

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**

Специальность 1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

чл.-корр. РАН, д.х.н.

Дильман Александр Давидович

Москва – 2024

Оглавление

Список использованных сокращений и условных обозначений.....	4
1. Введение	7
2. Литературный обзор. α-Фторированные фосфониевые соли как реагенты и промежуточные соединения в синтезах фторированных соединений: выходя за рамки реакции Виттига	12
2.1 Введение.....	12
2.2 Ионные процессы с участием ФФС	15
2.3 Радикальные процессы с участием ФФС	39
2.4 Заключение	63
3. Обсуждение результатов.....	64
3.1. Вступление.....	64
3.2. Синтез дифторалкилированных гетероциклов при помощи дифторкарбена	65
3.3. гем-Дифторолефинирование амидов	73
3.4. Тиоцианирование дифторированных фосфониевых солей	83
3.5. Взаимодействие дифторометилентрифенилфосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами	89
3.6. Иододифторметилирование алкенов в видимом свете при помощи дифторометилфосфониевого катион-радикала.....	93
4. Экспериментальная часть.....	100
4.1. Общие методы	100
4.2. Экспериментальная часть к главе 3.2	102
4.2. Экспериментальная часть к главе 3.3	117
4.4. Экспериментальная часть к главе 3.4	143
4.5. Экспериментальная часть к главе 3.5	150

4.6. Экспериментальная часть к главе 3.6	154
5. Выводы.....	166
Список литературы.....	167

Список использованных сокращений и условных обозначений

Ac – ацетил

Alk – алкил

Ar – арил

Bz – бензоил

DBU – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

EDG – электрон-донорная группа

ESI – ионизация электроспреем

ET – перенос электрона

Et – этил

EWG – электрон-акцепторная группа

HAT – перенос атома водорода

Het – ароматический гетероцикл

HMDS – гексаметилдисилазан

HPLC – высокоэффективная жидкостная хроматография

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

i-Pr – изопропил

K₂₂₂ – 2.2.2-криптан

LED – светодиод

Me – метил

Mes – мезитил (2,4,6-триметилфен-1-ил)

NBS – *N*-бромсукцинимид

n-Bu – *n*-бутил

NCS – *N*-хлорсукцинимид

n-Hex – *n*-гексил

PDFA – трифенилфосфонидифтороацетат

Ph – фенил

Ph – фенил

Prpy – 2-фенилпиридин

Pr – пропил
PXX – *перу*-ксантеноксантен
R_f – фторированный радикал
Selectfluor – дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-
диазониабицикло[2.2.2]октана
t-Bu – трет-бутил
TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
Tf – трифторметилсульфонил
TIPS – триизопропилсилил
TMS – триметилсилил
ГМФТА – Гексаметилфосфортриамид
ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором
ДАБЦО – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
ДБУ – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДИПЭА – диизопропилэтиламин
ДМАА – N,N-диметилацетамид
ДМПМ – N,N-диметилпропиленмочевина
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – N,N-диметилформаид
ДМЭ – 1,2-диметоксиэтан
ДХМ – дихлорметан
ДХЭ – дихлорэтан
Кислота Мельдрума – 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион
МС – молекулярные сита
НМП – N-метил-пирролид-2-он
ПК – пропиленкарбонат
ПЭ – петролейный эфир
РСА – рентгеноструктурный анализ
ТБАБ – тетра-н-бутиламмония бромид
ТГФ – тетрагидрофуран

ТМЭДА – тетраметилэтилендиамин

ТФУК – трифторуксусная кислота

УФ – ультрафиолетовый

ФК – фотокатализатор

ФФС – фторированные фосфониевые соли

ЭА – этилацетат

ЭГ – 4-толуолсульфонил

ЭГ – эфир Ганча

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

1. Введение

Актуальность работы

Фторорганическая химия является активно развивающейся областью современной науки: около новых 20% фармакологических препаратов и 30% агрохимикатов по статистике имеют в своей структуре хотя бы один атом фтора [1, 2]. 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*) [1, 2]. Особый интерес для исследования представляют соединения, несущие CF_2 -фрагмент: данная область фторорганической химии в последнее десятилетие переживает стремительное развитие [3]. 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 [4]. Поэтому прогресс в области дизайна фармакологических препаратов и агрохимикатов, содержащих гем-дифторированный фрагмент, во многом ограничивается набором имеющихся синтетических методов [3].

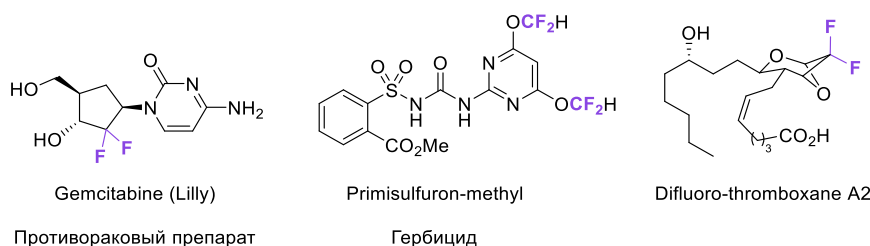


Рисунок 1

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 [5]. Данные вещества выступают реагентами или промежуточными соединениями в синтезах фторорганических соединений: связь С–Р предоставляет множество возможностей для функционализации, позволяя вовлекать ФФС как в классические превращения (например, гидролиз [6, 7]), так и в стремительно развивающиеся в настоящее время радикальные фотокаталитические [8] и электрохимические [9] 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 [6] (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

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 разнообразии продуктов и универсальность методов.

Научная новизна

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

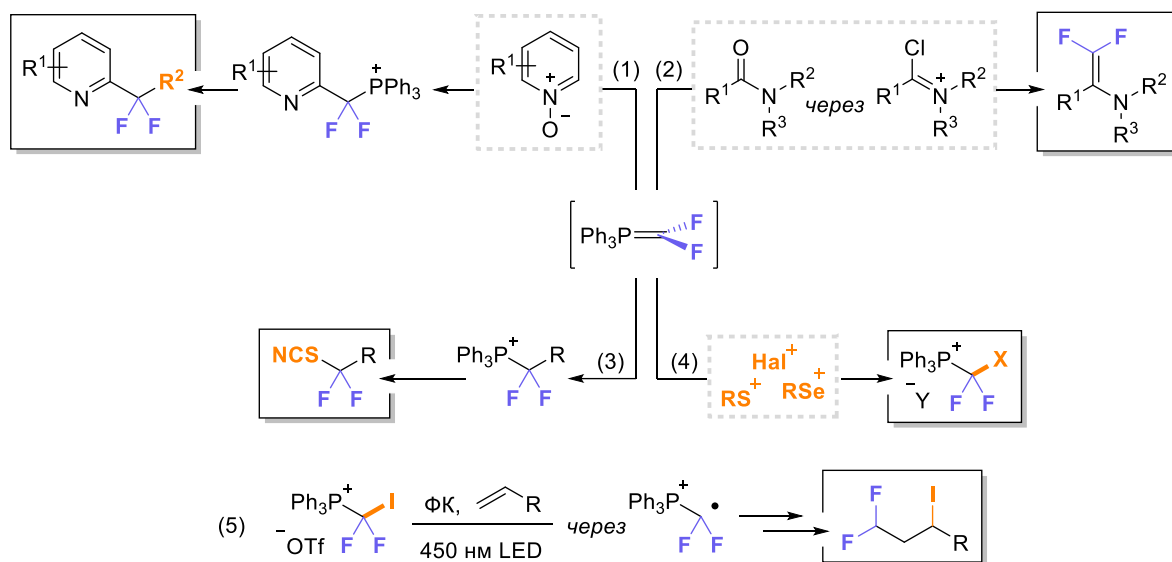


Схема 1. Новые подходы к фторорганическим соединениям через α,α -дифторированные фосфониевые соли.

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 схемы, 2 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 РСА 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.

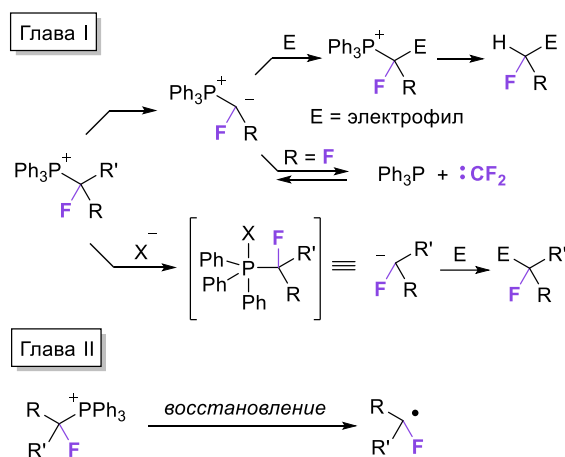
2. Литературный обзор. α -Фторированные фосфониевые соли как реагенты и промежуточные соединения в синтезах фторированных соединений: выходя за рамки реакции Виттига

2.1 Введение

Химия фторированных фосфониевых солей – достаточно новое направление: подавляющее большинство рассмотренных в данном обзоре работ опубликовано позже 2013 года, что демонстрирует интерес современных исследователей к данному классу веществ.

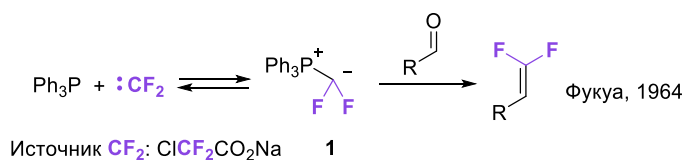
Для удобства читателя, литературный обзор диссертации разделен на две главы (схема 1). Так как ФФС в современном органическом синтезе практически никогда не являются конечной целью трансформации, а выступают реагентами или промежуточными соединениями в процессах, приводящих к ценным фторорганическим соединениям, то превращения с их участием сопряжены с разрывом связи C–P [5]. В первой главе будут описаны ионные процессы, в которых связь C–P разрывается гетеролитически. Это направление во многом касается химии фторированных илидов фосфора: ФФС могут как выступать их прекурсорами, так и являться продуктами превращений с участием фосфоранов, которые, в конечном итоге, приводят к фторалкилированным соединениям. Также в этой главе будут приведены процессы, в которых фосфоран $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$ играет роль источника дифторкарбена. В заключительной части первой главы будут представлены реакции, в которых ФФС выступают синтетическим аналогом фторированных карбанионов. Во второй главе будут продемонстрированы перспективы радикальных процессов, сопряженных с гомолитическим разрывом связи C–P, приводящих к образованию фторированных радикалов.

Схема 1



Скорее всего, множество трансформаций, приведенных в данном обзоре, вряд ли бы были открыты без одной из первых работ, в которой органическое соединение фосфора успешно применяется в синтезе фторорганических соединений – метода получения дифторалкенов, описанного группой С. Фукуа (схема 2) [10]. Примечательно, что это превращение, представляющее собой фторированный вариант реакции Виттига, было описано всего лишь на десятилетие позже классической реакции олефинирования, а именно – более шестидесяти лет назад. Фторированный фосфоран **1**, в отличие от привычного для многих химиков метиленфосфорана, не является стабильным соединением и не может быть детектирован и описан физико-химическими методами анализа, существуя в равновесии между трифенилфосфином и дифторкарбеном [11]. Однако, несмотря на такое различие с метиленфосфораном в свойствах, при взаимодействии с карбонильными соединениями илид **1** продемонстрировал схожую реакционную способность.

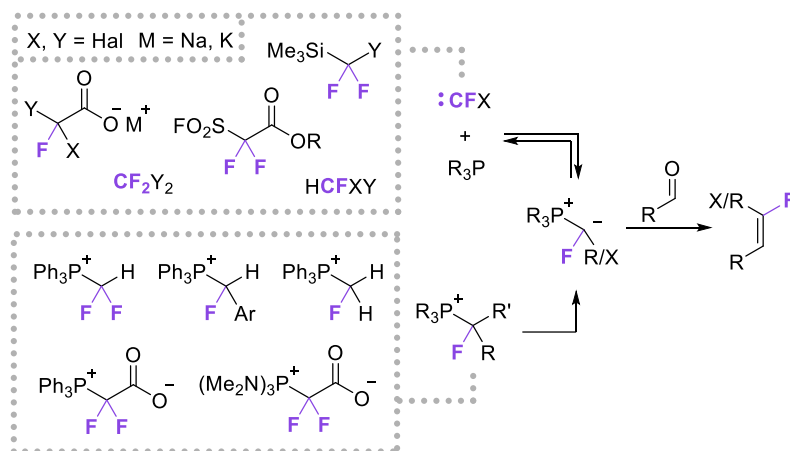
Схема 2



В настоящий момент описано множество вариаций реакции Виттига, приводящих к моно- и дифторалкенам с участием фосфинов и карбенов (последние генерируют в реакционной среде из различных источников) [12, 13]. В то же время, прекурсорами фторированных фосфоранов могут выступать разнообразные

фосфониевые соли, подверженные депротонированию либо декарбоксилированию в реакционной среде (схема 3) [7].

Схема 3

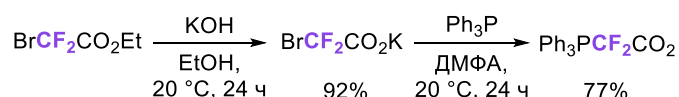
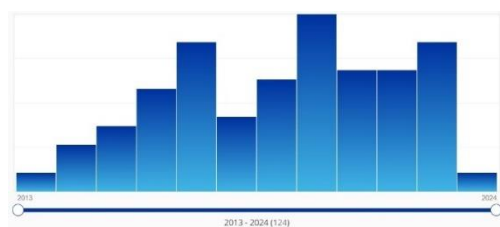


Несмотря на существование альтернативных подходов к фторированным алкенам (например, по реакциям Джулия или Джулия-Косински) [14], реакция Виттига является наиболее востребованной [13]. В нашем обзоре мы не будем подробно останавливаться на данных процессах: хочется подчеркнуть, что реакция Виттига, будучи хорошо изученной на сегодняшний день, по своей сути, объединяет фторированные и классические илidy фосфора, вне зависимости от метода их генерации в реакционной среде. Акцент же в данном обзоре будет сделан на уникальных свойствах фторированных фосфоранов и фосфониевых солей, открывающих доступ к структурам, множество из которых было бы чрезвычайно сложно получить с использованием других реагентов.

2.2 Ионные процессы с участием ФФС

Одним из ключевых фторированных соединений несущих фосфониевый фрагмент является трифенилфосфонидифтороацетат – $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{CO}_2$ (далее мы будем использовать принятую для него международную аббревиатуру – PDFA). Данное вещество, представляя собой цвиттер-ион, образует фосфоран **1** в реакционной среде в результате декарбоксилирования при небольшом нагревании (начиная с $45\text{ }^\circ\text{C}$). Впервые этот реагент был описан коллективом под руководством Х. Чена, Дж. Х. Линя и Дж. Ч. Зяо в 2013 году [15], на тот момент он показал хорошие результаты в реакциях дифторолефинирования альдегидов. За десятилетие реагент не потерял актуальности, это подтверждается количеством его упоминаний в базе данных sci-finder (см. график на схеме 4: 124 публикации за 12 лет от 2013 до 2024 г). Также примечательно, что PDFA, чаще всего используемый в сравнительно небольших масштабах лабораторных синтезов, был совсем недавно получен в килограммовых количествах [16], метод был предложен тем же коллективом, что и в 2013 году (схема 4).

Схема 4



Как уже было упомянуто в введении, дифторолефинирование альдегидов впервые было описано около 60 лет назад и с тех пор было предложено множество вариаций этого процесса. В то же время, актуальность и широта использования PDFA выходят далеко за рамки реакции Виттига [7]. Это во многом связано с уникальностью свойств фторированного фосфорана **1**, который нашел применение в процессах с участием дифторкарбена, а также в реакциях, приводящих к диформетилированным соединениям.

Илид **1**, как уже было упомянуто ранее, существует в равновесии с дифторкарбеном и трифенилфосфином: было установлено, что энергия,

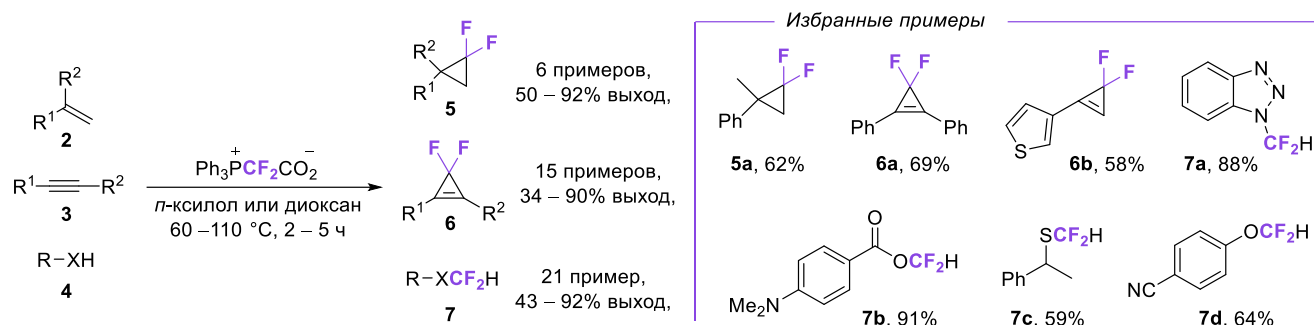
необходимая для преодоления барьера диссоциации составляет всего 9.27 ккал/моль, а длина связи C–P составляет, согласно расчетам, 1.815 Å – это значение близко к двойной связи между этими атомами. Эти данные частично могут объяснить хорошие результаты, которые показывает ирид **1** при его использовании в качестве источника дифторкарбена: сам дифторкарбен недостаточно стабилен для многих процессов (особенно, если для реакции требуются повышенные температуры), а равновесие с иридом **1** в реакционной среде может “продлевать ему жизнь” [11].

Преимуществами PDFA перед другими источниками дифторкарбена является цена (его предшественник $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ является относительно дешевым и коммерчески доступным соединением), а также удобство с точки зрения использования в лаборатории (PDFA представляет собой стабильное при комнатной температуре и устойчивое к воздействию атмосферной влаги кристаллическое соединение) [15]. Вышеперечисленные достоинства выделяют PDFA на фоне многих других источников дифторкарбена, частично представленных на схеме 3, например фреонов (являются разрушающими озоновый слой газами), силанов (токсичные, летучие и многие из них существенно дороже) [17], а также галодифтороацетатов щелочных металлов (требуют существенно более высоких температур для активации, что может негативно сказаться на эффективности целевого процесса) [13]. Явным недостатком PDFA является низкая атом-экономичность – побочными продуктами в синтезах с его участием выступают трифенилфосфин или трифенилфосфиноксид, обладающие высокой молекулярной массой и затрудняющие очистку конечных продуктов превращений.

Через короткий промежуток времени после открытия реагента PDFA, группой Дж. Ч. Зяо, впервые описавшей PDFA, были продемонстрированы типичные трансформации с участием дифторкарбена (схема 5) – синтез дифторциклопропанов **5**, дифторциклопропенов **6** и продуктов реакции внедрения по связи X–H (X = O, N, S) **7** [11, 18]. Преимущества данного метода заключаются

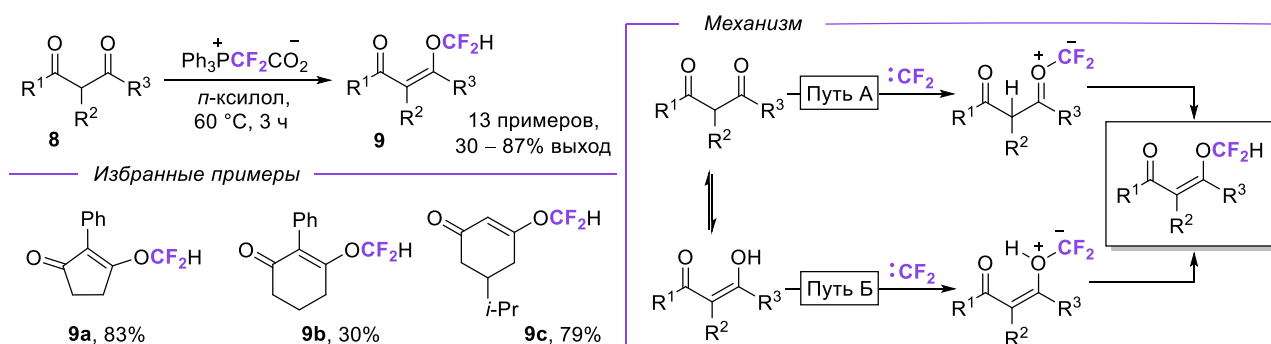
в нейтральности среды (многие из других источников дифторкарбена требуют добавления оснований) и относительно низкой температуре.

Схема 5



В последующие годы была опубликована целая плеяда работ, в которых PDFА выступал источником дифторкарбена в разнообразных трансформациях, большинство из которых приводили к уникальным продуктам. Например, Дж. Х. Линь, Х. Ванг, Дж. Ч. Зяо и сотрудники показали, что 1,3-дионы **8** взаимодействуют с дифторкарбеном с образованием *O*-дифторметилированных продуктов **9** (схема 6) [19]. Авторами было предложено два механизмических пути: либо дифторкарбен координируется непосредственно по атому кислорода карбонильной группы, с последующей миграцией протона, либо дифторкарбен взаимодействует с гидроксильной группой енольной формы. Выходы процесса сильно варьируются, к примеру, 1,3-циклогептандион и ациклические дионы практически не дают целевых продуктов.

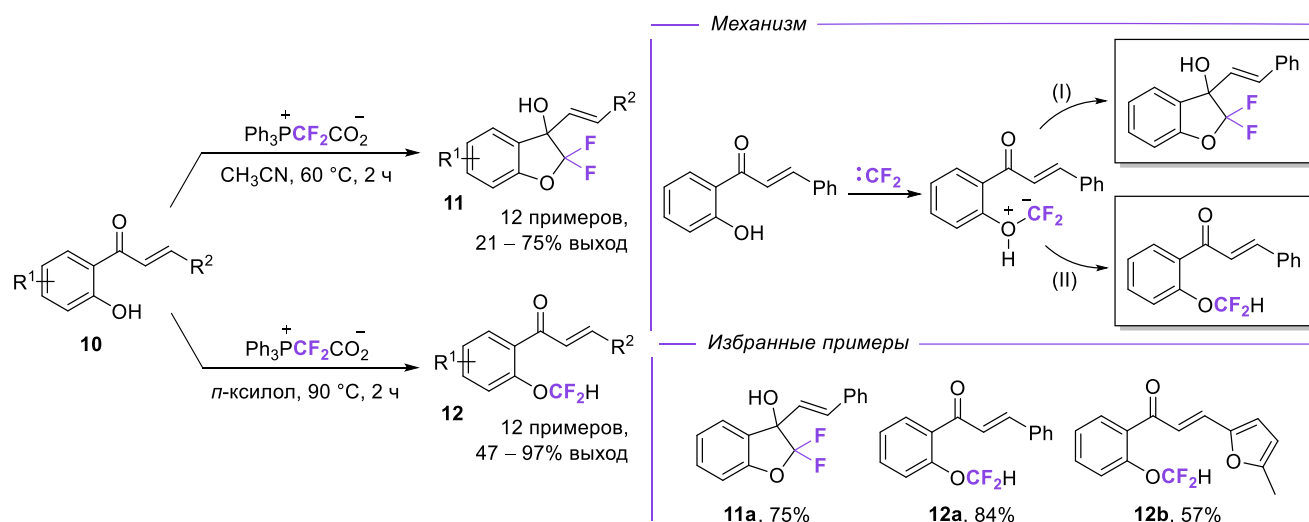
Схема 6



К. Жанг, В.Х. Жу и сотрудники показали, что дифторкарбен может реагировать с 2-гидроксиалканами **10** двумя путями, которые приводят к разным продуктам: **11** и **12** (схема 7) [20]. Селективность обуславливается различной полярностью

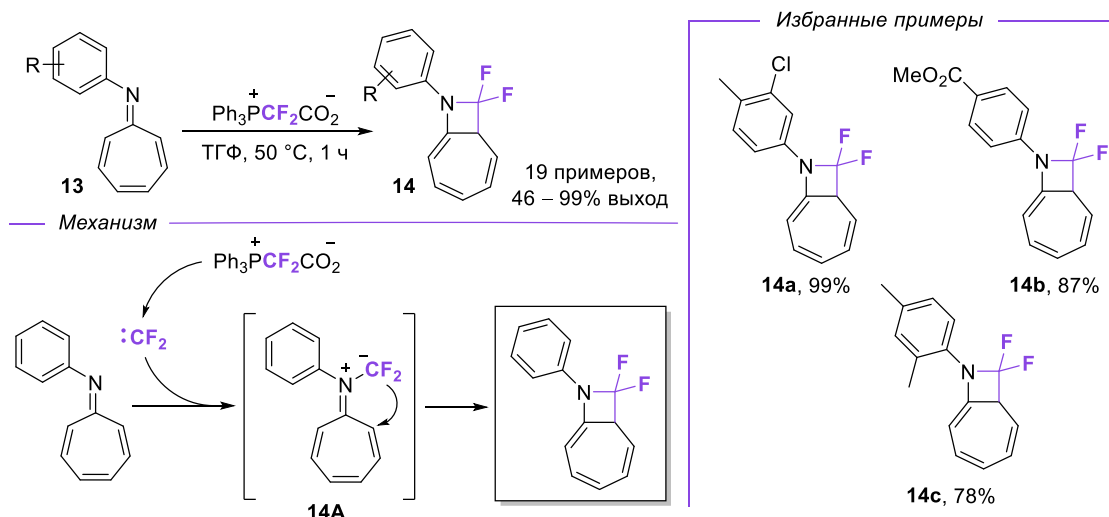
среды: в ацетонитриле доминирующим процессом является внутримолекулярная атака по карбонильной группе (I), в ксилоле – 1,2 протонный сдвиг (II). В большинстве случаев образуется смесь продуктов с существенным перевесом в соответствующую выбранным условиям сторону.

Схема 7



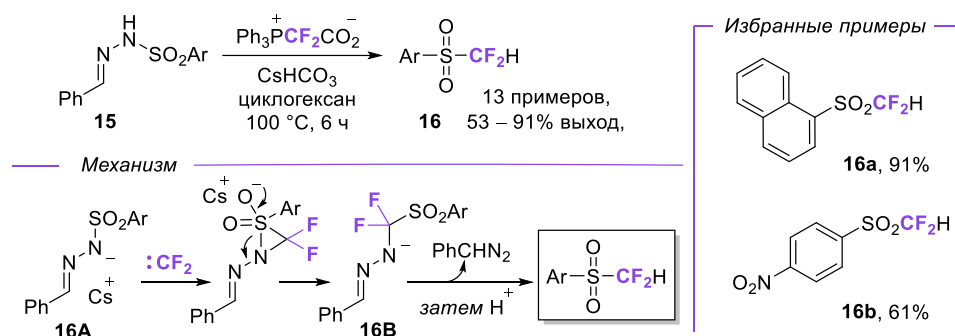
При помощи дифторкарбена могут быть построены и четырехчленные циклы: синтез *гем*-дифторированных азетидинов **14** с высокими выходами был продемонстрирован группой под руководством Ж.-Кс. Жианга и Ж. Янга (схема 8) [21]. Авторами был предложен следующий механизм: дифторкарбен, сгенерированный из PDFA, при взаимодействии с субстратом, образует промежуточную частицу **14A**, которая превращается в продукт **14** в результате 1,8-присоединения.

Схема 8



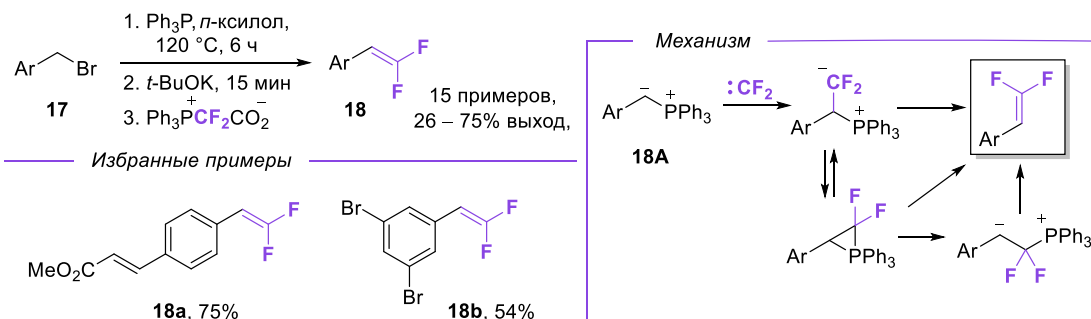
Коллективом под руководством Дж. Х. Линь, Кс. Женг и Дж. Ч. Зяо было продемонстрировано, что реакция дифторкарбена с *N*-арилсульфонилгидразонами **15** в присутствии гидрокарбоната цезия приводит к дифторометиларилсульфонам **16** (схема 9) [22]. Согласно предложенному авторами механизму, дифторкарбен, взаимодействуя с депротонированной формой гидразона **16A**, дает промежуточную частицу внедрения **16B**, распад которой приводит к продуктам **16**.

Схема 9



Дифторкарбен может взаимодействовать с классическими илидами фосфора: это позволяет проводить превращение замещенных бензилбромидов **17** непосредственно в соответствующие дифторстиролы **18**, что было показано научной группой Дж. Ч. Зяо (схема 10) [23]. Превращение проводится в три стадии – генерация фосфониевой соли, ее депротонирование и далее реакция илида **18A** с дифторкарбеном. В качестве промежуточных соединений авторами предлагаются несколько вариантов, элиминирование трифенилфосфина из каждого из них приводит к продуктам **18**.

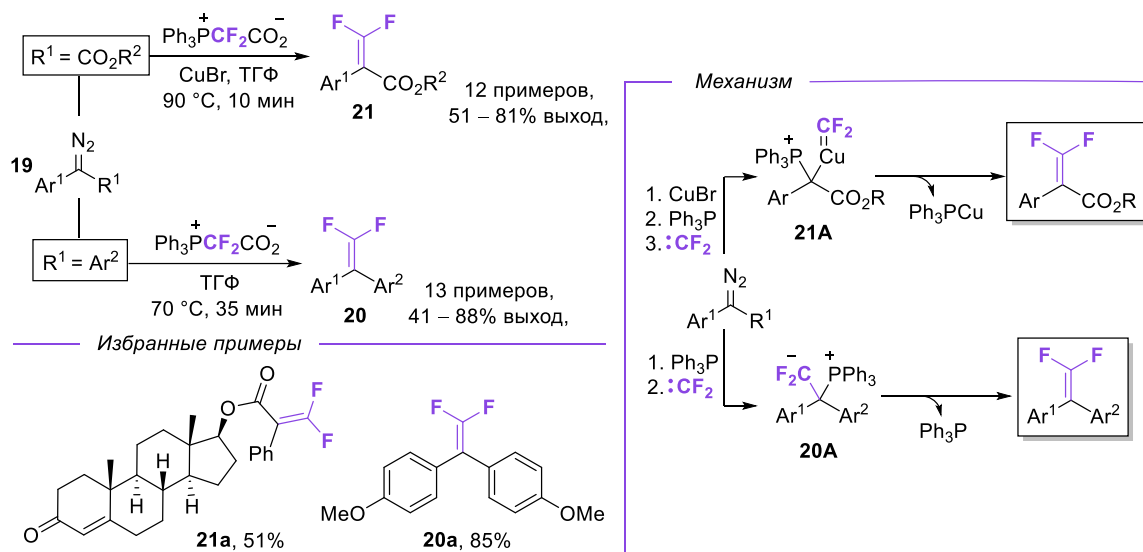
Схема 10



Чуть позже тем же коллективом был предложен метод получения дифторалкенов **20** и **21** из диазосоединений **19**, также с участием PDFa в качестве источника дифторкарбена (схема 11) [24]. Авторы модифицировали условия в

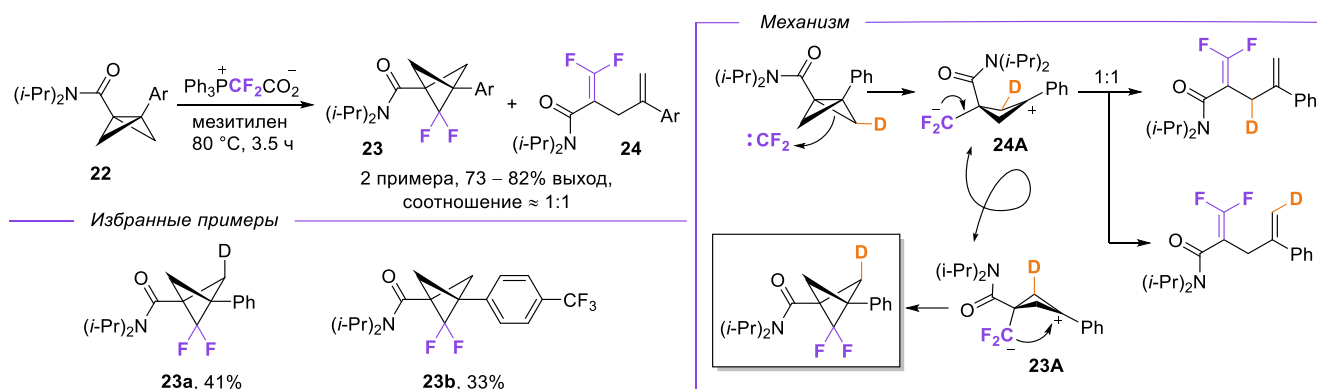
зависимости от типа субстрата: реакция с участием диарилдiazометанов успешно приводила к продуктам **20** без добавления соединений металлов, в то время как арилдiazоацетаты потребовали добавления бромида меди (I). Было рассмотрено множество вариантов механизмов, в нашем обзоре для краткости мы приводим основные ключевые промежуточные соединения: **21A** в случае diaзоацетатов и **20A** в случае диарилдiazометанов (процесс похож на описанный на схеме 10).

Схема 11



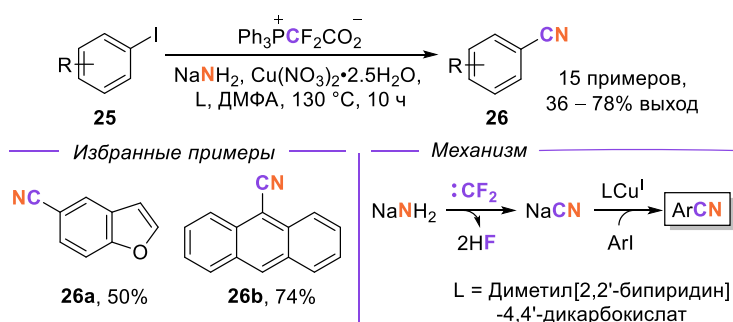
Превращение бициклобутанов **22** в дифторированные бицикло[1.1.1]пентаны **23** путем внедрения дифторкарбена является одним из новых и крайне многообещающих процессов для медицинской химии. Научной группой под руководством Э. Андерсона было показано, что PDFA является наиболее удачным решением при выборе источника дифторкарбена (схема 12) [25, 26]. Тем не менее, этот процесс, к сожалению, нельзя назвать оптимизированным: вклад побочного продуктов **24** в снижение выхода целевых соединений **23** слишком велик. Однако механизм реакции был подробно изучен с использованием дейтериевой метки: установлено, что дифторкарбен подходит к молекуле субстрата **22** снизу (был получен исключительно продукт внедрения “анти” **23a**, по отношению к метке D), а также, что целевой продукт **23** и побочный диен **24** образуются из разных конформаций (**23A** и **24A**). Исследования подобных процессов вносят весомый вклад в развитие современных методов синтеза малых циклов.

Схема 12



Реакции с участием дифторкарбена могут приводить не только к фторированным соединениям: например, группой под руководством Дж. Ч. Зяо было предложено использование дифторкарбена в качестве источника цианида в медь-катализируемых реакциях цианирования арилиодидов **25** (схема 13) [27]. Взаимодействие амида натрия с дифторкарбеном позволяет генерировать цианид-анион непосредственно в реакционной среде: данный метод был использован этой же научной группой в фоторедокс-процессе, который будет приведен во второй главе.

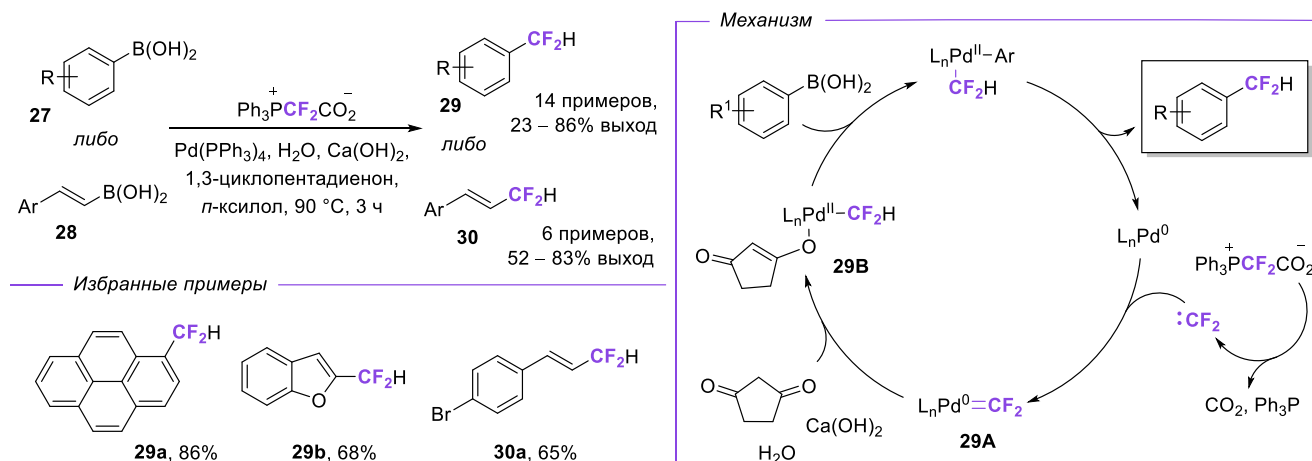
Схема 13



Дифторкарбен может взаимодействовать с палладием в каталитических процессах с образованием комплекса $\text{Pd}=\text{CF}_2$, который, после протонирования, осуществляет перенос дифторметильной группы на молекулу субстрата. Данный процесс применительно к бороновым кислотам **27** и **28** с использованием PDFA в качестве источника дифторкарбена был продемонстрирован группой во главе с Дж. Ч. Зяо (схема 14) [28]. Наилучшие результаты показала система из 20% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и циклопентадиенона. Добавка последнего является оригинальной находкой:

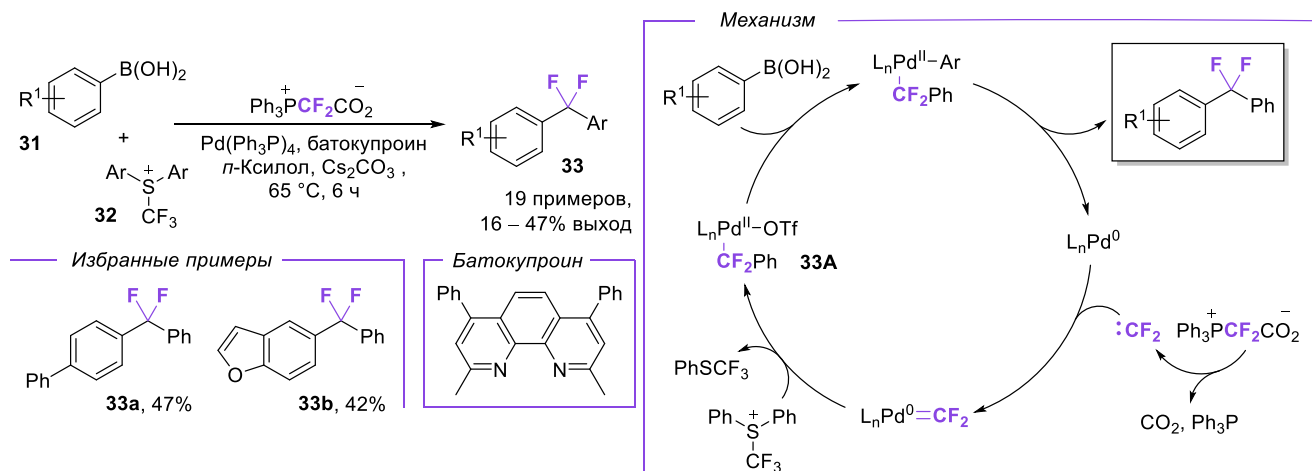
авторами постулируется, что, будучи C–H кислотой, он способствует протонированию комплекса **29А**, несмотря на присутствие в реакционной среде Ca(OH)₂. Также, предположительно, он выступает лигандом, координируясь на палладию с образованием комплекса **29В**.

Схема 14



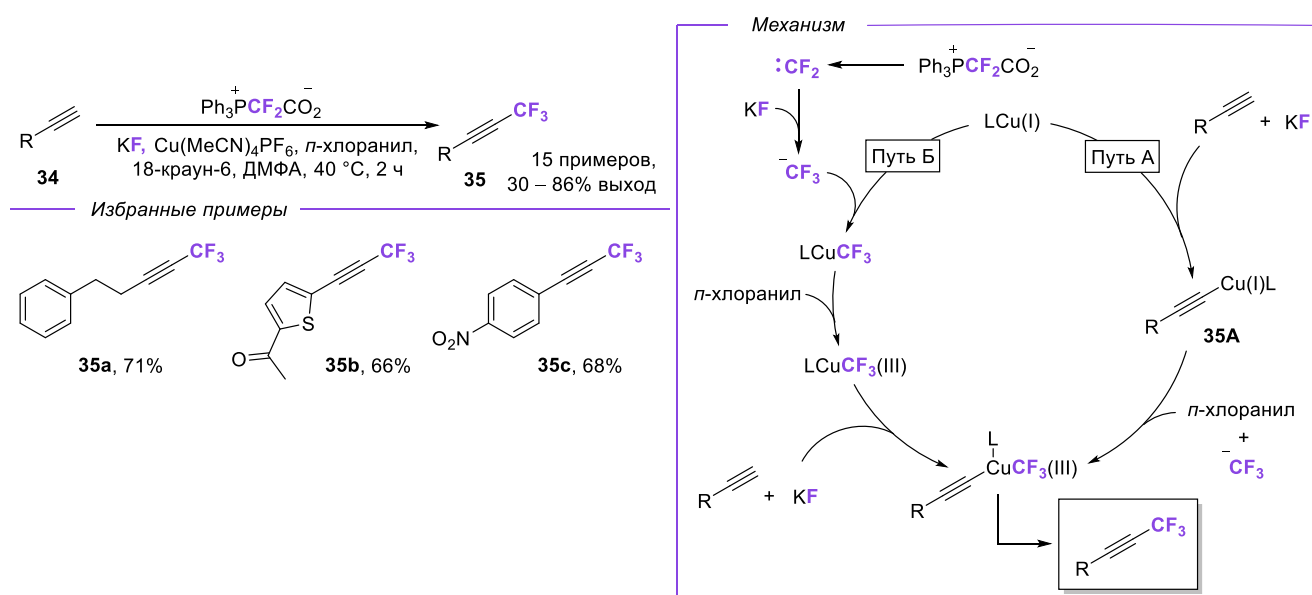
Впоследствии, научной группе под руководством Дж. Х. Лина, Ч.М. Джина и Дж. Ч. Зяо удалось провести элегантный трехкомпонентный вариант сочетания на палладию, собирая структуры из двух арильных циклов, соединенных дифторметиленовым мостиком (схема 15) [29]. Ключевая стадия процесса – арилирование комплекса Pd=CF₂ трифторметилсульфониевыми солями **32** с образованием комплекса **33А**, взаимодействие которого с арилбороновыми кислотами приводило к целевым соединениям **33**. К сожалению, авторам не удалось достичь высоких выходов, несмотря на обширный скрининг реагентов.

Схема 15



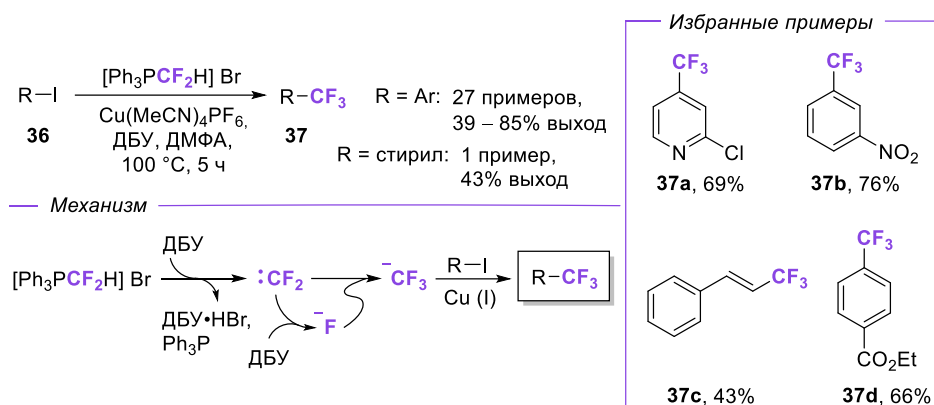
Дифторкарбен, взаимодействуя с фторидом, позволяет равновесно генерировать в реакционной среде трифторметильный карбанион. Учитывая то, что PDFA является доступным, стабильным и удобным в обращении реагентом, реакции трифторметилирования с его участием представляются перспективными. Дж. Ч. Зяо и сотрудники предложили метод окислительного трифторметилирования терминальных алкинов **34** с использованием в качестве источника трифторметильного карбаниона комбинации PDFA, KF и 18-краун-6 (схема 16) [30]. Авторами было предложено два пути по которому может протекать данное превращение: с образованием комплекса CuCF_3 , который затем координирует алкин **34** либо через первичное образование комплекса **35A**, взаимодействующего с трифторметильным карбанионом.

Схема 16



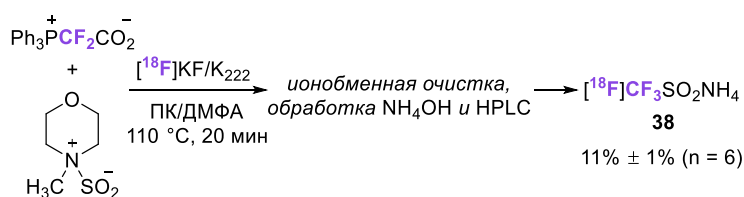
Коллективом под руководством Дж. Х. Линь, Кс. Женг и Дж. Ч. Зяо было продемонстрировано (схема 17), что трифторметилирование арилиодидов **36** может быть проведено с использованием дифторкарбена в качестве единственного источника атомов фтора (без добавления фторида) [31]. ДБУ в данном процессе выполняет две роли: депротонирует фосфониевую соль и способствует разложению дифторкарбена, генерируя фторид в реакционной среде.

Схема 17



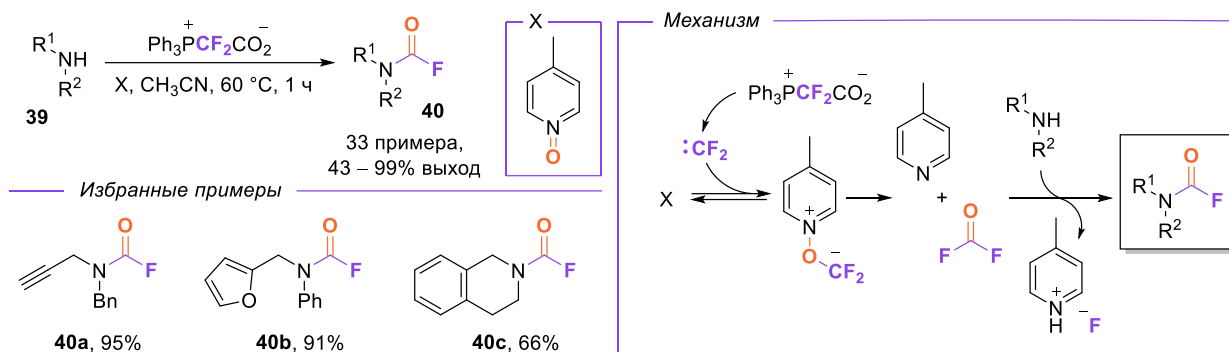
Взаимодействие дифторкарбена с фторидом позволяет также получать в реакционной среде $[\text{}^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ -карбанион, который можно использовать для получения соединений, имеющих в своей структуре атом ^{18}F . Подобные вещества чрезвычайно важны для позитронно-эмиссионной томографии, а надежные методы для их синтеза ограничены [32]. Предложенный группой под руководством В. Гувернер процесс радикального введения $[\text{}^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ группы в пептиды вносит существенный вклад в развитие этого направления [33]. Ключевым реагентом выступает $[\text{}^{18}\text{F}]\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_4$, его синтез с использованием PDFA в качестве источника дифторкарбена представлен на схеме 18 (реагент **38** был выделен в индивидуальном виде с высокой степенью чистоты).

Схема 18



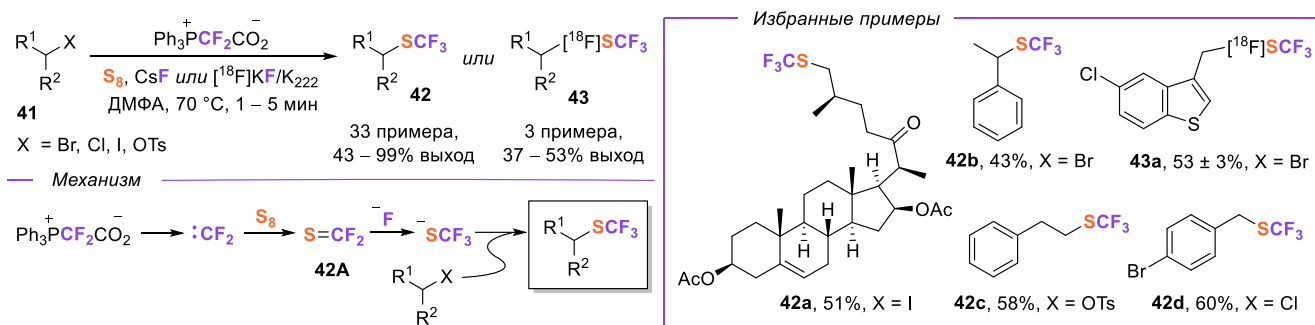
Группой под руководством К. Ле была разработана методика трансформации аминов в карбамоилфториды при помощи дифторфосгена, сгенерированного в реакционной среде из дифторкарбена (схема 19) [34]. В роли окислителя выступал относительно доступный *N*-оксид 4-пиколина. Реакция толерантна ко множеству функциональных групп в структурах исходных аминов: кратным связям, гетероциклам и т.д.

Схема 19



Дифторкарбен, при взаимодействии с элементарной серой и фторидом позволяет сгенерировать в реакционной среде трифторметилтиолят-анион. Данный процесс, впервые описанный группой под руководством Дж. Ч. Зяо и С. Х. Лианга (схема 20) [35], нашел широкое применение в синтезе фторированных сульфидов **42**, в том числе важных для медицинской химии соединений **43**, содержащих изотоп ^{18}F . Было установлено, что в реакционной среде образуется дифтортиофосген **42A**, выступающий источником трифторметилтиолята, который, в свою очередь атакует алкилгалогениды **41** с образованием целевых соединений **42**.

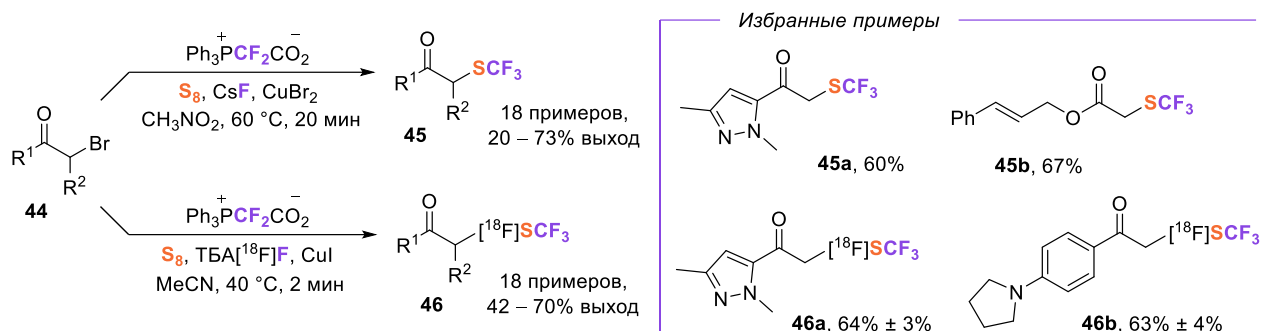
Схема 20



Впоследствии, той же научной группой метод был расширен, он позволил получать $\alpha\text{-SCF}_3$ карбонильные соединения **45** (схема 21) [36], также был дополнительно исследован и доказан процесс образования дифтортиофосгена **42A** в реакционной среде. Для данных менее реакционноспособных субстратов потребовалась модификация условий, в частности, добавка солей меди для генерации в качестве активной частицы CuSCF_3 . В обеих публикациях большое

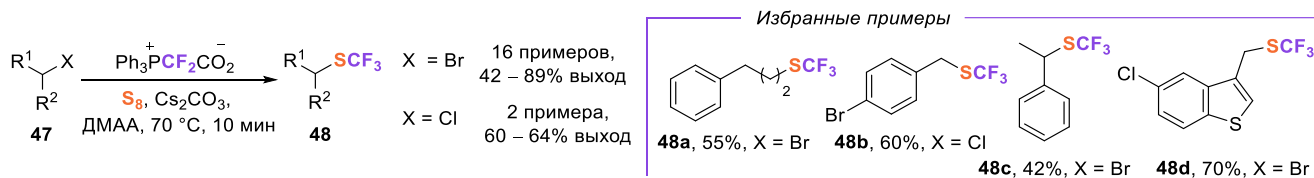
внимание уделяется синтезу ^{18}F -содержащих соединений **43** и **46** при помощи ТВА $[^{18}\text{F}]\text{F}$ либо $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$.

Схема 21



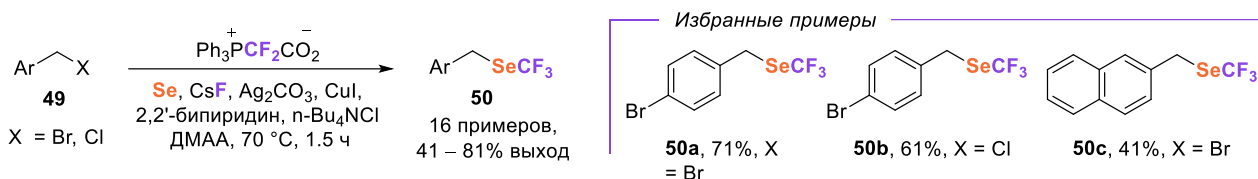
Впоследствии Дж.Х. Линь, Кс. Женг и Дж. Ч. Зяо и сотрудники показали, что трифторметилтиолирование алкилгалогенидов **47**, аналогичное приведенному на схеме 20, может быть успешно проведено без дополнительного источника фторида (схема 22) [37], так как разложение дифторкарбена в результате его нагревания в присутствии карбоната цезия приводит к генерации фторида в реакционной среде (процесс похож на представленный на схеме 17).

Схема 22



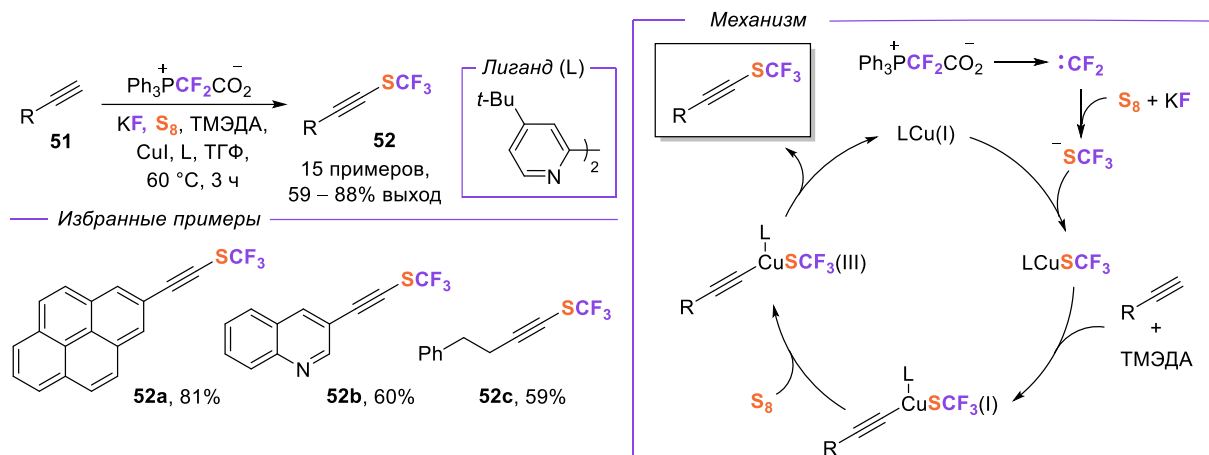
По аналогии с трифторметилтиолированием возможен процесс трифторметилселенилирования бензилгалогенидов **49** с использованием элементарного селена, что было продемонстрировано К. Х. Дэнгом, Дж. Ч. Зяо и сотрудниками (схема 23) [38]. По-видимому, анион SeCF_3 менее нуклеофилен и менее стабилен, чем SCF_3 , однако авторам удалось найти подходящие условия для достижения хороших выходов веществ **50**. В качестве противоиона для SeCF_3 использовали полученный в реакционной среде из Bu_4NCl и Ag_2CO_3 катион тетрабутиламмония (с катионом цезия SeCF_3 , по-видимому, нестабилен). Также добавление CuI позволило сгенерировать CuSeCF_3 в качестве более активной, по отношению к бензилгалогенидам, реагирующей частицы.

Схема 23



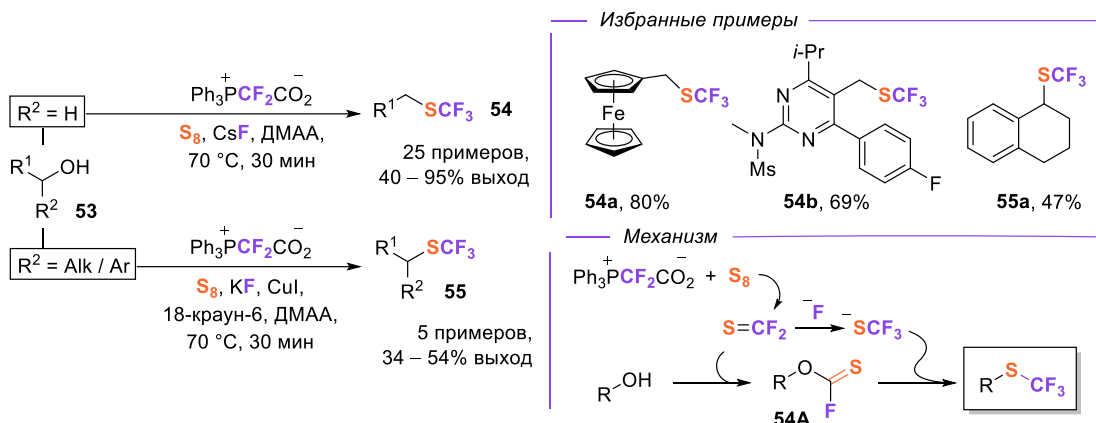
Выше уже было упомянуто, что трифторметилтиолят при взаимодействии с солями меди образует частицу CuSCF_3 . Данный процесс позволил научной группе Дж.Х. Линь, Кс. Женг и Дж. Ч. Зяо осуществить трифторметилтиолирование терминальных алкинов **51** с получением сульфидов **52** (схема 24) [39]. Наилучшие результаты показала каталитическая система из CuI , 4,4'-дитретбутил-2,2'-бипиридина и ТМЭДА.

