

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

*на правах рукописи*



**ЗЕМЦОВ АРТЁМ АНДРЕЕВИЧ**

**Фторированные карбанионы в реакциях сопряжённого  
присоединения и аллильного замещения**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
**к.х.н. Левин В.В.**

**Москва – 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ. Общая характеристика работы.....</b>	<b>4</b>
<b>ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Известные примеры реакций аллильного замещения и сопряжённого присоединения с участием фторалкильных нуклеофилов.....</b>	<b>7</b>
1. Реакции аллилирования и пропаргилирования .....	7
1.1 Реакции с участием стабилизированных R <sub>F</sub> -анионов .....	8
1.1.1 α-Фторированные карбанионы .....	8
1.1.2 α,α-Дифторированные карбанионы и их эквиваленты .....	18
1.1.3 Перфторированные нуклеофилы .....	21
1.2 Реакции комплексов переходных металлов .....	22
1.2.1 Стехиометрические комплексы кадмия и серебра.....	23
1.2.2 Стехиометрические комплексы меди (I).....	25
1.2.3 Катализ солями палладия (II) и иридия (II) .....	38
2. Реакции сопряжённого присоединения.....	43
2.1 α-Фторированные карбанионы.....	44
2.2 α,α-Дифторированные карбанионы и их эквиваленты .....	49
2.3 Перфторированные карбанионы .....	56
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>61</b>
1. Реакции с участием перфторалкилсиланов.....	61
1.1. Трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума.....	62
1.2. Перфторалкилирование 2-нитроциннаматов .....	66
1.3. Перфторалкилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана ...	70
2. Реакции кросс-сочетания с участием металлоорганических реагентов RCF <sub>2</sub> ZnX.....	77
2.1. Кросс-сочетание RCF <sub>2</sub> ZnX с аллил и пропаргилгалогенидами .....	77
2.2. Синтез Me <sub>3</sub> SiCF <sub>2</sub> ZnBr и его реакции с аллил и пропаргилгалогенидами .....	82
2.3. Реакция Me <sub>3</sub> SiCF <sub>2</sub> ZnBr с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума	86
3. Реакции эквивалентов дифторметилфосфорана .....	90
3.1. Дифторметилфосфабетаин как эквивалент дифторметильного карбаниона в реакции Михаэля.....	90
3.2. Система Me <sub>3</sub> SiCF <sub>2</sub> ZnBr/PPh <sub>3</sub> как эквивалент дифторметильного аниона в реакциях с нитроалкенами.....	95
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>99</b>
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.1. Трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума .....</b>	<b>99</b>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.2. Перфторалкилирование 2-нитроциннаматов.....	106
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.3. Перфторалкилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана .....	112
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 2.1. Кросс-сочетание $RCF_2ZnX$ с аллил и пропаргилгалогенидами .....	126
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 2.2. Синтез $Me_3SiCF_2ZnBr$ и его реакции с аллил и пропаргилгалогенидами.....	136
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 3.1. Дифторметиленфосфатаин как эквивалент дифторметильного карбаниона в реакции Михаэля .....	147
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 3.2. Система $Me_3SiCF_2Br/PPh_3$ как эквивалент дифторметильного аниона в реакциях с нитроалкенами .....	155
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	164
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	165
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	166

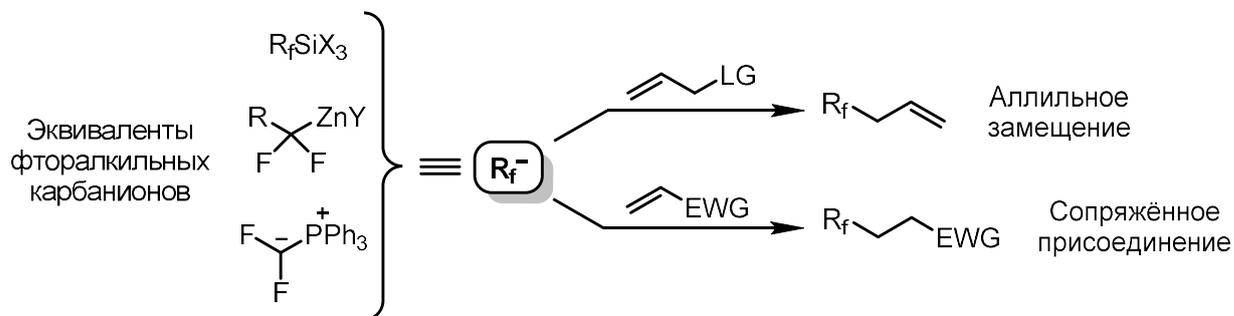
## ВВЕДЕНИЕ. Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы

Введение в молекулу одного или нескольких атомов фтора способно кардинально поменять физические свойства и биологическую активность любого органического вещества [1]. По этой причине методология синтеза фторорганических соединений представляет интерес для целого ряда прикладных областей науки: от агрохимии [2] и фармацевтики [3,4] до химии материалов [5]. Согласно статистике за 2008 год, треть наиболее популярных медицинских препаратов содержит в структуре как минимум один фторный заместитель [6]. В настоящее время потребность в подобных соединениях продолжает расти.

Наиболее простым методом синтеза фторорганических соединений является прямое фторирование, однако, этот подход в большинстве случаев предполагает использование токсичных и взрывоопасных реагентов [7,8]. В связи с этим огромное значение приобрели методы введения в молекулу фторированных заместителей посредством реакций замещения и присоединения. Несмотря на возможное удлинение синтетической последовательности, подобный подход менее чувствителен к функциональным группам и технологически безопасен [7].

### Диссертационная работа



В настоящей работе мы исследовали реакции нуклеофильного фторалкилирования кратных углерод-углеродных связей. Процессы подобного типа хорошо изучены лишь для фторалкильных анионов, стабилизированных акцепторными группами, а также трифторметильных комплексов меди (I). Расширение методологии на другие источники фторированных нуклеофилов откроет новые подходы к синтезу фторорганических структур с развитым углеродным каркасом.

### Цель работы

Первой целью настоящего исследования стало расширение круга потенциальных субстратов для реакций с известными эквивалентами фторалкильных карбанионов. В качестве фторсодержащих реагентов использовались перфторалкилсиланы ( $R_fSiX_3$ ) и  $\alpha,\alpha$ -

дифторфункционализованные цинкорганические реагенты ( $\text{RCF}_2\text{ZnY}$ ). В рамках этой цели решались следующие задачи:

- Исследование активности силанов  $\text{R}_f\text{SiX}_3$  при активации основаниями Льюиса в присутствии сильных акцепторов Михаэля;
- Поиск акцепторов Михаэля с высокой электрофильной активностью и хорошим потенциалом дальнейшей функционализации;
- Изучение возможности кросс-сочетания реагентов  $\text{RCF}_2\text{ZnY}$  с аллил и пропаргилгалогенидами, а также акцепторами Михаэля.

Второй целью работы стал поиск новых потенциальных эквивалентов фторированного карбаниона. Задачи, которые решались в рамках этой цели, включали:

- Синтез нового металлорганического реагента  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$  и изучение его активности в реакциях 1,3-замещения и 1,4-присоединения;
- Поиск новых методов генерации дифформетилфосфорана и изучение его активности в реакциях с акцепторами Михаэля.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Найдены новые реакции силанов  $\text{R}_f\text{SiX}_3$  с акцепторными олефинами. На основании этих процессов разработан высокоэффективный метод синтеза  $\beta$ - $\text{CF}_3$ -функционализованных сложных эфиров в одну технологическую стадию. Созданы подходы к синтезу неопределённых  $\alpha$ -пентафторбензил-замещённых нитрилов, сложных эфиров и кетонов, а также  $\beta$ -перфторалкилзамещённых производных нитроуксусного эфира в две технологические стадии из простых исходных. Таким образом, ранее проблематичный и малоизученный процесс присоединения перфторированных нуклеофилов по Михаэлю превращён в полноценный инструмент органического синтеза.

Исследована реакция кросс-сочетания цинкорганических соединений  $\text{RCF}_2\text{ZnY}$  с аллил и пропаргилгалогенидами. Созданный на основе этого процесса синтетический метод позволяет осуществлять сборку структур с  $\text{CF}_2$ -звеном из трёх независимых компонент в одну технологическую стадию.

Разработан метод синтеза нового металлорганического реагента  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$  и изучено его взаимодействие с аллил и пропаргилгалогенидами, а также активированными олефинами. Реакция  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$  с акцепторами Михаэля при катализе солями меди является первым примером участия фторорганических купратов в процессах 1,4-присоединения.

Изучены реакции источников дифформетилфосфорана с активированными олефинами. Созданные на основе этого процессы позволяют в одну стадию проводить дифформетилирование неопределённых карбонильных соединений, что не имеет аналогов в

литературе. Разработан новый метод генерации дифторметиленфосфорана в равновесных условиях, благодаря чему осуществлён первый успешный пример дифторметилирования нитроалкенов.

### **Публикации**

По результатам работы опубликовано 9 статей в ведущих зарубежных и отечественных журналах и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационной работы представлены на III Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009), XII Молодежной конференции по органической химии (Суздаль, 2009), XIII Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), IV Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010), Molecular Complexity in Modern Chemistry (МСМС-2014) (Москва, 2014), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015), XVIII Молодежной школе-конференции по органической химии (Москва, 2015).

### **Структура и объём работы**

Материал диссертации изложен на 182 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему “Известные примеры реакций аллильного замещения и сопряжённого присоединения с участием фторалкильных нуклеофилов”, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 206 наименований.

Содержание основной работы представлено в трёх главах, разделённых на восемь пунктов:

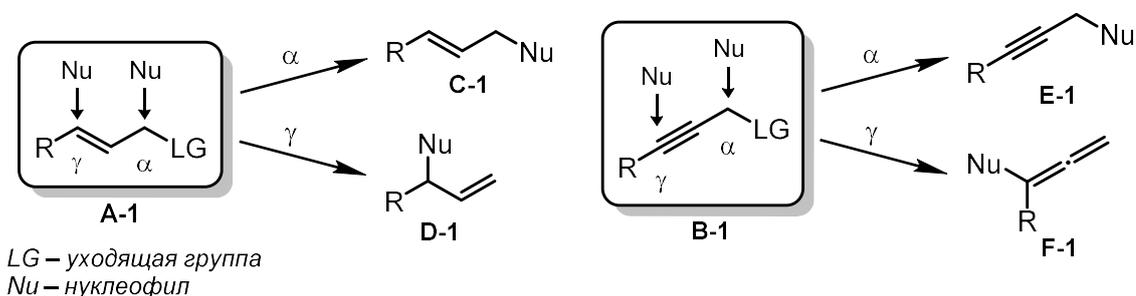
- В пунктах **1.1**, **1.2**, **1.3** рассмотрены реакции перфторалкилсиланов  $R_fSiX_3$  с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума, 2-нитроциннаматами и ацилированными аддуктами реакции Бейлиса-Хилмана соответственно.
- В пункте **2.1** освещён процесс медь-катализируемого кросс-сочетания цинковых реагентов  $RCF_2ZnY$  с аллильными и пропаргильными электрофилами.
- В пункте **2.2** представлен метод синтеза нового цинкового реагента  $Me_3SiCF_2ZnBr$ , продемонстрированы его реакции с аллильными и пропаргильными электрофилами при катализе медью.
- В пунктах **3.1**, **3.2** рассмотрено взаимодействие источников дифторметиленфосфорана с арилиденовыми и алкилиденовыми производными кислоты Мельдрума, арилиденмалонатами и нитроалкенами. Представлен новый способ генерации дифторметиленфосфорана из  $Me_3SiCF_2Br$  в равновесных условиях.

# ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Известные примеры реакций аллильного замещения и сопряжённого присоединения с участием фторалкильных нуклеофилов

## 1. Реакции аллилирования и пропаргилирования

Реакции фторалкильных анионов и их эквивалентов с аллильными и пропаргильными электрофилами имеют две ключевых особенности. Первая определяется наличием в молекуле субстрата двух потенциальных реакционных центров, по которым возможна атака нуклеофила (Рисунок 1). Реакция по  $\alpha$ -положению к уходящей группе в субстратах **A-1** и **B-1** идентична обычному  $S_N^1$  или  $S_N^2$ -нуклеофильному замещению и приводит к продуктам **C-1** и **E-1**. В то же время, атака по  $\gamma$ -положению протекает с 1,3-перегруппировкой и образованием алкенов **D-1** и алленов **F-1**. Ключевой задачей процесса является управление региоселективностью  $\alpha$ - и  $\gamma$ -замещения, а также стереоселективностью образования новых кратных связей. Решение этой задачи зависит от множества сопутствующих факторов: как от стереоэлектронных эффектов в молекуле субстрата, так и от типа активной частицы.

Рисунок 1



Вторая особенность связана уже с изменчивой природой и огромным разнообразием самих фторалкильных анионов и их синтетических эквивалентов. Атом фтора, непосредственно связанный с анионным центром, оказывает на него существенное влияние за счёт высокой электроотрицательности и электростатического отталкивания электронных пар [9]. В связи с этим стабильность и реакционная способность фторалкильных анионов может кардинально отличаться от их нефторированных аналогов. Это оказывает заметное влияние также и на региоселективность процесса замещения [1]. По этой причине, для удобства систематизации, первая часть обзора разделена на главы соответственно структурным типам фторных реагентов и методам их генерации. Глобально все реагенты могут быть отнесены к двум группам: стабилизированные акцепторными заместителями  $R_f$ -анионы, в которых один или несколько атомов фтора связаны с реакционным центром, и фторалкильные комплексы переходных металлов.

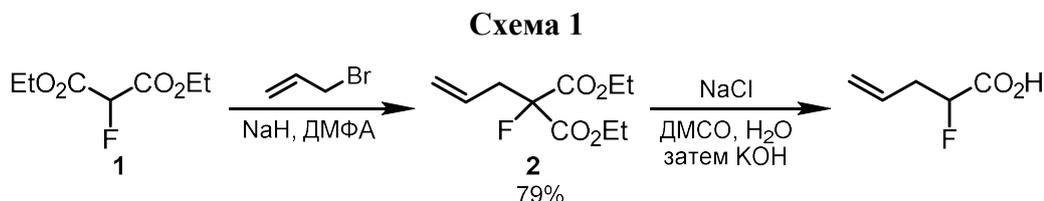
## 1.1 Реакции с участием стабилизированных R<sub>F</sub>-анионов

Как уже упоминалось выше, атом фтора непосредственным образом влияет на расположенный поблизости заряженный центр. Высокая электроотрицательность способствует стабилизации аниона и снижает активность депротонированных фторалкильных производных в реакциях с электрофилами. В то же время, малый атомный радиус приводит к существенному отталкиванию электронных пар фтора и электронной плотности аниона, что кардинально снижает устойчивость частицы при увеличении числа фторных атомов. Так, например, частицы типа CF<sub>3</sub>M (где M – металл I или II группы) вообще не могут быть получены в стабильном виде и разлагаются с образованием дифторкарбена даже при очень низких температурах [10,11]. C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>Li элиминирует LiF с образованием соответствующего тетрафтордегидробензола при температуре выше 0°C. Низкой стабильностью обладают также α,α-дифторалкильные производные, в которых отсутствует делокализация заряда. Все эти ограничения имеют определяющее значение для методологии аллилирования и пропаргилирования. По этой причине разделение пунктов в данной главе проведено согласно классам фторных реагентов, которые определяются, в первую очередь, числом атомов фтора, во вторую, структурой самой реагирующей частицы.

### 1.1.1 α-Фторированные карбанионы

#### *Производные малонового эфира*

Этил-α-фтормалонат **1** (Схема 1) более устойчив к действию алкилирующих агентов, чем обычные нефторированные малоновые эфиры. Так, аллилирование малоната **1** в присутствии этилата натрия протекает с низким выходом и сопровождается большим числом побочных процессов. Тем не менее, при использовании более жёсткого основания, такого как гидрид натрия в ДМФА, взаимодействие **1** с аллилбромидом удалось осуществить с выходом 79% [12,13]. Продукт взаимодействия **2** далее может быть легко трансформирован до соответствующей карбоновой кислоты.

