

ФИО соискателя Трифонов Алексей Леонидович

Название диссертации ***α,α-Дифторированные фосфониевые соли:
получение и синтетическое использование***

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

17 июня 2024 года

Дата приема к защите

19 июня 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

1 июля 2024 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Трифонов Алексей Леонидович

**α,α -ДИФТОРИРОВАННЫЕ ФОСФОНИЕВЫЕ СОЛИ:
ПОЛУЧЕНИЕ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва 2024

Работа выполнена в Лаборатории функциональных органических соединений №8
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ **Дильман Александр Давидович,**
член-корреспондент РАН, доктор химических наук,
заведующий Лабораторией функциональных
органических соединений №8 Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ **Моисеев Сергей Константинович,**
доктор химических наук, доцент, заведующий
лабораторией Тонкого органического синтеза ФГБУН
Институт элементоорганических соединений им. А. Н.
Несмеянова РАН.

Васильев Александр Викторович,
доктор химических наук, профессор, директор института
химической переработки биомассы дерева и
техносферной безопасности ФГБОУ ВО Санкт-
Петербургский государственный лесотехнический
университет имени С.М. Кирова.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
СО РАН.

Защита диссертации состоится «18» сентября 2024 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного
совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991
Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Фторорганическая химия является активно развивающейся областью современной науки: около 20% новых фармакологических препаратов и 30% агрохимикатов по статистике имеют в своей структуре хотя бы один атом фтора. Фторированные заместители, являясь биоизостерами различных функциональных групп, способны многократно увеличивать биологическую активность соединений, повышать липофильность, а также устойчивость веществ к окислению в организме (*in vivo*). Особый интерес для исследования представляют соединения, несущие CF_2 -фрагмент: данная область фторорганической химии в последнее десятилетие переживает стремительное развитие. В то время как подобные структуры (рис. 1) демонстрируют уникальные свойства, существующие к ним подходы крайне ограничены: в настоящее время наиболее массово используемым методом является деоксофторирование, которое характеризуется токсичностью, жесткостью и ограниченной хемоселективностью. Поэтому прогресс в области дизайна фармакологических препаратов и агрохимикатов, содержащих *gem*-дифторированный фрагмент, во многом ограничивается набором имеющихся синтетических методов.

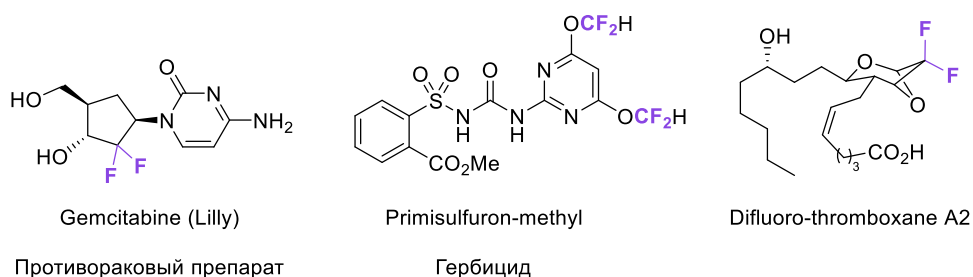


Рис. 1. Примеры биологически активных дифторированных соединений.

Разработка стабильных, безопасных и универсальных реагентов и методов для введения фторированных функциональных групп в различные структуры является крайне актуальной задачей.

Предмет исследования

Фторированные фосфониевые соли (ФФС) представляют собой класс соединений, имеющих широкое синтетическое приложение. Данные вещества выступают реагентами или промежуточными соединениями в синтезах фторорганических соединений: связь C-P предоставляет множество возможностей для функционализации, позволяя вовлекать ФФС как в классические превращения (например, гидролиз), так и в стремительно развивающиеся в настоящее время радикальные фотокаталитические и электрохимические процессы. Данные превращения представляются привлекательными в свете того, что множество из них возможно проводить без выделения промежуточных ФФС, получая в качестве продуктов фторированные соединения достаточно сложного строения из относительно простых исходных соединений.

Так как в нашей лаборатории в последние годы была накоплена внушительная методологическая база синтетических трансформаций с участием α -дифторированных фосфониевых солей (большинство работ было проведено с непосредственным участием автора данной диссертации), ключевой темой диссертационного исследования стало дальнейшее изучение

методов получения разнообразных ФФС и разработка подходов к новым фторированным структурам, основанных на реакционной способности данных соединений.

Цели и задачи исследования

Цель диссертационного исследования состояла в разработке новых подходов к дифторированным соединениям.

В ходе диссертационного исследования решались следующие задачи:

1) Расширение круга электрофилов (как углерод-, так и гетероатом-центрированных), которые возможно ввести в реакцию с дифторметилентрифенилфосфораном ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$) с образованием α -дифторированных фосфониевых солей.

2) Изучение свойств и реакционной способности ФФС в целях расширения границ применимости подходов к новым дифторированным соединениям с акцентом на разнообразие продуктов и универсальность методов.

Научная новизна

В настоящей диссертации был исследован ряд новых реакций, которые приводили к различным фторорганическим соединениям, содержащим дифторметиленовый фрагмент. α -Дифторированные фосфониевые соли выступали в них как в роли ключевых промежуточных соединений, так и реагентов (схема 1).

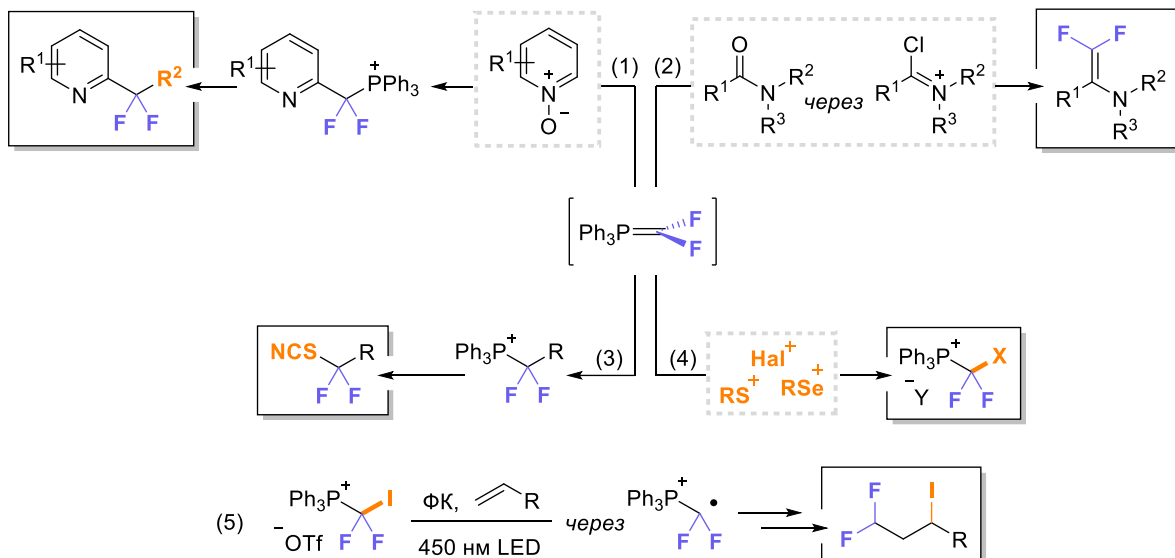


Схема 1. Новые подходы к фторорганическим соединениям через α,α -дифторированные фосфониевые соли.

1) На основе реакции неустойчивого дифторметилентрифенилфосфорана ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$) с *N*-оксидами азинов был разработан метод получения широкого круга азотсодержащих гетероциклов, несущих CF_2 -фрагмент.

2) Показана возможность трансформации амидов в *гем*-дифторенамины, используя реакцию фосфорана с α -хлороиминиевыми катионами. При этом фосфоран является как источником фторированной группы, так и восстановителем.

3) Предложен общий подход к соединениям, несущим редкую и малоисследованную тиоцианодифторметильную (CF_2SCN) группу с использованием фотоиндуцируемого процесса обмена фосфониевого фрагмента на тиоцианогруппу.

4) Исследование реакций фосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами позволило получить ряд новых ФФС и исследовать их свойства и структурные особенности.

5) Показана возможность хемоселективной активации иододифторметильной фосфониевой соли ($[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}]\text{OTf}$) в фоторедокс-условиях, что позволило провести реакцию функционализации неактивированных терминальных алкенов.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается разнообразием применяемых современных методов физико-химического анализа и характеристики полученных в ходе исследований соединений: спектроскопия ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P ЯМР, масс-спектрометрия, в т.ч. высокого разрешения HRMS-ESI, а также рентгеноструктурный и элементный анализы.

Апробация работы

По результатам проведенных исследований было опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях: *Organic Letters*, *Chemistry – A European Journal*, *Journal of Fluorine Chemistry*, *Mendeleev Communications*. Также результаты были представлены на 6 международных и всероссийских конференциях: “Фторидные материалы и технологии” (Москва, 2024), X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023), XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2023), Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты (Москва, 2021), *Advances in synthesis and complexing* (Москва, 2019), *ChemTrends-2018* (Москва, 2018).

Объем и структура работы

Диссертационная работа содержит список условных обозначений, введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Диссертация содержит 102 схему, 3 рисунка и 4 таблицы. Объем диссертации составляет 187 страниц. Библиография насчитывает 161 литературную ссылку.

Личный вклад автора

Диссертационная работа выполнена в лаборатории функциональных органических соединений (№8) ИОХ РАН. Подавляющее большинство приведенных в диссертации экспериментов были проведены лично автором диссертации, и некоторые – совместно с соавторами публикаций Левиным В.В. и Ложкиным Г.А. Общее направление исследований определялось автором совместно с научным руководителем Дильманом А.Д., также, как и обсуждение результатов научной работы. Подготовка материалов к публикации и написание статей по итогам исследований проводились автором совместно с научным руководителем и при участии соавторов. Автором также проводилась самостоятельная интерпретация всех спектров ЯМР, а также съемка большинства из них. Установление строения веществ методами PCA и HRMS было проведено на базе ИОХ РАН.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность Александру Давидовичу Дильману за мудрое руководство, ценные советы, доверие, и за предоставленную возможность работать и профессионально развиваться в передовом научном коллективе с использованием самого современного оборудования. Также автор выражает благодарность всему коллективу лаборатории №8, в особенности: Зубкову М.О., Левину В.В., Земцову А.А., Кособокову М.Д., Ложкину Г.А., Супрановичу В.И. за плодотворные дискуссии и поддержание теплой атмосферы в рабочем

коллективе. Автор также безгранично благодарен самым близким людям, без поддержки которых этого труда бы не существовало: супруге Касимовой А.А. и родителям.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез дифторалкилированных гетероциклов при помощи дифторкарбена

В предыдущих работах нами было продемонстрировано, что дифформетилентрифенил-фосфоран **1** может взаимодействовать с различными акцепторными азометинами: данный процесс приводил к дифформетилированным соединениям. Основываясь на этих результатах, мы попробовали провести реакцию, используя в качестве электрофила *N*-метоксипиридиниевый катион. Данные соединения являются крайне доступными: они могут быть получены с количественными выходами из *N*-оксидов пиридинов непосредственно перед реакцией и использованы без выделения. Общая стратегия процесса представлена на схеме 2: образующаяся в результате нуклеофильной атаки фосфорана **1** и последующего элиминирования метанола с реароматизацией кольца фосфониевая соль **2** могла выступать предшественником разнообразных дифторированных соединений, благодаря накопленной ранее методологической базе по модификациям подобных солей. В итоге, предлагаемая нами стратегия основывается на концепции формального “трехкомпонентного сочетания” с использованием доступных соединений: *N*-оксида азина, дифторкарбена и электрофильной (либо радикальной) ловушки.

