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3749(200004)626:4<999::AID-ZAAC999>3.0.CO;2-K
- 838. Yazici A., Pyne S. Intermolecular Addition Reactions of N -Acyliminium Ions (Part I) // Synthesis (Stuttg). 2009. T. 2009. № 3. C. 339–368. DOI: 10.1055/s-0028-1083325
- 839. Yazici A., Pyne S. Intermolecular Addition Reactions of N-Acyliminium Ions (Part II) // Synthesis (Stuttg). 2009. T. 2009. № 4. C. 513–541. DOI: 10.1055/s-0028-1083346
- 840.Black D.A., Arndtsen B.A. Copper-catalyzed coupling of imines, acid chlorides, and alkynes: a multicomponent route to propargylamides. // Org. Lett. 2004. T. 6. № 7. C. 1107–1110. DOI: 10.1021/ol036462+
- 841. Fischer C., Carreira E.M. Zn-Alkynylide Additions to Acyl Iminiums // Org. Lett. 2004. T. 6. № 9. C. 1497–1499. DOI: 10.1021/ol049578u
- 842. Morin M.S.T. и др. Copper-catalyzed Petasis-type reaction: A general route to □β-substituted amides from imines, acid chlorides, and organoboron reagents // J. Org. Chem. 2012. T. 77. № 4. C. 2013–2017. DOI: 10.1021/jo202339v
- 843. Davis J.L., Dhawan R., Arndtsen B.A. Imines in Stille-Type Cross-Coupling Reactions: A Multicomponent Synthesis of α-Substituted Amides // Angew. Chemie Int. Ed. 2004. T. 43. № 5. C. 590–594. DOI: 10.1002/anie.200352123
- 844. Rimkus A., Sewald N. Conjugate Addition of Mixed Diorganozinc Compounds and Functionalized Organozinc Cuprates to Nitroolefins // Org. Lett. 2002. T. 4. № 19. C. 3289–3291. DOI: 10.1021/ol026557w
- 845. Valleix F. и др. Chiral amidophosphane–copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of dialkylzinc reagents to nitroalkenes // Tetrahedron. 2005. T. 61. № 31. C. 7420–7424. DOI: 10.1016/j.tet.2005.05.070
- 846. Hu Y. Nickel(II) Catalyzed Substitution Reactions of Nitro Group on 1-aryl-2-nitroethenes by Organozinc Halides // Synlett. 1998. T. 1998. № 11. C. 1213–1214. DOI: 10.1055/s-1998-1927
- 847. Seebach D. и др. C–C Coupling with NO2/Alkyl Substitution at the Vinylic Carbon by Reaction of 2-Aryl-l-nitro-1-alkenes with Dialkylzinc Compounds—A Novel Reaction // Angew. Chemie Int. Ed. 1992. T. 31. № 12. C. 1587–1588. DOI: 10.1002/anie.199215871
- 848. Burton D.J., Lu L. Fluorinated Organometallic Compounds, 1997. C. 45–89. DOI: 10.1007/3-540-69197-9_2
- 849. Brace N.O. Syntheses with perfluoroalkyl radicals from perfluoroalkyl iodides. A rapid survey of synthetic possibilities with emphasis on practical applications. Part one: alkenes, alkynes and

allylic compounds // J. Fluor. Chem. 1999. T. 93. № 1. C. 1–25. DOI: 10.1016/S0022-1139(98)00255-3

- 850. Fuchikami T., Ojima I. Reaction of (bromodifluoromethyl)phenyldimethylsilane with organometallic reagents // J. Organomet. Chem. 1981. T. 212, № 2. C. 145–153. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)81910-5
- 851. Klement I. и др. Preparation of alkylzinc bromides using a new Mn/Cu catalyzed bromine-zinc exchange reaction // Tetrahedron Lett. 1994. T. 35. № 8. C. 1177–1180. DOI: 10.1016/0040-4039(94)88017-4
- 852. Stadtmueller H. и др. Palladium-catalyzed iodine-zinc exchange reactions. A new palladiummediated intramolecular carbozincation of alkenes // J. Am. Chem. Soc. 1993. T. 115. № 15. C. 7027–7028. DOI: 10.1021/ja00068a092
- 853. Vaupel A., Knochel P. Stereoselective Synthesis of Heterocyclic Zinc Reagents via a Nickel-Catalyzed Radical Cyclization // J. Org. Chem. 1996. T. 61. № 17. C. 5743–5753. DOI: 10.1021/jo960617s
- 854. Melzig L. и др. Preparation of Polyfunctional Zinc Organometallics Using an Fe- or Co-Catalyzed Cl/Zn-Exchange // Org. Lett. 2011. T. 13. № 12. C. 3174–3177. DOI: 10.1021/ol201100p
- 855. .-M., Gosmini C. Cobalt-Catalyzed Cross-Coupling Between In Situ Prepared Arylzinc Halides and 2-Chloropyrimidine or 2-Chloropyrazine // J. Org. Chem. 2009. T. 74. № 8. C. 3221–3224. DOI: 10.1021/jo900240d
- 856. Harrison D.J. и др. Cobalt Fluorocarbene Complexes // Organometallics. 2013. Т. 32. № 1. С. 12–15. DOI: 10.1021/om3010959
- 857. Wu G., Wangelin A.J. von. Stereoselective cobalt-catalyzed halofluoroalkylation of alkynes // Chem. Sci. 2018. T. 9. № 7. C. 1795–1802. DOI: 10.1039/C7SC04916A
- 858. Gosmini C., Bégouin J.-M., Moncomble A. Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions // Chem. Commun. 2008. № 28. C. 3221. DOI: 10.1039/B805142A
- 859. Hagiwara T., Fuchikami T. Difluoroalkylation of carbonyl compounds with (1,1-Difluoroalkyl)silane derivatives // Synlett. 1995. T. 1995, № 7. C. 717–718. DOI: 10.1055/s-1995-5070
- 860. Zhao Y. и др. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with Me₃SiCF₂H at Ambient or Low Temperature // Org. Lett. 2011. T. 13. № 19. C. 5342–5345. DOI: 10.1021/ol202208b
- 861. Frantz D.E., Singleton D.A. Isotope Effects and the Mechanism of Chlorotrimethylsilane-Mediated Addition of Cuprates to Enones // J. Am. Chem. Soc. 2000. T. 122. № 14. C. 3288– 3295. DOI: 10.1021/ja993373c
- 862. Jasch H., Heinrich M.R. Tin Hydrides and Functional Group Transformations // Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. T.
 2, C. 1059–1093. DOI: 10.1002/9781119953678.rad086