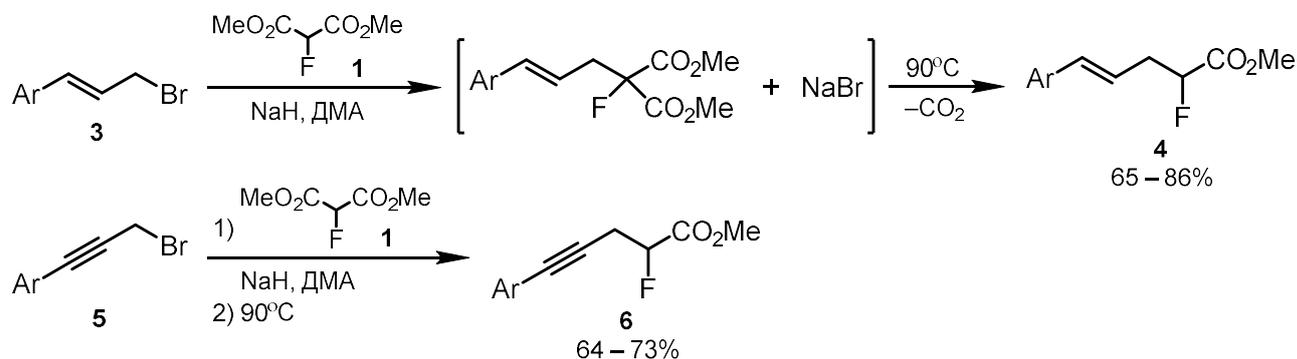


Подобный вариант замещения/декарбоксиирования в тандемном виде был продемонстрирован в работе Вана и Чжоу [14]. На первой стадии в качестве побочного продукта в стехиометрическом количестве образуется бромид натрия, который выступает реагентом в последующем декарбоксиировании (Схема 2). Таким образом, аллил и



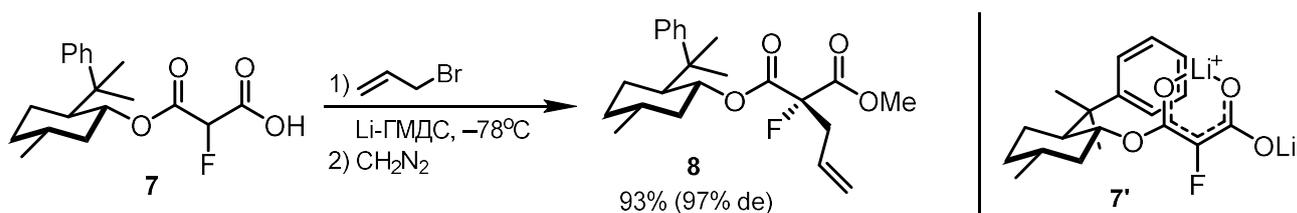
пропаргилбромиды **3** и **5** могут быть трансформированы в сложные эфиры **4** и **6** в нейтральных условиях с выходами от средних до высоких.

### Схема 2



Асимметрический вариант этого превращения был впервые продемонстрирован на примере моноэфира **7** (Схема 3), содержащего фенилметильную вспомогательную группу. Аналоги соединения **7** с двумя сложноэфирными группами плохо вступают в данное превращение вследствие низкой активности енолят-аниона. В то же время, полуэфир **7** при обработке избытком гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране образует более нуклеофильный дианион **7'**, который легко взаимодействует с аллилбромидом. Наилучшая диастереоселективность была получена именно в условиях литирования, что авторы связывают с особой стабильностью одной из конформаций литиевого енолята **7'**. Последующая обработка продукта аллилирования диазометаном позволяет получить олефин **8** с выходом 93% и диастереомерным избытком 94% [15].

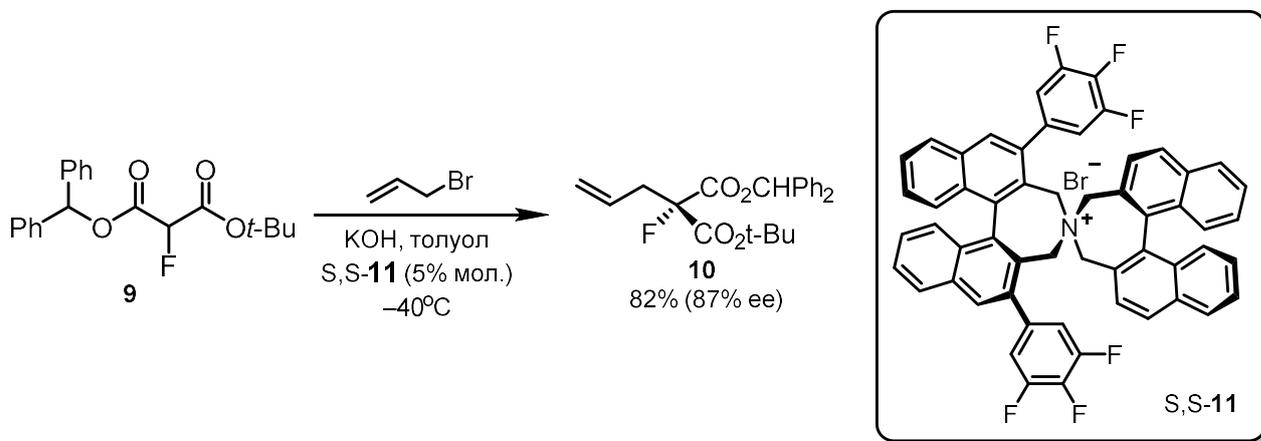
### Схема 3



В одном из более современных исследований на данную тему был представлен каталитический вариант асимметрического аллилирования фтормалонатов. В условиях межфазного асимметрического катализа при взаимодействии дифенилметил-*трет*-бутилмалоната **9** (Схема 4) с аллилбромидом был получен малонат **10** с выходом 82% и энантиомерным избытком 87% [16]. В качестве хирального межфазного переносчика использовалась четвертичная аммонийная соль **11** (катализатор Маруока). Авторы

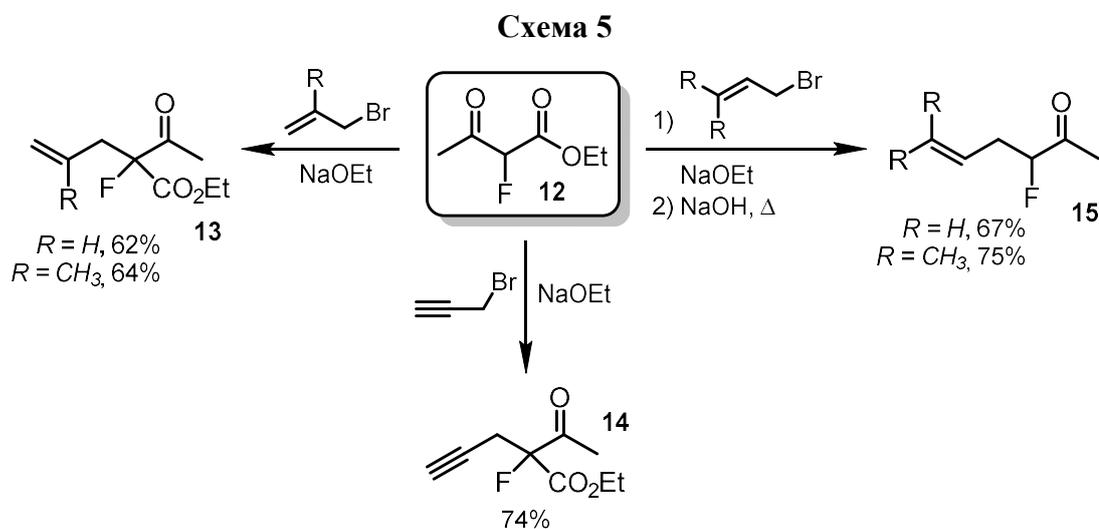
показали, что использование сухого KOH вместо 50% водного раствора не влияет на выход процесса, однако, существенно снижает время реакции.

Схема 4



### Производные кетоэфиров

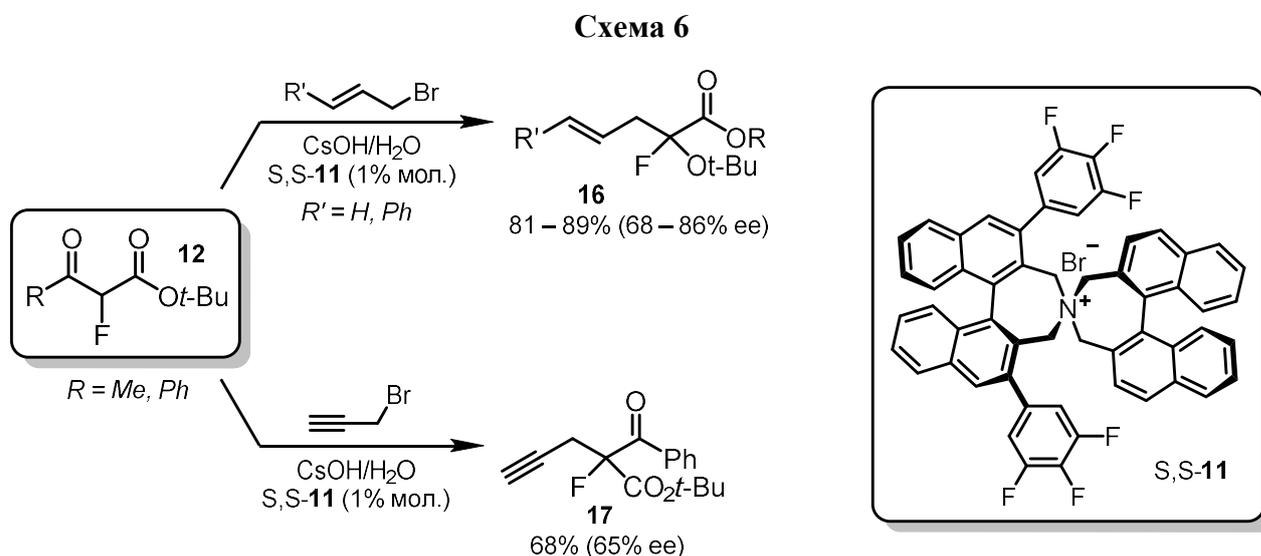
Ацетоуксусный эфир **12** вступает в реакции с первичными аллил и пропаргилбромидами с образованием продуктов **13-15** в присутствии этилата натрия (Схема 5).



Скорость реакции существенно зависит от стерической доступности электрофильного центра. Увеличение скорости с помощью повышения температуры невозможно из-за деацетилирования соединения **12**. Увеличение нуклеофильной активности реагента **12** путём двойного депротонирования также невозможно ввиду нестабильности соответствующего дианиона. В то же время, при отсутствии стерических затруднений продукты  $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения **13-15** образуются с хорошими выходами [17].

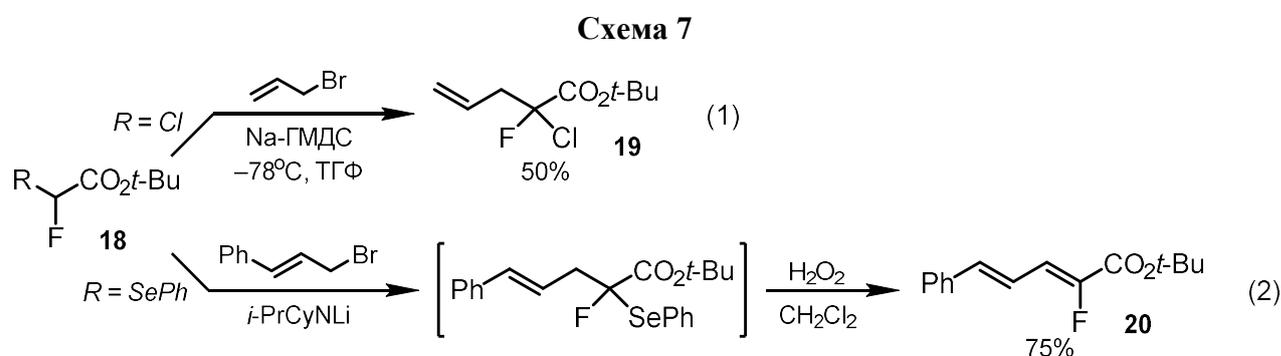
Существует вариант асимметрической реакции кетоэфиров типа **12** с первичными аллил и пропаргилбромидами в присутствии межфазного катализатора Маруока **11** (Схема

б). Производные бензоилуксусного эфира образуют продукты **16** с высокими выходами и энантиоселективностью; несколько худшие результаты получены для производных ацетоуксусного эфира. Заметное ухудшение выхода и энантиоселективности было отмечено в реакции пропаргилирования (алкин **17**) [18].



### Производные сложных эфиров и амидов

Первый пример аллилирования  $\alpha$ -фторзамещённых сложных эфиров описан в работе Ангеловы по изучению взаимодействия различных дигалоацетатов с C-электрофилами. Хлорфторацетат **18** (Схема 7, уравнение 1) взаимодействует с аллилбромидом после депротонирования гексаметилдисилазидом натрия при низкой температуре. Выход продукта **19** при этом составляет 50%, что существенно ниже выхода для аналогичных дихлорного и дибромного производных [19]. Подобный факт авторы объясняют дестабилизирующим влиянием свободных электронных пар атома фтора на стабильность енолят-аниона [17].

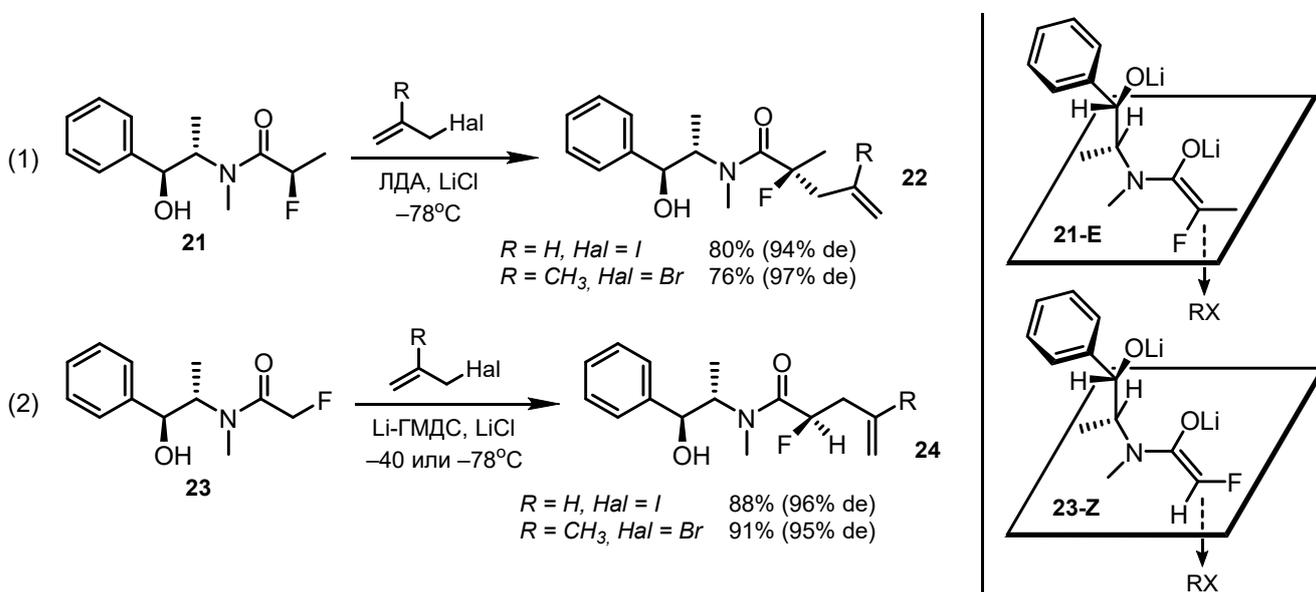


В более поздней работе Фучигами реакция селанилфторацетата **18** (Схема 7, уравнение 2) с циннамилбромидом при депротонировании *i*-PrCyNLi успешно

использовалась как альтернатива прямому электрофильному фторированию. Полученный геминальный фторселенид был окислен до диена **20** с выходом 75% на две стадии [20].

Аллилирование пропионамида псевдоэфедрина **21** (Схема 8, уравнение 1) в присутствии диизопропиламида лития и избытка LiCl приводит к образованию олефинов **22** с высокими выходами и превосходной диастереоселективностью. Менее замещённый ацетамид **23** (Схема 8, уравнение 2) при обработке гексаметилдисилазидом лития и последующей реакции с аллил или пренилгалогенидами также с исключительной селективностью образует олефины **24**. Авторы отмечают, что результат в обоих случаях может свидетельствовать об образовании на стадии литирования устойчивых форм енолятов **21-E** и **23-Z** [21,22].

Схема 8

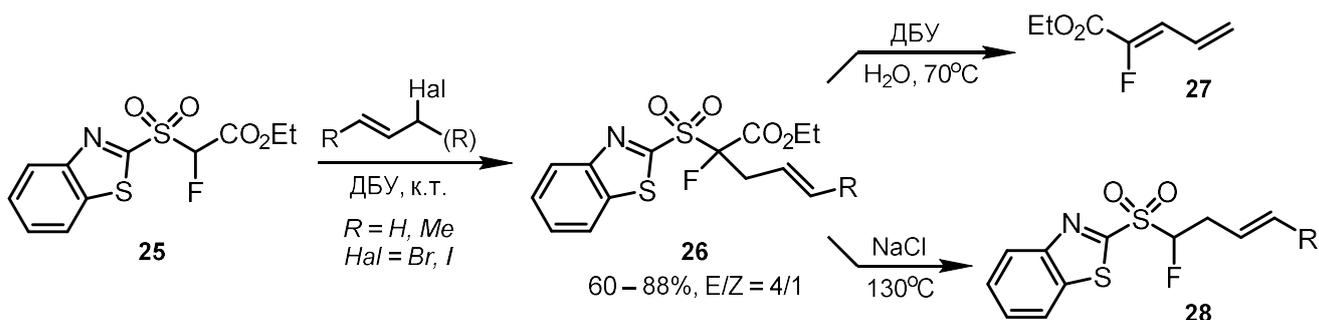


Вероятно, по этой причине выбор основания оказывает критическое влияние на селективность реакции. Так, замена ЛДА на Li-ГМДС в случае пропионамида **21** приводит к резкому уменьшению диастереомерного избытка до 10-24%. Ацетамид **23** тоже демонстрирует определённую чувствительность к природе основания, показывая снижение диастереомерного избытка до 64%. В качестве возможного объяснения авторы ссылаются на свои более ранние исследования, согласно которым энергетически предпочтительной для незамещённых галоген-енолятов является *цис*-форма. Образование *транс*-формы определяется кинетическим контролем, что обуславливает высокую зависимость селективности от силы и стерической доступности основания.