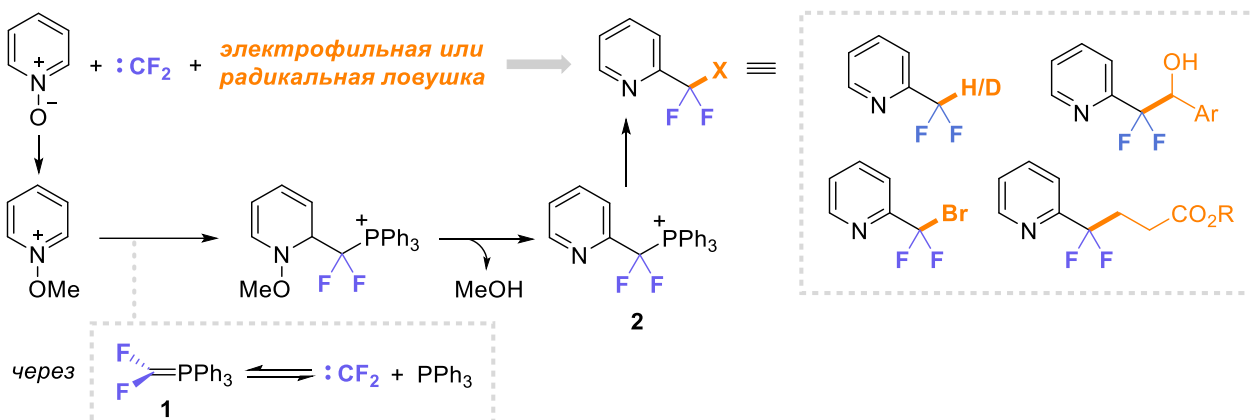


Схема 2. Стратегия предлагаемого подхода к дифторированным азинам.

В случае успеха, трансформация представляла бы значительный интерес: стоит отдельно коснуться актуальности данной работы. Пиридин – один из самых распространенных гетероциклов в биологически-активных структурах, а один из главных путей распада таких молекул в живых организмах (*in vivo*) – окисление пиридинового кольца. Решение этой проблемы способно многократно повысить потенциал подобных веществ. Соединение пиридинового кольца с помощью дифформетиленового мостика с другими фрагментами – стратегия, повышающая устойчивость молекулы к *in vivo* окислению, которая была недавно успешно реализована на серии препаратов, яркий пример подобной структуры – противогрибковое средство VT-1161 (схема 3А). Несмотря на очевидную потребность в методах селективного получения пиридинов с CF_2 -фрагментом в положении C2, подходы к таким соединениям крайне ограничены: в основном они основываются

на модификациях уже введенных в молекулы субстратов трифтор- или дифторметильных групп (схема 3Б), а это многократно усложняет и удорожает синтез целевых соединений. Радикальные реакции фторалкилирования пиридинов, хотя и описаны, но страдают от низкой региоселективности, а катализируемые соединениями переходных металлов реакции кросс-сочетания требуют дорогих и сложных для получения фторированных реагентов.

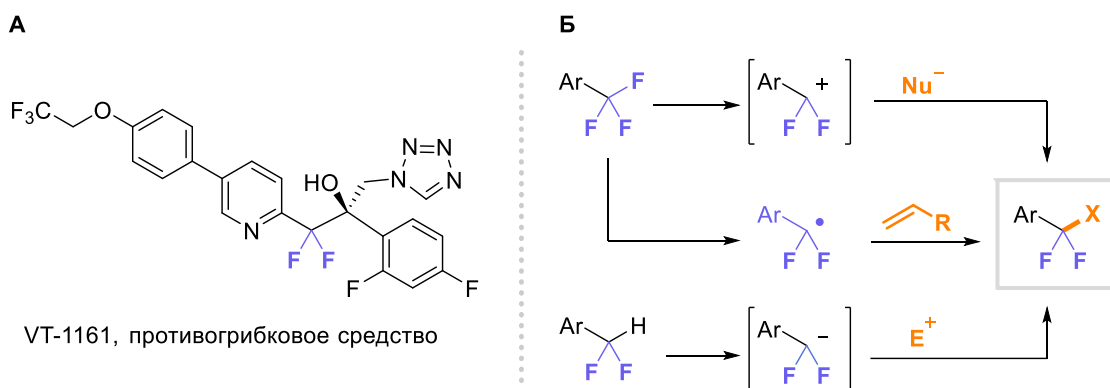


Схема 3. Перспективное лекарство и современные подходы к аренам с дифторметиленовым мостиком в структуре.

Результатом оптимизации стали условия, которые позволили нам провести дифторметилирование *N*-оксида хинолина **3a** с выходом 70%. *N*-оксид обрабатывали метилтрифлатом в дихлорметане при комнатной температуре, а затем растворитель упаривали, остаток растворяли в ацетонитриле с последующим добавлением (бромодифторметил)триметилсилана, трифенилфосфина и ГМФТА. В наших предыдущих работах было показано, что данная комбинация реагентов является мягким методом генерации илида **1** при низких температурах. В результате, фосфониевая соль **2a** образовывалась с выходом 72%.

В оптимизированных условиях ряд *N*-оксидов азинов подвергли метилированию с последующим взаимодействием с дифторированным илидом. Для получения азинов **4**, несущих дифторметильную группу, фосфониевые соли **2** без выделения обрабатывали триэтиламино и водой, гидролизуя тем самым связь C–P (схема 4).

Результативность реакции была продемонстрирована на *N*-оксидах пиридина, хинолина и изохинолина. Этот процесс характеризуется превосходной селективностью нуклеофильного присоединения по C2 положению, в то время как другие региоизомеры ни разу не были обнаружены в реакционной смеси. Примечательно, что при попытке вовлечь в реакцию *N*-оксид 2-метилхинолина, продукты C4 фторалкилирования не были детектированы, что демонстрирует значительную разницу в реакционной способности между 2 и 4 положениями относительно атома азота. Реакция толерантна к арилсульфидному (продукты **4m**, **4n**) и арилселенидному (**4d**) фрагментам, силильной группе в пиридиновом кольце (**4g**), а также к наличию таких гетероциклов в структуре субстратов **3**, как тиофен (**4i**) и фуран (**4j**). В случае соединения **4k**, несущего неопределенный фрагмент, продукта дифторциклопропанирования не наблюдались. Добавление D₂O вместо воды на стадии гидролиза предоставляет доступ к продукту **4n**, несущему дейтеродифторметильную группу. Следует отметить, что предыдущие сообщения о синтезе CF₂D-замещенных аренов в основном основывались на обмене H/D или F/D.

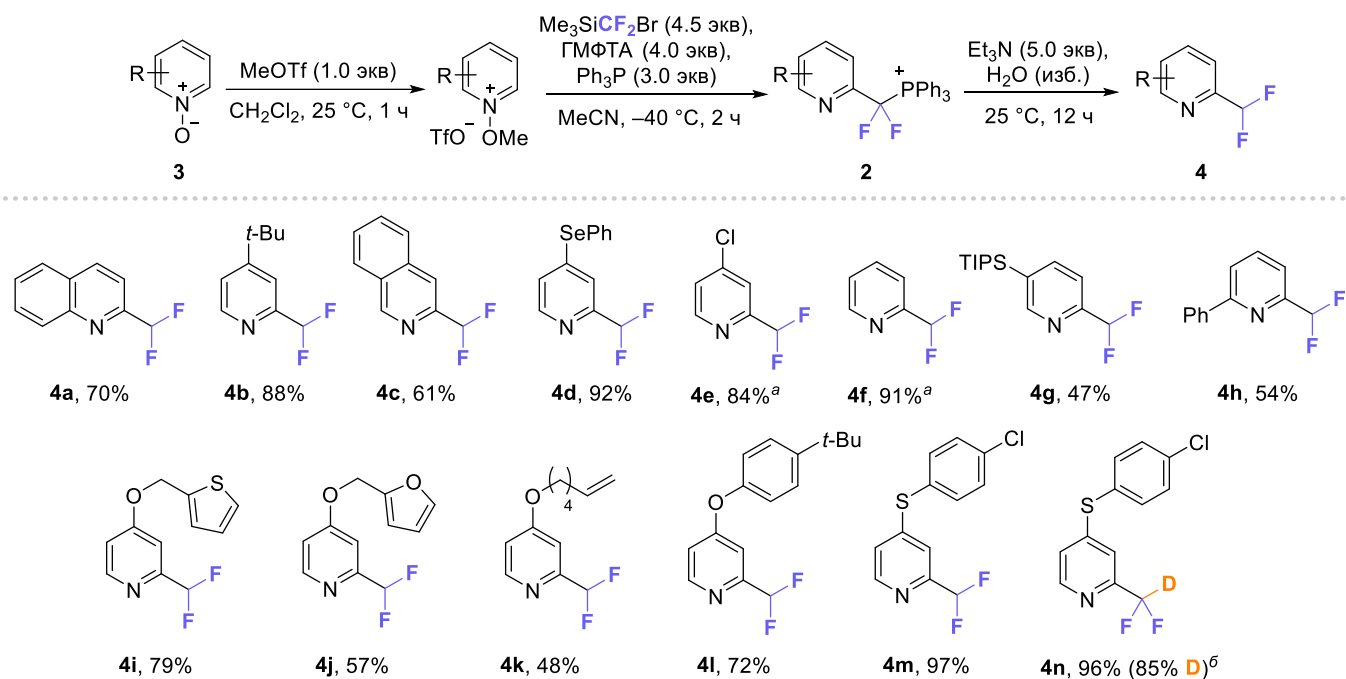


Схема 4. Синтез дифторметилированных азинов **4**. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта ввиду летучести продуктов. ^b D₂O вместо H₂O.

Фосфониевые соли **2**, полученные в растворе, можно использовать в дальнейших превращениях без выделения. Однако, при желании, их можно выделить в индивидуальном виде и полностью охарактеризовать. Например, соли **2c** и **2e** были получены в ходе реакций на мультиграммовые загрузки, их структура была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Эти соединения чувствительны к атмосферной влаге, и их следует хранить в инертной атмосфере.

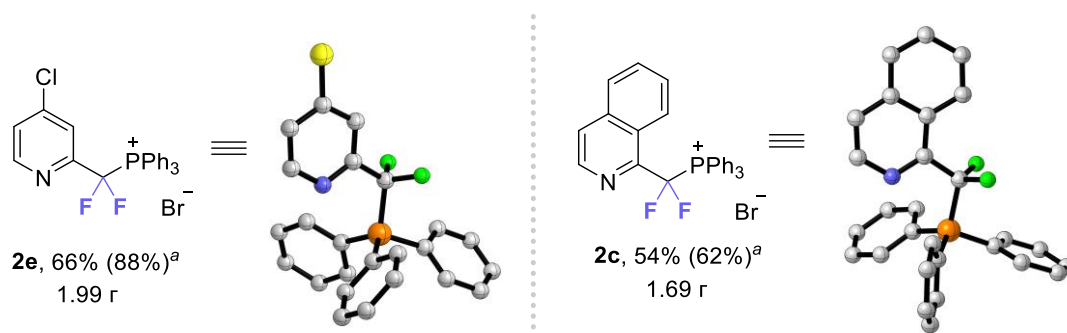


Рис. 2. Выделенные в индивидуальном состоянии фосфониевые соли **2c** и **2e** и их структуры, установленные методом РСА. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР реакционной смеси с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта

Чтобы продемонстрировать, что потенциал нашего метода получения функционализированных пиридинов выходит за рамки дифторметилирования, были дополнительно продемонстрированы несколько превращений фосфониевых солей **2** (схемы с 5 по 7). Сначала мы применили методику, разработанную в группе проф. Зяо (активация фосфониевых солей при помощи карбоната цезия). В растворах фосфониевых солей **2**, полученных по стандартной методике, ацетонитрил заменяли на *N,N*-диметилацетамид, а затем к полученным растворам последовательно добавляли альдегид и карбонат цезия. В этом процессе соли **2** ведут себя как эквиваленты пиридилзамещенных

дифторированных карбанионов, их нуклеофильная атака по карбонильной группе альдегидов приводит к спиртам **5**. Трехкратный избыток альдегида необходим, так как в растворах фосфониевых солей **2** неизменно присутствует эквивалент $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$, который также реакционноспособен в данных условиях.