- 863. Chatgilialoglu C. (Me₃Si)₃SiH: Twenty Years After Its Discovery as a Radical-Based Reducing Agent // Chem. A Eur. J. 2008. T. 14. № 8. C. 2310–2320. DOI: 10.1002/chem.200701415
- 864. Kawamoto T., Ryu I. Radical reactions of borohydrides // Org. Biomol. Chem. 2014. T. 12. № 48.
 C. 9733–9742. DOI: 10.1039/C4OB01784F
- 865. Ryu I. и др. Tin-Free Giese Reaction and the Related Radical Carbonylation Using Alkyl Iodides and Cyanoborohydrides // Org. Lett. 2008. T. 10. № 5. C. 1005–1008. DOI: 10.1021/ol7031043
- 866. Kawamoto T. и др. Borohydride-Mediated Radical Addition Reactions of Organic Iodides to Electron-Deficient Alkenes // J. Org. Chem. 2014. T. 79. № 9. C. 3999–4007. DOI: 10.1021/jo500464q
- 867. Curran D.P. и др. Synthesis and Reactions of N-Heterocyclic Carbene Boranes // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. T. 50. № 44. C. 10294–10317. DOI: 10.1002/anie.201102717
- 868. Giese B. Formation of CC Bonds by Addition of Free Radicals to Alkenes // Angew. Chemie Int. Ed. English. 1983. T. 22, № 10. C. 753–764. DOI: 10.1002/anie.198307531
- 869. Lamm V. и др. Reductions of aldehydes and ketones with a readily available N-heterocyclic carbene borane and acetic acid // Beilstein J. Org. Chem. 2013. T. 9. C. 675–680. DOI: 10.3762/bjoc.9.76
- 870. Ueng S.-H. и др. N-Heterocyclic Carbene Boryl Radicals: A New Class of Boron-Centered Radical // J. Am. Chem. Soc. 2009. T. 131. № 31. C. 11256–11262. DOI: 10.1021/ja904103x
- 871. Walton J.C. и др. EPR Studies of the Generation, Structure, and Reactivity of N-Heterocyclic Carbene Borane Radicals // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132. № 7. C. 2350–2358. DOI: 10.1021/ja909502q
- 872. Ferguson K.C., Okafo E.N., Whittle E. Bond dissociation energies from equilibrium studies. Part 4.—The equilibrium Br₂+CH₄ ≓ HBr+CH₃Br. Determination of D(CH₃—Br) and ΔH°_f(CH₃Br, g) // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases. 1973. T. 69. C. 295–301. DOI: 10.1039/F19736900295
- 873. Okafo E.N., Whittle E. Bond dissociation energies from equilibrium studies. Part 5.—The equilibria Br₂+CH₂F₂⇒HBr+CHF₂Br and Br₂+CH₃F⇒HBr+CH₂FBr. Determination of D(CHF₂—Br) and ΔH°_f(CHF₂Br, g) // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases. 1974. T. 70. C. 1366–1375. DOI: 10.1039/F19747001366
- 874. Beale T.M. и др. Halogen bonding in solution: thermodynamics and applications // Chem. Soc. Rev. 2013. T. 42. № 4. C. 1667–1680. DOI: 10.1039/C2CS35213C
- 875. Silva G.P. da и др. Tris(trimethylsilyl)silane and visible-light irradiation: a new metal- and additive-free photochemical process for the synthesis of indoles and oxindoles // Chem. Commun. 2015. T. 51. № 82. C. 15110–15113. DOI: 10.1039/C5CC06329A
- 876. Jiang H. и др. Practical metal- and additive-free methods for radical-mediated reduction and cyclization reactions // Green Chem. 2013. T. 15. № 12. C. 3355. DOI: 10.1039/C3GC41520A
- 877. Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry / под ред. Stephenson C., Yoon T., MacMillan D. W. C. Wiley 2018. DOI:10.1002/9783527674145

- 878. Koike T., Akita M. Visible-light radical reaction designed by Ru- and Ir-based photoredox catalysis // Inorg. Chem. Front. 2014. T. 1. № 8. C. 562–576. DOI: 10.1039/C4QI00053F
- 879. Kong W. и др. Photoredox-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Silyl Enol Ethers to Synthesize Functionalized Aryl Alkyl Ketones // Org. Lett. 2018. T. 20, № 2. C. 349–352. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03587
- 880. Wu Y. и др. Oxidative trifluoromethylation and fluoroolefination of unactivated olefins // Chem. Commun. 2016. T. 52. № 94. C. 13668–13670. DOI: 10.1039/C6CC08178A
- 881. Cho B.T. Recent advances in the synthetic applications of the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction // Tetrahedron. 2006. T. 62. № 33. C. 7621–7643. DOI: 10.1016/j.tet.2006.05.036
- 882. Roth H.G., Romero N.A., Nicewicz D.A. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry // Synlett. 2016. T. 27. № 5. C. 714–723. DOI: 10.1055/s-0035-1561297
- 883.Friestad G.K. Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds // Tetrahedron. 2001. T. 57. № 26. C. 5461–5496. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00384-2
- 884. Scott M.J., Billiar T.R., Stoyanovsky D.A. N-tert-butylmethanimine N-oxide is an efficient spintrapping probe for EPR analysis of glutathione thiyl radical // Sci. Rep. 2016. T. 6. № 1. C. 38773. DOI: 10.1038/srep38773
- 885. Wang Y. и др. Enantiospecific Trifluoromethyl-Radical-Induced Three-Component Coupling of Boronic Esters with Furans // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. T. 56. № 7. C. 1810–1814. DOI: 10.1002/anie.201611058
- 886. Klein A. и др. Oxidative Cleavage of CH₃ and CF₃ Radicals from BOXAM Nickel Complexes // Organometallics. 2012. T. 31. № 15. C. 5334–5341. DOI: 10.1021/om300342r
- 887. Tyrrell E. и др. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones with (S)-(-)-4-benzyl-N-methacryloyl-2-oxazolidinone // Synthesis (Stuttg). 2005. № 14. С. 2393–2399. DOI: 10.1055/s-2005-869992
- 888. Warren J.J., Mayer J.M. Surprisingly Long-Lived Ascorbyl Radicals in Acetonitrile: Concerted Proton–Electron Transfer Reactions and Thermochemistry // J. Am. Chem. Soc. 2008. T. 130. № 24. C. 7546–7547. DOI: 10.1021/ja802055t
- 889. Warren J.J., Mayer J.M. Tuning of the Thermochemical and Kinetic Properties of Ascorbate by Its Local Environment: Solution Chemistry and Biochemical Implications // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132. № 22. C. 7784–7793. DOI: 10.1021/ja102337n
- 890. Sladojevich F. и др. Condensed-phase, halogen-bonded CF₃I and C₂F₅I adducts for perfluoroalkylation reactions // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. T. 54. № 12. C. 3712–3716. DOI: 10.1002/anie.201410954
- 891. Li L. и др. 2,2,2-Trifluoroethylation of Styrenes with Concomitant Introduction of a Hydroxyl Group from Molecular Oxygen by Photoredox Catalysis Activated by Visible Light // Org. Lett. 2015. T. 17. № 19. C. 4714–4717. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02177

- 892. Zhu M. и др. Regioselective 2,2,2-Trifluoroethylation of Imidazopyridines by Visible Light Photoredox Catalysis // J. Org. Chem. 2016. T. 81. № 16. C. 7282–7287. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00950
- 893. Scherbinina S.I. и др. Synthesis of 3-Fluoropyridines via Photoredox-Mediated Coupling of α,α-Difluoro-β-iodoketones with Silyl Enol Ethers // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 24. C. 12967– 12974. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02467
- 894. Liu X.H. и др. Copper-mediated aerobic iodination and perfluoroalkylation of boronic acids with (CF₃)₂CFI at room temperature // J. Fluor. Chem. 2016. T. 189. C. 59–67. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.07.021
- 895. Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis // Chem. Rev. 2013. T. 113, № 7. C. 5322– 5363. DOI: 10.1021/cr300503r
- 896. McIntire G.L. и др. Spin trapping in electrochemistry. 2. Aqueous and nonaqueous electrochemical characterizations of spin traps // J. Phys. Chem. 1980. T. 84, № 8. C. 916–921. DOI: 10.1021/j100445a026
- 897. Sani M., Volonterio A., Zanda M. The Trifluoroethylamine Function as Peptide Bond Replacement // ChemMedChem. 2007. T. 2. № 12. C. 1693–1700. DOI: 10.1002/cmdc.200700156
- 898. Zanda M. Trifluoromethyl group: an effective xenobiotic function for peptide backbone modification // New J. Chem. 2004. T. 28. № 12. C. 1401. DOI: 10.1039/B405955G
- 899. Su D.B., Duan J.X., Chen Q.Y. A simple, novel method for the preparation of trifluoromethyl iodide and diiododifluoromethane // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992. № 11. C. 807–808. DOI: 10.1039/C39920000807
- 900. Demuth M., Mikhail G. A Convenient in situ Preparation of Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate // Synthesis (Stuttg). 1982. T. 1982. № 10. C. 827–827. DOI: 10.1055/s-1982-29957
- 901. Fier P.S., Hartwig J.F. Synthesis of Difluoromethyl Ethers with Difluoromethyltriflate // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. T. 52. № 7. C. 2092–2095. DOI: 10.1002/anie.201209250
- 902. Noftle R.E., Cady G.H. Preparation and Properties of Some New Trifluoromethanesulfonates // Inorg. Chem. 1966. T. 5. № 12. C. 2182–2184. DOI: 10.1021/ic50046a023
- 903. Lambert J.B. Tetrahedron report number 273. The interaction of silicon with positively charged carbon // Tetrahedron. 1990. T. 46, № 8. C. 2677–2689. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)88362-9
- 904. Olah G.A., Laali K., Farooq O. Chemistry in superacids. 6. Perfluoroalkanesulfonic acid-boron perfluoroalkanesulfonates: new superacid systems for generation of carbocations and catalysts for electrophilic transformations of hydrocarbons // J. Org. Chem. 1984. T. 49. № 24. C. 4591–4594. DOI: 10.1021/jo00198a004
- 905.Amii H., Uneyama K. C–F Bond Activation in Organic Synthesis // Chem. Rev. 2009. T. 109. № 5. C. 2119–2183. DOI: 10.1021/cr800388c