Схема 24



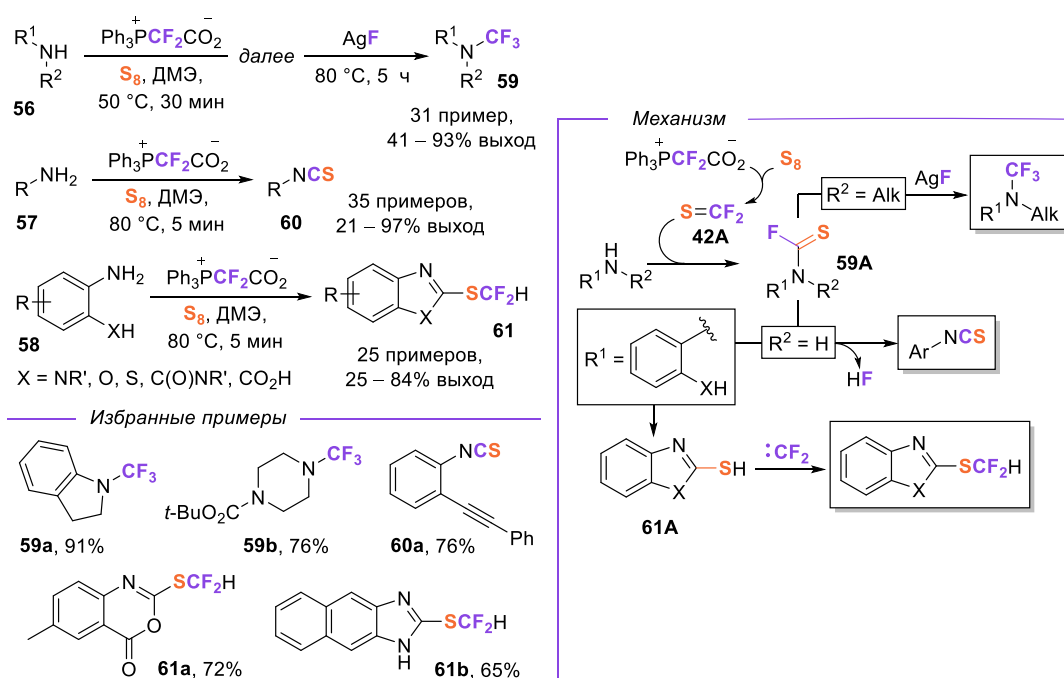
Дж. Ч. Зяо и сотрудники также показали, что с помощью сгенерированного в реакционной среде дифтортиофосгена можно трансформировать спирты **53** в трифторметилсульфиды **54** и **55** (схема 25) [40]. При взаимодействии гидроксильной группы субстрата и дифтортиофосгена образуется промежуточное соединение **54A**, являющееся объектом нуклеофильной атаки трифторметилтиолята. Наилучшие результаты показали первичные спирты; для вовлечения в реакцию вторичных авторы модифицировали условия, добавив иодид меди и краун-эфир, однако высоких выходов сульфидов **55** достичь, к сожалению, не удалось.

Схема 25



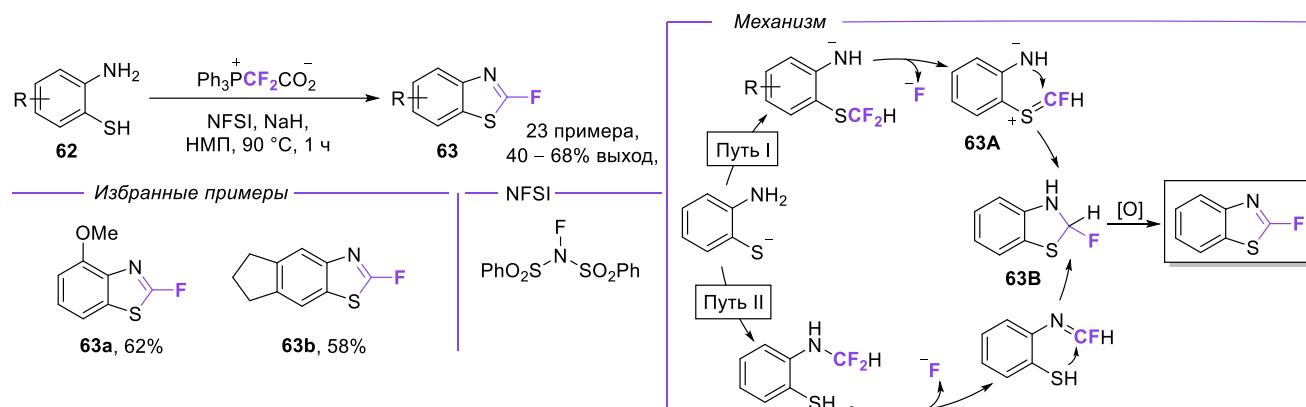
Далее Дж. Ч. Зяо, Дж. Х. Линь и сотрудники развили направление реакций с участием дифтортиофосгена **42A**, сумев вовлечь в данные трансформации амины **56–58** (схема 26) [41]. Первичным продуктом процесса является соединение **59A**, которое, в зависимости от выбранного исходного амина может выступать предшественником трифторметилированных аминов **59** (в случае вторичных аминов **56** соединение **59A** реагирует с избытком AgF), изотиоцианатов **60** (если субстратом является первичный амин **57**, то от соединения **59A** элиминируется HF) либо дифторметилированных гетероциклов **61** (внутримолекулярная нуклеофильная атака приводит к замыканию цикла с образованием промежуточного тиола **61A**, далее реагирующего с избытком дифторкарбена).

Схема 26



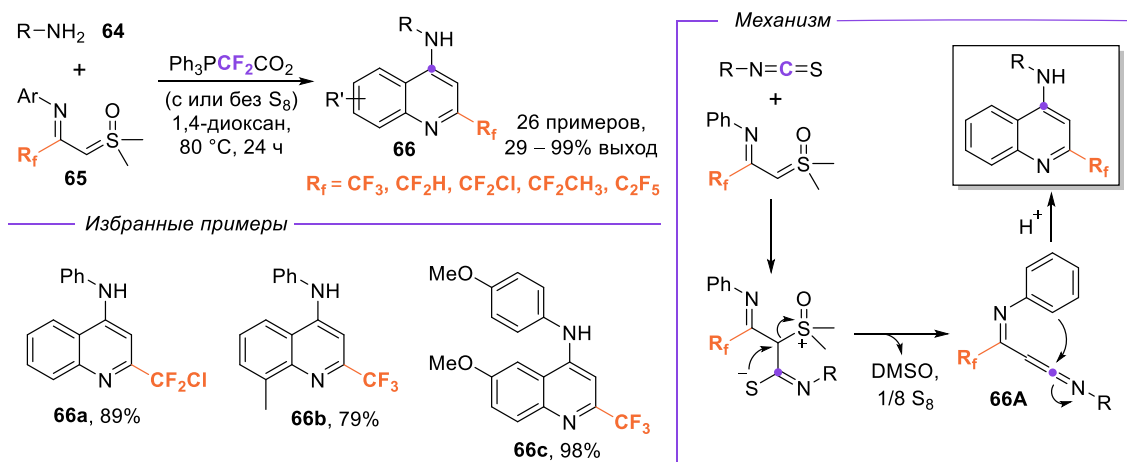
В ходе изучения превращения, приводящего к соединениям **61** (схема 26), Дж. Ч. Зяо, Дж. Х. Линь, В. Г. Као и сотрудники установили, что, в схожих условиях, при замене элементарной серы на подходящий окислитель (наилучшие результаты показал NFSI), можно получать фторированные бензотиазолы **63** из 2-аминотиофенолов **62** (схема 27) [42]. В качестве наиболее вероятного механизма авторы приводят путь I: депротонированный гидрид натрия тиофенолят, взаимодействуя с дифторкарбеном, с последующим элиминированием фторида, образует частицу **63A**, замыкание цикла приводит к промежуточному соединению **63B**, результатом окисления которого является продукт **63**. Тем не менее, путь II через взаимодействие дифторкарбена с аминогруппой авторами также не исключается.

Схема 27



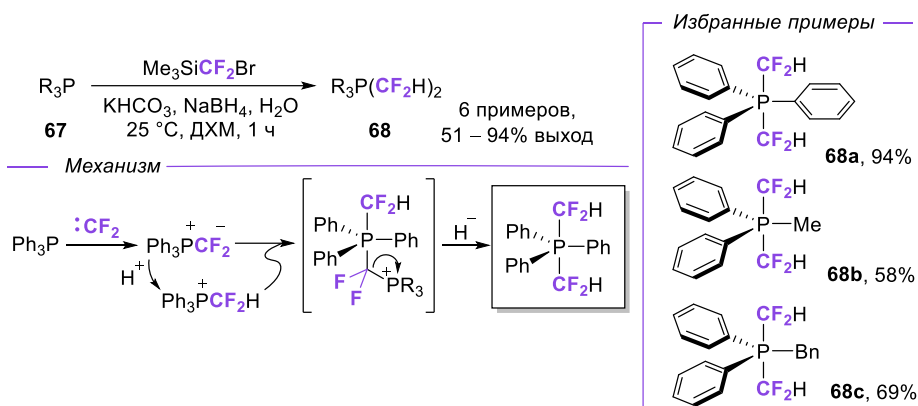
Приведенный на схеме 26 процесс генерации изотиоцианатов **60** из первичных аминов **57**, дифторкарбена и элементарной серы позволил коллективу под руководством Ж. Чена и Кс. Ф. Ву осуществить сборку 2-фторалкил-4-аминохинолинов **66** из первичных аминов **64** сульфоксониевых илидов **65** (схема 28) [43]. В итоге, в данной трансформации дифторкарбен выступает в роли C₁ синтона. Реакция может быть успешно проведена и в отсутствие серы: в зависимости от субстрата один из методов является более оптимальным. Авторами предлагается несколько вариантов механизма, однако вне зависимости от пути, промежуточное соединение **66A** является ключевым.

Схема 28



Совсем недавно М. Ху и коллегами были описаны соединения пятикоординированного фосфора **68**, несущие две дифторметильные группы (схема 29) [44], которые были получены в результате взаимодействия дифторметилфосфорана **1** и его протонированной формы $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}^+$ в присутствии восстановителя (NaBH_4). Была получена серия соединений **68** и исследована их реакционная способность.

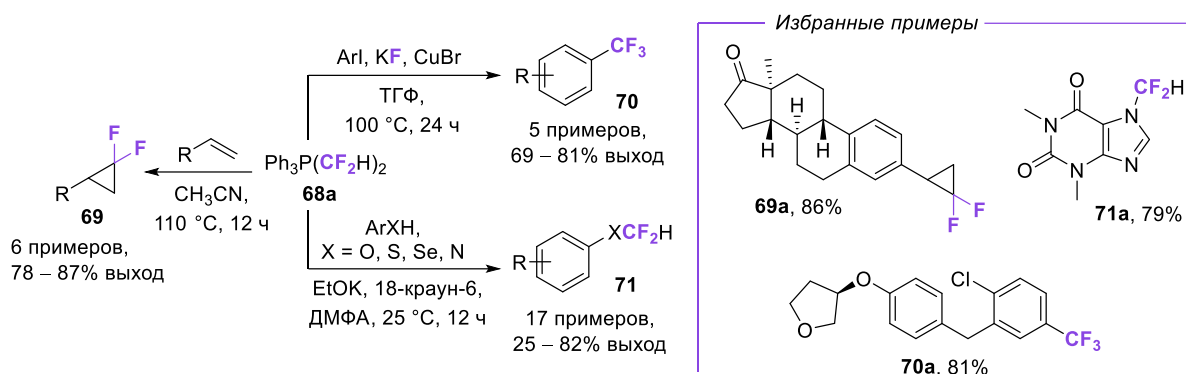
Схема 29



В качестве основного реагента авторами было выбрано производное трифенилфосфина **68a**, являющееся наиболее доступным (схема 30). При взаимодействии с сильным основанием (комбинация этилата калия и краун-эфира), а также в при сильном нагревании, приводящем к разложению, соединение **68a** может выступать в качестве источника дифторкарбена: авторами были продемонстрированы классические трансформации с участием дифторкарбена: дифторциклопропанирование, трифторметилирование арилиодидов в присутствии

бромиды меди (I), а также внедрение по связи X–H. Особое внимание авторов было уделено получению производных лекарственных и природных соединений.

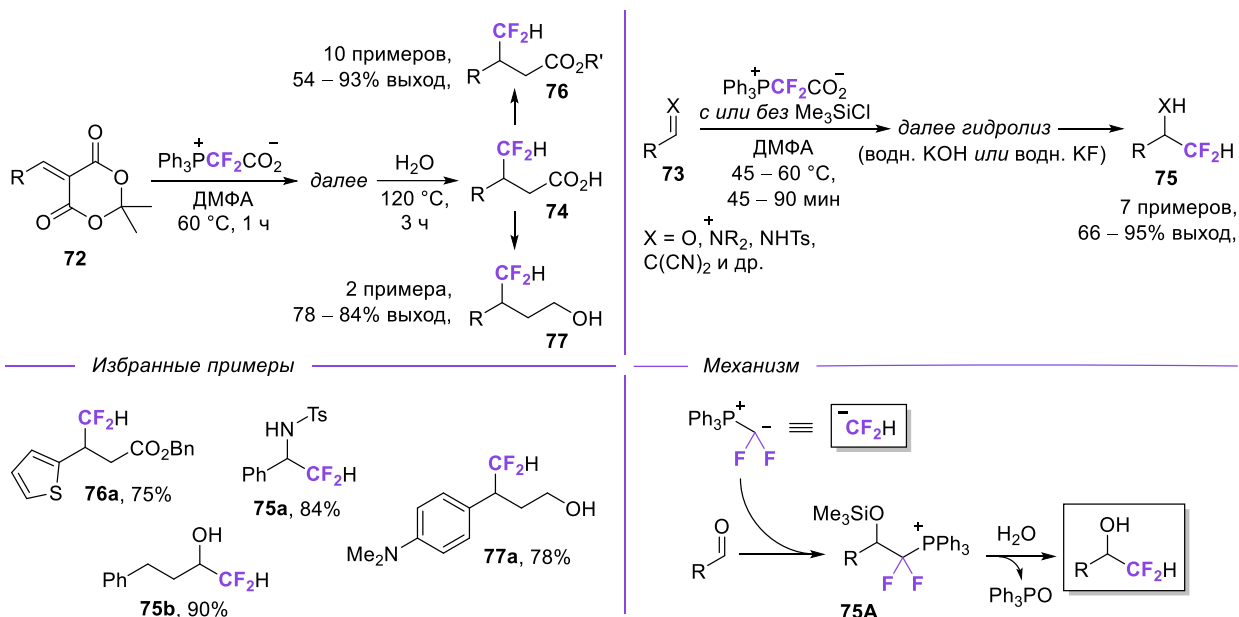
Схема 30



В то же время стоит упомянуть, что данные соединения являются многогранными реагентами: их способность выступать источниками дифторметильного радикала при окислении будет нами рассмотрена во второй главе (схема 68).

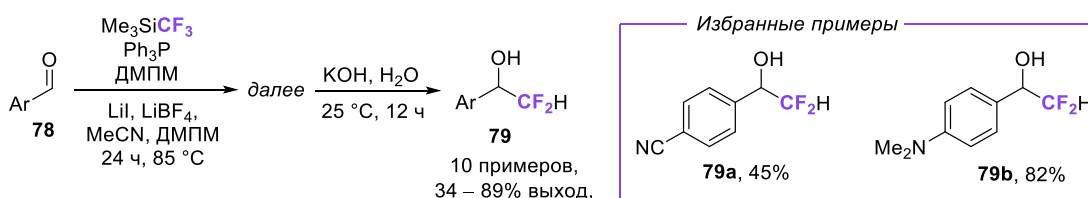
Впервые группой А. Дильмана в 2014 году было показано, что дифторированный фосфоран **1**, генерируемый в реакционной среде из PDFA, может выступать синтетическим эквивалентном дифторметильного карбаниона в реакциях с разнообразными электрофилами **72** и **73** (схема 31) [45]. Образующиеся промежуточные фосфониевые соли (аналогичные приведенной здесь **75A**) были гидролизованы без выделения с образованием дифторметилованных соединений **74** и **75**. Продукты реакций с участием производных кислоты Мельдрума были выделены в форме дифторметилованных сложных эфиров **76** либо спиртов **77** в качестве конечных продуктов. Также авторам удалось вовлечь в реакцию альдегиды и акцепторные азометины. Добавление триметилхлорсилана в случае альдегидов препятствовало реакции Виттига, что позволило получать дифторметилованные спирты **75** с высокими выходами.

Схема 31



Группой Г.К.С. Пракаша была впоследствии предложена (схема 32) модификация описанного выше метода получения дифторметилированных спиртов из альдегидов, с использованием в качестве источника фосфорана 1 комбинации дифторкарбена (генерируемого из крайне доступного Me_3SiCF_3) и трифенилфосфина, а также в присутствии солей лития, взятых в избытке (суммарно 4.5 экв) [46]. К сожалению, реакция плохо работает на субстратах с электроноакцепторными заместителями (например, **79a**), при этом круг субстратов ограничивается только ароматическими альдегидами **78**, в то время как комбинация PDFA и Me_3SiCl (схема 31) позволяет вовлечь в реакции в том числе и алифатические енолизуемые альдегиды (см. продукт **75b**).

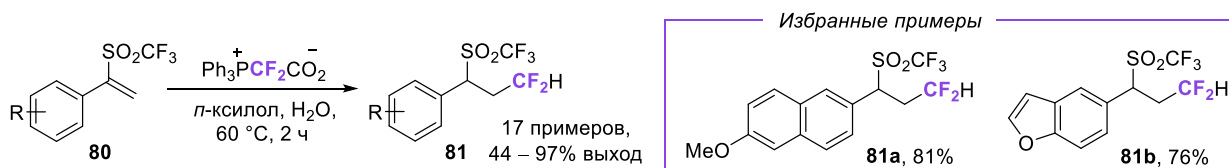
Схема 32



Я. Хуанг вместе с коллегами показал, что акцепторами Михаэля в реакциях дифторметилирования могут выступать винил трифтоны **80** (схема 33) [47]. В отличие от методов, предложенных А. Дильманом, превращение проводится в одну стадию: воду для гидролиза связи C–P добавляют сразу. Авторы также

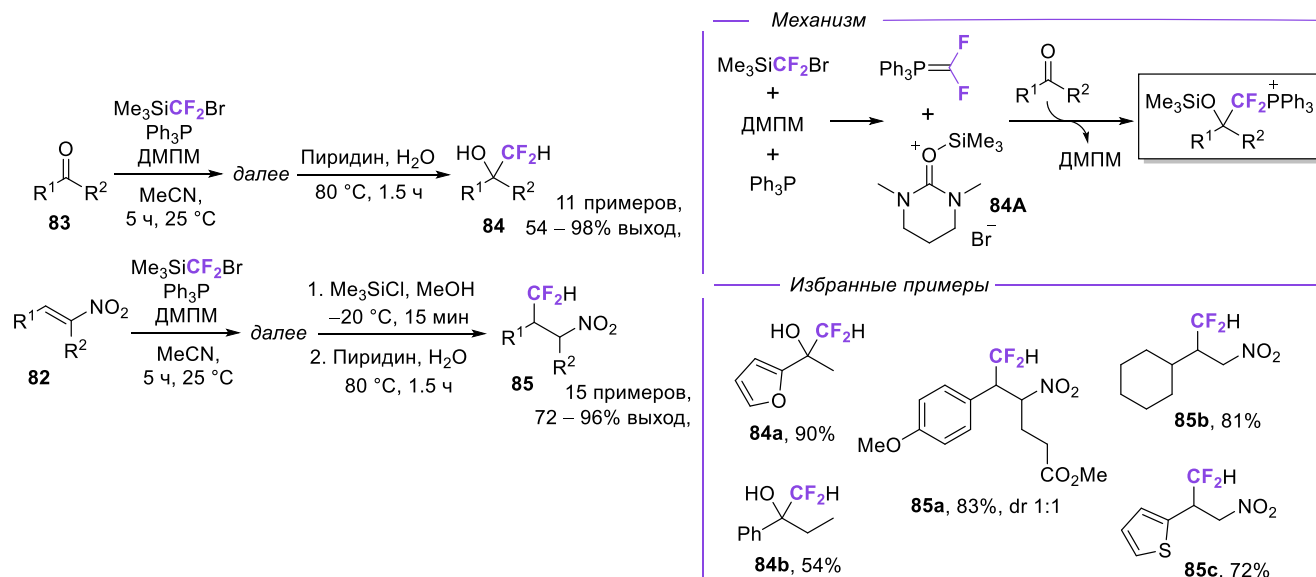
продемонстрировали, что группа SO_2CF_3 в конечных соединениях **81** может быть трансформирована в другие функциональные группы.

Схема 33



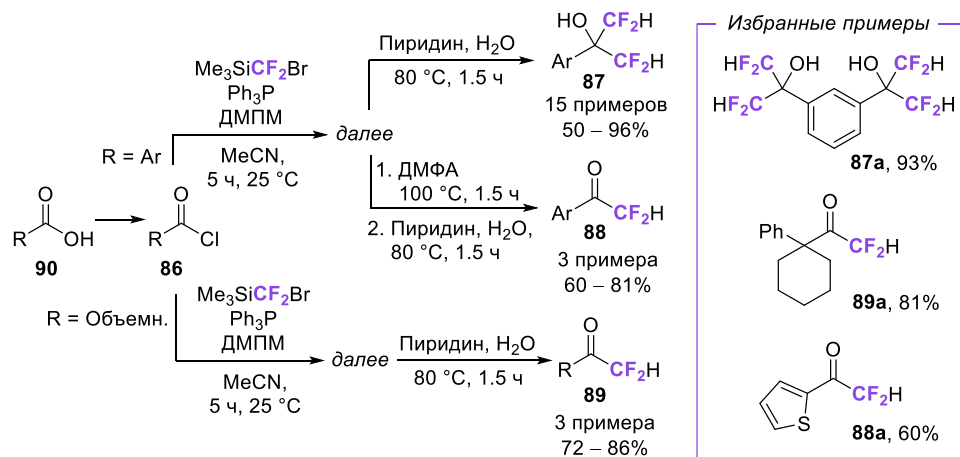
В попытках расширить круг электрофилов, с которыми может взаимодействовать фосфоран **1**, А. Дильманом и коллегами был предложен метод генерации данного фосфорана при комнатной температуре (используя в качестве источника дифторкарбена комбинацию $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ и ДМПМ – диметилпропиленмочевину), что позволило использовать в качестве акцепторов Михаэля β -нитроалкены **82** (схема 34) [48]. Обработка промежуточных продуктов реакции (фосфониевых солей) безводной HCl (комбинацией метанола и Me_3SiCl) требовалась для предотвращения ретро реакции (с образованием исходных нитроалкенов **82**) на стадии гидролиза, для которого авторы использовали смесь воды и пиридина при нагревании. Также данный метод позволил вовлечь в реакцию дифторметилирования кетоны **83**: авторами постулируется, что образующийся в системе комплекс **84А**, являясь сильным силилирующим агентом, дополнительно промотирует нуклеофильную атаку фосфорана по карбонильной группе. Ацето- и бензофеноны продемонстрировали высокие выходы реакции дифторметилирования, однако на пропиофенонах выход снижался (см. пример **84b**) в результате их частичной енолизации.

Схема 34



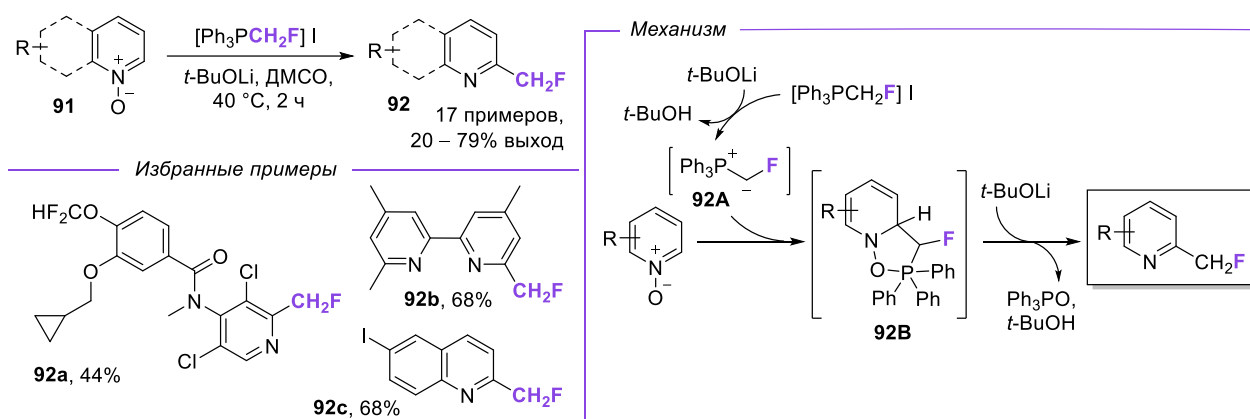
Впоследствии тем же коллективом авторов было продемонстрировано, что данная система также с успехом может быть применена для дифторметилирования ацилхлоридов **86** с образованием либо бис(дифторметилированных) спиртов **87**, либо дифторметилкетонов **88** и **89** (схема 35) [49]. В качестве исходных соединений авторами были использованы карбоновые кислоты **90**, которые были трансформированы в соответствующие хлорангидриды на первой стадии превращения. Из ароматических карбоновых кислот могут быть получены либо спирты **87**, либо кетоны **88**, в зависимости от выбранных условий, а из алифатических кислот со стерически объемным заместителем – исключительно кетоны **89**.

Схема 35



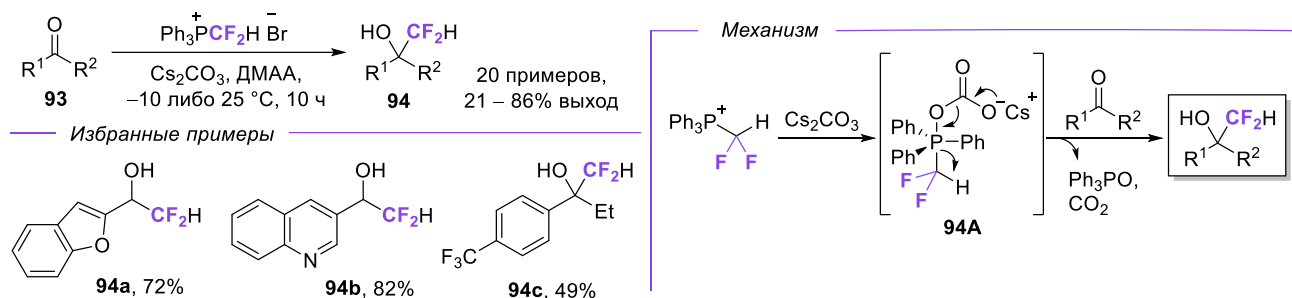
Успешно взаимодействовать с электрофилами способен также монофторметилентрифенилфосфоран **92A**, получаемый в реакционной среде взаимодействием с основанием. Данный процесс был реализован группой Ф.Л. Кинга, предложившей метод получения монофторметилированных азинов **92** из соответствующих *N*-оксидов **91** (схема 36) [50]. В ходе трансформации образуется промежуточное соединение **92B** с пентакоординированным атомом фосфора, которое в результате депротонирования распадается на продукт **92** и трифенилфосфиноксид.

Схема 36



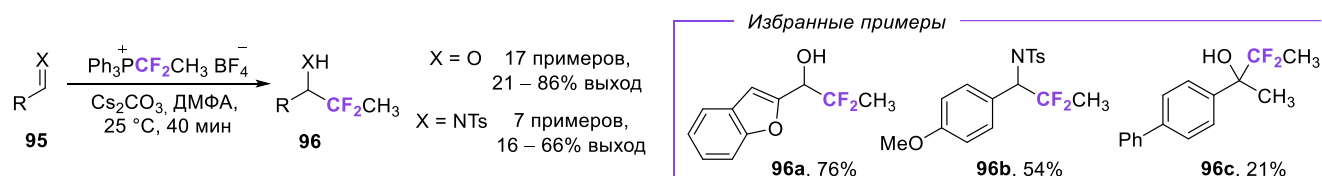
Как уже было неоднократно упомянуто, одной из основных присущих фосфониевым солям реакций является депротонирование α -углеродного атома при взаимодействии с основанием. Однако, группой Дж. Ч. Зяо было показано, что существует другая, крайне перспективная реакционная способность в присутствии карбоната цезия: атака основания по атому фосфора (вероятно, обусловленная высоким сродством атомов кислорода и фосфора), приводящая к пентакоординированному интермедиату **94A** (схема 37) [51]. В присутствии электрофила (например, карбонильных соединений **93**), данный интермедиат может выступать синтетическим аналогом дифторметильного карбаниона, отщепляя трифенилфосфиноксид и CO_2 . Авторам удалось вовлечь в данный процесс дифторметилирования как альдегиды, так и кетоны.

Схема 37



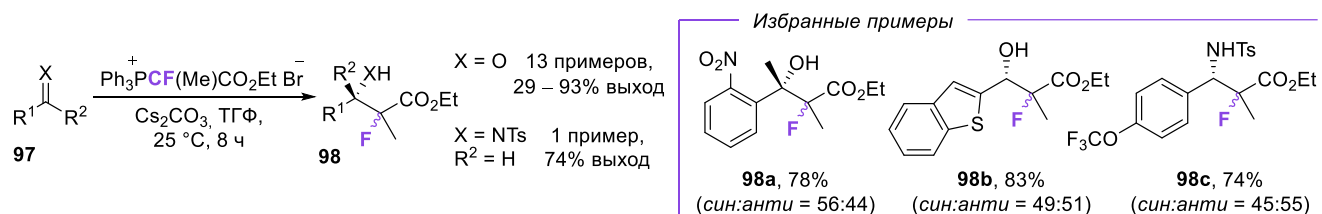
Впоследствии авторами было показано, что в аналогичные процессы могут быть вовлечены и другие фторированные фосфониевые соли, описав процесс дифторэтилирования (схема 38) [52] и этоксикарбонилмонофторэтилирования (схема 39) [53] карбонильных соединений и тозилминов.

Схема 38



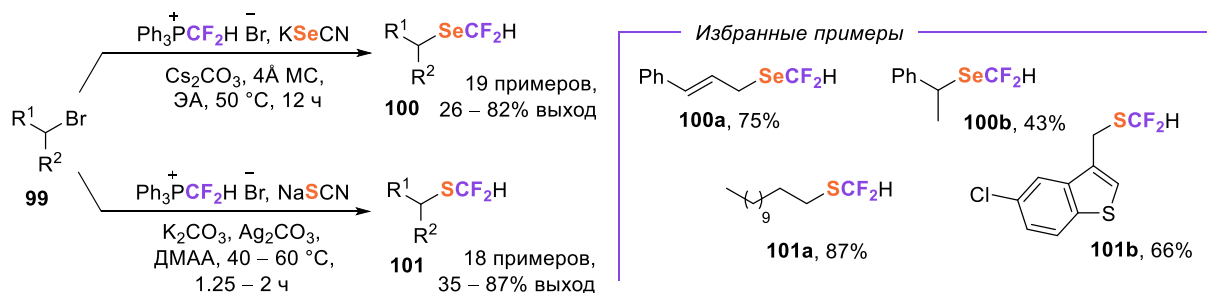
К сожалению, в реакции этоксикарбонилмонофторэтилирования отсутствовала диастереоселективность.

Схема 39



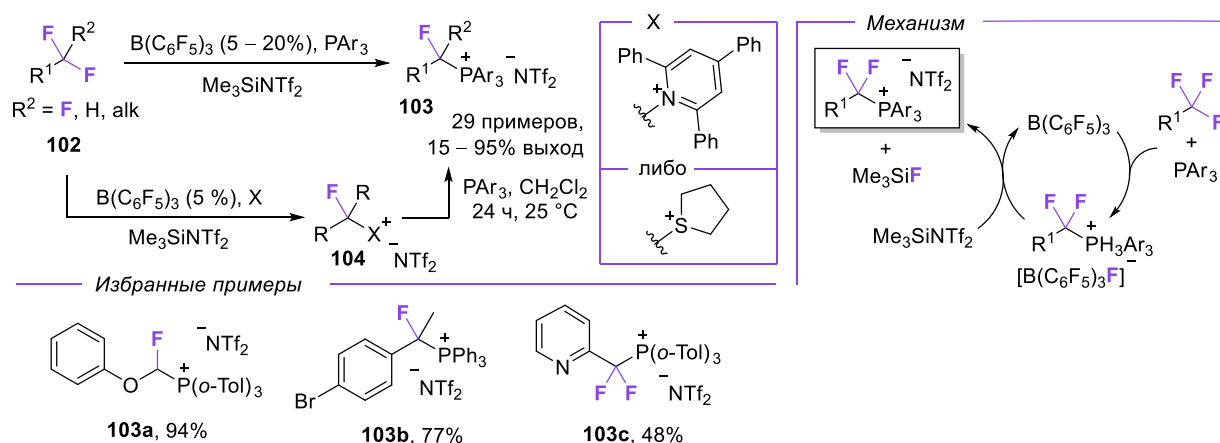
Примечательно, что в качестве электрофилов могут выступать не только карбонильные соединения, но и органические селеноцианаты и тиоцианаты, которые могут быть сгенерированы в реакционной среде из алкилгалогенидов **99** и соответствующей калиевой либо натриевой соли (схема 40) [54]. Продуктами данного превращения являются дифторметилированные селениды **100** или сульфиды **101**, полученные в одну технологическую стадию (*one pot*) непосредственно из алкилгалогенидов.

Схема 40



Мы завершим эту главу описанием нового направления химии фторированных фосфониевых солей, которое развивает коллектив под руководством Р. Янга: функционализация ди- и трифторметилированных соединений **102** при помощи FLP-механизма (от англ. Frustrated Lewis Pair). При взаимодействии ди- или трифторметилированных аренов с каталитическими количествами $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ и триарилфосфином (авторами использовались Ph_3P и $(o\text{-Tol})_3\text{P}$), один из атомов фтора замещался фосфином (схема 41) [55]. Роль $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ в данном процессе заключается в регенерации катализатора с образованием газообразного Me_3SiF . Также для синтеза некоторых фосфониевых солей **103** сначала по аналогичному механизму получали промежуточные соединения **104**, в которых группу X далее заменяли на соответствующий фосфин [56].

Схема 41

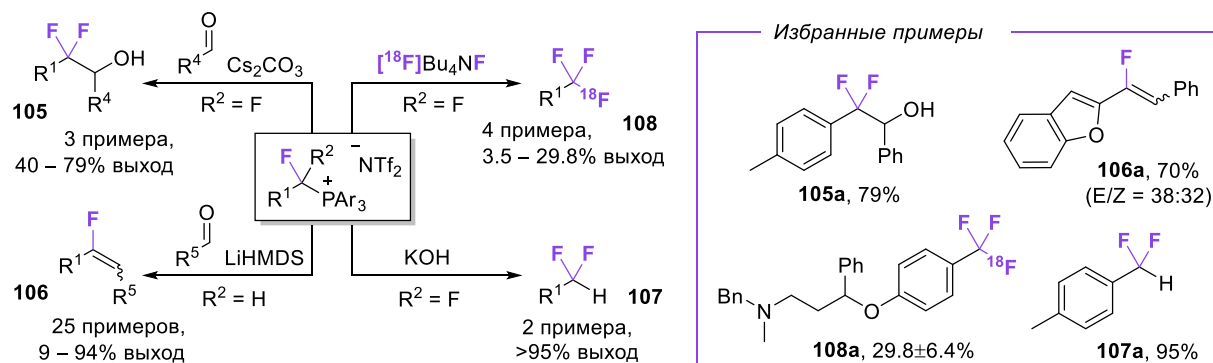


Полученные фосфониевые соли **103** могут быть использованы в стандартных для этого класса соединений типах превращений (схема 42), приведенных нами ранее в рамках данного обзора: в результате взаимодействия дифторированных солей с карбонатом цезия (по методике Дж. Ч. Зяо) образуются спирты **105** [55], несущие CF_2 -фрагмент в α -положении; монофторированные соли могут вступать в

реакцию Виттига после депротонирования с помощью LiHMDS с образованием монофторированных алкенов **106** [57]; гидролиз солей полученных из трифторметиларенов приводит к дифторметилированным соединениям **107** [55]. Также данные фосфониевые соли могут вступать в радикальные реакции, которые будут нами рассмотрены во второй главе обзора (схема 73).

Авторами дополнительно было продемонстрировано [58], что полученные дифторированные фосфониевые соли могут выступать предшественниками соединений **108**, несущих атом ^{18}F (которые, как уже ранее было упомянуто, чрезвычайно ценны для радиомедицины). В частности, был получен ряд функционализированных атомом ^{18}F производных лекарственных соединений.

Схема 42



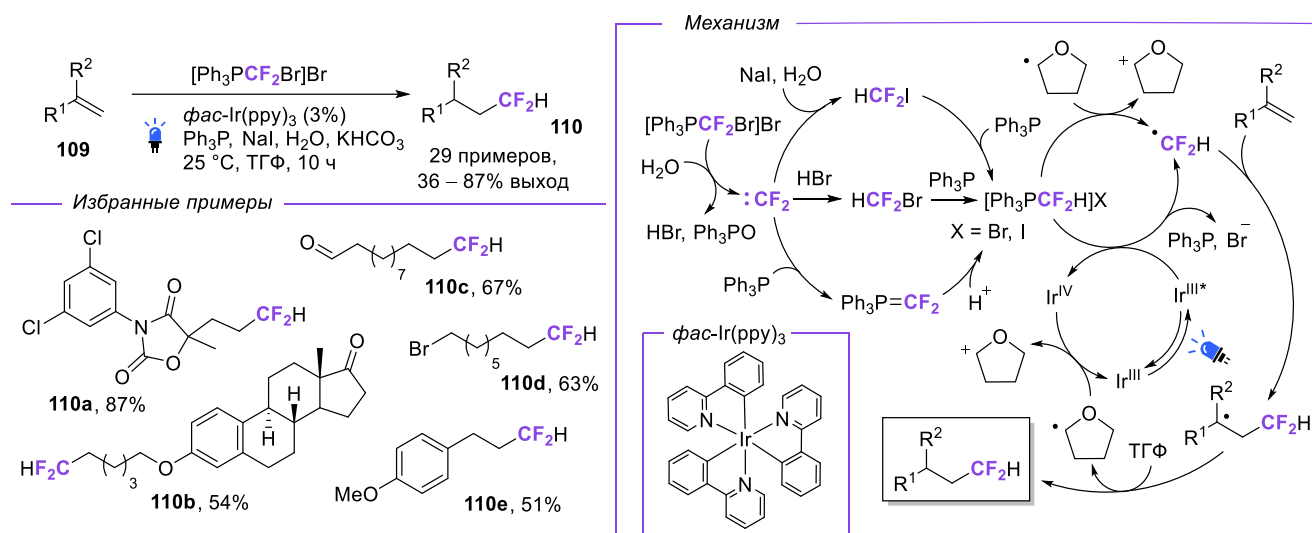
2.3 Радикальные процессы с участием ФФС

В последнее десятилетие реакции с участием фторалкильных радикалов зарекомендовали себя как надежный способ получения фторалкилированных соединений, а развитие фотокаталитических процессов еще более подстегнуло прогресс в данной области. Наибольшее распространение получили такие предшественники фторалкильных радикалов как фторированные алкилгалогениды (фреоны), соединения серы, гипервалентного иода и фосфора. Большинство фреонов токсичны как для человека, так и для окружающей среды (в т.ч. для озонового слоя), а также, будучи газами либо легкокипящими веществами, не слишком удобны для синтетических процедур, выполняемых в стандартных лабораторных условиях. К разработке реагентов, являющихся альтернативой фреонам и не уступающих им по эффективности, были приложены усилия множества научных групп. Одним из удачных решений этой проблемы оказались ФФС, которые, являясь кристаллическими, удобными в обращении и в своем большинстве стабильными соединениями, стали ценными источниками фторированных радикалов, найдя широкое применение в синтезе разнообразных фторалкилированных структур. Подобные процессы будут рассмотрены в данной главе литературного обзора.

Первая работа, в которой ФФС была использована в качестве источника фторалкильного радикала была опубликована в 2015 году: Ф. Л. Кинг с коллегами продемонстрировали, что катион $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}$ (ранее упомянутый нами в 1 главе) может являться ценным источником дифторметильного радикала в фотокаталитических процессах (схема 43) [59]. $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$, однако, в данной работе являлся не реагентом, а промежуточным соединением – его источником выступал $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]\text{Br}$. Авторами было предложено три пути, по которому в условиях реакции могло идти образование $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ из $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]\text{Br}$ через генерацию дифторкарбена. Полученный в результате одноэлектронного восстановления $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ с помощью возбужденного видимым светом комплекса *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ дифторметильный радикал атакует двойную связь

неактивированных алкенов **109**, позволяя получать дифторметилированные соединения **110** с хорошими выходами. Источником атома водорода в данном процессе выступает растворитель – ТГФ. Реакция отличается высокой толерантностью к функциональным группам, присутствующим в структурах субстратов.

Схема 43

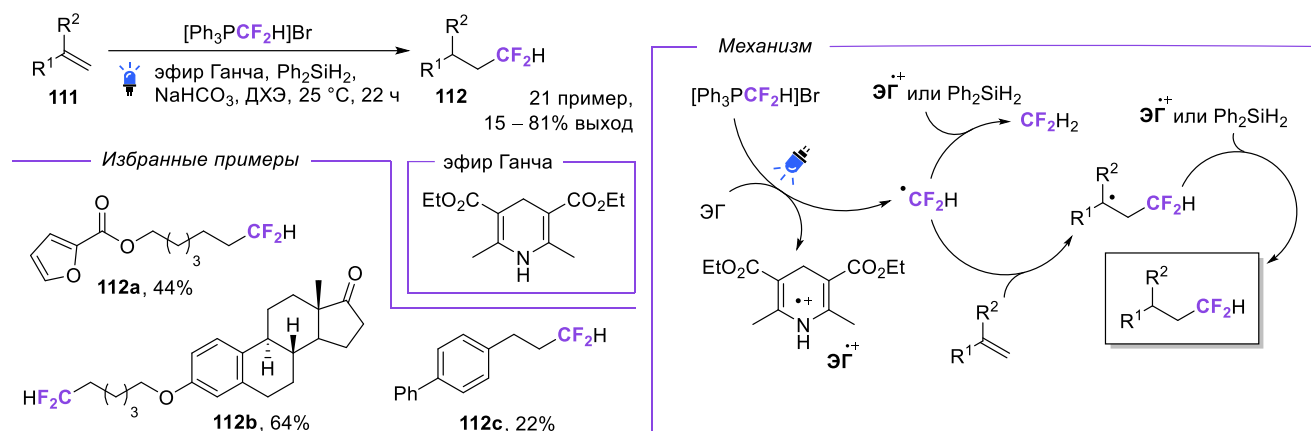


Благодаря данной “пионерской” статье впоследствии была опубликована целая плеяда работ по использованию $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{X}$ (где $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{BF}_4$) в качестве источника дифторметильного радикала. Было установлено, что данные соли сами по себе являются гораздо более стабильными и удобными в обращении реагентами, чем $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]\text{Br}$.

Впоследствии были описаны схожие процессы гидродифторметилирования алкенов с помощью $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{X}$. Учитывая высокую стоимость фотокатализатора *fac*-Ir(ppy)₃, условия, при которых данная фосфониевая соль может быть восстановлена с помощью более дешевых реагентов (либо катализаторов) оказались крайне востребованы. Так, научной группой под руководством проф. Зяо был описан процесс, в котором стехиометрическим восстановителем фосфониевой соли выступал эфир Ганча (ЭГ) при облучении реакционного сосуда синим светом (схема 44) [60]. Несмотря на то, что ЭГ сам по себе выступает вполне эффективным донором атома водорода во многих трансформациях, наилучших выходов соединений **112** удалось достичь в присутствии Ph_2SiH_2 . Из-за побочного процесса

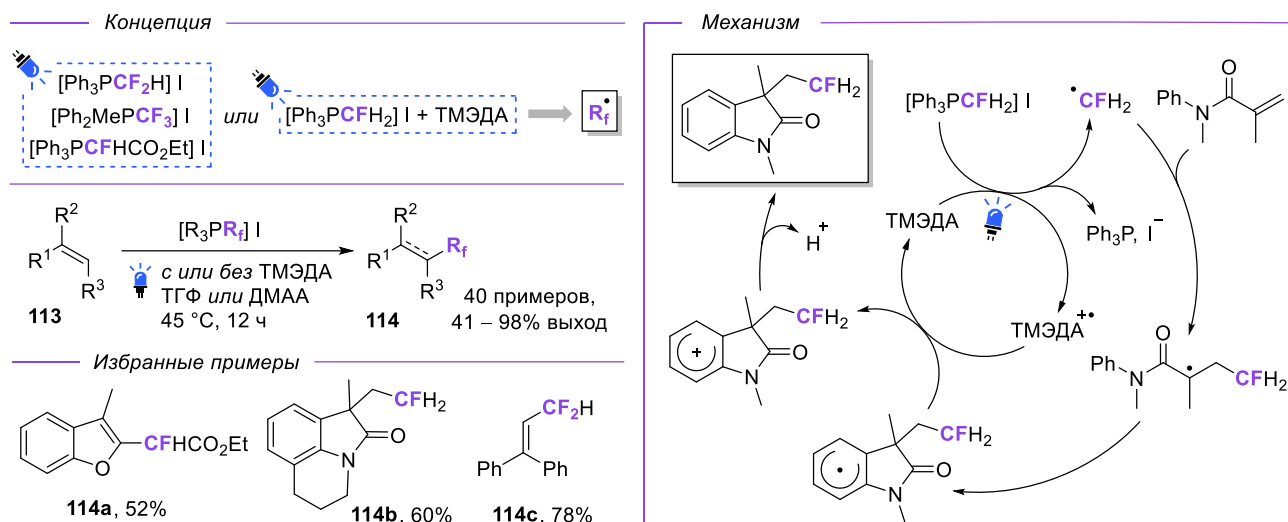
образования CF_2H_2 , фосфониевой соли требуется четырехкратный избыток, что является недостатком данного метода.

Схема 44



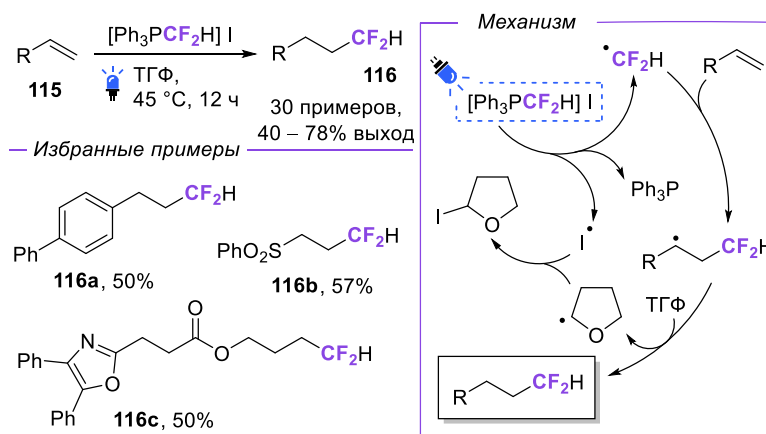
Недавно Ж. Кс. Ванг и Кс. Ю. Чен вместе с коллегами показали, что генерация радикалов из фторированных фосфониевых солей может быть успешно проведена практически без добавок, если в качестве противоиона использовать иодид-анион (схема 45) [61]. Реакция возможна благодаря одноэлектронному переносу внутри возбужденного синим светом комплекса с переносом заряда (СТС – charge transfer complex). Эффективность процесса была продемонстрирована на наборе радикальных ловушек **113** и серии фосфониевых солей: в случае монофторметилирования (соответственно, гораздо менее активная в данном процессе соль), для эффективного прохождения реакции требовалось добавление 20% ТМЭДА, который также координировался по фосфониевому катиону, однако в случае более активных ди- и трифторированных, а также несущей карбонильную группу фосфониевых солей одноэлектронный перенос не требовал никаких добавок. Реакции проводили в условиях облучения синим светом и небольшого нагревания до 45°C .

Схема 45



Чуть позже тот же коллектив авторов на основе продемонстрированного нами выше на схеме 45 процесса предложил метод гидродиформетилирования разнообразных алкенов **115** (схема 46): в качестве донора атома водорода выступал ТГФ [62]. Метод выгодно отличается от представленных на схемах 43 и 44 работ отсутствием добавок: не требуется ни фотокатализатор, ни восстановитель.

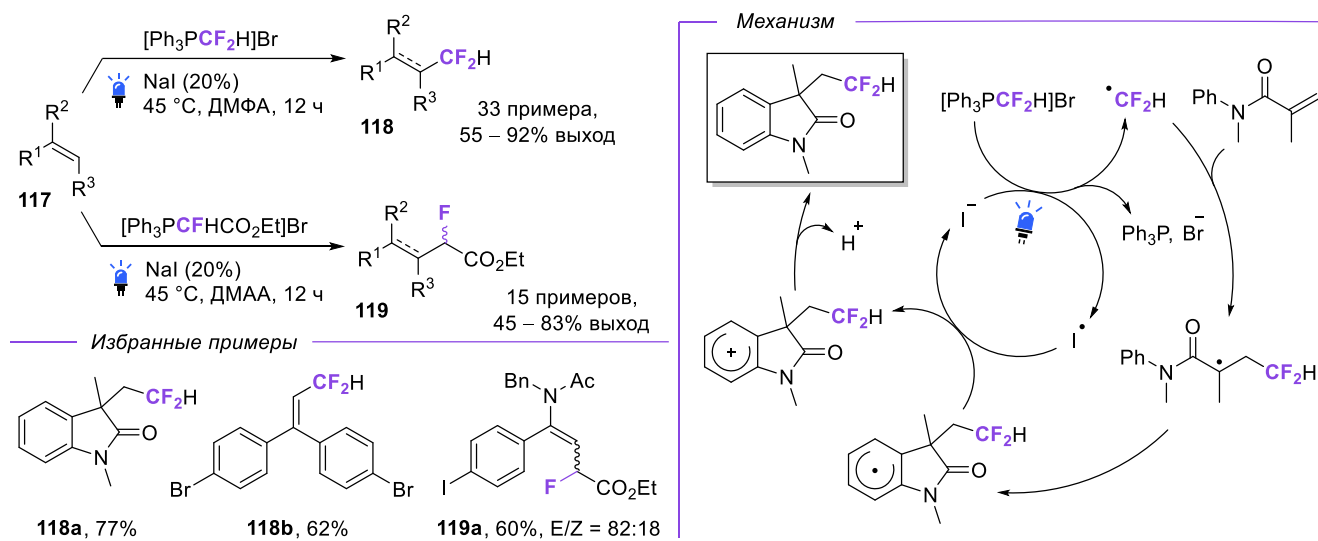
Схема 46



Далее коллективом под руководством Д. К. Сана и Кс. Ю. Чена было показано, что возможна эффективная генерация диформетильного радикала из $[Ph_3PCF_2H]Br$ даже в присутствии каталитических количеств иодида (схема 47) [63]. Это является существенным улучшением ранее описанного в схеме 45 метода: недостатком $[Ph_3PCF_2H]I$ как ключевого реагента является подход к его синтезу (кипячение $[Ph_3PCF_2H]Br$ в абсолютном ТГФ в присутствии пятикратного избытка

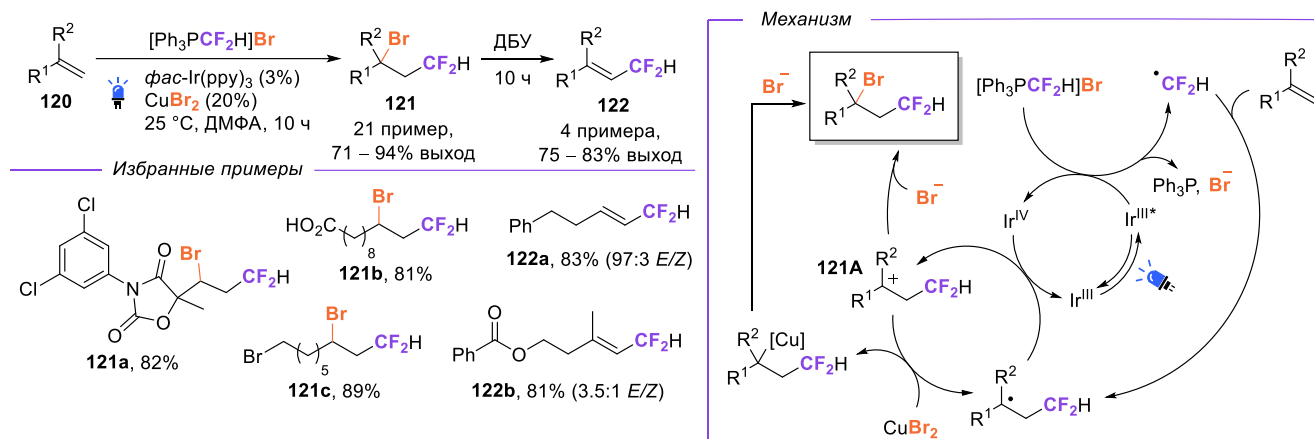
безводного NaI, приводящее к ионному обмену). Данная методика также применима и для реакции этоксикарбонилмонофторметилирования.

Схема 47



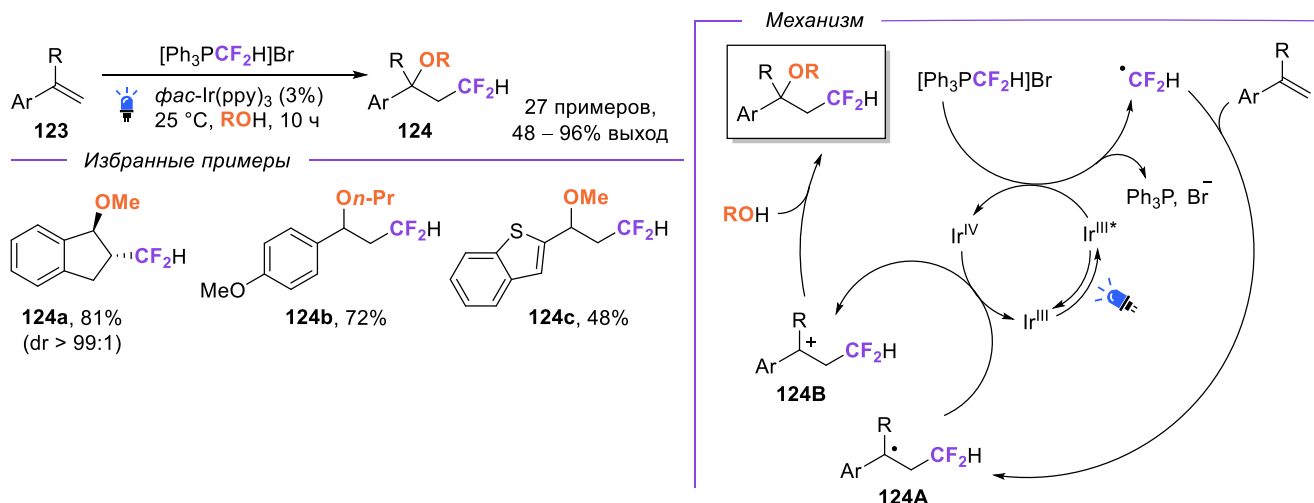
Развивая направление двойной функционализации непредельных соединений через радикальное дифторметилирование, группой Ф. Л. Кинга был предложен процесс бромодифторметилирования алкенов с помощью комбинации иридиевого и медного катализа (схема 48) [64]. В качестве основного источника бромидов выступал анион фосфониевой соли $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$. Было предложено два механизма, ведущих к целевым соединениям **121**; вероятно, их вклад различается в зависимости от субстрата. Так, если субстратом выступает стирол, то образующийся в результате окисления иридием стабилизированный карбокатион **121A** может быть атакован непосредственно бромидом с образованием продукта. В случае неактивированных алкенов, напротив, вклад механизма через катализ бромидом меди представляется основным. Авторами также было показано, что бромодифторметилированные продукты **121** могут быть трансформированы в соответствующие алкены **122** в результате элиминирования HBr .

Схема 48



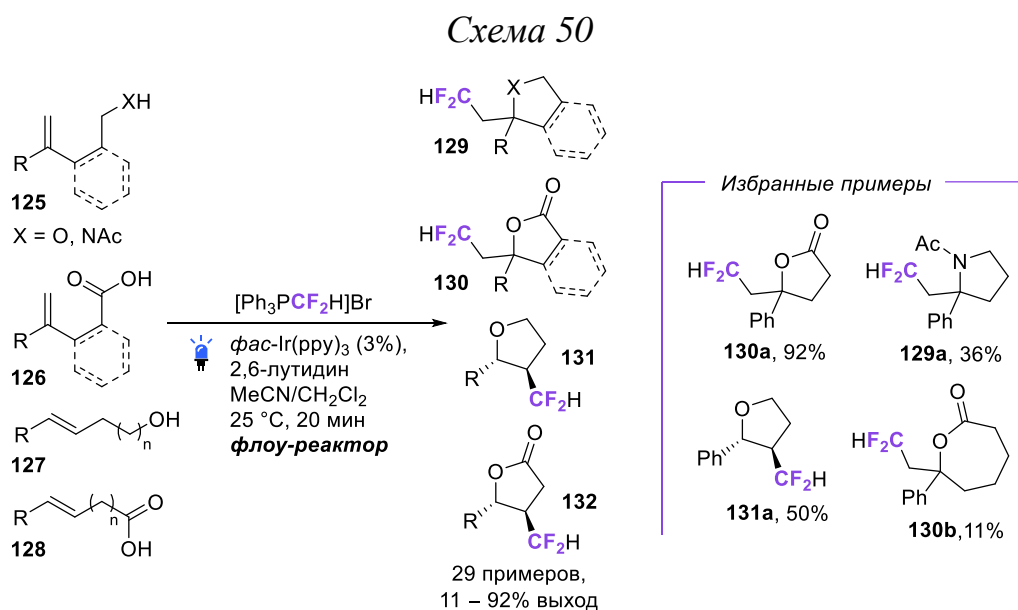
Тем же коллективом была продемонстрирована возможность оксидифторметилирования стиролов **123** (схема 49) [65]. Согласно предложенному авторами механизму, образующийся в результате дифторметилирования радикал **124A** восстанавливает иридиевый катализатор с последующей атакой спирта (либо воды) по карбокатиону **124B**. Процесс также примечателен чрезвычайно высокой диастереоселективностью в случае использования в качестве субстратов интернальных стиролов (см. продукт **124a**).

Схема 49



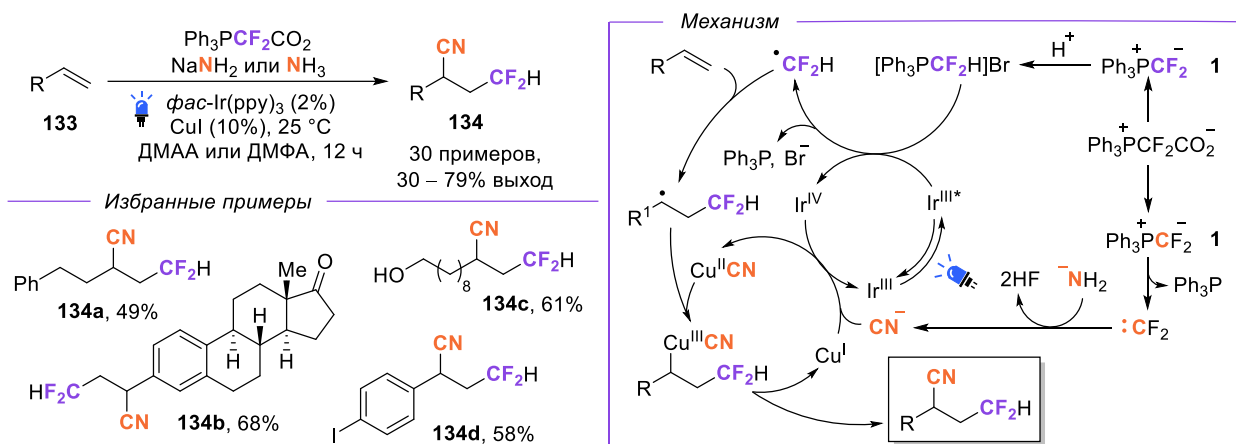
Впоследствии внутримолекулярный вариант схожего процесса, с получением соответствующих дифторметилированных гетероциклов **129** – **132**, был опубликован группой под руководством Хилтона, Камбейро и Арсенидаса (схема 50) [66]. Реакции были проведены с использованием проточного (“флоу”) реактора,

напечатанного на 3D принтере. Механизм аналогичен представленному на схеме 49.