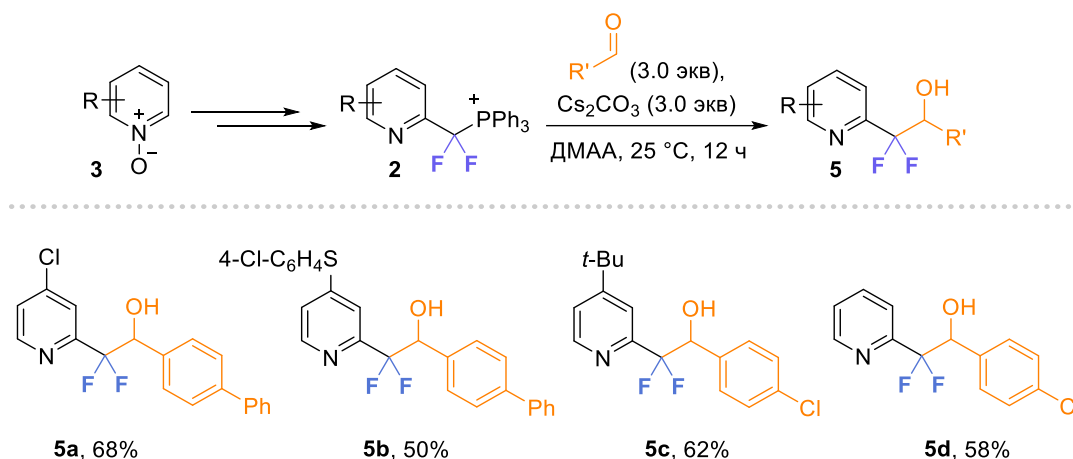


Схема 5. Реакции фосфониевых солей **2** с альдегидами.

Затем мы продемонстрировали возможность замещения фосфониевого фрагмента на атом брома (данный процесс схож с описанным в нашей лаборатории ранее). Реакцию проводили в присутствии двух эквивалентов бромида меди (I) при облучении реакционной смеси фиолетовым светодиодом с длиной волны 400 нм при охлаждении (используя термостат), получая пиридины **6**, несущие бромодифторметильную группу в C2-положении (схема 6).

Стоит отдельно подчеркнуть, что выходы продуктов **5** и **6** указаны на исходные *N*-оксиды пиридинов, а стадии синтеза проводили в одном реакционном сосуде, что, безусловно, является преимуществом данных методов.

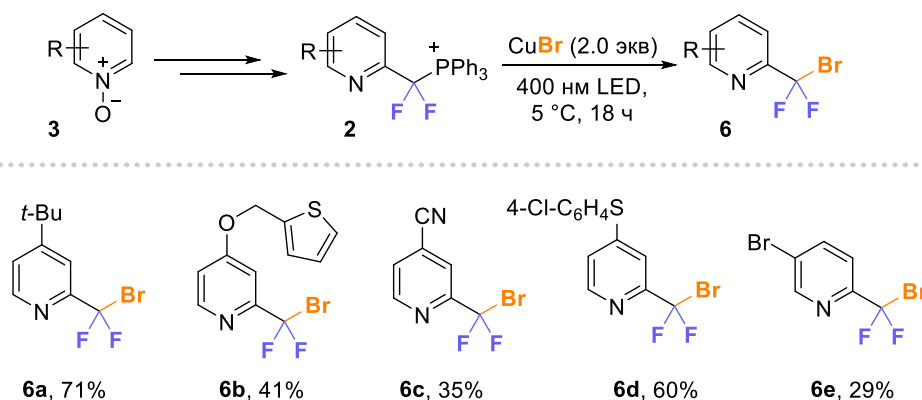


Схема 6. Фотореакции фосфониевых солей **2** с бромидом меди.

Дополнительно нами были исследованы реакции, в которых фосфониевая соль **2e** при облучении видимым светом выступала в качестве источника дифторированного пиридилзамещенного радикала в присутствии *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ или эфира Ганча (схема 7). Генерируемый из нее в условиях одноэлектронного восстановления радикал перехватывали на активированные алкены, которые ранее хорошо себя показали в реакциях со фторалкильными радикалами (трет-бутил акрилат, силиленолят ацетофенона и стирилтрифторборат калия). В целях увеличения

выходов и минимизации побочных процессов, в трансформациях использовали фосфониевую соль **2e**, которую выделили в индивидуальном состоянии. Реакции проводили при 5 °С с использованием синего светодиода (450 нм) с мощностью 15 Вт в целях минимизации образования побочных продуктов, в течение 18 часов.

Реакции, приводящие к соединениям **7a** и **7b**, являются электронейтральными и фотокатализатор *fac*-Ir(ppy)₃, обладающий достаточно высоким восстановительным потенциалом оказался подходящим для них. В реакции соли **2e** с трет-бутил акрилатом, напротив, требовался стехиометрический восстановитель и Н-донор: в этих целях нами была использована комбинация ДИПЭА и эфира Ганча. Похожие процессы с участием фторированных фосфониевых солей, приводящие к фторалкильным радикалам, описаны в литературе, в том числе в работах нашей лаборатории.

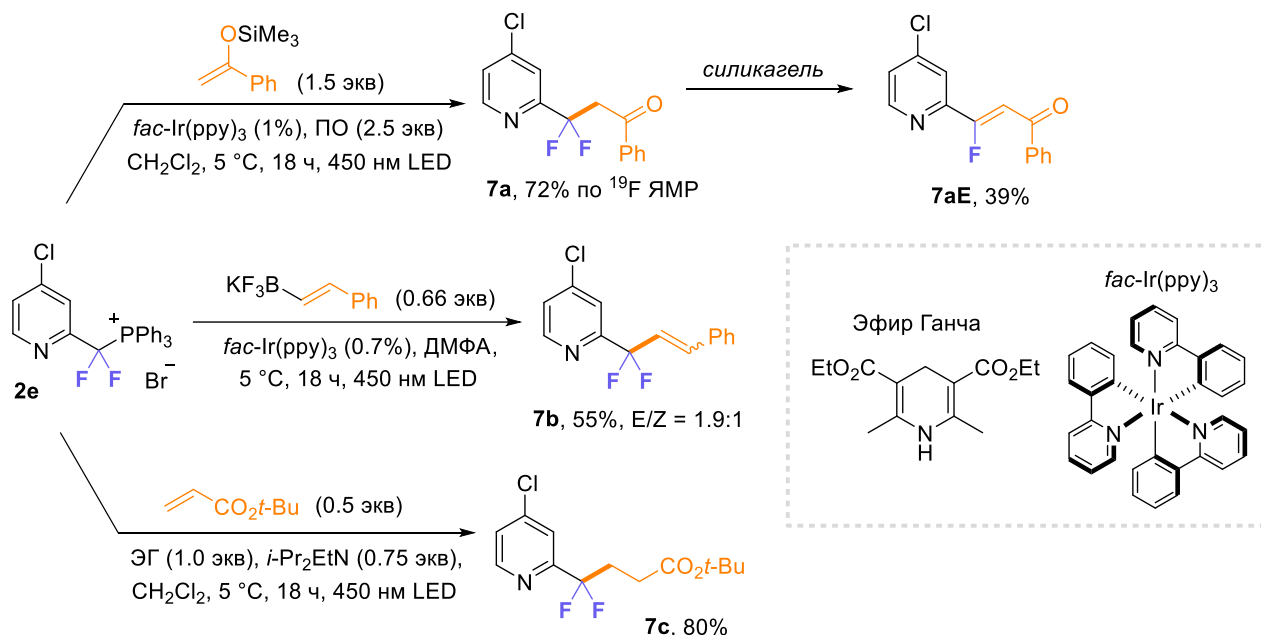


Схема 7. Фотореакции фосфониевой соли **2e**.

Роль пропиленоксида в реакции с силиленолом – улавливание образующегося Me₃SiBr. Выход продукта **7a**, определенный методом ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта, составил 72%, однако, из-за нестабильности продукта (склонности к элиминированию HF), нами было выделено колоночной хроматографией исключительно соответствующее непердельное соединение **7aE** со сниженным выходом.

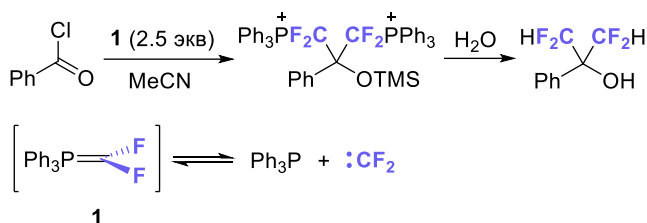
Подводя итог, в данной главе нами был предложен метод получения широкого круга азинов, несущих в положении C2 CF₂-фрагмент. В качестве ключевых промежуточных соединений выступали дифторированные фосфониевые соли, которые получали из *N*-оксидов азинов, дифторкарбена и трифенилфосфина, а затем вовлекали в ионные или радикальные процессы.

2. *гем*-Дифторолефинирование амидов

Ранее в нашей лаборатории был открыт процесс взаимодействия ильида **1** с хлорангидридами карбоновых кислот, открывающий доступ к бисдифторметилованным спиртам (схема 8А), публикация была подготовлена при непосредственном участии автора данной диссертации, однако в нее не вошла. α -Хлориминиевый катион **8а**, по нашему первичному предположению, должен был иметь схожую с ацилхлоридами реакционную способность, которую было бы интересно исследовать. Первый же поставленный эксперимент дал крайне неожиданный результат (схема 8Б): продукт **9а** не был обнаружен в реакционной смеси, однако был получен *гем*-дифторенамин **10а** с удовлетворительным для неоптимизированной процедуры выходом.

А. Прошлая работа

взаимодействие ильида **1** с ацилхлоридами



Б. Данная работа

1-й эксперимент, неожиданный результат

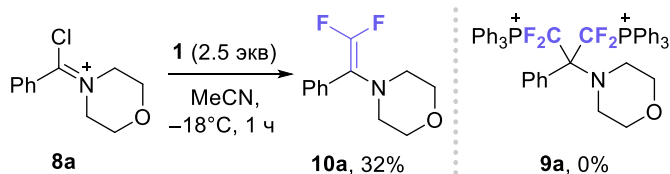
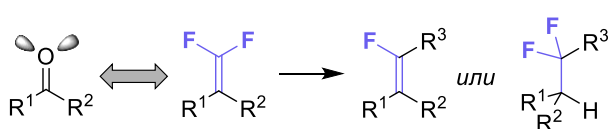


Схема 8. Сравнение реакции фосфорана **1** с бензоилхлоридом и с α -хлориминиевым катионом.

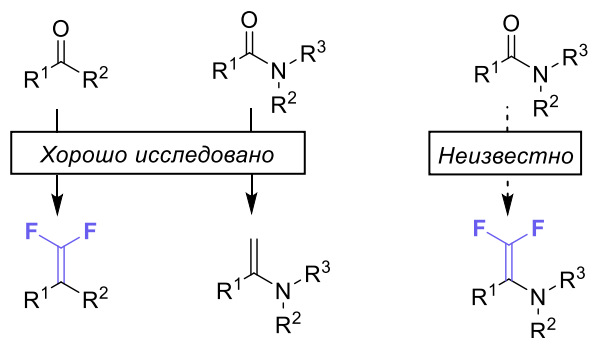
Хотелось бы сказать несколько слов об актуальности подобных процессов. Фторированная версия олефинирования карбонильных соединений по Виттигу была открыта в группе Факуа почти шестьдесят лет назад, всего спустя десять лет после реакции Виттига. Дифторалкены крайне ценны для медицинской химии как сами по себе, поскольку *гем*-дифторалкеновый фрагмент изостеричен и изополярен карбонильной группе (схема 9А), так и активно используются в качестве “строительных блоков” для синтеза широкого спектра фторорганических соединений посредством реакций присоединения по двойной связи и замещения фтора. За много лет *гем*-дифторолефинирование альдегидов и кетонов с участием фторированных соединений фосфора и других реагентов было очень хорошо исследовано (схема 9Б). В то же время, метиленирование амидов также известно, к примеру, с использованием реагента Теббе. Однако ни один из существующих подходов к дифторолефинированию не применим к амидам. Несмотря на это, дифторированные енамины, которые являются продуктами этого гипотетического превращения, спорадически описаны. Эти структуры были получены из трифторметилованных соединений путем элиминирования фторида (схема 9В) и нашли применение в синтезах β -дифтораминокислот, пептидов, а также соединения, меченного ^{18}F .