- 906. Krespan C.G., Petrov V.A. The Chemistry of Highly Fluorinated Carbocations // Chem. Rev. 1996. T. 96. № 8. C. 3269–3302. DOI: 10.1021/cr941144x
- 907. Holfter H., Kirchmeier R.L., Shreeve J.M. Insertion of γ-SO₃ into Perfluoroalkyl- and Polyfluoroalkoxysilanes // Inorg. Chem. 1994. T. 33, № 26. C. 6369–6372. DOI: 10.1021/ic00104a055
- 908. Petrov V.A. Reaction of Boron Triflate with Polyfluoroolefins. Synthesis of Polyfluorinated Allyl Trifluoromethanesulfonates // J. Org. Chem. 1998. T. 63. № 9. C. 2988–2992. DOI: 10.1021/jo972166x
- 909. Kulinkovich O.G. The Chemistry of Cyclopropanols // Chem. Rev. 2003. T. 103, № 7. C. 2597– 2632. DOI: 10.1021/cr010012i
- 910. Kulinkovich O.G., Meijere A. de. 1,n-Dicarbanionic Titanium Intermediates from Monocarbanionic Organometallics and Their Application in Organic Synthesis // Chem. Rev. 2000. T. 100. № 8. C. 2789–2834. DOI: 10.1021/cr980046z
- 911. Rubottom G.M., Lopez M.I. Reaction of trimethysilyl enol ethers with Simmons-Smith reagent. Facile synthesis of trimethylsilyl cyclopropyl ethers and cyclopropanols // J. Org. Chem. 1973. T. 38. № 11. C. 2097–2099. DOI: 10.1021/jo00951a032
- 912. Oshiro K., Morimoto Y., Amii H. Sodium bromodifluoroacetate: A difluorocarbene source for the synthesis of gem-difluorocyclopropanes // Synthesis (Stuttg). 2010. T. 2010, № 12. C. 2080– 2084. DOI: 10.1055/s-0029-1218754
- 913. Wu S. -H, Yu Q. Application of carbene reactive intermediates in organic synthesis: III. Reaction of difluorocarbene with trimethylsilyl enol ethers // Acta Chim. Sin. English Ed. 1989. T. 7, № 3. C. 253–257. DOI: 10.1002/cjoc.19890070310
- 914. Song X. и др. Catalytic Domino Reaction of Ketones/Aldehydes with Me₃SiCF₂Br for the Synthesis of α-Fluoroenones/α-Fluoroenals // Org. Lett. 2015. T. 17, № 7. C. 1712–1715. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00488
- 915. Kobayashi Y. и др. Studies on organic fluorine compounds. XXX. Ring opening reaction of acetoxydifluorocyclopropanes with various nucleophiles. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1979. T. 27. № 12. C. 3123–3129. DOI: 10.1248/cpb.27.3123
- 916. Crabbe Р. и др. Chemistry of difluorocyclopropyl acetates. Application of difluorocarbene chemistry to homologation reactions // J. Am. Chem. Soc. 1973. T. 95. № 20. C. 6655–6665. DOI: 10.1021/ja00801a022
- 917. Kageshima Y. и др. Highly Controlled Ring-Opening of Siloxydifluorocyclopropanes: A Versatile Route to Cyclic Fluoroketones // Synlett. 2014. T. 26. № 01. C. 63–66. DOI: 10.1055/s-0034-1379599
- 918. 1. House H.O. и др. Chemistry of carbanions. XVIII. Preparation of trimethylsilyl enol ethers // J. Org. Chem. 1969. T. 34. № 8. C. 2324–2336. DOI: 10.1021/jo01260a018

- 919. Negishi E., Idacavage M.J. Formation of Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bonds via Organoboranes and Organoborates. // Org. React. 1985, T. 33 C. 1., John Wiley & Sons, Inc. DOI: 10.1002/0471264180.or033.01
- 920. Адонин Н. Ю., Фторированные органические соединения бора: синтез и реакционная способность : дисс. ... доктора хим. наук : 02.00.08, 02.00.03 / ИНЭОС РАН, 2011.
- 921. Kolomeitsev A.A. и др. Perfluoroalkyl borates and boronic esters: New promising partners for Suzuki and Petasis reactions // Tetrahedron Lett. 2003. T. 44. № 45. C. 8273–8277. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.09.072
- 922. Appel R. и др. Electrophilicities of Benzaldehyde-Derived Iminium Ions: Quantification of the Electrophilic Activation of Aldehydes by Iminium Formation // J. Am. Chem. Soc. 2013. T. 135. № 17. C. 6579–6587. DOI: 10.1021/ja401106x
- 923. Mayr H. и др. NMR spectroscopic evidence for the structure of iminium ion pairs // J. Am. Chem. Soc. 1997. T. 119, № 52. C. 12727–12733. DOI: 10.1021/ja972860u
- 924. Kirij N. V. и др. Insight into the reactions of trifluorovinylsilanes with aromatic aldehydes // European J. Org. Chem. 2008. № 13. С. 2267–2272. DOI: 10.1002/ejoc.200800030
- 925. Knauber T. и др. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with potassium (trifluoromethyl)trimethoxyborate // Chem. A Eur. J. 2011. T. 17, № 9. C. 2689–2697. DOI: 10.1002/chem.201002749.
- 926. Singh R.P. и др. Efficient Syntheses of Fluorinated Aryl Alcohols of High Enantiomeric Purity via Boronic Esters // J. Org. Chem. 2000. T. 65. № 23. C. 8123–8125. DOI: 10.1021/j0005622h
- 927. Ramachandran P.V., Jennings M.P. Asymmetric hydroboration and Matteson homologation for the preparation of fluorinated α-phenethanols // J. Fluor. Chem. 2007. T. 128. № 7. C. 827–831. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.04.014
- 928. Ramachandran P.V., Tafelska-Kaczmarek A., Sakavuyi K. Asymmetric Fluoroallylboration of Aldehydes // Org. Lett. 2011. T. 13. № 15. C. 4044–4047. DOI: 10.1021/ol201551y
- 929. Li H., Zhang Y., Wang J. Reaction of diazo compounds with organoboron compounds // Synth. 2013. T. 45, № 22. C. 3090–3098. DOI: 10.1055/s-0033-1340041
- 930. Wang J. When diazo compounds meet with organoboron compounds // Pure Appl. Chem. 2018. T. 90, № 4. C. 617–623. DOI: 10.1515/pac-2017-0713
- 931. Barluenga J. и др. Metal-free carbon–carbon bond-forming reductive coupling between boronic acids and tosylhydrazones // Nat. Chem. 2009. T. 1. № 6. C. 494–499. DOI: 10.1038/nchem.328
- 932. Bomio C. и др. Unveiling the role of boroxines in metal-free carbon–carbon homologations using diazo compounds and boronic acids // Chem. Sci. 2017. T. 8, № 9. C. 6071–6075. DOI: 10.1039/C7SC02264F
- 933. Pérez-Aguilar M.C., Valdés C. Olefination of carbonyl compounds through reductive coupling of alkenylboronic acids and tosylhydrazones // Angew. Chemie - Int. Ed. 2012. T. 51, № 24. C. 5953–5957. DOI: 10.1002/anie.201200683