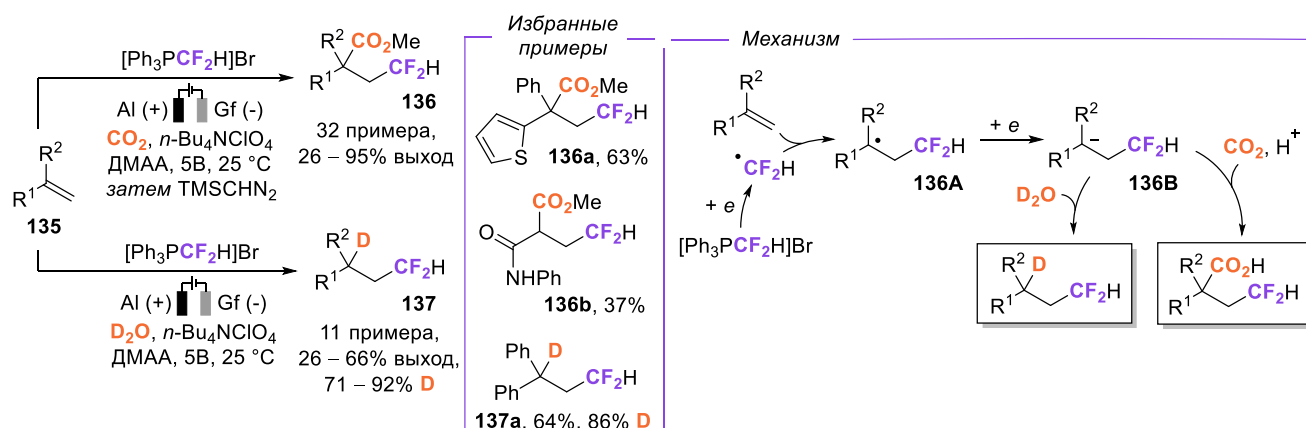
Группой под руководством Дж. Ч. Зяо был предложен процесс цианодифторметилирования алкенов **133** (схема 51) [67]. В качестве субстратов могут выступать как стиролы, так и неактивированные алкены. Механизм данной трансформации отличается элегантностью: у дифторметильной и циано групп один и тот же прекурсор: PDFА. Требуемый избыток этого реагента (более четырех эквивалентов) не представляется существенным недостатком ввиду того, что PDFА является относительно доступным реагентом. В процессе реакции протекают следующие процессы: декарбоксилирование бетаина приводит к илиду **1**, который, после протонирования с образованием [Ph₃PCF₂H]Br, является источником дифторметильного радикала. В это время, илид **1**, в результате равновесного процесса, диссоциирует на трифенилфосфин и дифторкарбен. Последний, взаимодействуя с амидом натрия либо аммиаком, позволяет получить в реакционной среде цианид-анион, медь-катализируемый процесс участием которого приводит к продукту **134** (аналогично схеме 13).

Схема 51



Получаемый после дифторметилирования связи С=С радикал **136А** может быть не только окислен, но и восстановлен до карбаниона в результате электрохимического процесса, что было недавно показано научной группой под руководством Л. Джинга и П. Хана (схема 52) [9]. Образующийся карбанион **136В** был перехвачен с помощью CO_2 (систему насыщали им с помощью барботирования) с образованием соответствующих дифторметилированных сложных эфиров **136** (карбоновые кислоты были превращены в метиловые эфиры без предварительного выделения). Также авторами было продемонстрировано, что добавление в реакционную смесь D_2O открывает доступ к дейтерированным дифторметилированным соединениям **137**.

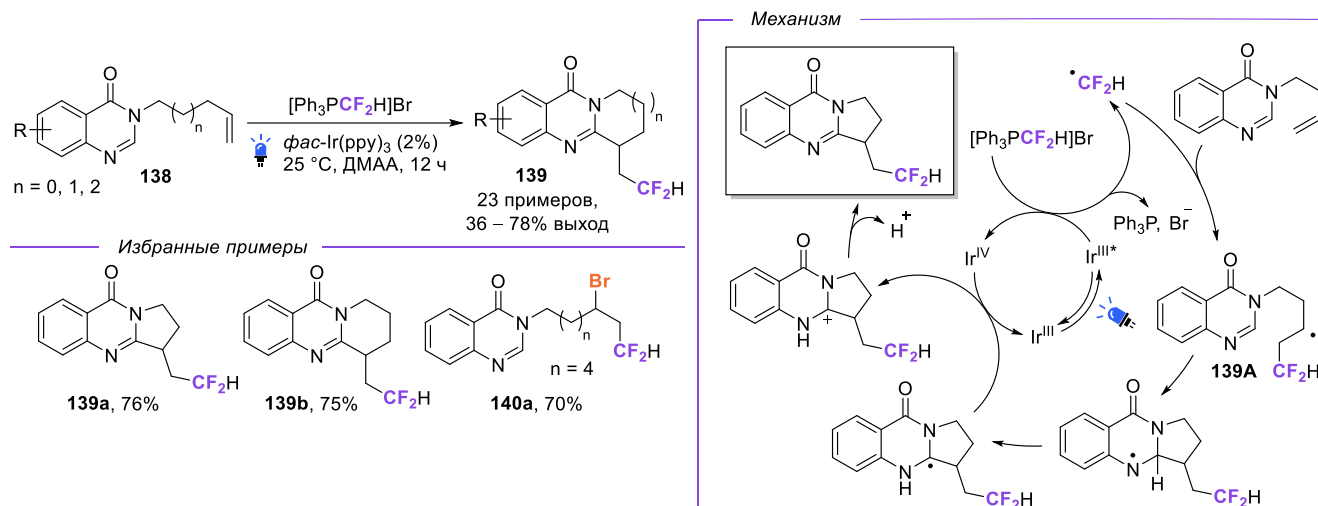
Схема 52



Образующийся после дифторметилирования связи С=С радикал может также вступать в реакции циклизации. Д. Зу, Я. Ву и Ю. Ву вместе с коллегами описали

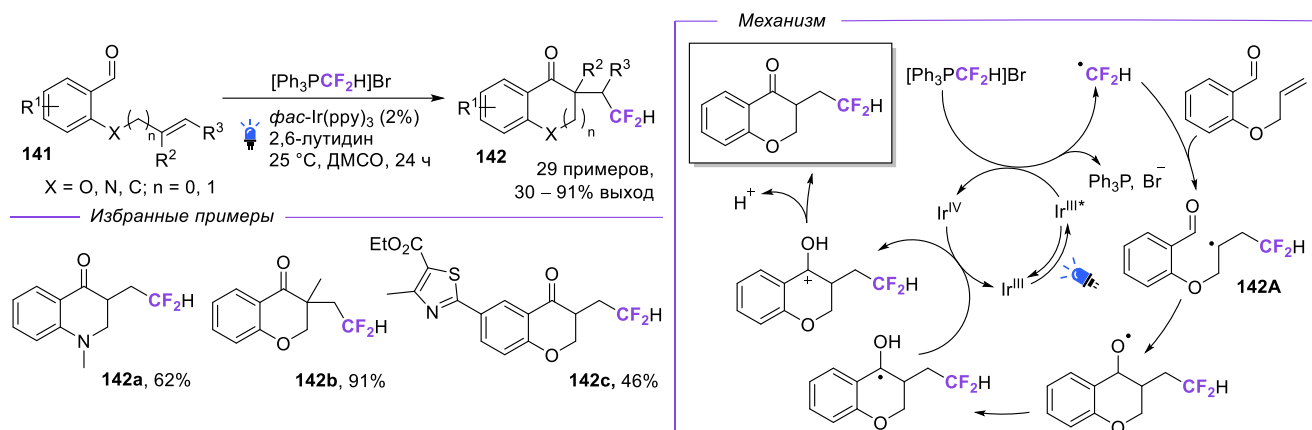
процесс, приводящий к дифторметилированным полициклическим хиназолинам **139** (схема 53) [68]. Радикал **139A** атаковал по связи C=N, замыкая цикл; далее последовательность окисления и депротонирования приводила к продуктам **139**. При попытке увеличить образующийся в результате реакции цикл, авторы столкнулись с побочным процессом бромодифторметилирования алкенов (описанным на схеме 48). Так, в результате попытки получения семичленного цикла ($n = 2$) была получена смесь продуктов циклизации и бромодифторметилирования (36% и 42% соответственно), а при $n = 3$ (см. соединение **140a**) и более продукт циклизации **139** отсутствовал вовсе.

Схема 53



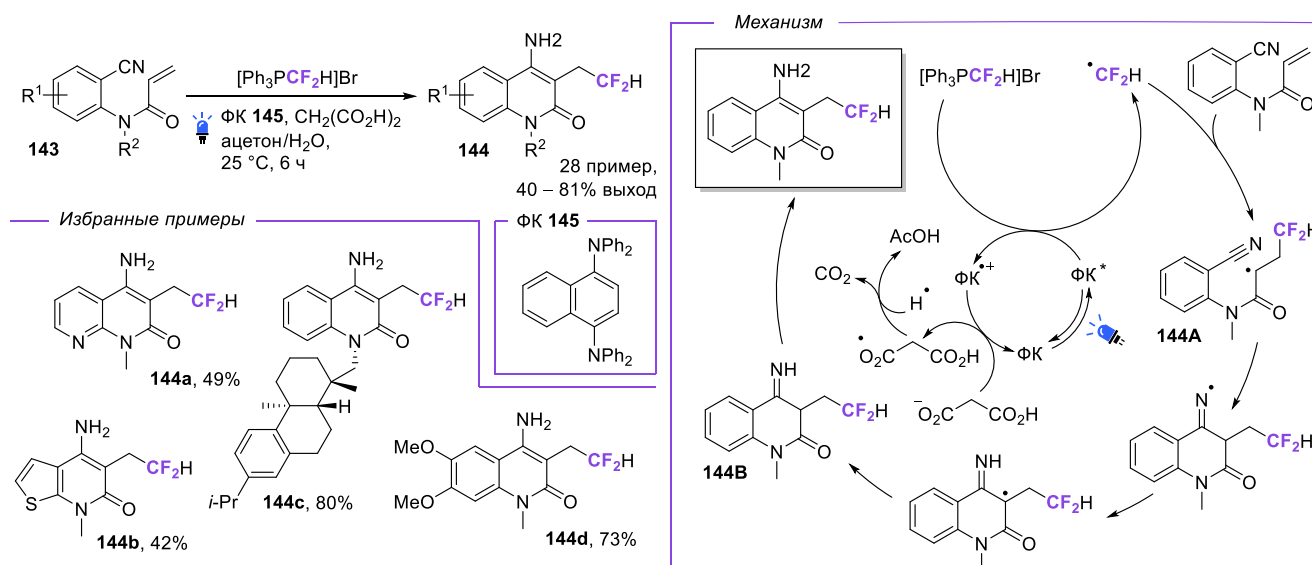
Л.-Л. Мао и Л.-К. Куан вместе с коллегами показали, что полученный после дифторметилирования алкена радикал **142A** может внутримолекулярно атаковать альдегидный фрагмент, открывая доступ к производным хроман-4-онов **142**, несущим дифторметильную группу (схема 54) [69].

Схема 54



Позднее схожая по стратегии трансформация, ведущая к дифторметилированным производным 4-аминохинолинонов **144**, была предложена группой под руководством Я. Ксу и Я. Чена (схема 55) [70]. Радикал **144A** атаковал нитрильную группу с замыканием цикла и образованием имида **144B**, изомеризация которого приводила к продукту **144**. Процесс примечателен используемым авторами органическим фотокатализатором **145**, который показал эффективность, превосходящую *фас*-Ir(ppy)₃. Интересной находкой также является добавка малоновой кислоты, восстанавливающей катализатор. Учитывая то, что в качестве растворителя используется смесь ацетона и воды, данный процесс соответствует критериям “зеленой” химии.

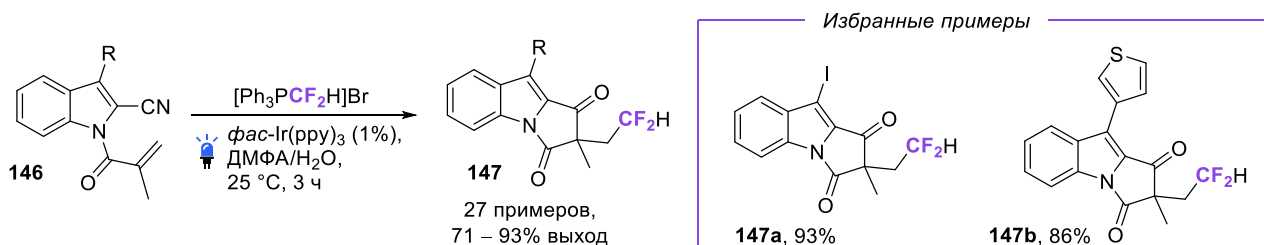
Схема 55



Дж. Юан, Я. Йин и Л. Янг вместе с коллегами предложили аналогичную стратегию для получения дифторметилированных пирроло[1,2-*a*]индолдионов **147**

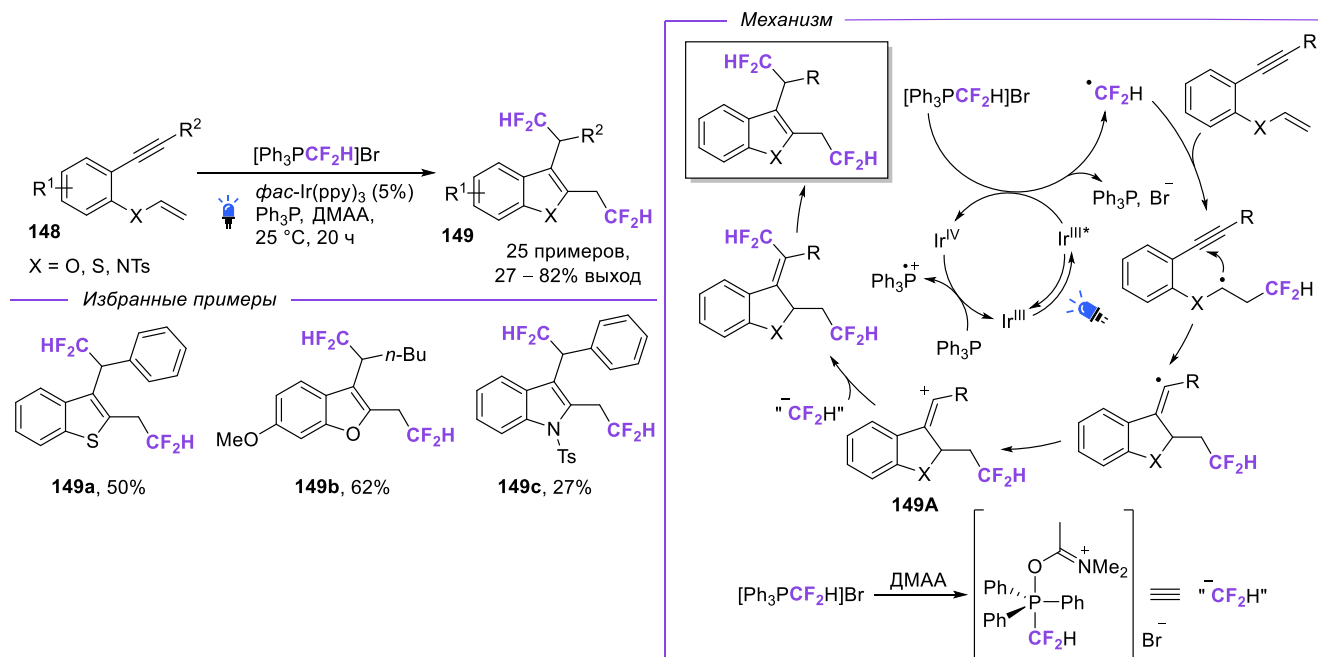
из 1-акрилоил-2-цианоиндолов **146** (схема 56) [71]. Образующийся в результате радикальной атаки по нитрильной группе, приводящей к циклизации, имин (аналогичный **144В** на схеме 55) был гидролизован до карбонильной группы водой, присутствующей в системе, с образованием продукта **147**.

Схема 56



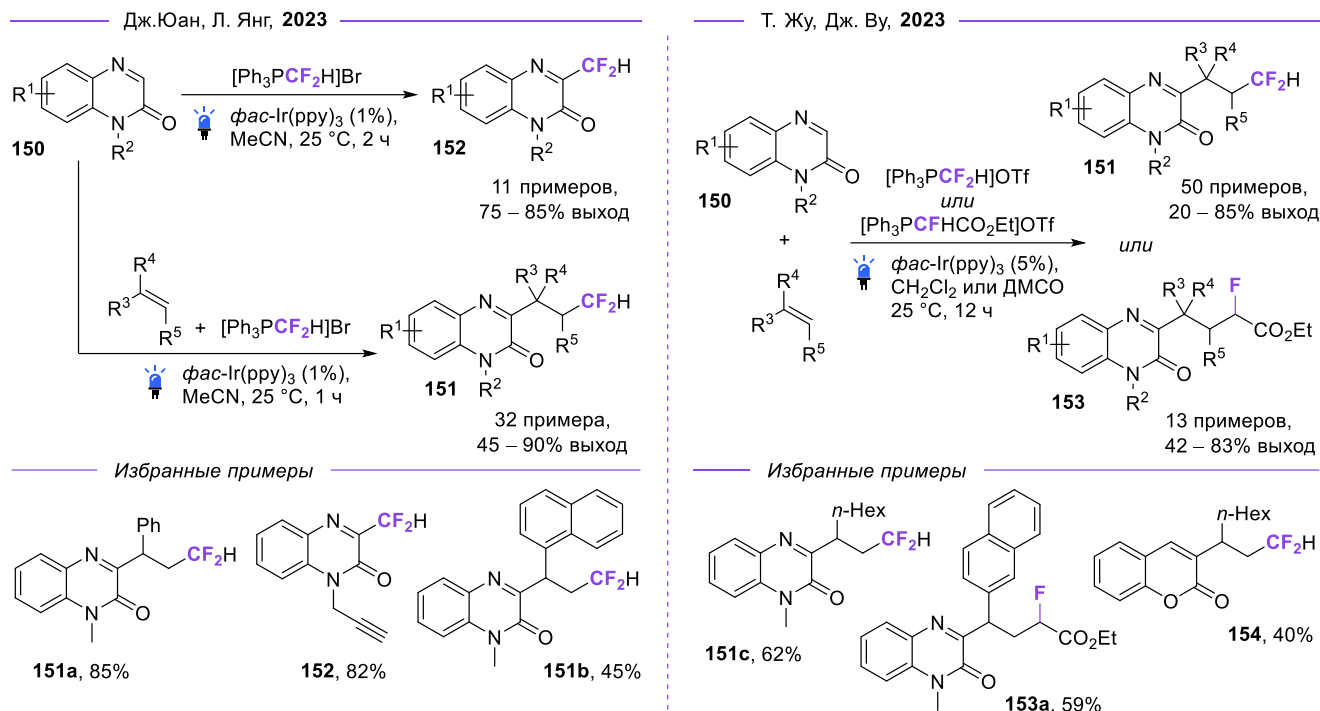
Коллективом под руководством Я. Я. Чена, Я. Л. Ксу и Дж. Лу был описан интересный процесс радикального дифторметилирования 2-винилоксиарилалкинов **148** с последующей циклизацией, открывающий доступ к производным бензофурана **149**, несущим две дифторметильные группы (схема 57) [72]. Авторами было показано, что данный метод также может быть применен для получения производных бензотиофена и индола (см. **149а** и **149с** соотв.). $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ в механизме процесса играет двойную роль: источника дифторметильного радикала, а также эквивалента дифторметильного карбаниона, взаимодействующего с карбокатионом **149А** (авторами был предложен механизм, в котором роль основания Льюиса выполнял амидный растворитель, активируя фосфониевый фрагмент – подобная реакционная способность была нами рассмотрена в первой главе обзора на схемах с 37 по 40, где аналогичным образом атом фосфора атаковал карбонат цезия).

Схема 57



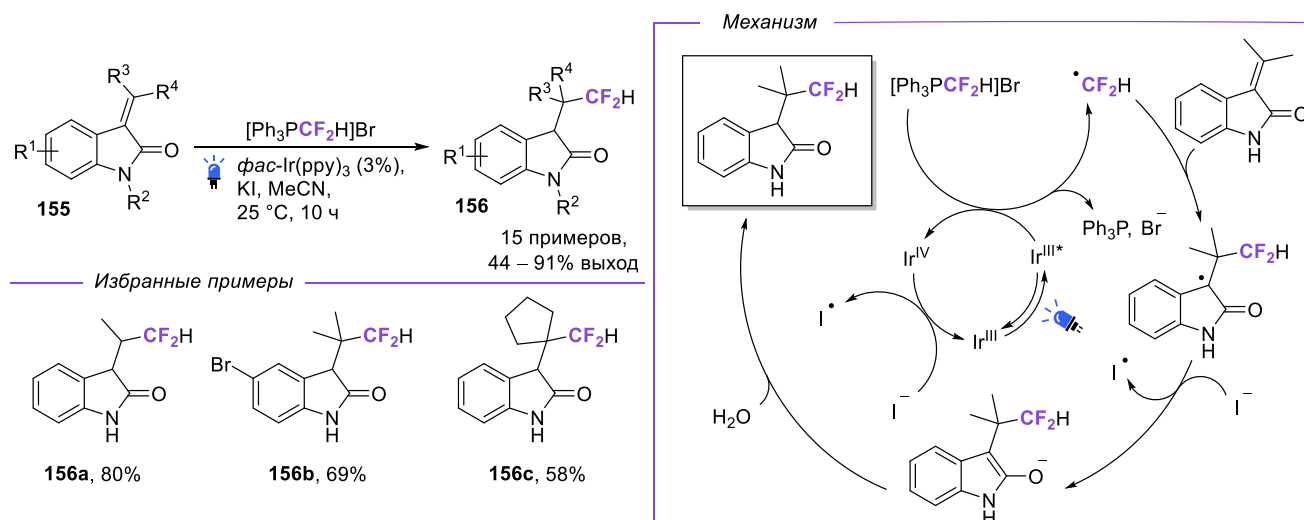
В 2023 году двумя исследовательскими группами с разницей около двух недель были продемонстрированы примеры трехкомпонентного процесса: перехват радикала, образующегося после дифторметилирования алкена на хиноксалиноны **150** (схема 58). Дж. Юан и Л. Янг вместе с коллегами показали, что наряду с продуктами “внедрения алкенов” **151**, могут быть получены дифторметилированные соединения **152** [73]. К сожалению, попытки авторов использовать в трансформации алкены, отличные от стиролов, не увенчались успехом. Несмотря на использование исключительно похожих реакционных условий, группе Т. Жу и Дж. Ву удалось вовлечь в процесс в том числе и неактивированные алкены (пример **151c**) [74]. Также они продемонстрировали возможность замены хиноксалинона на кумарин, хотя и с понижением выхода (пример **154**), и показали, что их метод применим не только для дифторметилирования, но и для этоксикарбонилмонофторметилирования (с получением соединений **153**).

Схема 58



Группой под руководством Ф. Л. Кинга был описан метод дифторметилирования электронодефицитных алкенов **155**, являющихся производными оксидолов, при помощи комбинации $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ и $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ (схема 59) [75]. Иодид калия был использован авторами в данном процессе в качестве стехиометрического восстановителя.

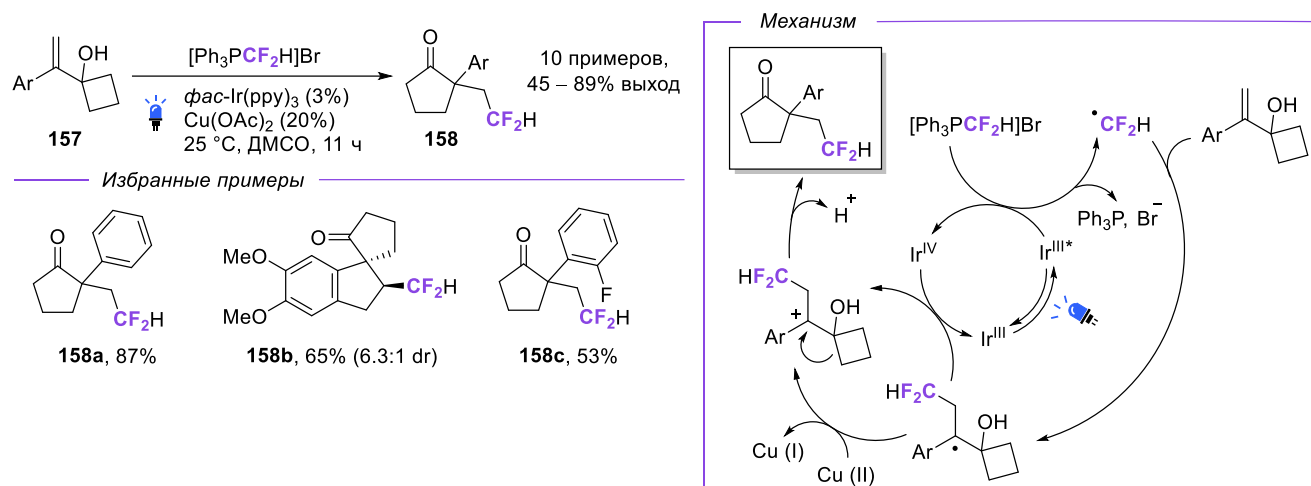
Схема 59



Интересной ловушкой для дифторметильного радикала могут выступать винилзамещенные циклобутанолы **157**: процесс с расширением цикла, приводящий к циклопентанонам **158**, несущим дифторметильный фрагмент, был

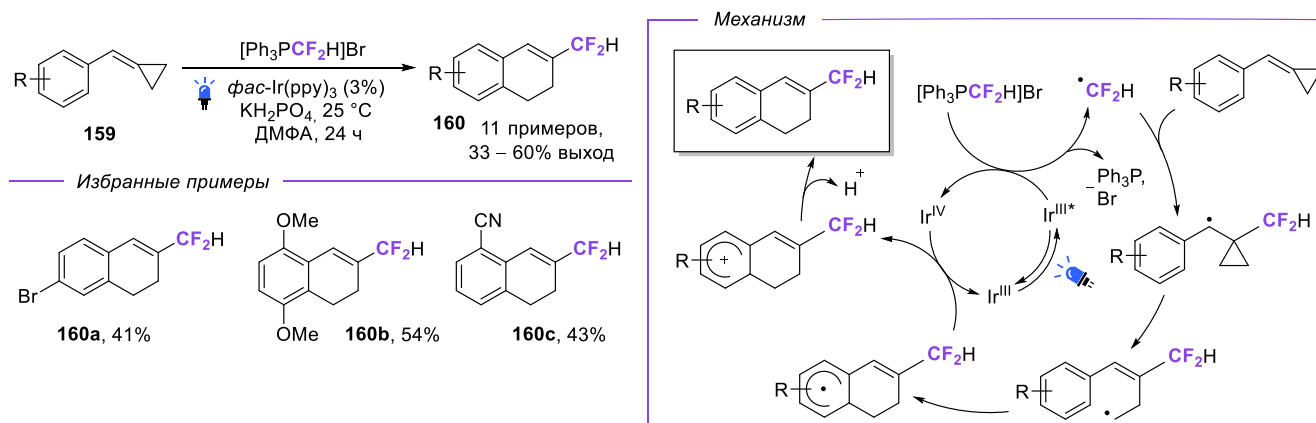
продемонстрирован группой Д. Я. Ким (схема 60) [76]. Несмотря на то, что превращение электронейтрально, наилучших выходов авторам удалось достичь с использованием каталитических количеств ацетата меди (II), выступающего в качестве дополнительного окислителя.

Схема 60



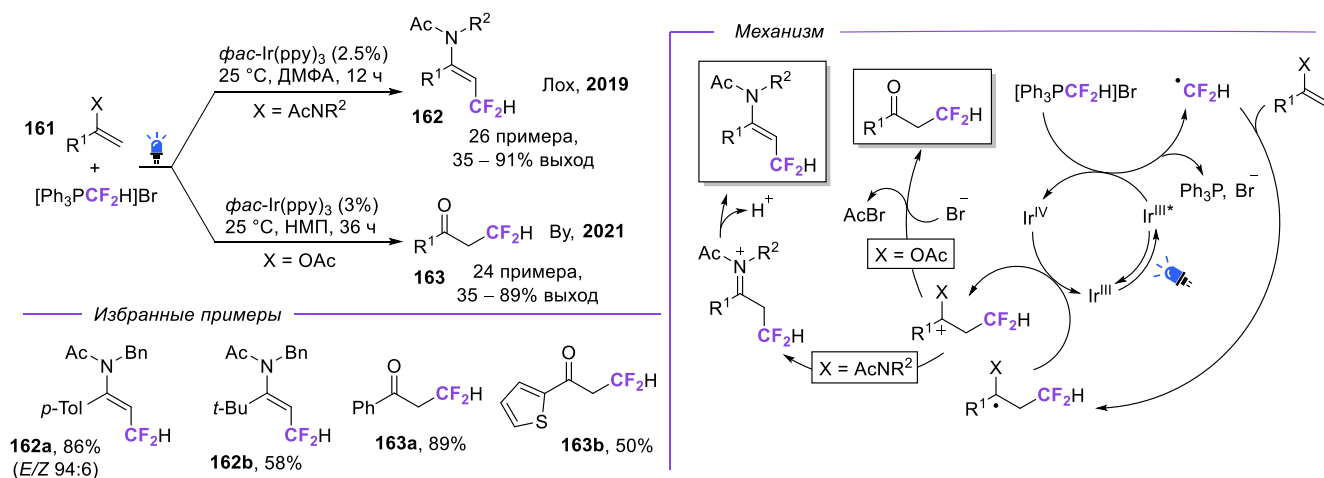
Такие примечательные субстраты, как метиленициклопропаны **159** также могут выступать ловушкой дифторметильного радикала (схема 61) [77]. Группой исследователей под руководством Ли, Ванга и Ву было предложено превращение, в котором атака дифторметильного радикала по двойной связи метиленициклопропана **159** с последующими раскрытием цикла и радикальной атакой по ароматическому кольцу приводит к образованию дифторметилованных дигидронафталинов **160**. На данной схеме приведены выделенные выходы продуктов, однако, авторами было отмечено, что разница выделенного выхода и измеренного методом ^{19}F ЯМР с использованием внутреннего стандарта существенна и может достигать 18% (вероятно, ввиду нестабильности продуктов).

Схема 61



Алкены **161**, сопряженные с электронодонорной группой, ввиду отличной совместимости по полярности с фторалкильными радикалами, имеющими, в свою очередь, “электрофильный характер”, также являются подходящими субстратами для получения дифторметилированных соединений **162** и **163** с высокими выходами, что было продемонстрировано группами под руководством проф. Лоха (использовавшим в качестве субстратов енамиды [78]) и проф. Ву (предложившего винилацетаты [79]) (схема 62). Условия, в которых проходят данные трансформации, практически идентичны: облучение синим светом в амидных растворителях в присутствии каталитических количеств $fac-Ir(ppy)_3$. Примечательно, что реакция $[Ph_3PCF_2H]Br$ с енамидами имеет высокую стереоселективность, что объясняется конформационными эффектами.

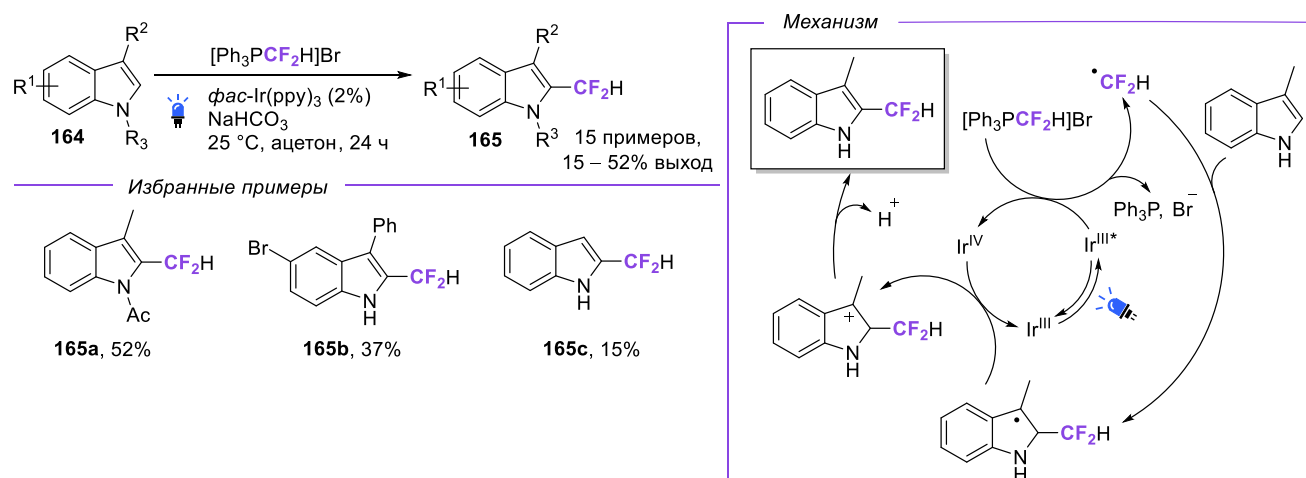
Схема 62



Используя $[Ph_3PCF_2H]Br$ в качестве источника дифторметильного радикала, можно получать гетероциклические соединения, несущие дифторметильную

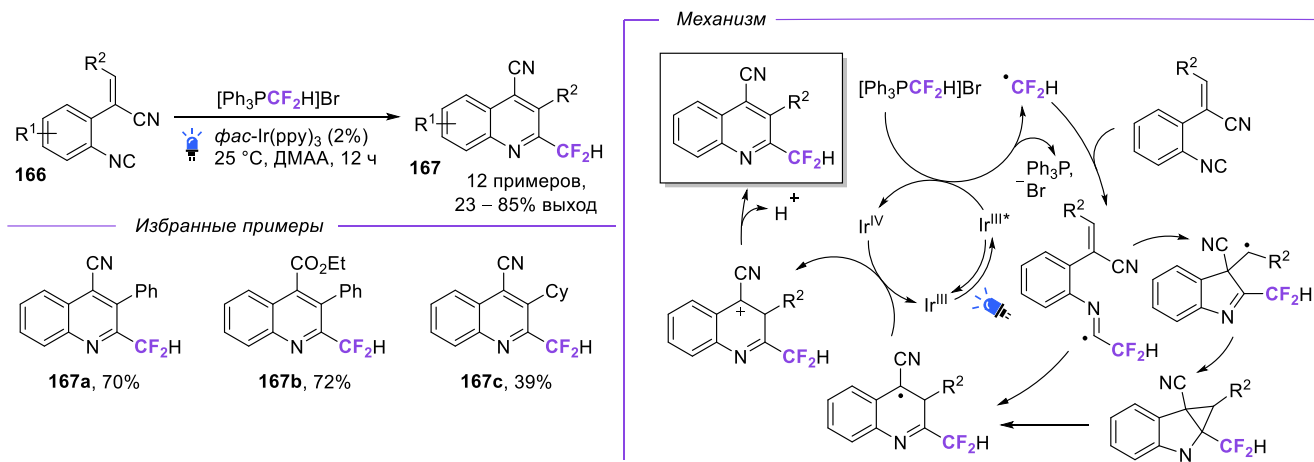
группу в качестве одного из заместителей. Подобные процессы имеют высокий потенциал для медицинской химии. В частности, группой под руководством В.Р. Долбье было показано, что ловушкой для дифторметильного радикала могут выступать индолы **164** (схема 63) [80]. Однако, к сожалению, авторами не удалось оптимизировать данный процесс: даже в случае замещенных в 3-м положении индолов (см. продукты **165a** и **165b**), лишенных проблемы региоселективности реакции, выходы не превысили 52%.

Схема 63



Научной группой под руководством Ли был разработан подход к дифторметилованным хинолинам **167** с использованием ароматических изонитрилов **166** в качестве субстратов и $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ в присутствии $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ в качестве источника дифторметильного радикала (схема 64) [81]. Согласно предложенному авторами механизму, дифторметильный радикал атакует изонитрильный фрагмент с последующей циклизацией с участием связи $\text{C}=\text{C}$. Полученные в результате реакции дифторметилованные хинолины **167** несут нитрильную (либо сложноэфирную) группу в 4 положении; при этом авторами было показано, что заместитель в 3 положении имеет значительное влияние на выход реакции: например продукт **167c**, несущий циклогексильный фрагмент, был получен с выходом 39%, а продукт с 2-тиенильным заместителем в 3 положении — лишь с 23% выходом.

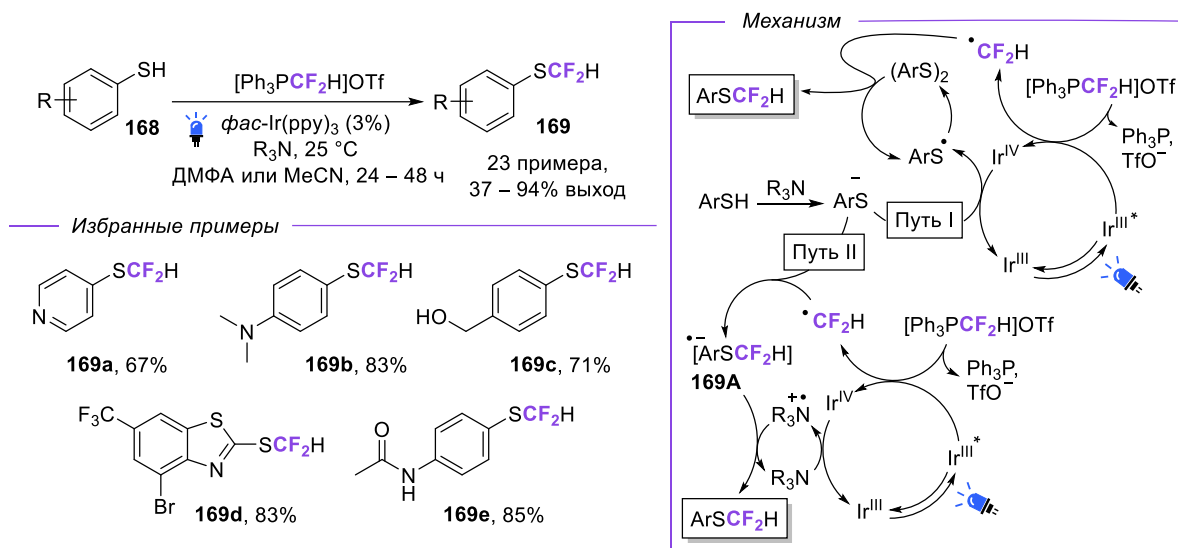
Схема 64



Атака дифторметильного радикала, сгенерированного из $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$, возможна не только по углеродному атому субстрата, но и по гетероатому. Такие процессы позволяют получать продукты, имеющие в своей структуре группы SCF_2H и SeCF_2H .

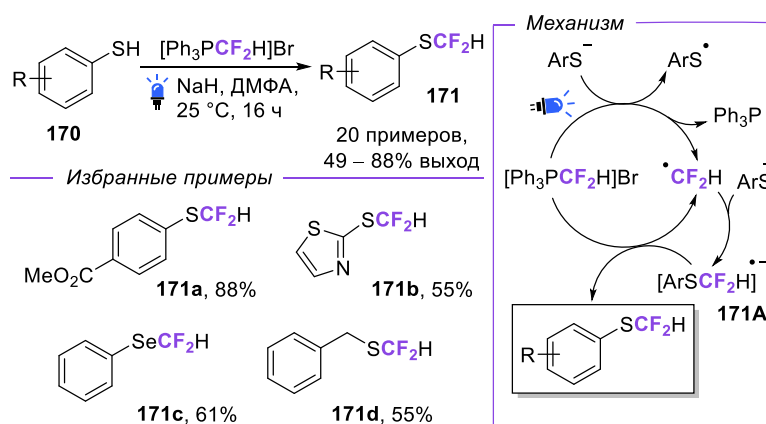
Группой Ф. Л. Кинга был предложен процесс, приводящий к таким соединениям с использованием тиофенолов **168** в качестве исходных соединений (схема 65) [82]. Механизм этого превращения достоверно установить крайне сложно, однако авторами были рассмотрены два наиболее вероятных варианта. Образующийся после депротонирования тиофенола амином (использовался ТМЭДА либо *N,N*-диметил-4-толуидин) тиофенолят может быть окислен фотокатализатором до дисульфида, атака дифторметильного радикала по которому приводит к целевому продукту **169** (путь I). С другой стороны, дифторметильный радикал может взаимодействовать непосредственно с тиофенолят-анионом с образованием соответствующего анион-радикала **169A**, окисление которого также приводит к целевому соединению **169** (путь II).

Схема 65



Научной группой Штудера немного позднее был описан аналогичный процесс радикального дифторметилирования тиофенолов **170**, однако в отсутствие катализатора (схема 66) [83]. Авторами был предложен цепной механизм: полученный в реакционной среде тиофенолят натрия при ультрафиолетовом облучении (365 нм) восстанавливает $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$. Образующийся при этом дифторметильный радикал, взаимодействуя с тиофенолятом, приводит к анион-радикалу **171A**, который, далее восстанавливая $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}]\text{Br}$ с образованием следующего дифторметильного радикала, превращается в продукт **171**. Возможность провести превращение, не используя дорогой иридиевый катализатор, является преимуществом данного метода.

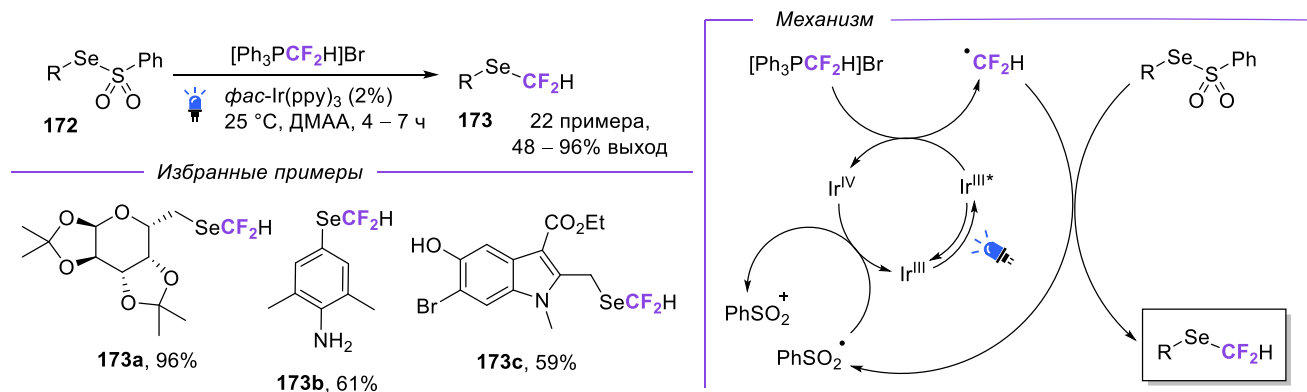
Схема 66



Научной группой под руководством Ж. Чена был предложен подход к дифторметилированным селенидам **173**, с использованием в качестве субстратов

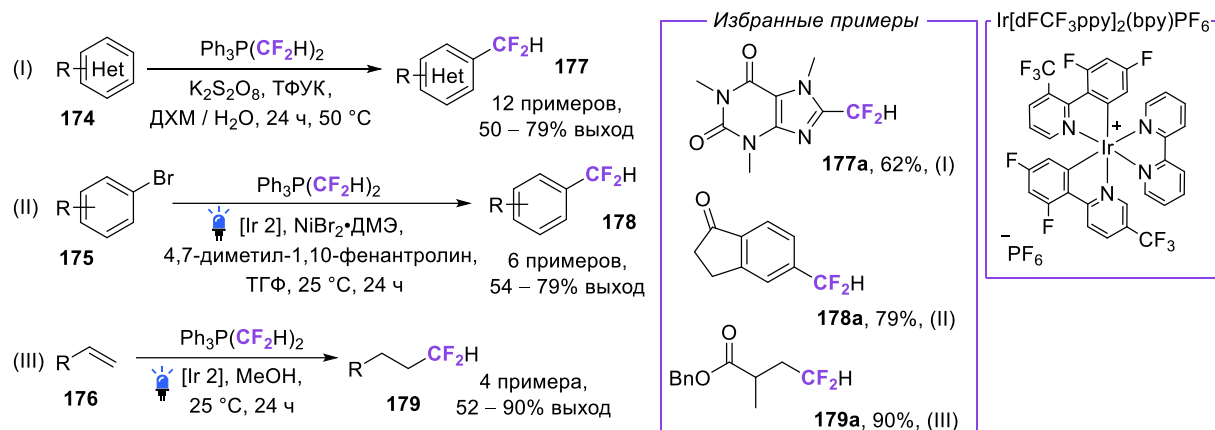
селеносульфонов **172** (схема 67) [84]. Данная реакция не требует добавок, кроме катализатора, и толерантна ко многим функциональным группам; также авторы отмечают, что субстраты **172** являются относительно доступными соединениями.

Схема 67



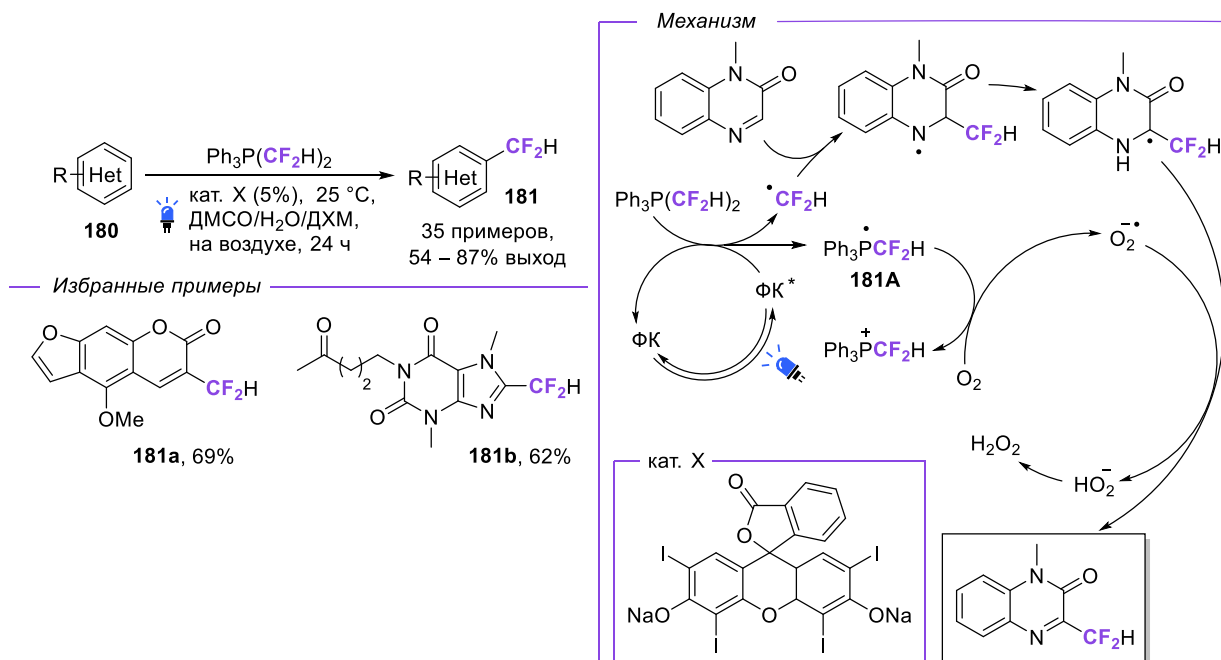
Фторированные соединения фосфора могут выступать источниками дифторметильного радикала не только в восстановительных условиях, но и в окислительных, что было недавно продемонстрировано М. Ху вместе с коллегами (схема 68) [44]. Соединение $Ph_3P(CF_2H)_2$, описанное в предыдущей главе (см. схему 29) данного обзора, не несет заряда, имея в своей структуре пентакоординированный атомом фосфора. Авторами было показано, что в результате окисления в различных условиях (I–III), данное вещество выступает донором дифторметильного радикала, образуя катион Ph_3PCF_2H в качестве побочного продукта. С помощью $Ph_3P(CF_2H)_2$ были успешно проведены такие процессы как дифторметилирование разнообразных гетероциклических соединений **174** (реакция I), фотокаталитическое сочетание дифторметильного радикала и арилбромидов **175** с использованием двойного катализа комплексами иридия и никеля (реакция II), а также дифторметилирование активированных алкенов **176** (реакция III).

Схема 68



В своей последующей работе тот же коллектив авторов продемонстрировал, что, с помощью органического фотокатализатора Эритрозина Б и кислорода воздуха в качестве окислителя, процессы дифторметилирования гетероциклических соединений **180** можно проводить в гораздо более мягких условиях (схема 69) [85]. В ходе реакции, возбужденный светом фотокатализатор осуществляет перенос энергии (energy transfer) на $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CF}_2\text{H})_2$, который, в свою очередь, распадается на дифторметильный радикал, вступающий в реакцию с гетероциклическим субстратом **180** и побочный радикал **181A**, окисляемый кислородом воздуха до инертной в данной системе соли $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{H}$.

Схема 69

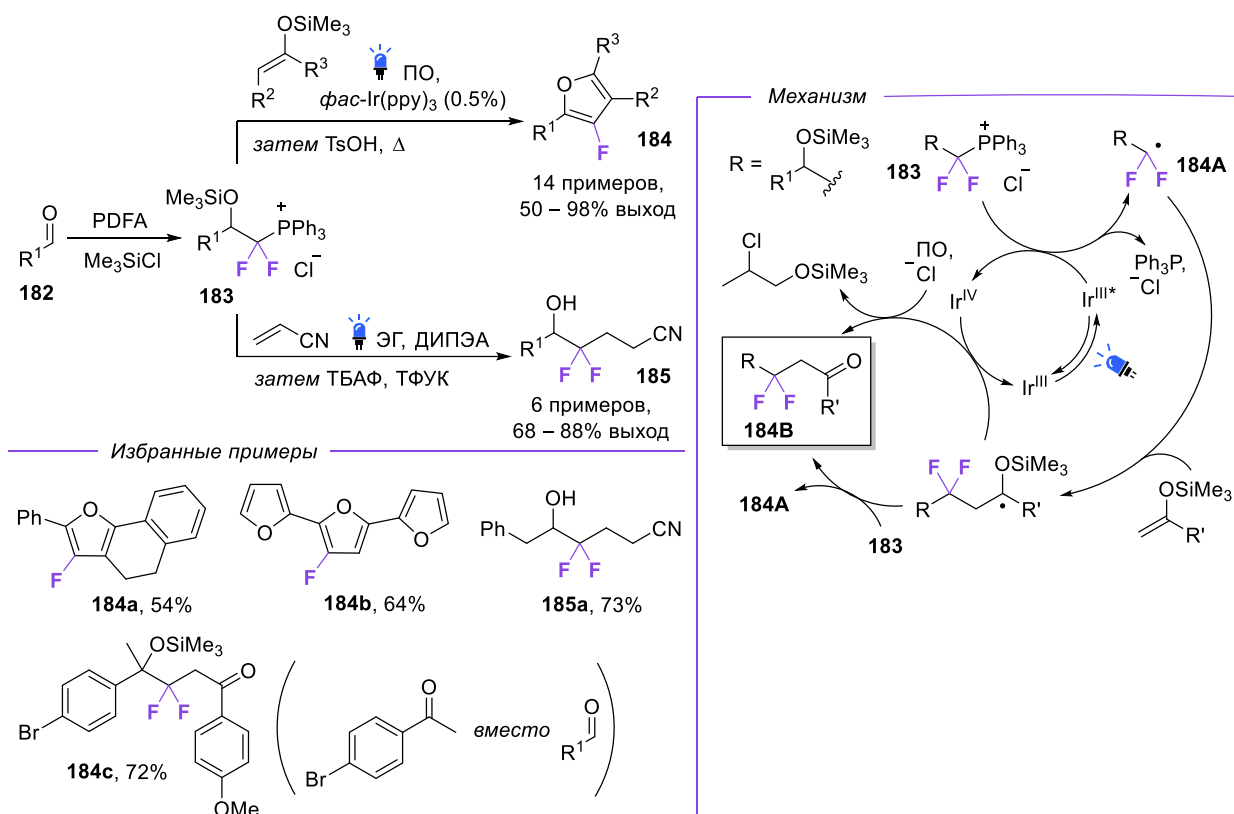


Из всех описанных выше трансформаций можно заключить, что радикальные процессы, приводящие дифторметилированным соединениям являются достаточно изученными и “пробелов” среди субстратов и типов превращений остается с каждым годом все меньше. Однако радикальное введение относительно больших групп с дифторметиленовым фрагментом в составе вида RCF_2 до сих пор представляется очень перспективным и не до конца изученным направлением. Подобные трансформации позволяют собирать сложные по структуре молекулы, несущие дифторметиленовый мостик, из относительно простых фрагментов. Такие соединения имеют большое значение для медицинской химии и в настоящее время наиболее распространенным методом их получения в фармацевтических процессах является деоксофторирование. Большие усилия прикладываются к тому, чтобы отойти от этого метода, характеризующегося токсичностью, жесткостью, плохой регио- и хемоселективностью. Трансформации с использованием фторированных фосфониевых солей представляются на таком фоне особенно привлекательными, однако успешных примеров подобных процессов описано немного.

В научной группе А. Дильмана был успешно реализован процесс своеобразного “трехкомпонентного сочетания” (схема 70) [86], позволяющий в ходе одного технологического процесса (“one pot”) получать достаточно сложные соединения **184** и **185** из простых компонентов: альдегидов **182**, синтетического эквивалента дифторкарбена (PDFA) и радикальной ловушки (силиленолятов или акрилонитрила). Образующаяся с высокими выходами в результате нуклеофильной атаки сгенерированного в реакционной среде фторированного фосфорана фосфониевая соль **183** (аналогичная описанным в схеме 31) в ходе следующего этапа трансформации претерпевала восстановление с помощью *fac*- $Ir(ppy)_3$ либо ЭГ с образованием дифторированного радикала **184A**, атакующего по $C=C$ связи силиленолятнов либо акрилонитрила. Конечные продукты реакции с силиленолятном **184B** были выделены в виде фторированных фуранов, полученных в результате циклизации, сопряженной с элиминированием $TMSOH$ и HF . В другой публикации тех же авторов (основное содержание которой приведено на схеме 34) было показано [48], что, если заменить исходный альдегид на

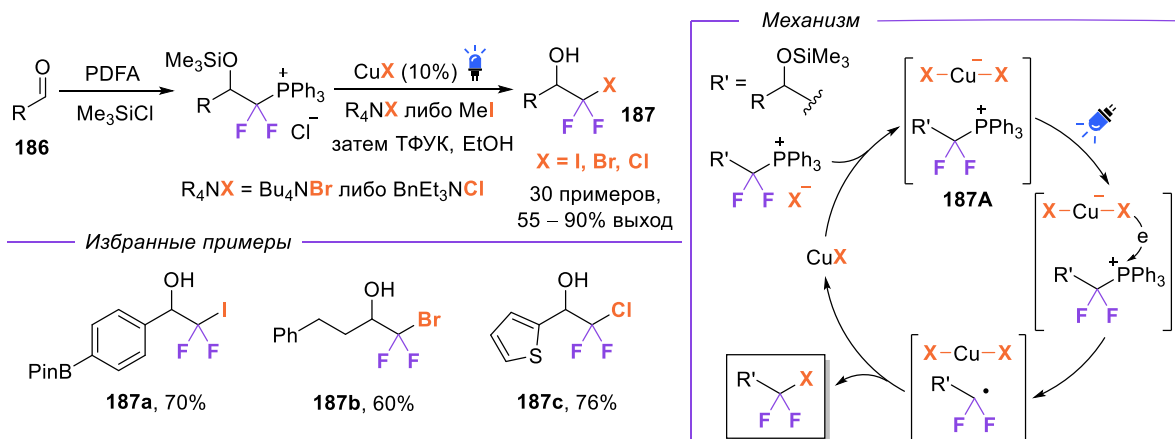
ацетофенон, то продукт **184c** является стабильным соединением, не склонным к циклизации.

Схема 70



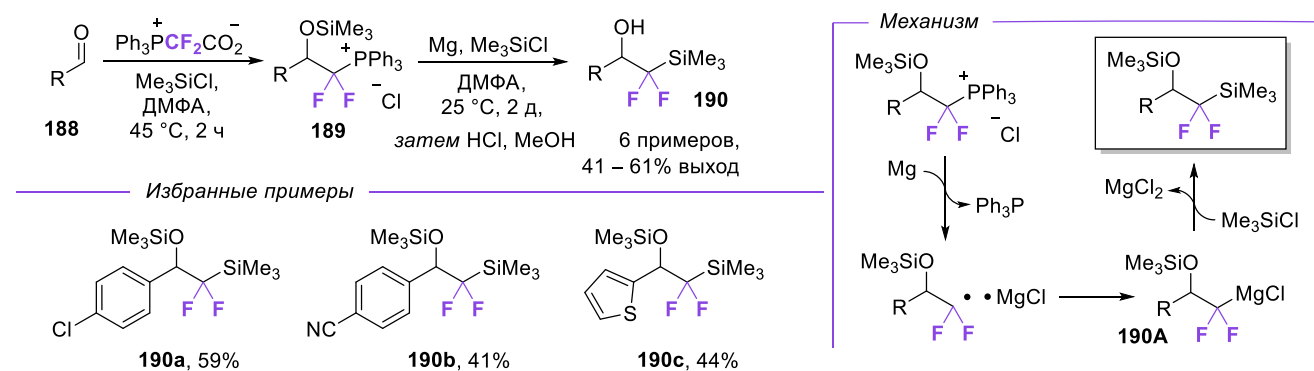
Теми же авторами впоследствии был описан схожий по стратегии процесс получения из альдегидов **186** спиртов **187**, несущих галодиформетильную группу (CF_2Hal ; Hal = I, Br, Cl – в зависимости от используемого источника галогенида), с помощью медь-катализируемого обмена фосфониевого фрагмента на атом галогена (схема 71) [87]. Несмотря на то, что подобные структуры ранее были получены с использованием дифторкарбена, данный метод позволяет в мягких условиях провести трансформацию с участием с субстратов, плохо совместимых с дифторкарбеном. Авторами был предложен механизм через индуцированный облучением одноэлектронный перенос внутри комплекса **187A** фосфониевой соли и купрата; примечательно, что в ходе механистического эксперимента после смешения фосфониевой соли с CuI полосы поглощения соответствующего комплекса обнаружено не было. Несмотря на это, облучение светом видимого спектра – обязательное условие прохождения реакции.

Схема 71



Тем же коллективом авторов было показано, что фосфониевые соли **189**, получаемые из альдегидов **188**, могут быть восстановлены магнием в диметилформамиде с получением спиртов **190**, несущих триметилсилильный фрагмент (схема 72) [88]. Предполагается, что реакция проходит с образованием нестабильного магнийорганического соединения **190А**, которое перехватывается триметилхлорсиланом. К сожалению, авторам не удалось достичь высоких выходов, однако процесс восстановления фосфониевого фрагмента магнием представляется интересным с фундаментальной точки зрения.