Аллилирование бензотиазолилфторсульфонил ацетата **25** (Схема 9) продемонстрировано в работах Лекё в качестве одного из способов синтеза сульфов **28**, перспективных субстратов реакции Джулиа-Кочински [23]. Взаимодействие **25** с аллил и

металлилгалогенидами происходит при комнатной температуре в присутствии ДБУ в качестве основания, в результате с высокими выходами образуются олефины **26**. Реакции 1-бром-2-бутена и 3-бром-1-бутена с **25** приводят к одному и тому же региоизомеру **26**, что свидетельствует о доминирующем влиянии стерического фактора на направление замещения. Также в обоих случаях наблюдается идентичная *E/Z* селективность с существенным преобладанием *E*-изомера [24].

Схема 9

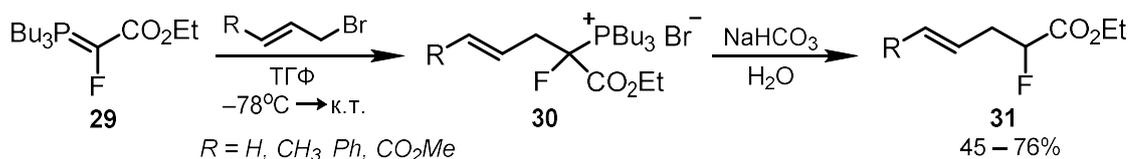


При попытке декарбоксилирования **26** под действием основания происходит элиминирование сульфидной группы с образованием диена **27**. В то же время, в условиях реакции Крапчо могут быть успешно получены сульфоны **28**.

#### Анионы, стабилизированные фосфором

Фторфосфоран **29** (Схема 10) может быть легко генерирован при взаимодействии этилбромфторацетата и трибутилфосфина с последующим депротонированием полученной четвертичной фосфониевой соли [25]. Несмотря на невысокую активность фосфорана **29** в обычных реакциях алкилирования, его взаимодействие с аллилбромидом и соответствующими 3-алкильными производными протекает свободно. При этом образуются фосфониевые соли **30**, которые могут быть гидролизованы в основных условиях до сложных эфиров **31** [26].

Схема 10

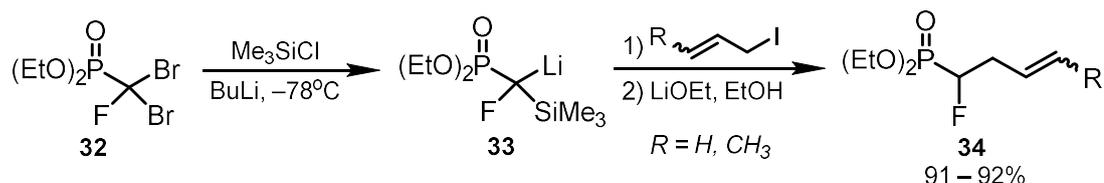


Выход продуктов **31** составляет 45 – 76% в расчёте на этилбромфторацетат, предшественник фосфорана **29**. Замещение протекает регио- и стереоспецифически, с сохранением исходной *E*-конфигурации алкенов.

Одним из методов синтеза  $\alpha$ -фторалкилфосфонатов является алкилирование соответствующих карбанионов. Основной проблемой этого подхода считается склонность  $\alpha$ -фторфосфоалкильных анионов к образованию карбеноидных частиц путём  $\alpha$ -элиминирования фосфита или фторида [27]. Таким образом, существующие методы алкилирования предполагают использование дополнительных стабилизирующих или защитных групп.

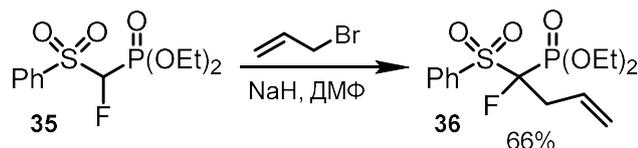
Тандемное литирование/аллилирование фтордибромометилфосфоната **32** (Схема 11) может быть проведено в одну технологическую стадию с высоким выходом. При обработке фосфоната **32** двумя эквивалентами бутиллития в присутствии одного эквивалента триметилхлорсилана легко образуется силилированный анион **33**. Его дальнейшая реакция с аллил- или кротилиодидом с последующим протодесилилированием приводит к продуктам **34** [28,29]. Любопытно, что литиевая соль **33** проявляет более высокую нуклеофильную активность по сравнению с её нефторированным аналогом.

Схема 11



$\alpha$ -Фторфосфонаты, содержащие дополнительный акцепторный заместитель, показывают заметно более высокую стабильность при депротонировании. Так, сульфонилфосфонат **35** (реагент Маккарти, Схема 12) может считаться одним из первых примеров фторметиленовых синтонов. Реагент **35** легко вступает во взаимодействие с аллилбромидом в присутствии гидрида натрия, в результате образуется бифункциональный продукт **36** с выходом 66%. Сульфонильная или фосфонатная группы, при необходимости, могут быть селективно удалены в дальнейших трансформациях [30].

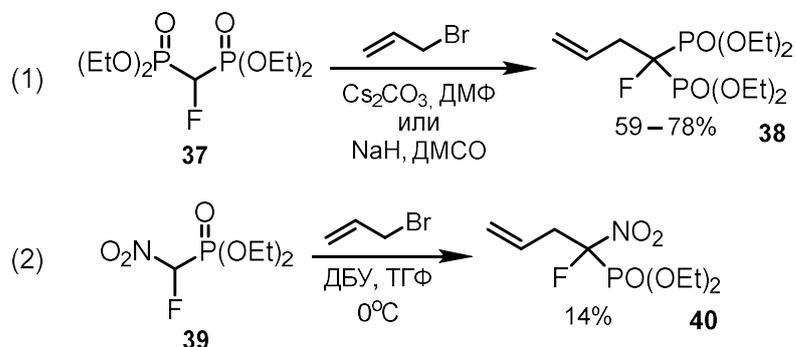
Схема 12



Бисфосфонат **37** (Схема 13, уравнение 1) реагирует с аллилбромидом в присутствии карбоната цезия в диметилформамиде или гидрида натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре. Наибольший выход продукта **38** был достигнут с использованием карбоната цезия, однако, время реакции при этом составило около шести суток. Попытки

ускорить реакцию нагреванием до 50°C привели к резкому снижению выхода до 14%, что авторы объясняют разложением цезиевой соли **37**. Реакция в присутствии гидрида натрия протекает в течение часа с умеренным выходом [27].

Схема 13

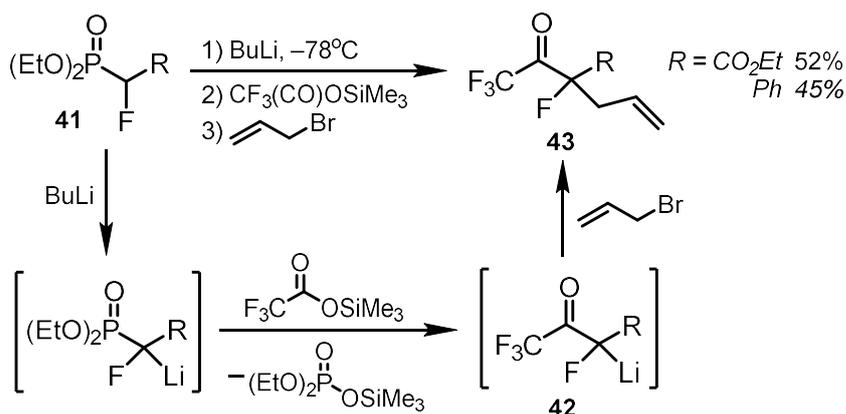


Ещё одним примером  $\alpha$ -фторфосфонатов, образующих относительно стабильный карбанион, может служить нитросоединение **39** (Схема 13, уравнение 2). Максимальная активность **39** в реакциях алкилирования достигается при депротонировании ДБУ в тетрагидрофуране, однако, выход продукта **40** при взаимодействии с аллилбромидом в этих условиях не превысил 14%. Увеличение температуры выше 0°C также не приводит к увеличению выхода и сопровождается разложением соединения **39** [31].

#### Прочие стабилизированные карбанионы

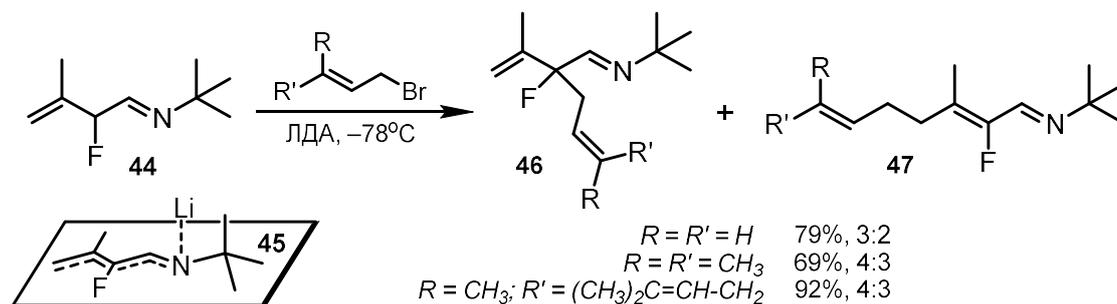
Фторфосфонаты **41** (Схема 14) послужили в качестве ключевых соединений в необычном методе синтеза тетрафторкетонов **43** [32]. Бензил- и этоксикарбонил фторфосфонаты **41** депротонировали с помощью бутиллития и вводили в реакцию с триметилсилилтрифторацетатом. В результате взаимодействия произошёл обмен фосфонатного и трифторацетильного остатков с образованием енолята **42**. Дальнейшее кипячение смеси в присутствии аллилбромидом позволило получить кетоны **43** с умеренными выходами [33].

Схема 14



Азометин **44** (Схема 15), производное  $\beta,\gamma$ -ненасыщенного 2-фтор-3-метилбут-3-еналя, легко депротонируется действием диизопропиламида лития. Получающаяся в результате стабильная 3-фтор-1-азапентадиенил литиевая соль **45** характеризуется существенной конформационной подвижностью и может существовать в виде *U*-, *S*- и *W*-образных форм (на Схеме 15 изображена наиболее устойчивая *W*-форма). В зависимости от природы, электрофилы могут взаимодействовать с литиевым 1-азапентадиенильным интермедиатом **45** по одному из трёх положений: по атому азота, по фторированному  $\alpha$ -атому углерода или по терминальному  $\gamma$ -атому углерода.

Схема 15

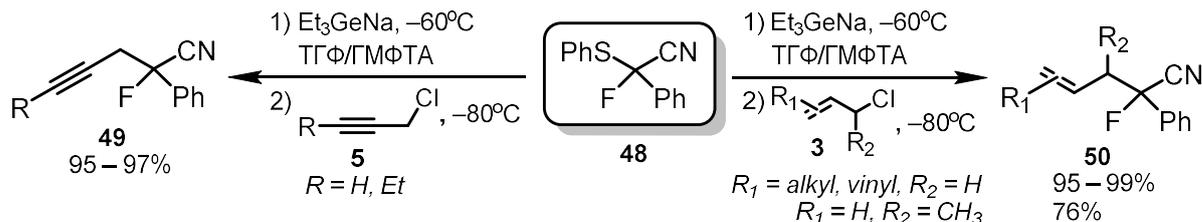


В работе Шлоссера 1994 года упомянуты реакции азометина **44** с аллил-, пренил- и геранилбромидом [34]. В этих процессах с хорошим суммарным выходом образуются изомерные алкены **46** и **47**, что говорит о конкуренции между атакой по  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положению. Соотношение продуктов приблизительно равное, с небольшим преобладанием разветвлённого изомера **46**. Авторы отмечают, что в похожей реакции пренилбромидом с 3-метил-1,3-бутадиен-1-имином, нефторированным аналогом **44**, образуется исключительно разветвлённый изомер. Линейные алкены **47** стереохимически гомогенны, образующаяся кратная связь во всех случаях имеет *Z*-конфигурацию, что подтверждает тезис о предпочтительности *W*-конформации **45**.

2-Фтор-2-фенилтио-2-фенилацетонитрил **48** (Схема 16) вступает в промотируемое триэтилгермилнатрием взаимодействие с аллилхлоридами **3** и пропаргилбромидом **5** с образованием продуктов  $\alpha$ -замещения **49** и **50**. При смешении нитрила **48** с  $Et_3GeNa$  в присутствии ГМФТА при  $-60^\circ C$  происходит активация C-S связи с образованием реакционноспособного интермедиата, который далее выступает как эквивалент цианофторфенилметильного аниона. Взаимодействие этого интермедиата с первичными хлоридами **3** и **5** протекает в мягких условиях с количественным выходом при полном сохранении конфигурации двойной связи. В случае вторичного 3-хлорбут-1-ена основной продукт **50** образуется с выходом 76%, его региоизомер, соответствующий продукту  $\gamma$ -замещения с аллильной перегруппировкой, выделен в качестве единственного побочного продукта с выходом 24% [35].



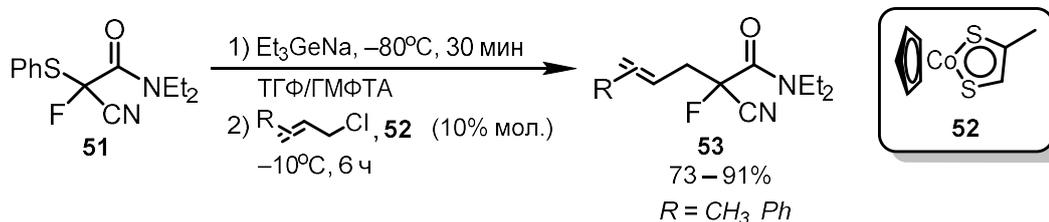
## Схема 16



Выбор активатора играет решающую роль в предложенной процедуре, что было продемонстрировано на примере реакции нитрила **48** с циннамилхлоридом. При промотировании процесса с помощью  $\text{Et}_3\text{GeLi}$  или  $\text{Et}_3\text{GeK}$  выход целевого продукта снизился до 35% и 6% соответственно, с сохранением полной конверсии исходного цианида. Варьирование солей других элементов IVa-группы дало положительный результат лишь в случае бутиллития (выход 36%). Примечательно, что реакция с выходом 36% также промотируется нафтаденидом лития, который известен как сильный одноэлектронный восстановитель. Авторы объясняют исключительную способность  $\text{Et}_3\text{GeNa}$  к активации C-S связи высоким сродством гермил-аниона к атому серы, а также влиянием противоиона на стабильность активного интермедиата, однако точная структура последнего не установлена.

Схожий по структуре с **48** амид **51** (Схема 17) также может быть активирован с помощью  $\text{Et}_3\text{GeNa}$ , однако, образующаяся при этом натриевая соль не вступает в реакцию аллилирования из-за более высокой стабильности. В качестве катализаторов для данного процесса были опробованы различные комплексы кобальта, никеля, палладия, платины, родия и рутения, в итоге наилучший результат продемонстрировал дитиолоновый комплекс кобальта **52** [36].

## Схема 17

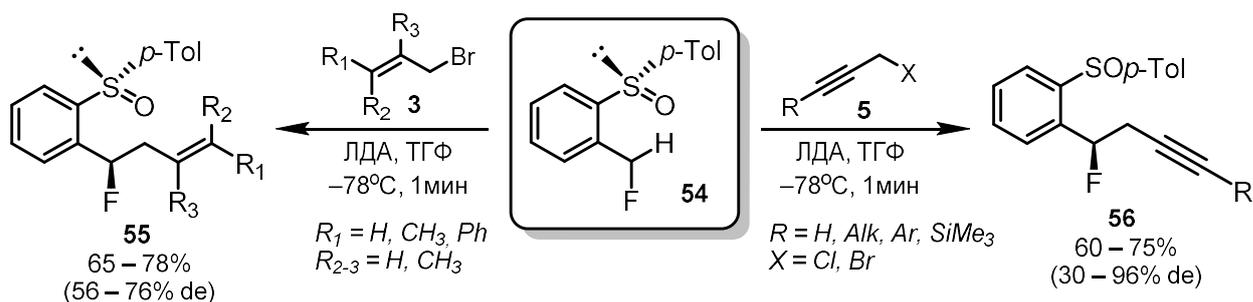


Было показано, что существенное влияние на эффективность катализатора оказывают заместители как в тиольном фрагменте, так и в циклопентадиенильном кольце. В результате реакции **51** с аллилхлоридами в присутствии 10% катализатора **52** образуются продукты  $\alpha$ -замещения **53** с высокими выходами.

Одним из перспективных реагентов для создания асимметрического монофторметильного фрагмента является 1-(фторметил)-2[(S)-*n*-толилсульфинил]бензол

**54** (Схема 18). Удалённая от реакционного центра *o*-сульфинильная группа способна одновременно стабилизировать литиевый карбанион в бензильном положении и выступать в качестве хирального индуктора. Взаимодействие сульфона **54** с первичными аллилбромидами **3** в присутствии ЛДА протекает при  $-78^{\circ}\text{C}$  менее чем за минуту с образованием гомоаллилфторидов **55**. Стереоселективность процесса достигает преимущественно умеренных значений, что, как отмечают авторы, контрастирует с данными для ранее изученных реакций сульфона **54** с карбонильными соединениями, иминами и акцепторами Михаэля [37].