- 934. Hooz J., Linke S. The Reaction of Trialkylboranes with Diazoacetone. A New Ketone Synthesis // J. Am. Chem. Soc. 1968. T. 90, № 21. C. 5936–5937. DOI: 10.1021/ja01023a070
- 935. Hooz J., Linke S. Alkylation of diazoacetonitrile and ethyl diazoacetate by organoboranes. Synthesis of nitriles and esters // J. Am. Chem. Soc. 1968. T. 90. № 24. C. 6891–6892. DOI: 10.1021/ja01026a086
- 936. Brown H.C., Midland M.M., Levy A.B. Reaction of Dialkylchloroboranes with Ethyl Diazoacetate at Low Temperatures. A Facile Two-Carbon Homologation under Exceptionally Mild Conditions // J. Am. Chem. Soc. 1972. T. 94. № 10. C. 3662–3664. DOI: 10.1021/ja00765a086
- 937. Hooz J. и др. The Reaction of Alkyl- and Aryldichloroboranes with Ethyl Diazoacetate at Low Temperature // J. Org. Chem. 1973. T. 38, № 14. C. 2574–2576. DOI: 10.1021/jo00954a044
- 938. Peng C. и др. Arylation and vinylation of α-diazocarbonyl compounds with boroxines // Org. Lett. 2009. T. 11. № 7. C. 1667–1670. DOI: 10.1021/ol900362d
- 939. Wu G. и др. Synthesis of α-aryl esters and nitriles: Deaminative coupling of α-aminoesters and αaminoacetonitriles with arylboronic acids // Angew. Chemie - Int. Ed. 2014. T. 53, № 39. C. 10510–10514. DOI: 10.1002/anie.201406765
- 940. Ishihara K., Yamamoto H. Arylboron Compounds as Acid Catalysts in Organic Synthetic Transformations // European J. Org. Chem. 1999. № 3. C. 527–538. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199903)1999:3<527::AID-EJOC527>3.0.CO;2-R
- 941.Piers W.E. The Chemistry of Perfluoroaryl Boranes // Advances in Organometallic Chemistry. , 2004. C. 1–76. DOI: 10.1016/S0065-3055(04)52001-4
- 942. Piers W.E., Chivers T. Pentafluorophenylboranes: from obscurity to applications // Chem. Soc. Rev. 1997. T. 26. № 5. C. 345. DOI: 10.1039/CS9972600345
- 943. Stephan D.W., Erker G. Frustrated Lewis Pairs: Metal-free Hydrogen Activation and More // Angew. Chemie Int. Ed. 2010. T. 49. № 1. C. 46–76. DOI: 10.1002/anie.200903708
- 944. Neu R.C., Jiang C., Stephan D.W. Bulky derivatives of boranes, boronic acids and boronate esters via reaction with diazomethanes // Dalt. Trans. 2013. T. 42, № 3. C. 726–736. DOI: 10.1039/c2dt31868g
- 945. Н.Ю. Адонин, В.В. Бардин, Полифторированные органические соединения бора // Успехи химии, 2010, Т. 79, №9, С. 832–860. DOI: 10.1070/RC2010v079n09ABEH004136
- 946. Abo-Amer A. и др. From hypervalent xenon difluoride and aryliodine(III) difluorides to onium salts: Scope and limitation of acidic fluoroorganic reagents in the synthesis of fluoroorgano xenon(II) and iodine(III) onium salts // J. Fluor. Chem. 2006. T. 127. № 10. C. 1311–1323. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.05.008
- 947. Finze M., Bernhardt E., Willner H. Trifluoromethylboranes and -borates: New synthetic strategies and applications // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. T. 46. № 48. C. 9180–9196. DOI: 10.1002/anie.200700826

- 948. Stoddard J.M., Shea K.J. Thermal stability and kinetics of ylide-borane complexes // Thermochim. Acta. 2004. T. 424. № 1–2. C. 149–155. DOI: 10.1016/j.tca.2004.05.024
- 949. Stoddard J.M., Shea K.J. Isolation and characterization of borane complexes of dimethylsulfoxonium methylide // Organometallics. 2003. T. 22. № 5. C. 1124–1131. DOI: 10.1021/om0208568
- 950. Darses S., Genet J.P. Potassium organotrifluoroborates: New perspectives in organic synthesis // Chem. Rev. 2008. T. 108. № 1. C. 288–325. DOI: 10.1021/cr0509758
- 951. Vedejs E. и др. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids // J. Org. Chem. 1995. T. 60. № 10. C. 3020–3027. DOI: 10.1021/jo00115a016
- 952. Brown H.C., Bhat N.G., Somayaji V. Organoboranes. 30. Convenient Procedures for the Synthesis of Alkyl- and Alkenylboronic Acids and Esters // Organometallics. 1983. T. 2. № 10. C. 1311–1316. DOI: 10.1021/om50004a008
- 953. Abiko A. Boron Enolate Chemistry // ACS Symposium Series. , 2016. T. 1236. C. 123–171. DOI: 10.1021/bk-2016-1236.ch004
- 954. Mukaiyama T., Inomata K., Muraki M. Vinyloxyboranes as Synthetic Intermediates // J. Am. Chem. Soc. 1973. T. 95. № 3. C. 967–968. DOI: 10.1021/ja00784a079
- 955. Luan Y., Schaus S.E. Multicomponent mannich reactions with boron enolates derived from diazo esters and 9-BBN // Org. Lett. 2011. T. 13. № 9. C. 2510–2513. DOI: 10.1021/ol200766t
- 956.Evans D.A., Vogel E., Nelson J. V. Stereoselect ive aldol condensations via boron enolates // J. Am. Chem. Soc. 1979. T. 101. № 20. C. 6120–6123. DOI: 10.1021/ja00401a031
- 957.Verkade J.M.M. и др. Mild and efficient deprotection of the amine protecting p-methoxyphenyl (PMP) group // Tetrahedron Lett. 2006. T. 47. № 46. C. 8109–8113. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.09.044
- 958. Heravi M.M. и др. A practical Knoevenagel condensation catalysed by imidazole // J. Chem. Res. 2009. T. 2006, № 9. C. 561–562. DOI: 10.3184/030823406778521329
- 959. Wang X.S. и др. Simple procedure for the synthesis of arylmethylenemalononitrile without catalyst // Synth. Commun. 2005. T. 35, № 14. C. 1915–1920. DOI: 10.1081/SCC-200064966
- 960. Gazit A. и др. Tyrphostins. 5. Potent inhibitors of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase: Structure-activity relationships in quinoxalines, quinolines, and indole tyrphostins // J. Med. Chem. 1996. T. 39, № 11. C. 2170–2177. DOI: 10.1021/jm950727b
- 961. Eaborn C., Treverton J.A., Walton D.R.M. Aromatic reactivity. XXXIV. The acid cleavage of (pentafluorophenyl)-trimethyl-stannane and -silane // J. Organomet. Chem. 1967. T. 9, № 2. C. 259–262. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)83727-4
- 962. Bigi F. и др. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes // Tetrahedron Lett. 2001. T. 42, № 31. C. 5203–5205. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00978-9