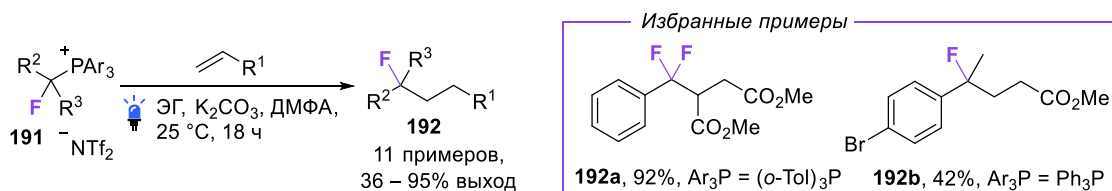
Схема 72



В 1 главе на схеме 42 данного обзора мы продемонстрировали работы коллектива Р. Янга, в которых полученные из ди- или трифторметилированных аренов фосфониевые соли вовлекали в различные характерные для фосфониевых солей превращения с получением фторалкилированных соединений достаточно высокой молекулярной сложности. Стоит упомянуть, что авторами были также продемонстрированы радикальные реакции в видимом свете, в которых

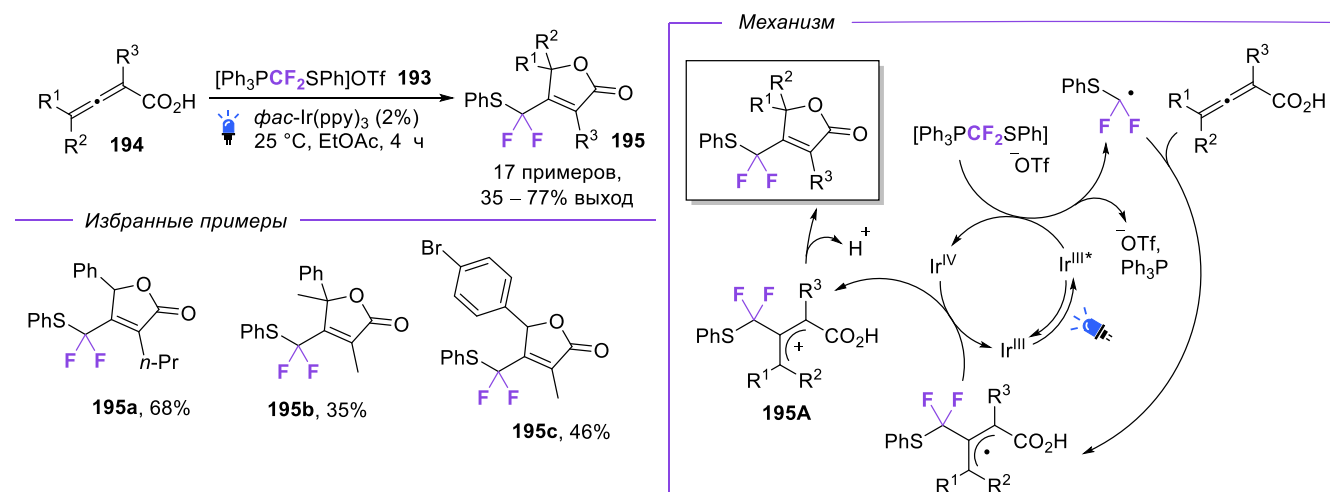
фосфониевые соли **191**, в результате взаимодействия с эфиром Ганча, выступали источниками фторированных бензильных радикалов, перехват последних на алкены с электроноакцепторным заместителем приводил к соединениям **192** [55, 56] (схема 73).

Схема 73



Я. Хуанг, Кс. Х. Ксу и сотрудники предложили, что фосфониевую соль **193** можно использовать как источник дифторированного радикала в фотохимической реакции с 2,3-алленовыми кислотами **194** приводящей к дифторфенилтио-замещенным гетероциклам **195** (схема 74) [89]. Циклизация карбокатиона **195A** с образованием пятичленного лактона схожа с процессами, описанными на схеме 50. В качестве восстановителя применялся стандартный для такого типа превращений фотокатализатор *фас*-Ir(ppy)₃.

Схема 74



2.4 Заключение

Подводя итог, можно сказать, что ФФС за последнее десятилетие зарекомендовали себя как надежные реагенты в синтезах множества фторированных соединений, получение которых было бы крайне затруднительно с помощью других методов. ФФС способны вступать как в типы трансформаций, которые уже можно назвать классическими, так и в бурно развивающиеся радикальные фотокаталитические и электрохимические процессы. Стоит отдельно подчеркнуть, что множество из приведенных в данном обзоре превращений подходят для введения фторированных заместителей в сложные биологически-активные структуры, несущие разнообразные функциональные группы, которые остаются незатронутыми, позволяя осуществлять модификацию на поздних стадиях синтеза (late-stage functionalization). Переживая бурное развитие в последнее десятилетие, это направление исследования остается крайне актуальным на сегодняшний день, а разнообразие изученных свойств и открытых методов лишь подстегивает прогресс дальнейших разработок.

3. Обсуждение результатов

3.1. Вступление

В литературном обзоре было продемонстрировано, что α,α -дифторированные фосфониевые соли могут быть получены в результате реакции дифторметилентрифенилфосфорана **1** с разнообразными электрофилами. Данные соединения имеют большой синтетический потенциал: замена фосфониевого фрагмента на различные функциональные группы открывает доступ к широкому кругу ценных структур, содержащих *gem*-дифторметиленовое звено (схема 1).

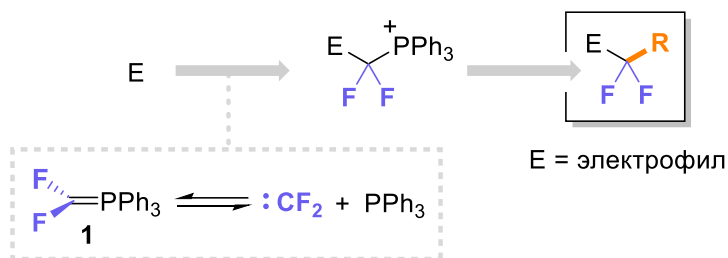


Схема 1. Стратегия получения соединений с CF₂-фрагментом через дифторированные фосфониевые соли.

Ввиду перспективности подобных процессов, нами было решено продолжить их изучение, расширяя границы применимости методов как получения фосфониевых солей, так и их синтетического приложения.

3.2. Синтез дифторалкилированных гетероциклов при помощи дифторкарбена

Ранее нами было показано, что дифторметилентрифенилфосфоран **1** может взаимодействовать с акцепторными азометинами, например с иминиевыми катионами [45] (схема 31 литературного обзора). 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 бы приводить к разнообразным соединениям, благодаря накопленной ранее методической 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.

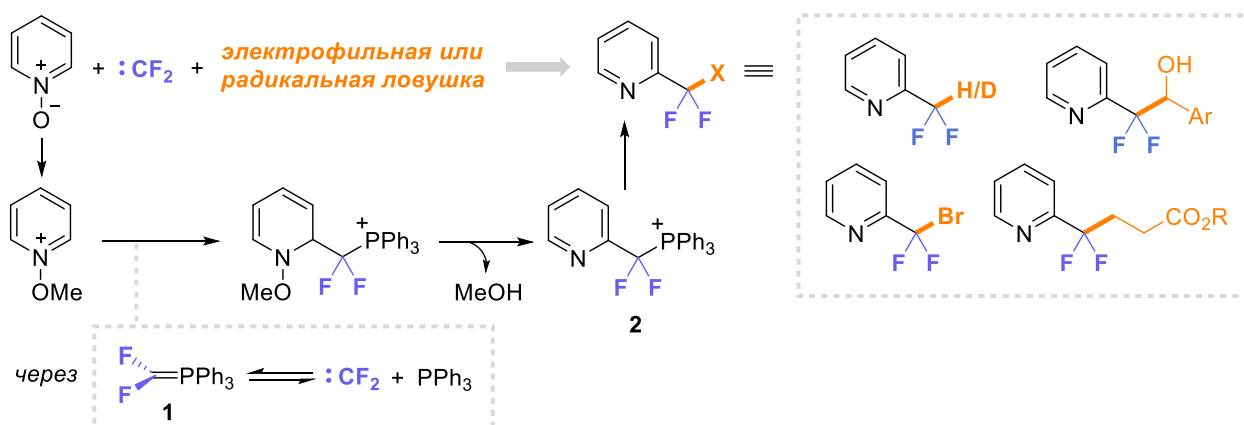


Схема 2. Стратегия предлагаемого подхода к дифторированным азинам.

В случае успеха, трансформация представляла бы значительный интерес: стоит отдельно коснуться актуальности данной работы. Пиридин – один из самых распространенных гетероциклов в биологически-активных структурах [90, 91], 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 дифторметилового 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) [92]. Несмотря на очевидную потребность в методах селективного получения пиридинов с CF₂-фрагментом в положении С2, подходы к таким соединениям крайне ограничены: в основном они основываются на модификациях уже введенных в молекулы субстратов трифтор- [93, 94] или дифторметильных [95, 96] групп (схема 3Б), а это многократно усложняет и удорожает синтез целевых соединений. Радикальные реакции фторалкилирования пиридинов, хотя и описаны, но страдают от низкой региоселективности [97, 98], а катализируемые соединениями переходных металлов реакции кросс-сочетания требуют дорогих и сложных для получения фторированных реагентов [99].

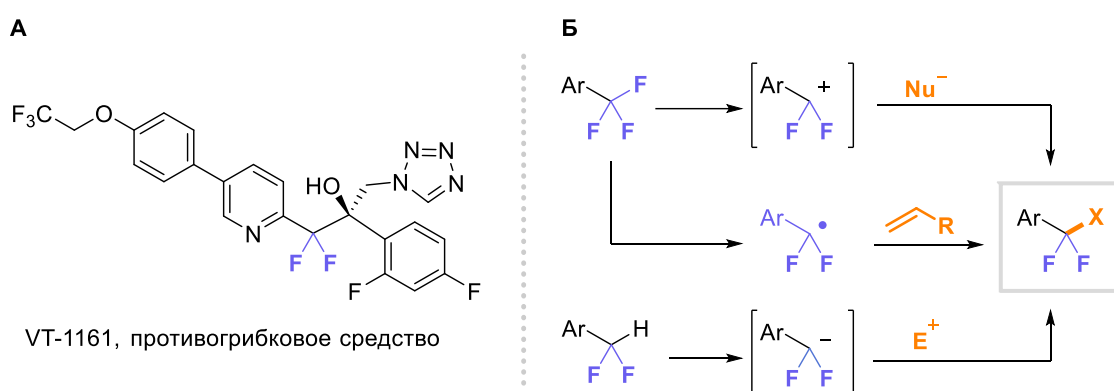
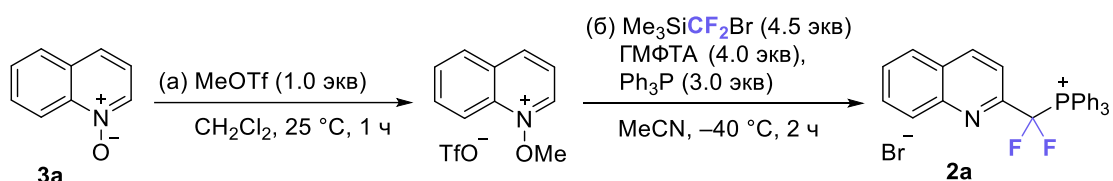


Схема 3. Перспективное лекарство и современные подходы к аренам с дифторметиленовым мостиком в структуре.

В качестве модельного субстрата для исследования реакции С–Н фторалкилирования азинов нами был выбран *N*-оксид хинолина **1a** (табл. 1). В результате реакции **3a** с образующимся *in situ* илидом **1** была получена сложная смесь, не содержащая желаемой соли **2a** (опыт 2). Для успешного прохождения реакции требовалась модификация субстрата **3a**: *N*-оксид обрабатывали метилтрифлатом в дихлорметане при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали, остаток растворяли в ацетонитриле с последующим добавлением

(бромодифторометил)триметилсилана, трифенилфосфина и ГМФТА. В наших предыдущих работах было показано, что данная комбинация реагентов является мягким методом генерации иллада **1** при низких температурах [48]. В оптимизированных условиях фосфониевая соль **2a** образовывалась с выходом 72%. Нами было показано, что охлаждение реакционной смеси имеет решающее значение: выход резко снижался при повышении температуры до 20 °С (опыт 4). Большой избыток силана (4.5 экв.) необходим, по-видимому, потому, что он дополнительно расходуется в ходе побочной реакции с образующимся метанолом. Другие методы генерации фосфорана **1**, приведенные в литературном обзоре, не привели к успеху: реакция с участием PDFА не позволила получить продукт вовсе (опыт 11), попытка заменить активатор силана (ГМФТА на менее токсичную *N,N*-диметилпропиленмочевину ДМПМ, опыт 8) также привела к низкому выходу целевой соли **2a**.

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза фосфониевой соли **2a**.



№	Отклонения от ст. усл.	Выход 2a (%) ^a
1	нет	72
2	Без стадии (а)	-
3	-30 °С на стадии (б)	63
4	20 °С на стадии (б)	<5
5	MeCN вместо CH ₂ Cl ₂ на стадии (а)	68
6	3.0 экв Me ₃ SiCF ₂ Br	50
7	2.0 экв ГМФТА	17
8	ДМПМ вместо ГМФТА	8
9	Без ГМФТА	-
10	DMFA вместо MeCN	44

^aОпределен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта.

Фосфониевые соли **2**, полученные в растворе, можно использовать в дальнейших превращениях без выделения (см. далее). Однако, при желании, их можно выделить в индивидуальном виде и полностью охарактеризовать. Например, соли **2с,е** были получены в ходе реакций на мультиграммовые загрузки, их структура была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Эти соединения чувствительны к атмосферной влаге, и их следует хранить в инертной атмосфере.

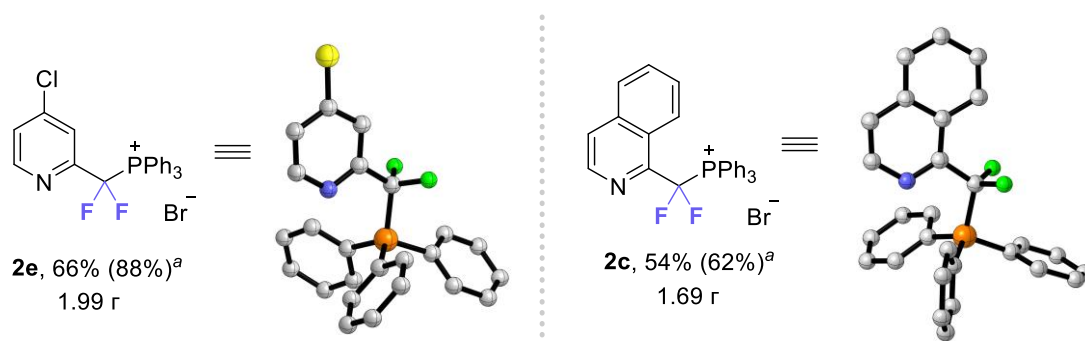


Рис. 1. Выделенные в индивидуальном состоянии фосфониевые соли **2с** и **2е** и их структуры, установленные методом РСА. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР реакционной смеси с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта

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 С–Р (схема 4).

Результативность реакции была продемонстрирована на *N*-оксидах пиридина, хинолина и изохинолина. Этот процесс характеризуется превосходной селективностью нуклеофильного присоединения по С2 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 С4 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 непредельный фрагмент, продукта дифторциклопропанации 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 [100] или F/D[101].

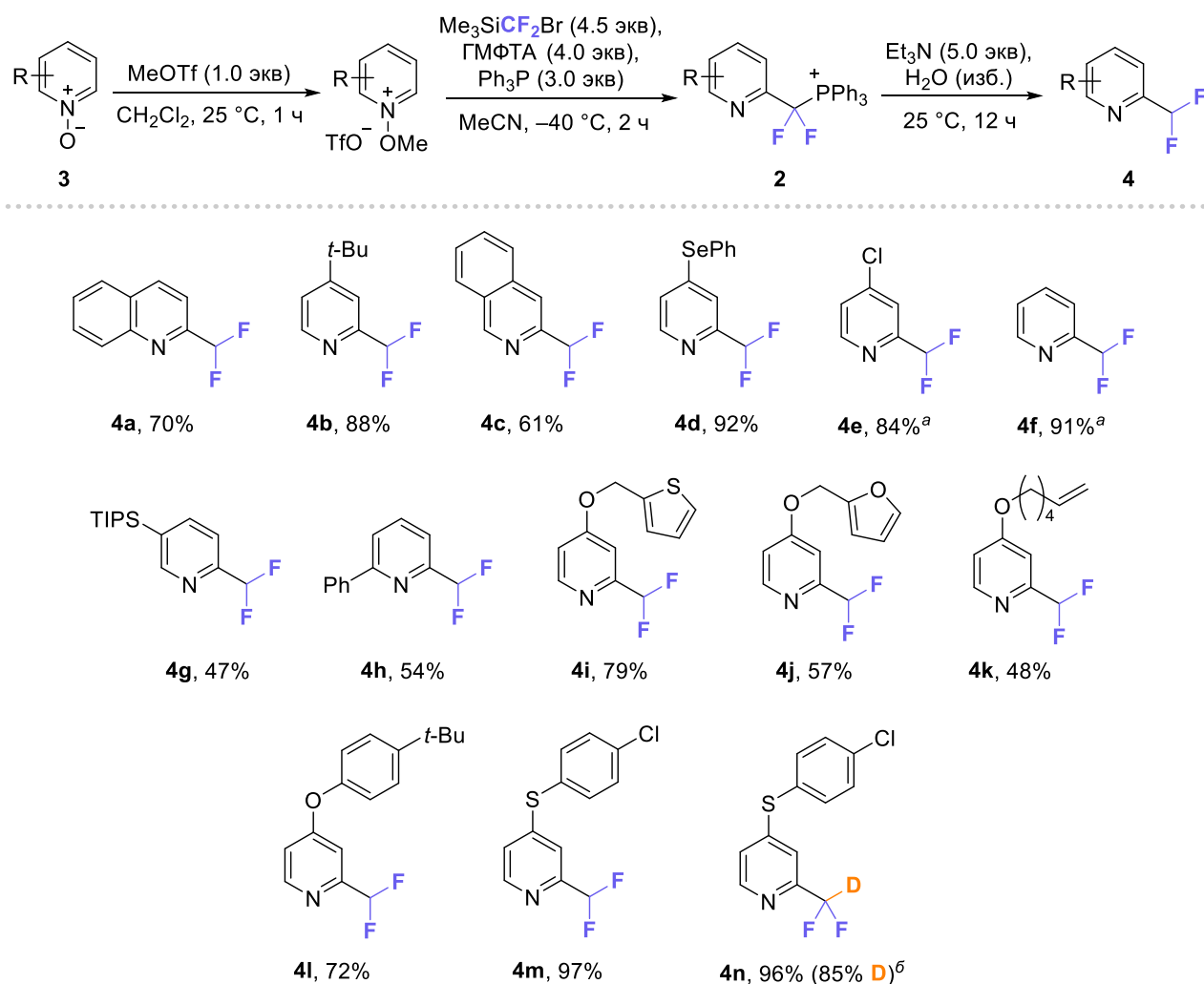


Схема 4. Синтез дифторметилированных азинов **4**. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта ввиду летучести продуктов. ^b D₂O вместо H₂O.

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; данный метод описан в литературном обзоре диссертации на схемах с 37 по 40). 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.

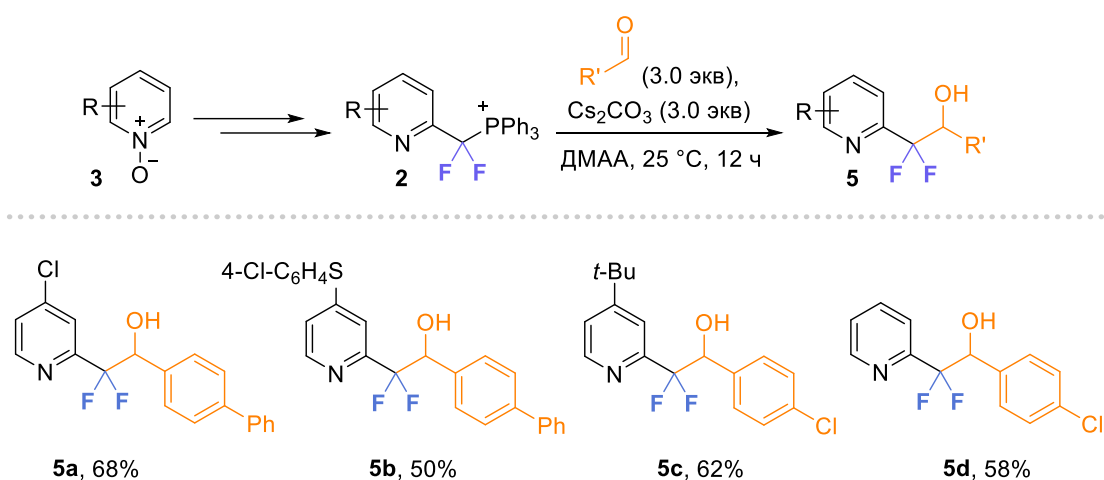


Схема 5. Реакции фосфониевых солей **2** с альдегидами.

Затем мы продемонстрировали возможность замещения фосфониевого фрагмента на атом брома (данный процесс схож с описанным в нашей лаборатории ранее, см. схему 71 литобзора). 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 С2-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.

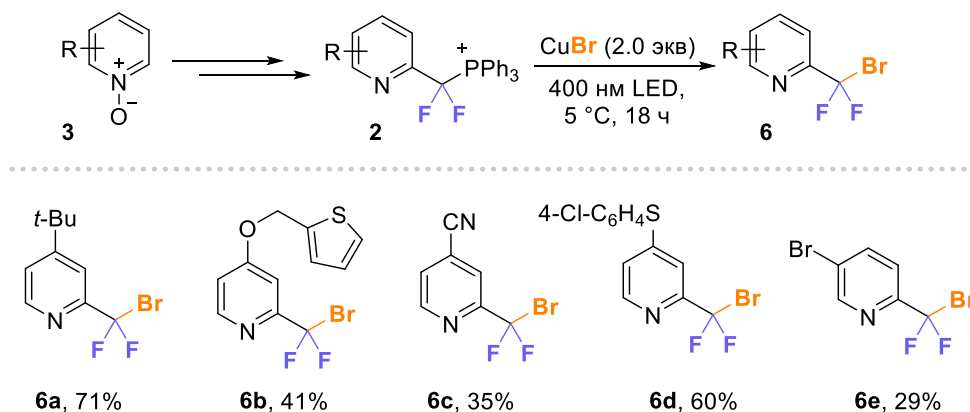


Схема 6. Фотореакции фосфониевых солей **2** с бромидом меди.

Дополнительно нами были исследованы реакции, в которых фосфониевая соль **2e** при облучении видимым светом выступала в качестве источника дифторированного пиридилзамещенного радикала в присутствии *fac*-Ir(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 (см. схему 70 литературного обзора).

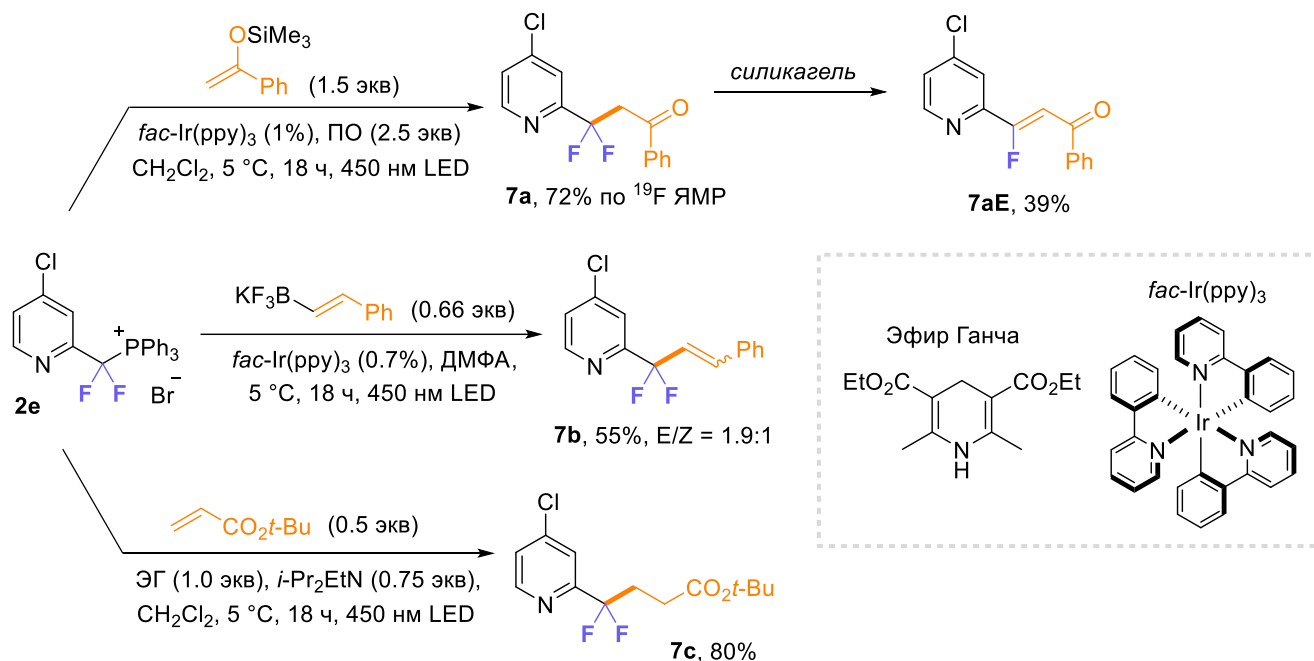


Схема 7. Фотореакции фосфониевой соли **2e**.

Роль пропиленоксида в реакции с силиленолятом – 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 методом колоночной хроматографии исключительно соответствующие непредельное 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.

3.3. *гем*-Дифторолефинирование амидов

В литературном обзоре нами был приведен процесс взаимодействия иллада **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): продукта **9а** не было обнаружено в реакционной смеси, однако был получен *гем*-дифторенамин **10а** с удовлетворительным для неоптимизированной процедуры выходом.

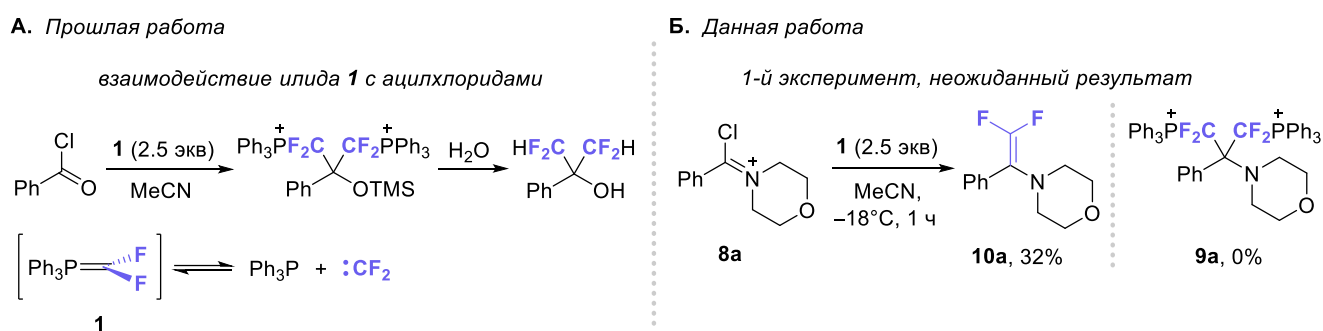
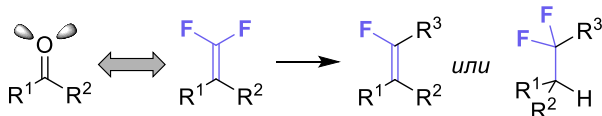


Схема 8. Сравнение реакции фосфорана **1** с бензоилхлоридом и с α -хлориминиевым катионом **8а**.

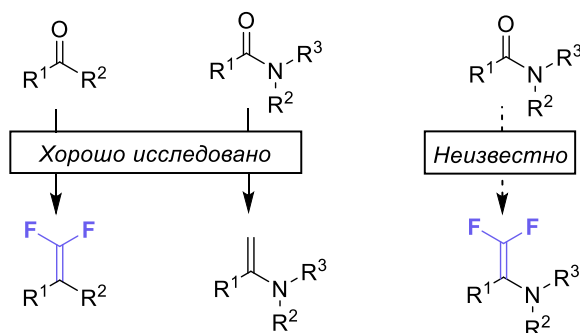
Хотелось бы сказать несколько слов об актуальности подобных процессов. Фторированная версия олефинирования карбонильных соединений по Виттигу была открыта в группе Факуа почти шестьдесят лет назад, всего спустя десять лет после реакции Виттига, как уже было упомянуто в литературном обзоре. Дифторалкены крайне ценны для медицинской химии как сами по себе, поскольку *гем*-дифторалкеновый фрагмент изостеричен и изополярен карбонильной группе [102, 103] (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 [104]. За много лет *гем*-дифторолефинирование альдегидов и кетонов с участием фторированных

соединений фосфора [7, 13] и других реагентов [14] было очень хорошо исследовано (схема 9Б). В то же время, метилирование 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 трифторметилированных соединений путем элиминирования фторида (схема 9В) и нашли применение в синтезах β -дифтораминокислот [105], пептидов [106], а также соединения, меченного ^{18}F [107].

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



Б. Олефинирование карбонильных соединений



В. Известные подходы к гем-дифторалкенам

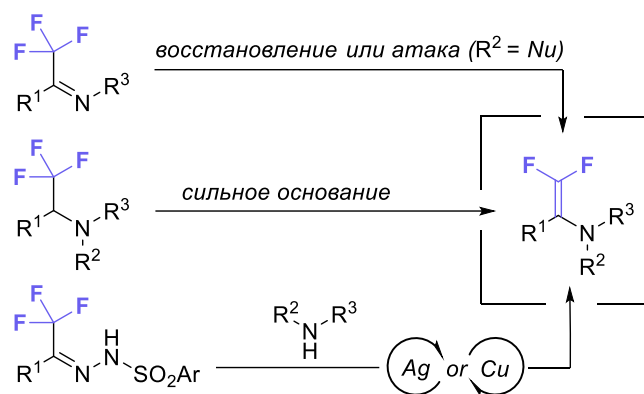


Схема 9. Свойства дифторалкенов и описанные подходы к дифторенаминам.

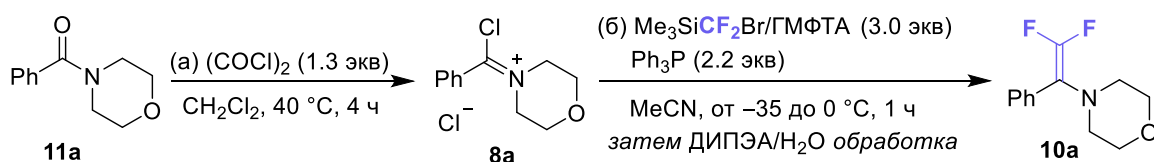
Открытая нами случайно реакция открывает путь к дифторенаминам с использованием амидов в качестве исходных соединений (так как амиды являются предшественниками α -хлориминиевых катионов), поэтому она представляла интерес для дальнейшего изучения.

В качестве модельного субстрата для исследования реакции дифторолефинирования был выбран *N*-бензоилморфолин **11a** (табл. 2). 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. Охлаждение реакционной смеси до -35 °С является обязательным условием успешного прохождения реакции, при проведении стадии (б) при комнатной температуре (опыт 2) продукта практически не наблюдалось. Стоит отметить, что реакция проходит достаточно быстро: стадия олефинирования завершалась в течение всего лишь одного часа при пониженных температурах.

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 °С. Без добавления основания выход снижался: вероятно, кислая водная среда, образующаяся при стандартной водной обработке, губительна для продукта **10a** (опыт 4). Также важно производить обработку реакционной смеси, не допуская ее отогрева до комнатной температуры (опыт 5). *N,N'*-Диметилпропиленмочевина (ДМПМ), являющаяся менее активным, но и менее токсичным активатором $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$, может заменить канцерогенный ГМФТА, но только при использовании в качестве растворителя, позволяя получить продукт с хорошим выходом при 0 °С (опыт 8). Альтернативный метод генерации илида **1** при помощи термического разложения фосфобетаинового реагента $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ оказался неэффективным (опыт 10). Также была исследована реакция с участием трифлат-замещенного иминиевого катиона (на стадии (а) вместо оксалилхлорида к амиду **11a** добавили Tf_2O при 0 °С), однако целевой продукт был получен лишь с достаточно низким выходом (опыт 11).

*Таблица 2. Оптимизация условий реакции дифторолефинирования *N*-бензоилморфолина **11a**.*



№	Отклонения от ст. усл.	Выход 10a (%) ^a
1	нет	89
2	Стадия (б) при 20 °С	<5
3	(б) при 0 °С	55
4	Обработка без ДИПЭА	31
5	Обработка при 20 °С вместо –30 °С	56
6	1.5 eq Ph ₃ P	67
7	ДМПМ вместо ГМФТА	9
8	ДМПМ в кач. р-ля, без ГМФТА, (б) при 0 °С, 1 ч	72
9	ДМФА вместо MeCN	19
10	Ph ₃ P ⁺ CF ₂ CO ₂ ⁻ при 50 °С в кач. условий на стадии (б)	-
11	Tf ₂ O при 0 °С вместо (COCl) ₂	18

^aОпределен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта.

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 °С): после двух месяцев хранения раствор **10a** несколько помутнел, однако анализ этого раствора методом ¹⁹F ЯМР показал, что концентрация енамина снизилась лишь на 5%.

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 °С). Трудности синтеза и выделения **10j,k** скорее всего связаны с их нестабильностью, можно провести параллель с фурилзамещенным *гем*-дифторстиролом [108]. К сожалению, наши попытки провести реакции с бензамидами пирролидина и карбазола не увенчались успехом: перед обработкой в реакционных смесях были обнаружены лишь следы продуктов.

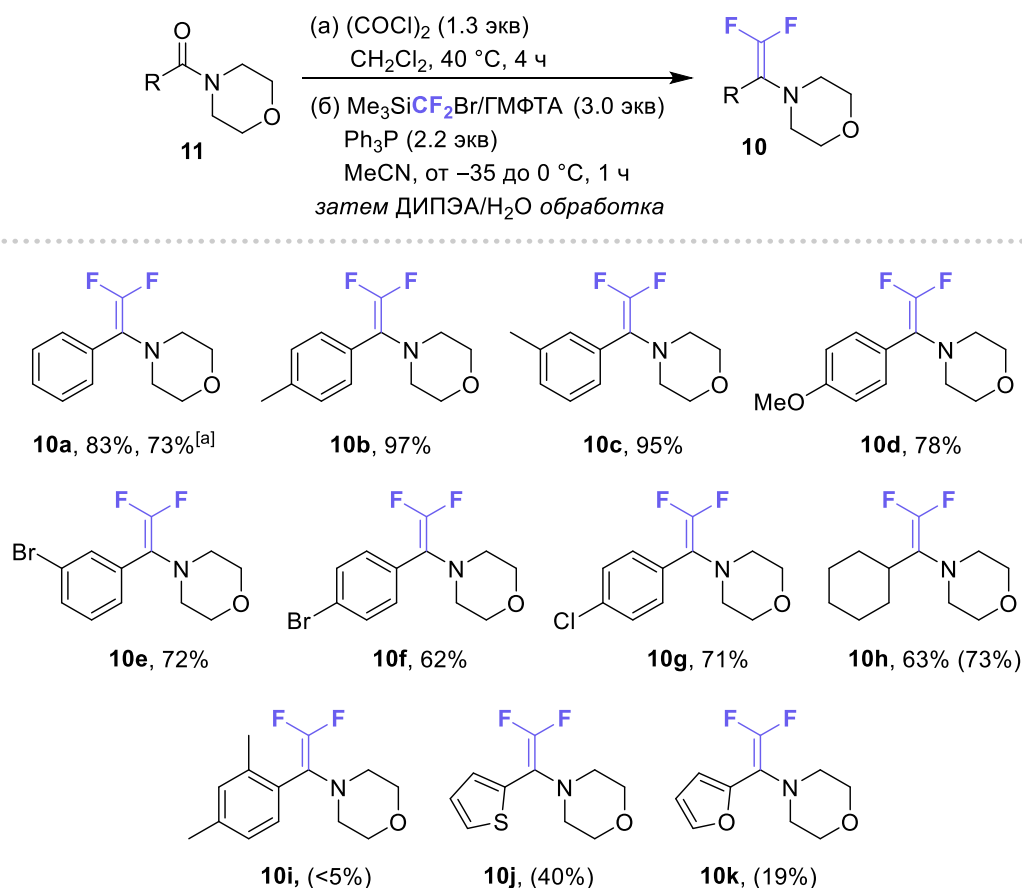


Схема 10. Дифторолефинирование амидов морфолина. Выходы в скобках определены с помощью ^{19}F ЯМР с RhCF_3 в качестве внутреннего стандарта.

^aЗагрузка 15 ммоль.

Реакции с участием амидов **11-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).

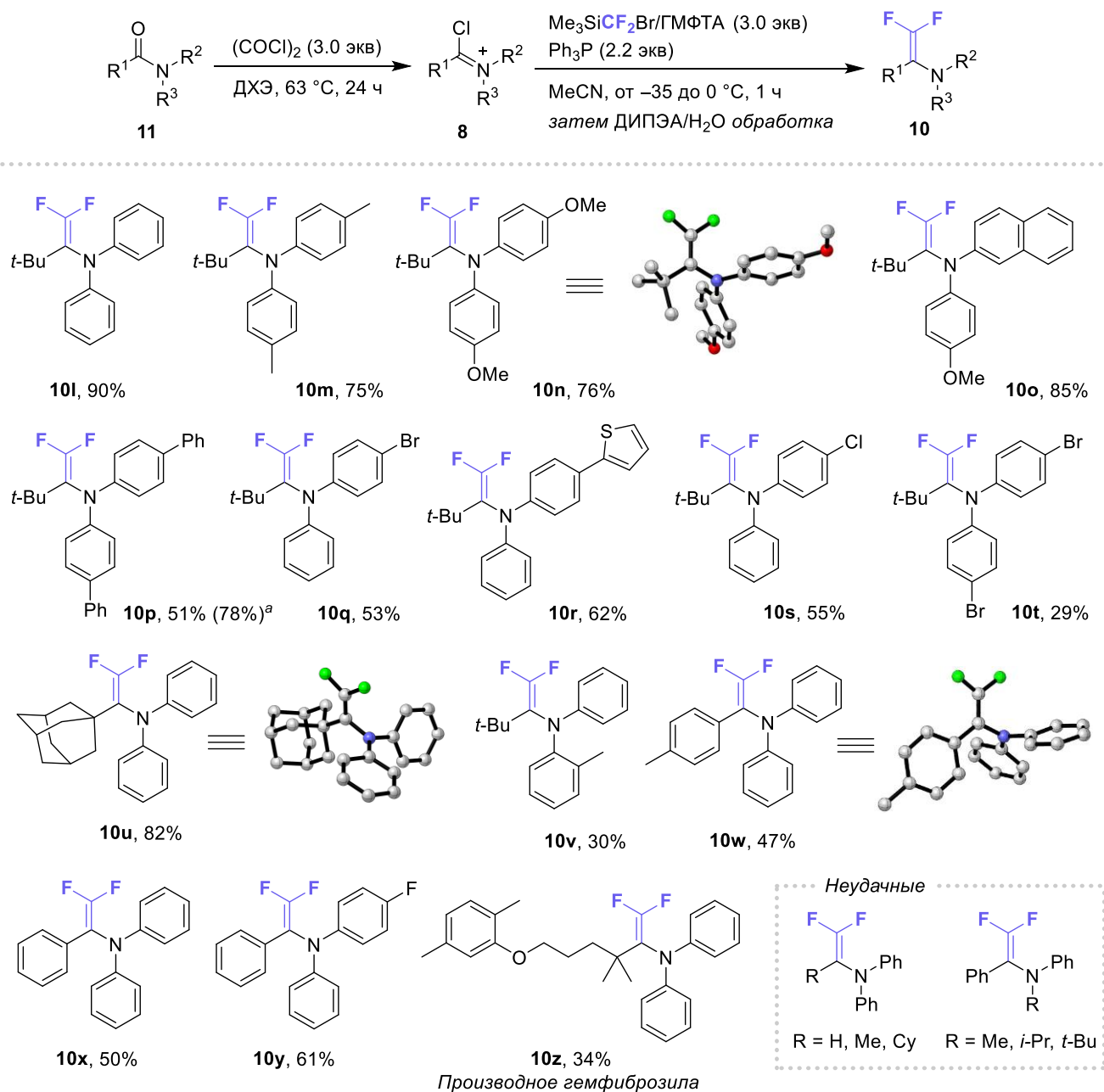


Схема 11. Дифторолефинирование амидов диариламинов. ^aВыход определен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта.

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 нами не удалось установить.

Предполагаемый механизм процесса показан на схеме 12. Активация (бромодифторметил)триметилсилана при помощи ГМФТА приводит к образованию дифторкарбена и бромида с последующим равновесным взаимодействием дифторкарбена либо с галогенидом (хлоридом или бромидом) [109], либо с трифенилфосфином (что приводит к илиду **1**). α -Хлориминиевый катион **8** подвергается нуклеофильной атаке илида, 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 [44]. Мы также допускаем возможность того, что катион **8** может быть атакован

галодифторметильным карбанионом с последующей атакой трифенилфосфина по атому галогена (путь II). Избыток дифторметилкарбена далее может внедряться по связи фосфор-галоген в галогенированных фосфониевых катионах **P1** [110], что приводит к образованию описанных в главе 3.5 данной диссертации фторированных фосфониевых солей **P2**, которые были обнаружены в реакционных смесях в качестве побочных продуктов, косвенно подтверждая предложенные нами пути протекания реакции.

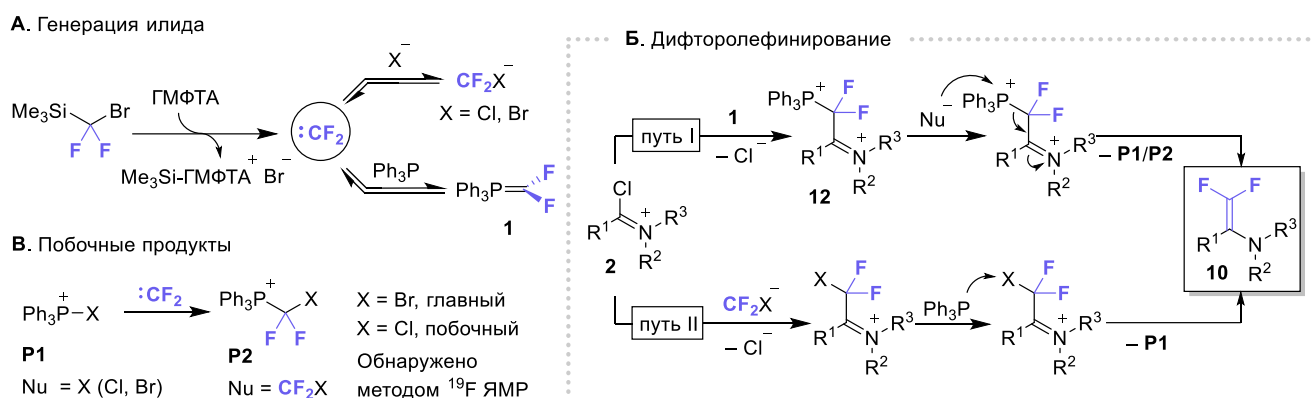


Схема 12. Предполагаемый механизм процесса.

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 бромодифторметильную, хлородифторметильную и трифторметильную группы (схема 13). 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**).

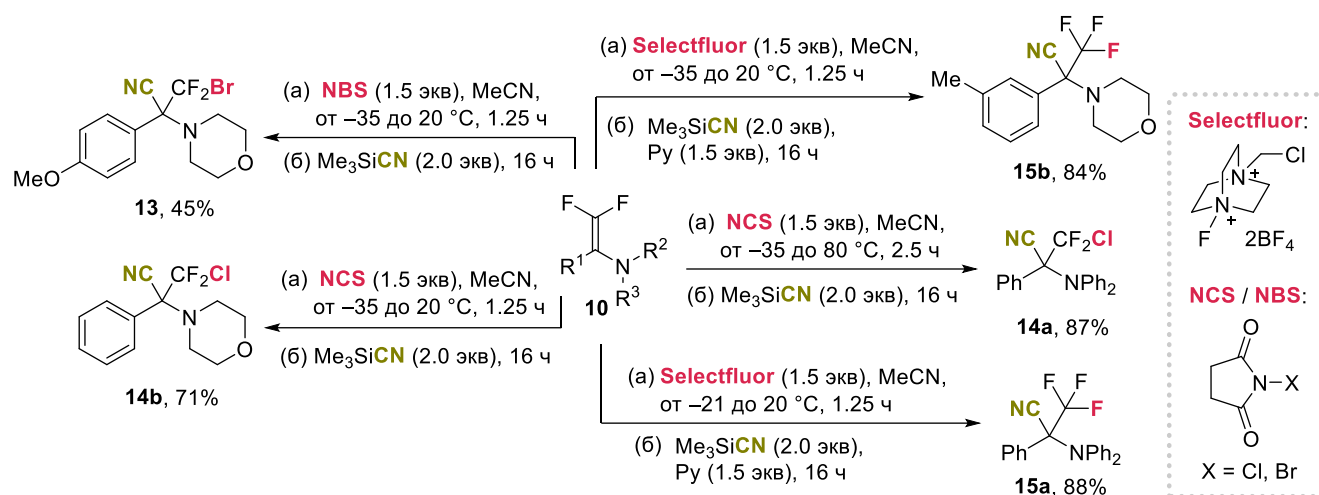


Схема 13. Трансформации дифторенаминов **10**, приводящие к аминам **13-15**, несущим галодифторметильную группу.

С целью получить амины, несущие дифторметильную группу, мы исследовали протонирование морфолинзамещенных *гем*-дифторенаминов (схема 14А). 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.

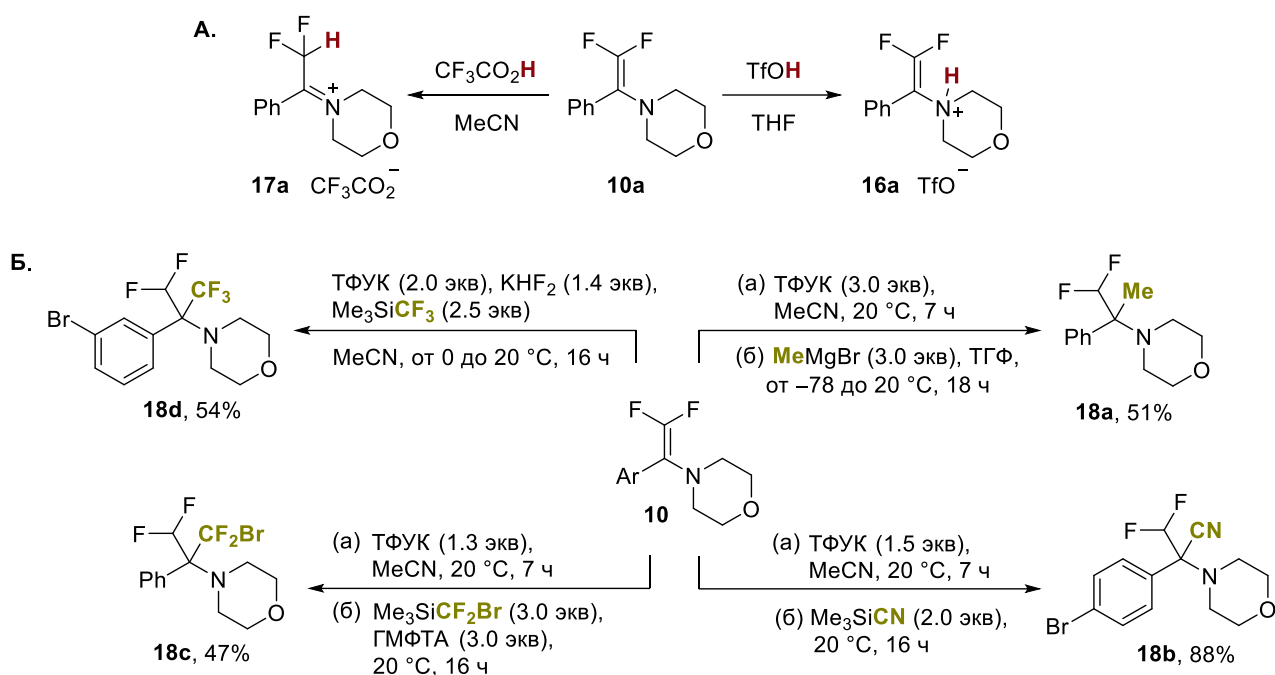


Схема 14. Трансформации дифторенаминов **10**, приводящие к аминам **18**, несущим дифторметильную группу.

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.

3.4. 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 (схема 71 литературного обзора). 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 (схема 15) [55, 111, 112]. 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 “строительные блоки” для получения других ценных серосодержащих соединений [113, 114], и развитие методик синтеза структур, сочетающих в себе два перспективных фрагмента (SCN и CF_2) представляется в этом свете особенно привлекательным.

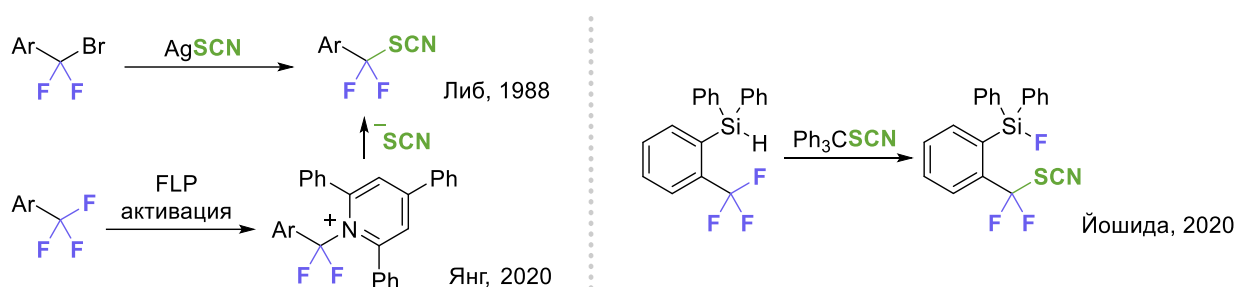
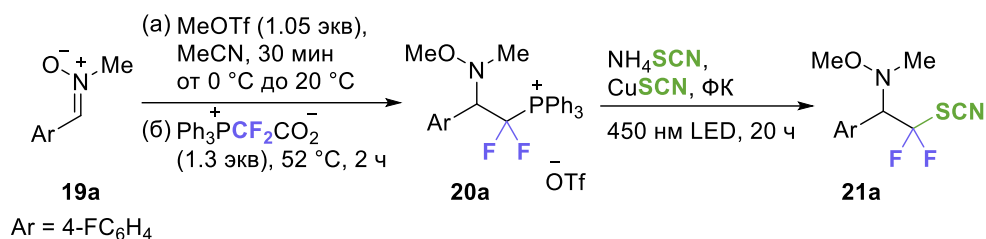


Схема 15. Описанные в литературе методы получения соединений, несущих CF_2SCN фрагмент.

В качестве модельного субстрата для исследования реакций, приводящих к дифторированным тиоцианатам, нами был выбран нитрон **19a** (табл. 3). Метилирование нитрона приводило к иминиевому катиону, который, в результате последующей реакции с (трифенилфосфонио)дифторацетатом PDFA ($Ph_3PCF_2CO_2$), образовывал фосфониевую соль **20a**. Похожие процессы с участием

PDFA были описаны в литературном обзоре (например, на схеме 31). Данную стадию проводили в ацетонитриле при нагревании до 52 °С (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 (для этого реакцию проводили в ДМСО- d_6 , см. экспериментальную часть). 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 (длина волны 450 нм). Для успешного протекания реакции необходимо добавление стехиометрического количества тиоцианата меди: в его отсутствие образование продукта **21a** не наблюдалось (опыты 23). Другие источники тиоцианата (опыты с 13 по 15), а также другая соль меди (опыт 16) оказались менее эффективными. Охлаждение реакционной смеси немного увеличило выход, и также слегка подавило побочные процессы в реакционной смеси (опыты 3 и 4). Кроме того, изменение условий облучения (длины волны и интенсивности света) приводило к неудовлетворительным результатам (опыт 3, 9, 10). Реакция протекала без фотокатализатора (ФК), но добавление $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (0,25 мол %), типичного катализатора процессов активации фосфониевых солей (см. литературный обзор), увеличило выход продукта (можно сравнить опыты 6 и 7). Примечательно, что неудовлетворительные результаты, полученные с использованием каталитических количеств меди, не могут быть улучшены добавлением фенантролинового лиганда (опыт 12). Хотя нами был достигнут хороший выход соединения **21a** (опыт 7), 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 с использованием воротника (насадки Хикмана), однако лишь с выходом 56% (опыт 8).

Таблица 3. Оптимизация условий реакции тиоцианирования фосфониевой соли 20a.



№	SCN источник	Свет, Вт	[Cu]	ФК	Выход, % ^a
1	NH ₄ SCN, 2 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 0.25 экв	-	31
2	NH ₄ SCN, 2 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 2.0 экв	-	31
3	NH ₄ SCN, 2 экв	400 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	-	35
4	NH ₄ SCN, 2 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 1.0 экв	-	60
5	NH ₄ SCN, 2 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	-	63
6	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	-	63
7	NH₄SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy)₃	70
8 ^o	NH₄SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy)₃	60 (56)
9	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 130 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	48
10	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 15 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	39
11	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 0.25 экв	Ir(ppy) ₃	28
12 ^o	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 0.25 экв	Ir(ppy) ₃	18
13	TBASCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	48
14	KSCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	53
15	TMSNCS, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	<5
16	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	Cu(MeCN) ₄ BF ₄ , 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	52
17	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	59
18	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 1.0 экв	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂]PF ₆	58
19	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 1.0 экв	[Ir{dF(CF ₃) ₂ ppy} ₂ (dtbbpy)]PF ₆	58
20	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	CuSCN, 1.0 экв	4CzIPN	45
21 ^c	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	40
22 ^o	NH ₄ SCN, 1.3 экв	450 нм, 60 Вт, 5 °C	CuSCN, 1.0 экв	Ir(ppy) ₃	27
23 ^e	NH ₄ SCN, 2 экв	450 нм, 60 Вт, 20 °C	-	-	<1

^aОпределен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта. ^bЗагрузка нитрона 2 ммоль, выделенный выход указан в скобках. ^cДобавка 25% фенантролина. ^dФотореакцию проводили в ДМФА. ^eФотореакцию проводили в ДМСО. ^fНаблюдали полную конверсию соли **20a**.

В оптимизированных условиях мы продемонстрировали эффективность процесса: ряд ароматических нитронов трансформировали в *N*-метоксиамины **21**, несущие группу CF₂SCN (схема 16). 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 **21f**. К сожалению, нам не удалось получить фосфониевые соли из алкилнитронов из-за их практически полной енолизации.

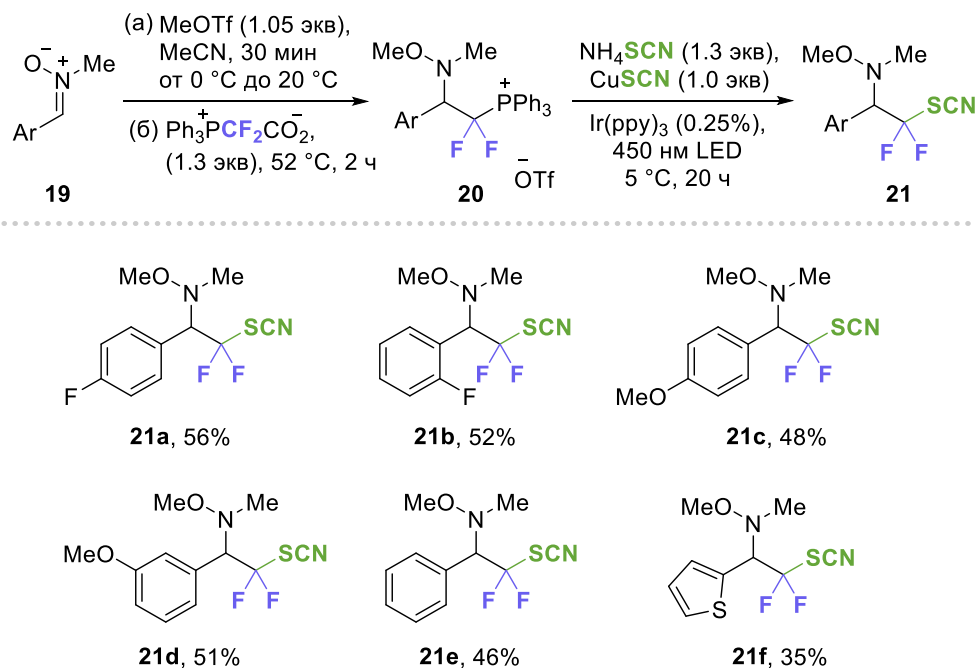


Схема 16. Получение *N*-метоксиаминов **21**, несущих группу CF₂SCN

Мы также исследовали возможность вовлечь в процесс другие дифторированные фосфониевые соли (схема 17). 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.

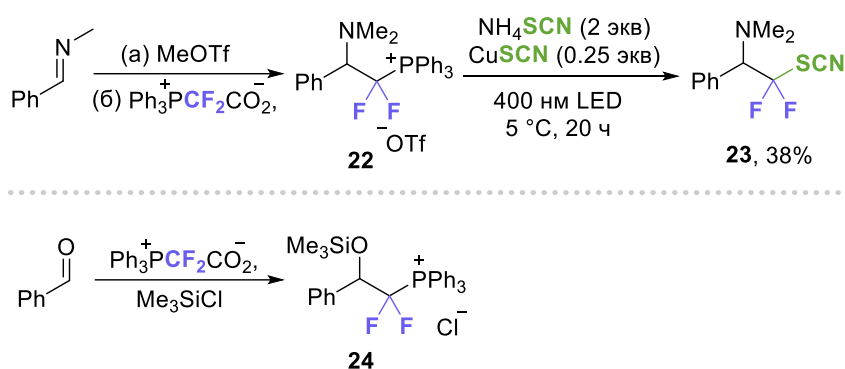


Схема 17. Реакции фосфониевых солей **22** и **24**

Предполагаемый нами механизм замещения фосфониевого фрагмента тиоцианатом показан на схеме 18. Вероятно, он аналогичен похожему процессу замещения фосфония галогеном, описанному в литературном обзоре на схеме 71. В присутствии тиоцианата генерируется ат-комплекс меди (II), который образует ионную пару с фосфониевой солью. 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 **3**, регенерируя тем самым медь (I).

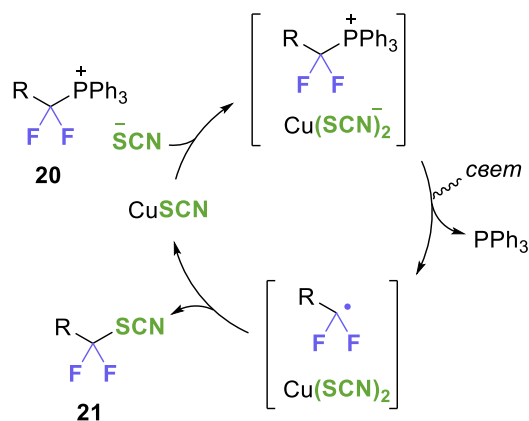


Схема 18. Предполагаемый механизм процесса замещения трифенилфосфония тиоцианатом.