Схема 18



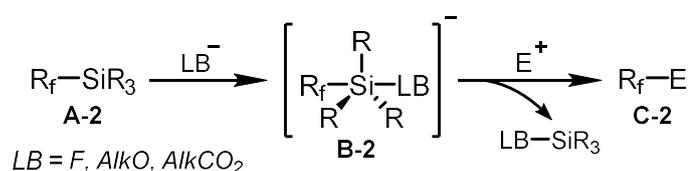
Взаимодействие **54** с пропаргилгалогенидами **5** при обработке ЛДА так же протекает региоселективно и с высокой скоростью, однако, стереоселективность процесса существенно выше. Диастереомерный избыток гомопропаргилфторидов **56** в большинстве примеров превышает 90%, за исключением алкина, содержащего *n*-цианофенильный заместитель (de 30%). Авторы объясняют результат наличием стекингового взаимодействия между тройной связью и арильным фрагментом, которое влияет на конформацию реагирующей частицы. Взаимодействие приводит к стабилизации менее выгодной конформации и более заметно проявляется в случае субстратов с электроноакцепторными заместителями. Предположение полностью согласуется с данными квантово-химических расчётов [37].

### 1.1.2 $\alpha,\alpha$ -Дифторированные карбанионы и их эквиваленты

Геминальные  $\alpha,\alpha$ -дифторированные карбанионы, в целом, отличаются крайне низкой стабильностью, а при отсутствии делокализации заряда распадаются уже при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ . При этом происходит элиминирование фторида металла с попутным образованием фторкарбена [38]. Таким образом, нуклеофильные реакции с переносом  $\text{RCF}_2$ -группы возможны лишь для анионов, стабилизированных акцепторными группами, геминальных дифторенолятов, а также комплексов переходных металлов, реакции которых подробно рассмотрены в главе 1.2. Ещё один способ, позволяющий обойти проблему стабильности, заключается в использовании вместо *гем*-диформетильных

анионов их синтетических эквивалентов. Наиболее популярный подход основан на активации фторалкилсиланов основаниями, имеющими сродство к атому кремния. Фторалкилсиланы **A-2** (Рисунок 2) способны присоединять фторид-, алкоксид- или ацетат-анион с образованием пентакоординационных кремниевых комплексов **B-2**. Соединения **B-2** являются относительно устойчивыми интермедиатами, а также способны легко взаимодействовать с различными электрофилами, выступая переносчиком фторированной группы. Результатом является образование целевого продукта **C-2** и силилированного основания. Стоит отметить, что метод эффективно применяется для переноса не только  $\text{RCF}_2^-$ , но и практически любых перфторалкильных групп [39].

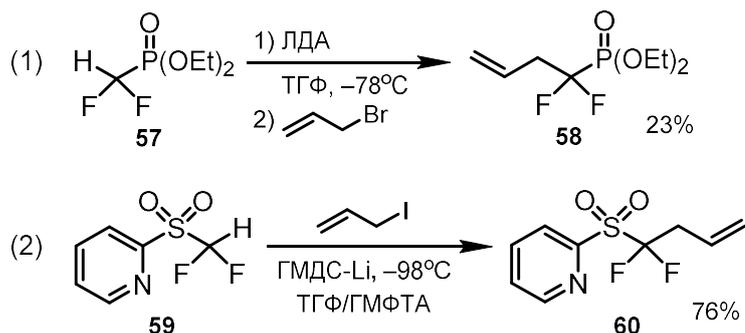
Рисунок 2



### Литийорганические соединения

В работе Обаяши 1982 года продемонстрирован пример реакции литированного с помощью ЛДА в тетрагидрофуране при  $-78^\circ\text{C}$  дифторметилфосфоната **57** (Схема 19, уравнение 1) с аллилбромидом. Выход олефина **58** составил всего 23%, что, по невыясненным причинам, заметно уступает результатам аналогичной реакции **57** с другими алкилгалогенидами [40].

Схема 19

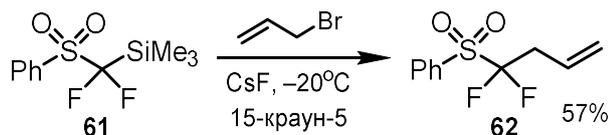


В более позднем исследовании Ола и Пракаша приведён пример реакции дифторметил 2-пиридилсульфона **59** (Схема 19, уравнение 2) с аллилоидом в присутствии бис(триметилсилил)амида лития. Продукт взаимодействия **60** был выделен с выходом 76%. Авторы отмечают, что при наличии в реакционной смеси избытка основания происходит  $\beta$ -элиминирование сульфидатной группы из олефина **60** с образованием соответствующего 1,1-дифтордиена [41].

Кремнийорганические соединения в присутствии основных активаторов

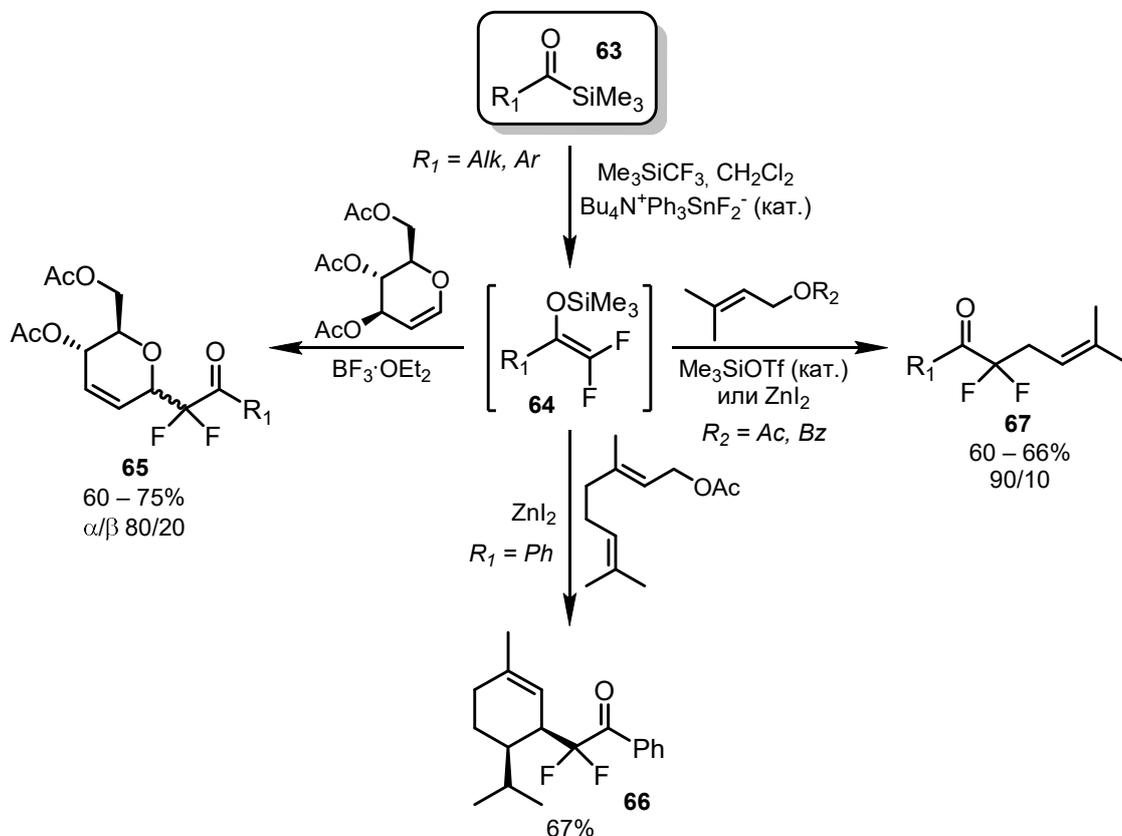
Прямые реакции  $\alpha,\alpha$ -дифторалкилзамещённых силанов с алкилгалогенидами без катализа солями переходных металлов достаточно редки. Единственный пример аллилирования подобного рода описан в работе Ху 2010 года. Дифтор(фенилсульфонил)метилсилан **61** (Схема 20) взаимодействует с аллилбромидом при активации фторидом цезия в присутствии двух эквивалентов краун-эфира. Выход продукта **62** составляет 57% [42].

Схема 20



В качестве эффективных реагентов для синтеза соединений с  $\text{CF}_2$ -звеном зарекомендовали себя *гем*-дифторсилиленоляты. Любопытный метод их генерации *in situ* был предложен в группе Портелла. Ацилсилан **63** (Схема 21) вводится в реакцию с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (реактив Рупперта-Пракаша) в присутствии каталитического количества дифлортрифенилстанната как источника фторид-аниона.

Схема 21



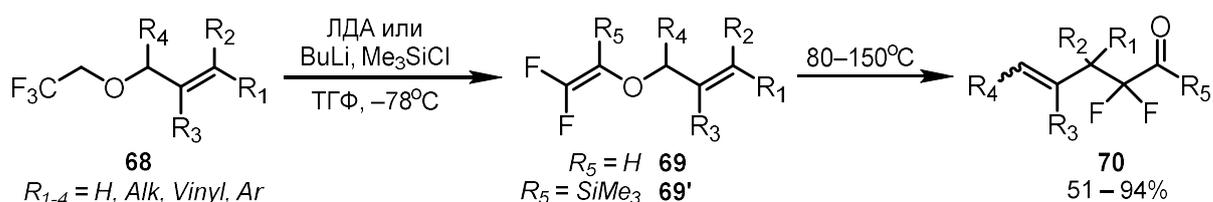
В результате перегруппировки Брука с последующим  $\beta$ -элиминированием фторида образуется силиленолят **64** и регенерируется активатор трифторметилсилана.

Генерированные в стехиометрическом количестве функционализированные еноляты **64** далее вступают в реакцию с пренилацетатами и бензоатами при промотировании кислотами Льюиса. Процесс приводит к образованию олефинов **67** в виде 90/10 смеси региоизомеров с преобладанием ожидаемого продукта  $\alpha$ -замещения [43]. В исследованиях той же группы упомянут пример образования карбоциклического продукта **66** в реакции енолята дифторацетофенона **64** с геранилацетатом, что было объяснено замыканием карбокатионного интермедиата с последующей перегруппировкой. При взаимодействии различных производных **64** с деоксигенированным гликозил-донором были региоселективно получены продукты гликозилирования **65** с соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров 80/20. Авторы отмечают сильную зависимость эффективности реакции от выбора кислоты Льюиса.

#### Субстраты перегруппировки Кляйзена

Перегруппировка *гем*-дифторвиниловых эфиров **69** (Схема 22) приводит к образованию  $\alpha,\alpha$ -дифторзамещённых карбонильных соединений **70**. Интермедиаты перегруппировки **69** легко могут быть сгенерированы обработкой соответствующих эфиров трифторэтанола **68** бутиллитием или ЛДА [44]. В случае использования двух эквивалентов литирующего агента в присутствии триметилхлорсилана могут быть получены силильные производные **69'**, перегруппировка которых также приводит к функционализированным ацилсиланам **70** [44,45].

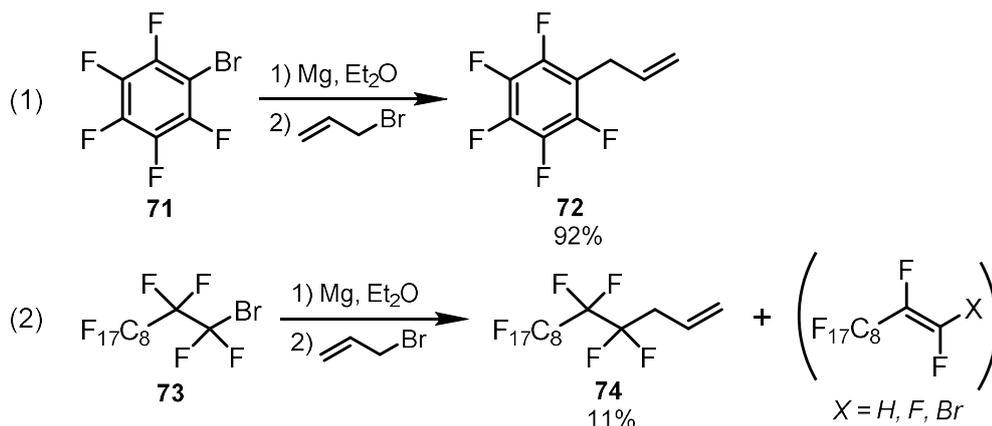
Схема 22



### 1.1.3 Перфторированные нуклеофилы

Пентафторфенилбромбензол **71** (Схема 23, уравнение 1) образует стабильный реактив Гриньяра ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{MgBr}$ ) при обработке магнием в диэтиловом эфире. В результате взаимодействия реактива **71** с аллилбромидом был получен олефин **72** с высоким выходом [46]. Единственным побочным продуктом реакции является пентафторбензол, образованный в результате частичного гидролиза реактива Гриньяра.

## Схема 23

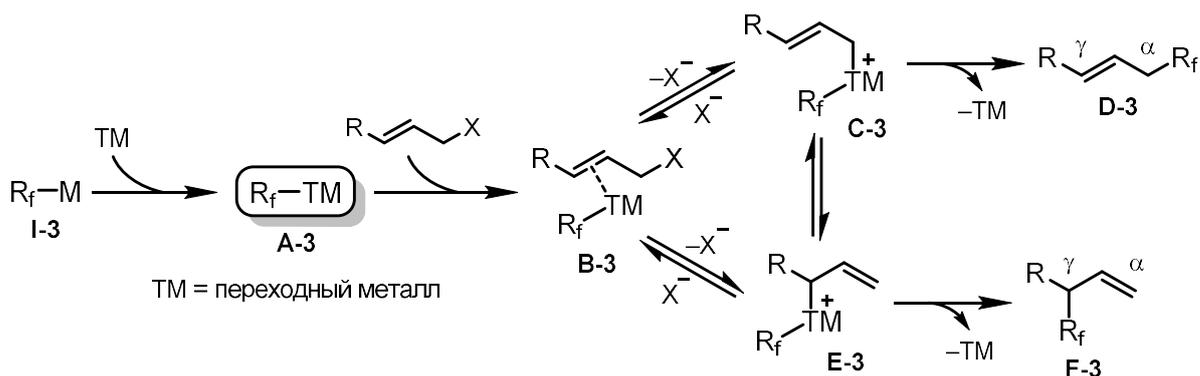


1-Бром перфтордекан **73** (Схема 23, уравнение 2) также взаимодействует с магнием, однако, аналогичная реакция **73** с аллилбромидом привела к образованию продукта **74** с выходом лишь 11%. Авторами было установлено, что основная часть побочных продуктов процесса получается в результате гидролиза магниевого реагента и элиминирования фторида магния.

### 1.2 Реакции комплексов переходных металлов

Реакции нуклеофильного фторалкилирования с участием переходных металлов имеют ряд уникальных особенностей. Во-первых, присутствие переходного металла, в большинстве случаев, снижает склонность атомов фтора к  $\alpha$ -элиминированию, что повышает общую стабильность реагента и позволяет с большей эффективностью вводить в реакцию комплексы соединений с ди-, три- и полифторалкильными группами. Во-вторых, механизм процесса является более сложным и вариативным. Один из наиболее распространённых вариантов механизма на примере реакции аллилирования представлен на Рисунке 3. На первой стадии комплекс переходного металла **A-3** координируется с молекулой алкена с образованием  $d, \pi$ -комплекса **B-3**. Далее возможны как непосредственный перенос  $R_F$ -аниона на реакционный центр, что актуально для соединений кадмия и серебра, так и обратимая атака переходного металла по кратной связи с образованием  $\sigma$ -комплексов **C-3** или **E-3**. Соединения **C-3** и **E-3** впоследствии могут распадаться путём восстановительного элиминирования, образуя продукт  $\alpha$ -замещения **D-3** и продукт  $\gamma$ -замещения **F-3** соответственно. Ключевой особенностью данной стадии является наличие между формами **B-3**, **C-3** и **E-3** равновесий, положение и скорость которых может сильно зависеть от условий процесса и лигандов на металле.