Открытая нами случайно реакция открывает путь к дифторенаминам с использованием амидов в качестве исходных соединений (так как амиды являются предшественниками α -хлориминиевых катионов), поэтому она представляла интерес для дальнейшего изучения.

А. *гем*-Дифторалкены: биоизостеры карбонильных соединений и "строительные блоки"



Б. Олефинирование карбонильных соединений



В. Известные подходы к *гем*-дифторалкенам

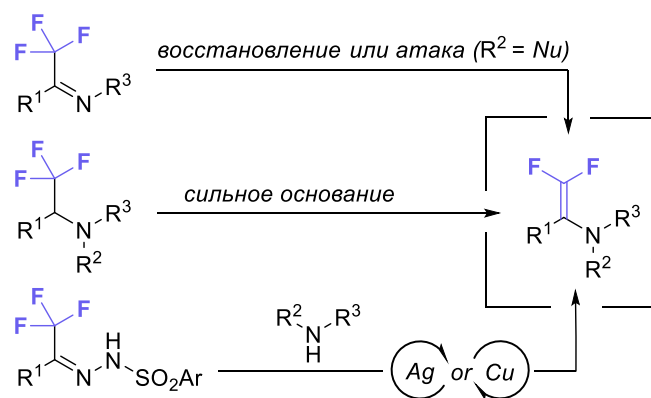


Схема 9. Свойства дифторалкенов и описанные подходы к дифторенаминам.

Результатом оптимизации стали условия, которые позволили нам провести дифторолефинирование *N*-бензоилморфолина **11a** с выходом 89%. Сначала амид вовлекали в реакцию с оксалилхлоридом в дихлорметане с образованием α -хлориминиевого катиона **8a**. Для удаления избытка оксалилхлорида растворитель упаривали в вакууме, а затем остаток растворяли в ацетонитриле. Далее к соединению **8a** последовательно добавляли (бромодифторометил)триметилсилан (коммерчески доступный источник дифторкарбена), трифенилфосфин и гексаметилфосфортриамид (ГМФТА) – данная комбинация реагентов приводит к образованию илида **1** в реакционной среде. Стоит отметить, что реакция проходит достаточно быстро: стадия олефинирования завершалась в течение всего лишь одного часа при пониженных температурах (процесс проводили при -35 °C). Мы также установили, что одним из ключевых факторов успешного выделения енамина **10a** является основная водная обработка реакционной смеси с добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (ДИПЭА) при -30 °C. Без добавления основания выход снижался: вероятно, кислая водная среда, образующаяся при стандартной водной обработке, губительна для продукта **10a**.

В оптимальных условиях ряд морфолинамидов **11** вовлекли в реакции дифторолефинирования (схема 10). *гем*-Дифторенамины **10a-k** практически полностью разлагались во время наших попыток выделить их с помощью хроматографии на силикагеле или оксиде алюминия, однако вакуумная перегонка с использованием насадки Хикмана (воротника) позволила получить чистые соединения с минимальными потерями выходов. Реакции обычно проводили на загрузку 2 ммоль, также была продемонстрирована возможность синтеза на мультиграммовую загрузку (15 ммоль) с получением 2,5 г продукта **10a**. Мы установили, что данные *гем*-дифторенамины достаточно стабильны в виде растворов в петролейном эфире в плотно закрытых виалах в холодильнике (4 °C): после двух месяцев хранения раствор **10a** несколько помутнел, однако анализ этого раствора методом ^{19}F ЯМР показал, что концентрация енамина снизилась лишь на 5%.

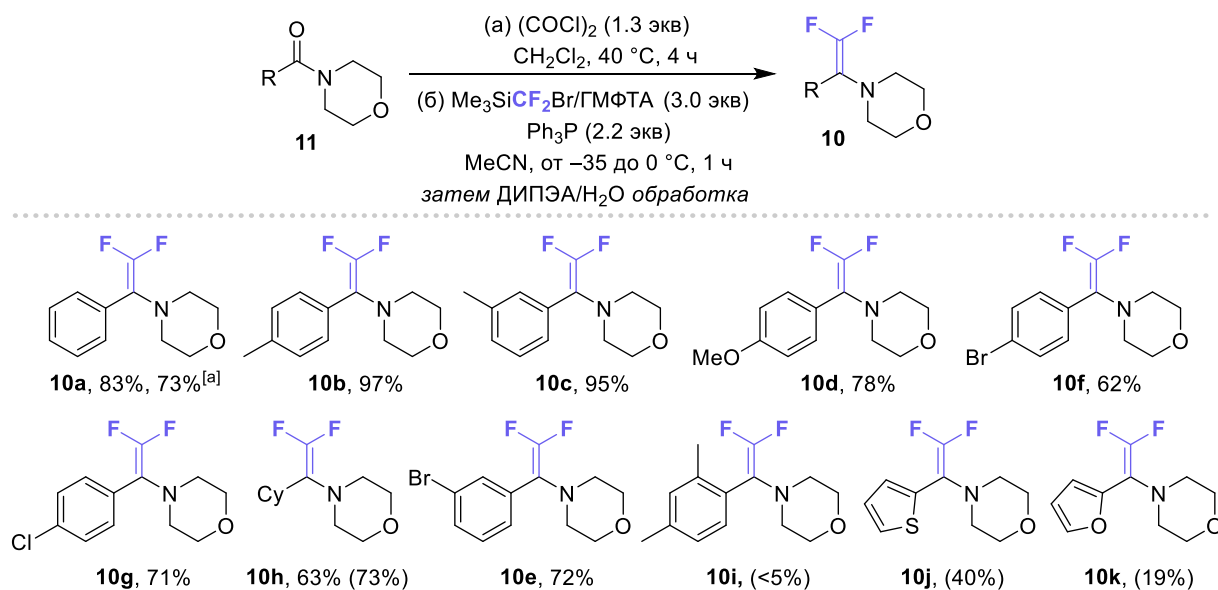


Схема 10. Дифторолефинирование амидов морфолина. Выходы в скобках определены с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта. ^aЗагрузка 15 ммоль.

Эффективность реакции была нами продемонстрирована на серии замещенных морфолинбензамидов. Циклогексилзамещенный енамин **10h** также образовывался с хорошим выходом, однако выделение его в чистом виде представляло сложную задачу, так как он склонен к очень быстрому гидролизу при контакте с воздухом. Ортозамещенный морфолинбензамид **11i** почти не давал продукта, возможно, из-за стерических эффектов. Тиенил- и фурилзамещенные енамины **10j** и **10k** образовывались с выходами 40% и 19% соответственно, согласно данным ^{19}F ЯМР, однако попытки их выделить вакуумной перегонкой не увенчались успехом: они мгновенно разлагались даже при незначительном нагревании (около 70 °C). Трудности синтеза и выделения **10j,k** скорее всего связаны с их нестабильностью, можно провести параллель с фурилзамещенным *гем*-дифторстиролом. К сожалению, наши попытки провести реакции с бензамидами пирролидина и карбазола не увенчались успехом: перед обработкой в реакционных смесях были обнаружены лишь следы продуктов.

Реакции с участием амидов **11l-z** (полученных из диариламинов), позволили получить соответствующие *гем*-дифторенамины **10l-z**, как правило, с хорошими выходами, сразу после небольшого изменения условий образования α -хлориминиевых катионов **8l-z** (схема 11).

Взаимодействие этих амидов с оксалилхлоридом требует повышения температуры (до температуры кипения оксалилхлорида, точную температуру поддерживали с помощью нагревательной плитки с подключаемой внешней термопарой, опущенной в масляную баню) и более продолжительного времени реакции, последующая же стадия олефинирования протекает в условиях, аналогичных реакциям морфолинамидов.

Большинство таких продуктов можно выделить с помощью стандартной хроматографии на силикагеле, хотя некоторые продукты (**10n-p**) потребовали добавления в элюент триэтиламина. Продукт **10p** был выделен с пониженным выходом, так как после хроматографии для получения свободного от продуктов гидролиза соединения, потребовалась перекристаллизация из небольшого количества петролейного эфира. В целом, дифторенамины, являющиеся производными амидов

третичных алифатических кислот, были получены с более высокими выходами по сравнению с енаминами из амидов ароматических кислот. К сожалению, амиды первичных и вторичных алифатических кислот не дали продуктов, как и амиды алкилариламинов, причины неудачи нам не удалось установить.

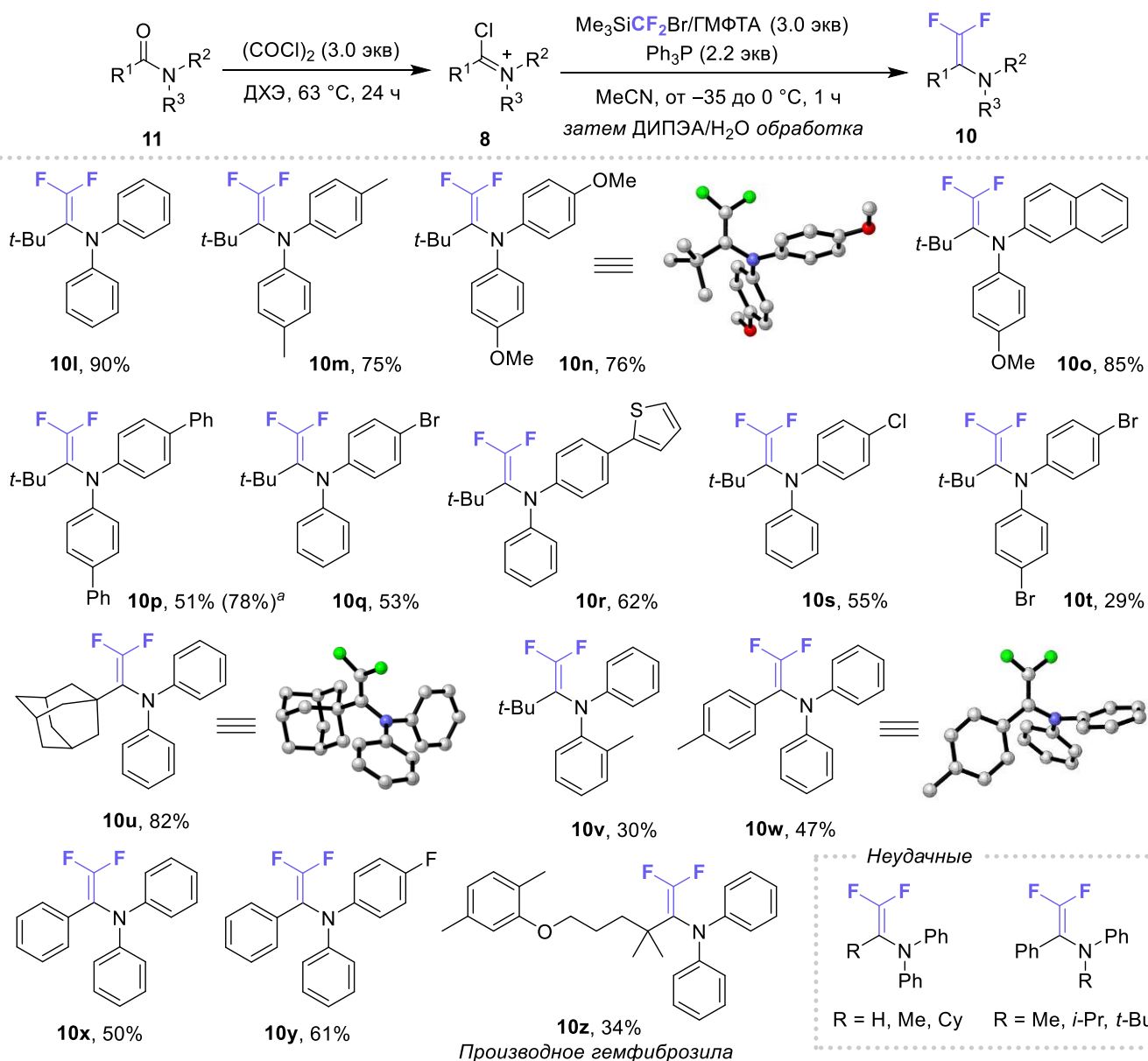


Схема 11. Дифторолефинирование амидов диариламинов. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта.