Для демонстрации синтетического потенциала соединений **21** их вовлекли в трансформации с участием тиоцианогруппы (схема 19). Взаимодействие тиоцианата **21a** с азидом натрия и хлоридом цинка привело к тетразолу **25**. Реакция тиоцианата **21c** с фенилмагниихлоридом позволила получить продукт **26**, являющийся результатом нуклеофильного замещения цианогруппы. Строение продукта **26** было подтверждено рентгеноструктурным анализом.

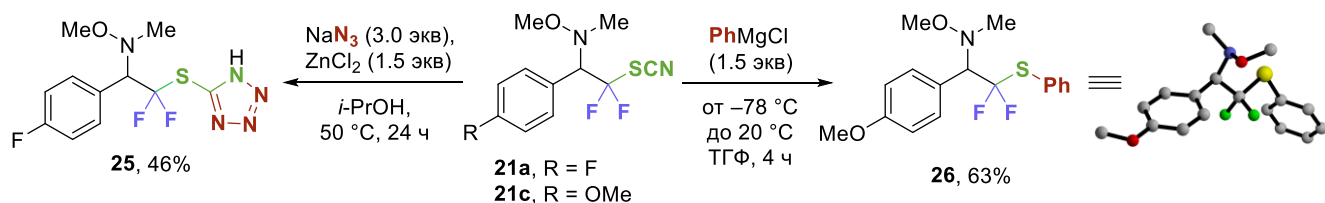


Схема 19. Трансформации соединений **21** с участием тиоцианогруппы

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.

3.5. Взаимодействие дифторометилентрифенилфосфорана с гетероатом-центрированными электрофилами

В литературном обзоре было приведено множество примеров взаимодействий фосфорана **1** с разнообразными электрофилами: карбонильными соединениями, акцепторами Михаэля, акцепторными азометинами и др. Процессы, описанные в предыдущих трех главах данной диссертации, 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 20). Разработка методов получения соответствующих фторированных фосфониевых солей, исследование их свойств и реакционной способности представляли собой актуальные задачи.

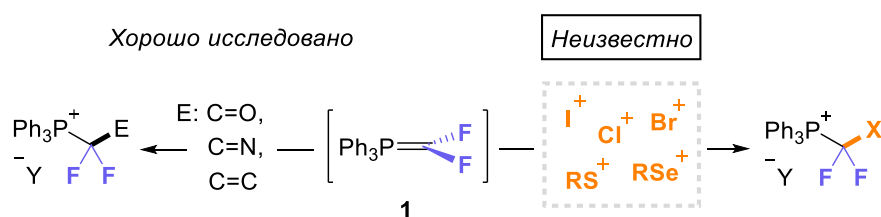


Схема 20. Взаимодействие дифторированного фосфорана **1** с карбо- и гетероатом-центрированными электрофилами

В первую очередь мы решили исследовать возможность взаимодействия фосфорана **1** с распространенными галогенирующими агентами: *N*-хлорсукцинимидом, молекулярными бромом и йодом (схема 21). В качестве источника фосфорана нами был выбран самый доступный – (трифенилфосфоний)дифтороацетат PDFA **27**, который позволяет генерировать илид посредством декарбоксилирования 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**.

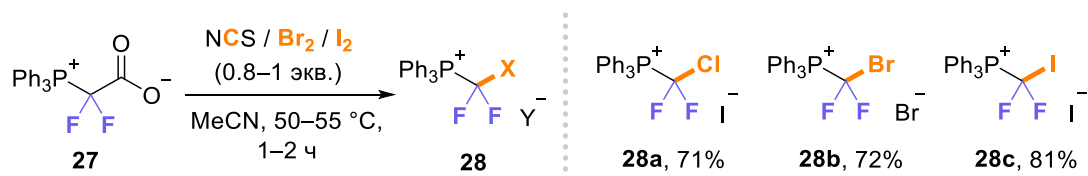


Схема 21. Получение галодифторметилированных фосфониевых солей **28a-c**.

Далее объектом нашего исследования стало взаимодействие фосфорана **1** с сульфенил- и селенилхлоридом (схема 22). 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.

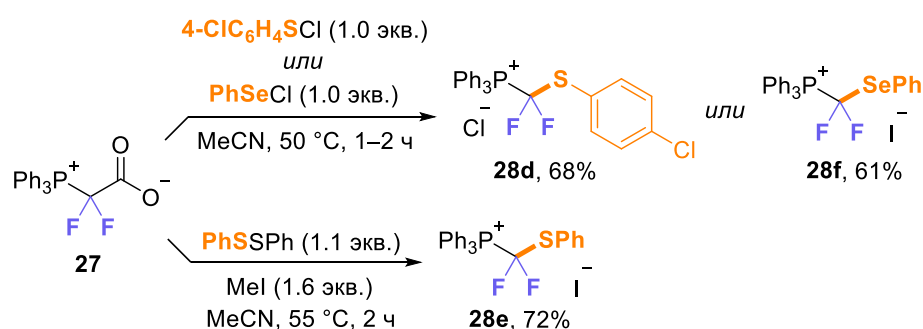


Схема 22. Получение фосфониевых солей **28d-f**.

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.

Структуры полученных нами солей **28a**, **28c**, **28d**, **28f** были подтверждены методом РСА (рис. 2). Для получения кристаллов соответствующего качества хлоридный анион соли **28d** был заменен на йодид описанным выше методом (см. экспериментальную часть).

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) 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 [16]). 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.

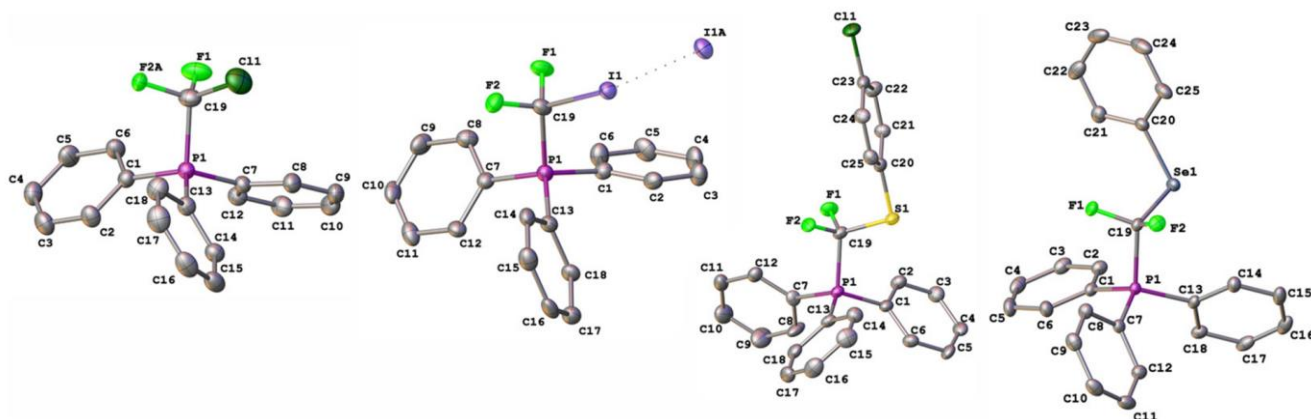


Рис 2. Структуры фосфониевых солей **28a**, **28c**, **28d**, **28f** (слева направо), установленные методом РСА. Атомы представлены в виде эллипсоидов (50% вероятность), атомы водорода опущены.

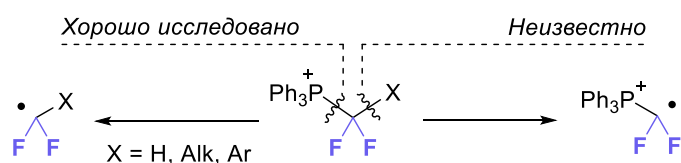
Соль **28b** была описана в 2000 году, получена в результате взаимодействия трифенилфосфина и CF_2Br_2 , и, несмотря на неполную характеристику, ее структура была также подтверждена методом РСА [115].

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.

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

В литературном обзоре данной диссертации приведено 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 $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}]\text{I}$. В отличие от стандартных для фосфониевых солей фторореакций, сопровождающихся разрывом связи С–Р, 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 23А). Взаимодействие этого катион-радикала с терминальными неактивированными алкенами, приводящее к продуктам иододифторметилирования **30** (после стандартного гидролиза связи С–Р), стало объектом нашего исследования (схема 23Б).

А. Радикальные реакции фторированных фосфониевых солей



Б. Данная работа

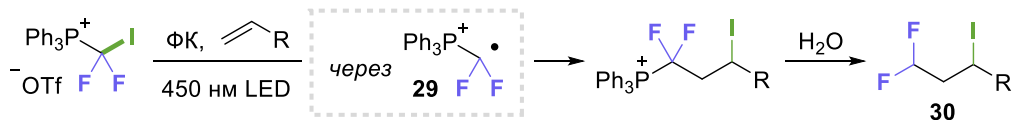


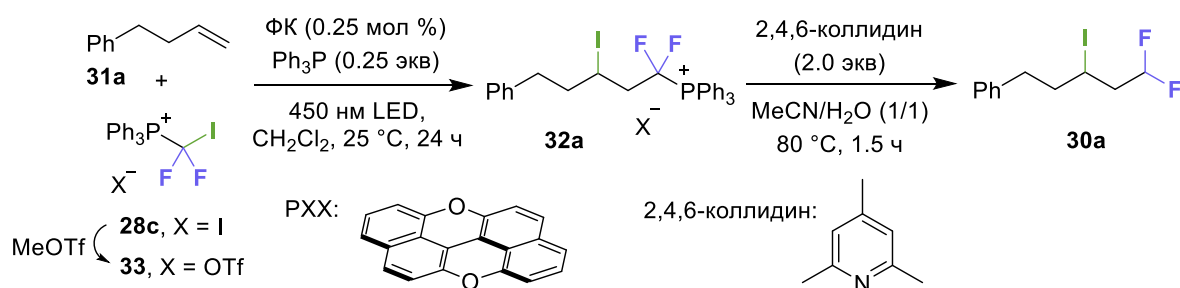
Схема 23. Сравнение стандартной реакционной способности фторированных фосфониевых солей в радикальных процессах и данной работы.

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 [116].

Сначала нами была исследована возможность использования в качестве реагента соли **28c**, которая, как уже было описано в предыдущей главе, является относительно доступным соединением (может быть получена в одну стадию при взаимодействии PDFA и молекулярного иода). 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 качестве модельного субстрата для изучения процесса иододифторметилирования нами был выбран 4-фенил-1-бутен (**31a**). В присутствии типичного для фоторедокс-процессов с участием фосфониевых солей катализатора, обладающего высоким восстановительным потенциалом, $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ конверсии алкена **31a** не наблюдалось (опыт 1). Мы предполагаем, что сильное взаимодействие между группой CF_2I и иодидным противоионом, которое наблюдалось в кристаллической структуре данной соли (см. главу 3.5), может влиять на восстановительный потенциал данного реагента в том числе и в растворе. Проблему удалось частично решить путем замены аниона на трифлат: метилтрифлат был добавлен в раствор фосфониевой соли **28c** перед реакцией с последующим упариванием метилиодида; в результате, целевой продукт **32a** был получен с выходом 18% (опыт 3). Далее реагент **33** был нами получен в мультиграммовых количествах по схожей с описанной выше процедурой и выделен в индивидуальном виде для дальнейшего использования в исследовании (см. экспериментальную часть). Соединение **33** представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, чувствительное к атмосферной влаге, однако стабильное в атмосфере аргона. Мы установили, что

добавление субстехиометрических количеств трифенилфосфина слегка увеличивало выход реакций (можно сравнить опыты 9 и 8). В ходе оптимизации, мы исследовали влияние на выход процесса ряда распространенных фотокатализаторов (опыты 2, 4–7); наилучший результат показал органический фотокатализатор *перу*-ксантеноксантен PXX, выход реакции составил 75%. Его эффективность можно связать с возможным стэкинговым взаимодействием ароматической электронодонорной системы и положительно заряженных фенильных колец трифенилфосфониевого фрагмента соли **33**. К сожалению, наши попытки выделить продукт **32a** в индивидуальном состоянии не увенчались успехом: при упаривании раствора данной соли было получено вязкое вещество, которое не удалось закристаллизовать, несмотря на вариирование анионов и растворителей, однако сигналы в спектрах ^{19}F и ^{31}P ЯМР реакционной смеси согласуются с предполагаемой структурой **32a**; также она была дополнительно подтверждена с помощью HRMS.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции иододифторметилирования алкена **31a**.



№	X	ФК	Выход 32a , % ^a
1	I	Ir(ppy) ₃	-
2	OTf	Ir(ppy) ₃	25
3 ^{b,в}	OTf	Ir(ppy) ₃	18
4	OTf	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] ₂ PF ₆	20
5	OTf	Ru(bpy) ₃ [Cl] ₂	33
6	OTf	4CzIPN	46
7	OTf	<i>N</i> -Ph-фенотиазин	19

8	OTf	PXX	75 (71) ^c
9 ^b	OTf	PXX	67
10 ^d	OTf	PXX	-

^aОпределен с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта.

^bБез добавления трифенилфосфина. ^cСоль **33** была получена из **28c** в реакционной среде. ^eВыход в скобках относится к выделенному после гидролиза веществу **30a**.

^dБез света.

В других работах нами было показано, что гидролиз связи С–Р в подобных соединениях может быть проведен в мягких условиях при нагревании в системе ацетонитрил/вода в присутствии коллидина. В результате, конечный продукт превращения **30a** был нами выделен с выходом 71%.

В оптимальных условиях эффективность реакции была нами продемонстрирована на серии терминальных неактивированных алкенов **31** с получением продуктов их иододифторометилирования **30** (схема 24).

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.

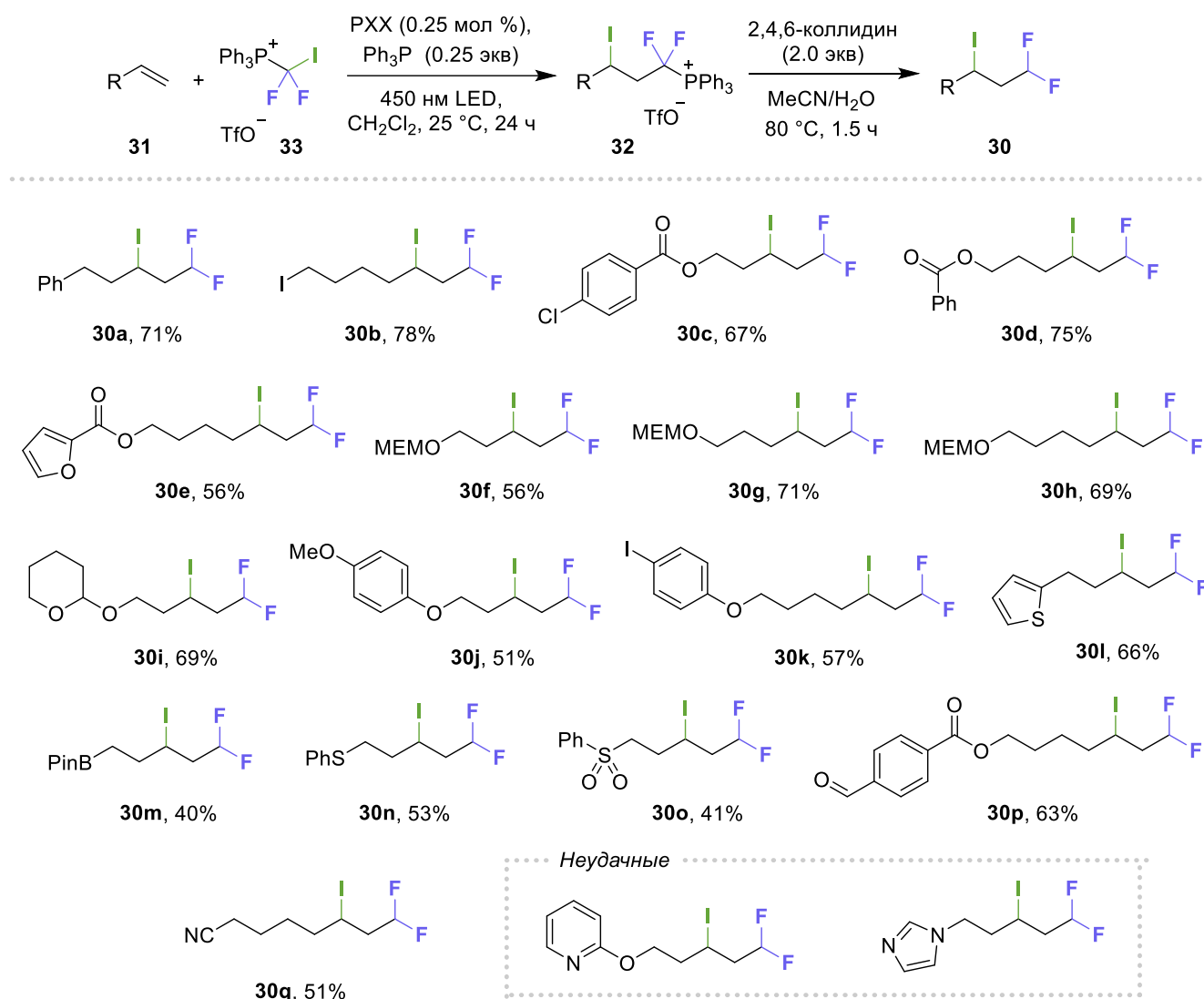


Схема 24. Иододифторметилирование неактивированных терминальных алкенов.

Предполагаемый механизм процесса изображен на схеме 25. Возбужденный фотокатализатор восстанавливает фосфониевую соль **33**, что приводит к разрыву связи C–I с образованием радикала **29**. Восстановительный потенциал реагента **33** был измерен с помощью циклической вольтамперометрии и составил -0.76 В против НКЭ, а это значит что соль **33** может быть легко восстановлена с помощью РХХ (-2.0 В против НКЭ). Также мы наблюдали сильное гашение флуоресценции РХХ солью **33** (для графика Штерна–Вольмера см. экспериментальную часть). После одноэлектронного восстановления, связь C–I разрывалась, будучи заметно более слабой по сравнению с C–P. Атака радикала **29** по двойной связи субстрата **31** приводила к радикалу **34**; последний давал продукт **32**, 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 **33** 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, тем самым препятствуя дополнительному окрашиванию реакции (улучшая проницаемость реакционной среды для света); также фосфин может захватывать следовые количества кислорода в системе.

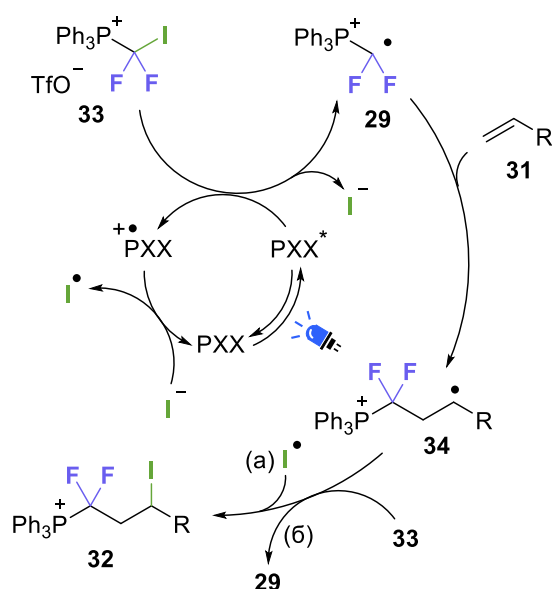


Схема 25. Предполагаемый механизм процесса

Радикальный характер процесса был дополнительно подтвержден экспериментом с изопропенилциклопропаном, который дал продукт раскрытия цикла **35** (схема 26). 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 ТЕМРО, вместо продукта **32а** мы наблюдали неизвестное соединение: спектры ^{19}F и ^{31}P ЯМР реакционной смеси соответствуют картине, которую можно ожидать от вещества **A**.

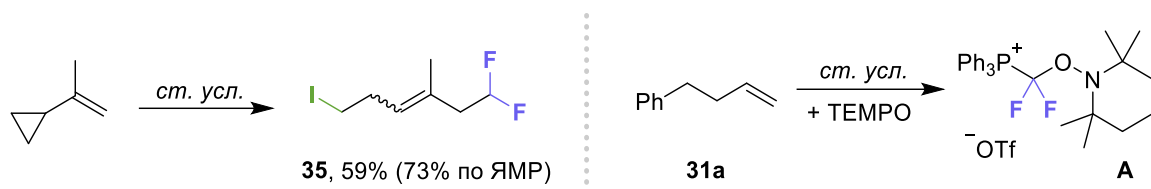


Схема 26. Механистические эксперименты, подтверждающие радикальную природу процесса.

Также, в дополнение к протодифосфорелированию, мы показали, что фосфониевый фрагмент в продуктах **32** 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, см. схему 71 литературного обзора) с образованием продукта **36** (схема 27).

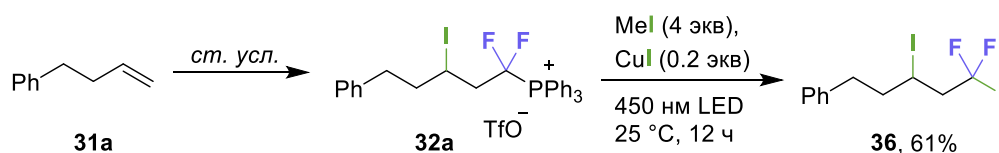


Схема 27. Трансформация продукта **32a**: замена трифенилфосфония на атом иода.

Подводя итог, 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.

4. Экспериментальная часть

4.1. Общие методы

Все реакции проводили в атмосфере аргона. *N,N*-Диметилформамид (ДМФА), *N,N*-диметилацетамид (ДМАА), *N,N*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ) и гексаметилфосфотриамид (ГМФТА) перегоняли в вакууме над СаН₂ и хранили над молекулярными ситами 4Å в атмосфере аргона. Ацетонитрил перегоняли последовательно над Р₂О₅ и СаН₂ и хранили над молекулярными ситами 3Å. ДХМ и ДХЭ перегоняли над СаН₂ перед использованием. Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля 60 (0.040-0.063 мм). Для аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины F-254, для проявления использовали УФ лампу и/или подкисленный водный раствор КМnО₄.

Для масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) использовали метод ионизации электроспреем и времяпролетный (TOF) анализатор. Измерения проводили в режиме положительных ионов (капиллярное напряжение – 4500 В) или отрицательных ионов (3200 В); диапазон масс от *m/z* 50 до *m/z* 3000.

Для фотореакций использовали, для синего света, светодиод Hontiey 100 Вт/450 нм LED; для 400 нм, Hontiey 1 рс 100 Вт LED High Power UV 400 нм LED. Светодиод подключали к блоку, на котором регулировали мощность: например, 30В, 2А, соответствовали 60 Вт. Во время облучения реакционную пробирку помещали в стеклянную рубашку для охлаждения (использовали термостат Huber minichiller 300, температуру выставляли либо на 5 °С либо на 20 °С, в зависимости от требуемых условий). Расстояние от диода до реакции составляло около 1 см (более подробно установка описана в следующей публикации: [117]).

РСА проводили при 100К на дифрактометре Bruker Quest D8 с детектором Photon-III, с использованием монохроматизированного Мо К_α-облучения либо на дифрактометре Rigaku Synergy S с детектором HyPix6000HE и Cu К_α-облучением. Для обработки данных, разрешения и уточнения структуры использовали программы SAINT, SADABS, SHELXL-2018, CrysAlisPro и OLEX2. Для графики использовали программу Mercury.

Для регистрации спектров ЯМР использовали спектрометр Bruker Avance NEO 300 MHz, эксперименты проводили при 27 °C.

4.2. Экспериментальная часть к главе 3.2

Исходные соединения

Следующие соединения были получены по литературным методикам: хинолин 1-оксид, изохинолин 2-оксид, 2-фенилпиридин 1-оксид [118], 3-бромопиридин 1-оксид [119], 4-(трет-бутил)пиридин 1-оксид [120], 4-цианопиридин 1-оксид [121], 4-хлоропиридин 1-оксид [122], (бромодифторометил)триметилсилан [123].

4-(Фенилселенил)пиридин 1-оксид (3d). Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 720 мг, 18.0 ммоль) добавили к раствору (PhSe)₂ (2.808 г, 9.0 ммоль) в ДМФА (20 мл), смесь нагрели до 90 °С (масляная баня) и перемешивали при этой температуре до тех пор, пока не прекратилось выделение газа. Затем смесь охладили до комнатной температуры и в нее медленно добавили раствор *N*-оксида 4-нитропиридина (2.102 г, 15.0 ммоль) в ДМФА (20 мл), полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Для обработки добавили воду (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорэтаном (5×30 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, сконцентрировали в вакууме и затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Для финальной очистки продукт перекристаллизовали из небольшого количества EtOAc, промыли пентаном и высушили в вакууме. Выход 938 мг (25%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 123–124 °С. R_f 0.43 (EtOAc/MeOH, 5/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.97 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.34–7.47 (м, 3H), 7.55–7.62 (м, 2H), 7.07 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 139.2, 135.8, 133.3, 130.3, 129.7, 126.9, 126.8. HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₁H₁₀NOSe (M+H) 251.9922; найдено 251.9928.

3-(Триизопропилсилил)пиридин 1-оксид (3g). mCPBA (70%, 2.464 г, 10 ммоль) добавили к раствору 3-(триизопропилсилил)пиридина (2355 мг, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С (ледяная баня). Затем смесь отогрели до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 48 часов. Далее в реакцию добавили силикагель, летучие вещества упарили в вакууме и остаток очистили колоночной

хроматографией на силикагеле. Выход 2087 мг (83%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 65–66 °С. R_f 0.49 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.22 (с, 1H), 8.19 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц), 7.21–7.28 (м, 2H), 1.35 (гепт, 3H, $J = 7.3$ Гц), 1.05 (д, 18H, $J = 7.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 143.7, 139.0, 134.8, 132.6, 125.4, 18.3, 10.6. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NOSi}$ (M+H) 252.1778; найдено 252.1780.

Синтез *N*-оксидов **3i-м.** Гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 500 мг, 12.5 ммоль) добавили к раствору субстрата (спирт либо тиол, 12.0 ммоль) в ДМФА (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь по каплям добавили к раствору 4-нитропиридин *N*-оксида (1.401 г, 10.0 ммоль) в ДМФА (20 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Для обработки добавили воду (100 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (5×30 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Для финальной очистки продукт перекристаллизовали из небольшого количества EtOAc, промыли пентаном и высушили в вакууме.

4-(Тиофен-2-илметокси)пиридин 1-оксид (3i**).** Выход 953 мг (46%). Желтые кристаллы. Т. пл. 165–166 °С. R_f 0.26 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.08 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц), 7.34 (дд, 1H, $J = 5.1, 1.2$ Гц), 7.11 (д, 1H, $J = 3.3$ Гц), 7.00 (дд, 1H, $J = 5.1, 3.3$ Гц), 6.84 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц), 5.22 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 156.3, 140.2, 136.8, 128.0, 127.3, 127.1, 112.7, 65.8. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ (M+H) 208.0427; найдено 208.0436.

4-(Фуран-2-илметокси)пиридин 1-оксид (3j**).** Выход 727 мг (38%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 141–142 °С. R_f 0.16 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.11 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц), 7.46 (дд, 1H, $J = 1.9, 0.8$ Гц), 6.89 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц), 6.48 (д, 1H, $J = 3.3$ Гц), 6.40 (дд, 1H, $J = 3.3, 1.9$ Гц), 5.04 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 156.5, 148.4, 143.9, 140.3, 112.7, 111.4, 110.9, 63.1. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ (M+H) 192.0655; найдено 192.0657.

4-(Гекс-5-ен-1-илокси)пиридин 1-оксид (3к). Выход 1372 мг (71%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 46–47 °С. R_f 0.28 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.07 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц), 6.75 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц), 5.76 (ддт, 1H, $J = 17.0, 10.2, 6.9$ Гц), 4.91–5.05 (м, 2H), 3.95 (т, 2H, $J = 6.5$ Гц), 2.08 (тд, 2H, $J = 7.4, 6.9$ Гц), 1.77 (тт, 2H, $J = 7.5, 6.5$ Гц), 1.51 (тт, 2H, $J = 7.4, 7.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.6, 140.1, 138.1, 115.2, 112.2, 69.0, 33.3, 28.2, 25.1. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M+H) 194.1176; найдено 194.1175.

4-[4-(трет-Бутил)фенокси]пиридин 1-оксид (3l). Выход 1922 мг (79%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 161–162 °С. R_f 0.24 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.06 (д, 2H, $J = 7.4$ Гц), 7.38 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 6.95 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 6.78 (д, 2H, $J = 7.4$ Гц), 1.28 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 156.8, 151.6, 149.0, 140.3, 127.3, 119.9, 114.3, 34.6, 31.4. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (M+H) 244.1332; найдено 244.1340.

4-[(4-Хлорофенил)тио]пиридин 1-оксид (3m). Выход 2044 мг (86%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 111–112 °С. R_f 0.32 (EtOAc/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.99 (д, 2H, $J = 7.0$ Гц), 7.41 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.37 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 6.91 (д, 2H, $J = 7.0$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 139.2, 137.7, 136.2, 135.5, 130.4, 128.8, 124.2. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNOS}$ (M+H) 238.0088; найдено 238.0095.

Дифторометилирование N-оксидов азинов (Общая методика 1).

Получение фосфониевых солей 2. Метилтрифлат (113 мкл, 1.0 ммоль) добавили по каплям к раствору N-оксида азина (1.0 ммоль) в ДХМ (1.0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охладили до -20°C и растворитель упарили в вакууме. Остаток растворили в ацетонитриле (2.0 мл) и раствор охладили до -30°C (ацетоновая баня/жидкий азот). Затем последовательно добавили $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (914 мг, 4.5 ммоль) и Ph_3P (786 мг, 3.0 ммоль) и смесь охладили до -42°C . Далее по каплям добавили ГМФТА (695 мкл, 4.0 ммоль) и реакцию интенсивно перемешивали в течение 2 часов при -40°C (важно

поддерживать температуру бани ниже $-38\text{ }^{\circ}\text{C}$ во время добавления и последующей реакции). Затем реакцию перемешивали в течение еще 1 ч, в это время температуру бани плавно повышали до $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$. Далее баню убрали и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре.

Гидролиз солей 2. Реакционную смесь охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и последовательно в нее медленно добавили триэтиламин (695 мкл, 5.0 ммоль) и воду (или D_2O для синтеза **4n**) (0.5 мл). Охлаждающую баню убрали и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Для обработки добавили воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

2-(Дифторометил)хинолин (4a) [124]. Выход 125 мг (70%). Бледно-желтое масло. R_f 0.46 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.31 (д, 1H, $J = 8.5$ Гц), 8.15 (д, 1H, $J = 8.5$ Гц), 7.88 (д, 1H, $J = 7.9$ Гц), 7.79 (дд, 1H, $J = 7.9, 7.6$ Гц), 7.73 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц), 7.63 (дд, 1H, $J = 8.0, 7.6$ Гц), 6.79 (т, 1H, $J = 55.2$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 152.9 (т, $J = 26.8$ Гц), 147.4, 138.0, 130.5, 129.9, 128.9, 128.1, 127.9, 116.9 (т, $J = 2.0$ Гц), 114.8 (т, $J = 240.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -115.0 (д, 2F, $J = 55.2$ Гц).

4-(трет-Бутил)-2-(дифторометил)пиридин (4b) [125]. Выход 163 мг (88%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (ПЭ/ДХМ, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.51 (ддм, 1H, $J = 5.4, 1.4$ Гц), 7.59 (д, 1H, $J = 1.4$ Гц), 7.36 (д, 1H, $J = 5.4$ Гц), 6.60 (т, 1H, $J = 55.6$ Гц), 1.30 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 161.9, 152.8 (т, $J = 25.1$ Гц), 149.4, 122.6 (т, $J = 1.5$ Гц), 117.1 (т, $J = 3.1$ Гц), 114.3 (т, $J = 240.2$ Гц), 35.1, 30.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -115.4 (д, $J = 55.6$ Гц).

1-(Дифторометил)изохинолин (4c) [126]. Выход 109 мг (61%). Бледно-желтое масло. R_f 0.32 (ПЭ/ EtOAc , 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.49 (д, 1H, $J = 5.5$ Гц), 8.47 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.86 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц), 7.73 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц), 7.61–7.71 (м, 2H), 6.99 (т, 1H, $J = 54.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 151.3 (т, $J =$

26.2 Гц), 141.2, 141.2, 137.1, 130.7, 128.3, 127.4, 125.2 (т, $J = 3.6$ Гц), 123.6, 118.0 (т, $J = 242.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -110.8 (д, 2F, $J = 54.5$ Гц).

2-(Дифторометил)-4-(фенилселенил)пиридин (4d). Выход 261 мг (92%). Желтое масло. R_f 0.30 (ПЭ/ЭтОAc, 4/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.32 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц), 7.65 (ддм, 2H, $J = 7.9, 1.7$ Гц), 7.39 – 7.52 (м, 4H), 7.14 (ддм, 1H, $J = 5.2, 0.9$ Гц), 6.54 (т, 1H, $J = 55.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 152.7 (т, $J = 25.5$ Гц), 149.2, 148.2, 136.6, 130.3, 129.9, 125.6, 125.2 (т, $J = 1.6$ Гц), 120.1 (т, $J = 3.3$ Гц), 113.7 (т, $J = 241.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.2 (д, 2F, $J = 55.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NSe}$ (M+H) 285.9941; найдено 285.9943.

2-(Дифторометил)4-хлоропиридин (4e) [127]. Из-за летучести продукта, выход был определен методом ^{19}F ЯМР с использованием внутреннего стандарта (PhCF_3). Выход 84%. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.8 (д, 2F, $J = 54.6$ Гц)

2-(Дифторометил)пиридин (4f) [128]. Из-за летучести продукта, выход был определен методом ^{19}F ЯМР с использованием внутреннего стандарта (PhCF_3). Выход 91%. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.2 (д, $J = 55.2$ Гц).

2-(Дифторометил)-5-(триизопропилсилил)пиридин (4g). Выход 134 мг (47%). Бесцветное масло. R_f 0.37 (ПЭ/ЭтОAc, 10/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.70 (с, 1H), 7.93 (д, $J = 7.6$ Гц), 7.60 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц), 6.62 (т, 1H, $J = 55.7$ Гц), 1.43 (гепт, 3H, $J = 7.5$ Гц), 1.07 (д, 18H, $J = 7.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 155.1., 152.7 (т, $J = 25.5$ Гц), 144.3, 133.2, 119.3 (т, $J = 3.0$ Гц), 114.3 (т, $J = 240.3$ Гц), 18.5, 10.7. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.0 (д, 2F, $J = 55.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NSi}$ (M+H) 286.1797; найдено 286.1802.

2-(Дифторометил)-6-фенилпиридин (4h) [129]. Выход 111 мг (54%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 22–23 °C. R_f 0.38 (ПЭ/ЭтОAc, 10/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.04 (д, 2H, $J = 6.3$ Гц), 7.88 (дд, 1H, $J = 15.3, 7.8$ Гц), 7.83 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.59 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.42–7.54 (м, 3H), 6.73 (т, 1H, $J = 55.4$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.4, 153.0 (т, $J = 26.1$ Гц), 138.4, 138.1, 129.6, 129.0, 127.1, 122.1, 118.4 (т, $J = 2.9$ Гц), 114.5 (т, $J = 240.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.1 (д, 2F, J

= 55.4 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{10}F_2N$ (M+H) 206.0776; найдено 206.0777.

2-(Дифторометил)-4-(тиофен-2-илметокси)пиридин (4i). Выход 190 мг (79%). Желтое масло. R_f 0.25 (ПЭ/EtOAc, 3/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.47 (д, 1H, $J = 5.7$ Гц), 7.37 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 7.22 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц), 7.15 (д, 1H, $J = 3.5$ Гц), 7.03 (дд, 1H, $J = 5.1, 3.5$ Гц), 6.96 (дд, 1H, $J = 5.7, 2.5$ Гц), 6.59 (т, 1H, $J = 55.5$ Гц), 5.31 (с, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 165.4, 154.7 (т, $J = 25.4$ Гц), 151.0, 137.2, 127.9, 127.1, 113.8 (т, $J = 240.9$ Гц), 112.3, 107.1 (т, $J = 3.3$ Гц), 65.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -116.9 (д, 2F, $J = 55.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{11}H_{10}F_2NOS$ (M+H) 242.0446; найдено 242.0447.

2-(Дифторометил)-4-(фуран-2-илметокси)пиридин (4j). Выход 128 мг (57%). Желтое масло. R_f 0.32 (EtOAc/ПЭ, 1/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.45 (д, 1H, $J = 5.8$ Гц), 7.45 (с, 1H), 7.22 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц), 6.96 (дд, 1H, $J = 5.8, 2.5$ Гц), 6.58 (т, 1H, $J = 55.4$ Гц), 6.48 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 6.39 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 5.08 (с, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 165.5, 154.6 (т, $J = 25.3$ Гц), 151.0, 148.7, 143.8, 113.8 (т, $J = 240.9$ Гц), 112.2, 111.1, 110.8, 107.0 (т, $J = 3.3$ Гц), 62.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -117.0 (д, 2F, $J = 55.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{11}H_{10}F_2NO_2$ (M+H) 226.0674; найдено 226.0681.

2-(Дифторометил)-4-(гекс-5-ен-1-илокси)пиридин (4k). Выход 109 мг (48%). Желтое масло. R_f 0.30 (ПЭ/EtOAc, 10/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.42 (д, 1H, $J = 5.7$ Гц), 7.10 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 6.85 (дд, 1H, $J = 5.7, 2.4$ Гц), 6.56 (т, 1H, $J = 55.8$ Гц), 5.80 (ддт, 1H, $J = 16.9, 10.1, 6.9$ Гц), 4.93–5.09 (м, 2H), 4.04 (т, 2H, $J = 6.5$ Гц), 2.12 (дт, 2H, $J = 8.6, 6.9$ Гц), 1.82 (тт, 2H, $J = 7.6, 6.5$ Гц), 1.56 (тт, 2H, $J = 8.6, 7.6$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 166.2, 154.5 (т, $J = 25.3$ Гц), 150.9, 138.2, 115.1, 113.9 (т, $J = 240.8$ Гц), 111.9, 106.7 (т, $J = 3.3$ Гц), 68.3, 33.3, 28.3, 25.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -116.9 (д, 2F, $J = 55.8$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{16}F_2NO$ (M+H) 228.1194; найдено 228.1195.

4-[4-(трет-Бутил)фенокси]-2-(Дифторометил)пиридин (4l). Выход 200 мг (72%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 85–86 °С. R_f 0.22 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.46 (д, 1H, $J = 5.8$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.17 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.02 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 6.90 (дд, 1H, $J = 5.8, 2.4$ Гц), 6.58 (т, 1H, $J = 55.5$ Гц), 1.35 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 166.3, 154.9 (т, $J = 25.6$ Гц), 151.3, 149.1, 127.4, 120.4, 113.8 (т, $J = 240.9$ Гц), 113.5, 108.7 (т, $J = 3.2$ Гц), 34.7, 31.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.9 (д, 2F, $J = 55.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) 278.1351; найдено 278.1354.

4-[(4-Хлорофенил)тио]-2-(Дифторометил)пиридин (4m). Выход 263 мг (97%). Желтое масло. R_f 0.34 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.37 (д, 1H, $J = 5.4$ Гц), 7.49 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.27 (с, 1H), 6.98 (д, 1H, $J = 5.4$ Гц), 6.54 (т, 1H, $J = 55.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.0 (т, $J = 25.5$ Гц), 152.0, 149.4, 136.8, 136.6, 130.6, 127.3, 122.1, 117.1 (т, $J = 3.2$ Гц), 113.7 (т, $J = 241.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.1 (д, $J = 55.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{NS}$ (M+H) 272.0107; найдено 272.0113.

4-[(4-Хлорофенил)тио]-2-(Дифторометил-д)пиридин (4n). Выход 262 мг (96%, 85% D). Желтое масло. R_f 0.34 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.36 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 7.48 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.43 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.26 (д, 1H, $J = 1.4$ Гц), 6.96 (ддм, 1H $J = 5.3, 1.4$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 152.8 (т, $J = 25.6$ Гц), 152.0, 149.3, 136.7, 136.6, 130.5, 127.2, 122.1, 117.1 (т, $J = 3.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.0 (т, 2F, $J = 8.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{DCIF}_2\text{NS}$ (M+H) 273.0170; найдено 273.0169.

Реакции солей 2 с альдегидами (Общая методика 2).

Раствор соли **2** в ацетонитриле получили по общей методике 1. Летучие соединения упарили в вакууме и остаток растворили в ДМАА (2.0 мл). Далее к раствору последовательно добавили альдегид (3.0 ммоль) и карбонат цезия (977 мг, 3.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Для обработки добавили воду (5 мл) и смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым

эфиром (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na₂SO₄, сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

1-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]-2-(4-хлоропиридин-2-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол (5a).

Выход 235 мг (68%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 111–112 °С. R_f 0.40 (ПЭ/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.57 (д, 1H, J = 5.4 Гц), 7.54–7.65 (м, 5H), 7.40–7.53 (м, 5H), 7.31–7.39 (м, 1H), 5.47 (дт, 1H, J = 16.1, 5.0 Гц), 4.47 (д, 1H, J = 5.0 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 155.5 (дд, J = 30.6, 28.9 Гц), 149.8, 146.1, 141.7, 140.8, 134.8, 128.9, 128.5, 127.6, 127.3, 127.0, 125.8, 122.3 (т, J = 4.3 Гц), 117.1 (дд, J = 250.7, 247.1 Гц), 75.1 (дд, J = 29.5, 25.7 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –114.4 (дд, 1F, J = 263.6, 16.1 Гц), –104.4 (д, 1F, J = 263.6 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₉H₁₅ClF₂NO (M+H) 346.0805; найдено 346.0801.

1-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]-2-{4-[(4-хлорофенил)тио]пиридин-2-ил}-2,2-

дифторэтан-1-ол (5b). Выход 227 мг (50%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 169–170 °С. R_f 0.49 (ПЭ/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.38 (д, 1H, J = 5.4 Гц), 7.52–7.65 (м, 4H), 7.31–7.51 (м, 9H), 7.22 (с, 1H), 6.99 (д, 1H, J = 5.6 Гц), 5.40 (ддм, 1H, J = 15.9, 5.6 Гц), 4.89 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 154.0 (дд, J = 29.6, 29.0 Гц), 152.8, 148.4, 141.5, 140.8, 136.8, 136.6, 135.1, 130.6, 128.9, 128.6, 127.6, 127.2, 126.9, 126.9, 121.8, 118.1 (т, J = 4.2 Гц), 117.0 (дд, J = 250.4, 246.9 Гц), 75.3 (дд, J = 29.3, 25.9 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –113.4 (дд, 1F, J = 264.6, 15.9 Гц), –104.4 (д, 1F, J = 264.6 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₂₅H₁₉ClF₂NOS (M+H) 454.0838; найдено 454.0844.

2-(4-(трет-Бутил)пиридин-2-ил)-1-(4-хлорофенил)-2,2-дифторэтан-1-ол (5c).

Выход 202 мг (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 95–96 °С. R_f 0.25 (ПЭ/EtOAc, 3/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.48 (д, 1H, J = 5.3 Гц), 7.51 (дд, 1H, J = 1.9, 0.8 Гц), 7.25–7.41 (м, 5H), 5.50 (д, 1H, J = 3.9 Гц), 5.37 (дт, 1H, J = 16.2, 3.9 Гц), 1.28 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 162.5, 153.7 (т, J = 28.8 Гц), 148.4, 134.9, 134.3, 129.6, 128.2, 122.5, 118.4 (т, J = 4.0 Гц), 117.2 (дд, J = 250.3, 246.2 Гц), 74.9 (дд, J = 29.5, 26.2 Гц), 35.2, 30.4. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –112.0 (дд, 1F, J =

264.4, 16.2 Гц), -104.0 (д, 1F, $J = 264.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{17}H_{19}ClF_2NO$ (M+H) 326.1118; найдено 326.1117.

1-(4-Хлорофенил)-2,2-дифторо-2-(пиридин-2-yl)этан-1-ол (5d). Выход 156 мг (58%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 132–133 °С. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 1.5/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.62 (д, 1H, $J = 6.3$ Гц), 7.81 (дд, 1H, $J = 7.8, 6.3$ Гц), 7.56 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц), 7.41 (дд, 1H, $J = 7.8, 4.9$ Гц), 7.35 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 7.29 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 5.39 (дт, 1H, $J = 15.9, 4.7$ Гц), 5.21 (д, 1H, $J = 4.7$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 153.9 (т, $J = 29.7$ Гц), 148.6, 137.9, 134.7, 134.5, 129.5, 128.3, 125.5, 121.4 (т, $J = 3.9$ Гц), 116.9 (дд, $J = 249.6, 247.4$ Гц), 74.9 (дд, $J = 29.4, 26.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -112.9 (дд, 1F, $J = 266.0, 15.9$ Гц), -104.7 (д, 1F, $J = 266.0$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{13}H_{10}ClF_2NONa$ (M+Na) 292.0311; найдено 292.0304.

Реакция солей 2 с CuBr (Общая методика 3).

В раствор соли 2 в MeCN (полученный по общей методике 1) добавили CuBr (287 мг, 2.0 ммоль) и затем реакционный сосуд охладили до 5 °С. Далее реакцию, перемешивая, облучали светодиодом с длиной волны 400 нм в течение 18 ч, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробности см. в разделе «Общие методы»). Для обработки добавили воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

2-(Бромодифторометил)-4-(трет-бутил)пиридин (6a). Выход 187 мг (71%). Бледно-желтое масло. R_f 0.23 (ДХМ/ПЭ 1/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.58 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 7.58 (с, 1H), 7.38 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 1.32 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 162.2, 154.0 (т, $J = 25.4$ Гц), 149.8, 123.0, 117.9 (т, $J = 304.5$ Гц), 115.7 (т, $J = 3.9$ Гц), 35.3, 30.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -50.9 (с, 2F). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{10}H_{13}BrF_2N$ (M+H) 266.0174; найдено 266.0177.

2-(Бромодифторометил)-4-(тиофен-2-илметокси)пиридин (6b). Выход 131 мг (41%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (ДХМ/ПЭ 1/1). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 8.53

(д, 1H, $J = 5.7$ Гц), 7.37 (дд, 1H, $J = 5.1, 1.2$ Гц), 7.21 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 7.15 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц), 7.03 (дд, 1H, $J = 5.1, 3.1$ Гц), 6.97 (дд, 1H, $J = 5.7, 2.4$ Гц), 5.31 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 165.2, 155.6 (т, $J = 25.9$ Гц), 151.3, 136.8, 128.1, 127.3, 127.2, 117.2 (т, $J = 304.7$ Гц), 112.0, 65.3, 106.4 (т, $J = 4.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -51.0 (с, 2F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{NOS}$ (M+H) 321.9530; найдено 321.9531.

2-(Бромодифторометил)изоникотинонитрил (6c). Выход 82 мг (35%). Желтое масло. R_f 0.27 (ДХМ/ПЭ 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.93 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц), 7.86 (с, 1H), 7.69 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 155.3 (т, $J = 27.5$ Гц), 151.1, 127.7, 122.3, 120.6 (т, $J = 3.9$ Гц), 115.9 (т, $J = 304.7$ Гц), 115.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -53.1 (с, 2F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrF}_2\text{N}_2$ (M+H) 232.9520; найдено 232.9525.

2-(Бромодифторометил)-4-[(4-хлорофенил)тио]пиридин (6d). Выход 210 мг (60%). Желтое масло. R_f 0.25 (ДХМ/ПЭ 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.43 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 7.50 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.46 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.26 (ддм, 1H, $J = 1.8, 0.8$ Гц), 6.95 (дд, 1H, $J = 5.3, 1.8$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 154.0 (т, $J = 26.0$ Гц), 152.5, 149.6, 137.0, 136.7, 130.7, 126.8, 122.2, 117.1 (т, $J = 304.8$ Гц), 115.4 (т, $J = 4.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -51.2 (с, 2F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClF}_2\text{NS}$ (M+H) 351.9191; найдено 351.9195.

5-Бromo-2-(бромодифторометил)пиридин (6e). Выход 83 мг (29%). Бледно-желтое масло. R_f 0.30 (ДХМ/ПЭ 1/2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.77 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц), 7.99 (дд, 1H, $J = 8.5, 2.2$ Гц), 7.53 (д, 1H, $J = 8.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 152.6 (т, $J = 26.9$ Гц), 151.2, 140.2, 123.4, 120.1 (т, $J = 3.7$ Гц), 116.8 (т, $J = 304.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -50.9 (с, 2F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}$ (M+H) 287.8653; найдено 287.8657.

Фотоиндуцируемые реакции соли 2e.

(Z)-3-(4-Хлоропиридин-2-ил)-3-фторо-1-фенилпроп-2-ен-1-он (7aE). Раствор фосфониевой соли 2e (252 мг, 0.5 ммоль), силиленолята (144 мг, 0.75 ммоль), *fac*-

Ir(ppy)₃ (3.2 мг, 0.005 ммоль) и пропиленоксида (84 мкл, 1.25 ммоль) в ДХМ (2.0 мл) охладили до 5 °С. Далее реакцию, перемешивая, облучали светодиодом с длиной волны 455 нм в течение 18 ч, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробности см. в разделе «Общие методы»). Реакционную смесь проанализировали методом ЯМР ¹⁹F с внутренним стандартом, выход **7a** составил 72%. Далее смесь сконцентрировали в вакууме и остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **7aE** в качестве единственного продукта, что соответствует элиминированию HF из **7a**. Выход 51 мг (39%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 81–82 °С. R_f 0.35 (ДХМ). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.56 (д, 1H, J = 5.2 Гц), 8.03 (д, 2H, J = 7.2 Гц), 7.75 (с, 1H), 7.60 (д, 1H, J = 33.7 Гц), 7.45 – 7.62 (м, 3H), 7.39 (дд, 1H, J = 5.2, 1.9 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 188.6, 161.7 (д, J = 275.8 Гц), 150.8, 150.7, 150.3, 145.7 (д, J = 1.4 Гц), 138.1, 133.4, 128.7 (д, J = 8.8 Гц), 125.6, 121.2 (д, J = 5.7 Гц), 104.2 (д, J = 3.4 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –109.4 (д, 1F, J = 33.7 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₄H₁₀ClFNO (M+H) 262.0429; найдено 262.0426.

4-Хлор-2-(1,1-дифторо-3-фенилаллил)пиридин (7b). Раствор фосфониевой соли **2e** (303 мг, 0.6 ммоль), стирилтрифторбората калия (84 мг, 0.4 ммоль) и *fac*-Ir(ppy)₃ (2.6 мг, 0.004 ммоль) в ДМФА (2.0 мл) охладили до 5 °С. Далее реакцию, перемешивая, облучали светодиодом с длиной волны 455 нм в течение 18 ч, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробности см. в разделе «Общие методы»). Для обработки добавили триэтиламин (279 мкл, 2.0 ммоль) и воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na₂SO₄, сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 58 мг (55%). E/Z соотношение 1.9:1. Желтое масло. R_f 0.26 (ДХМ/ПЭ 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8.59 (д, 1H, J = 5.3 Гц, E), 8.48 (д, 1H, J = 5.3 Гц, Z), 7.72 (д, 1H, J = 1.9 Гц, E), 7.52 (д, 1H, J = 1.9 Гц, Z), 7.18 – 7.48 (м, 6H, *оба изомера*), 7.04 (дт, 1H, J = 16.2, 2.6 Гц, E), 6.96

(д, 1H, $J = 12.9$ Гц, Z), 6.60 (дт, 1H, $J = 16.2, 12.0$ Гц, E), 6.21 (дт, 1H, $J = 12.9, 12.0$ Гц, Z). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 156.7 (т, $J = 31.0$ Гц, *оба изомера*), 150.7 (E), 150.3 (Z), 145.5 (E), 145.1 (Z), 137.6 (т, $J = 7.4$ Гц, *оба изомера*), 135.1 (E), 135.0 (E), 134.9 (Z), 134.8 (Z), 129.3 (Z), 129.0 (Z), 128.9 (E), 128.9 (E), 128.2 (Z), 127.9 (E), 127.5 (*оба изомера*), 125.1 (E), 125.0 (т, $J = 28.2$ Гц, Z), 124.9 (Z), 122.3 (т, $J = 26.5$ Гц, E), 121.2 (т, $J = 4.2$ Гц, Z), 120.8 (т, $J = 4.4$ Гц, E), 115.9 (д, $J = 240.6$ Гц, E). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.4 (д, 2F, $J = 12.0$ Гц, E), -96.7 (д, 2F, $J = 12.0$ Гц, Z). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}$ ($M+H$) 266.0543; найдено 266.0547.

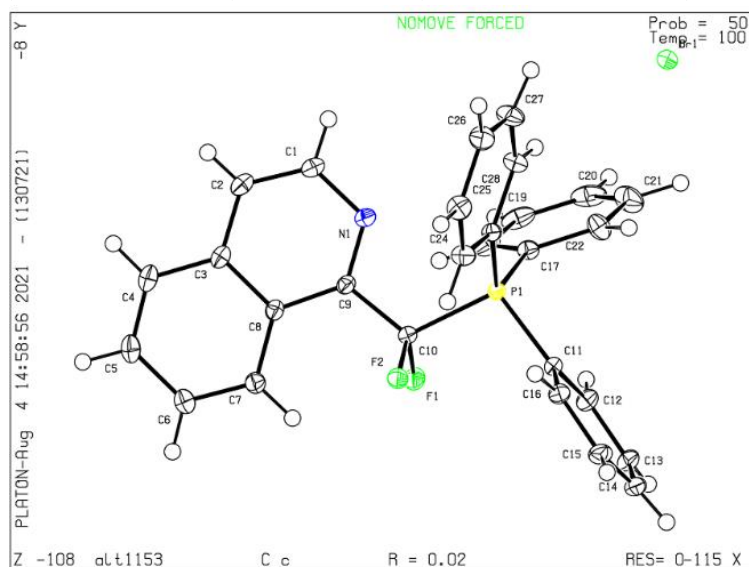
трет-Бутил 4-(4-хлоропиридин-2-ил)-4,4-дифторобутаноат (7с). Раствор фосфониевой соли **2e** (656 мг, 1,3 ммоль), трет-бутилакрилата (95 мкл, 0.65 ммоль), эфира Ганча (329 мг, 1.3 ммоль) и $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$ (174 мкл, 0.975 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) охладили до 5 °С. Далее реакцию, перемешивая, облучали светодиодом с длиной волны 455 нм в течение 18 ч, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробности см. в разделе «Общие методы»). Затем смесь сконцентрировали в вакууме и остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 117 мг (80%). Бесцветное масло. R_f 0.27 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.54 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 7.63 (д, 1H, $J = 1.9$ Гц), 7.37 (дд, 1H, $J = 5.3, 1.9$ Гц), 2.51–2.71 (м, 2H), 2.39–2.49 (м, 2H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 171.3, 156.0 (т, $J = 29.6$ Гц), 150.5, 145.5, 125.2, 120.8 (т, $J = 4.7$ Гц), 120.6 (т, $J = 242.7$ Гц), 80.9, 31.8 (т, $J = 25.6$ Гц), 28.7 (т, $J = 4.4$ Гц), 28.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -100.5 (т, 2F, $J = 16.6$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ ($M+H$) 292.0910; найдено 292.0909.

Выделение фосфониевых солей 2 (Общая методика 4).

Метилтрифлат (678 мкл, 6.0 ммоль) добавили по каплям к раствору *N*-оксида азина (6.0 ммоль) в ДХМ (6.0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охладили до -20 °С и растворитель упарили в вакууме. Остаток растворили в ацетонитриле (12.0 мл) и раствор охладили до -30 °С (ацетоновая баня/жидкий азот). Последовательно добавили $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (5.484 г, 27.0 ммоль) и Rh_3P (4.716 г, 18.0 ммоль) и затем смесь охладили до -42 °С. Далее по каплям

добавили ГМФТА (4,170 мл, 24,0 ммоль) и реакцию интенсивно перемешивали в течение 2 часов при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (важно поддерживать температуру бани ниже $-38\text{ }^{\circ}\text{C}$ во время добавления и последующей реакции). Затем реакцию перемешивали в течение еще 1 ч, в это время температуру бани плавно повышали до $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$. Далее баню убрали и продолжили перемешивание в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавили метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) и перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный сосуд охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (в морозильной камере) и выдерживали при этой температуре без перемешивания в течение 4 часов. Растворитель декантировали, а осадок промыли холодной смесью метил-трет-бутилового эфира и MeCN (соотношение 4/1) (3×5 мл). Полученное твердое вещество перекристаллизовали из небольшого количества ацетонитрила, кристаллы промыли холодной смесью метил-трет-бутилового эфира и MeCN (соотношение 4/1) (3×5 мл) и высушили в вакууме при осторожном нагревании до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[Дифторо(изохинолин-1-ил)метил]трифенилфосфония бромид (2с). Выход 1.686 г (54%). Желтые кристаллы. Т. пл. $196\text{--}197\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.42 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц), 8.31 (д, 1H, $J = 5.6$ Гц), 8.22–8.28 (м, 2H), 7.89–8.03 (м, 11H), 7.75–7.88 (м, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 145.3 (тд, $J = 26.1, 11.5$ Гц), 138.9, 137.1, 135.6 (д, $J = 3.2$ Гц), 134.6 (д, $J = 10.3$ Гц), 132.1, 130.5 (д, $J = 13.1$ Гц), 128.4, 126.7, 125.7 (дт, $J = 276.6, 172.4$ Гц), 124.2, 124.1, 123.2, 116.0 (д, $J = 86.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -82.27 (д, 2F, $J = 91.8$ Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

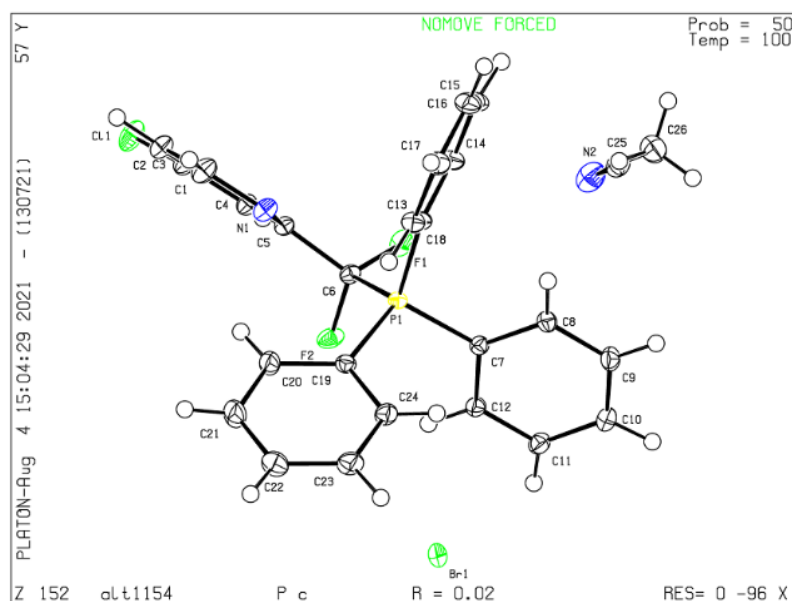


ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 30.8 (т, $J = 91.8$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NP}$ (M^+) 440.1374; найдено 440.1368. Кристаллы были получены в результате перекристаллизации вещества из смеси ацетонитрила и МТБЭ. Кристаллографические

данные были размещены в базе CCDC (#2101396). $C_{28}H_{21}BrF_2NP$ ($M = 520.34$), моноклинная сингония, пространственная группа Cs при 100.0 К, $a = 19.4168(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 8.83840(10)$ Å, $\beta = 120.5254(4)^\circ$ и $c = 15.5033(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2291.83(7)$ Å³, $Z = 4$, $d_{calc} = 1.508$ Мг/м³, $\mu(MoK\alpha) = 1.897$ мм⁻¹, $F(000) = 1056$. Размер крист. $0.27 \times 0.17 \times 0.13$ мм³, диапазон θ от 2.435 до 39.382° , диапазон индексов – $34 \leq h \leq 34$, $-15 \leq k \leq 15$, $-27 \leq l \leq 27$, общее число отражений 111634 [13620 независимых с $I > 2\sigma(I)$, $R(int) = 0.0282$], полнота до $\theta = 25.242^\circ$ 99.7%, корр. абсорбции: полуэмпирическая через эквиваленты, макс. и мин. пропускание 0.2787 и 0.2126, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F^2 , данные / огранич. / парам.: 13620 / 2 / 382, GOF 1.020, R индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0209$, $wR2 = 0.0516$, R индексы (все данные) $R1 = 0.0226$, $wR2 = 0.0525$, $\Delta_{max}/\Delta_{min}$ 0.349 и -0.241 е.Å⁻³.