Рисунок 3

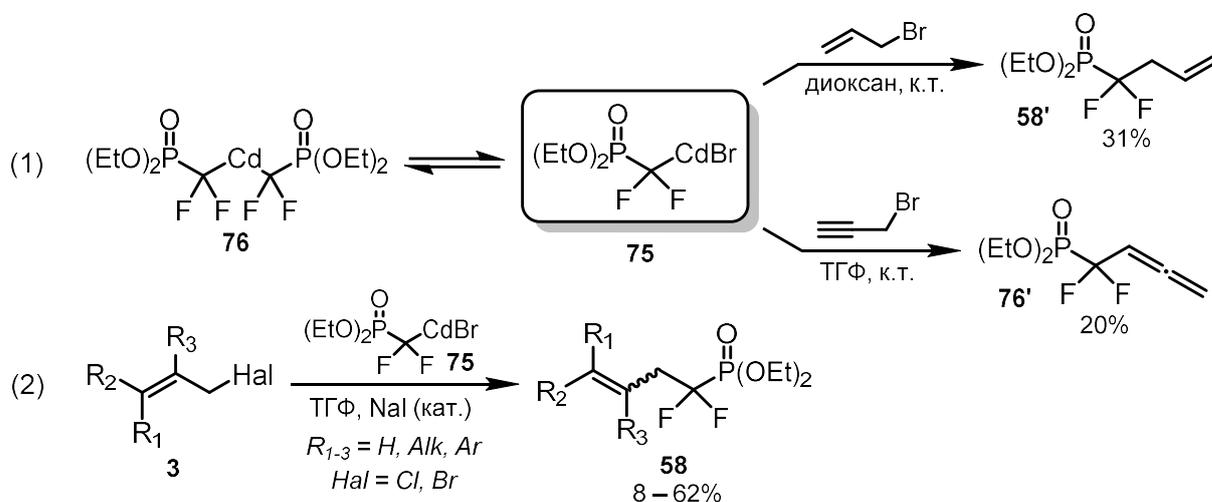


Третья особенность процесса связана с тем, что комплексы **A-3** могут быть сгенерированы по реакции трансметаллирования из более доступных предшественников **I-3**, в числе которых могут выступать литий-, магний- и цинкорганические соединения, а также полифторалкилсиланы в присутствии активатора. В ходе реакции происходит регенерация переходного металла, поэтому он может использоваться как в стехиометрических, так и в каталитических количествах.

### 1.2.1 Стехиометрические комплексы кадмия и серебра

Кадмиевый реагент **75** (Схема 24, уравнение 1) был впервые получен Бартоном в 1981 году из  $\text{BrCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  и металлического кадмия. Отличительной особенностью комплекса **75** является высокая стабильность, что позволяет хранить его раствор длительное время при комнатной температуре. С помощью  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР-мониторинга было установлено, что в растворе реагент **75** находится в равновесии Шлёнка с частицей **76**. При смешении диоксанового раствора смеси **75** и **76** (30/70) с аллибромидом при комнатной температуре был получен продукт **58'**, выделенный с выходом 31% [47].

Схема 24



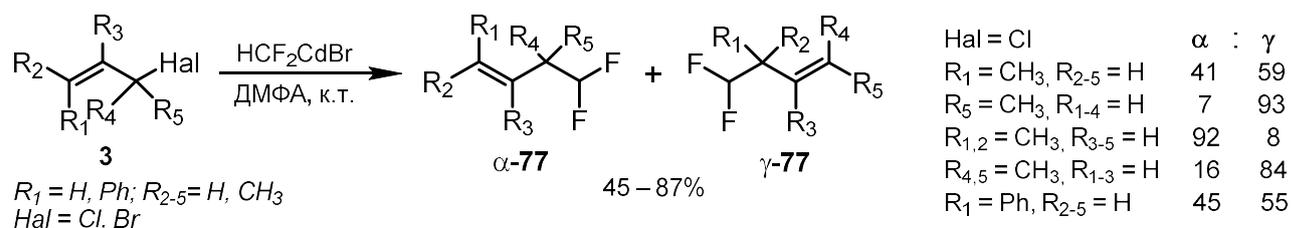
В 1988 году Чемберсом было осуществлено некатализируемое взаимодействие **75** с пропаргилбромидом в тетрагидрофуране. В результате с выходом 20% был выделен аллен **76'**, также было зафиксировано образование изомерного алкина в количестве 7% [48].

В дальнейших работах Чемберса было показано, что реакция **75** с электрофилами может быть улучшена прибавлением каталитического количества NaI. Продукты сочетания комплекса **75** с первичными аллилгалогенидами **3** образуются в виде одного региоизомера **58** (Схема 24, уравнение 2) преимущественно с умеренными выходами [48,49]. Основным побочным продуктом в большинстве случаев был диэтилдифторметилфосфонат (до 57%), как результат протонирования кадмиевого реагента.

Взаимодействием  $\text{HCF}_2\text{Vr}$  и  $\text{CF}_2\text{Vr}_2$  с металлическим кадмием в ДМФА могут быть получены, соответственно, ди- и трифторметилкадмий бромид [50]. Некатализируемое сочетание  $\text{CF}_3\text{CdVr}$  с аллилбромидом при комнатной температуре происходит с выходом 70%, однако, отличается крайне низкой скоростью (порядка нескольких суток). Реакция  $\text{HCF}_2\text{CdVr}$  в аналогичных условиях протекает существенно быстрее с выходом 85%.

Аллилирование дифторметилкадмия в ДМФА было подробно изучено Бартоном в работе 1988 года [51]. В реакцию вводились галогениды **3** с различными заместителями во всех положениях, в результате был получен ряд продуктов замещения **77** (Схема 25) в виде смесей региоизомеров с суммарным выходом 45 – 87%.

Схема 25



На Схеме 25 показаны избранные примеры, демонстрирующие характер конкуренции между  $\alpha$ - и  $\gamma$ -замещением. При наличии стерических затруднений у атома галогена ( $\text{R}_4/\text{R}_5 = \text{CH}_3$ ) наблюдается сильное преобладание продукта  $\gamma$ -77. В то же время, при аналогичных затруднениях для атаки по двойной связи ( $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{Ph}$ ) соединения  $\alpha$ -77 и  $\gamma$ -77 образуются приблизительно в равных соотношениях, что позволяет сделать вывод об общей предпочтительности  $\gamma$ -замещения с 1,3-перегруппировкой алкена.

Существуют единичные упоминания примеров аллилирования перфторированных кадмиевых и серебряных реагентов **78a-c**, что представлено в Таблице 1.



Таблица 1

Реагент	Продукт	Выход, %	Ссылка
 78a	 79a	78	[52]
 78b	 79b	75	[53]
 78c	 79c	50	[54]

### 1.2.2 Стехиометрические комплексы меди (I)

Комплексы одновалентной меди особенно часто применяются в органическом синтезе при необходимости эффективно осуществить перенос ди- или перфторалкильной группы на различные электрофилы. Соединения вида  $[R_fCu]$  отличаются превосходной реакционной способностью и дают высокую региоселективность в процессах аллилирования и пропаргилирования. В то же время, подобные комплексы, за редким исключением, склонны к гидролизу и распаду путём  $\alpha$ -элиминирования, поэтому не годятся для длительного хранения. Для решения этой проблемы было предложено множество методов генерации  $[R_fCu]$  в стехиометрических количествах непосредственно в реакционной массе, а также ряд каталитических вариантов медного кросс-сочетания. По причине значительного разнообразия методов, реакции в данном разделе сгруппированы по способам генерации медного комплекса.

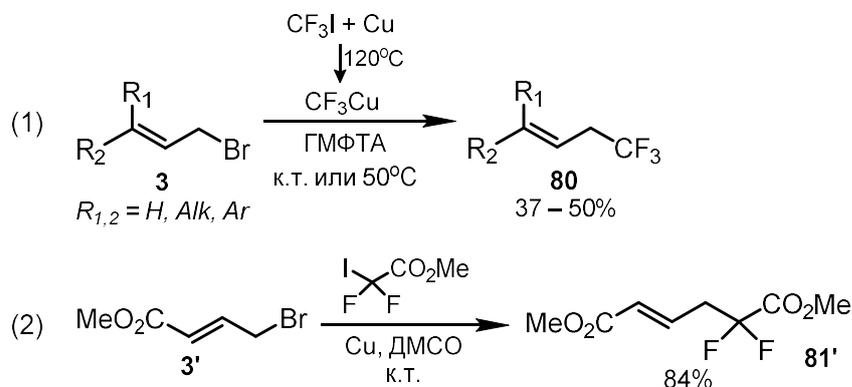
#### Восстановительное металлизирование

Реакция металлической меди с трифторметилгалогенидами в полярных донорных растворителях является одним из первых способов получения трифторметильных комплексов меди (I). В работе Кобаяши 1979 года приведён пример взаимодействия  $[CF_3Cu]$ , предварительно сгенерированного из йодтрифторметана и медного порошка в ГМФТА при  $120^\circ C$ , с первичными аллилбромидами **3**. В результате были выделены продукты  $\alpha$ -замещения **80** (Схема 26, уравнение 1) с умеренными выходами [55].

Также существуют примеры трифторметилирования аллилгалогенидов с помощью  $CF_3Br$  под действием электрического тока в присутствии расходуемого медного анода. Необходимым условием образования частиц  $[CF_3Cu]$  является присутствие

стабилизирующих лигандов, таких как фосфины или диамины. Несмотря на высокую эффективность образования комплексов трифторметил меди (I), реакция аллилирования в этих условиях протекает преимущественно с низкими выходами [56].

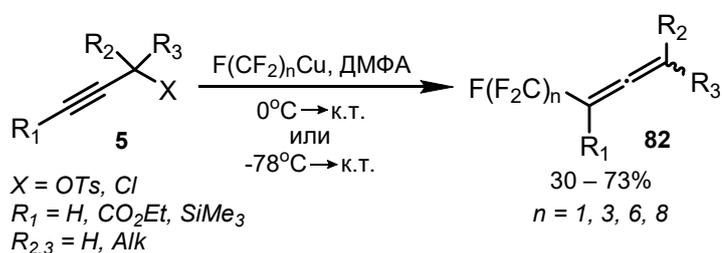
Схема 26



Взаимодействие метилйоддифторацетата с медным порошком гладко протекает при комнатной температуре в ДМСО, приводя к образованию соответствующего медного производного. Дальнейшая реакция с 4-бромбут-2-еноатом **3'** (Схема 26, уравнение 2) приводит к образованию продукта  $\alpha$ -замещения **81'** с высоким выходом. В отличие от йодида, бромдифторацетат реагирует с медью лишь в ГМТФА при 80°C, не образуя стабильных реакционноспособных комплексов. Однако при смешении одновременно всех трёх компонентов (бромдифторацетата, меди и бромид **3'**) в ГМФТА при 60°C образуется продукт **81'** с умеренным выходом [57].

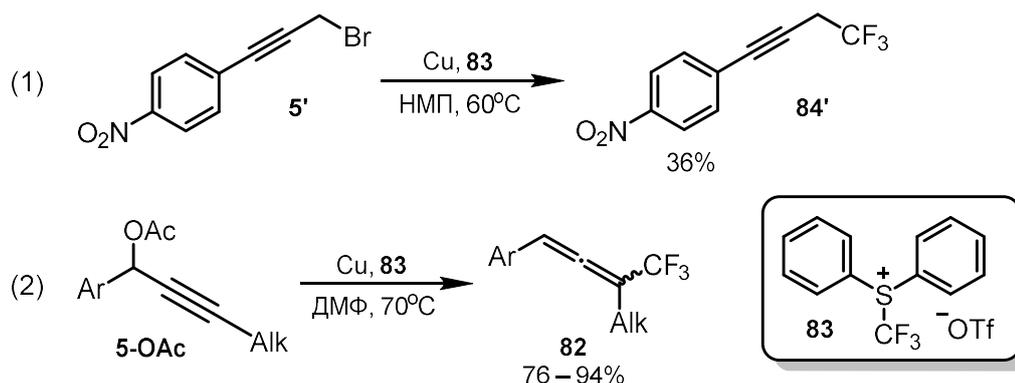
Перфторалкильные комплексы меди (I) с длинной цепью также могут быть легко получены взаимодействием соответствующих  $\text{R}_f\text{I}$  с медным порошком при 120°C в ДМФА. В работе Бартонга 1990 года в деталях исследовано взаимодействие частиц типа  $[\text{F}(\text{CF}_2)_n\text{Cu}]$  (Схема 27), сгенерированных подобным образом, с пропаргилхлоридами и тозилатами **5**. Процесс протекает крайне активно и региоспецифически приводит к образованию алленов **82**. Выходы продуктов варьируются от средних (в случае большой длины цепи во фторированном остатке ( $n = 6, 8$ )) до хороших (в случае меньшей длины цепи ( $n = 1, 3$ )) [58]. Аналогичная реакция перфторалкилмеди с пропаргилбромидом протекает взрывообразно и не была изучена в виду значительной опасности и низкой эффективности [59].

Схема 27



Дифенил(трифторметил)сульфоний трифлат **83** (реагент Умемото), широко используемый в реакциях электрофильного трифторметилирования, при восстановлении в присутствии порошковой меди также способен образовывать частицы  $[\text{CuCF}_3]$ . Первый пример трифторметилирования пропаргилбромидов в подобных условиях на примере алкина **5'** (Схема 27, уравнение 1) был продемонстрирован в лаборатории Шибата в 2011 году. Продукт **84'** был выделен с выходом 36% в виде одного региоизомера [60].

Схема 28

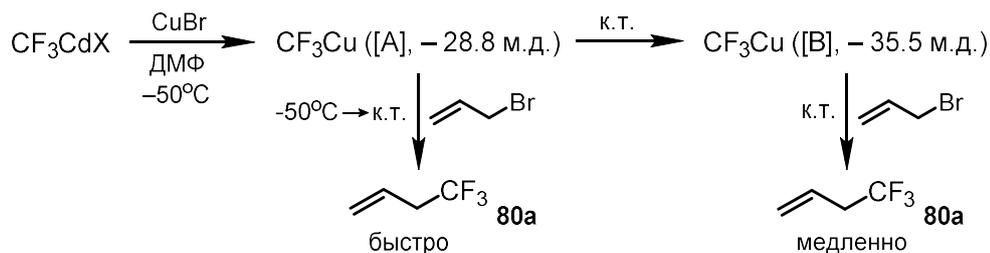


Более подробно этот процесс был изучен в 2014 году на примере трифторметилирования пропаргилацетатов **5-OAc** (Схема 27, уравнение 2). В результате реакции алкинов **5-OAc** с сульфониевой солью **83** в присутствии меди региоселективно и с высокими выходами образуются аллены **82** [61]. Авторы отмечают, что подобный способ генерации медных реагентов является единственно эффективным для переноса  $\text{CF}_3$ -группы на пропаргилацетаты. Так, субстраты **5-OAc** не превращаются в целевые продукты **82** в условиях трифторметилирования пропаргилгалогенидов и трифторацетатов, найденных группами Жабо [62] и Нишибаяши [63].

#### Трансметаллирование комплексов цинка и кадмия

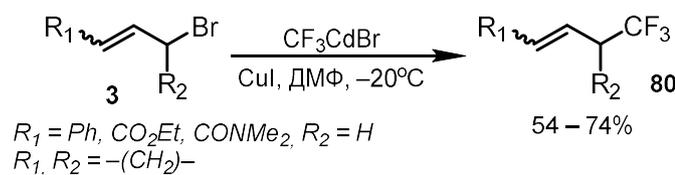
Перфторорганические комплексы меди (I) различной структуры могут быть легко получены с помощью метатезиса соответствующих комплексов цинка и кадмия. Так, например,  $[\text{CF}_3\text{CdBr}]$  в DMF реагирует с  $\text{CuBr}$  уже при  $-50^\circ\text{C}$ , образуя частицы  $[\text{CF}_3\text{Cu}]$  (Схема 28, комплекс [A]). Реакция [A] с аллилбромидом при отогревании до комнатной температуры протекает быстро с образованием продукта замещения **80a**. В отсутствие аллилбромидов при комнатной температуре  $[\text{CF}_3\text{Cu}]$  переходит в форму [B] (зафиксирована с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР), которая заметно менее активна в реакции аллилирования [64]. При длительном хранении при комнатной температуре  $[\text{CF}_3\text{Cu}]$  количественно диспропорционирует до фторида меди (I) и гомологичного комплекса  $[\text{CF}_3\text{CF}_2\text{Cu}]$ , который уже не вступает в реакцию с аллилбромидом в указанных условиях.

## Схема 29



Система  $[\text{CF}_3\text{CdBr}]/\text{CuI}$  показала эффективность в реакциях с замещёнными первичными аллилбромидами и 3-бромциклогексеном (Схема 29) [65], что является первым практически значимым примером трифторметилирования аллилгалогенидов в мягких условиях. Продукты  $\alpha$ -замещения **80** образуются преимущественно с хорошими выходами. Аналогичная реакция осуществлялась и с пропаргилбромидом, однако в этом случае был выделен исключительно продукт  $\gamma$ -замещения с выходом 43%.

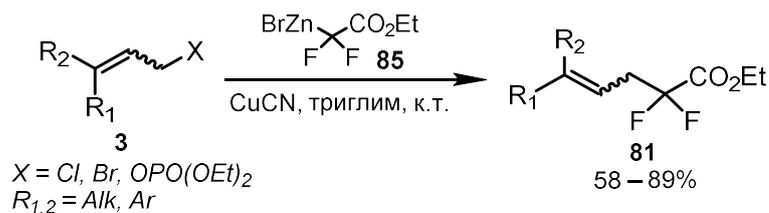
## Схема 30



Цинковые фторорганические производные, по аналогии с кадмиевыми (см. пункт 1.2.1), способны взаимодействовать с аллильными электрофилами при отсутствии катализа, однако, скорость таких процессов зачастую неудовлетворительно низка. В то же время, при смешении фторированных цинковых реагентов с солями меди (I) легко образуются соответствующие цинковые купраты, которые демонстрируют превосходную активность в реакции аллилирования.