Предполагаемый механизм процесса показан на схеме 12. Активация (бромодиформетил)триметилсилана при помощи ГМФТА приводит к образованию дифторкарбена и бромида с последующим равновесным взаимодействием дифторкарбена либо с галогенидом (хлоридом или бромидом), либо с трифенилфосфином (что приводит к илиду **1**). α -Хлориминиевый катион **8** подвергается нуклеофильной атаке иллада, которая приводит к фосфониевому дикатиону **12** (путь I). Данное промежуточное соединение, к сожалению, не удалось обнаружить в реакционной среде, так как оно быстро претерпевает дальнейшие трансформации при низких температурах. Мы предполагаем, что галогенид нуклеофильно атакует атом фосфора в дикатионе **12**, что приводит к

одновременному разрыву связи C–P с образованием енамина **10** и галогенированных фосфониевых катионов **P1**. С другой стороны, галодифторметильный карбанион может также атаковать атом фосфора в соединении **12** с образованием пентакоординированных фосфоранов. Мы также допускаем возможность того, что катион **8** может быть атакован галодифторметильным карбанионом с последующей атакой трифенилфосфина по атому галогена (путь II). Избыток дифторкарбена далее может внедряться по связи фосфор-галоген в галогенированных фосфониевых катионах **P1**, что приводит к образованию описанных ранее в литературе фторированных фосфониевых солей **P2**, которые были обнаружены в реакционных смесях в качестве побочных продуктов, косвенно подтверждая предложенные нами пути протекания реакции.

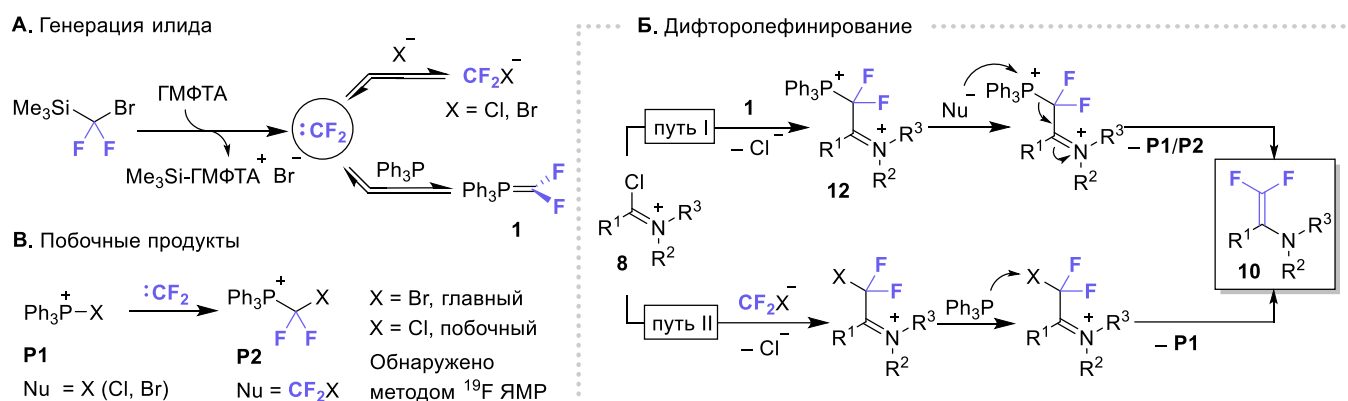


Схема 12. Предполагаемый механизм процесса.

Чтобы продемонстрировать синтетический потенциал *гем*-дифторенаминов **10** в качестве “строительных блоков” для получения фторалкилированных аминов, нами было проведено несколько трансформаций. Так, при взаимодействии енаминов с галогенирующими агентами (для фторирования был использован Selectfluor, для хлорирования и бромирования – *N*-хлор- и *N*-бромсукцинимид) с последующей обработкой триметилсилилцианидом образуются соответствующие амины **13-15**, несущие бромдифторметильную, хлордифторметильную и трифторметильную группы (схема 13).

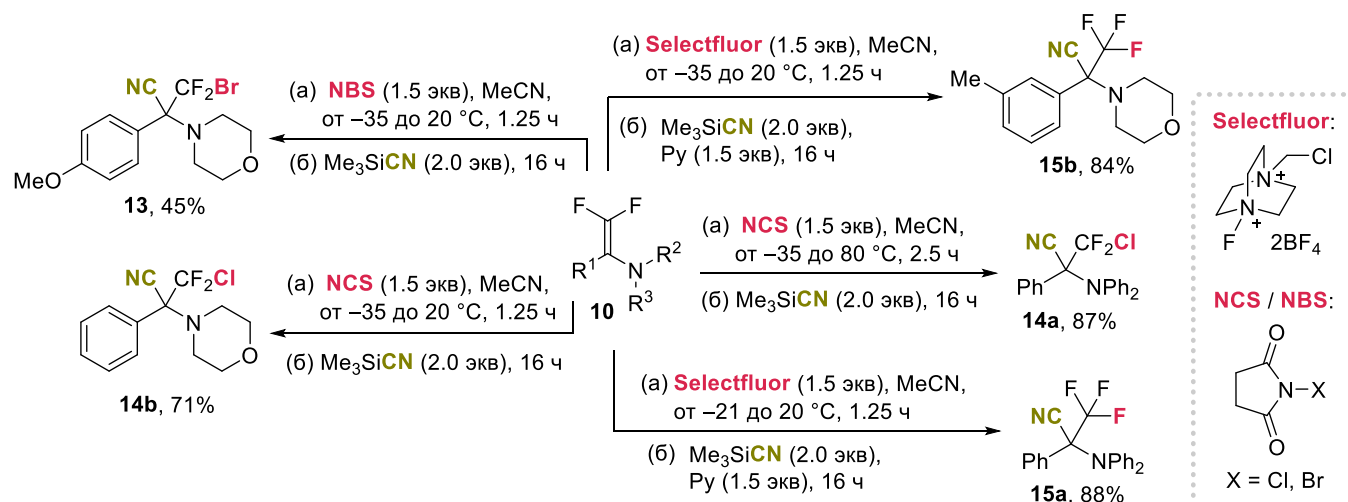


Схема 13. Трансформации дифторенаминов, приводящие к аминам, несущим галодифторметильную группу.

Как и ожидалось, дифторенамины, являющиеся производными морфолинамидов оказались существенно более реакционноспособными (можно сравнить условия взаимодействия двух разных енаминов с NCS, с образованием продуктов **14a** и **14b**).

С целью получить амины, несущие дифторметильную группу, мы исследовали протонирование морфолинзамещенных *гем*-дифторенаминов (схема 14A). TfOH исключительно протонировала атом азота енамина **10a**, что приводило к образованию катиона **16a**. К сожалению, даже спустя 24 ч конверсия **16a** в целевой иминиевый катион **17a** была крайне мала (около 8% согласно данным ^{19}F ЯМР), хотя концентрация **16a** снизилась на 29%. При обработке свежеприготовленного раствора **16a** реактивом Гриньяра исходный енамин **10a** был выделен обратно с выходом 93%.

Напротив, обработка дифторенаминов трифторуксусной кислотой в ацетонитриле приводила исключительно к иминиевым катионам **17**. Данные иминиевые катионы далее были с успехом вовлечены в реакции с рядом нуклеофильных агентов: реактивом Рупперта-Пракаша, реактивом Гриньяра, (бромодифторметил)триметилсиланом и триметилсилилцианидом с получением разнообразных дифторметилированных аминов **18** (схема 14Б). К сожалению, попытки вовлечь в аналогичный процесс дифторенамины, являющиеся производными диариламинов (**10l-4z**), не привели к успеху.

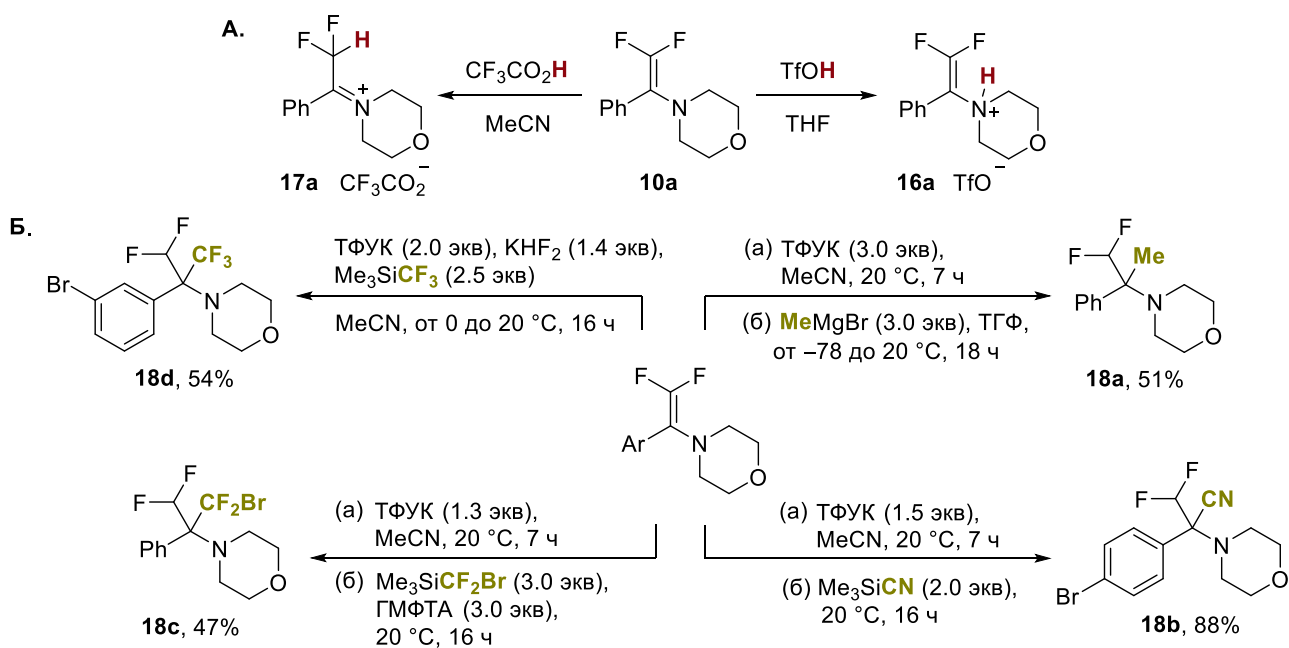


Схема 14. Трансформации дифторенаминов, приводящие к аминам, несущим дифторметильную группу.

Подводя итог, в данной главе нами был предложен метод дифторолефинирования амидов с использованием коммерчески доступных реагентов. Ключевой стадией процесса является взаимодействие α -хлориминиевых катионов с получаемым в реакционной среде из дифторкарбена и трифенилфосфина фторированным фосфораном, приводящее к *гем*-дифторенаминам. Синтетический потенциал использования полученных соединений в качестве “строительных блоков” был нами продемонстрирован на примерах получения фторалкилированных аминов.

3. Тиоцианирование дифторированных фосфониевых солей

В стремлении расширить область синтетического применения фосфониевых солей, мы продолжили исследования фотореакций с их участием. Ранее нашей научной группой был предложен метод получения α -галодифторметилированных спиртов путем замены фосфониевого фрагмента на атом галогена. В качестве дальнейшего развития подобных трансформаций фосфониевых солей распространение метода на тиоцианат, который является “псевдогалогенидом”, представлялось перспективным: подходы к соединениям, несущим группу CF_2SCN в литературе описаны крайне скудно. Все они основаны на замещении атома галогена в бензильном положении, а из-за амбидентной природы тиоцианата существуют проблемы с селективностью (с получением смеси тиоцианата и изотиоцианата). В то же время, органические тиоцианаты находят широкое применение как сами по себе, так и в виде “строительных блоков” для получения других ценных серосодержащих соединений, и развитие методик синтеза структур, сочетающих в себе два перспективных фрагмента (SCN и CF_2) представляется в этом свете особенно привлекательным.