- 963. Fillion E. и др. Meldrum's acids as acylating agents in the catalytic intramolecular Friedel-Crafts reaction // J. Org. Chem. 2005. T. 70, № 4. C. 1316–1327. DOI: 10.1021/jo0483724
- 964. Wilsily A., Fillion E. Asymmetric synthesis of carboxylic acid derivatives having an all-carbon αquaternary center through Cu-catalyzed 1,4-addition of dialkylzinc reagents to 2-aryl acetate derivatives // Org. Lett. 2008. T. 10, № 13. C. 2801–2804. DOI: 10.1021/ol800923q
- 965. Walz A.J., Sundberg R.J. Synthesis of 8-methoxy-1-methyl-1H-benzo[de][1-6]naphthyridin-9-ol (isoaaptamine) and analogues // J. Org. Chem. 2000. T. 65, № 23. C. 8001–8010. DOI: 10.1021/jo001080s
- 966. Aoki Y., Nohira H. Synthesis and properties of optically active α-trifluoromethylbenzyl derivatives for ferroelectric liquid crystals // Liq. Cryst. 1995. T. 18, № 2. C. 197–205. DOI: 10.1246/cl.1993.113
- 967. Rueping M., Albert M., Seebach D. On the structure of PHB (=Poly[(R)-3-hydroxybutanoic acid]) in phospholipid bilayers: Preparation of trifluoromethyl-labeled oligo[(R)-3-hydroxybutanoic acid] derivatives // Helv. Chim. Acta. 2004. T. 87, № 10. C. 2473–2486. DOI: 10.1002/hlca.200490222
- 968. Zemtsov A.A. и др. Reaction of Baylis-Hillman adducts with fluorinated silanes // European J. Org. Chem. 2010. № 35. С. 6779–6785. DOI: 10.1002/ejoc.201001051
- 969. Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Schmeyers J. Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield // Tetrahedron. 2003. T. 59, № 21. C. 3753-3760. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00554-4
- 970. Albrecht R., Kresze G., Mlakar B. Arylsulfonylimine: Darstellung, Eigenschaften und Reaktivität // Chem. Ber. 1964. T. 97, № 2. C. 483–489. DOI: 10.1002/cber.19640970224
- 971. Murase T., Nishijima Y., Fujita M. Cage-catalyzed Knoevenagel condensation under neutral conditions in water // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 1. C. 162–164. DOI 10.1021/ja210068f
- 972. Fillion E., Dumas A.M., Hogg S.A. Modular synthesis of tetrahydrofluorenones from 5-alkylidene Meldrum's acids // J. Org. Chem. 2006. T. 71, № 26. C. 9899–9902. DOI: 10.1021/jo0618876
- 973. Bassas O. и др. A simple organocatalytic enantioselective synthesis of pregabalin // European J. Org. Chem. 2009. № 9. C. 1340–1351. DOI: 10.1002/ejoc.200801220
- 974. Lee O.Y., Law K.L., Yang D. Secondary amine formation from reductive amination of carbonyl compounds promoted by lewis acid using the InCl₃/Et₃SiH system // Org. Lett. 2009. T. 11, № 15. C. 3302–3305. DOI: 10.1021/ol901111g
- 975. Michurin O.M., Radchenko D.S., Komarov I. V. Direct nucleophilic difluoromethylation of enolizable ketones with CHF₂TMS/HMPA // Tetrahedron. 2016. T. 72, № 10. C. 1351–1356. DOI: 10.1016/j.tet.2016.01.032
- 976.Leng D.J., Black C.M., Pattison G. One-pot synthesis of difluoromethyl ketones by a difluorination/fragmentation process // Org. Biomol. Chem. 2016. T. 14, № 5. C. 1531–1535. DOI: 10.1039/C5OB02468D

- 977. Sasaki S. и др. Bisoxazoline-catalyzed asymmetric nucleophilic addition of diethyl zinc to fluorinated alkyl ketones: Enantiofacial control by changing the bisoxazoline substituent // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2015. T. 88, № 1. C. 200–208. DOI: 10.1246/bcsj.20140219
- 978. Li Y.L., Li J., Deng J. Practical Access to Difluoromethyl Ketones via Straightforward Decarboxylative Difluorination of β-Ketoacids // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359, № 8. C. 1407– 1412. DOI: 10.1002/adsc.201601315
- 979. Sowaileh M.F. и др. Conversion of methyl ketones and methyl sulfones into α-deutero-α,αdifluoromethyl ketones and α-deutero-α,α-difluoromethyl sulfones in three synthetic steps // Tetrahedron Lett. 2017. T. 58, № 5. C. 396–400. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.12.018
- 980. Li Y.L., Li J., Deng J. Practical Access to Difluoromethyl Ketones via Straightforward Decarboxylative Difluorination of β-Ketoacids // Adv. Synth. Catal. 2017. T. 359, № 8. C. 1407– 1412. DOI: 10.1002/adsc.201601315
- 981. Watanabe S. и др. A convenient preparative method for α-trifluoromethyl amines // J. Fluor. Chem. 1997. T. 83, № 1. C. 15–19. DOI: 10.1016/S0022-1139(96)03574-9
- 982. Simpson A.J., Lam H.W. Enantioselective nickel-catalyzed michael additions of 2acetylazaarenes to nitroalkenes // Org. Lett. 2013. T. 15, № 11. C. 2586–2589. DOI: 10.1021/ol400578c
- 983.Node M. и др. Stereoselective Nitroolefination of Active Methine of Various Carbonyl Compounds with β-Nitroenamines // Synthesis (Stuttg). 2003. T. 1987, № 08. C. 729–732. DOI: 10.1055/s-1987-28065
- 984. Wiley R.H., Smith N.R. *m*-Nitrostyrene // Org. Synth. 2003. C. 62–62. DOI: 10.15227/orgsyn.009.0066
- 985. Melton J., Mc Murry J.E. A New Method for the Dehydration of Nitro Alcohols // J. Org. Chem. 1975. T. 40, № 14. C. 2138–2139. DOI: 10.1021/jo00902a033
- 986. Mikesell P. и др. Electrochemical Reductive Coupling Reactions of Aliphatic Nitroalkenes. // Acta Chem. Scand. 2008. T. 53. C. 792–799. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.53-0792
- 987. Gao S. и др. General and efficient strategy for erythrinan and homoerythrinan alkaloids: Syntheses of (±)-3-demethoxyerythratidinone and (±)- erysotramidine // Org. Lett. 2006. T. 8, № 11. C. 2373–2376. DOI: 10.1021/ol0607185
- 988.Yang L. и др. Highly Efficient and Stereoselective N-Vinylation of Oxiranecarboxamides and Unprecedented 8-endo-Epoxy-arene Cyclization: Expedient and Biomimetic Synthesis of Some ClausenaAlkaloids // Org. Lett. 2007. T. 9, № 3. C. 1387–1390. DOI: 10.1021/ol070292+
- 989. Bergeron M., Johnson T., Paquin J.F. The use of fluoride as a leaving group: S N2' displacement of a C-F bond on 3,3-difluoropropenes with organolithium reagents to give direct access to monofluoroalkenes // Angew. Chemie - Int. Ed. 2011. T. 50, № 47. C. 11112–11116. DOI: 10.1002/anie.201105138