[(4-Хлоропиридин-2-ил)дифторометил]трифенилфосфония бромид (2e).

Выход 1.993 г (66%). Желтые кристаллы. Т. пл. $107-108$ °С (разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ : 8.54 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 7.84 (дд, 3H, $J = 8.6, 5.5$ Гц), 7.62 – 7.76 (м, 13H), 7.58 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ : 151.0, 149.4 (тд, $J = 25.5, 13.0$ Гц), 146.8, 136.5 (д, $J = 3.2$ Гц), 134.8 (д, $J = 10.5$ Гц), 130.9 (д, $J = 13.3$ Гц), 128.3, 122.6 (дт, $J = 3.6, 3.5$ Гц), 113.6 (д, $J = 85.1$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ : -88.6 (д, $J = 95.3$ Гц). ³¹P {¹H} ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ : 33.6 (т, $J = 95.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{24}H_{18}ClF_2NP$ (M+) 424.0828; найдено 424.0827.



Кристаллы были получены в результате перекристаллизации вещества из смеси ацетонитрила и МТБЭ. Кристаллографические данные были размещены в базе CCDC (#2101397). $C_{26}H_{21}BrClF_2N_2P$ ($M = 545.78$), моноклинная сингония,

пространственная группа Pc при 100.0 K, $a = 8.8591(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.5231(3) \text{ \AA}$, $\beta = 106.5627(9)^\circ$ и $c = 14.6371(4) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1183.64(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $d_{\text{calc}} = 1.531 \text{ Мг/м}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.950 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 552$. Размер крист. $0.59 \times 0.19 \times 0.13 \text{ мм}^3$, диапазон θ от 2.139 до 38.588° , диапазон индексов $-15 \leq h \leq 15$, $-16 \leq k \leq 16$, $-25 \leq l \leq 25$, общее число отражений 119816 [13386 независимых с $I > 2\sigma(I)$, $R(\text{int}) = 0.0245$], полнота до $\theta = 25.242^\circ$ 99.9 %, корр. абсорбции: полуэмпирическая через эквиваленты, макс. и мин. пропускание 0.2774 и 0.1755, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F^2 , данные / огранич. / парам.: 13386 / 2 / 382, GOF 1.039, R индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0211$, $wR2 = 0.0535$, R индексы (все данные) $R1 = 0.0227$, $wR2 = 0.0545$, $\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}$ 0.358 и $-0.372 \text{ е.}\text{\AA}^{-3}$

4.2. Экспериментальная часть к главе 3.3

Исходные соединения

Следующие соединения были получены по литературным методикам: (бромдифторометил)триметилсилан [123], *N*-(4-метоксифенил)нафтил-2-амин [130], (3*r*,5*r*,7*r*)-*N,N*-дифениладамантан-1-карбоксамид [131].

Получение исходных амидов 11a – w.

Общая методика 1

Соответствующий ацилхлорид (10.0 ммоль, для **11a** использовали коммерческий бензоилхлорид, для **11b-k** получили соответствующие хлорангидриды: оксалилхлорид (1030 мкл, 12.0 ммоль) добавили к раствору карбоновой кислоты (1361 мг, 10.0 ммоль) и ДМФА (77 мкл, 1.0 ммоль) в ДХМ (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали около 1 ч (до прекращения выделения газов) при комнатной температуре, затем летучие вещества упарили в вакууме) растворили в ДХМ (20 мл) и добавили к раствору Et₃N (2.1 мл, 15.0 ммоль) и морфолина (950 мкл, 11.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С (ледяная баня). Затем баню убрали и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Для обработки реакцию смесь разбавили ДХМ (50 мл) и промыли водой (4×150 мл). Объединенную водную фазу промыли ДХМ (1×80 мл), а затем объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

Морфолино(фенил)метанон (11a) [132]. Выход 1775 мг (93%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 72 – 73 °С. R_f 0.28 (ПЭ/EtOAc, 3/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.40 – 7.25 (м, 5H), 4.08 – 3.07 (м, 8H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 170.2, 135.2, 129.7, 128.4, 126.9, 66.7, 48.0, 42.5.

Морфолино(*n*-толил)метанон (11b) [132]. Выход 1972 мг (96%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 76 – 77 °С. R_f 0.19 (ПЭ/EtOAc, 1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ:

7.29 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.19 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 3.96 – 3.37 (м, 8H), 2.36 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 170.7, 140.1, 132.4, 129.2, 127.3, 67.0, 48.4, 42.9, 21.5.

Морфолино(*m*-толил)метанон (11с) [132]. Выход 1988 мг (97%). Вязкое желтоватое масло. R_f 0.25 (ПЭ/ EtOAc , 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.23 – 7.05 (м, 4H), 3.95 – 3.13 (м, 8H), 2.28 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 170.4, 138.3, 135.1, 130.4, 128.2, 127.5, 123.8, 66.7, 47.9, 42.4, 21.2.

(4-Метоксифенил)(морфолино)метанон (11d) [132]. Выход 2049 мг (93%). Вязкое желтое масло. R_f 0.30 (EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.35 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 6.88 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 3.79 (с, 3H), 3.72 – 3.48 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 170.4, 160.9, 129.2, 127.4, 113.8, 66.9, 55.4, 49.4 – 41.4 (уш.).

(3-Бромфенил)(морфолино)метанон (11e) [132]. Выход 2115 мг (78%). Вязкое желтоватое масло. R_f 0.25 (ПЭ/ EtOAc , 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.45 – 7.39 (м, 2H), 7.22 – 7.11 (м, 2H), 3.92 – 3.05 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 168.2, 137.0, 132.6, 129.9, 129.8, 125.4, 122.3, 66.4, 47.8, 42.2.

(4-Бромфенил)(морфолино)метанон (11f) [132]. Выход 2182 мг (81%). Вязкое желтое масло. R_f 0.28 (ПЭ/ EtOAc , 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.43 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.18 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 3.90 – 3.09 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 169.0, 133.9, 131.5, 128.7, 123.9, 66.5, 47.9, 42.3.

(4-Хлорофенил)(морфолино)метанон (11g) [132]. Выход 2031 мг (90%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 75 – 76 °С. R_f 0.34 (ПЭ/ EtOAc , 4/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.48 – 7.13 (м, 4H), 4.10 – 3.06 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 169.1, 135.8, 133.6, 128.7, 128.6, 66.7, 48.1, 42.6.

Циклогексил(морфолино)метанон (11h) [133]. Выход 1639 мг (83%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 56 – 57 °С. R_f 0.30 (ПЭ/ EtOAc , 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 3.68 – 3.32 (м, 8H), 2.44 – 2.30 (м, 1H), 1.85 – 1.55 (м, 5H), 1.55 – 1.35 (м, 2H), 1.31 – 1.07 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 174.7, 67.0, 66.9, 45.9, 41.9, 40.2, 29.3, 25.8.

Морфолино(тиофен-2-ил)метанон (11j) [134]. 1579 мг (80%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 59 – 60 °С. R_f 0.40 (EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.41 (дд, 1H, $J = 5.0, 1.2$ Гц), 7.24 (дд, 1H, $J = 3.6, 1.2$ Гц), 6.99 (дд, 1H, $J = 5.0, 3.6$ Гц). 3.75 – 3.61 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 163.5, 136.6, 128.9, 128.8, 126.7, 66.8, 46.8 – 44.3 (уш.).

Фуран-2-ил(морфолино)метанон (11k) [132]. Выход 1311 мг (72%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 53 – 54 °С R_f 0.42 (EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.42 (с, 1H), 6.95 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц), 6.45 – 6.38 (м, 1H), 3.84 – 3.59 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.0, 147.7, 143.7, 116.6, 111.3, 66.9, 48.2 – 41.5 (уш.).

Общая методика 2

Пивалоилхлорид (735 мкл, 6.0 ммоль) добавили к раствору соответствующего амина (5.0 ммоль) и пиридина (604 мкл, 7.5 ммоль) в толуоле (25 мл) при комнатной температуре и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 72 ч при 110 °С. Затем реакцию охладили до комнатной температуры, разбавили ДХМ (75 мл) и промыли водой (4×150 мл). Объединенную водную фазу промыли ДХМ (1×80 мл), а затем объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

***N,N*-Дифенилпиваламид (11l)** [135]. Выход 910 мг (72%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 65 – 66 °С. R_f 0.34 (ПЭ/EtOAc, 4/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.42 – 7.32 (м, 4H), 7.30 – 7.21 (м, 6H), 1.18 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.7, 144.6, 129.2, 128.5, 126.9, 41.8, 29.7.

***N,N*-Ди-*n*-толилпиваламид (11m)**. Выход 998 мг (71%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 99 – 100 °С. R_f 0.20 (ДХМ/ПЭ, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.12 (с, 8H), 2.32 (с, 6H), 1.15 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.5, 142.2, 136.7, 129.8, 128.2, 41.6, 29.8, 21.1. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) 282.1852; найдено 282.1862.

***N,N*-Бис(4-метоксифенил)пиваламид (11n).** Выход 1145 мг (73%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 122 – 123 °С. R_f 0.18 (ДХМ/ПЭ, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.14 (д, 4H, $J = 9.0$ Гц), 6.84 (д, 4H $J = 9.0$ Гц), 3.78 (с, 3H), 1.14 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.5, 158.3, 137.9, 129.4, 114.4, 55.6, 41.5, 29.8. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ (M+H) 314.1751; найдено 314.1759.

***N*-(4-Метоксифенил)-*N*-(нафтален-2-ил)пиваламид (11o).** Выход 1180 мг (71%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 97 – 98 °С. R_f 0.20 (ДХМ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.80 (д, 1H, $J = 9.0$ Гц), 7.83 – 7.71 (м, 2H), 7.58 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц), 7.45 (д, 1H, $J = 9.0$ Гц), 7.45 (ддд, 1H, $J = 9.8, 6.8, 1.0$ Гц) 7.37 (дд, 1H, $J = 8.8, 2.1$ Гц), 7.23 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц), 6.88 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц), 3.79 (с, 3H), 1.19 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.9, 158.5, 142.7, 137.1, 133.6, 131.9, 130.0, 128.9, 127.9, 127.7, 126.6, 126.4, 126.2, 125.7, 114.5, 55.6, 41.8, 29.8. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ (M+H) 334.1802; найдено 334.1796.

***N*-(4-Бромофенил)-*N*-фенилпиваламид (11q).** Выход 965 мг (58%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 72 – 73 °С. R_f 0.21 (ДХМ/ПЭ, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.46 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 7.42 – 7.20 (м, 5H), 7.10 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 1.18 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.5, 143.9, 143.7, 132.2, 129.5, 129.3, 128.8, 127.4, 120.1, 41.8, 29.7. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ (M+H) 332.0645; найдено 332.0652.

***N*-(4-Хлорофенил)-*N*-фенилпиваламид (11s).** Выход 890 мг (62%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 82 – 83 °С. R_f 0.11 (ДХМ/ПЭ, 1/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.42 – 7.33 (м, 2H), 7.34 – 7.23 (м, 5H), 7.16 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 1.18 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 179.5, 143.8, 143.3, 132.1, 129.3, 129.2, 129.2, 128.7, 127.4, 41.7, 29.6. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}$ (M+H) 288.1150; найдено 288.1153.

***N,N*-Бис(4-бромофенил)пиваламид (11t).** Выход 1293 мг (63%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 179 – 180 °С. R_f 0.20 (ДХМ/ПЭ, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.46 (д, 4H, $J = 8.6$ Гц), 7.05 (д, 4H, $J = 8.6$ Гц), 1.14 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75

МГц, CDCl₃), δ: 179.7, 143.3, 132.5, 130.0, 120.8, 42.0, 29.8. HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₇H₁₈Br₂NO (M+H) 411.9730; найдено 411.9721.

***N*-Фенил-*N*-(*o*-толил)пиваламид (11v)** [136]. Выход 737 мг (55%). Вязкое желтое масло. R_f 0.36 (ПЭ/EtOAc, 5/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.39 – 7.29 (м, 2H), 7.29 – 7.16 (м, 7H), 2.27 (с, 3H), 1.20 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 179.6, 143.8, 142.6, 135.8, 131.4, 129.4, 128.7, 127.7, 127.4, 126.6, 126.1, 41.8, 29.5, 18.5.

Общая методика 3.

Соответствующий ацилхлорид (10.0 ммоль, для **11x** использовали коммерческий бензоилхлорид, для **11w** получили *n*-толуилхлорид: оксалилхлорид (1030 мкл, 12.0 ммоль) добавили к раствору *n*-толуиловой кислоты (1361 мг, 10.0 ммоль) и ДМФА (77 мкл, 1.0 ммоль) в ДХМ (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали около 1 ч (до прекращения выделения газов) при комнатной температуре, затем летучие вещества упарили в вакууме) растворили в ДХМ (20 мл) и добавили к раствору пиридина (1208 мкл, 15.0 ммоль) и дифениламина (1861 мг, 11.0 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Для обработки реакцию разбавили ДХМ (50 мл) и промыли водой (4×150 мл). Объединенную водную фазу промыли ДХМ (1×80 мл), а затем объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

***N,N*-Дифенилбензамид (11x)** [137]. Выход 1293 мг (63%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 179 – 180 °С. R_f 0.24 (ДХМ). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.55 – 7.47 (м, 2H), 7.38 – 7.25 (м, 6H), 7.25 – 7.17 (м, 7H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 170.6, 143.9, 136.1, 130.2, 129.2, 129.1, 127.9, 127.5, 126.4.

4-Метил-*N,N*-дифенилбензамид (11w) [138]. Выход 1293 мг (63%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 155 – 156 °С. R_f 0.24 (ДХМ). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.42 (д, 2H, *J* = 7.9 Гц), 7.37 – 7.26 (м, 4H), 7.26 – 7.14 (м, 6H), 7.05 (д, 2H, *J* = 7.9 Гц), 2.32 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 170.7, 144.2, 140.5, 133.1, 129.4, 129.1,

128.5, 127.5, 126.2, 21.4.

***N,N*-Ди([1,1'-бифенил]-4-ил)пиваламид (11p).** Амид **11t** (822 мг, 2.0 ммоль), фенилбороновую кислоту (732 мг, 6.0 ммоль), Pd(OAc)₂ (45 мг, 0.2 ммоль), Ph₃P (105 мг, 0.4 ммоль) и K₂CO₃ (1106 мг, 8.0 ммоль) поместили в реакционную пробирку с завинчивающейся крышкой и суспендировали в толуоле (6.0 мл). Пробирку дважды вакуумировали и заполнили аргоном, а затем плотно завинтили крышку. Реакционную смесь энергично перемешивали при 140°C (масляная баня) в течение 24 часов. Для обработки смесь вылили в воду (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 609 мг (75%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 120 – 121 °С. R_f 0.21 (ДХМ/ПЭ, 2/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.67 (д, 4H, J = 8.5 Гц), 7.66 (д, 4H, J = 6.7 Гц), 7.50 (дд, 4H, J = 8.2, 6.7 Гц), 7.45 – 7.40 (м, 2H), 7.43 (д, 4H, J = 8.5 Гц), 1.33 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 179.7, 143.6, 140.1, 139.7, 128.8, 128.6, 127.7, 127.5, 127.0, 41.8, 29.7. HRMS (ESI): Рассчитано для C₂₉H₂₈NO (M+H) 406.2165; найдено 406.2154.

***N*-Фенил-*N*-(4-(тиофен-2-ил)фенил)пиваламид (11r).** Амид **11q** (644 мг, 2.0 ммоль), пивалевую кислоту (61 мг, 0.6 ммоль), Pd(OAc)₂ (22 мг, 0.1 ммоль), Су₃PNBF₄ (74 мг, 0.2 ммоль) и K₂CO₃ (415 мг, 3.0 ммоль) поместили в реакционную пробирку с завинчивающейся крышкой и суспендировали в толуоле (6.0 мл). Пробирку дважды вакуумировали и заполнили аргоном, затем добавили тиофен (0.8 мл, 10 ммоль) и плотно завинтили крышку. Реакционную смесь энергично перемешивали при 140°C (масляная баня) в течение 24 часов. Для обработки смесь вылили в воду (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 429 мг (64%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 92 – 93 °С. R_f 0.26 (ПЭ/EtOAc, 6/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.60 (д, 2H, J = 8.5 Гц), 7.42 – 7.34 (м, 2H), 7.32 – 7.21 (м, 5H), 7.24 (д, 2H, J = 8.5 Гц), 7.09 (дд, 1H, J = 5.0, 3.7 Гц), 1.20 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75

МГц, CDCl₃), δ: 179.8, 144.4, 143.9, 143.5, 133.0, 129.3, 128.7, 128.6, 128.2, 127.1, 126.6, 125.2, 123.5, 41.9, 29.8. HRMS (ESI): Рассчитано для C₂₁H₂₂NOS (M+H) 336.1417; найдено 336.1421.

***N*-(4-Фторофенил)-*N*-фенилбензамид (11y)** [137]. Соединение получено по модифицированной литературной методике. Бензанилид (592 мг, 3.0 ммоль) поместили в реакционную пробирку с завинчивающейся крышкой и суспендировали в толуоле (6.0 мл). Пробирку дважды вакуумировали и заполнили аргоном, затем добавили CuBr (100 мг, 0.45 ммоль), ДМЕДА (96 мкл, 0.9 ммоль), Cs₂CO₃ (1956 мг, 6.0 ммоль) и 4-фториодобензол (415 мкл, 3.6 ммоль), и далее плотно завинтили крышку. Реакционную смесь энергично перемешивали при 130°C (масляная баня) в течение 48 часов. Для обработки смесь вылили в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 732 мг (84%). Желтоватые кристаллы. Т.пл. 164 – 165 °С. R_f 0.31 (ПЭ/EtOAc, 3/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.48 (д, 2H, *J* = 7.0 Гц), 7.02 (т, 2H, *J* = 8.6 Гц), 7.37 – 7.25 (м, 4H), 7.25 – 7.11 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 170.7, 160.8 (д, *J* = 246.6 Гц), 143.9, 139.9 (д, *J* = 3.2 Гц), 135.9, 130.4, 129.2 (д, *J* = 7.3 Гц), 129.1, 129.0, 128.0, 127.5, 126.6, 116.1 (д, *J* = 22.7 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –115.3 (с, 1F).

5-(2,5-Диметилфенокси)-2,2-диметил-*N,N*-дифенилпентанамид (11z). Оксалилхлорид (515 мкл, 6.0 ммоль) добавили к раствору гемфиброзила (5.0 ммоль) и ДМФА (39 мкл, 0.5 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа (до прекращения выделения газа) при комнатной температуре, затем летучие вещества упарили в вакууме. Остаток растворили в ДХМ (5 мл) и добавили к раствору дифениламина (1.014 г, 6.0 ммоль) и пиридина (604 мкл, 7.5 ммоль) в толуоле (25 мл) при комнатной температуре, полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 72 ч при 110 °С. Затем реакцию охладили до комнатной температуры, разбавили ДХМ (75 мл) и промыли водой (4×150 мл). Объединенную водную фазу промыли ДХМ (1×80 мл),

а затем объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 1188 мг (59%). Вязкое желтоватое масло. R_f 0.36 (ПЭ/EtOAc, 4/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.36 (дм, 4H, $J = 7.1$ Гц), 7.32 – 7.26 (м, 2H), 7.29 (дм, 4H, $J = 7.1$ Гц), 7.07 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 6.72 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 6.69 (с, 1H), 4.00 (т, 2H, $J = 6.2$ Гц), 2.37 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 2.06 – 1.93 (м, 2H), 1.78 – 1.69 (м, 2H), 1.16 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 178.2, 157.1, 144.5, 136.6, 130.4, 129.3, 128.5, 127.1, 123.7, 120.8, 112.2, 68.3, 44.9, 39.4, 27.9, 25.5, 21.5, 16.0. HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ (M+H) 402.2428; найдено 402.2418.

Синтез дифторенаминов 10a – z

Общая методика 1.

Оксалилхлорид (223 мкл, 2.6 ммоль) добавили к раствору соответствующего амида (2.0 ммоль) в ДХМ (4.0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагрели до 40 °С (масляная баня) и энергично перемешивали в течение 4 часов при этой температуре, а затем охладили до комнатной температуры и летучие вещества упарили в вакууме. Остаток растворили в ацетонитриле (4.0 мл) и раствор охладили до –35 °С (ацетоновая баня/жидкий азот). Затем последовательно добавили (бромдифторометил)триметилсилан (1219 мг, 6.0 ммоль), Rh_3P (1154 мг, 4.4 ммоль) и по каплям НМРА (1044 мкл, 6.0 ммоль), итоговую смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч, за это время температуру медленно повысили до 0 °С. Затем смесь охладили до –30 °С, добавили петролейный эфир (6.0 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин при этой температуре. Далее добавили ДИПЭА (2.0 мл, 11.5 ммоль) и медленно прибавили предварительно охлажденную до 4 °С воду (8.0 мл). Охлаждающую баню убрали и полученную смесь экстрагировали петролейным эфиром (4×6 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщ. раствором NaCl (2×20 мл), профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и остаток очистили вакуумной перегонкой. Полученные соединения склонны к гидролизу, однако относительно стабильны в виде растворов в петролейном эфире, при хранении в

холодильнике (4 °С) в плотно закрытых виалах в течение нескольких недель.

Методика постановки реакции на мультиграммовую загрузку.

Оксалилхлорид (1.67 мл, 19.5 ммоль) добавили к раствору *N*-бензоилморфолина (2.87 г, 15 ммоль) в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре. Смесь нагрели до 40 °С (масляная баня) и энергично перемешивали в течение 4 часов при этой температуре, а затем охладили до комнатной температуры и летучие вещества упарили в вакууме. Остаток растворили в ацетонитриле (30 мл) и раствор охладили до –35°С (ацетоновая баня/жидкий азот). Затем последовательно добавили (бромдифторометил)триметилсилан (9.14 г, 45 ммоль), Ph₃P (8.65 г, 33 ммоль) и по каплям НМРА (7.83 мл, 45 ммоль), итоговую смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч, за это время температуру медленно повысили до 0 °С. Затем смесь охладили до –30°С, добавили петролейный эфир (45 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин при этой температуре. Далее добавили ДИПЭА (15 мл, 86 ммоль) и медленно прибавили предварительно охлажденную до 4 °С воду (60 мл). Охлаждающую баню убрали и полученную смесь экстрагировали петролейным эфиром (4×50 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщ. раствором NaCl (2×150 мл), осушили над Na₂SO₄, сконцентрировали в вакууме и остаток очистили вакуумной перегонкой с получением 2.47 г (73% выход) **10a**.

4-(2,2-Дифторо-1-фенилвинил)морфолин (10a). Выход 373 мг (83%). Бесцветное масло. Т. кип. 135 – 145 °С (температура бани)/7 мбар. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.54 (дм, 2H, *J* = 8.1 Гц), 7.45 – 7.27 (м, 3H), 3.75 (т, 4H, *J* = 4.6 Гц), 2.91 (т, 2H, *J* = 4.6 Гц), 2.91 (т, 2H, *J* = 4.6 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 153.6 (т, *J* = 296.6 Гц), 132.8 (т, *J* = 5.6 Гц), 128.6 (дд, *J* = 4.6, 2.8 Гц), 128.4, 128.1, 108.5 (дд, *J* = 23.2, 12.6 Гц), 67.7, 50.42, 50.36. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –96.7 (д, 1F, *J* = 59.2 Гц), –101.0 (д, 1F, *J* = 59.2 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₂H₁₄F₂NO (M+H) 226.1038; найдено 226.1048.

4-(2,2-Дифторо-1-(*n*-толил)винил)морфолин (10b). Выход 464 мг (97%).

Бесцветное масло. Т. кип. 115 – 125 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.43 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.20 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 3.75 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.91 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.90 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.38 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.4 (т, $J = 295.9$ Гц), 138.0, 129.8 (т, $J = 5.4$ Гц), 129.2, 128.5 (дд, $J = 4.5, 2.8$ Гц), 108.4 (дд, $J = 23.5, 12.3$ Гц), 67.7, 50.44, 50.38, 21.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -96.6 (д, 1F, $J = 61.1$ Гц), -100.9 (д, 1F, $J = 61.1$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) 240.1194; найдено 240.1199.

4-(2,2-Дифторо-1-(*m*-толил)винил)морфолин (10с). Выход 453 мг (95%). Бесцветное масло. Т. кип. 110 – 120 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.38 (с, 1H), 7.37 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.29 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.15 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 3.77 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.93 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.92 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.42 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.4 (т, $J = 296.1$ Гц), 137.9, 132.6 (т, $J = 5.6$ Гц), 129.2 (дд, $J = 4.5, 2.7$ Гц), 128.9, 128.2, 125.7 (дд, $J = 3.8, 3.0$ Гц), 108.5 (дд, $J = 23.5, 12.2$ Гц), 67.6, 50.4, 50.3, 21.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -96.3 (д, 1F, $J = 60.1$ Гц), -100.5 (д, 1F, $J = 60.1$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) 240.1194; найдено 240.1204.

4-(2,2-Дифторо-1-(4-метоксифенил)винил)морфолин (10д). Выход 398 мг (78%). Желтоватое масло. Т. кип. 130 – 140 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.44 (дд, $J = 8.8, 2.0$ Гц, 2H), 6.90 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.73 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.88 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.88 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.5, 153.2 (т, $J = 295.2$ Гц), 129.8 (дд, $J = 4.2, 3.0$ Гц), 124.9 (т, $J = 5.6$ Гц), 113.9, 108.1 (дд, $J = 23.6, 12.5$ Гц), 67.7, 55.3, 50.4, 50.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -97.4 (дм, 1F, $J = 63.3$ Гц), -101.8 (д, 1F, $J = 63.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_2$ (M+H) 256.1144; найдено 256.1136.

4-(1-(3-Бромфенил)-2,2-дифторовинил)морфолин (10е). Выход 437 мг (72%). Желтоватое масло. Т. кип. 120 – 130 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.68 (дд, 1H, $J = 2.9, 1.6$ Гц), 7.45 (ддд, 1H, $J = 7.7, 2.9, 1.6$ Гц), 7.41 (ддм, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 7.21 (т, 1H, $J = 8.0$ Гц), 3.72 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.87 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.86 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.8 (т, $J =$

298.7 Гц), 135.1 (т, $J = 6.0$ Гц), 131.3 (дд, $J = 4.9, 3.0$ Гц), 131.1, 129.9, 127.0 (дд, $J = 5.5, 2.7$ Гц), 122.6, 107.6 (дд, $J = 22.4, 13.6$ Гц), 67.6, 50.34, 50.28. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -94.1 (дт, 1F, $J = 55.1, 2.9$ Гц), -98.2 (д, 1F, $J = 55.1$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{NO}$ (M+H) 304.0143; найдено 304.0148.

4-(1-(4-Бромофенил)-2,2-дифторовинил)морфолин (10f). Выход 378 мг (62%). Желтоватое масло. Т. кип. 120 – 130 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.48 (дм, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.39 (ддм, 2H, $J = 8.7, 2.0$ Гц) 3.72 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.87 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.86 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.5 (т, $J = 298.0$ Гц), 131.9 (т, $J = 6.0$ Гц), 131.6, 130.1 (дд, $J = 5.0, 2.8$ Гц), 122.0, 107.8 (дд, $J = 22.8, 13.4$ Гц), 67.6, 50.4, 50.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -94.7 (дт, 1F, $J = 57.0, 2.0$ Гц), -98.9 (д, 1F, $J = 57.0$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{NO}$ (M+H) 304.0143; найдено 304.0144.

4-(1-(4-Хлорофенил)-2,2-дифторовинил)морфолин (10g). Выход 367 мг (71%). Желтоватое масло. Т. кип. 125 – 135 °С (температура бани)/1 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.46 (ддм, $J = 8.7, 2.1$ Гц, 1H), 7.33 (дм, 2H, $J = 8.7$ Гц), 3.73 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.88 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц), 2.87 (т, 2H, $J = 4.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 153.6 (т, $J = 297.7$ Гц), 133.9, 131.4 (дм, $J = 6.0$ Гц), 129.8 (дд, $J = 5.0, 2.8$ Гц), 128.7, 107.8 (дд, $J = 22.7, 13.2$ Гц), 67.7, 50.40 (д, $J = 1.2$ Гц), 50.3 (д, $J = 1.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -94.9 (дт, 1F, $J = 57.5, 2.1$ Гц), -99.1 (д, 1F, $J = 57.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}$ (M+H) 260.0648; найдено 260.0644.

4-(1-Циклогексил-2,2-дифторовинил)морфолин (10h). Из-за стремительного гидролиза после выделения продукт содержал примеси дифторометилциклогексилкетона и морфолина. Выход 291 мг (63%). Бесцветное масло. Т. кип. 125 – 135 °С (температура бани)/7 мбар. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 3.66 (т, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.77 – 2.68 (м, 4H), 2.13 – 2.00 (м, 1H), 1.78 – 1.04 (м, 10H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 156.1 (т, $J = 298.6$ Гц), 110.1 (дд, $J = 23.2, 6.3$ Гц), 67.7, 51.6 (дд, $J = 3.3, 1.9$ Гц), 38.4 (т, $J = 3.6$ Гц), 30.1 (т, $J = 2.5$ Гц), 26.4, 25.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -93.7 (д, 1F, $J = 55.5$ Гц), -97.6 (д, 1F, $J = 55.5$ Гц). HRMS

(ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{20}F_2NO$ (M+H) 232.1507; найдено 232.1516.

4-(2,2-Дифторо-1-(тиофен-2-ил)винил)морфолин (10j). Данное соединение не было выделено, так как моментально разлагалось при попытках его перегнать. Выход (40%) был определен при помощи ^{19}F ЯМР с внутренним стандартом ($PhCF_3$) после обработки реакции и экстракции. ^{19}F ЯМР (282 МГц, Петролейный эфир), δ : -93.8 (д, 1F, $J = 46.9$ Гц), -95.5 (д, 1F, $J = 46.9$ Гц).

4-(2,2-Дифторо-1-(фуран-2-ил)винил)морфолин (10k). Данное соединение не было выделено, так как моментально разлагалось при попытках его перегнать. Выход (19%) был определен при помощи ^{19}F ЯМР с внутренним стандартом ($PhCF_3$) после обработки реакции и экстракции. ^{19}F ЯМР (282 МГц, Петролейный эфир), δ : -94.5 (д, 1F, $J = 40.1$ Гц), -95.4 (д, 1F, $J = 40.1$ Гц).

Общая методика 2.

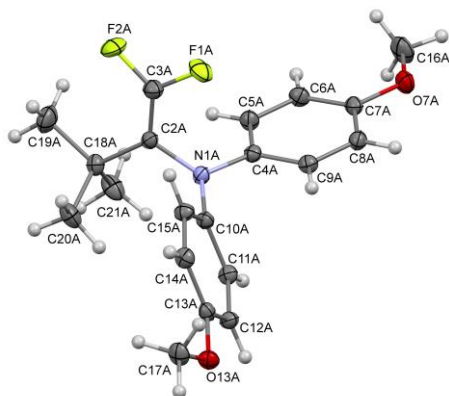
Оксалилхлорид (257 мкл, 3.0 ммоль) добавили к раствору соответствующего амида (1.0 ммоль) в ДХЭ (2.0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагрели до 60 °С (масляная баня) и энергично перемешивали в течение 24 ч при этой температуре, а затем охладили до комнатной температуры и летучие вещества упарили в вакууме. Остаток растворили в ацетонитриле (2.0 мл) и раствор охладили до -35 °С (ацетоновая баня/жидкий азот). Затем последовательно добавили (бромдифторометил)триметилсилан (609 мг, 3.0 ммоль), Ph_3P (577 мг, 2.2 ммоль) и по каплям НМРА (522 мкл, 3.0 ммоль), итоговую смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч, за это время температуру медленно повысили до 0 °С. Затем смесь охладили до -30 °С, добавили петролейный эфир (3.0 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин при этой температуре. Далее добавили ДИПЭА (1.0 мл, 5.75 ммоль) и медленно прибавили предварительно охлажденную до 4 °С воду (4.0 мл). Охлаждающую баню убрали и полученную смесь экстрагировали петролейным эфиром (4×3 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщ. раствором $NaCl$ (2×20 мл), профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме, а затем вещество

очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-*N*-фениланилин (10l).** Выход 259 мг (90%). Бесцветное масло. R_f 0.26 (Гексан). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.38 – 7.28 (м, 4H), 7.18 (дм, 4H, $J = 7.5$ Гц), 7.04 (тт, 2H, $J = 7.3$ Гц, 1.2), 1.30 (д, $J = 1.3$ Гц, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.4 (дд, $J = 302.1, 295.7$ Гц), 146.9 (т, $J = 1.8$ Гц), 129.2, 122.0, 120.8, 108.9 (дд, $J = 27.4, 9.1$ Гц), 34.6 (д, $J = 5.4$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.9, 2.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.9 (ддд, 1F, $J = 36.2$ Гц), -88.5 (д, 1F, $J = 36.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}$ (M) 287.1480; найдено 287.1487.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-4-метил-*N*-(*p*-толил)анилин (10m).** Выход 235 мг (75%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 65 – 66 °С. R_f 0.25 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.15 (д, 4H, $J = 8.4$ Гц), 7.07 (дм, 4H, $J = 8.4$ Гц), 2.39 (с, 6H), 1.31 (д, 9H, $J = 1.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 302.4, 295.7$ Гц), 144.8 (т, $J = 1.8$ Гц), 131.1, 129.7, 120.7, 109.0 (дд, $J = 26.9, 9.0$ Гц), 34.6 (д, $J = 5.5$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.9, 2.3$ Гц), 20.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.2 (дм, 1F, $J = 37.0$ Гц), -88.9 (д, 1F, $J = 37.0$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}$ (M) 315.1793; найдено 315.1787.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-4-метокси-*N*-(4-метоксифенил)анилин (10n).** Выход 264 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 63 – 64 °С. R_f 0.15 (ПЭ, 1% Et_3N). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.00 (д, 4H, $J = 9.0$ Гц), 6.84 (д, 4H, $J = 9.0$ Гц), 3.80 (с, 6H), 1.24 (д, 9H, $J = 1.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 303.0, 295.9$ Гц), 154.6, 141.1 (т, $J = 1.8$ Гц), 121.9,



114.5, 109.5 (дд, $J = 26.1, 8.6$ Гц), 55.5, 34.5 (д, $J = 5.6$ Гц), 29.3 (дд, $J = 4.0, 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.5 (дм, 1F, $J = 37.9$ Гц), -89.2 (д, 1F, $J = 37.9$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$ (M) 347.1691; найдено 347.1701. Кристаллы были получены в результате полного упаривания CDCl_3 из закрытой ЯМР ампулы в

течение нескольких недель при комнатной температуре. Кристаллографические данные были размещены в базе CCDC (#2294303). $C_{20}H_{23}F_2NO_2$ ($M = 347.39$), моноклинная сингония, пространственная группа $P 2_1/c$ при 100.0 K, $a = 13.50153(13) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 56.6404(6) \text{ \AA}$, $\beta = 99.6631(9)^\circ$ и $c = 14.33223(12) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 10804.81(18) \text{ \AA}^3$, $Z = 24$, $d_{\text{calc}} = 1.281 \text{ Мг/м}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.797 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 4416$. Размер крист. $0.21 \times 0.15 \times 0.06 \text{ мм}^3$, диапазон θ от 3.121 до 77.087° , диапазон индексов $-17 \leq h \leq 17$, $-71 \leq k \leq 70$, $-18 \leq l \leq 15$, общее число отражений 163845 [22615 независимых с $I > 2\sigma(I)$, $R(\text{int}) = 0.0233$], полнота до $\theta = 67.684^\circ$ 100.0 %, корр. абсорбции: гауссова, макс. и мин. пропускание 1.000 и 0.517, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F^2 , данные / огранич. / парам.: 22615 / 18 / 1407, GOF 1.053, R индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0411$, $wR2 = 0.1273$, R индексы (все данные) $R1 = 0.0448$, $wR2 = 0.1303$, $\Delta_{\text{рmax}} / \Delta_{\text{рmin}}$ 0.340 и $-0.322 \text{ е.}\text{\AA}^{-3}$.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-*N*-(4-метоксифенил)нафталин-2-амин (10o).** Выход 313 мг (85%). Желтоватое масло. R_f 0.14 (ПЭ/ДХМ, 8/1 + 1% Et_3N). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.83 – 7.64 (м, 3H), 7.50 – 7.41 (м, 1H), 7.39 – 7.25 (м, 3H), 7.23 (дм, 2H, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.96 (дм, 2H, $J = 9.0$ Гц), 3.88 (с, 3H), 1.33 (д, $J = 1.5$ Гц, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.4 (дд, $J = 302.4, 295.8$ Гц), 156.0, 145.8, 139.5, 134.6, 129.0, 128.9, 127.6, 126.7, 126.5, 124.7, 123.6, 120.2, 114.7, 113.3, 109.3 (дд, $J = 27.0, 9.0$ Гц), 55.6, 34.5 (д, $J = 5.3$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.7, 1.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.0 (дм, 1F, $J = 37.0$ Гц), -88.7 (д, 1F, $J = 37.0$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{23}H_{23}F_2NO$ (M) 367.1742; найдено 367.1747.

***N*-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-*N*-(1,1-дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-амин (10p).** Вещество перекристаллизовали из небольшого количества ПЭ после хроматографии. Выход 225 мг (51%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. $119 - 120^\circ\text{C}$. R_f 0.17 (ПЭ, 1% Et_3N). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.70 (д, 4H, $J = 7.1$ Гц), 7.63 (д, 4H, $J = 8.7$ Гц), 7.52 (т, 4H, $J = 7.6$ Гц), 7.40 (тм, 2H, $J = 7.3$ Гц), 7.31 (д, 4H, $J = 8.7$ Гц), 1.38 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.4 (дд, $J = 302.2, 295.7$ Гц), 146.1, 140.7, 134.9, 128.9, 127.9, 126.9, 126.7, 121.1, 108.8 (дд, $J =$

27.6, 9.2 Гц), 34.7 (д, $J = 5.5$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.8, 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.4 (д, 1F, $J = 35.3$ Гц), -88.1 (д, 1F, $J = 35.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}$ (M) 439.2106; найдено 439.2100.

4-Бромо-*N*-(1,1-дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-*N*-фениланилин (10q).

Выход 194 мг (53%). Бесцветное масло. R_f 0.35 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.36 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.30 (ддм, 2H, $J = 8.0, 7.2$ Гц), 7.12 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.03 (тм, 1H, $J = 7.2$ Гц), 6.97 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц), 1.23 (д, 9H, $J = 1.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 302.5, 295.9$ Гц), 146.3 (т, $J = 1.9$ Гц), 146.2 (т, $J = 1.8$ Гц), 132.1, 129.4, 122.8, 121.8, 121.5, 113.9, 108.8 (дд, $J = 27.7, 9.1$ Гц), 34.5 (д, $J = 5.4$ Гц), 29.3 (дд, $J = 3.9, 2.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.5 (дд, 1F, $J = 35.2, 1.5$ Гц), -88.2 (д, 1F, $J = 35.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{N}$ (M) 365.0585; найдено 365.0590.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-*N*-фенил-4-(тиофен-2-ил)анилин (10r).**

Выход 229 мг (62%). Желтоватое масло. R_f 0.14 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.58 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.35 (дд, 2H, $J = 8.0, 7.2$ Гц), 7.30 (дд, $J = 2.1, 1.2$ Гц, 1H), 7.27 (дд, 1H, $J = 5.2, 1.2$ Гц), 7.21 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.15 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.11 (дд, 1H, $J = 5.2, 2.1$ Гц), 7.08 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 1.30 (д, 9H, $J = 1.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 302.3, 295.9$ Гц), 146.44 (т, $J = 1.8$ Гц), 146.40 (т, $J = 1.9$ Гц), 144.4, 129.3, 128.1, 128.0, 126.8, 123.9, 122.5, 122.2, 121.4, 120.5, 108.8 (дд, $J = 27.6, 9.1$ Гц), 34.6 (д, $J = 5.4$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.9, 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.6 (дм, 1F, $J = 35.5$ Гц), -88.3 (д, 1F, $J = 35.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NS}$ (M) 369.1357; найдено 369.1359.

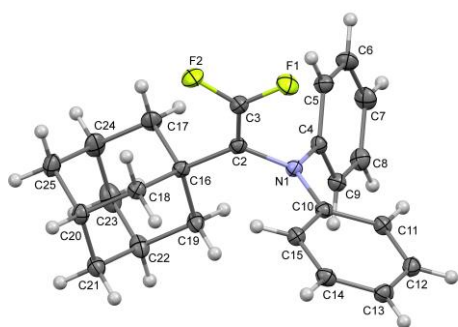
4-Бромо-*N*-(1,1-дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-*N*-фениланилин (10s).

Выход 177 мг (55%). Бесцветное масло. R_f 0.42 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.31 (дд, 2H, $J = 8.6, 7.3$ Гц), 7.24 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц), 7.12 (д, 2H, $J = 7.3$ Гц), 7.07 – 7.02(м, 1H), 7.03 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц), 1.24 (д, 9H, $J = 1.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 302.6, 295.9$ Гц), 146.4 (т, $J = 1.9$ Гц), 145.8 (т, $J = 1.8$ Гц), 129.4, 129.2, 126.6, 122.6, 121.6, 121.3, 108.9 (дд, $J = 27.6, 9.0$ Гц), 34.6 (д, $J = 5.4$ Гц), 29.4 (дд, $J = 3.9, 2.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.5 (дм, 1F, $J = 35.4$

Гц), -88.3 (д, 1F, $J = 35.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{18}H_{18}ClF_2N$ (M) 321.1090; найдено 321.1098.

4-Бromo-N-(4-бromoфенил)-N-(1,1-дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)анилин (10t). Выход 128 мг (29%). Бесцветное масло. R_f 0.29 (ПЭ). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.36 (д, 4H, $J = 8.9$ Гц), 6.94 (д, 4H, $J = 8.9$ Гц), 1.19 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 157.3 (дд, $J = 303.0, 296.4$ Гц), 145.6 (т, $J = 1.9$ Гц), 132.3, 122.5, 114.8, 108.7 (дд, $J = 27.9, 8.9$ Гц), 34.5 (д, $J = 5.4$ Гц), 29.3 (дд, $J = 3.9, 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -86.9 (дм, 1F, $J = 34.3$ Гц), -87.8 (д, 1F, $J = 34.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{18}H_{17}Br_2F_2N$ (M) 444.9671; найдено 444.9669.

N-(1-((3r,5r,7r)-Адамантан-1-ил)-2,2-дифторовинил)-N-фениланилин (10u). Выход 299 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 102 – 103 °С. R_f 0.16 (ПЭ). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.31 (дд, 4H $J = 8.0, 7.3$ Гц), 7.17 (д, 4H, $J = 8.0$ Гц), 7.02 (т, 2H, $J = 7.3$ Гц), 2.07 – 1.95 (м, 9H), 1.79 – 1.66 (м, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 157.6 (дд, $J = 303.5, 296.5$ Гц), 147.3 (т, $J = 1.8$ Гц), 129.1, 121.9, 120.9, 109.3 (дд, $J = 24.9, 9.1$ Гц), 40.2 (дд, $J = 3.5, 2.0$ Гц), 36.7, 36.6, 28.7. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -87.7 (д, 1F, $J = 35.4$ Гц), -88.0 (д, 1F, $J = 35.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{24}H_{26}F_2N$ (M+H) 366.2028; найдено 366.2022. Кристаллы были



получены в результате полного упаривания $CDCl_3$ из закрытой ЯМР ампулы в течение нескольких недель при комнатной температуре. Кристаллографические данные были размещены в базе CCDC (#2294302). $C_{24}H_{25}F_2N$ (M = 365.45), триклинная сингония, пространственная группа

$P-1$ при 100.0 K, $a = 7.25172(8)$ Å, $\alpha = 104.6480(11)^\circ$, $b = 10.14164(14)$ Å, $\beta = 100.1293(10)^\circ$ и $c = 13.71650(17)$ Å, $\gamma = 101.9202(10)^\circ$, $V = 926.80(2)$ Å³, $Z = 2$, $d_{calc} = 1.310$ Мг/м³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.721$ мм⁻¹, $F(000) = 388$. Размер крист. 0.27 x 0.2 x 0.1 мм³, диапазон θ от 3.432 до 77.854°, диапазон индексов $-7 \leq h \leq 9$, $-12 \leq k \leq 12$, $-17 \leq l \leq 17$, общее число отражений 19839 [3913 независимых с $I > 2\sigma(I)$], $R(int) = 0.0298$], полнота до $\theta = 67.684^\circ$ 100.0 %, корр. абсорбции: гауссова, макс. и мин.

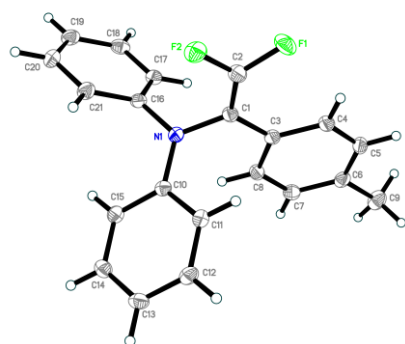
пропускание 1.000 и 0.619, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F^2 , данные / огранич. / парам.: 3913 / 0 / 244, GOF 1.060, R индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0343$, $wR2 = 0.0875$, R индексы (все данные) $R1 = 0.0356$, $wR2 = 0.0885$, $\Delta_{\text{рmax}}/\Delta_{\text{рmin}} 0.280$ и $-0.196 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$.

***N*-(1,1-Дифторо-3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)-2-метил-*N*-фениланилин (10v).**

Выход 91 мг (30%). Бесцветное масло. R_f 0.35 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.40 – 7.06 (м, 6H), 7.06 – 6.32 (м, 2H), 6.89 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц), 2.03 (с, 3H), 1.24 (д, 9H, $J = 1.8$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.2 (дд, $J = 302.1, 296.7$ Гц), 149.1, 143.4, 134.1, 132.0, 129.1, 127.1, 125.1, 120.2, 117.9, 117.7, 111.1 (дд, $J = 25.0, 8.2$ Гц), 34.7 (д, $J = 5.3$ Гц), 29.4 (дд, $J = 4.4, 2.2$ Гц), 19.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.3 (д, 1F, $J = 38.5$ Гц), -88.9 (дм, 1F, $J = 38.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}$ (M) 301.1637; найдено 301.1643.

***N*-(2,2-Дифторо-1-(*n*-толил)винил)-*N*-фениланилин (10w).**

Выход 150 мг (47%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 95 – 96 °C. R_f 0.32 (ПЭ/ДХМ, 8/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.55 (дд, 2H, $J = 8.2, 1.7$ Гц), 7.38 – 7.26 (м, 8H), 7.24 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.07 (тт, 2H, $J = 6.9, 1.5$ Гц), 2.41 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.3 (дд, $J = 303.3, 298.2$ Гц), 145.7, 137.9 (т, $J = 1.6$ Гц), 129.5, 129.3, 128.9 (дд, $J = 7.1, 2.1$ Гц), 127.4 (дд, $J = 6.4, 3.5$ Гц), 122.3, 120.8, 104.4 (дд, $J = 27.7, 15.8$ Гц), 21.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -88.4 (д, 1F, $J = 26.8$ Гц), -93.2 (д, 1F, $J = 26.8$ Гц). HRMS



(ESI): Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}$ (M+H) 322.1402; найдено 322.1411. Кристаллы были получены в результате полного упаривания CDCl_3 из закрытой ЯМР ампулы в течение нескольких недель при комнатной температуре. Кристаллографические данные были размещены в базе CCDC (#2294305). $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}$ (M =

321.36), моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$ при 100.0 K, $a = 10.54540(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.42110(10) \text{ \AA}$, $\beta = 94.1370(10)^\circ$ и $c = 16.2569(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1610.90(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{calc}} = 1.325 \text{ Мг/м}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.762 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 672$. Размер крист. $0.5 \times 0.3 \times 0.2 \text{ мм}^3$, диапазон θ от 4.844 до 77.825° , диапазон

индексов $-13 \leq h \leq 13$, $-8 \leq k \leq 11$, $-20 \leq l \leq 20$, общее число отражений 19855 [3415 независимых с $I > \sigma(I)$, $R(\text{int}) = 0.0298$], полнота до $\theta = 67.684^\circ$ 100.0 %, корр. абсорбции: полуэмпирическая через эквиваленты, макс. и мин. пропускание 1.00000 и 0.70750, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F^2 , данные / огранич. / парам.: 3415 / 0 / 218, GOF 1.068, R индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0347$, $wR2 = 0.0894$, R индексы (все данные) $R1 = 0.0366$, $wR2 = 0.0909$, $\Delta\rho_{\text{макс}}$ / $\Delta\rho_{\text{мин}}$ 0.224 и $-0.263 \text{ e. \AA}^{-3}$.

***N*-(2,2-Дифторо-1-фенилвинил)-*N*-фениланилин (10x)** [139]. Выход 153 мг (50%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 62 – 63 °С. R_f 0.20 (ПЭ/ДХМ, 12/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.61 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.39 (т, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.34 – 7.26 (м, 5H), 7.23 (д, 4H, $J = 7.3$ Гц), 7.03 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.4 (дд, $J = 304.0$, 298.7 Гц), 145.7 (т, $J = 1.5$ Гц), 132.0 (дд, $J = 7.2$, 2.3 Гц), 129.3, 128.8, 128.0 (т, $J = 1.5$ Гц), 127.5 (дд, $J = 6.4$, 3.4 Гц), 122.4, 120.8, 104.5 (дд, $J = 27.4$, 15.8 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.5 (д, 1F, $J = 24.8$ Гц), -92.7 (дт, 1F, $J = 24.8$, 1.7 Гц).

***N*-(2,2-Дифторо-1-фенилвинил)-4-фторо-*N*-фениланилин (10y)**. Выход 200 мг (61%). Желтоватое масло. R_f 0.47 (ПЭ/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.64 (дм, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.47 – 7.39 (м, 2H), 7.37 – 7.29 (м, 3H), 7.29 – 7.23 (м, 2H), 7.20 (дм, 2H, $J = 7.5$ Гц), 7.08 – 6.98 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 158.8 (д, $J = 242.3$ Гц), 157.3 (дд, $J = 304.1$, 298.8 Гц), 146.0 (т, $J = 1.6$ Гц), 141.6 (дт, $J = 2.8$, 1.6 Гц), 131.8 (дд, $J = 7.2$, 2.3 Гц), 129.4, 128.8, 128.1 (т, $J = 1.5$ Гц), 127.5 (дд, $J = 6.3$, 3.4 Гц), 123.3 (д, $J = 8.0$ Гц), 122.0, 119.7, 116.1 (д, $J = 22.6$ Гц), 104.6 (дд, $J = 27.4$, 15.7 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -87.5 (д, 1F, $J = 25.1$ Гц), -92.8 (дт, 1F, $J = 25.1$, 1.6 Гц), -120.0 (тт, 1F, $J = 8.2$, 4.7 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ (M) 325.1073; найдено 325.1079.

***N*-(6-(2,5-Диметилфенокси)-1,1-дифторо-3,3-диметилгекс-1-ен-2-ил)-*N*-фениланилин (10z)**. Выход 149 мг (34%). Желтоватое масло. R_f 0.11 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.31 (дд, 4H, $J = 8.1$, 7.3 Гц), 7.14 (дм, 4H, $J = 8.1$ Гц), 7.06 (дд, 2H, $J = 7.3$, 6.0 Гц), 7.02 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц), 6.72 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц), 6.64 (с, 1H), 3.88

(т, 2H, $J = 6.0$ Гц), 2.37 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.87 – 1.66 (м, 4H), 1.31 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 157.7 (дд, $J = 302.4, 295.8$ Гц), 157.1, 146.9, 136.6, 130.4, 129.2, 123.7, 122.2, 121.0, 120.8, 112.1, 108.3 (дд, $J = 25.5, 10.5$ Гц), 68.2, 38.1 (дд, $J = 4.0, 2.2$ Гц), 37.8 (д, $J = 5.1$ Гц), 26.4 (дд, $J = 4.0, 2.3$ Гц), 24.8, 21.5, 15.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –87.1 (д, 1F, $J = 35.6$ Гц), –87.4 (д, 1F, $J = 35.6$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) 436.2446; найдено 436.2438.

Синтез фторалкилированных аминов 13 – 15

2-(Дифениламино)-3,3,3-трифторо-2-фенилпропаннитрил (15a). Енамин **10x** (107 мг, 0.35 ммоль) растворили в MeCN (2.0 мл), раствор охладил до -21 °C (баня с раствором CaCl_2 /жидкий азот) и в него добавили в одну порцию Selectfluor (186 мг, 0.52 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, в то время как температуру в бане в течение этого времени медленно повышали до 0 °C. Затем охлаждающую баню убрали, смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, далее последовательно добавили пиридин (42 мкл, 0.52 ммоль) и Me_3SiCN (88 мкл, 0.70 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для обработки прикапали насыщ. раствор Na_2CO_3 (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме, затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 109 мг (88%). Бесцветное масло. R_f 0.15 (ПЭ). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.95 – 7.86 (м, 2H), 7.43 – 7.32 (м, 7H), 7.28 (т, 4H, $J = 7.5$ Гц), 7.14 (тт, 2H, $J = 7.5, 1.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 146.6, 131.1, 130.2, 129.5, 129.1, 128.8, 127.4, 125.7, 122.3 (к, $J = 286.6$ Гц), 115.9, 71.2 (к, $J = 28.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –68.2 (с, 3F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2$ (M+H) 353.1260; найдено 353.1259.

3,3,3-Трифторо-2-морфолино-2-(*m*-толил)пропаннитрил (15b). Раствор енамина **10c** в ПЭ (0.500 ммоль в 1.980 мл, перед использованием титровали с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (2.0

мл), раствор охладили до $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетоновая баня/жидкий азот) и в него добавили в одну порцию Selectfluor (266 мг, 0.75 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, в то время как температуру в бане в течение этого времени медленно повышали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем охлаждающую баню убрали, смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, далее последовательно добавили пиридин (60 мкл, 0.75 ммоль) и Me_3SiCN (125 мкл, 1.00 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для обработки прикапали насыщ. раствор Na_2CO_3 (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме, затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 119 мг (84%). Бесцветное масло. R_f 0.23 (ПЭ/ EtOAc , 10/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.56 – 7.47 (м, 2H), 7.34 (т, 1H, $J = 7.7$ Гц), 7.27 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 3.75 (тм, 4H, $J = 4.6$ Гц), 2.41 (с, 3H), 2.82 – 2.66 (м, 2H), 2.63 – 2.49 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 139.3, 131.5, 131.0, 129.2, 128.5 (к, $J = 1.6$ Гц), 125.0 (к, $J = 1.4$ Гц), 122.5 (к, $J = 286.7$ Гц), 111.9 (к, $J = 1.1$ Гц), 74.3 (к, $J = 28.6$ Гц), 66.6, 49.3, 21.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -66.7 (с, 3F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M+H) 285.1209; найдено 285.1218.

3-Бромо-3,3-дифторо-2-(4-метоксифенил)-2-морфолинопропаннитрил (13).

Раствор енамина **10d** в ПЭ (0.5803 ммоль в 1.4 мл, перед использованием титровали с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (2.0 мл), раствор охладили до $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетоновая баня/жидкий азот) и в него добавили в одну порцию NBS (155 мг, 0.8704 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, в то время как температуру в бане в течение этого времени медленно повышали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем охлаждающую баню убрали, смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, далее добавили Me_3SiCN (145 мкл, 1.1606 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для обработки прикапали насыщ. раствор Na_2CO_3 (4.0 мл)

и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме, затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Дальнейшую очистку проводили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C₁₈, 21.2×250 мм, 5 мкм, скорость потока 6 мл/мин, 30% воды в ацетонитриле, время удерживания 27.1 мин). Выход 94 мг (45%). Бесцветное масло. R_f 0.19 (ПЭ/EtOAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.68 (д, 2H, J = 8.9 Гц), 6.95 (д, 2H, J = 8.9 Гц), 3.84 (с, 3H), 3.81 – 3.70 (м, 4H), 2.86 – 2.71 (м, 2H), 2.65 – 2.54 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 161.3, 130.2, 123.7, 122.7 (дд, J = 317.6, 310.9 Гц), 114.3, 112.0 (д, J = 2.3 Гц), 77.9 (дд, J = 42.2, 21.1 Гц), 66.7, 55.5, 49.7 (т, J = 2.3 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –43.3 (д, 1F, J = 167.1 Гц), –47.7 (д, 1F, J = 167.1 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₄H₁₅BrF₂N₂O₂Na (M+Na) 383.0177; найдено 383.0183.