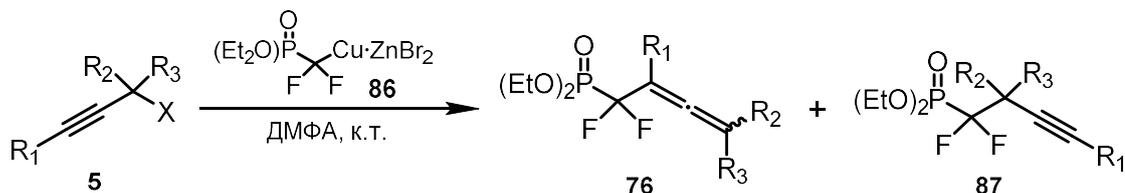
Подобный процесс был продемонстрирован в работе Китазуме 1998 года на примере цинкового дифторенолята **85** (Схема 31), предварительно сгенерированного из этилбромидифторацетата и металлического цинка в триглиме. Комплекс **85** вводился в реакцию с первичными аллилгалогенидами и фосфатами в присутствии эквивалентного количества  $\text{CuCN}$ , в результате были получены продукты  $\alpha$ -замещения **81** с хорошими выходами. В присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , который известен способностью активировать нефторированные купраты и ускорять реакцию  $\gamma$ -замещения, наблюдалось резкое снижение выхода до 5–10%. Также полную инертность в данных условиях показали аллилацетаты. Выход продуктов **81** незначительно увеличился в присутствии каталитических количеств  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (более подробно о палладиевом катализе в пункте 1.2.3) [66].

## Схема 31



Цинковый купрат **86** (Таблица 2) также может быть легко получен из диэтилбромдифторметилфосфоната и металлического цинка с последующим прибавлением  $\text{CuBr}$ . Взаимодействие реагента **86** с пропаргильными электрофилами было подробно изучено в работе Шибую 2001 года. Высокая активность была замечена в реакциях с бромидами, ацетатами и тозилатами, менее активны оказались пропаргилкарбонаты. При отсутствии стерических затруднений реакция идёт преимущественно как  $\gamma$ -замещение с образованием алленов **76**. Высокие выходы и полная региоселективность для пропаргилбромида и тозилата были получены при проведении реакции в диметилформамиде. В Таблице 2 представлены некоторые примеры взаимодействий **86** с алкинами **5** [67].

Таблица 2

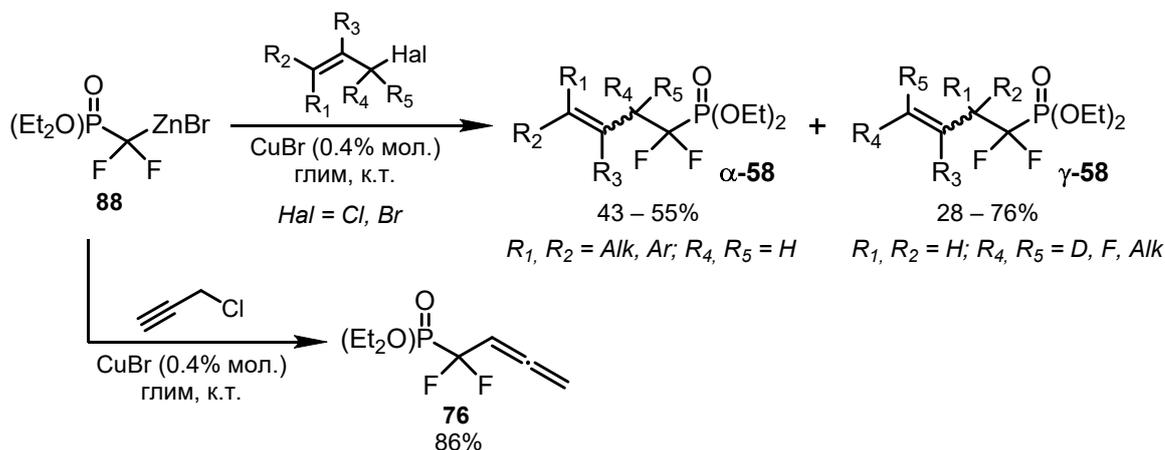


№	$R_1$	$R_2$	$R_3$	X	76/87	Выход, %
1	$\text{CH}_3$	H	H	Br	23/77	71
2	$\text{CH}_3$	H	H	OTs	48/52	95
3	H	<i>i</i> -Pr	H	OTs	>99/1	98
4	H	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	OAc	>99/1	93
5	H	$-(\text{CH}_2)_5-$		OAc	>99/1	73
6	H	Ph	H	OAc	>99/1	74
7	Ph	Ph	H	OAc	n/a	0
8	$\text{SiMe}_3$	H	H	Br	1/>99	70

При наличии стерических затруднений при тройной связи в реакции наблюдается образование значительных количеств продуктов  $\alpha$ -замещения (№ 1,2) вплоть до полного обращения региоселективности (№ 8) [68]. Также примечательно полное ингибирование реакции при блокировании обоих реакционных центров объёмными заместителями (№ 7).

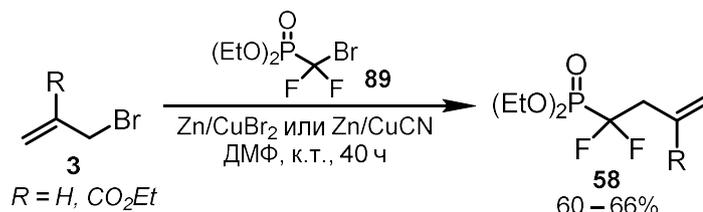
Каталитическое аллилирование фторорганических соединений впервые было показано Бартоном в 1989 году на примере цинкорганического фосфоната **88** (Схема 32). В отличие от своего кадмиевого аналога **75**, реагент **88** крайне медленно взаимодействует с аллилгалогенидами. В то же время, при добавлении каталитических количеств бромида меди (I) реакция **88** с аллилхлоридами и бромидами в глицерине протекает за 12 часов при комнатной температуре. В результате региоселективно образуются продукты  $\alpha$ - и  $\gamma$ -замещения **58** с умеренными выходами, направление реакции определяется положением заместителей, в том числе не объёмных ( $R_4, R_5 = F$ ) [69].

Схема 32



При взаимодействии **88** с дейтерозамещённым аллилхлоридом ( $R_4, R_5 = D$ ) продукты  $\alpha$ - и  $\gamma$ -замещения были выделены в соотношении 29:71. В аналогичной реакции **88** с пропаргилхлоридом был получен аллен **76** с выходом 86%.

Схема 33



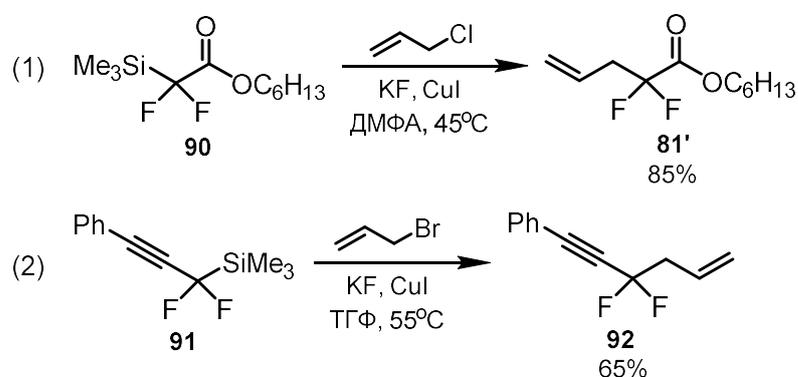
Модифицированная версия этого процесса позволяет проводить реакцию непосредственно с диэтилбромдифторметилфосфонатом **89** (Схема 33) без необходимости предварительно генерировать металлоорганический реагент в стехиометрических количествах. Бромид **89** взаимодействует с галогенидами **3** в

присутствии цинковой пыли и каталитического количества соли меди в мягких условиях, при этом с умеренным выходом образуется продукт **58** [70,71].

Трансметаллирование активированных комплексов кремния

Первые частные примеры использования фторсодержащих кремниевых реагентов как эквивалентов R<sub>F</sub>-аниона в реакции аллилирования встречаются в работах Унияма. Дифтор(триметилсилил)ацетат **90** и 1,1-дифторпроп-2-ин-1-ил силан **91** (Схема 34) вводились в реакцию с аллилбромидом и хлоридом в присутствии эквивалентного количества CuI при активации фторидом калия. В результате с хорошими выходами были получены соответствующие продукты **81'** [72] и **92** [73,74].

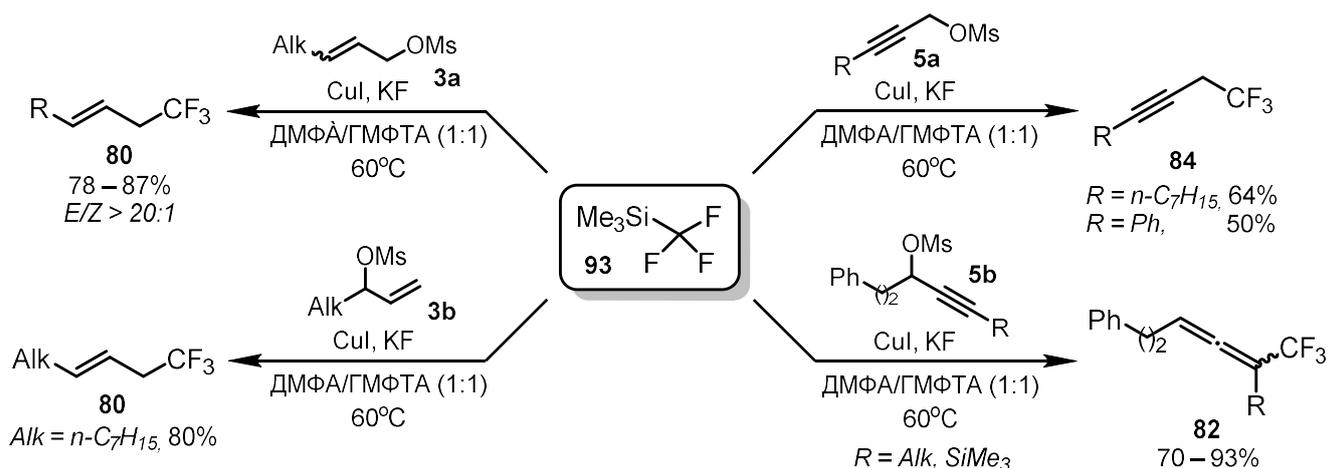
Схема 34



В 2013 году было опубликовано подробное исследование взаимодействия реактива Рупперта-Пракаша **93** (Схема 35) с аллил- и пропаргил мезилатами при активации фторидом калия. Процесс прототируется различными солями меди (I), однако, лучшие результаты были достигнуты при использовании стехиометрического количества CuI. В реакциях как с первичными, так и с вторичными мезилатами **3a** и **3b** образовывались линейные продукты замещения **80**, соответствующие атаке нуклеофила по наименее замещённому α-положению. Также, независимо от конфигурации двойной связи в субстратах **3a**, продукт **80** образовывался преимущественно в виде *E*-изомера.

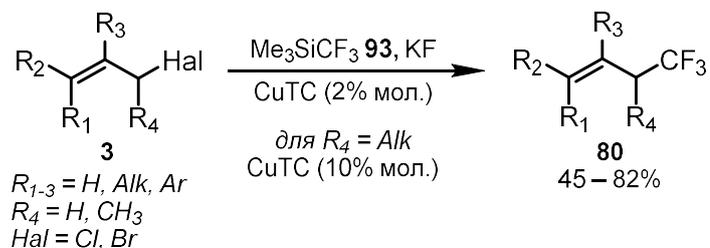
Аналогичная селективность наблюдалась в случае пропаргилмезилатов **5**. Реакция **93** со стерически доступными первичными мезилатами **5a** протекала исключительно как α-замещение с образованием алкинов **84**, в то же время, в случае вторичных мезилатов **5b**, содержащих заместители у обоих реакционных центров, региоспецифически происходило γ-замещение с образованием алленов **82** [75,76].

Схема 35



Возможность использования фторалкилзамещённых силианов в качестве источника  $\text{R}_\text{F}$ -аниона в реакциях медь-катализируемого аллилирования изучалась в группе Нишибаяши. Реактив Рупперта-Пракаша **93** (Схема 36) при активации  $\text{KF}$  взаимодействует с галогенидами **3** в присутствии каталитических количеств тиофен-2-карбоксилата меди (I) ( $\text{CuTC}$ ), образуя продукты  $\alpha$ -замещения преимущественно с высокими выходами. Реакция с вторичным производным **3** ( $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ ) требует большего количества  $\text{CuTC}$ , при этом также региоселективно образуется продукт  $\alpha$ -замещения **80** с умеренным выходом [77].

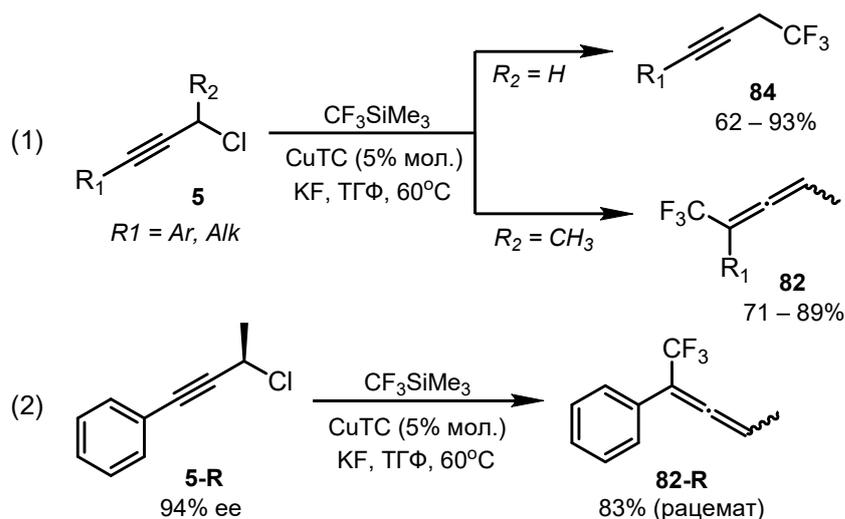
Схема 36



Аналогичный процесс в более жёстких условиях был показан на примере пропаргилхлоридов **5** (Схема 37, уравнение 1). Реакция требует увеличенных количеств медного катализатора и более высокой температуры, однако, протекает с высоким выходом и полной региоселективностью. Направление замещения полностью определяется стерическими факторами, так, в реакции с первичными хлоридами **5** образуются исключительно алкины **84**, в то время как вторичные хлориды превращаются в рацемические аллены **82**.



## Схема 37

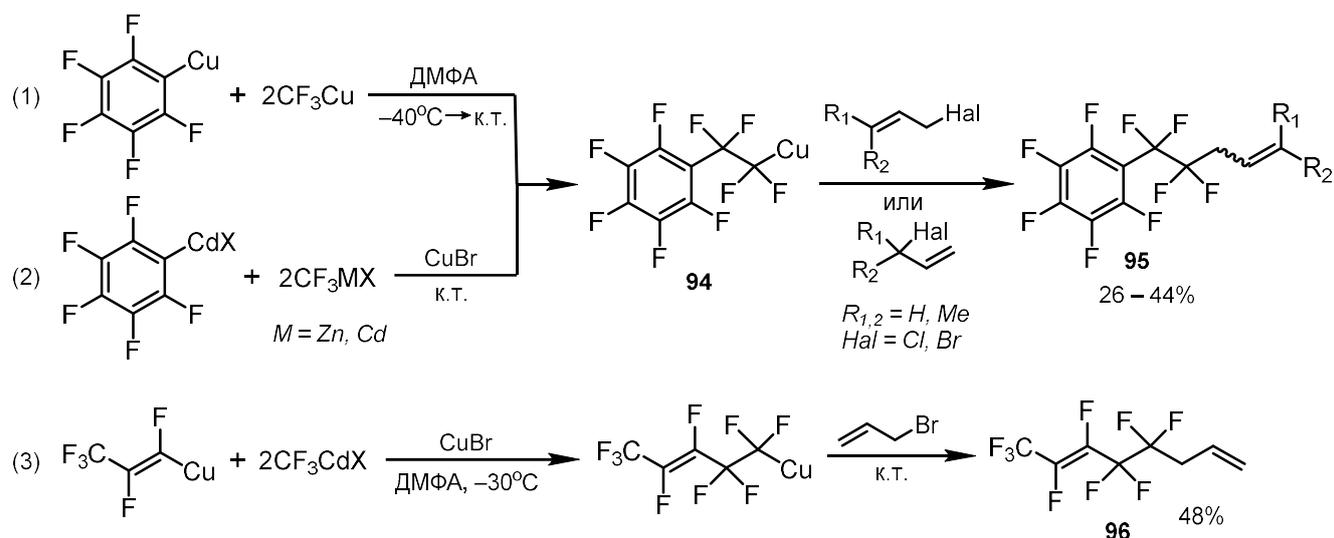


При взаимодействии  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  с оптически чистым алкином **5-R** (Схема 37, уравнение 2) был получен рацемический продукт **82-R** при полном отсутствии энантиоселективности. Подобный результат может свидетельствовать об образовании в ходе реакции симметричного медного  $\pi$ -комплекса с пропаргильным электрофилом [63].

Синтез с участием дифторкарбена

В 1992 году Бартоном было показано, что пентафторфенилмедь (Схема 38, уравнение 1) вступает в реакцию двойного внедрения дифторкарбена с образованием медного реагента **94**. В качестве источника дифторкарбена выступил комплекс  $[\text{CF}_3\text{Cu}]$ .