- 990. Hattori K., Yamamoto H. Asymmetric aza-Diels-Alder reaction: enantio- and diastereoselective reaction of imine mediated by Chiral Lewis acid // Tetrahedron. 1993. T. 49, № 9. C. 1749–1760. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80532-9
- 991. Kitamura T., Muta K., Oyamada J. Hypervalent Iodine-Mediated Fluorination of Styrene Derivatives: Stoichiometric and Catalytic Transformation to 2,2-Difluoroethylarenes // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 21. C. 10431–10436. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01929
- 992. Eleuteri A. и др. Synthesis of dimer phosphoramidite synthons for oligodeoxyribonucleotide phosphorothioates using diethyldithiocarbonate disulfide as an efficient sulfurizing reagent // Nucleosides and Nucleotides. 1999. T. 18, № 8. C. 1803–1807. DOI: 10.1080/07328319908044844
- 993. Párkányi C Abdelhamid A. O., Photodegradation of Pesticides: Photolysis of 2-Mercaptobnzothiaozle and 2-Mercaptobenzimidazole // Heterocycles. 1985. T. 23, № 11. C. 2917. DOI: 10.3987/R-1985-11-2917
- 994. Kapanda C.N. и др. Bis(dialkylaminethiocarbonyl)disulfides as potent and selective monoglyceride lipase inhibitors // J. Med. Chem. 2009. T. 52, № 22. C. 7310-7314. DOI: 10.1021/jm901323s
- 995. Deng J. и др. Enantioselective synthesis of β2-amino acids via Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation with BoPhoz-type ligands: Important influence of an N-H proton in the ligand on the enantioselectivity // J. Org. Chem. 2008. T. 73, № 5. C. 2015–2017. DOI: 10.1021/jo702510m
- 996. Snyder S.A., Treitler D.S. Et₂SBr.SbCl₅Br: An effective reagent for direct bromonium-induced polyene cyclizations // Angew. Chemie - Int. Ed. 2009. T. 48, № 42. C. 7899– 7903.10.1002/anie.200903834
- 997.Gampe C.M., Carreira E.M. Cyclohexyne cycloinsertion in the divergent synthesis of guanacastepenes // Chem. - A Eur. J. 2012. T. 18, № 49. C. 15761–15771. DOI: 10.1002/chem.201202222
- 998. Langlois J.B., Alexakis A. Copper-catalyzed asymmetric allylic alkylation of racemic cyclic substrates: Application of dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT) // Adv. Synth. Catal. 2010. T. 352, № 2–3. C. 447–457. DOI: 10.1002/adsc.200900790
- 999. Paizanos K. и др. Synthesis and structural characterization of new cu(I) complexes with the antithyroid drug 6-n-propyl-thiouracil. Study of the cu(I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of iodonium ylides toward benzo[b]furans with pharmaceutical implementations // Inorg. Chem. 2012. T. 51, № 22. C. 12248–12259. DOI: 10.1021/ic3014255
- 1000. Wu M.Y. и др. A novel enzymatic tandem process: Utilization of biocatalytic promiscuity for high stereoselective synthesis of 5-hydroxyimino-4,5-dihydrofurans // Tetrahedron. 2011. T. 67, № 14. C. 2681–2688. DOI: 10.1016/j.tet.2011.01.060
- 1001. Wu M.Y. и др. An efficient, transition-metal-free process for the synthesis of substituted dihydrofurans via a Michael/cyclization tandem reaction // Tetrahedron Lett. 2011. T. 52, № 6. C. 679–683. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.11.151

- 1002. Taylor E.C., Liu B. A New and Efficient Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Anticancer Agents: Alimta (LY231514, MTA), Homo-Alimta, TNP-351, and Some Aryl 5-Substituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines // J. Org. Chem. 2003. T. 68, № 26. C. 9938–9947. DOI: 10.1021/jo030248h
- 1003.Kondratyev N.S. и др. Nucleophilic pentafluorophenylation of nitroalkenes // Synth. 2012. Т. 44, № 15. С. 2436–2440. DOI: 10.1055/s-0032-1316553
- 1004.Dockendorff C. и др. Synthesis of dihydronaphthalenes via aryne Diels-Alder reactions: Scope and diastereoselectivity // J. Am. Chem. Soc. 2005. Т. 127, № 43. С. 15028–15029. DOI: 10.1021/ja055498p
- 1005.Keene C., Kürti L. Regiospecific synthesis of novel cyclic nitrostyrenes and 3-substituted 2nitronaphthalenes // Synth. 2013. T. 45, № 13. C. 1719–1729. DOI: 10.1055/s-0033-1338867
- 1006. Konarev D. V. и др. Structure and properties of ionic fullerene complex Co+(dppe)₂·(C₆₀-)·(C₆H ₄Cl₂)₂: Distortion of the ordered fullerene cage of C₆₀-radical anions // Dalt. Trans. 2011. T. 40, № 17. C. 4453–4458. DOI: 10.1039/C1DT10039D
- 1007. Maligres P.E. и др. Stereocontrolled preparation of a nonpeptidal (-)-spirobicyclic NK-1 receptor antagonist // J. Org. Chem. 2002. T. 67, № 4. C. 1093–1101. DOI: 10.1021/jo0157472
- 1008.Zemtsov A.A. и др. Copper-catalyzed allylation of a,a-difluoro-substituted organozinc reagents // J. Org. Chem. 2014. T. 79, № 2. C. 818–822. DOI: 10.1021/jo4024705
- 1009.Pullin R.D.C. и др. Tethered aminohydroxylation: Synthesis of the β-amino acid of microsclerodermins A and B // Org. Lett. 2013. T. 15, № 21. C. 5492–5495. DOI: 10.1021/ol402638n
- 1010. Wakita F. 1,3-Dimethylimidazoyl-2-ylidene borane // Org. Synth. 2015, T. 92, C. 342–355. DOI: 10.15227/orgsyn.092.0342
- 1011.Coleman M.T. Use of diethoxymethane as a solvent for phase-transfer esterification of carboxylic acids // Synth. Commun. 2012. T. 42, № 13. C. 1911–1913. DOI: 10.1080/00397911.2010.547647
- 1012. Jung H.K. и др. Antimicrobial activity of p-hydroxyphenyl acrylate derivatives // J. Agric. Food Chem. 2004. Т. 52, № 25. С. 7480–7483. DOI: 10.1021/jf0499018
- 1013.Serra A.C., da Silva Corrêa C.M.M., do Vale M.L.C. The effect of the carbonyl group in the cyclization of 1-hexenyl radicals // Tetrahedron. 1991. T. 47, № 45. C. 9463–9488. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80893-0
- 1014.Dolan C. и др. Synthesis of novel triazole-containing phosphonate polymers // Aust. J. Chem. 2015. T. 68, № 4. C. 680–686. DOI: 10.1071/CH14513
- 1015.Kuhl N., Schröder N., Glorius F. Rh(III)-catalyzed halogenation of vinylic C-H bonds: Rapid and general access to Z-halo acrylamides // Org. Lett. 2013. T. 15, № 15. C. 3860–3863. DOI: 10.1021/ol4015915