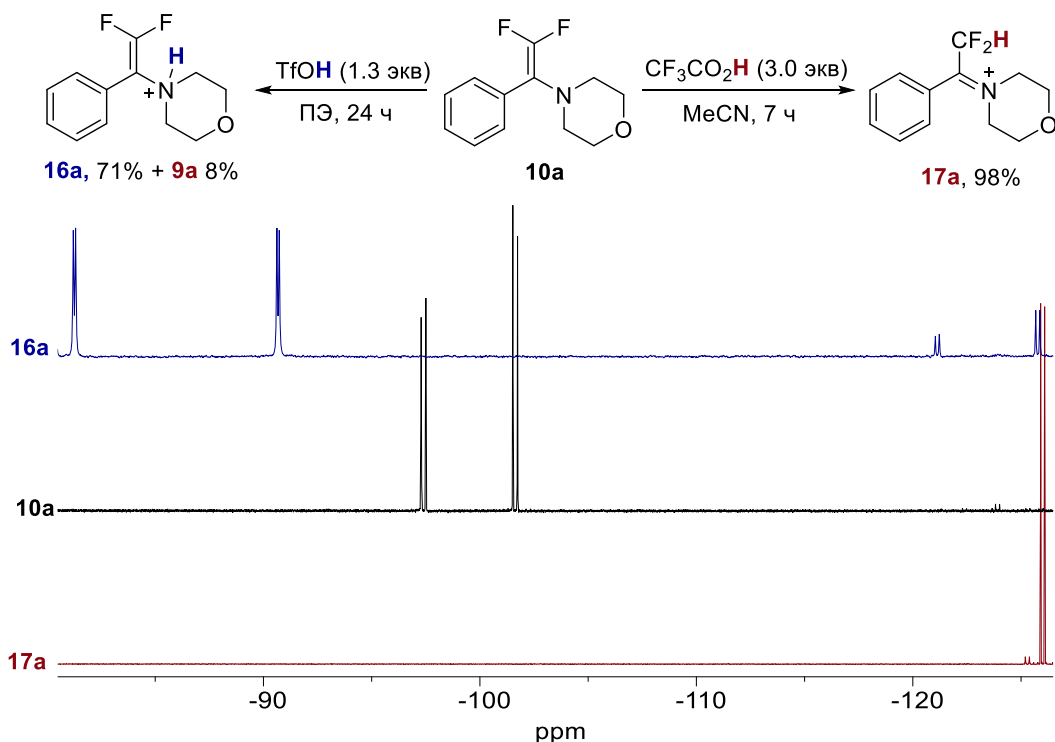
3-Хлоро-2-(дифениламино)-3,3-дифторо-2-фенилпропаннитрил (14a). Енамин **10x** (107 мг, 0.35 ммоль) растворили в MeCN (2,0 мл), раствор охладили до –35°C (ацетоновая баня/жидкий азот) и добавили в одну порцию NCS (69 мг, 0.52 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, при этом температуру бани в течение этого времени медленно повышали до 0 °C, затем баню убрали и температуру реакции постепенно повышали до 80°C в течение 30 минут (масляная баня). Смесь перемешивали в течение 30 минут при этой температуре, а затем медленно охлаждали до 50°C в течение следующих 30 минут и затем добавили Me₃SiCN (88 мкл, 0.70 ммоль). Масляную баню убрали и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для обработки прикапали насыщ. раствор Na₂CO₃ (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 112 мг (87%). Бесцветное масло. R_f 0.11 (ПЭ). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.96 – 7.87 (м, 2H), 7.42 (д, 4H, J = 7.6 Гц), 7.39 – 7.31 (м, 3H), 7.26 (т, 4H, J = 7.6 Гц), 7.12 (т, 2H, J = 7.6 Гц). ¹³C{¹H}

ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 147.2, 132.1, 130.1, 129.7 (т, *J* = 1.6 Гц), 129.1, 128.4, 128.0, 127.8 (дд, *J* = 305.6, 303.1 Гц), 125.8, 116.6 (д, *J* = 1.7 Гц), 75.5 (т, *J* = 23.8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -51.2 (д, 1F, *J* = 159.8 Гц), -57.9 (д, 1F, *J* = 159.8 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₂₀H₁₅ClF₂N (M+H) 342.0856; найдено 342.0858.

3-Хлоро-3,3-дифторо-2-морфолино-2-фенилпропаннитрил (14b). Раствор енамина **10a** в ПЭ (0.502 ммоль в 0.925 мл, перед использованием титровали с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (2.0 мл), раствор охладили до -35 °С (ацетоновая баня/жидкий азот) и в него добавили в одну порцию NCS (100 мг, 0.753 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, в то время как температуру в бане в течение этого времени медленно повышали до 0 °С. Затем охлаждающую баню убрали, смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, далее добавили Me₃SiCN (125 мкл, 1.000 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Для обработки прикапали насыщ. раствор Na₂CO₃ (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 102 мг (71%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 86 – 87 °С. R_f 0.21 (ПЭ/EtOAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.78 (дм, 2H, *J* = 8.0 Гц), 7.49 – 7.40 (м, 3H), 3.80 (дт, *J* = 11.7, 2.9 Гц), 3.74 (дт, *J* = 11.7, 2.9 Гц), 2.78 (дм, 2H, *J* = 11.4 Гц), 2.58 (дм, 2H, *J* = 11.4 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 131.8, 130.7, 129.0, 128.6, 127.8 (д, *J* = 298.9 Гц), 112.2 (д, *J* = 2.2 Гц), 78.2 (дд, *J* = 24.4, 22.2 Гц), 66.6, 49.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -48.2 (д, 1F, *J* = 165.0 Гц), -52.5 (д, 1F, *J* = 165.0 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₃H₁₄ClF₂N₂O (M+H) 287.0757; найдено 287.0759.

Синтез дифторметилированных аминов 18: TfOH против TFA.

^{19}F ЯМР **16a**, **10a** и **17a**



После обработки раствора енамина **10a** в ПЭ (0,326 ммоль в 0,6 мл, перед использованием титрованного ^{19}F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта) TfOH (37 мкл, 0,424 ммоль) при комнатной температуре 71% **16a** и только 8 % **17a** были обнаружены в реакционной смеси методом ^{19}F ЯМР спустя 24 ч. После обработки раствора енамина **10a** (0,326 ммоль) в MeCN (1,0 мл) ТФУК (75 мкл, 0,977 ммоль), выход иминиевого катиона **17a** составил 98% по ^{19}F ЯМР спустя 7 ч. Продуктами реакции иминиевых катионов **17** с соответствующими нуклеофилами являются дифторметилированные амины **18**.

4-(1,1-Дифторо-2-фенилпропан-2-ил)морфолин (18a). Раствор енамина **10a** в ПЭ (0.326 ммоль в 0.6 мл, перед использованием титровали с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (1.0 мл), к раствору добавили ТФУ (75 мкл, 0.977 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Затем летучие вещества упарили в вакууме и остаток растворили в ТГФ (2.0 мл). Раствор охладили до -78°C (ацетоновая

баня/жидкий азот) и по каплям добавили раствор MeMgBr в Et₂O (0.47 мл, 0.977 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 3 часов, в то время как температуру в бане в течение этого времени плавно повышали до 5 °С. Затем баню убрали и реакцию перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Для обработки прикапали MeOH (0.5 мл), затем смесь разбавили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме, затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Дальнейшую очистку проводили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C₁₈, 21.2×250 мм, 5 мкм, скорость потока 6 мл/мин, 30% воды в ацетонитриле, время удерживания 17.2 мин). Выход 40 мг (51%). Бесцветное масло. R_f 0.24 (ПЭ/EtOAc, 15/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.60 (д, 2H, J = 7.4 Гц), 7.42 – 7.27 (м, 3H), 5.96 (т, 1H, J = 55.2 Гц), 3.70 (т, 4H, J = 4.6 Гц), 2.71 – 2.54 (м, 4H), 1.50 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 140.9 (дд, J = 3.6, 2.0 Гц), 128.5, 127.8, 127.7, 118.5 (т, J = 249.9 Гц), 67.8, 65.5 (т, J = 19.2 Гц), 47.6 (дд, J = 2.9, 1.3 Гц), 12.9 (т, J = 3.4 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –121.4 (дд, 1F, J = 279.0, 55.2 Гц), –123.7 (дд, 1F, J = 279.0, 55.2 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₃H₁₈F₂NO (M+H) 242.1351; найдено 242.1352.

2-(4-Бромофенил)-3,3-дифторо-2-морфолинопропаннитрил (18b). Раствор енамина **10f** в ПЭ (0.224 ммоль в 0.8 мл, перед использованием титровали с помощью ¹⁹F ЯМР с PhCF₃ в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (1.0 мл), к раствору добавили ТФУ (26 мкл, 0.336 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Затем добавили Me₃SiCN (56 мкл, 0.448 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Далее для обработки прикапали насыщ. раствор Na₂CO₃ (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной

хроматографией на силикагеле. Выход 65 мг (88%). Желтоватое масло. R_f 0.11 (ПЭ/EtOAc, 8/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.59 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.53 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 6.01 (т, 1H, $J = 54.5$ Гц), 3.74 (т, 4H, $J = 4.5$ Гц), 2.77 – 2.64 (м, 2H), 2.61 – 2.48 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 132.5, 130.5 (т, $J = 1.6$ Гц), 129.8 (т, $J = 1.2$ Гц), 124.7, 112.8 (т, $J = 253.5$ Гц), 112.6 (т, $J = 3.0$ Гц), 73.1 (дд, $J = 22.9$, 21.4 Гц), 66.5, 49.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –120.3 (дд, 1F, $J = 282.1$, 54.5 Гц), –121.6 (дд, 1F, $J = 282.1$, 54.5 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$ (M+H) 331.0252; найдено 331.0253.

4-(1-Бromo-1,1,3,3-тетрафторо-2-фенилпропан-2-ил)морфолин (18c). Раствор енамина **10a** в ПЭ (0.326 ммоль в 0.6 мл, перед использованием титровали с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (2.0 мл), к раствору добавили ТФУК (32 мкл, 0.424 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Затем последовательно добавили $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (199 мкл, 0.978 ммоль) и НМРА (170 мкл, 0.978 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем разбавили водой (6 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 55 мг (47%). Бесцветное масло. R_f 0.32 (ПЭ/ДХМ, 8/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.87 – 7.74 (м, 2H), 7.47 – 7.34 (м, 3H), 6.42 (т, 1H, $J = 53.0$ Гц), 3.74 (т, 4H, $J = 4.3$ Гц), 3.08 – 2.90 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 133.1, 129.8 (т, $J = 1.7$ Гц), 129.3, 128.3, 124.6 (т, $J = 319.0$ Гц), 115.5 (тд, $J = 257.3$, 3.3 Гц), 75.8 (п, $J = 18.4$ Гц), 68.0, 49.5 (т, $J = 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –42.2 (д, 1F, $J = 172.2$ Гц), –46.2 (д, 1F, $J = 172.2$ Гц), –120.4 (дд, 1F, $J = 285.8$, 53.0 Гц), –122.0 (дд, 1F, $J = 285.8$, 53.0 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrF}_4\text{NO}$ (M+H) 356.0268; найдено 356.0262.

4-(2-(3-Бromoфенил)-1,1,1,3,3-пентафторпропан-2-ил)морфолин (18d).

Раствор енамина **10e** в ПЭ (0.344 ммоль в 0.8 мл, перед использованием титровали

с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта) поместили в сосуд шленка, растворитель упарили в вакууме. Полученный енамин растворили в MeCN (2.0 мл). Раствор охладили до $0\text{ }^\circ\text{C}$ (ледяная баня), добавили KNF_2 (38 мг, 0.4816 ммоль) и ТФУК (53 мкл, 0.688 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Затем к смеси прикапали Me_3SiCF_3 (127 мкл, 0.860 ммоль), охлаждающую баню убрали и реакцию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Далее для обработки прикапали насыщ. раствор Na_2CO_3 (4.0 мл) и полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3×3 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 69 мг (54%). Бесцветное масло. R_f 0.22 (ПЭ/ЕtОAc, 10/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.91 (с, 1H), 7.67 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 7.56 (ддд, $J = 8.0, 2.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.31 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.12 (т, $J = 53.2$ Гц, 1H), 3.74 (т, $J = 4.6$ Гц, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 134.9, 132.6, 125.5 (кт, $J = 295.7, 2.3$ Гц), 131.9 (к, $J = 1.7$ Гц), 130.3, 127.5 (д, $J = 1.7$ Гц), 122.9, 114.3 (тк, $J = 255.2, 1.8$ Гц), 72.4 (кт, $J = 23.6, 4.3$ Гц), 67.8, 48.9 (к, $J = 1.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -62.5 (т, 3F, $J = 8.9$ Гц), -122.0 (ддк, 1F, $J = 287.4, 53.2, 8.9$ Гц), -126.1 (ддк, 1F, $J = 287.4, 53.2, 8.9$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrF}_5\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) 374.0173; найдено 374.0184.

4.4. Экспериментальная часть к главе 3.4

Исходные соединения

NH_4SCN перекристаллизовали из абс. MeOH и хранили в перчаточном боксе (glovebox). Следующие соединения были получены по литературным методикам: *N*-метил-1-фенилметанимин оксид, 1-(4-фторофенил)-*N*-метилметанимин оксид, 1-(3-метоксифенил)-*N*-метилметанимин оксид [140], 2,2-дифторо-2-(трифенилфосфонио)ацетат [15], *N*-метил-1-фенилметанимин [141].

Методики синтеза субстратов 19b, c, f

К суспензии MgSO_4 (5.85 г, 48.6 ммоль) в ДХМ (40 мл) последовательно добавили соответствующий альдегид (14.3 ммоль) и Et_3N (2.8 мл, 20.0 ммоль). Затем реакционный сосуд охладили до 0 °С (ледяная баня) и к смеси добавили $\text{MeNHON}\cdot\text{HCl}$ (835 мг, 10.0 ммоль). Далее реакцию отогрели до комнатной температуры и перемешивали 48 ч. Для обработки добавили воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенную органическую фазу осушили над Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и далее вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

1-(2-Фторофенил)-*N*-метилметанимин оксид (19b) [142]. Выход 939 мг (61 %). Бесцветные кристаллы. R_f 0.27 (EtOAc/MeOH , 15/1). Т. пл. 56 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 9.15 (тд, 1H, $J = 7.7, 1.9$ Гц), 7.59 (с, 1H), 7.34 – 6.89 (м, 3H), 3.82 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 159.8 (д, $J = 252.8$ Гц), 131.6 (д, $J = 8.8$ Гц), 128.5 (д, $J = 1.3$ Гц), 127.3 (д, $J = 9.1$ Гц), 124.3 (д, $J = 3.6$ Гц), 119.0 (д, $J = 9.0$ Гц), 114.6 (д, $J = 21.3$ Гц), 54.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.8 (ddd, $J = 11.1, 7.5, 5.5$ Гц).

1-(4-Метоксифенил)-*N*-метилметанимин оксид (19c) [143]. Выход 1.26 г (76 %). Бесцветные кристаллы. R_f 0.25 (EtOAc/MeOH , 8/1). Т. пл. 75 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8.18 (дм, 2H, $J = 8.9$ Гц), 7.26 (с, 1H), 6.90 (дм, 2H, $J = 8.9$ Гц), 3.81 (с, 3H), 3.80 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 161.1, 134.8, 130.4, 123.6, 113.9, 55.4, 54.0.

***N*-метил-1-(тиофен-2-ил)метанимин оксид (19f)** [144]. Выход 566 мг (40 %). Бесцветные кристаллы. R_f 0.25 (EtOAc/MeOH, 15/1). Т. пл. 123 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.80 (д, $J = 0.3$ Гц, 1H), 7.39 – 7.28 (м, 2H), 7.03 (дд, $J = 5.1, 3.9$ Гц, 1H), 3.73 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 132.2, 130.7, 129.2, 128.7, 126.3, 51.5.

Общая методика тиоцианирования.

Нитрон **19** (2.0 ммоль) растворили в ацетонитриле (5.0 мл) при 0 °С (ледяная баня). К раствору добавили по каплям метилтрифлат (234 мкл, 2.1 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 15 минут, затем баню убрали, и продолжили перемешивание еще 15 минут при 20 °С. Далее добавили PDFА (938 мг, 2.6 ммоль) и смесь нагрели до 52 °С (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч до полного растворения PDFА. Затем реакционную смесь охладил до 20 °С и в нее добавили NH_4SCN (198 мг, 2.6 ммоль, безводный, подробности см. в разделе «Исходные материалы»), CuSCN (242 мг, 2.0 ммоль) и $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (0.005 ммоль, 3.2 мг). Далее смесь облучали светодиодом с длиной волны 455 нм, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробнее см. в разделе «Общие методы»). Для обработки добавили воду (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (4×5 мл). В случае продукта **21e** для более эффективного разделения слоев использовали центрифугу (3000 об/мин, 2 мин). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Объединенные фракции сконцентрировали в вакууме и дополнительно очистили вакуумной перегонкой с использованием насадки Хикмана.

(1,1-Дифторо-2-(4-фторофенил)-2-

(метокси(метил)амино)этил)трифенилфосфония трифторометансульфонат (20a). Метилтрифлат (58 мкл, 0.525 ммоль) по каплям добавили к раствору нитрона **19a** (76 мг, 0.500 ммоль) в ДХМ (1.0 мл) при 0 °С (ледяная баня). Полученный раствор перемешивали 15 мин при 0 °С, охлаждающую баню убрали и перемешивание продолжали еще 15 мин при комнатной температуре. Затем ДХМ

упарили в вакууме и остаток растворили в ДМСО- d_6 (0.7 мл). В полученный раствор добавили реагент PDFА (196 мг, 0,550 ммоль) и смесь перемешивали при 52 °С (масляная баня) в течение 2 часов до полного растворения PDFА. Реакционную смесь перенесли в ампулу ЯМР и анализировали с помощью ^1H , ^{19}F и ^{31}P ЯМР-спектроскопии. Интегралы в ароматической области спектра ЯМР ^1H не репрезентативны из-за избытка фосфониевого реагента. ^1H ЯМР (300 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : 8.10 – 7.81 (м), 7.70 – 7.59 (м, 2H), 7.28 – 7.13 (м, 2H), 4.92 (дд, 1H, $J = 28.1, 5.9$ Гц), 2.88 (с, 3H), 2.22 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : –77.7 (с, 3F), –86.0 (дд, 1F, $J = 296.1, 93.6$ Гц), –100.7 (ддд, 1F, $J = 296.1, 97.4, 28.3$ Гц), –111.9 – –112.1 (м, 1F). ^{31}P ЯМР (122 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : 28.7 (т, $J = 96.4$ Гц).

***N*-(2,2-Дифторо-1-(4-фторофенил)-2-тиоцианатоэтил)-*N,O*-**

диметилгидроксиламин (21a). Выход 309 мг (56%). Желтоватое масло. R_f 0.25 (ПЭ/EtOAc, 5/1). Т. кип. (температура бани) 125 – 135 °С (1 мбар). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.41 (ддм, 2H, $J = 8.9, 5.4$ Гц), 7.13 – 7.03 (м, 2H), 4.11 (дд, 1H, $J = 17.9, 4.7$ Гц), 3.60 (с, 3H), 2.45 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 163.6 (д, $J = 249.6$ Гц), 132.8 (дд, $J = 8.5, 1.6$ Гц), 129.0 (дд, $J = 296.4, 288.6$ Гц), 115.7 (д, $J = 21.5$ Гц), 107.3 (д, $J = 5.3$ Гц), 76.0 (дд, $J = 25.3, 20.0$ Гц), 59.6, 42.1 (т, $J = 1.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –64.7 (д, 1F, $J = 190.0$ Гц), –72.8 (дд, 1F, $J = 190.0, 17.9$ Гц), –111.1 – –111.2 (м, 1F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ (M+H) 277.0616, найдено 277.0617.

***N*-(2,2-Дифторо-1-(2-фторофенил)-2-тиоцианатоэтил)-*N,O*-**

диметилгидроксиламин (21b). Выход 285 мг (52%). Желтоватое масло. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 10/1). Т. кип. (температура бани) 120 – 130 °С (1 мбар). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.75 – 7.63 (м, 1H), 7.47 – 7.34 (м, 1H), 7.22 – 7.07 (м, 2H), 4.68 (ддд, 1H, $J = 18.7, 4.9, 0.5$ Гц), 3.61 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 161.8 (д, $J = 248.2$ Гц), 132.3 (д, $J = 4.2$ Гц), 131.6 (д, $J = 8.8$ Гц), 129.4 (дд, $J = 303.7, 290.3$ Гц), 124.4 (д, $J = 3.7$ Гц), 116.7 (д, $J = 12.4$ Гц), 115.5 (д, $J = 23.2$ Гц), 107.1 (д, $J = 5.1$ Гц), 66.9 (ддд, $J = 26.0, 20.4, 4.0$ Гц), 59.7, 42.2 (т, $J = 1.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –65.6 (д, 1F, $J = 188.5$ Гц), –72.4 (дд, 1F, $J = 188.5, 18.7$

Гц), $-116.8 - -117.0$ (м, 1F). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{11}H_{12}F_3N_2OS$ (M+H) 277.0617, найдено 277.0624.

***N*-(2,2-Дифторо-1-(4-метоксифенил)-2-тиоцианатоэтил)-*N,O*-**

диметилгидроксиламин (21c). Выход 275 мг (48%). Желтоватое масло. R_f 0.25 (ПЭ/EtOAc, 8/1). Т. кип. (температура бани) $160 - 170$ °C (1 мбар). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.33 (дм, 2H, $J = 8.9, 0.9$ Гц), 6.90 (дм, 2H, $J = 8.9$ Гц), 4.06 (дд, 1H, $J = 17.7, 5.1$ Гц), 3.80 (с, 3H), 3.60 (с, 3H), 2.45 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 160.7, 132.1 (д, $J = 1.1$ Гц), 129.3 (дд, $J = 302.7, 290.5$ Гц) 121.8, 114.1, 107.6 (д, $J = 5.0$ Гц), 76.3 (дд, $J = 24.9, 19.8$ Гц), 59.5, 55.3, 42.1 (т, $J = 1.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -64.67 (д, 1F, $J = 188.1$ Гц), -72.14 (дд, 1F, $J = 188.1, 17.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{15}F_2N_2O_2S$ (M+H) 289.0817, найдено 289.0814.

***N*-(2,2-Дифторо-1-(3-метоксифенил)-2-тиоцианатоэтил)-*N,O*-**

диметилгидроксиламин (21d). Выход 295 мг (51%). Желтоватое масло. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 8/1). Т. кип. (температура бани) $160 - 170$ °C (1 мбар). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.34 – 7.21 (м, 1H), 7.01 – 6.90 (м, 3H), 4.09 (дд, 1H, $J = 17.2, 4.9$ Гц), 3.79 (с, 3H), 3.60 (с, 3H), 2.46 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 159.6, 131.5, 129.6, 129.0 (дд, $J = 302.7, 291.3$ Гц), 123.1, 116.5, 115.0, 107.4 (д, $J = 5.2$ Гц), 76.8 (дд, $J = 27.1, 20.1$ Гц), 59.5, 55.3, 42.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -64.5 (д, 1F, $J = 188.8$ Гц), -71.9 (дд, 1F, $J = 188.8, 17.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{15}F_2N_2O_2S$ (M+H) 289.0817, найдено 289.0827.

***N*-(2,2-Дифторо-1-фенил-2-тиоцианатоэтил)-*N,O*-диметилгидроксиламин**

(21e). Выход 237 мг (46%). Желтоватое масло. R_f 0.23 (ПЭ/EtOAc, 5/1). Т. кип. (температура бани) $130 - 140$ °C (1 мбар). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.46 – 7.34 (м, 5H), 4.12 (дд, 1H, $J = 17.7, 4.9$ Гц), 3.62 (с, 3H), 2.46 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ : 130.8 (д, $J = 2.1$ Гц), 130.1, 129.8, 129.1 (дд, $J = 302.9, 290.8$ Гц), 128.7, 107.5 (д, $J = 5.2$ Гц), 77.1 (дд, $J = 17.7, 4.8$ Гц), 59.6, 42.3 (т, $J = 1.5$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ : -64.4 (д, 1F, $J = 189.4$ Гц), -72.0 (дд, 1F, $J = 189.4, 17.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{11}H_{13}F_2N_2OS$ (M+H) 259.0711, найдено 259.0711.

***N*-(2,2-Дифторо-2-тиоцианато-1-(тиофен-2-ил)этил)-*N*,*O*-**

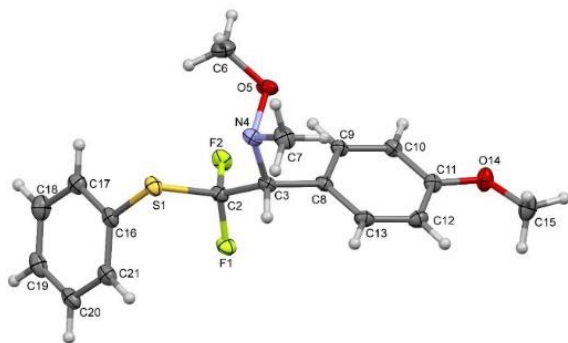
диметилгидроксиламин (21f). Выход 186 мг (35%). Желтоватое масло. R_f 0.15 (ПЭ/EtOAc, 10/1). Т. кип. (температура бани) 140 – 150 °С (1 мбар). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.45 (дм, 1H, $J = 5.1$ Гц), 7.17 (дд, 1H, $J = 3.6, 0.3$ Гц), 7.06 (дд, 1H, $J = 5.1, 3.6$ Гц), 4.52 (дд, 1H, $J = 17.8, 5.8$ Гц), 3.63 (с, 3H), 2.53 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 131.8, 129.3 (дд, $J = 303.0, 291.8$ Гц), 129.2, 127.7, 126.4, 107.2 (д, $J = 4.5$ Гц), 71.6 (дд, $J = 25.5, 20.8$ Гц), 59.8, 41.7 (т, $J = 1.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -65.7 (дд, 1F, $J = 185.2, 5.7$ Гц), -72.2 (дд, 1F, $J = 185.2, 17.8$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}_2$ (M+H) 265.0275, найдено 265.0281.

2,2-Дифторо-*N*,*N*-диметил-1-фенил-2-тиоцианатозтан-1-амин (23). Имин (2.0 ммоль) растворили в ацетонитриле (5.0 мл) при 0 °С (ледяная баня). К раствору добавили по каплям метилтрифлат (234 мкл, 2.1 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 15 минут, затем баню убрали, и продолжили перемешивание еще 15 минут при 20 °С. Далее добавили PDFa (938 мг, 2.6 ммоль) и смесь нагрели до 52 °С (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч до полного растворения PDFa. Затем реакционную смесь охладили до 20 °С и в нее добавили NH_4SCN (304 мг, 4.0 ммоль, безводный, подробности см. в разделе «Исходные материалы»), CuSCN (61 мг, 0.5 ммоль). Далее смесь облучали светодиодом с длиной волны 400 нм, во время облучения температуру реакции поддерживали на уровне 5 °С (подробнее см. в разделе «Общие методы»). Для обработки добавили воду (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (4×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме и вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Объединенные фракции сконцентрировали в вакууме и дополнительно очистили вакуумной перегонкой с использованием насадки Хикмана. Выход 182 мг (38%). Желтое масло. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 15/1). Т. кип. (температура бани) 130 – 140 °С (1 мбар). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.45 – 7.38 (м, 3H), 7.37 – 7.30 (м, 2H), 4.07 (дд, 1H, $J = 20.7, 7.5$ Гц), 2.31 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 134.2 (дд, $J = 303.7, 296.6$ Гц), 130.6 (д, $J = 3.6$ Гц), 129.4, 128.6, 128.3 (д, $J = 2.2$ Гц), 108.9 (д, $J = 3.5$

Гц), 73.5 (дд, $J = 26.0, 19.1$ Гц), 42.4 (д, $J = 1.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –64.0 (дд, 1F, $J = 183.9, 7.6$ Гц), –69.0 (дд, 1F, $J = 183.9, 20.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}$ (M+H) 243.0762, найдено 243.0760.

***N*-(2-((1H-Тетразол-5-ил)тио)-2,2-дифторо-1-(4-фторофенил)этил)-*N,O*-диметилгидроксиламин (25).** NaN_3 (147 мг, 2.26 ммоль) и ZnCl_2 (154 мг, 1.13 ммоль) последовательно добавили к раствору соединения **21a** (208 мг, 0.75 ммоль) в *i*-PrOH (4.0 мл) при комнатной температуре. Затем реакцию нагрели до 50 °С (масляная баня) и перемешивали в течение 24 ч при этой температуре. Для обработки добавили воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме, затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 147 мг (46%). Желтоватое масло. R_f 0.26 (ДХМ/MeOH, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 12.37 – 12.19 (м, 2H), 12.03 – 11.86 (м, 2H), 9.24 (дд, 1H, $J = 17.1, 8.2$ Гц), 8.29 (с, 3H), 7.15 (с, 3H) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 162.4 (д, $J = 245.4$ Гц), 149.3 – 149.0 (м), 133.5 (д, $J = 8.2$ Гц), 128.2 (дд, $J = 294.8, 281.1$ Гц), 127.5 (д, $J = 2.7$ Гц), 114.8 (д, $J = 21.3$ Гц), 73.5 (дд, $J = 25.6, 22.1$ Гц), 59.1, 41.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : –66.6 (д, 1F, $J = 201.5$ Гц), –69.7 (дд, 1F, $J = 201.5, 14.5$ Гц), –108.46 – –108.61 (м, 1F). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ (M+H) 320.0787, найдено 320.0776.

***N*-(2,2-Дифторо-1-(4-метоксифенил)-2-(фенилтио)этил)-*N,O*-диметилгидроксиламин (26).** Соединение **21c** (256 мг, 0,89 ммоль) растворили в ТГФ (5.0 мл) и охладили до –78 °С (ацетоновая баня / жидкий азот). При этой температуре в раствор по каплям добавили раствор PhMgCl в ТГФ (1,86 М, 715 мкл, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, при этом



температуру охлаждающей бани медленно повышали до 5 °С. Завершение реакции проверили с помощью ГХ, а затем к реакционной смеси аккуратно прикапали MeOH (1 мл). Для обработки добавили воду

(5 мл) и полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические фазы профильтровали через Na₂SO₄, сконцентрировали в вакууме и затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 188 мг (63%). Бесцветные кристаллы. R_f 0.20 (ПЭ/EtOAc, 20/1). Т. пл. 81 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.63 (дм, 2H, J = 8.5 Гц), 7.49 – 7.29 (м, 5H), 6.92 (дм, 2H, J = 8.5 Гц), 4.14 (дд, J = 12.0, 10.0 Гц, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 2.52 (с, 3H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 160.0, 136.5, 132.3, 129.6, 129.5 (дд, J = 281.0, 268.9 Гц), 128.9, 127.4 (т, J = 2.0 Гц), 124.4, 113.6, 76.3 (дд, J = 24.7, 22.5 Гц), 59.7, 55.2, 42.8 (т, J = 1.5 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: -73.4 (д, 1F, J = 206.0 Гц), -75.8 (дд, 1F, J = 206.0, 12.0 Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₇H₂₀F₂NO₂S (M+H) 340.1177, найдено 340.1170. Кристаллы получены путем перекристаллизации вещества из небольшого количества петролейного эфира. Кристаллографические данные были размещены в базе CCDC (#2250778). C₂₁H₁₇F₂N (M = 321.36), моноклинная сингония, пространственная группа C2/c при 100.0 K, a = 21.3569(6) Å, α = 90°, b = 7.3979(2) Å, β = 107.7270(10)° и c = 21.7330(6) Å, γ = 90°, V = 3270.69(16) Å³, Z = 8, d_{calc} = 1.378 Мг/м³, μ(MoK_α) = 0.227 мм⁻¹, F(000) = 1424. Размер крист. 0.262 x 0.08 x 0.051 мм³, диапазон θ от 2.002 to 33.152°, диапазон индексов -32 ≤ h ≤ 32, -11 ≤ k ≤ 11, -33 ≤ l ≤ 33, общее число отражений 56357 [6245 независимых с I > σ(I), R(int) = 0.0698], полнота до θ = 25.242° 99.9 %, корр. абсорбции: полуэмпирическая через эквиваленты, макс. и мин. пропускание 0.7465 и 0.7090, метод уточнения: полная матрица наименьших квадратов F², данные / огранич. / парам.: 6245 / 0 / 211, GOF 1.024, R индексы [I > 2σ(I)] R1 = 0.0455, wR2 = 0.0897, R индексы (все данные) R1 = 0.0775, wR2 = 0.1063, Δρ_{макс}/ Δρ_{мин} 0.509 и -0.300 е.Å⁻³.

4.5. Экспериментальная часть к главе 3.5

Исходные соединения

PDFA был получен по литературной методике [15].

4-Хлорофенилсульфенил хлорид [145]. Раствор 4-хлортиофенола (30 ммоль, 4.32 г) в тионил хлориде (75 ммоль, 6.06 мл) перемешивали при нагревании до 70 °С (водяная баня) до тех пор, пока выделение газа не прекратилось (примерно 1.5 ч). Полученную смесь перегнали в вакууме, получив целевое вещество в виде красной жидкости. Т. кип. 96–97 °С (8 мбар). Выход 4.75 г (89%).

Фенилселенил хлорид [146]. Дифенил диселенид (3000 мг, 9.62 ммоль) и тионил хлорид (780 мкл, 9.62 ммоль) смешали в CCl₄ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную суспензию нагрели тепловой пушкой до образования прозрачного раствора, который затем охладили до –20 °С в морозильной камере и оставили там на 2 ч без перемешивания. Далее растворитель декантировали, получив оранжевые кристаллы. Выход 2042 мг (94%). Т. пл. 63–64 °С.

Получение фосфониевых солей

(Хлородифторометил)трифенилфосфония иодид (28a). Смесь PDFA (1068 мг, 3.0 ммоль) и *N*-хлорсукцинимид (400 мг, 3.0 ммоль) в ацетонитриле (2.0 мл) нагрели до 50 °С (на водяной бане) и перемешивали при данной температуре в течение 1.25 ч (пока газ не прекратил выделяться). Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и к ней добавили метил иодид (375 мкл, 6.0 ммоль), полученный раствор перемешивали в течение 10 минут при 40 °С. Растворитель упарили в вакууме приблизительно до половины объема и к смеси добавили МТБЭ (1.5 мл). Полученную суспензию охладили до –20 °С в морозильной камере и оставили там на 16 ч без перемешивания. Далее растворитель декантировали и остаток промыли МТБЭ (3 × 1.5 мл). Затем вещество очистили перекристаллизацией из ацетонитрила, получив 1011 мг (выход 71%) соли **28a** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 156–157 °С (разл.) ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃),

δ : 7.58–7.69 (м, 6H), 7.69–7.78 (м, 6H), 7.82–7.90 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 109.7 (д, $J = 86.2$ Гц), 124.2 (тд, $J = 324.0, 110.6$ Гц), 131.0 (д, $J = 13.3$ Гц), 134.1 (д, $J = 9.9$ Гц), 137.2 (д, $J = 2.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -52.5 (д, $J = 87.2$ Гц). $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 33.9 (т, $J = 87.2$ Гц). HRMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{P}$ (M^+) 347.0562, найдено 347.0564.

Получение соединений 28b,с. Смесь PDFA (1282 мг, 3.6 ммоль) и брома (для **28b**, 155 мкл, 3.0 ммоль) или йода (для **28с**, 762 мг, 3.0 ммоль) в ацетонитриле (2.0 мл) нагрели до 53 °С (на водяной бане) и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч (пока газ не прекратил выделяться). Затем смесь остудили до комнатной температуры, растворитель декантировали, а осадок промыли ацетонитрилом (3 × 1.5 мл), а затем высушили в вакууме при нагревании до 50 °С.

(Бромодифторометил)трифенилфосфония бромид (28b). [115] Выход 1019 мг (72%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 169–170 °С (разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.57–7.81 (м, 12H), 7.81–7.95 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 111.2 (д, $J = 85.1$ Гц), 116.3 (тд, $J = 333.9, 95.1$ Гц), 131.2 (д, $J = 14.4$ Гц), 134.5 (д, $J = 9.9$ Гц), 137.4 (д, $J = 3.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -52.0, (д, $J = 83.4$ Гц). $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 32.4, (т, $J = 83.4$ Гц).

(Дифтороидометил)трифенилфосфония иодид (28с). Выход 81% (1375 мг). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 172–173 °С (разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.68–7.82 (м, 12H), 7.88–7.98 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 99.4 (тд, $J = 339.5, 50.9$ Гц), 112.9 (д, $J = 84.0$ Гц), 130.8 (д, $J = 12.1$ Гц), 134.5 (д, $J = 10.0$ Гц), 136.6 (д, $J = 3.3$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -62.3 (д, $J = 82.8$ Гц). $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 25.2 (т, $J = 82.8$ Гц). HRMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IP}$ (M^+) 438.9919, найдено 438.9921.

[Дифторо(4-хлорофенилтио)метил]трифенилфосфония хлорид (28d) Смесь PDFA (5909 мг, 16.6 ммоль) и 4-хлорофенилсульфенил хлорида (2980 мг, 16.6 ммоль) в ацетонитриле (1.0 мл) нагрели до 50 °С (на водяной бане) и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч (пока газ не прекратил выделяться). Затем смесь

остудили до комнатной температуры, растворитель упарили в вакууме приблизительно до половины объема и к смеси добавили МТБЭ (7 мл). Полученную суспензию охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере и оставили там на 16 ч без перемешивания. Далее растворитель декантировали и остаток промыли МТБЭ (3×5 мл). Полученное вещество очистили перекристаллизацией из ацетонитрила и высушили в вакууме при нагревании до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, получив 5542 мг соли **3d** (выход 68%) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. $74\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 6.95 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.15 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.31–7.84 (м, 15H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 110.6 (д, $J = 84.0$ Гц), 118.5, 125.5 (тд, $J = 309.6$, 87.7 Гц), 129.3, 130.5 (д, $J = 13.3$ Гц), 133.9 (д, $J = 11.1$ Гц), 136.7 (д, $J = 3.3$ Гц), 137.4, 137.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -70.3 (д, $J = 91.1$ Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 30.5, (т, $J = 91.1$ Гц). HRMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{PS}$ (M^+) 455.0596, найдено 455.0609. В целях получения кристалла соответствующего качества для проведения РСА, нами была произведена замена аниона: к соли **28d**, полученной по приведенной выше методике, добавили метил иодид (1.5 экв), смесь перемешивали при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин. Последующий анализ реакционной смеси методом ^{19}F ЯМР с использованием PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта показал, что выход целевого соединения составил 19% (к сожалению, мы не можем объяснить эти потери). Растворитель упарили в вакууме приблизительно до половины объема, полученный раствор охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере и оставили там на 16 ч без перемешивания. Полученные данным методом кристаллы были исследованы методом РСА.

[Дифторо(фенилтио)метил]трифенилфосфония иодид (28e) Смесь PDFa (7.2 ммоль, 2.563 г) дифенил дисульфида (8.0 ммоль, 1.744 г) and метил иодида (12 ммоль, 744 мкл) в ацетонитриле (4 мл) нагрели до $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ (на водяной бане) и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч (пока газ не прекратил выделяться). Затем смесь остудили до комнатной температуры, растворитель упарили в вакууме приблизительно до половины объема, полученную суспензию охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере и оставили там на 16 ч без

перемешивания. Далее растворитель декантировали и остаток промыли МТБЭ (3 × 2 мл). Вещество очистили перекристаллизацией из ацетонитрила и высушили в вакууме при нагревании до 50 °С, получив 3153 мг (выход 72%) соли **28e** в виде желтоватых кристаллов. Т. пл. 194–195 °С (разл.). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 7.24–7.33 (м, 2H), 7.35–7.46 (м, 3H), 7.63–7.85 (м, 12H), 7.89–7.98 (м, 3H). ¹³С{¹Н} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 111.4 (д, *J* = 84.3 Гц), 120.7 (м), 126.3 (тд, *J* = 310.3, 90.2 Гц), 129.7, 131.1 (д, *J* = 13.2 Гц), 131.6, 134.6 (д, *J* = 10.5 Гц), 136.6, 137.2 (д, *J* = 3.0 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –69.1 (д, *J* = 92.8 Гц). ³¹P{¹Н} ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ: 29.8 (т, *J* = 92.8 Гц). HRMS (ESI): рассчитано для C₂₅H₂₀F₂PS (M⁺) 421.0986, найдено 455.0979.

[Дифторо(фенилселенил)метил]трифенилфосфония иодид (28f) Смесь PDFA (3.240 г, 9.1 ммоль) и фенилселенилхлорида (1.744 г, 9.1 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) нагрели до 50 °С (на водяной бане) и перемешивали при данной температуре в течение 1.5 ч (пока газ не прекратил выделяться). Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и к ней добавили метил иодид (850 мкл, 13.65 ммоль), полученный раствор перемешивали в течение 10 минут при 40 °С. Растворитель упарили в вакууме приблизительно до половины объема и к смеси добавили МТБЭ (3 мл). Полученную суспензию охладили до –20 °С в морозильной камере и оставили там на 16 ч без перемешивания. Далее растворитель декантировали и остаток промыли МТБЭ (3 × 2 мл). Затем вещество очистили перекристаллизацией из ацетонитрила, получив 3302 мг (выход 61%) соли **3f** в виде желтоватых кристаллов. Т. пл. 153–154 °С (разл.). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 6.96–7.04 (м, 2H), 7.09–7.17 (м, 1H), 7.18–7.23 (м, 2H), 7.44–7.63 (м, 12H), 7.68–7.89 (м, 3H). ¹³С{¹Н} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 110.7 (д, *J* = 84.0 Гц), 120.3 (м), 120.3 (тд, *J* = 326.2, 78.5 Гц), 129.0, 130.1, 130.3 (д, *J* = 13.3 Гц), 133.7 (д, *J* = 9.9 Гц), 136.3, 136.4 (д, *J* = 2.2 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ: –71.5 (д, *J* = 89.3 Гц). ³¹P{¹Н} ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ: 28.4 (т, *J* = 89.3 Гц). HRMS (ESI): рассчитано для C₂₅H₂₀F₂PSe (M⁺) 469.0432, найдено 469.0424.

4.6. Экспериментальная часть к главе 3.6

Исходные соединения

Соединения **31b** [147], **31c** [148], **31d** [149], **31e** [150], **31f**, **31g** [151], **31h** [152], **31i** [153], **31j** [154], **31k** [155], **31l** [156], **31m** [157], **31n** [158], **31o** [159], **31q** [160] и РХХ [161] были получены по литературным методикам.

Гекс-5-ен-1-ил 4-формилбензоат (31p). Оксалилхлорид (1.02 мл, 12 ммол) прибавили по каплям к раствору 4-формилбензойной кислоты (1.50 г, 10 ммол) и ДМФА (39 мкл, 0.5 ммол) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 24 ч, а затем растворитель упарили в вакууме. Остаток разбавили ДХМ (10 мл) и полученный раствор прибавили по каплям к раствору 5-гексен-1-ола (1.20 мл, 10 ммол) и Et₃N (2.09 мл, 15 ммол) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 12 ч, а затем разбавили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу осушили пропусканием через Na₂SO₄ и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 1.206 г (52%). Бесцветное масло. R_f 0.31 (ПЭ/ЕtОAc, 5/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 1.48–1.62 (м, 2H), 1.72–1.86 (м, 2H), 2.12 (дд, 2H, J = 14.2, 7.3 Гц), 4.35 (т, 2H, J = 6.6 Гц), 4.92–5.07 (м, 2H), 5.73–5.88 (м, 1H), 7.93 (д, 2H, J = 8.4 Гц), 8.18 (д, 2H, J = 8.4 Гц), 10.08 (с, 1H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ: 25.5, 28.4, 33.6, 65.8, 115.3, 129.8, 130.4, 135.7, 138.5, 139.4, 165.9, 191.9. HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₄H₁₆O₃ (M+nH) 233.1172, найдено 233.1175.

(Дифторйодометил)трифенилфосфония трифлат (33). Смесь PDFА (25 г, 70.2 ммол) и молекулярного йода (14.86 г, 58.5 ммол) в ацетонитриле (40.0 мл) нагрели до 53 °С (водяная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч (пока газ не прекратил выделяться). Далее смесь охладили до комнатной температуры, растворитель декантировали и осадок промыли ацетонитрилом (3 × 10 мл). Затем к веществу добавили ацетонитрил (30.0 мл) и метилтрифлат (6.17 мл, 56.4 ммол) и далее смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 минут, охладили до комнатной

температуры и упарили в вакууме приблизительно до половины объема. Затем к смеси добавили МТБЭ (30.0 мл), охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (в морозильной камере), и оставили на 16 ч при этой температуре без перемешивания. Растворитель декантировали, осадок промыли МТБЭ (3×10 мл). Полученное вещество перекристаллизовали из смеси ацетонитрил и МТБЭ, кристаллы промыли МТБЭ (3×10 мл) и высушили в вакууме при нагревании на водяной бане до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выход 24.079 г (70%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. $109 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 7.74–7.86 (м, 12H), 7.93–8.02 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 93.2 (td, $J = 336.8, 76.1$ Гц), 111.5 (д, $J = 84.8$ Гц), 320.9 (q, $J = 320.9$ Гц), 130.8 (д, $J = 13.2$ Гц), 134.5 (д, $J = 10.3$ Гц), 137.0 (д, $J = 3.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -51.6 (д, 2F, $J = 80.8$ Гц), -78.8 (с, 3F). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 31.9 (т, $J = 80.8$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IP}$ (M⁺) 438.9919, найдено 438.9920.

Общая методика йододифторметилирования алкенов.

Алкен (1.0 ммол) и PXX (1.4 мг, 0.005 ммол) последовательно добавили к раствору $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}(\text{OTf})$ (882 мг, 1.5 ммол) и Ph_3P (65 мг, 0.25 ммол) в ДХМ (2.0 мл) при комнатной температуре. Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 450 нм и суммарной мощностью около 12 Вт при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем к смеси добавили воду (1 мл), ацетонитрил (1 мл) и 2,4,6-коллидин (264 мкл, 2.0 ммол). Реакцию интенсивно перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (масляная баня) в течение 1.5 ч, а затем остудили до комнатной температуры, разбавили водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу осушили пропусканием через Na_2SO_4 и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

(5,5-Дифторо-3-йодо-5-(трифенилфосфонио)пентил)фенилтрифлат (32a). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -96.2 (дддм, 1F, $J = 30.3, 21.0, 20.4$ Гц), -96.5 (дддм, 1F, $J = 30.3, 21.0, 20.4$ Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ : 26.46 (т, $J = 94.0$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{IP}$ (M⁺) 571.0855, найдено 571.0858.

(5,5-Дифторо-3-йодопентил)бензол (30a). Выход 220 мг (71%). Желтое масло. R_f 0.38 (ПЭ/EtOAc, 20/1). ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.98–2.14 (м, 1H), 2.15–2.30 (м, 1H), 2.31–2.61 (м, 2H), 2.77 (ддд, 1H, $J = 14.0, 9.1, 6.8$ Гц), 2.94 (ддд, 1H, $J = 14.0, 9.1, 5.1$ Гц), 4.05 (тт, 1H, $J = 9.1, 4.5$ Гц), 6.07 (тдд, 1H, $J = 56.4, 6.3, 3.1$ Гц), 7.20–7.30 (м, 3H), 7.35 (дд, 2H, $J = 8.3, 6.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 MHz, CDCl_3), δ : 26.1 (дд, $J = 8.2, 4.2$ Гц), 35.4, 42.2, 44.5 (т, $J = 22.6$ Гц), 117.9 (т, $J = 240.0$ Гц), 126.5, 128.6, 128.7, 140.2. ^{19}F ЯМР (282 MHz, CDCl_3), δ : –116.7 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.4, 12.0, 11.7$ Гц), –119.3 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.4, 26.3, 13.2$ Гц). Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{I}$ (201.17): С 42.60, Н 4.23; найдено: С 42.55, Н 4.13.

1,1-Дифторо-3,7-дийодогептан (30b). Выход 303 мг (78%). Желтое масло. R_f 0.30 (ПЭ/EtOAc, 50/1). ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.44–2.00 (м, 6H), 2.20–2.54 (м, 2H), 3.20 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.05 (тт, 1H, $J = 9.3, 4.5$ Гц), 6.02 (тдд, $J = 56.4, 6.3, 3.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 MHz, CDCl_3), δ : 6.0, 25.9 (дд, $J = 7.5, 3.8$ Гц), 32.4, 39.5, 44.4 (т, $J = 22.6$ Гц), 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 MHz, CDCl_3), δ : –116.9 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.4, 10.3, 10.3$ Гц), –119.5 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.4, 26.6, 13.3$ Гц). Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{I}_2$ (201.17): С 21.67, Н 3.12; найдено: С 21.77, Н 2.91.

5,5-Дифторо-3-йодопентил 4-хлоробензоат (30c). Выход 260 мг (67%). Желтое масло. R_f 0.24 (ПЭ/EtOAc, 12/1). ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3), δ : 2.29 (дд, 2H, $J = 7.5, 4.5$ Гц), 2.34–2.62 (м, 2H), 4.22 (тт, 1H, $J = 9.0, 4.6$ Гц), 4.42 (дт, 1H, $J = 11.3, 6.7$ Гц), 4.56 (дт, 1H, $J = 11.3, 5.5$ Гц), 6.06 (тдд, 1H, $J = 56.3, 6.1, 3.3$ Гц), 7.43 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 7.95 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 MHz, CDCl_3), δ : 20.7 (дд, $J = 8.3, 4.6$ Гц), 39.3, 44.4 (т, $J = 22.7$ Гц), 64.4, 117.6 (т, $J = 240.0$ Гц), 128.4, 129.0, 131.1, 139.9, 165.6. ^{19}F ЯМР (282 MHz, CDCl_3), δ : –117.0 (дддд, 1F, $J = 289.0, 56.3, 12.0, 11.9$ Гц), –119.61 (дддд, 1F, $J = 289.0, 56.3, 24.9, 13.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{I}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 410.9431, найдено: 410.9428.

6,6-Дифторо-4-йодогексилбензоат (30d). Выход 276 мг (75%). Желтое масло. R_f 0.26 (ПЭ/EtOAc, 12/1). ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.83–2.15 (м, 4H), 2.24–2.57 (м, 2H), 4.12 (тт, 1H, $J = 8.6, 4.3$ Гц), 4.37 (т, 2H, $J = 5.9$ Гц), 6.04 (тдд, 1H, $J = 56.3, 6.3, 3.0$ Гц), 7.45 (т, 2H, $J = 7.6$ Гц), 7.57 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц), 8.04 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 25.6 (дд, $J = 8.4, 4.2$ Гц), 28.8, 37.3, 44.5 (т, $J = 22.6$ Гц), 63.8, 117.8 (т, $J = 240.0$ Гц), 128.5, 129.7, 130.3, 133.1, 166.6. ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ: -117.0 (дддд, 1F, $J = 288.0, 56.3, 12.0, 11.6$ Гц), -119.60 (дддд, 1F, $J = 288.0, 56.3, 26.9, 13.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₃H₁₅F₂IO₂Na (M+Na) 390.9977, найдено: 390.9976.

7,7-Дифторо-5-йодогептилфуран-2-карбоксилат (30e). Выход 208 мг (56%). Желтое масло. R_f 0.25 (ПЭ/EtOAc, 30/1). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.46–2.01 (м, 6H), 2.18–2.53 (м, 2H), 4.05 (тт, 1H, $J = 9.2, 4.3$ Гц), 6.02 (тдд, 1H, $J = 56.0, 6.3, 3.0$ Гц), 6.50 (дд, 1H, $J = 3.5, 1.7$ Гц), 7.17 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 7.57 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 25.9, 26.2 (дд, $J = 8.4, 4.1$ Гц), 40.1, 44.4 (т, $J = 22.6$ Гц), 64.5, 111.9, 117.9 (т, $J = 239.8$ Гц), 118.0, 144.8, 146.4, 158.8. ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ: -117.0 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.0, 12.3, 10.8$ Гц), -119.62 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.0, 26.6, 13.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₂H₁₅F₂IO₃Na (M+Na) 394.9926, найдено: 394.9926.

1,1-Дифторо-3-йодо-5-((2-метоксиэтокси)метокси)пентан (30f). Выход 189 мг (56%). Желтое масло. R_f 0.26 (ПЭ/EtOAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.95–2.17 (м, 2H), 2.30–2.55 (м, 2H), 3.39 (с, 3H), 3.57 (дд, 2H, $J = 5.6, 3.2$ Гц), 3.63–3.77 (м, 4H), 4.25 (тт, 1H, $J = 9.6, 5.1$ Гц), 4.71 (с, 2H), 6.04 (тдд, 1H, $J = 56.1, 6.0, 3.4$ Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 23.1 (дд, $J = 8.4, 4.5$ Гц), 40.4, 44.4 (т, $J = 22.8$ Гц), 59.2, 66.7, 67.1, 71.9, 95.7, 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ: -117.12 (дддд, 1F, $J = 288.1, 56.1, 12.0, 12.0$ Гц), -119.60 (дддд, 1F, $J = 288.1, 56.1, 24.8, 14.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₉H₁₇F₂IO₃Na (M+Na) 361.0083, найдено: 361.0089.

1,1-Дифторо-3-йодо-6-((2-метоксиэтокси)метокси)гексан (30g). Выход 250 мг (71%). Желтое масло. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.60–1.76 (м, 1H), 1.76–2.02 (м, 3H), 2.20–2.53 (м, 2H), 3.38 (с, 3H), 3.51–3.61 (м, 4H), 3.67 (дд, 2H, $J = 5.9, 3.3$ Гц), 4.07 (тт, 1H, $J = 9.0, 4.3$ Гц), 4.69 (с, 2H), 6.01 (тдд, 1H, $J = 56.5, 6.3, 3.0$ Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 26.4 (дд, $J = 8.3, 4.2$ Гц), 29.6, 37.5, 44.5 (т, $J = 22.6$ Гц), 66.6, 67.0, 71.9, 95.6, 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282

MHz, CDCl₃), δ: -117.04 (дддд, 1F, $J = 287.6, 56.5, 12.5, 10.7$ Гц), -119.58 (дддд, 1F, $J = 287.9, 56.5, 26.6, 13.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₀H₁₉F₂IO₃Na (M+Na) 375.0239, найдено: 375.0238.

1,1-Дифторо-3-йодо-7-((2-метоксиэтокси)метокси)гептан (30h). Выход 253 мг (69%). Желтое масло. R_f 0.28 (ПЭ/ЕtОAc, 10/1). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.42–1.70 (м, 4H), 1.70–1.83 (м, 1H), 1.84–1.98 (м, 1H), 2.19–2.52 (м, 2H), 3.39 (с, 3H), 3.52–3.60 (м, 4H), 3.69 (дд, 2H, $J = 5.9, 3.3$ Гц), 4.05 (тт, 1H, $J = 9.0, 4.5$ Гц), 4.71 (с, 2H), 6.02 (тдд, 1H, $J = 56.6, 6.4, 3.0$ Гц). ¹³C {¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 26.2, 26.5 (дд, $J = 8.5, 4.3$ Гц), 28.8, 40.5, 44.4 (т, $J = 22.5$ Гц), 59.2, 67.0, 67.6, 72.0, 95.7, 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ: -117.0 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.6, 11.0, 10.6$ Гц), -119.6 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.6, 27.0, 13.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₁H₂₁F₂IO₃Na (M+Na) 389.0396, найдено: 389.0394.

2-((5,5-Дифторо-3-йодопентил)окси)тетрагидро-2H-пиран (30i). Выход 230 мг (69%). Желтое масло. R_f 0.30 (ПЭ/ЕtОAc, 10/1). Смесь диастереомеров 1:1. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.43–1.88 (м, 6H), 2.09 (дтт, 2H, $J = 18.7, 8.7, 4.8$ Гц), 2.43 (дддд, 2H, $J = 25.4, 13.1, 7.7, 4.1$ Гц), 3.52 (ддт, 2H, $J = 13.8, 9.6, 5.3$ Гц), 3.88 (тдд, 2H, $J = 15.1, 10.9, 6.3$ Гц), 4.27 (тт, 1H, $J = 9.3, 5.3$ Гц), 4.60 (дт, 1H, $J = 6.8, 3.4$ Гц), 6.05 (тдд, 1H, $J = 55.9, 5.3, 3.5$ Гц). ¹³C {¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 19.4, 19.7, 23.2 (дд, $J = 8.2, 4.8$ Гц), 23.5 (дд, $J = 8.4, 4.8$ Гц), 25.5, 30.7, 30.7, 40.5, 40.5, 44.4 (т, $J = 22.7$ Гц), 44.6 (т, $J = 22.7$ Гц), 62.3, 62.6, 66.3, 66.5, 98.7, 99.6, 118.0 (т, $J = 239.8$ Гц), 118.0 (т, $J = 239.8$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ: -117.04 (дддд, 1F, $J = 288.2, 55.9, 25.2, 11.9$ Гц), -119.4 (дддд, 1F, $J = 288.2, 55.9, 25.7, 13.9$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для C₁₀H₁₇F₂IO₂Na (M+Na) 357.0134, найдено: 357.0128.

1-((5,5-Дифторо-3-йодопентил)окси)-4-метоксибензол (30j). Выход 182 мг (51%). Желтое масло. R_f 0.23 (ПЭ/ЕtОAc, 20/1). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃), δ: 2.19–2.28 (тдм, 2H, $J = 7.8, 7.3, 3.7$ Гц), 2.38–2.61 (м, 2H), 3.78 (с, 3H), 4.01–4.15 (м, 2H), 4.36 (тт, 1H, $J = 8.6, 4.8, 3.9$ Гц), 6.08 (тдд, 1H, $J = 56.3, 5.9, 3.5$ Гц), 6.86 (с, 4H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 MHz, CDCl₃), δ: 22.7 (дд, $J = 8.3, 4.7$ Гц), 40.0, 44.4 (т, $J = 22.8$ Гц), 55.8, 67.6, 114.8, 115.7, 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц), 152.7, 154.3. ¹⁹F ЯМР (282 MHz, CDCl₃), δ:

–116.9 (дддд, 1F, $J = 288.2, 56.3, 13.7, 12.2$ Гц), –119.3 (дддд, 1F, $J = 288.2, 56.3, 24.6, 14.1$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{12}H_{15}F_2IO_2Na$ (M+Na) 378.9977, найдено: 378.9966.

1-((7,7-Дифторо-5-йодогептил)окси)-4-йодобензол (30k). Выход 274 мг (57%). Желтое масло. R_f 0.26 (ПЭ/EtOAc, 30/1). 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 1.50–2.03 (м, 6H), 2.19–2.55 (м, 2H), 3.93 (т, 2H, $J = 6.0$ Гц), 4.08 (тт, 1H, $J = 8.5, 4.4$ Гц), 6.04 (тдд, 1H, $J = 56.3, 6.3, 3.0$ Гц), 6.67 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.55 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 26.0, 26.4 (дд, $J = 8.4, 4.0$ Гц), 28.2, 40.2, 44.3 (т, $J = 22.6$ Гц), 67.6, 82.8. 117.0, 117.9 (т, $J = 239.7$ Гц), 138.3, 158.9. ^{19}F ЯМР (282 MHz, $CDCl_3$), δ : –116.9 (дддд, 1F, $J = 287.7, 56.3, 13.1, 10.8$ Гц), –119.5 (дддд, 1F, $J = 287.4, 56.3, 26.8, 13.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{13}H_{16}F_2I_2ONa$ (M+Na) 502.9151, найдено: 502.9151.

2-(5,5-Дифторо-3-йодопентил)тиофен (30l). Выход 209 мг (66%). Желтое масло. R_f 0.27 (ПЭ/EtOAc, 40/1). 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 2.06 (дтд, 1H, $J = 14.9, 7.8, 4.1$ Гц), 2.16–2.58 (м, 3H), 2.93–3.18 (м, 2H), 4.04 (тт, 1H, $J = 9.3, 4.4$ Гц), 6.04 (тдд, 1H, $J = 56.3, 6.2, 3.1$ Гц), 6.86 (д, 1H, $J = 3.5$ Гц), 6.94 (дд, 1H, $J = 5.2, 3.5$ Гц), 7.16 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 25.4 (дд, $J = 8.2, 4.2$ Гц), 29.7, 42.2, 44.4 (т, $J = 22.6$ Гц), 117.8 (т, $J = 240.1$ Гц), 123.8, 125.1, 127.1, 142.5. ^{19}F ЯМР (282 MHz, $CDCl_3$), δ : –116.8 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.3, 13.8, 8.8$ Гц), –119.3 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.3, 26.3, 13.4$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_9H_{12}F_2IS$ (M+H) 316.9667, найдено: 316.9669.

2-(5,5-Дифторо-3-йодопентил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (30m). Выход 144 мг (40%). Желтое масло. R_f 0.24 (ПЭ/EtOAc, 20/1). 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0.79–1.09 (м, 2H), 1.24 (с, 12H), 1.76–2.03 (м, 2H), 2.20–2.49 (м, 2H), 4.06 (тт, 1H, $J = 9.2, 4.8$ Гц), 6.02 (тдд, 1H, $J = 56.6, 6.4, 3.1$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 24.9 (д, $J = 3.5$ Гц), 30.2 (дд, $J = 8.6, 3.6$ Гц), 35.4, 44.2 (т, $J = 22.5$ Гц), 83.5, 118.1 (т, $J = 239.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 MHz, $CDCl_3$), δ : –117.1 (дддд, 1F, $J = 286.9, 56.6, 11.0, 10.5$ Гц), –119.7 (дддд, 1F, $J = 286.9, 56.6, 26.8, 13.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $C_{11}H_{20}BF_2IO_2Na$ (M+Na) 383.0463 найдено: 383.0458.