## Схема 38

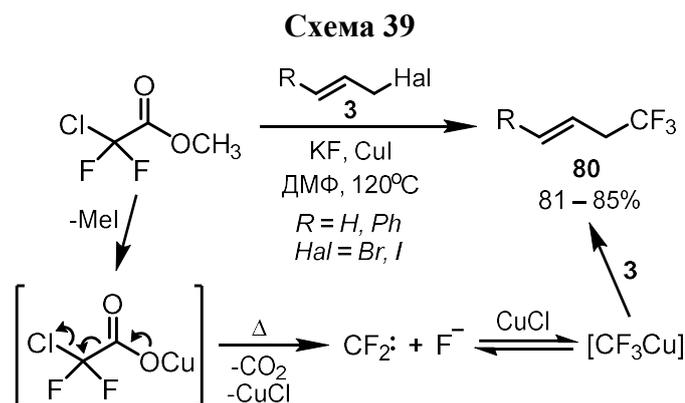


Аналогичным образом соединение **94** может быть получено смешением пентафторфенилкадмия и комплексов вида  $[\text{CF}_3\text{MX}]$  (Схема 38, уравнение 2;  $M = \text{Zn, Cd}$ ) в присутствии солей одновалентной меди [78]. Было установлено, что реакция **94** с

первичными, вторичными и третичными аллилгалогенидами протекает региоселективно с образованием во всех случаях линейных продуктов **95**. Направление атаки полностью определяется положением заместителей в галогениде, выходы продуктов на две стадии преимущественно умеренные. Процесс также был опробован на примере (*Z*)-пентафторпропенилмеди (Схема 37, уравнение 3), выход продукта **96** после стадий внедрения и аллилирования составил 48% [79].

Относительно низкая стабильность частиц  $[\text{CuCF}_3]$  зачастую является существенным препятствием в реакциях нуклеофильного трифторметилирования, так как ограничивает возможность использования высоких температур или сильных кислот Льюиса. В то же время, подобного недостатка лишены процедуры, предполагающие генерацию трифторметилмеди из медной соли, фторид-аниона и источника дифторкарбена непосредственно в ходе реакции. В подобных процессах частицы  $[\text{CuCF}_3]$  всегда находятся в равновесном состоянии с тремя исходными составляющими, что обеспечивает своевременную генерацию активной компоненты по мере расходования.

Первый пример трифторметилирования аллилгалогенидов в таких условиях был продемонстрирован Ченом в 1991 году. Путём нагревания в диметилформамиде смеси метилхлордифторацетата, KF, CuI и исходного галогенида **3** (Схема 39) были с высокими выходами получены алкены **80** [80]. На первой стадии процесса, предположительно, происходит деметилирование  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$  с образованием соответствующей медной соли, которая постепенно разлагается под действием высокой температуры до хлорида меди и дифторкарбена с выделением  $\text{CO}_2$ .

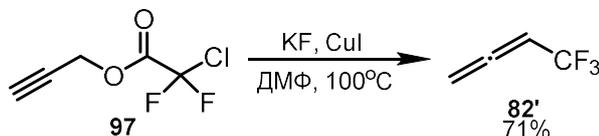


Реакция может быть осуществлена в мягких условиях с использованием других источников дифторкарбена, к примеру, 3-окса- $\omega$ -фторосульфонилпентаноата калия ( $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ ), разлагающегося при температуре  $45^\circ\text{C}$  [81].

В сходной трансформации пропаргильного эфира **97** (Схема 40) на первой стадии хлордифторацетат дополнительно выступает в роли уходящей группы. По мере протекания процесса высвобождаются частицы  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Cu}$ , которые, аналогично

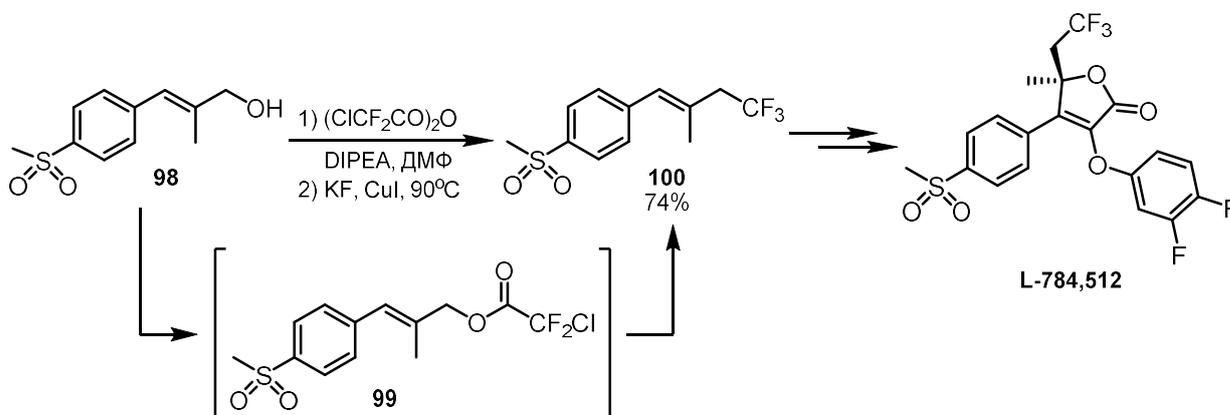
превращению на Схеме 39, распадаются под действием высокой температуры с выделением дифторкарбена. Итоговым продуктом реакции является аллен **82'**, выделенный с выходом 71% [82].

Схема 40



Подобный подход предоставляет возможность прямой конверсии аллиловых и пропаргиловых спиртов в трифторэтил-замещённые алкены и алкины, что было продемонстрировано в синтезе ингибитора циклооксигеназы **L-784,512** (Схема 41). Спирт **98** в одну технологическую стадию был превращён в трифторметилированный продукт **100** с выходом 74% через генерацию интермедиата **99** и его термическое разложение в присутствии KF и CuI. Альтернативный вариант трансформации, предполагающий деоксоидирование спирта **98** и трифторметилирование полученного аллилиодида с помощью  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ , позволил получить продукт **100** с выходом лишь 43% [83].

Схема 41

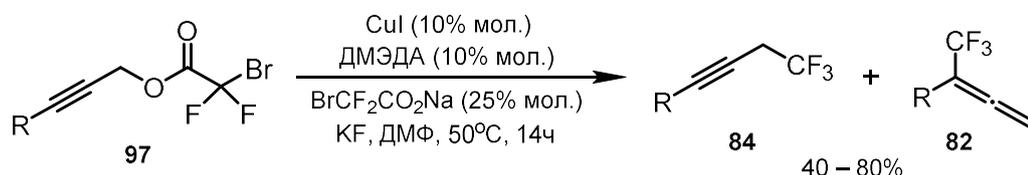


Бромдифторацетат-анион может использоваться в качестве доступной альтернативы реактиву Рупперта-Пракаша как источника трифторметильной группы (Таблица 3). Схема процесса в данном случае аналогична схеме реакции со стехиометрическим количеством меди. Бромдифторацетат натрия при нагревании в ДМФ разлагается с образованием дифторкарбена, который в присутствии CuI и KF образует активный медный комплекс  $[\text{CuCF}_3]$ . Дальнейшее взаимодействие  $[\text{CuCF}_3]$  с пропаргиловым эфиром **97** приводит к образованию продуктов замещения **84** и **82** и регенерации бромдифторацетат-аниона [84].

Процесс протекает преимущественно как  $\alpha$ -замещение, но с низкой селективностью, соотношение продуктов **84** и **82** варьируется от 1.2:1 до 4.0:1. Стоит

отметить, что предварительная активация, то есть нагревание смеси CuI, ДМЭДА, BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na и KF в ДМФ в течение десяти минут перед добавлением бромдифторацетата **97**, приводит к увеличению выхода на 15-20%, но незначительно снижает региоселективность.

Таблица 3



№	R	84:82	Выход, %
1		4.0:1	72
2		2.3:1	78
3		3.8:1	57
4		2.1:1	80
5		1.2:1	70

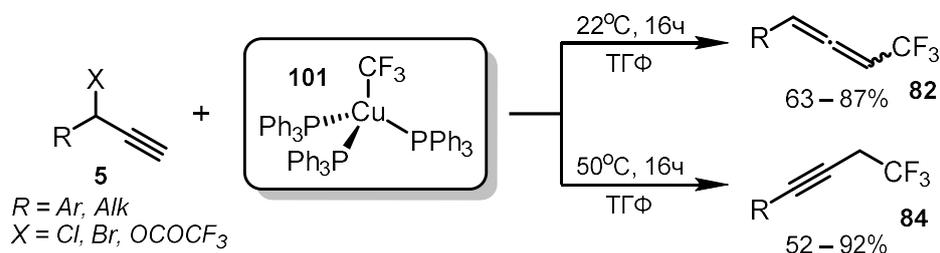
#### Стабильные медные комплексы в индивидуальном состоянии

В 2012 году появилось исследование Жабо, посвящённое селективному трифторметилированию пропаргилгалогенидов и трифторацетатов с помощью комплекса (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>CuCF<sub>3</sub> (**101**, Схема 37) [62]. Медный реагент **101** был синтезирован из CuF<sub>2</sub> и Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> [85], а также выделен и охарактеризован в чистом виде, что является редким исключением для комплексов трифторметилмеди.

При введении в реакцию заранее приготовленных комплексов трифторметилмеди в индивидуальном состоянии отпадает необходимость в дополнительной стадии генерации трифторметилирующего агента, что позволяет расширить диапазон возможных условий. Взаимодействие **101** с вторичными и третичными субстратами **5** (Схема 42), содержащими терминальную тройную связь, в зависимости от температуры селективно приводит к образованию алленов **82** (продуктов γ-замещения) или изомерных им интернальных

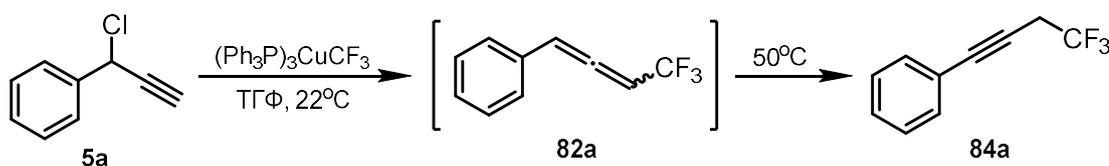
алкинов **84**. В реакциях  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuCF}_3$  с первичными пропаргилгалогенидами образуются преимущественно продукты  $\alpha$ -замещения, идентичные алкинам **84** [62].

Схема 42



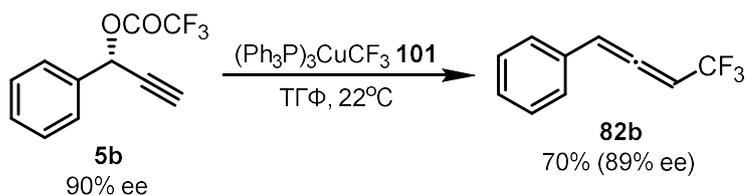
Авторы предполагают, что необычная зависимость селективности от температуры объясняется высокой лабильностью алленов **82** в условиях реакции. На примере (1-хлорпроп-2-ин-1-ил)бензола (**5a**, Схема 43) было продемонстрировано, что продукт  $\gamma$ -замещения **82a**, полученный при комнатной температуре, количественно перегруппировывается в алкин **84a** при нагревании реакционной смеси до  $50^\circ\text{C}$ . В то же время, выделенный в чистом виде аллен **82a**, растворённый в ТГФ, не вступает в перегруппировку при  $50^\circ\text{C}$  даже в присутствии  $\text{CuCl}/\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuOCOCF}_3$  или купрата **101**.

Схема 43



Трифторметилирование пропаргилтрифторацетатов с помощью комплекса **101** представляет отдельный интерес из-за возможности генерировать малостабильные субстраты **5** из широко доступных пропаргилловых спиртов непосредственно в реакционном сосуде. Взаимодействие  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuCF}_3$  с хиральным трифторацетатом **5b** (Схема 44), полученным подобным образом, приводит к образованию аллена **82b** с высокой степенью стереохимической индукции.

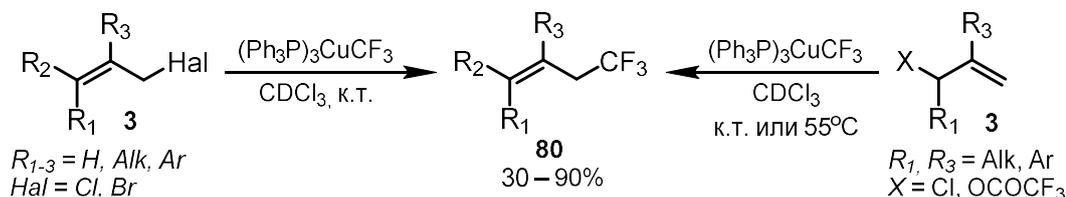
Схема 44



Аналогичный метод был распространён на аллильные производные **3** (Схема 45). Хлориды и бромиды **3** реагируют с комплексом  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuCF}_3$  при комнатной температуре, трифторметилирование трифторацетатов происходит при  $55^\circ\text{C}$ . В случае как первичных, так и

вторичных субстратов **3** образуются линейные продукты **80**. Скорость реакции повышается при наличии у двойной связи ароматических заместителей с донорными группами [86].

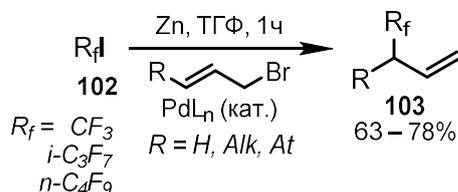
Схема 45



### 1.2.3 Катализ солями палладия (II) и иридия (II)

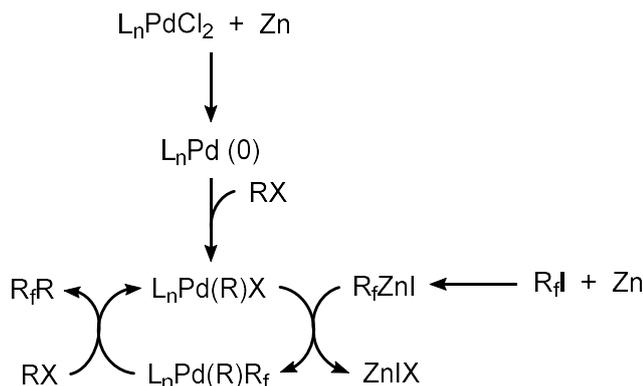
Первый вариант палладий-катализируемого аллилирования встречается в работе Ишикавы 1982 года [87]. Реакция является улучшением аналогичного медь-промотируемого сочетания Ульмана, представленного в 1979 году в работе Кобаяши [55] (см. пункт 1.2.2). Взаимодействие между перфторалкилиодидами **102** (Схема 46) и первичными аллилбромидами в присутствии цинковой пыли и соли палладия (II) протекает при воздействии ультразвуком за один час при комнатной температуре. В результате с хорошими выходами и высокой (около 95%) региоселективностью образуются перегруппированные продукты **103**.

Схема 46



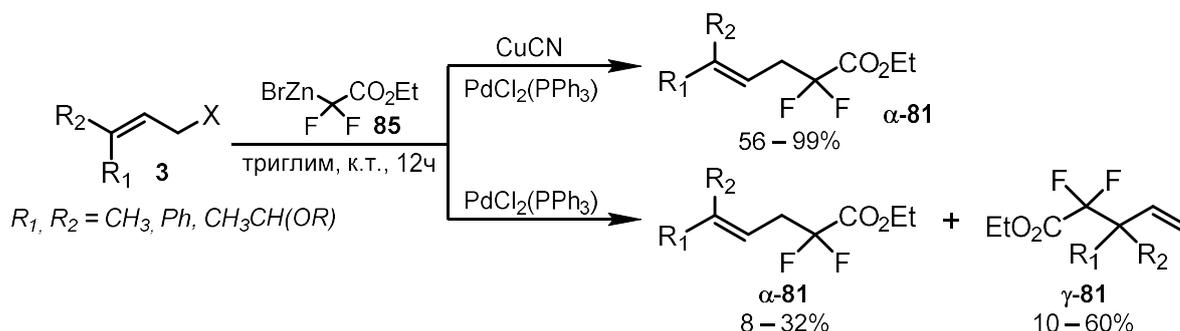
Реакция также может катализироваться палладиевой чернью, с выходом порядка 50%. Таким образом, авторы предполагают, что реальным катализатором процесса является металлический палладий (0), который образуется при восстановлении двухвалентной соли цинковой пылью (Схема 47). В отсутствие ультразвука реакция полностью прекращается.