- 1016.Liu Q. и др. Visible-Light-Driven Intermolecular [2+2] Cycloadditions between Coumarin-3-Carboxylates and Acrylamide Analogs // Chem. - A Eur. J. 2015. T. 21, № 29. C. 10326–10329. DOI: 10.1002/chem.201501176
- 1017. Jöst С. и др. Promiscuity and selectivity in covalent enzyme inhibition: A systematic study of electrophilic fragments // J. Med. Chem. 2014. T. 57, № 18. C. 7590–7599. DOI: 10.1021/jm5006918
- 1018. Svejstrup T.D. и др. Visible-light-mediated generation of nitrile oxides for the photoredox synthesis of isoxazolines and isoxazoles // Chem. Commun. 2016. T. 52, № 83. C. 12302–12305. DOI: 10.1039/C6CC06029C
- 1019. Eriksson J., Åberg O., Långström B. Synthesis of [¹¹C]/[¹³C]acrylamides by palladium-mediated carbonylation // European J. Org. Chem. 2007. № 3. C. 455–461. DOI: 10.1002/ejoc.200600700
- 1020. Nishimura Υ. Convergent synthesis И др. of 4.6-unsubstituted 5-acyl-2phenyldihydropyrimidines by substitution reactions of Weinreb amide group of tetrahydropyrimidines // Tetrahedron Lett. 2016. T. 57, № 40. C. 4492–4495. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.08.077
- 1021.Davis F.A. и др. Chemistry of Oxaziridines. 1. Synthesis and Structure of 2-Arenesulfonyl-3-Aryloxaziridines. A New Class of Oxaziridines // J. Am. Chem. Soc. 1980. T. 102, № 6. C. 2000– 2005. DOI: 10.1021/ja00526a040
- 1022.Lee J.G., Ha D.S. Preparation of (Trimethylsilyl)methyl Halides and Trifluoromethanesulfonate by Methylene Insertion Using Diazomethane // Synthesis (Stuttg). 2003. T. 1988, № 04. C. 318– 319. DOI: 10.1055/s-1988-27554
- 1023.Cazeau P. и др. A new practical synthesis of silyl enol ethers. Part.I. From simple aldehydes and ketones // Tetrahedron. 1987. T. 43, № 9. C. 2075–2088. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86789-2
- 1024. Murahashi S.I. и др. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. a-Substitution of Secondary Amines via Nitrones // J. Org. Chem. 1990. T. 55, № 6. C. 1736–1744. DOI: 10.1021/jo00293a013
- 1025.Dondoni A. и др. Synthesis of n-benzyl nitrones // Synth. Commun. 1994. T. 24, № 18. C. 2537– 2550. DOI: 10.1080/00397919408010565
- 1026. Shimizu T., Ishizaki M., Nitada N. The Effects of Lewis Acid on the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of C-Arylaldonitrones with Alkenes // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2002. T. 50, № 7. C. 908–921. DOI: 10.1248/cpb.50.908
- 1027. Aurich H.G. и др. Steric effects on regioselectivity in 1.3-Dipolar cycloaddition of C,N-dialyl nitrones with acceptor-substituted alkynes // Tetrahedron. 1992. T. 48, № 4. C. 669–682. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)88127-8
- 1028. Yoshimura F., Abe T., Tanino K. Nucleophilic addition reactions of nitriles to nitrones under mild silylation conditions // Synlett. 2014. T. 25, № 13. C. 1863–1868. DOI: 10.1055/s-0034-1378274

- 1029.Zheng H., McDonald R., Hall D.G. Boronic acid catalysis for mild and selective [3+2] dipolar cycloadditions to unsaturated carboxylic acids // Chem. A Eur. J. 2010. T. 16, № 18. C. 5454–5460. DOI: 10.1002/chem.200903484
- 1030. YAKURA T. и др. Stereochemistry of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones with (E)-1-Alkyl-2-nitroethenes. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2011. T. 40, № 8. C. 2014–2018. DOI: 10.1248/cpb.40.2014
- 1031.Chan K.S. и др. Chromium and Tungsten Pentacarbonyl Groups as Reactivity and Selectivity Auxiliaries in [3 + 2] Cycloaddition of Alkynyl Fischer Carbene Complexes with iV-Alkyl Nitronss // J. Org. Chem. 1995. T. 60, № 6. C. 1741–1747. DOI: 10.1021/jo00111a036
- 1032. Chen S., Zhao K., Chen G. Synthesis and application of phenyl Nitrone derivatives as acidic and microbial corrosion inhibitors // J. Chem. 2015. T. 2015. DOI: 10.1155/2015/201259
- 1033. Levin V. V. и др. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents // Org. Lett. 2013. T. 15, № 4. C. 917–919. DOI: 10.1021/ol400122k
- 1034. Al-Smadi M. и др. 1,2,3-Thiadiazoles with unsaturated side chains; synthesis, polymerization, and photocrosslinking // Synthesis (Stuttg). 2009. № 15. С. 2539–2546. DOI: 10.1055/s-0029-1216879
- 1035.Ranu B.C., Ghosh K., Jana U. Simple and improved procedure for regioselective acylation of aromatic ethers with carboxylic acids on the solid surface of alumina in the presence of trifluoroacetic anhydride // J. Org. Chem. 1996. T. 61, № 26. C. 9546–9547. DOI: 10.1021/jo9615413
- 1036.Takeuchi, J.; Inukai, T.; Sakai, M. Novel imidazopyridine compound // патент № WO2010147133A1, 2010.
- 1037. Pravst I., Zupan M., Stavber S. Efficient synthesis of α,α-difluoro ketones using selectfluorTM F-TEDA-BF₄ // Synthesis (Stuttg). 2005. № 18. C. 3140–3146. DOI: 10.1055/s-2005-918424
- 1038. Aoyama1 T. и др. Synthesis of DL-threo-3-(1-fluoro-1-methylethyl)-and DL-threo-3-(1,1difluoroethyl)malic acids. mechanistic studies of 3-isopropyl-malate dehydrogenase // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1995. C. 1905–1912. DOI: 10.1039/P19950001905
- 1039.Solladié-Cavallo A. и др. Two-Step Asymmetric Synthesis of Disubstituted N-Tosyl Aziridines Having 98-100% ee: Use of a Phosphazene Base // J. Org. Chem. 2004. T. 69, № 4. C. 1409– 1412. DOI: 10.1021/jo035586x
- 1040. Tokunaga N. и др. C2-symmetric bicyclo[2.2.2]octadienes as chiral ligands: Their high performance in rhodium-catalyzed asymmetric arylation of N-tosylarylimines // J. Am. Chem. Soc. 2004. T. 126, № 42. C. 13584–13585. DOI: 10.1021/ja044790e
- 1041.Skucas E., Kong J.R., Krische M.J. Enantioselective reductive coupling of acetylene to Narylsulfonyl imines via rhodium catalyzed C-C bond-forming hydrogenation: (Z)-dienyl allylic amines // J. Am. Chem. Soc. 2007. T. 129, № 23. C. 7242–7243. DOI: 10.1021/ja0715896
- 1042. Chemla F., Hebbe V., Normant J.-F. An Easy Synthesis of Aliphatic and Aromatic N-Sulfonyl Aldimines // Synthesis (Stuttg). 2000. T. 2000, № 01. C. 75–77. DOI: 10.1055/s-2000-6232