(5,5-Дифторо-3-йодопентил)(фенил)сульфан (30n). Выход 181 мг (53%). Желтое масло. R_f 0.27 (ПЭ/ЭтОАс, 20/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 1.96 (дтд, 1H, $J = 15.1, 7.8, 4.0$ Гц), 2.09–2.56 (м, 3H), 3.00 (дт, 1H, $J = 13.9, 7.7$ Гц), 3.20 (ддд, 1H, $J = 13.0, 8.1, 4.8$ Гц), 4.24 (тт, 1H, $J = 9.4, 4.3$ Гц), 6.02 (тдд, 1H, $J = 56.3, 6.2, 3.1$ Гц), 7.20–7.43 (м, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 24.5 (дд, $J = 8.1, 4.4$ Гц), 33.8, 39.6, 44.3 (т, $J = 22.7$ Гц), 117.6 (т, $J = 240.2$ Гц), 126.7, 129.2, 130.1, 135.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -116.9 (дддд, 1F, $J = 288.6, 56.3, 13.5, 10.8$ Гц), -119.4 (дддд, 1F, $J = 288.6, 56.3, 25.9, 12.7$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IS}$ (M+H) 342.9823, найдено: 342.9821.

((5,5-Дифторо-3-йодопентил)сульфонил)бензол (30o). Выход 153 мг (41%). Желтое масло. R_f 0.30 (ПЭ/ЭтОАс, 2/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 2.10–2.51 (м, 4H), 3.21 (ддд, 1H $J = 13.9, 9.2, 6.3$ Гц), 3.34 (ддд, 1H, $J = 13.9, 9.0, 6.2$ Гц), 4.07 (тт, 1H, $J = 8.8, 4.9$ Гц), 5.95 (тдд, 1H, $J = 56.0, 6.0, 3.1$ Гц), 7.58 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц), 7.67 (ддм, 1H, $J = 7.4$ Гц), 7.90 (дм, 2H, $J = 7.0$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 22.2 (дд, $J = 8.1, 4.5$ Гц), 33.3, 44.1 (т, $J = 22.9$ Гц), 56.1, 117.2 (т, $J = 240.4$ Гц), 128.0, 129.6, 134.2, 138.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.0 (дддд, 1F, $J = 289.1, 56.0, 11.9, 11.9$ Гц), -119.5 (дддд, 1F, $J = 289.1, 56.0, 24.9, 13.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IO}_2\text{S}$ (M+H) 374.9722, найдено: 374.9718.

7,7-Дифторо-5-йодогептил 4-формилбензоат (30p). Выход 258 мг (63%). Желтое масло. R_f 0.25 (ПЭ/ЭтОАс, 3/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 1.49–2.02 (м, 6H), 2.19–2.53 (м, 2H), 4.06 (тт, 1H, $J = 9.2, 4.4$ Гц), 4.36 (т, 2H, $J = 6.3$ Гц), 6.01 (тдд, 1H, $J = 56.2, 6.3, 3.0$ Гц), 7.93 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 8.18 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 10.08 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 26.1, 26.4 (дд, $J = 8.3, 4.1$ Гц), 28.0, 40.2, 44.6 (т, $J = 22.6$ Гц), 65.3, 118.0 (т, $J = 239.9$ Гц), 129.8, 130.4, 135.5, 139.5, 165.8, 191.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -117.0 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.2, 11.3, 11.3$ Гц), -119.7 (дддд, 1F, $J = 287.8, 56.6, 26.5, 13.3$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IO}_3\text{Na}$ (M+nNa) 433.0083, найдено 433.0073.

8,8-Дифторо-6-йодооктаннитрил (30q). Выход 146 мг (51%). Желтое масло. R_f 0.20 (ПЭ/ЭтОАс, 5/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 1.45 - 1.97 (м, 6H), 2.18 - 2.53

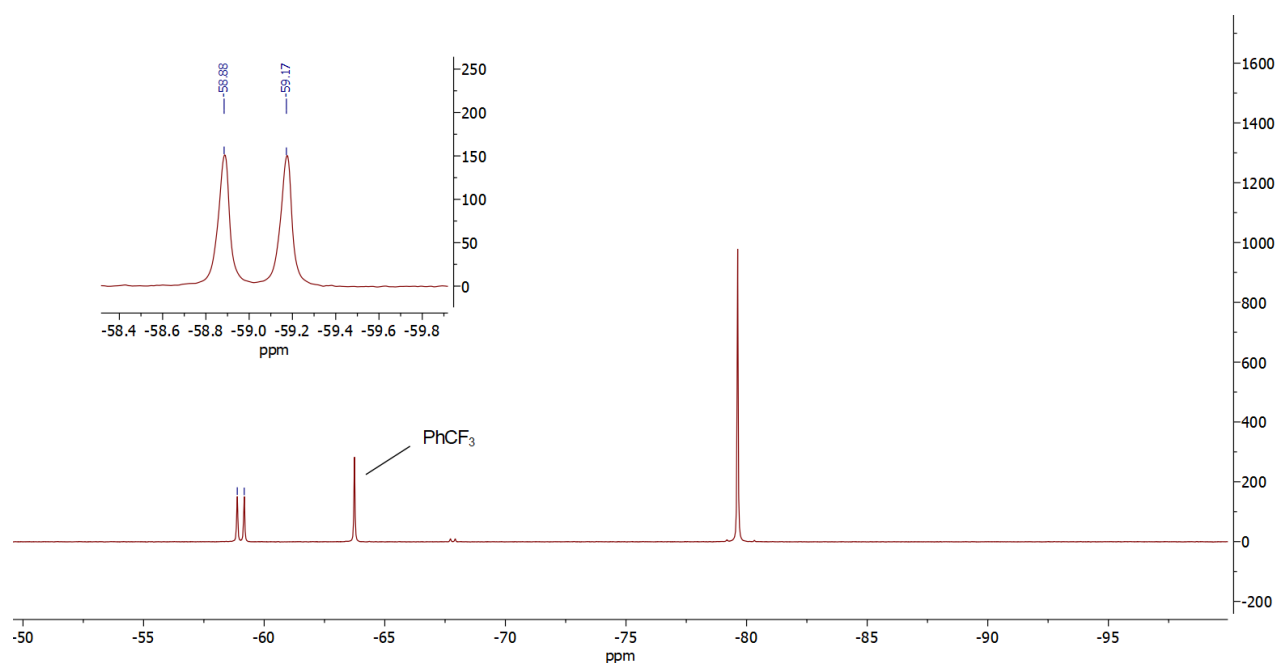
(м, 4H), 4.03 (тт, 1H, $J = 8.7, 4.2$ Гц), 6.01 (тдд, 1H, $J = 56.5, 6.3, 3.0$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 MHz, CDCl_3), δ : 17.4, 24.7, 25.6 (дд, $J = 8.3, 4.2$ Гц), 28.7, 39.8, 44.5 (т, $J = 22.6$ Гц), 117.9 (т, $J = 239.9$ Гц), 119.6. ^{19}F ЯМР (282 MHz, CDCl_3), δ : -117.1 (дддд, 1F, $J = 287.9, 56.5, 11.7, 11.7$ Гц), -119.7 (дддд, 1F, $J = 287.9, 56.5, 26.4, 13.2$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{IN}$ ($\text{M}+\text{nNa}$) 309.9875, найдено 309.9876.

(5,5-Дифторо-3,5-дийодопентил)бензол (36). 4-Фенил-1-бутен (132 мг, 1.0 ммоль) и PXX (1.4 мг, 0.005 ммоль) последовательно добавили к раствору $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}(\text{OTf})$ (882 мг, 1.5 ммоль) и Ph_3P (65 мг, 0.25 ммоль) в дихлорметане (2.0 мл) при комнатной температуре. Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 450 нм и суммарной мощностью около 12 Вт при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем к смеси добавили метилиодид (248 мкл, 4.0 ммоль) и CuI (38 мг, 0.2 ммоль) и реакционный сосуд еще раз облучали светодиодом с длиной волны 450 нм при перемешивании в течение 12 ч. Для обработки добавили воду (5 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na_2SO_4 , сконцентрировали в вакууме, а затем вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 266 мг (61%). Желтое масло. R_f 0.38 (ПЭ/ EtOAc , 20/1). ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3), δ : 2.12 (дд, 2H, $J = 13.9, 7.6$ Гц), 2.76 (дт, 1H, $J = 13.9, 7.6$ Гц), 2.95 (дт, 1H, $J = 13.9, 7.6$ Гц), 3.02-3.20 (м, 1H), 3.32 (дтд, 1H, $J = 18.0, 15.2, 5.3$ Гц), 4.25 (дддм, 1H, $J = 13.4, 7.8, 5.6$ Гц), 7.26 (дм, 3H, $J = 8.1$ Гц), 7.31-7.40 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 MHz, CDCl_3), δ : 24.8 (т, $J = 2.3$ Гц), 35.7, 41.1, 58.3 (т, $J = 19.4$ Гц), 99.5 (т, $J = 315.8$ Гц), 126.5, 128.7, 128.7, 140.1. ^{19}F ЯМР (282 MHz, CDCl_3), δ : -35.3 (ддд, 1F, $J = 172.9, 18.2, 9.9$ Гц), -37.3 (дт, 1F, $J = 172.9, 16.3$ Гц). Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{I}_2$ (201.17): C 30.30, H 2.77; найдено: C 30.37, H 2.63.

Механистические эксперименты

Эксперимент с ТЕМРО. 4-Фенил-1-бутен (66 мг, 0.5 ммол), PXX (0.7 мг, 0.0025 ммол) и ТЕМРО (94 мг, 0.6 ммол) последовательно добавили к раствору $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}(\text{OTf})$ (882 мг, 1.5 ммол) и Ph_3P (65 мг, 0.25 ммол) в ДХМ (2.0 мл) при

комнатной температуре. Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 450 нм и суммарной мощностью около 12 Вт при комнатной температуре в течение 24 ч. Спектр ^{19}F ЯМР реакционной смеси был записан в атмосфере аргона с добавлением PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта. Мы не наблюдали продукта **32a**, а предполагаемый продукт $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{-TEMPO}$ был получен с выходом 89%. К сожалению, мы не смогли подтвердить строение этого соединения методом HRMS (ESI) ввиду его нестабильности.

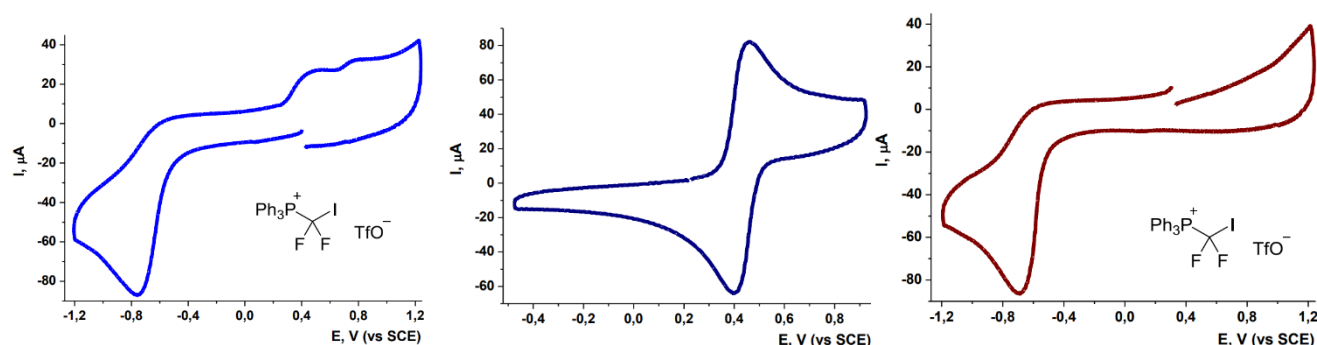


Эксперимент с изопропенилциклопропаном. Проп-1-ен-2-илциклопропан (82 мг, 1.0 ммол) и PXX (1.4 мг, 0.005 ммол) последовательно добавили к раствору $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{I}(\text{OTf})$ (882 мг, 1.5 ммол) и Ph_3P (65 мг, 0.25 ммол) в ДХМ (2.0 мл) при комнатной температуре. Реакционный сосуд облучали с помощью светодиодной ленты с длиной волны 450 нм и суммарной мощностью около 12 Вт при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем к смеси добавили воду (1 мл), ацетонитрил (1 мл) и ТБАФ \times 3 H_2O (631 мг, 2.0 ммол). Реакцию интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавили водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 \times 5 мл). Объединенную органическую фазу осушили пропусканием через Na_2SO_4 и сконцентрировали в вакууме. Далее вещество очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

1,1-дифторо-6-йодо-3-метилгекс-3-ен (35). Выход 153 мг (59%), выход 73% по ^{19}F ЯМР с внутренним стандартом (PhCF_3). Летучее соединение. $R_f = 0.24$ (ПЭ). Смесь изомеров, соотношение 1:0.13. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 1.70 (с, 3H), 1.79 (с, 3H), 2.52 (тд, 2H, $J = 17.5, 4.9$ Гц), 2.63 (дд, 2H, $J = 14.4, 7.2$ Гц), 5.28 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 5.37 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 5.83 (тт, $J = 56.8, 4.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 5.2, 5.3, 17.5, 32.4, 32.6, 44.4 (т, $J = 21.3$ Гц), 116.8 (т, $J = 241.2$ Гц), 129.1, 129.2, 130.1 (т, $J = 5.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3), δ : -114.5 (дт, 1F, $J = 56.8, 17.5$ Гц), -114.9 (дт, 1F, $J = 56.8, 17.5$ Гц). HRMS (ESI): Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_2\text{INa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 259.9766, найдено 259.9766.

Циклическая вольтамперометрия соединения 33

Исследования проводили на потенциостате Р30JM со скоростью $1.0 \text{ В}\cdot\text{с}^{-1}$ в термостатируемой ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) стеклянной ячейке ($V = 10 \text{ мл}$) в атмосфере аргона. Программная iR компенсация с использованием ферроцена ($R = 1650 \text{ }\Omega$) применялась на всех экспериментах. Стеклоуглеродный диск ($d = 2.5 \text{ мм}$) использовали в качестве рабочего электрода (его аккуратно полировали перед каждым экспериментом). Насыщенный каломельный электрод (НКЭ), отделенный от исследуемого раствора соляным мостиком с поддерживающим электролитом ($0.1 \text{ М Вu}_4\text{NClO}_4$ в ДХМ), был использован в качестве электрода сравнения. Платиновую пластину ($S = 3 \text{ см}^2$) использовали как противоэлектрод. Все эксперименты проводили с концентрацией исследуемого вещества 1 мМ в ДХМ.

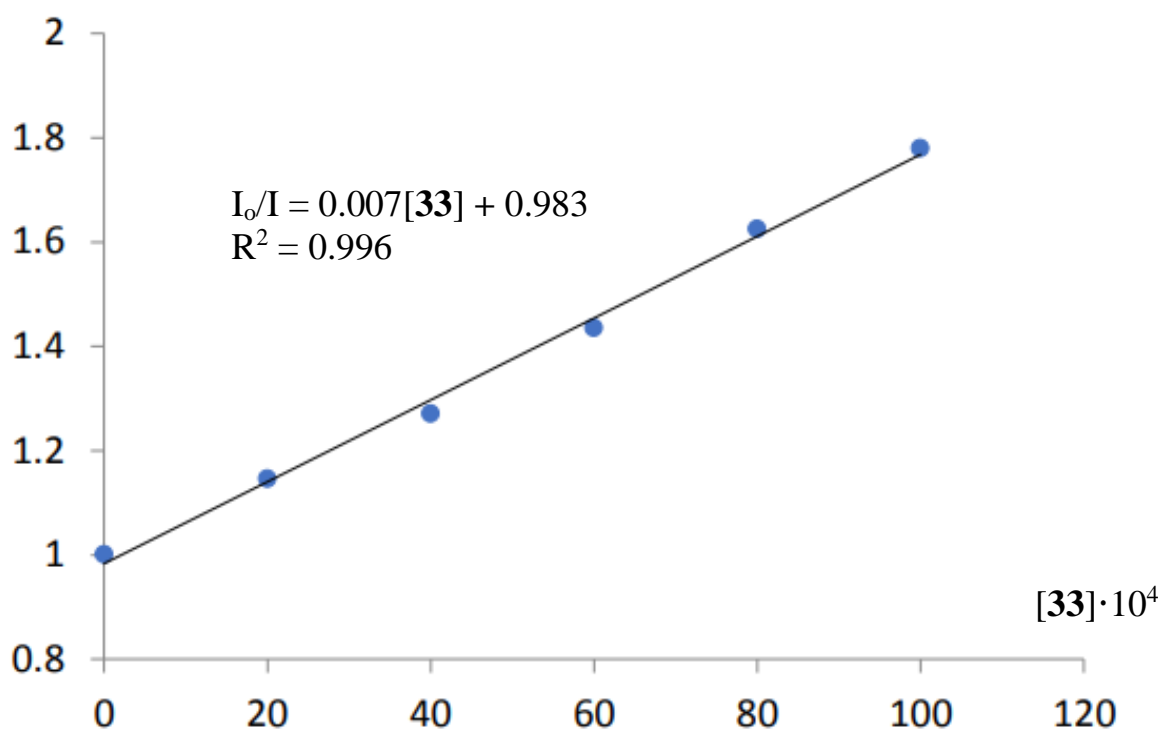


Результаты циклической вольтамперометрии соединения 1b, слева направо: 33 (начальный катодный скан) $E_{\text{onset}}^{\text{red}} = -0.39 \text{ В}$, $E_p^{\text{red}} = -0.76 \text{ В}$, $i_p = 78.01 \text{ мкА}$; $E_{p1}^{\text{red}} = +0.48 \text{ В}$, $E_{p2}^{\text{red}} = +0.79 \text{ В}$; Ферроцен (начальный анодный скан) $E_p^{\text{ox}} = +0.46 \text{ В}$, i_p

$= 79.04 \text{ мкА}$; $E_p^{rered} = +0.40 \text{ В}$; **33** (начальный анодный скан). $E_{onset}^{red} = -0.34 \text{ В}$; $E_p^{red} = -0.71 \text{ В}$, $i_p = 76.43 \text{ мкА}$.

Интенсивность катодного пика **33** сравнима с одноэлектронным пиком ферроцена. При скорости $1.0 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ восстановление **33** необратимо. Вероятно, после восстановления, вещество претерпевает фрагментацию с образованием иодид-аниона. Последний виден на обратном скане как два анодных пика $+0.48$ и $+0.79 \text{ В}$, соответственно, этих пиков не наблюдается при начальном анодном скане.

График Штерна-Вольмера



Эксперименты проводили в кварцевых виалах ($10 \times 10 \text{ мм}$) с закручивающимися крышками в атмосфере аргона. Изучалось гашение флюоресценции РХХ (10^{-4} мол/л) солью **33** в ДХМ при комнатной температуре. Длина волны возбуждения равна 415 нм ; флюоресценции – 480 нм .

Определение квантового выхода

Квантовый выход определяли с использованием калиброванного источника света: 10 Вт светодиодную матрицу ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ нм}$). Свет от LED пропускали через 8 мм

апертуру в экране расположенном прямо перед кюветой (расстояние до экрана было приблизительно 80 мм). Фотонный пучок от источника света был измерен стандартной феррооксалатной актинометрией и составил 0.6 мкEs/мин. Затем проводили реакцию в закрытой кювете (10×10 мм) с закручивающейся крышкой в атмосфере аргона. ДХМ (2 мл), 4-фенил-1-бутен (69 мг, 0.52 ммоль), **33** (459 мг, 0.78 ммоль), PPh₃ (34 мг, 0.13 ммоль), PXX (0.73 мг, 0.25%) и тетралин (60.0 мг, как внутренний стандарт для определения выхода с помощью ГХ) смешали в кювете. Спектр показал, что реакция поглощает 75% света от LED. После облучения в течение 60 минут, ГХ-анализ показал, что образовалось 83 мкмоль (≈16% конверсия) продукта. Итоговый квантовый выход составил около 3.1.

5. Выводы

1) Разработан метод синтеза азинов, содержащих дифторметиленовый фрагмент, из соответствующих *N*-оксидов через промежуточное образование дифторированных фосфониевых солей.

2) Разработан метод получения *гем*-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 литературы

1. Yamazaki, T. Unique Properties of Fluorine and their Relevance to Medicinal Chemistry and Chemical Biology / T. Yamazaki, T. Taguchi, I. Ojima. – Текст : электронный // Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. – 2009. – С. 1-46. – URL: <https://doi.org/10.1002/9781444312096.ch1>.
2. Müller, K. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition / K. Müller, C. Faeh, F. Diederich // Science. – 2007. – Т. 317. – № 5846. – С. 1881-1886.
3. Organofluorine chemistry: promising growth areas and challenges / L. V. Politanskaya, G. A. Selivanova, E. V. Panteleeva [и др.] // Russian Chemical Reviews. – 2019. – Т. 88. – № 5. – С. 425.
4. Ni, C. Good Partnership between Sulfur and Fluorine: Sulfur-Based Fluorination and Fluoroalkylation Reagents for Organic Synthesis / C. Ni, M. Hu, J. Hu // Chemical Reviews. – 2015. – Т. 115. – № 2. – С. 765-825.
5. Fiorani, G. Phosphonium salts and P-ylides / G. Fiorani, A. Perosa, M. Selva. – Текст : электронный // Organophosphorus Chemistry: Volume 50 / ред. L. J. Higham [и др.]. – The Royal Society of Chemistry, 2021. – Т. 50. – С. 1 – URL: <https://doi.org/10.1039/9781839163814-00179>.
6. Dilman, A. D. Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions / A. D. Dilman, V. V. Levin // Accounts of Chemical Research. – 2018. – Т. 51. – № 5. – С. 1272-1280.
7. Lin, J.-H. Fluorinated Ylides/Carbenes and Related Intermediates from Phosphonium/Sulfonium Salts / J.-H. Lin, J.-C. Xiao // Accounts of Chemical Research. – 2020. – Т. 53. – № 8. – С. 1498-1510.
8. Ouyang, Y. Photoredox Catalyzed Radical Fluoroalkylation with Non-Classical Fluorinated Reagents / Y. Ouyang, F.-L. Qing // The Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Т. 89. – № 5. – С. 2815-2824.

9. Difluoromethylation–Carboxylation and –Deuteration of Alkenes Triggered by Electroreduction of Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide / F. Xie, F. Han, Y. Yan [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Т. 88. – № 24. – С. 17134-17143.
10. Faqua, S. A. A one-step synthesis of 1,1-difluoroolefins from aldehydes by a modified wittig synthesis / S. A. Faqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein // *Tetrahedron Letters*. – 1964. – Т. 5. – № 23. – С. 1461-1463.
11. Conversion between Difluorocarbene and Difluoromethylene Ylide / J. Zheng, J.-H. Lin, J. Cai, J.-C. Xiao // *Chemistry – A European Journal*. – 2013. – Т. 19. – № 45. – С. 15261-15266.
12. Zhang, W. Recent advances in carbon-difluoroalkylation and -difluoroolefination with difluorocarbene / W. Zhang, Y. Wang // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Т. 59. – № 14. – С. 1301-1308.
13. Burton, D. J. Fluorinated Ylides and Related Compounds / D. J. Burton, Z.-Y. Yang, W. Qiu // *Chemical Reviews*. – 1996. – Т. 96. – № 5. – С. 1641-1716.
14. Luo, Q. Synthesis of fluoroalkenes via Julia and Julia-Kocienski olefination reactions / Q. Luo, X. Wang, J. Hu // *Tetrahedron*. – 2022. – Т. 113. – С. 132694.
15. Synthesis and decarboxylative Wittig reaction of difluoromethylene phosphobetaine / J. Zheng, J. Cai, J.-H. Lin [и др.] // *Chemical Communications*. – 2013. – Т. 49. – № 68. – С. 7513-7515.
16. Kilogram-Scale Synthesis of Ph₃P⁺CF₂CO₂⁻ / H.-Y. Shi, J.-L. Hu, J. Zheng [и др.] // *Organic Process Research & Development*. – 2024. – Т. 28. – № 2. – С. 487-491.
17. Krishnamoorthy, S. P., G. K. Surya. Silicon-Based Reagents for Difluoromethylation and Difluoromethylenation Reactions / S. P. Krishnamoorthy G. K. Surya // *Synthesis*. – 2017. – Т. 49. – № 15. – С. 3394-3406.

18. Difluoromethylation and gem-difluorocyclopropanation with difluorocarbene generated by decarboxylation / X.-Y. Deng, J.-H. Lin, J. Zheng, J.-C. Xiao // *Chemical Communications*. – 2015. – Т. 51. – № 42. – С. 8805-8808.
19. Base-free O-difluoromethylation of 1,3-diones with difluorocarbene / C. Liu, X.-Y. Deng, X.-L. Zeng [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2016. – Т. 192. – С. 27-30.
20. Solvent-controlled difluoromethylation of 2'-hydroxychalcones for divergent synthesis of 2'-difluoromethoxychalcones and 2,2-difluoro-3-styryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ols / M.-Q. Hua, W. Wang, W.-H. Liu [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2016. – Т. 181. – С. 22-29.
21. Synthesis of Difluorinated Heterocyclics through Metal-Free [8+1] and [4+1] Cycloaddition of Difluorocarbene / Y. Jia, Y. Yuan, J. Huang [и др.] // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23. – № 7. – С. 2670-2675.
22. Difluoromethylation of N-arylsulfonyl hydrazones with difluorocarbene leading to difluoromethyl aryl sulfones / Q.-T. Zheng, Y. Wei, J. Zheng [и др.] // *RSC Advances* – 2016. – Т. 6. – № 85. – С. 82298-82300.
23. Deng, X.-Y. One-pot synthesis of gem-difluorostyrenes from benzyl bromide via olefination of phosphonium ylide with difluorocarbene / X.-Y. Deng, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2015. – Т. 179. – С. 116-120.
24. Cross-Coupling between Difluorocarbene and Carbene-Derived Intermediates Generated from Diazocompounds for the Synthesis of gem-Difluoroolefins / J. Zheng, J.-H. Lin, L.-Y. Yu [и др.] // *Organic Letters*. – 2015. – Т. 17. – № 24. – С. 6150-6153.
25. Synthesis of 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.0]butanes via directed bridgehead functionalization / R. E. McNamee, M. M. Haugland, J. Nugent [и др.] // *Chemical Science*. – 2021. – Т. 12. – № 21. – С. 7480-7485.

26. McNamee, R. E. Synthesis and Applications of Polysubstituted Bicyclo[1.1.0]butanes / R. E. McNamee, A. L. Thompson, E. A. Anderson // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – Т. 143. – № 50. – С. 21246-21251.
27. Zhang, Y.-X. X., Xuan; Fu, Zhi-Hong; Lin, Jin-Hong; Guo, Yu; Yao, Xu; Cao, Yu-Cai; Du, Ruo-Bing; Zheng, Xing; Xiao, Ji-Chang. Difluorocarbene-Based Cyanation of Aryl Iodides / Y.-X. X. Zhang Xuan; Fu, Zhi-Hong; Lin, Jin-Hong; Guo, Yu; Yao, Xu; Cao, Yu-Cai; Du, Ruo-Bing; Zheng, Xing; Xiao, Ji-Chang // *Synlett*. – 2020. – Т. 31. – № 07. – С. 713-717.
28. Deng, X.-Y. Pd-Catalyzed Transfer of Difluorocarbene / X.-Y. Deng, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *Organic Letters*. – 2016. – Т. 18. – № 17. – С. 4384-4387.
29. Pd-Catalyzed Transfer of Difluorocarbene for Three Component Cross-Coupling† / Z.-W. Xu, W. Zhang, J.-H. Lin [и др.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2020. – Т. 38. – № 12. – С. 1647-1650.
30. Cu-Promoted Oxidative Trifluoromethylation of Terminal Alkynes with Difluoromethylene Phosphobetaine / X. Deng, J. Lin, J. Zheng, J. Xiao // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2014. – Т. 32. – № 8. – С. 689-693.
31. DBU-Promoted Trifluoromethylation of Aryl Iodides with Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide / Y. Wei, L. Yu, J. Lin [и др.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2016. – Т. 34. – № 5. – С. 481-484.
32. Kilbourn, M. R. Fluorine-18 Radiopharmaceuticals / M. R. Kilbourn, X. Shao. – Текст : электронный // *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*. – 2009. – С. 361-388. – URL: <https://doi.org/10.1002/9781444312096.ch14>.
33. ¹⁸F-Trifluoromethanesulfinate Enables Direct C–H ¹⁸F-Trifluoromethylation of Native Aromatic Residues in Peptides / C. W. Kee, O. Tack, F. Guibbal [и др.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – Т. 142. – № 3. – С. 1180-1185.

34. Synthesis of Carbamoyl Fluorides Using a Difluorophosgene Surrogate Derived from Difluorocarbene and Pyridine N-Oxides / D. Cadwallader, T. R. Tiburcio, G. A. Cieszynski, C. M. Le // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Т. 87. – № 17. – С. 11457-11468.
35. Difluorocarbene-Derived Trifluoromethylthiolation and [18F]Trifluoromethylthiolation of Aliphatic Electrophiles / J. Zheng, L. Wang, J.-H. Lin [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Т. 54. – № 45. – С. 13236-13240.
36. An Unconventional Mechanistic Insight into SCF₃ Formation from Difluorocarbene: Preparation of 18F-Labeled α -SCF₃ Carbonyl Compounds / J. Zheng, R. Cheng, J.-H. Lin [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – Т. 56. – № 12. – С. 3196-3200.
37. Ph₃P⁺CF₂CO₂⁻ as an F⁻ and :CF₂ source for trifluoromethylthiolation of alkyl halides / Z. Liu, J. Long, X. Xiao [и др.] // *Chinese Chemical Letters*. – 2019. – Т. 30. – № 3. – С. 714-716.
38. Difluorocarbene-derived trifluoromethylselenolation of benzyl halides / X.-L. Chen, S.-H. Zhou, J.-H. Lin [и др.] // *Chemical Communications* – 2019. – Т. 55. – № 10. – С. 1410-1413.
39. Difluorocarbene-based trifluoromethylthiolation of terminal alkynes / G. He, Y.-H. Jiang, X. Xiao [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2020. – Т. 230. – С. 109437.
40. Difluorocarbene for Dehydroxytrifluoromethylthiolation of Alcohols / J.-J. Luo, M. Zhang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Т. 82. – № 20. – С. 11206-11211.
41. Yu, J. Reaction of Thiocarbonyl Fluoride Generated from Difluorocarbene with Amines / J. Yu, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – Т. 56. – № 52. – С. 16669-16673.

42. Difluorocarbene as a C–F source for the construction of fluorinated benzothiazoles / W.-J. Pan, J. Yu, W.-G. Cao [и др.] // *Organic Chemistry Frontiers* – 2024. – Т. 11. – № 1. – С. 120-126.
43. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-4-aminoquinolines via Heating-Promoted Multi-component Reaction of CF₃-Imidoyl Sulfoxonium Ylides and Amines with Difluorocarbene as a C1 Syntho[†] / G. Wei, C. Li, H. Wang [и др.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2023. – Т. 41. – № 23. – С. 3205-3210.
44. Pentacoordinate Phosphoranes as Versatile Reagents in Fluoroalkylation Reactions / Song Huanhuan, Li Weihao, Wang Xiaoying [и др.] // *CCS Chemistry*. – 2023. – Т. 6. – № 1. – С. 165-176.
45. Difluoromethylene Phosphobetaine as an Equivalent of Difluoromethyl Carbanion / V. V. Levin, A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov [и др.] // *Organic Letters*. – 2014. – Т. 16. – № 23. – С. 6256-6259.
46. Nucleophilic difluoromethylation of aromatic aldehydes using trimethyl(trifluoromethyl)silane (TMSCF₃) / S. Krishnamoorthy, S. Kar, J. Kothandaraman, G. K. S. Prakash // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2018. – Т. 208. – С. 10-14.
47. Nucleophilic fluoroalkylation of terminal vinyl triflones with SO₂CF₃ as a removable activating group / P. Tian, H. Xiao, L. Wang [и др.] // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – Т. 60. – № 15. – С. 1015-1018.
48. Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane / A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov, V. V. Levin [и др.] // *Organic Letters*. – 2016. – Т. 18. – № 14. – С. 3458-3461.
49. Difluoromethylation of Carboxylic Acids via the Addition of Difluorinated Phosphorus Ylide to Acyl Chlorides / A. L. Trifonov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *Organic Letters*. – 2017. – Т. 19. – № 19. – С. 5304-5307.

50. 2-Position-selective CH fluoromethylation of six-membered heteroaryl N-oxides with (fluoromethyl)triphenylphosphonium iodide / C.-C. Hu, W.-Q. Hu, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2021. – Т. 242. – С. 109695.
51. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds / Z. Deng, J.-H. Lin, J. Cai, J.-C. Xiao // *Organic Letters*. – 2016. – Т. 18. – № 13. – С. 3206-3209.
52. Nucleophilic 1,1-Difluoroethylation with Fluorinated Phosphonium Salt / Z. Deng, C. Liu, X.-L. Zeng [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Т. 81. – № 24. – С. 12084-12090.
53. Nucleophilic monofluoroalkylation with fluorinated phosphonium salt toward carbonyl and imine compounds / X.-L. Zeng, Z.-Y. Deng, C. Liu [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2017. – Т. 193. – С. 17-23.
54. Zhang, M. HCF₂Se/HCF₂S Installation by Tandem Substitutions from Alkyl Bromides / M. Zhang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Т. 86. – № 18. – С. 13153-13159.
55. Frustrated Lewis-Pair-Mediated Selective Single Fluoride Substitution in Trifluoromethyl Groups / D. Mandal, R. Gupta, A. K. Jaiswal, R. D. Young // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – Т. 142. – № 5. – С. 2572-2578.
56. FLP-Catalyzed Monoselective C–F Functionalization in Polyfluorocarbons at Geminal or Distal Sites / R. Gupta, D. Mandal, A. K. Jaiswal, R. D. Young // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 1915-1920.
57. Mandal, D. Selective Monodefluorination and Wittig Functionalization of gem-Difluoromethyl Groups to Generate Monofluoroalkenes / D. Mandal, R. Gupta, R. D. Young // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – Т. 140. – № 34. – С. 10682-10686.

58. Fluorine-18 Labeling of Difluoromethyl and Trifluoromethyl Groups via Monoselective C–F Bond Activation / S. Khanapur, K. Lye, D. Mandal [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – Т. 61. – № 49. – С. e202210917.
59. Visible-Light-Induced Hydrodifluoromethylation of Alkenes with a Bromodifluoromethylphosphonium Bromide / Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, K. Zhang, F.-L. Qing // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Т. 55. – № 4. – С. 1479-1483.
60. Visible-light-induced radical hydrodifluoromethylation of alkenes / J. Yu, J.-H. Lin, Y.-C. Cao, J.-C. Xiao // *Organic Chemistry Frontiers* – 2019. – Т. 6. – № 20. – С. 3580-3583.
61. Visible-Light-Induced Selective Photolysis of Phosphonium Iodide Salts for Monofluoromethylations / Q. Liu, Y. Lu, H. Sheng [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – Т. 60. – № 48. – С. 25477-25484.
62. Visible-light-induced direct hydrodifluoromethylation of alkenes with difluoromethyltriphenylphosphonium iodide salt / X. Ren, Q. Liu, Z. Wang, X. Chen // *Chinese Chemical Letters*. – 2023. – Т. 34. – № 1. – С. 107473.
63. Catalytic charge transfer complex enabled difluoromethylation of enamides with difluoromethyltriphenylphosphonium bromide / P. Li, Q. Liu, D.-Q. Sun, X.-Y. Chen // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2022. – Т. 20. – № 38. – С. 7599-7603.
64. Photoredox-Catalyzed Bromodifluoromethylation of Alkenes with (Difluoromethyl)triphenylphosphonium Bromide / Q.-Y. Lin, Y. Ran, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *Organic Letters*. – 2016. – Т. 18. – № 10. – С. 2419-2422.
65. Visible Light Induced Oxydifluoromethylation of Styrenes with Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide / Y. Ran, Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Т. 81. – № 16. – С. 7001-7007.

66. Synthesis of CHF₂-Containing Heterocycles through Oxy-difluoromethylation Using Low-Cost 3D Printed PhotoFlow Reactors / J. Zhang, E. Selmi-Higashi, S. Zhang [и др.] // *Organic Letters*. – 2024. – Т. 26. – № 14. – С. 2877-2882.
67. Zhang, M. Photocatalyzed Cyanodifluoromethylation of Alkenes / M. Zhang, J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – Т. 58. – № 18. – С. 6079-6083.
68. Visible-Light-Induced Radical Difluoromethylation/Cyclization of Unactivated Alkenes: Access to CF₂H-Substituted Quinazolinones / X. Chen, B. Liu, C. Pei [и др.] // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23. – № 20. – С. 7787-7791.
69. Visible-Light-Mediated Tandem Difluoromethylation/Cyclization of Alkenyl Aldehydes toward CF₂H-Substituted Chroman-4-one Derivatives / L.-L. Mao, A.-X. Zhou, X.-H. Zhu [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Т. 87. – № 18. – С. 12414-12423.
70. Transition metal-free photocatalytic radical annulation of 2-cyanoaryl acrylamides with difluoromethyl radicals to assemble 4-amino-quinolinone derivatives / Q. Wu, N. Zhang, X. Gong [и др.] // *Green Chemistry* – 2023. – Т. 25. – № 16. – С. 6188-6193.
71. Visible-Light-Promoted Difluoromethylation/Cyclization of 1-Acryloyl-2-cyanoindole for Construction of Difluoromethylated Pyrrolo[1,2-a]indole-diones / H. Qu, J. Yuan, Z. Feng [и др.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2024. – Т. 366. – № 5. – С. 1158-1164.
72. Visible-Light-Promoted bis(Difluoromethylation)/Cyclization of 2-Vinyloxy Arylalkynes to Prepare Benzofuran Derivatives / H. Wang, Y. Huang, Q. Wu [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Т. 87. – № 19. – С. 13288-13299.
73. Photoredox-Catalyzed Three-Component Difluoroalkylation of Quinoxalin-2(1H)-ones with Unactivated Vinylarenes and [Ph₃PCF₂H]⁺Br⁻ / Y. Xu, H. Qu, J. Yuan [и др.] // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Т. 12. – № 11. – С. e202300405.

74. Wang, W. Direct C(sp²)-H fluoroalkylation of quinoxalin-2(1H)-ones with (fluoroalkyl)triphenylphosphonium salts and alkenes / W. Wang, T. Zhu, J. Wu // *Organic Chemistry Frontiers* – 2023. – Т. 10. – № 21. – С. 5375-5382.
75. Hu, W.-Q. Visible light induced hydrodifluoromethylation of alkenes derived from oxindoles with (difluoromethyl)triphenylphosphonium bromide / W.-Q. Hu, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2018. – Т. 208. – С. 73-79.
76. Kim, Y. J. Visible light photoredox-catalyzed difluoromethylation and ring expansion of 1-(1-arylvinyl)cyclobutanols / Y. J. Kim, D. Y. Kim // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2018. – Т. 211. – С. 119-123.
77. Visible-light-promoted divergent functionalizations of methylenecyclopropanes / B. Zhu, Z. Wang, H. Xi [и др.] // *Organic Chemistry Frontiers* – 2021. – Т. 8. – № 22. – С. 6300-6308.
78. Regioselective and Stereoselective Difluoromethylation of Enamides with Difluoromethyltriphenylphosphonium Bromide via Photoredox Catalysis / T.-H. Zhu, Z.-Y. Zhang, J.-Y. Tao [и др.] // *Organic Letters*. – 2019. – Т. 21. – № 15. – С. 6155-6159.
79. Visible-Light-Promoted Synthesis of α -CF₂H-Substituted Ketones by Radical Difluoromethylation of Enol Acetates / Z. Feng, B. Zhu, B. Dong [и др.] // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 508-513.
80. Rubinski, M. A. Direct access to 2-difluoromethyl indoles via photoredox catalysis / M. A. Rubinski, S. E. Lopez, W. R. Dolbier // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2019. – Т. 224. – С. 80-88.
81. Trifluoromethylation/Difluoromethylation-Initiated Radical Cyclization of *o*-Alkenyl Aromatic Isocyanides for Direct Construction of 4-Cyano-2-Trifluoromethyl/Difluoromethyl-Containing Quinolines / S. Mao, H. Wang, L. Liu [и др.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – Т. 362. – № 11. – С. 2274-2279.

82. Radical Difluoromethylation of Thiols with Difluoromethylphosphonium Triflate under Photoredox Catalysis / Y. Ran, Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Т. 82. – № 14. – С. 7373-7378.
83. Heine, N. B. Radical Difluoromethylation of Thiols with (Difluoromethyl)triphenylphosphonium Bromide / N. B. Heine, A. Studer // *Organic Letters*. – 2017. – Т. 19. – № 15. – С. 4150-4153.
84. Visible-Light Photocatalytic Synthesis of Difluoromethylated Selenides from Selenosulfonates through a Radical Process / Y. Fang, C. Liu, J. Tang [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Т. 88. – № 17. – С. 12658-12667.
85. Photoredox Catalysis-Enabled C–H Difluoromethylation of Heteroarenes with Pentacoordinate Phosphorane as the Reagent / H. Song, J. Li, Y. Zhang [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Т. 88. – № 16. – С. 12013-12023.
86. Reactions of gem-Difluorinated Phosphonium Salts Induced by Light / L. I. Panferova, A. V. Tsymbal, V. V. Levin [и др.] // *Organic Letters*. – 2016. – Т. 18. – № 5. – С. 996-999.
87. Light-mediated copper-catalyzed phosphorus/halogen exchange in 1,1-difluoroalkylphosphonium salts / L. I. Panferova, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *Chemical Communications* – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1314-1317.
88. Reductive silylation of gem-difluorinated phosphonium salts / A. V. Tsymbal, V. V. Levin, M. I. Struchkova [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2018. – Т. 205. – С. 58-61.
89. Photoredox catalyzed difluoro(phenylthio)methylation of 2,3-allenoic acids with {difluoro(phenylthio)methyl}triphenylphosphonium triflate / Y.-Y. Zhu, S. Liu, Y. Huang [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2022. – Т. 257-258. – С. 109969.

90. Baumann, M. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I. R. Baxendale // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Т. 9. – С. 2265-2319.
91. Kishbaugh, L. S. T. Pyridines and Imidazopyridines with Medicinal Significance / L. S. T. Kishbaugh // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2016. – Т. 16. – № 28. – С. 3274-3302.
92. Design and optimization of highly-selective, broad spectrum fungal CYP51 inhibitors / C. M. Yates, E. P. Garvey, S. R. Shaver [и др.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Т. 27. – № 15. – С. 3243-3248.
93. Selective C–F Functionalization of Unactivated Trifluoromethylarenes / D. B. Vogt, C. P. Seath, H. Wang, N. T. Jui // *Journal of the American Chemical Society*. – 2019. – Т. 141. – № 33. – С. 13203-13211.
94. Organophotoredox Hydrodefluorination of Trifluoromethylarenes with Translational Applicability to Drug Discovery / J. B. I. Sap, N. J. W. Straathof, T. Knauber [и др.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – Т. 142. – № 20. – С. 9181-9187.
95. Deprotonative Functionalization of the Difluoromethyl Group / L. Santos, A. Panossian, M. Donnard [и др.] // *Organic Letters*. – 2020. – Т. 22. – № 21. – С. 8741-8745.
96. Geri, J. B. The Difluoromethyl Group as a Masked Nucleophile: A Lewis Acid/Base Approach / J. B. Geri, M. M. Wade Wolfe, N. K. Szymczak // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – Т. 140. – № 30. – С. 9404-9408.
97. Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential / M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – Т. 138. – № 39. – С. 12692-12714.

98. Direct Synthesis of Fluorinated Heteroarylether Bioisosteres / Q. Zhou, A. Ruffoni, R. Gianatassio [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Т. 52. – № 14. – С. 3949-3952.
99. Gao, B. Selective Incorporation of Difluoromethylene Moieties into Arenes Assisted by Transition Metals / B. Gao, C. Ni, J. Hu // *CHIMIA*. – 2014. – Т. 68. – № 6. – С. 414.
100. Base-Catalyzed H/D Exchange Reaction of Difluoromethylarenes / L. Huang, W. Liu, L.-L. Zhao [и др.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Т. 86. – № 5. – С. 3981-3988.
101. Selective Late-Stage Hydrodefluorination of Trifluoromethylarenes: A Facile Access to Difluoromethylarenes / S. B. Munoz, C. Ni, Z. Zhang [и др.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Т. 2017. – № 16. – С. 2322-2326.
102. Fluoro-artemisinins: When a gem-difluoroethylene replaces a carbonyl group / G. Magueur, B. Crousse, M. Ourévitch [и др.] // *Current Frontiers of Fluoroorganic Chemistry and Recent Advances in Fluorous Chemistry*. – 2006. – Т. 127. – № 4. – С. 637-642.
103. Reversal of the Apparent Regiospecificity of NAD(P)H-Dependent Hydride Transfer: The Properties of the Difluoromethylene Group, A Carbonyl Mimic / C. Leriche, X. He, C. T. Chang, H. Liu // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – Т. 125. – № 21. – С. 6348-6349.
104. Zhang, X. Recent advances in the synthesis and CF functionalization of gem-difluoroalkenes / X. Zhang, S. Cao // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – Т. 58. – № 5. – С. 375-392.
105. Catalytic Route to the Synthesis of Optically Active β,β -Difluoroglutamic Acid and β,β -Difluoroproline Derivatives / A. Suzuki, M. Mae, H. Amii, K. Uneyama // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – Т. 69. – № 15. – С. 5132-5134.

106. Guo, Y. A Novel Route to Dipeptides via Noncondensation of Amino Acids: 2-Aminoperfluoropropene as a Synthon for Trifluoroalanine Dipeptides / Y. Guo, K. Fujiwara, K. Uneyama // *Organic Letters*. – 2006. – T. 8. – № 5. – C. 827-829.
107. Riss, P. J. A simple, rapid procedure for nucleophilic radiosynthesis of aliphatic [18F]trifluoromethyl groups / P. J. Riss, F. I. Aigbirhio // *Chemical Communications* – 2011. – T. 47. – № 43. – C. 11873-11875.
108. Fuqua, S. A. A One-Step Synthesis of 1,1-Difluoro Olefins from Aldehydes / S. A. Fuqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1965. – T. 30. – № 4. – C. 1027-1029.
109. Nucleophilic Bromo- and Iododifluoromethylation of Aldehydes / M. D. Kosobokov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16. – № 14. – C. 3784-3787.
110. Iakovenko, R. O. Synthesis of halodifluoromethyl-substituted phosphines / R. O. Iakovenko, A. D. Dilman // *Mendeleev Communications*. – 2018. – T. 28. – № 4. – C. 396-397.
111. Single C–F Transformations of o-Hydrosilyl Benzotrifluorides with Trityl Compounds as All-in-One Reagents / R. Idogawa, Y. Kim, K. Shimomori [и др.] // *Organic Letters*. – 2020. – T. 22. – № 23. – C. 9292-9297.
112. Haas, A. Synthese seitenkettenfluorierter aromatischer Verbindungen und deren chemische Reaktivität / A. Haas, M. Spitzer, M. Lieb // *Chemische Berichte*. – 1988. – T. 121. – № 7. – C. 1329-1340.
113. DNA Damage by Fascicularin / S. Dutta, H. Abe, S. Aoyagi [и др.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – T. 127. – № 43. – C. 15004-15005.
114. Psammaplins from the Sponge *Pseudoceratina purpurea*: Inhibition of Both Histone Deacetylase and DNA Methyltransferase / I. C. Piña, J. T. Gautschi, G.-Y.-

S. Wang [и др.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2003. – Т. 68. – № 10. – С. 3866-3873.

115. Synthese und Kristallstruktur des Bromdifluormethyl-triphenylphosphoniumbromids, [(C₆H₅)₃PCF₂Br]⁺ Br⁻ / Synthesis and Crystal Structure of Bromodifluoromethyl-triphenylphosphonium Bromide, [(C₆H₅)₃PCF₂Br]⁺ Br⁻ / C. Bender, D. Wulff-Molder, H. Vogt [и др.]. // Zeitschrift für Naturforschung B – 2000. – Т. 55. – № 2. – С. 167-170.

116. Wienk, M. M. High-Spin Cation Radicals of Methylene phosphoranes / M. M. Wienk, R. A. J. Janssen // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – Т. 119. – № 23. – С. 5398-5403.

117. Fluoroalkyl sulfides as photoredox-active coupling reagents for alkene difunctionalization / M. D. Kosobokov, M. O. Zubkov, V. V. Levin [и др.] // Chemical Communications – 2020. – Т. 56. – № 66. – С. 9453-9456.

118. Pd-Catalyzed Direct C–H Alkenylation and Allylation of Azine N-Oxides / F. Roudesly, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli // Organic Letters. – 2018. – Т. 20. – № 8. – С. 2346-2350.

119. Strategic Approach on N-Oxides in Gold Catalysis – A Case Study / J. Schießl, P. M. Stein, J. Stirn [и др.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2019. – Т. 361. – № 4. – С. 725-738.

120. Expedient Synthesis of α-(2-Azaheteroaryl) Acetates via the Addition of Silyl Ketene Acetals to Azine-N-oxides / A. T. Londregan, K. Burford, E. L. Conn, K. D. Hesp // Organic Letters. – 2014. – Т. 16. – № 12. – С. 3336-3339.

121. Visible-Light-Mediated C–H Alkylation of Pyridine Derivatives / F. Rammal, D. Gao, S. Boujnah [и др.] // Organic Letters. – 2020. – Т. 22. – № 19. – С. 7671-7675.

122. Murray, J. I. Amines vs. N-Oxides as Organocatalysts for Acylation, Sulfonylation and Silylation of Alcohols: 1-Methylimidazole N-Oxide as an Efficient Catalyst for

Silylation of Tertiary Alcohols / J. I. Murray, A. C. Spivey // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2015. – T. 357. – № 18. – C. 3825-3830.

123. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and Fluoroalkylation Reactions / M. D. Kosobokov, A. D. Dilman, V. V. Levin, M. I. Struchkova // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77. – № 13. – C. 5850-5855.

124. A New Method for Aromatic Difluoromethylation: Copper-Catalyzed Cross-Coupling and Decarboxylation Sequence from Aryl Iodides / K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13. – № 20. – C. 5560-5563.

125. Sakamoto, R. The Direct C–H Difluoromethylation of Heteroarenes Based on the Photolysis of Hypervalent Iodine(III) Reagents That Contain Difluoroacetoxy Ligands / R. Sakamoto, H. Kashiwagi, K. Maruoka // *Organic Letters*. – 2017. – T. 19. – № 19. – C. 5126-5129.

126. Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with (Difluoromethyl)zinc Reagent / K. Aikawa, H. Serizawa, K. Ishii, K. Mikami // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18. – № 15. – C. 3690-3693.

127. Practical and innate carbon–hydrogen functionalization of heterocycles / Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara [и др.] // *Nature*. – 2012. – T. 492. – № 7427. – C. 95-99.

128. Copper-Mediated Difluoromethylation of (Hetero)aryl Iodides and β -Styryl Halides with Tributyl(difluoromethyl)stannane / G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51. – № 48. – C. 12090-12094.

129. Accessing Difluoromethylated and Trifluoromethylated cis-Cycloalkanes and Saturated Heterocycles: Preferential Hydrogen Addition to the Substitution Sites for Dearomatization / X. Zhang, L. Ling, M. Luo, X. Zeng // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – T. 58. – № 47. – C. 16785-16789.

130. Mishra, A. K. Brønsted Acid Catalyzed Functionalization of Aromatic Alcohols through Nucleophilic Substitution of Hydroxyl Group / A. K. Mishra, S. Biswas // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Т. 81. – № 6. – С. 2355-2363.
131. C–H Borylation of Diphenylamines through Adamantane-1-carbonyl Auxiliary by BBr₃ / G. Wu, X. Fu, Y. Wang [и др.] // *Organic Letters*. – 2020. – Т. 22. – № 17. – С. 7003-7007.
132. Generation of Oxyphosphonium Ions by Photoredox/Cobaloxime Catalysis for Scalable Amide and Peptide Synthesis in Batch and Continuous-Flow / J. Su, J.-N. Mo, X. Chen [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – Т. 61. – № 5. – С. e202112668.
133. Tandem Photoredox Catalysis: Enabling Carbonylative Amidation of Aryl and Alkylhalides / J. A. Forni, N. Micic, T. U. Connell [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – Т. 59. – № 42. – С. 18646-18654.
134. Environmentally sustainable production and application of acyl phosphates / S. Guo, S. Li, W. Yan [и др.] // *Green Chemistry* – 2020. – Т. 22. – № 21. – С. 7343-7347.
135. Ru-Catalyzed selective C–H oxidative olefination with N-heteroarenes directed by pivaloyl amide / L. Zhang, C. Chen, J. Han [и др.] // *Organic Chemistry Frontiers* – 2016. – Т. 3. – № 10. – С. 1271-1275.
136. Transition-Metal-Free Synthesis of 1,2-Disubstituted Indoles / G. A. Chesnokov, A. A. Ageshina, M. A. Topchiy [и др.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Т. 2019. – № 30. – С. 4844-4854.
137. A General and Efficient CuBr₂-Catalyzed N-Arylation of Secondary Acyclic Amides / M. Wang, H. Yu, X. You [и др.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2012. – Т. 30. – № 10. – С. 2356-2362.

138. Shellaiah, M. Synthesis of novel triarylamine-based dendrimers with N₄,N₆-dibutyl-1,3,5-triazine-4,6-diamine probe for electron/energy transfers in H-bonded donor–acceptor–donor triads and as efficient Cu²⁺ sensors / M. Shellaiah, Y. C. Rajan, H.-C. Lin // *Journal of Materials Chemistry* – 2012. – Т. 22. – № 18. – С. 8976-8987.
139. Direct gem-Difluoroalkenylation of X–H Bonds with Trifluoromethyl Ketone N-Triftosylhydrazones for Synthesis of Tetrasubstituted Heteroatomic gem-Difluoroalkenes / X. Zhang, L. Li, G. Zaroni [и др.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2022. – Т. 28. – № 22. – С. e202200280.
140. Regio- and Enantioselective (3+3) Cycloaddition of Nitrones with 2-Indolylmethanols Enabled by Cooperative Organocatalysis / T.-Z. Li, S.-J. Liu, Y.-W. Sun [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – Т. 60. – № 5. – С. 2355-2363.
141. Baldrige, A. K., Janusz; Tolbert, Laren M. Efficient Synthesis of New 4-Arylideneimidazolin-5-ones Related to the GFP Chromophore by 2+3 Cyclocondensation of Arylideneimines with Imidate Ylides / A. K. Baldrige Janusz; Tolbert, Laren M. // *Synthesis*. – 2010. – Т. 2010. – № 14. – С. 2424-2436.
142. Caddick, S. Synthesis of Functionalized Sulfonamides via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pentafluorophenyl Vinylsulfonate / S. Caddick, H. D. Bush // *Organic Letters*. – 2003. – Т. 5. – № 14. – С. 2489-2492.
143. Crystal and molecular structure studies of (Z)-N-methyl-C-4-substituted phenyl nitrones by XRD, DFT, FTIR and NMR methods / J. Lasri, N. E. Eltayeb, M. Haukka, Y. Alghamdi // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – Т. 1128. – С. 70-78.
144. Oxidation of secondary amines by molecular oxygen and cyclohexanone monooxygenase / S. Colonna, V. Pironti, G. Carrea [и др.] // *Biocatalysts in Synthetic Organic Chemistry*. – 2004. – Т. 60. – № 3. – С. 569-575.

145. Iron-Induced Regio- and Stereoselective Addition of Sulfenyl Chlorides to Alkynes by a Radical Pathway / M. Iwasaki, T. Fujii, K. Nakajima, Y. Nishihara // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Т. 53. – № 50. – С. 13880-13884.
146. Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Chlorothiolation of Terminal Alkynes with Sulfenyl Chlorides / M. Iwasaki, T. Fujii, A. Yamamoto [и др.] // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 58-62.
147. Visible-Light-Induced Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Couplings by Exogenous-Photosensitizer-Free Photocatalysis / I. Abdiaj, A. Fontana, M. V. Gomez [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – Т. 57. – № 28. – С. 8473-8477.
148. Visible light promoted iodofluoroalkylation of alkenes with iodo-3-oxaperfluoroalkanesulphonates / D. He, Y. Guo, Q.-Y. Chen [и др.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2019. – Тт. 222-223. – С. 1-7.
149. Synthesis of the 5-Fluoro-4-hydroxypentyl Side Chain Metabolites of Synthetic Cannabinoids 5F-APINACA and CUMYL-5F-PINACA / R. J. McKinnie, T. Darweesh, P.A. Zito [и др.] // *Synthesis*. – 2018. – Т. 50. – № 23. – С. 4683-4689.
150. Wang, X. Direct oxidative isoperfluoropropylation of terminal alkenes via hexafluoropropylene (HFP) and silver fluoride / X. Wang, Y. Wu // *Chemical Communications* – 2018. – Т. 54. – № 15. – С. 1877-1880.
151. Light-Mediated Dual Phosphine-/Copper-Catalyzed Atom Transfer Radical Addition Reaction / O. V. Fedorov, S. I. Scherbinina, V. V. Levin, A. D. Dilman // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Т. 84. – № 17. – С. 11068-11079.
152. Preparation of eight-membered cyclic ethers by Lewis acid promoted acetal-alkene cyclizations / T. A. Blumenkopf, M. Bratz, A. Castaneda [и др.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1990. – Т. 112. – № 11. – С. 4386-4399.

153. Enantioselective Hydroformylation of 1-Alkenes with Commercial Ph-BPE Ligand / Z. Yu, M. S. Eno, A. H. Annis, J. P. Morken // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17. – № 13. – C. 3264-3267.
154. Lipshutz, B. H. Deprotection of Homoallyl (hAllyl) Derivatives of Phenols, Alcohols, Acids, and Amines / B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74. – № 7. – C. 2854-2857.
155. Regioselective Metal-Free Aza-Heck Reactions of Terminal Alkenes Catalyzed by Phosphine Selenides / T. Zheng, J. R. Tabor, Z. L. Stein, F. E. Michael // *Organic Letters*. – 2018. – T. 20. – № 21. – C. 6975-6978.
156. Branch-Selective Hydroarylation: Iodoarene–Olefin Cross-Coupling / S. A. Green, J. L. M. Matos, A. Yagi, R. A. Shenvi // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – T. 138. – № 39. – C. 12779-12782.
157. Sušnik, P. Homoallylpinacolboronic Ester as Alkene Component in Cobalt-Catalyzed Alder Ene Reactions / P. Sušnik, G. Hilt // *Organometallics*. – 2014. – T. 33. – № 20. – C. 5907-5910.
158. Siu, J. C. Aminoxyl-Catalyzed Electrochemical Diazidation of Alkenes Mediated by a Metastable Charge-Transfer Complex / J. C. Siu, J. B. Parry, S. Lin // *Journal of the American Chemical Society*. – 2019. – T. 141. – № 7. – C. 2825-2831.
159. Unified Synthesis of 10-Oxygenated Lycopodium Alkaloids: Impact of C10-Stereochemistry on Reactivity / M. Saha, X. Li, N. D. Collett, R. G. Carter // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81. – № 14. – C. 5963-5980.
160. Ratsch, F. S., Hans-Günther. An Atom-Economic and Stereospecific Access to Trisubstituted Olefins through Enyne Cross Metathesis Followed by 1,4-Hydrogenation / F. S. Ratsch Hans-Günther // *Synlett*. – 2018. – T. 29. – № 06. – C. 785-792.

161. Kamei, T. Cu-Catalyzed Aerobic Oxidative C–H/C–O Cyclization of 2,2'-Binaphthols: Practical Synthesis of PXX Derivatives / T. Kamei, M. Uryu, T. Shimada // *Organic Letters*. – 2017. – T. 19. – № 10. – C. 2714-2717.