В качестве модельного субстрата для исследования реакций, приводящих к дифторированным тиоцианатам, нами был выбран нитрон **19a**. Метилирование нитрона приводило к иминиевому катиону, который, в результате последующей реакции с (трифенилфосфонио)дифторацетатом PDFA ($\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{CO}_2$), образовывал фосфониевую соль **20a**. Похожие процессы с участием PDFA были описаны в предыдущих работах нашей лаборатории. Данную стадию проводили в ацетонитриле при нагревании до $52\text{ }^\circ\text{C}$ (при данной температуре реакция шла с оптимальной скоростью, практически без побочных продуктов, контроль температуры осуществлялся с помощью водяной бани и нагревательной плитки, оснащенной внешней погружной термопарой). Соль **20a** образовывалась практически количественно, реакционная смесь была охарактеризована методами ^1H , ^{19}F , ^{31}P ЯМР-спектроскопии. Полученный раствор **20a** далее использовали в реакции тиоцианирования при облучении видимым светом. В качестве источника тиоцианат-аниона использовали тиоцианат аммония, а в качестве источника света – синие светодиоды (450 нм). Для успешного протекания реакции необходимо добавление стехиометрического количества тиоцианата меди и 0,25 мол % $\text{Ir}(\text{ppy})_3$. Хотя нами был достигнут 70% выход соединения **21a**, реакционная смесь содержала небольшие количества трифенилфосфинсульфида (Ph_3PS), что усложнило очистку целевого продукта. В итоге, проведение реакции на загрузку 2 ммоль нитрона **19a** позволило получить чистый продукт **21a** с помощью последовательности колоночной хроматографии и вакуумной перегонки вещества в воротнике (насадке Хикмана), однако лишь с выходом 56%.

В оптимизированных условиях мы продемонстрировали эффективность процесса: ряд ароматических нитронов трансформировали в *N*-метоксиамины **21**, несущие группу CF_2SCN (схема 15). Целевые соединения, как правило, были получены с умеренным выходом, при этом основные потери приходятся на стадию тиоцианирования. Только в случае продукта **21f** низкий конечный выход частично связан со сниженным выходом соответствующей фосфониевой соли **20f**. К сожалению, нам не удалось получить фосфониевые соли из алкилнитронов из-за их практически полной енолизации.

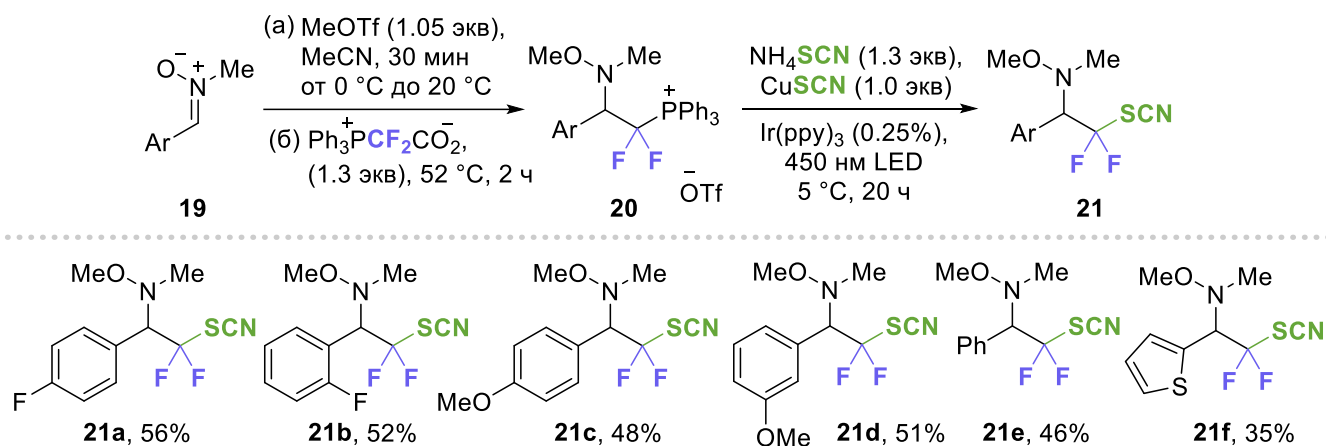


Схема 15. Получение *N*-метоксиаминов **21**, несущих группу CF_2SCN

Мы также исследовали возможность вовлечь в процесс другие дифторированные фосфониевые соли (схема 16). Фосфониевая соль **22**, полученная из *N*-метилимина бензальдегида, давала крайне низкий выход целевого продукта в стандартных условиях. После серии экспериментов нам удалось получить соединение **23** с выходом 38%, проведя реакцию в модифицированных условиях: с уменьшенным количеством соли меди и при облучении фиолетовым светодиодом. К сожалению, все наши попытки вовлечь в реакцию фосфониевую соль **24**, полученную из альдегида, не увенчались успехом. Несмотря на наблюдаемую по ^{19}F ЯМР конверсию соли **24**, нами были обнаружены лишь следы целевого продукта. Предположительно, для успешной реакции важно наличие атома азота в молекуле субстрата, который способен координировать частицу меди в ходе процесса.

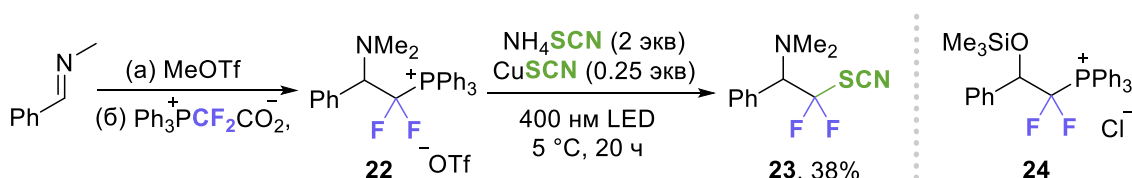


Схема 16. Реакции фосфониевых солей **22** и **24**

Предполагаемый нами механизм замещения фосфониевого фрагмента тиоцианатом показан на схеме 17. В присутствии тиоцианата генерируется ат-комплекс меди (II), который образует ионную пару с фосфониевой солью **20**. Затем при облучении электрон переносится от отрицательно заряженного ат-комплекса к положительно заряженному фосфониевому катиону, что приводит к разрыву связи C–P и образованию дифторированного радикала и частицы меди (II). На заключительном этапе тиоцианогруппа переносится на дифторированный радикал с образованием продукта **21**, регенерируя тем самым медь (I).

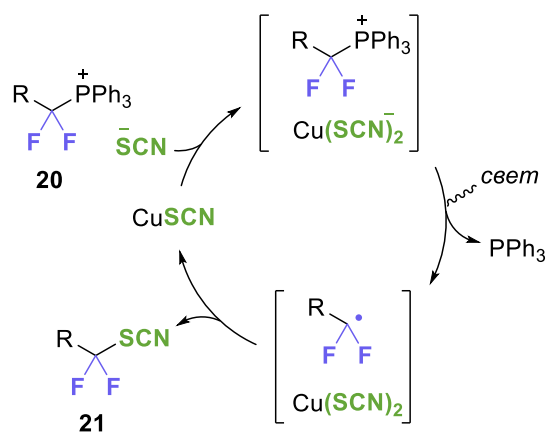


Схема 17. Предполагаемый механизм процесса замещения трифенилфосфония тиоцианатом.

Для демонстрации синтетического потенциала соединений **21** их вовлекли в трансформации с участием тиоцианогруппы (схема 18). Взаимодействие тиоцианата **21a** с азидом натрия и хлоридом цинка привело к тетразолу **25**. Реакция тиоцианата **21c** с фенилмагнийхлоридом позволила получить продукт **26**, являющийся результатом нуклеофильного замещения цианогруппы. Строение продукта **26** было подтверждено рентгеноструктурным анализом.

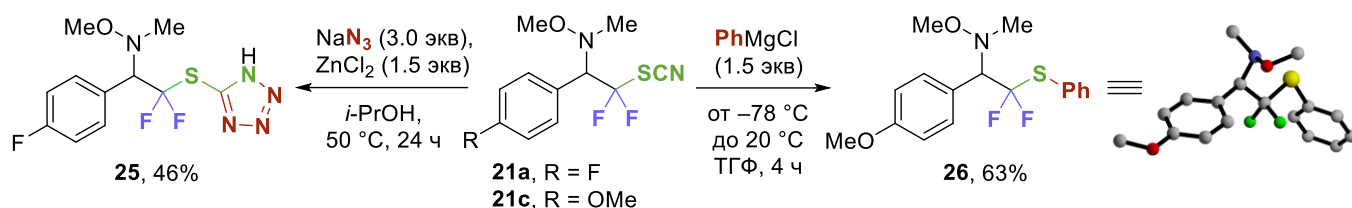


Схема 18. Трансформации соединений **21** с участием тиоцианогруппы

Подводя итог, в данной главе нами был получен ряд *N*-метоксиаминов, несущих фрагмент CF_2SCN , с использованием нитронов в качестве исходных веществ. Промежуточными соединениями выступали *гем*-дифторированные фосфониевые соли, их облучение светом видимого спектра в присутствии тиоцианатов меди и аммония, а также иридиевого фотокатализатора приводило к целевым соединениям.

4. Взаимодействие дифторометилентрифенилфосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами

В литературе описано множество примеров взаимодействий фосфорана **1** с разнообразными электрофилами: карбонильными соединениями, акцепторами Михаэля, акцепторными азометинами и др. Процессы, описанные в предыдущих трех главах данного автореферата, также дополняют перечень объектов нуклеофильной атаки дифторированного фосфорана. В свете того, что все перечисленные электрофилы являются исключительно карбоцентрированными, вопрос о возможности взаимодействия фосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами ранее оставался открытым (схема 19). Разработка методов получения соответствующих фторированных фосфониевых солей, исследование их свойств и реакционной способности представляли собой актуальные задачи.

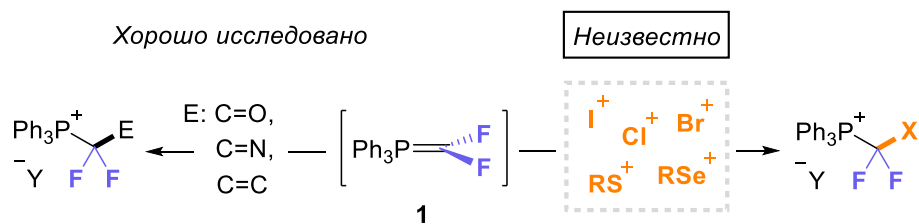


Схема 19. Взаимодействие дифторированного фосфорана **1** с карбо- и гетероатом-центрированными электрофилами

В первую очередь мы решили исследовать возможность взаимодействия фосфорана **1** с распространенными галогенирующими агентами: *N*-хлорсукцинимидом, молекулярными бромом и йодом (схема 20). В качестве источника фосфорана нами был выбран самый доступный – (трифенилфосфоний)дифтороацетат PDFA **27**, который позволяет генерировать ирид посредством декарбоксации при небольшом нагревании. Реакции проводили в ацетонитриле при небольшом нагревании в течение 1-2 часов и при небольшом избытке PDFA по сравнению с электрофильным реагентом, до тех пор, пока газообразование не прекращалось. Целевые фосфониевые соли **28**, выступающие продуктами реакций, выпадали в осадок и были выделены путем декантации растворителя и далее очищены перекристаллизацией. Большое значение в вопросе растворимости соли играет анион: соль **28c** была получена с наилучшим выходом, вероятно, в том числе из-за того, что имеет наименьшую растворимость в ацетонитриле. Продукт реакции с *N*-хлорсукцинимидом, напротив, имел хорошую растворимость; решением проблемы оказалась замена аниона путем добавления в реакционную смесь метилиодида с получением соли **28a**.