- 1043. Xu Q. и др. Nonenzymatic kinetic resolution of racemic 2,2,2-trifluoro-1-aryl ethanol via enantioselective acylation // Tetrahedron. 2009. Т. 65, № 11. С. 2232–2238. DOI: 10.1016/j.tet.2009.01.058
- 1044. Song J.J. и др. N-heterocyclic carbene catalyzed trifluoromethylation of carbonyl compounds // Org. Lett. 2005. T. 7, № 11. C. 2193–2196. DOI: 10.1021/ol050568i
- 1045.Fujita M., Obayashi M., Hiyama T. Fluoride ion-catalyzed generation and carbonyl addition of αhalo carbanions derived from α-halo organosilicon compounds // Tetrahedron. 1988. T. 44, № 13. C. 4135–4145. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86661-8
- 1046.Kawano Y., Kaneko N., Mukaiyama T. Lewis base-catalyzed perfluoroalkylation of carbonyl compounds and imines with (perfluoroalkyl)trimethylsilane // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2006. T. 79, № 7. C. 1133–1145. DOI: 10.1246/bcsj.79.1133
- 1047.Levrat F., Stoeckli-Evans H., Engel N. Enantiomeric excess determination of α-amino acids by ¹⁹F NMR spectroscopy of their N,N-dimethyl-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)amine-C,N)palladium complexes // Tetrahedron Asymmetry. 2002. T. 13, № 21. C. 2335–2344. DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00642-0
- 1048. Adonin N.Y., Bardin V. V., Frohn H.J. (Fluoroorgano)fluoroboranes and -borates. 12. Reactions of (trifluorovinyl)lithium with chloro-, chloromethoxy-, and (trifluorovinyl)methoxyboranes, a useful route to (trifluorovinyl)fluoroborate salts // Organometallics. 2004. T. 23, № 3. C. 535–539. DOI: 10.1021/om030549h
- 1049. Toulgoat F. и др. An efficient preparation of new sulfonyl fluorides and lithium sulfonates // J. Org. Chem. 2007. T. 72, № 24. C. 9046–9052. DOI: 10.1021/jo701318n
- 1050.Kosobokov M.D. и др. Reactions of sulfur- and phosphorus-substituted fluoroalkylating silicon reagents with imines and enamines under acidic conditions // J. Org. Chem. 2012. T. 77, № 4. C. 2080–2086. DOI: 10.1021/jo202669w
- 1051.Pulis A.P., Aggarwal V.K. Erratum: Synthesis of enantioenriched tertiary boronic esters from secondary allylic carbamates. Application to the synthesis of C30 botryococcene (J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 17. C. 7570–7574, DOI: 10.1021/ja303022d) // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 27. C. 11298. DOI: 10.1021/ja304872j
- 1052.Nicolaou K.C. и др. New synthetic technology for the synthesis of hindered α-diazoketones via acyl mesylates // Org. Lett. 1999. T. 1, № 6. C. 883–886. DOI: 10.1021/ol9907901
- 1053.Haiss P., Zeller K.P. Loss of isotope labeling in the conversion of [¹⁸O₂]benzoic acid into [¹⁸O]benzoyl chloride with oxalyl chloride // Angew. Chemie Int. Ed. 2003. T. 42, № 3. C. 303–305. DOI: 10.1002/anie.200390101
- 1054. McKervey M.A., Ratananukul P. Regiospecific synthesis of α-(phenylthio)cycloalkenones and of α-phenyl-α-(phenylthio) ketones VIA αα-addition of phenylsulphenyl chloride to α-diazoketones // Tetrahedron Lett. 1983. T. 24, № 1. C. 117–120. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)81343-X

- 1055.Li W. и др. Catalytic asymmetric roskamp reaction of α-Alkyl-α-diazoesters with aromatic aldehydes: Highly enantioselective synthesis of α-Alkyl-β-keto esters // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 25. C. 8532–8533. DOI: 10.1021/ja102832f
- 1056.Cragg R.H., Miller T.J. Organoboron compounds. XXIII. Carbon-13 studies of phenylboranes // J. Organomet. Chem. 1983. T. 241, № 3. C. 289–300. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)98523-1
- 1057.Brown H.C., Negishi E.I., Katz J.J. Remarkably Facile and Selective Dehydroboration of Tetramethylethylene from Thexylmonoalkylboranes under the Influence of Triethylamine. A Novel, Convenient Synthesis of Monoalkylboranes as Triethylaminates // J. Am. Chem. Soc. 1972. T. 94, № 16. C. 5893–5894. DOI: 10.1021/ja00771a059
- 1058.Fang X., Sun J., Tong X. Rh(i)-catalyzed formal [2+2+2] cycloadditions of 1,6-diynes with potassium (Z)-(2-bromovinyl)trifluoroborate: A new strategy and a facile entry to polysubstituented benzene derivatives // Chem. Commun. 2010. T. 46, № 21. C. 3800–3802. DOI: 10.1039/C001830A
- 1059.Kiran Y.B. и др. Single-step conversion of electron-deficient aldehydes into the corresponding esters in aqueous alcohols in the presence of iodine and sodium nitrite // Synthesis (Stuttg). 2010. № 2. C. 276–282. DOI: 10.1055/s-0029-1217121
- 1060. Everson D.A., Shrestha R., Weix D.J. Nickel-catalyzed reductive cross-coupling of aryl halides with alkyl halides // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 3. C. 920–921. DOI: 10.1021/ja9093956
- 1061.Salomé C., Kohn H. Triphenylphosphine dibromide: a simple one-pot esterification reagent // Tetrahedron. 2009. T. 65, № 2. C. 456–460. DOI: 10.1016/j.tet.2008.10.062
- 1062. Caballero A. и др. Highly regioselective functionalization of aliphatic carbon-hydrogen bonds with a perbromohomoscorpionate copper(I) catalyst // J. Am. Chem. Soc. 2003. T. 125, № 6. C. 1446–1447. DOI: 10.1021/ja0291484
- 1063.Klapars A., Buchwald S.L. Copper-catalyzed halogen exchange in aryl halides: An aromatic finkelstein reaction // J. Am. Chem. Soc. 2002. T. 124, № 50. C. 14844–14845. DOI: 10.1021/ja028865v
- 1064.Peng Z.Y. и др. Water works: An efficient palladium-catalyzed cross-coupling reaction between boronic acids and bromoacetate with aminophosphine ligand // Tetrahedron. 2010. T. 66, № 42. C. 8238–8241. DOI: 10.1016/j.tet.2010.08.047
- 1065.Fürstner A., Kollegger G., Weidmann H. Selective formation of alkenes from trimethylsilylmethyl ketones and from acylsilanes // J. Organomet. Chem. 1991. T. 414, № 3. C. 295–305. DOI: 10.1016/0022-328X(91)86327-M
- 1066. Tummatorn J., Ruchirawat S., Ploypradith P. A convergent general strategy for the functionalized 2-Aryl cycloalkylfused chromans: Intramolecular hetero-diels-alder reactions of ortho-quinone methides // Chem. - A Eur. J. 2010. T. 16, № 5. C. 1445–1448. DOI: 10.1002/chem.200902403
- 1067. Takami K. и др. Radical allylation, vinylation, alkynylation, and phenylation reactions of α-halo carbonyl compounds with organoboron, organogallium, and organoindium reagents // Synthesis (Stuttg). 2005. № 5. С. 824–839. DOI: 10.1055/s-2005-861846

- 1068. Henrichs P.M., Peterson P.E. Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Equilibrating Organic Cations. Evidence for a Six-Membered-Ring Halonium Ion in Equilibrium with a Tertiary Carbonium Ion // J. Org. Chem. 1976. T. 41, № 2. C. 362–367. DOI: 10.1021/jo00864a038
- 1069. Vícha R., Nečas M., Potáček M. Preparation of 1-Adamantyl Ketones: Structure, Mechanism of Formation and Biological Activity of Potential By-Products // Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 2006. T. 71, № 5. C. 709–722. DOI: 10.1135/cccc20060709
- 1070. Burkhard J., Janků J., Vodička L. Reaction of 1-acetyladamantane with thionyl chloride // Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 1988. T. 53, № 1. C. 110–113. 10.1135/cccc19880110
- 1071. Wong Y.C., Parthasarathy K., Cheng C.H. Direct synthesis of arylketones by nickel-catalyzed addition of arylboronic acids to nitriles // Org. Lett. 2010. T. 12, № 8. C. 1736–1739. DOI: 10.1021/ol1003252
- 1072. He C. и др. Copper catalyzed arylation/C-C bond activation: An approach toward α-aryl ketones // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 24. C. 8273–8275. DOI: 10.1021/ja1033777
- 1073.Grabulosa A. и др. Palladium complexes of bulky ortho-trifluoromethylphenyl-substituted phosphines: Unusually regioselective catalysts for the hydroxycarbonylation and alkoxycarbonylation of alkenes // J. Mol. Catal. A Chem. 2010. Т. 330, № 1–2. С. 18–25. DOI: 10.1016/j.molcata.2010.06.026
- 1074. Malkov A. V., Stončius S., Kočovský P. Enantioselective synthesis of 1,2-diarylaziridines by the organocatalytic reductive amination of α-chloroketones // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. T. 46, № 20. C. 3722–3724. DOI: 10.1002/anie.200700165