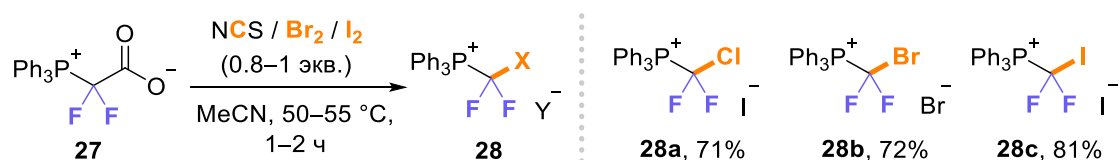


Схема 20. Получение галодифторметилированных фосфониевых солей **28a-c**.

Далее объектом нашего исследования стало взаимодействие фосфорана **1** с сульфенил- и селенилхлоридом (схема 21). Полученные в результате соли **28d-f** также были успешно выделены после добавления к смеси метилиодида для замены аниона (в случае **28f**), либо с исходным противоионом (как в случае **28d**, хлоридом). Примечательно, что в качестве электрофила можно использовать также комбинацию метилиодида и дифенилдисульфида: предположительно, образующийся метилированный дисульфид является сильной сульфенилирующей частицей в данном процессе.

Продукты данных превращений **28** представляют собой крайне чувствительные для атмосферной влаги соединения, в чистом виде (после 1-2 перекристаллизаций) их цвет варьируется от почти бесцветного до бледно-оранжевого. Их синтезы, как и последующие перекристаллизации, проводили в сосудах шленка, с использованием сильного тока аргона, чтобы минимизировать процесс гидролиза.

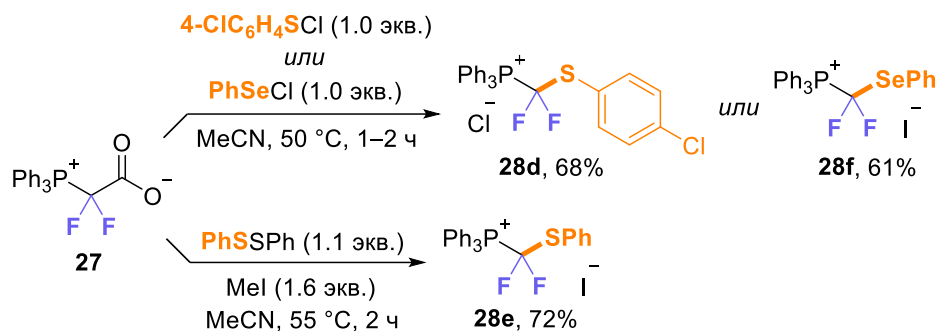


Схема 21. Получение фосфониевых солей **28d-f**.

Структуры полученных нами солей **28a**, **28c**, **28d**, **28f** были подтверждены методом РСА (рис. 3). Для получения кристаллов соответствующего качества хлоридный анион соли **3d** был заменен на йодид описанным выше методом.

Было установлено, что фосфониевые катионы имеют схожие структурные параметры: к примеру, связь С–Р практически не зависит от природы гетероатома (от 1.870(7) Å для **28c** до 1.901(3) Å для **28a**). Наиболее примечательным свойством является взаимодействие катиона и аниона в соли **28c** через контакт I···I. Наблюдаемое расстояние I···I равно 3.2674(9) Å, что на 0.55 Å больше, чем связь I–I в твердом молекулярном йоде (2.7179(2) Å). Угол С–I···I равен 172.06(18)°, что близко к линейному, а значение угла Р–С–I равно 115(1)°. Данные контакты могут быть классифицированы как настоящая галогеновая связь. По нашему предположению, наличие галогеновой связи в данном соединении оказывает существенное влияние на его реакционную способность – данная особенность будет обсуждаться в следующей главе.

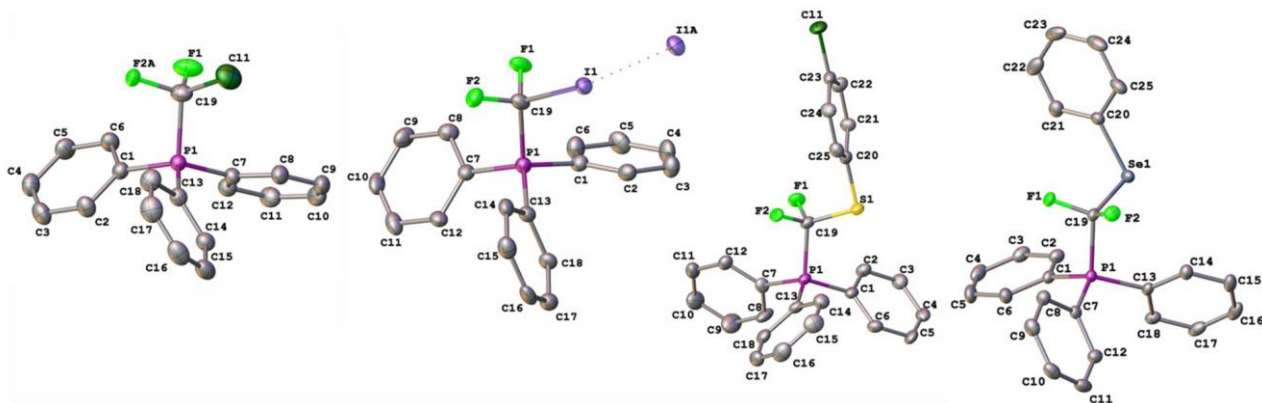


Рис. 3. Структуры фосфониевых солей **28a**, **28c**, **28d**, **28f** (слева направо), установленные методом РСА. Атомы представлены в виде эллипсоидов (50% вероятность), атомы водорода опущены.

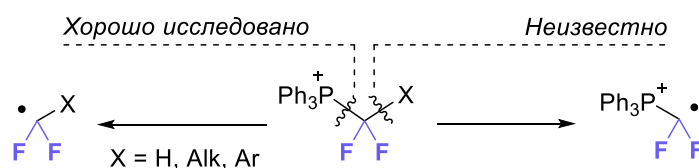
Соль **28b** была описана в 2000 году, получена в результате взаимодействия трифенилфосфина и CF_2Br_2 , и, несмотря на неполную характеристику, ее структура была также подтверждена методом РСА.

Подводя итог, в данной главе нами был получен ряд фосфониевых солей, являющихся продуктами взаимодействия дифторметилентрифенилфосфорана и гетероатом-центрированных электрофилов. Структура этих соединений была подтверждена методом РСА. Реакционная способность одной из солей стала предметом исследования в следующей главе данной диссертации.

5. Иододифторметилирование алкенов в видимом свете при помощи дифторметилфосфониевого катион-радикала

В литературе описано множество примеров процессов, в которых фторированные фосфониевые соли выступают источниками фторированных радикалов в реакциях, облучаемых светом видимого или ультрафиолетового спектра. Мы предполагали, что фосфониевые соли **28**, описанные в предыдущей главе (полученные в результате взаимодействия дифторметилентрифенилфосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами) также могут являться источниками дифторированных радикалов в условиях, приводящих к их одноэлектронному восстановлению. Наиболее перспективной для дальнейших исследований представлялась соль **28c** ($[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}]\text{I}$). В отличие от стандартных для фосфониевых солей фотореакций, сопровождающихся разрывом связи C–P, нами в дальнейшем было установлено, что одноэлектронное восстановление катиона $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}$ приводило к образованию в реакционной среде дифторированного фосфониевого катион-радикала **29** (схема 22А). Взаимодействие этого катион-радикала с терминальными неактивированными алкенами **30**, приводящее к продуктам иододифторметилирования **31** (после стандартного гидролиза связи C–P), стало объектом нашего исследования (схема 22Б).

А. Радикальные реакции фторированных фосфониевых солей



Б. Данная работа

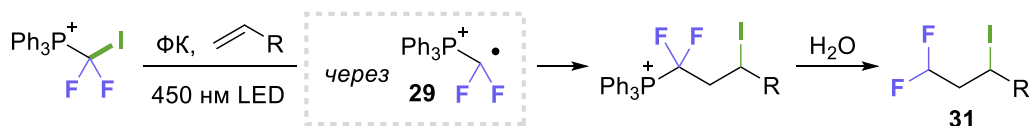


Схема 22. Сравнение стандартной реакционной способности фторированных фосфониевых солей в радикальных процессах и данной работы.

Хотя с синтетической точки зрения частица **29** является в первую очередь эквивалентом CF_2H группы, несомненно, что свойства, реакционная способность, а также условия генерации (из-за разницы стерических и электронных эффектов) этого катион-радикала отличаются от дифторметильного радикала. Стоит дополнительно отметить: несмотря на то, что фосфониевые катион-радикалы спорадически описаны в литературе, ранее они не находили синтетического приложения.

Нами было показано, что для достижения наилучших результатов требуется модификация реагента: соль **28c** ($[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}]\text{I}$) обрабатывали избытком метилтрифлата для замены аниона с получением соли **32**, которая представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, чувствительное к атмосферной влаге, однако стабильное в атмосфере аргона. Реакцию проводили в хлористом метиле, используя для облучения реакционного сосуда диодную ленту с длиной волны 450 нм и суммарной мощностью около 12 Вт, поддерживая комнатную температуру с помощью водяного термостатирования. В ходе оптимизации, наилучший результат показал органический

фотокатализатор *peri*-ксантеноксантен PXX, выход продукта **33a** реакции с 4-фенил-1-бутеном составил 75%. Эффективность катализатора можно связать с возможным стэкинговым взаимодействием ароматической электронодонорной системы и положительно заряженных фенильных колец трифенилфосфониевого фрагмента соли **32**. К сожалению, наши попытки выделить продукт **33a** в индивидуальном состоянии не увенчались успехом: при упаривании раствора данной соли было получено вязкое вещество, которое не удалось закристаллизовать, несмотря на варьирование анионов и растворителей, однако сигналы в спектрах ^{19}F и ^{31}P ЯМР реакционной смеси согласуются с предполагаемой структурой **33a**; также она была дополнительно подтверждена с помощью HRMS. В других работах нами было показано, что гидролиз связи C–P в подобных соединениях может быть проведен в мягких условиях при нагревании в системе ацетонитрил/вода в присутствии коллидина. В результате, конечный продукт превращения **31a** был нами выделен с выходом 71%.

В оптимальных условиях эффективность реакции была нами продемонстрирована на серии терминальных неактивированных алкенов с получением продуктов их иододифторометилирования **31** (схема 23).

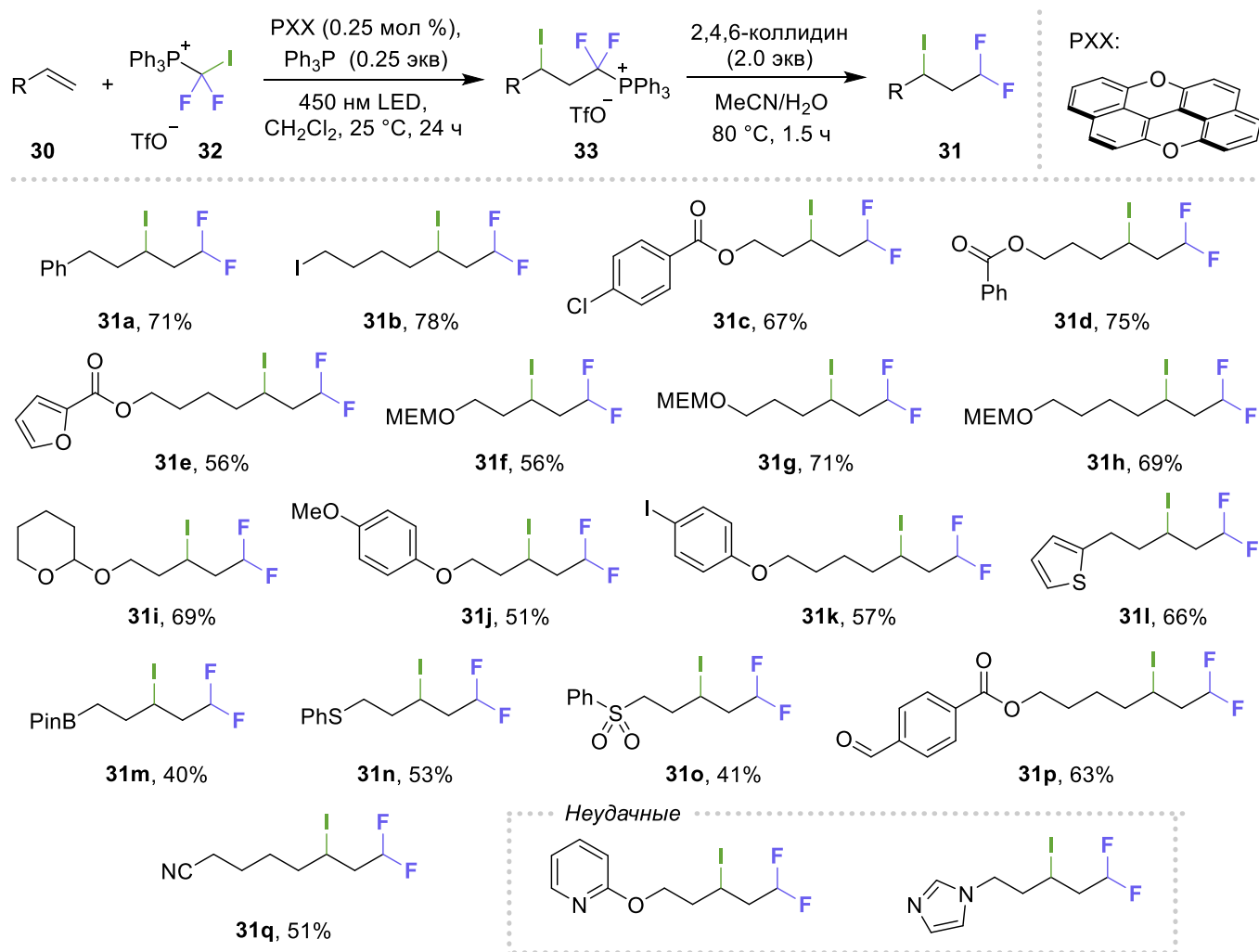


Схема 23. Иододифторометилирование неактивированных терминальных алкенов.

Процесс не затрагивает множество функциональных групп в структурах субстратов: эфиры, нитрилы, карбонильные группы, защищенные гидроксилы, алкилиодиды и др., однако несовместим с азотсодержащими гетероциклами. Метод также неприменим к интернальным алкенам:

циклогексен в стандартных условиях остался неизрасходованным. При попытке распространить процесс на стиролы, мы обнаружили сложную смесь побочных продуктов, образующуюся одновременно с целевым; мы предполагаем олигомеризацию – это существенно снижало выход целевого продукта (который составлял около 40%), а также крайне затрудняло его очистку.

Предполагаемый механизм процесса изображен на схеме 24. Возбужденный фотокатализатор восстанавливает фосфониевую соль **32**, что приводит к разрыву связи C–I с образованием радикала **29**. Восстановительный потенциал реагента **32** был измерен с помощью циклической вольтамперометрии и составил -0.76 В против НКЭ, а это значит что соль **32** может быть легко восстановлена с помощью PXX (-2.0 В против НКЭ). Также мы наблюдали сильное гашение флуоресценции PXX солью **32** (для графика Штерна – Вольмера см. текст диссертации). После одноэлектронного восстановления, связь C–I разрывалась, будучи заметно более слабой по сравнению с C–P. Атака радикала **29** по двойной связи субстрата **30** приводила к радикалу **34**; последний давал продукт **5**, реагируя с радикалом иода (или с элементарным иодом), который, в свою очередь, образовывался в результате восстановления катализатора (путь а). Альтернативный путь б предполагает цепной процесс (перенос атома иода с **32** на **34**). Квантовый выход на ранних конверсиях составил 3.1, что говорит о существенном вкладе цепного механизма. Также стоит отдельно отметить роль добавки трифенилфосфина: она может состоять в улавливании небольших количеств элементарного иода, там самым препятствуя дополнительному окрашиванию реакции (улучшая проницаемость реакционной среды для света); также фосфин может захватывать следовые количества кислорода в системе.

Радикальный характер процесса был дополнительно подтвержден экспериментом с изопропенилциклопропаном, который дал продукт раскрытия цикла **35** (схема 24). К сожалению, наши попытки подтвердить существование радикала **29** с помощью ЭПР с использованием нитронов не увенчались успехом. Когда реакция в стандартных условиях была проведена в присутствии ингибитора радикальных процессов TEMPO, вместо продукта **33a** мы наблюдали неизвестное соединение: спектры ^{19}F и ^{31}P ЯМР реакционной смеси соответствуют картине, которую можно ожидать от вещества **A**.

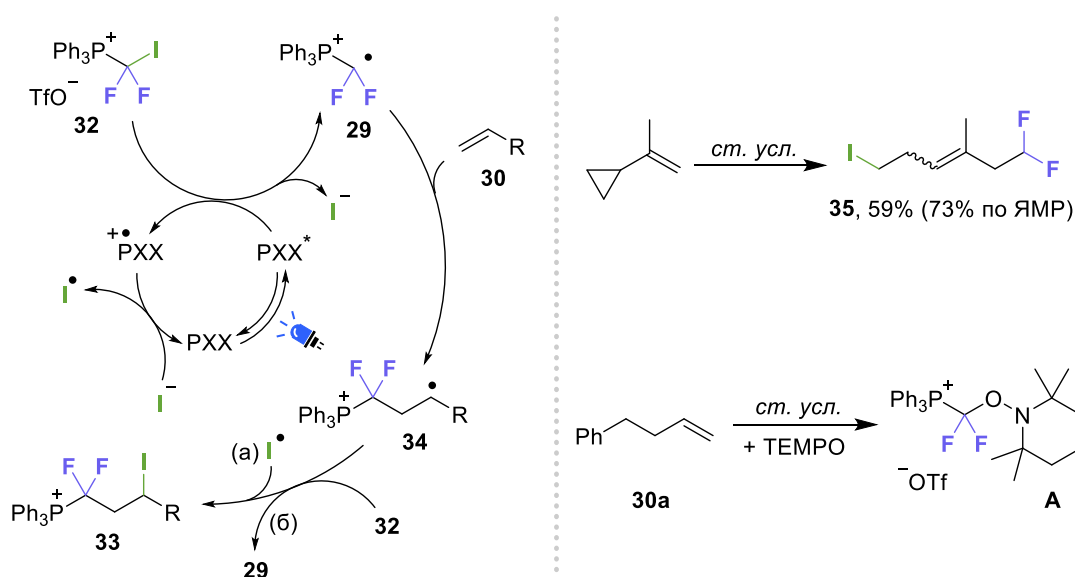


Схема 24. Предполагаемый механизм процесса и механистические эксперименты

Также, в дополнение к протодефосфорелированию, мы показали, что фосфониевый фрагмент в продуктах **33** может быть заменен на атом иода по ранее разработанной в нашей лаборатории методике (добавление к фосфониевой соли избытка метилиодида и каталитического количества CuI с последующим облучением реакционной смеси синим светом) с образованием продукта **36** (схема 25).

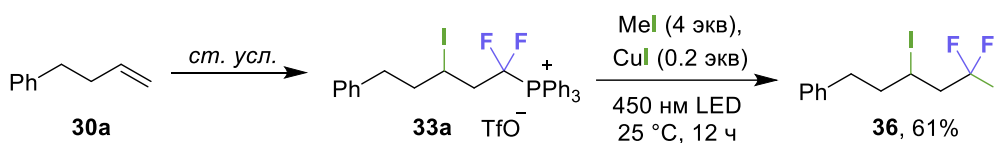


Схема 25. Трансформация продукта **33a**: замена трифенилфосфония на атом иода.

В итоге, в данной главе нами был предложен метод радикального иододифторметилирования терминальных неактивированных алкенов. Ключевой реагирующей частицей в данном процессе является дифторированный фосфониевый катион-радикал. Метод не предполагает использования соединений металлов, а фосфониевый реагент является хорошей альтернативой фреонам, пагубно влияющих на окружающую среду.

ВЫВОДЫ

- 1) Разработан метод синтеза азинов, содержащих дифторметиленовый фрагмент, из соответствующих *N*-оксидов через промежуточное образование дифторированных фосфониевых солей.
- 2) Разработан метод получения *gem*-дифторенаминов из *N,N*-дизамещенных амидов на основе реакции дифторметилентрифенилфосфорана ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$) с α -хлороиминиевыми катионами.
- 3) Предложен способ получения соединений, содержащих тиоцианодифторметильную группу (CF_2SCN) по реакции фотоиндуцируемого обмена трифенилфосфониевого фрагмента на тиоцианат.
- 4) Изучено взаимодействие дифторметилентрифенилфосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами, также были исследованы свойства и структурные особенности полученных в результате фосфониевых солей.
- 5) Показано, что иододифторметил-замещенная фосфониевая соль в фотокаталитических условиях может генерировать дифторметил(трифенилфосфоний) катион радикал. На основании этого разработан метод функционализации алкенов, в результате которого к разным атомам $\text{C}=\text{C}$ связи присоединяются дифторметильная группа и атом иода.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Interaction of difluoromethylene phosphobetaine with heteroatom-centered electrophiles / A. L. Trifonov, L. I. Panferova, V. V. Levin, A.D. Volodin, A.A. Korlyukov, A. D. Dilman // Journal of Fluorine Chemistry. – 2019. – Т. 220. – С. 78-82.
2. Visible-Light-Promoted Iododifluoromethylation of Alkenes via (Phosphonio)difluoromethyl Radical Cation / A. L. Trifonov, L. I. Panferova, V. V. Levin, V.A. Kokorekin, A. D. Dilman // Organic Letters. – 2020. – Т. 22. – № 6. – С. 2409-2413.

3. Trifonov, A. L. Synthesis of Difluoroalkylated Heteroarenes via Difluorocarbene / A. L. Trifonov, A. D. Dilman // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23. – № 17. – С. 6977-6981.
4. Lozhkin, G. A. Visible light-induced thiocyanation of gem-difluorinated phosphonium salts / G. A. Lozhkin, A. L. Trifonov, A. D. Dilman // *Mendeleev Communications*. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 491-493.
5. Trifonov, A. L. gem-Difluoroolefination of Amides / A. L. Trifonov, A. D. Dilman // *Chemistry – A European Journal*. – 2023. – Т. 29. – № 70. – С. e202303144.
6. Synthesis of gem-difluorinated phosphonium salts and their visible light-mediated transformations / A. L. Trifonov, L. I. Panferova, V. V. Levin, A. D. Dilman // Сборник тезисов конференции "ChemTrends-2018", Москва – 2018. – С. 102.
7. Generation of radicals from gem-difluorophosphonium salts and their use in organic synthesis / L. I. Panferova, V. V. Levin, A. L. Trifonov, A. D. Dilman // Сборник тезисов конференции "Advances in synthesis and complexing", Москва – 2019. – С. 216.
8. Трифонов, А.Л. Реакции дифторметилирования с использованием фосфоросодержащих реагентов / Трифонов А.Л., Дильман А.Д. // Сборник тезисов конференции "Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты", Москва – 2021. – С. 61.
9. Трифонов, А.Л. Новые методы получения gem-дифторированных соединений с использованием фосфоросодержащих реагентов / Трифонов А.Л., Дильман А.Д. // Сборник тезисов конференции "XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков", Нижний Новгород – 2023. – С. 138.
10. Ложкин, Г.А. Тиоцианирование фторированных фосфониевых солей / Ложкин Г.А., Трифонов А.Л., Дильман А.Д. // Сборник тезисов конференции "X Молодежная конференция ИОХ РАН", Москва – 2023. – С. 186.
11. Трифонов, А.Л. gem-Дифторолефинирование амидов / Трифонов А.Л., Дильман А.Д. // Сборник тезисов конференции "Фторидные материалы и технологии", Москва – 2024. – С. 190.