Схема 47



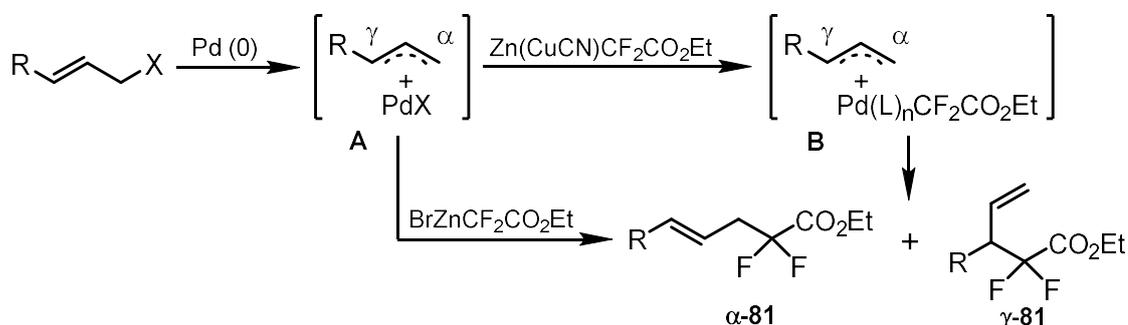
В схожей реакции аллилирования цинкового дифторенолята **85** (Схема 48) обнаружилось различие между активностью самого реагента **85** и его купрата, полученного при добавлении стехиометрического количества CuCN. В случае купрата палладий-катализируемая реакция протекает как селективное  $\alpha$ -замещение, давая продукты  $\alpha$ -**81** с высоким выходом. В то же время, чистый цинковый реагент **85** в присутствии PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> образует продукты **81** с более низким выходом и низкой региоселективностью, при этом преобладает продукт  $\gamma$ -замещения, что является общей закономерностью для реакций подобного рода [66].

Схема 48



Авторы предполагают, что более активный купрат ZnBr(CuCN)CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et быстро вступает в трансметаллирование с  $\pi$ -аллильным палладиевым комплексом **A** (Схема 49), образуя новый смешанный интермедиат **B**, который далее селективно превращается в продукт  $\alpha$ -**81**. В случае менее нуклеофильного цинкового реагента **85** существует конкуренция между атакой по энергетически предпочтительному  $\gamma$ -положению интермедиата **A** и между превращением в интермедиат **B**, вследствие чего образуется смесь продуктов аллилирования.

Схема 49

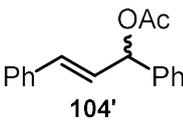
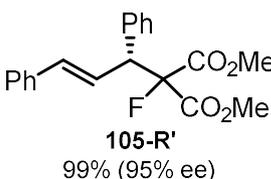
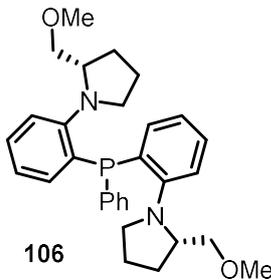
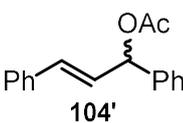
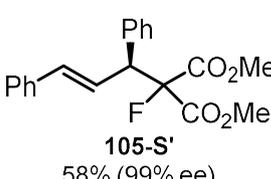
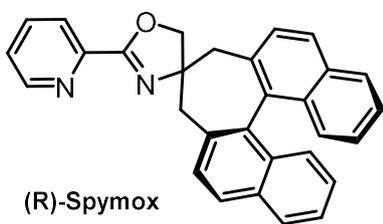
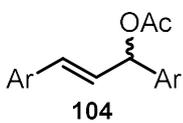
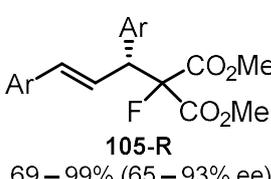
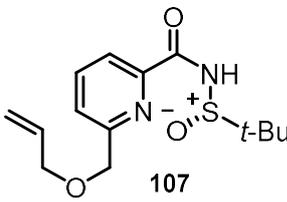
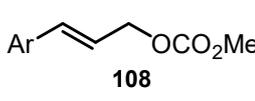
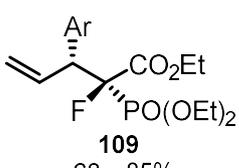
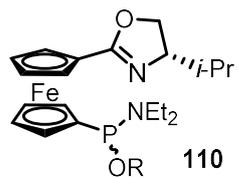


Наиболее эффективно палладиевый катализ проявил себя в реакциях с аллилацетатами и карбонатами. В присутствии хиральных лигандов можно получать продукты подобного сочетания с высокой энантиоселективностью, ряд примеров представлен в Таблице 4.

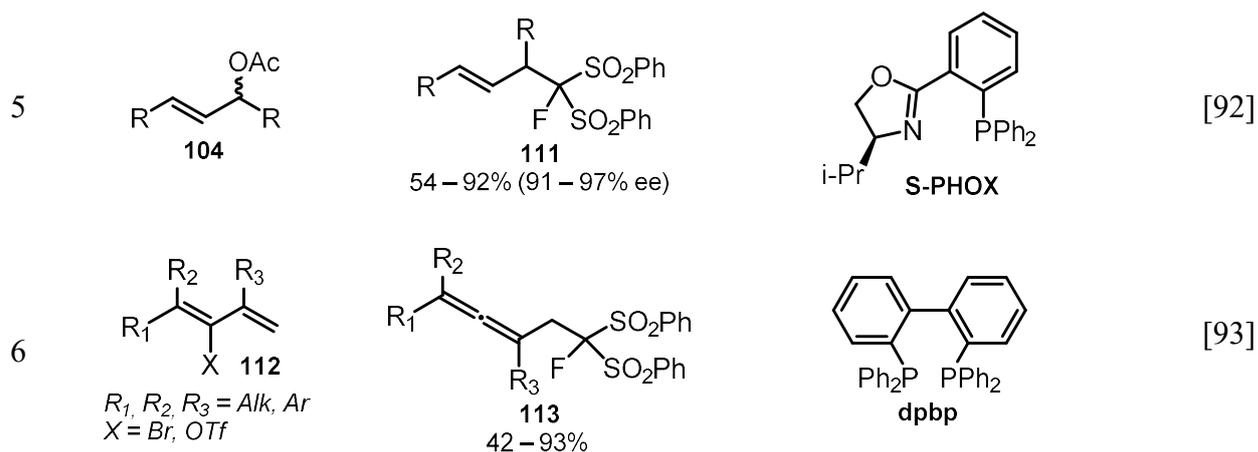
Асимметрическое аллилирование впервые было продемонстрировано на примере взаимодействия дифенилаллилацетата **104'** (№ 1) с фтормалонатом **1** в присутствии фосфинового лиганда **103**, содержащего два фрагмента пролинола. В качестве основания использовалась система ацетат натрия/бис(триметилсилил)ацетамид (BSA). В результате с количественным выходом и энантиомерным избытком 95% был получен фтормалонат **105-R** [88].

С помощью аналогичной реакции ацетата **104'** с малонатом **1** в присутствии 2-(оксазолинил)пиридильного лиганда (R)-Spymox (№ 2) был получен другой оптический изомер **105-S'** с умеренным выходом и полной энантиоселективностью [89].

**Таблица 4.** Реакции фторалкилирования аллилацетатов и карбонатов при катализе  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$  в присутствии фосфиновых и азотных лигандов

№	Субстрат	Продукт	Лиганд	Лит.
1		 99% (95% ee)		[88]
2		 58% (99% ee)		[89]
3		 69 – 99% (65 – 93% ee)		[90]
4		 68 – 85% (dr > 20:1, 92 – 99% ee)	 R = (R)-2'-гидрокси-1,1'-бинафтил-2-ил	[91]





Более общий метод подобного аллилирования с новым типом S,N-лиганда на основе *трет*-бутилсульфинамида был продемонстрирован в 2015 году в работе Чжао. Ацетаты **104** (№ 3) были трансформированы в малонаты **105-R** в присутствии сульфениламида **107** с высокими выходами и хорошим энантиомерным избытком (ee преимущественно 80 – 90%). В качестве основания использовался карбонат цезия. Авторы отмечают, что 2-окса-4-пентенильный заместитель в *орто*-положении пиридинной группы оказывает определяющее влияние на энантиоселективность [90]. Аналогичным образом протекает реакция **104** с дисульфонами в присутствии лиганда **S-PHOX** (№ 5) [93]. В обоих случаях в качестве основания использовался карбонат цезия.

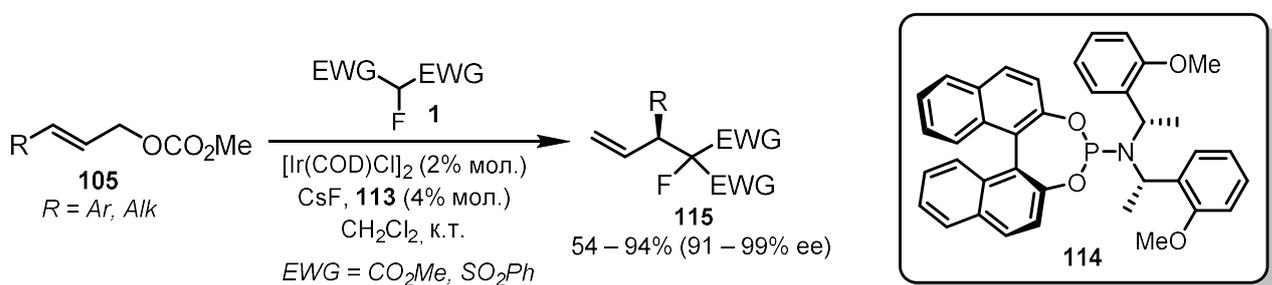
Монозамещённые аллилкарбонаты **108** (№ 4) при взаимодействии с фосфорилфторацетом в присутствии карбоната цезия с хорошим выходом образуют продукты  $\gamma$ -замещения **109**. В присутствии ферроценильного комплекса **110** образуется преимущественно один диастереомер ( $dr > 20:1$ ) с высокой энантиоселективностью [91]. [92]

При взаимодействии бромидов и трифлатов **112** (№ 6), содержащих диеновый фрагмент, с фторметилдисульфонатом в присутствии *трет*-бутилата калия образуются аллены **113**, в том числе циклические. Реакция протекает исключительно как  $\gamma$ -замещение с преимущественно хорошими выходами [93].

Реакции стабилизированных фторалкильных анионов с аллилкарбонатами могут катализироваться комплексами иридия. Так, например, взаимодействие между карбонатами **105** (Схема 50) и монофторзамещёнными малонатами, ацетоацетатами и дисульфонами **1** в присутствии 2%  $[Ir(COD)Cl]_2$  и фторида цезия в качестве активатора легко протекает при комнатной температуре. Реакция может быть проведена в асимметрическом варианте при добавлении фосфорамидитного лиганда **113**, в результате

образуются продукты  $\alpha$ -замещения **115** с высокими выходами и стереоселективностью [94,95].

Схема 50



\*\*\*

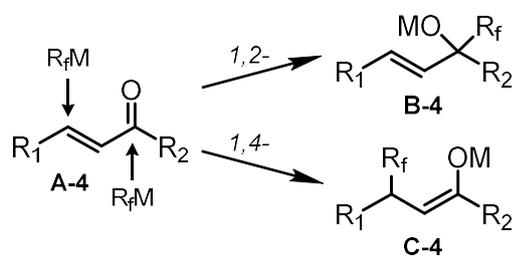
Как следует из первой части обзора, на момент подготовки диссертационной работы в литературе наиболее полно представлены реакции аллилирования и пропaгилирования эквивалентов трифторметильного аниона, а также  $\alpha$ -фтор- и  $\alpha,\alpha$ -дифторзамещённых карбанионов при наличии в них электроноакцепторных групп. В то же время, синтез гомоаллилфторидов и геминальных 4,4-дифторалкенов аналогичным методом до сих пор представляет существенную проблему в виду низкой стабильности соответствующих фторных реагентов.

## 2. Реакции сопряжённого присоединения

Сопряжённое присоединение стабилизированных  $\alpha$ -фторалкильных анионов к акцепторным олефинам является относительно хорошо изученным процессом, позволяющим с высокой селективностью создавать полифункциональные углеродные центры с фторным заместителем. Акцепторы Михаэля представлены значительным разнообразием соединений, поэтому разброс условий реакции зависит от активности субстрата сильнее, чем в случае аллильных и пропаргильных электрофилов. В большинстве случаев превращение прототируется сильными или слабыми основаниями. Также высокую эффективность демонстрирует органокатализ, что позволяет стереоселективно формировать третичные и четвертичные центры при использовании хиральных катализаторов.

Перенос полифторалкильных групп на активированные олефины представляет собой более сложную задачу. Во-первых, происходит общее снижение стабильности карбаниона по мере увеличения числа атомов фтора, о чём не раз упоминалось в предыдущей главе. Прямое нуклеофильное фторалкилирование в основных условиях становится затруднительным или вовсе невозможным, вследствие чего возникает необходимость использования синтетических эквивалентов  $R_f$ -аниона, таких как силаны и комплексы переходных металлов. Во-вторых, уменьшение делокализации заряда повышает сродство аниона к поляризованным кратным связям (к примеру,  $C=O$ ), что существенно снижает эффективность присоединения к мало поляризованным  $C=C$ -связям. Так, реакция  $\alpha,\alpha$ -дифторалкильных анионов с енонами типа **A-4** (Рисунок 4), как правило, приводит к образованию смеси конкурентных продуктов 1,2- и 1,4-присоединения **B-4** и **C-4**. В случае реакции трифторметилирования, за редкими исключениями, образуются преимущественно продукты 1,2-присоединения по карбонильной группе **B-4**.

Рисунок 4



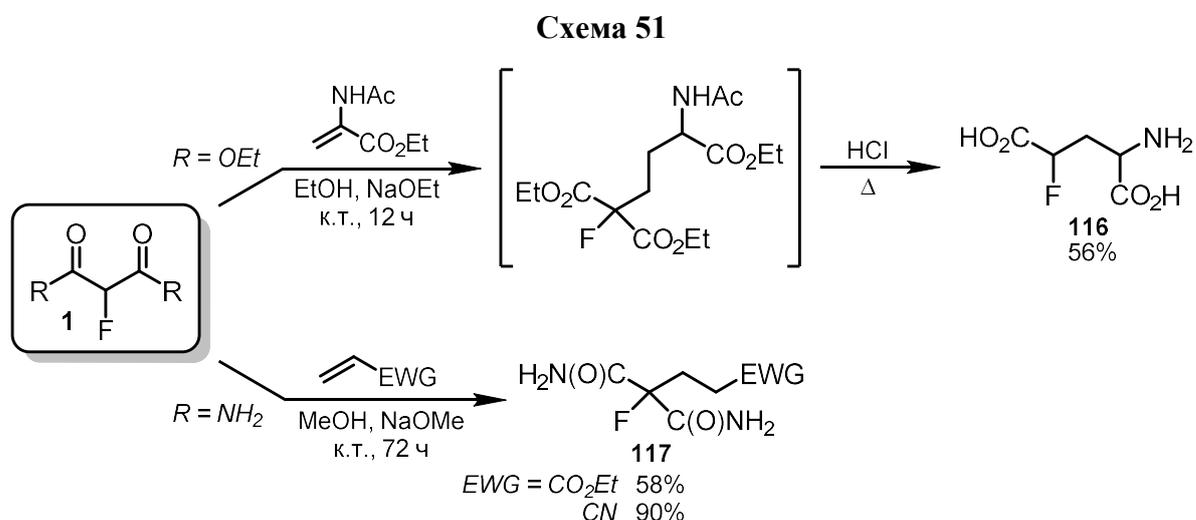
В виду того, что условия процесса кардинально отличаются в зависимости от свойств фторсодержащего нуклеофила, разделение в данной главе проведено соответственно типам  $R_f$ -аниона ( $\alpha$ -фторзамещённые,  $\alpha,\alpha$ -дифторзамещённые и

перфторзамещённые), а реакции внутри разделов сгруппированы по структурным классам реагентов или по методам их генерации.

## 2.1 $\alpha$ -Фторированные карбанионы

### Анионы, стабилизированные карбонильными группами

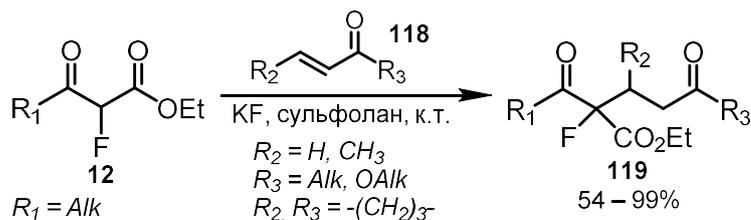
Впервые присоединение фторалкильного аниона к акцептору Михаэля было осуществлено в 1962 году при синтезе  $\gamma$ -фторглутаминовой кислоты **116** (Схема 51). Диэтилфтормалонат **1** вводился в реакцию с этил  $\alpha$ -ацетидакрилатом в присутствии этилата натрия при комнатной температуре. Образующийся промежуточный аддукт был гидролизован при кипячении с соляной кислотой без выделения из реакционной смеси, в результате была получена кислота **116** с выходом 56% [96].



Аналогичным образом, при реакции фтормалонамида **1** с метилакрилатом и акрилонитрилом в присутствии метилата натрия образуются продукты присоединения **117** с выходом 58% и 90% соответственно [97].

В 1986 году в работе Китазуме было продемонстрировано взаимодействие кетоэфиров **12** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными енонами **118** (Схема 52). Реакция проводилась в сульфолане в присутствии фторида калия, полученного методом распылительной сушки. Прочие основания, такие как NaN, *t*-BuOK, EtONa, Et<sub>3</sub>N показали низкую эффективность. В случае терминальных алкенов **118** (R<sub>2</sub> = H) присоединение происходило за один час при комнатной температуре с образованием продуктов **119** с высокими выходами. Циклогексенон и *E*-метилкротонат (R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>) показали меньшую активность, в этом случае реакция происходила в течение суток с выходом 99% и 54% соответственно. Более низкий выход продукта присоединения к *E*-метилкротонату объясняется протеканием значительного числа побочных процессов [98].

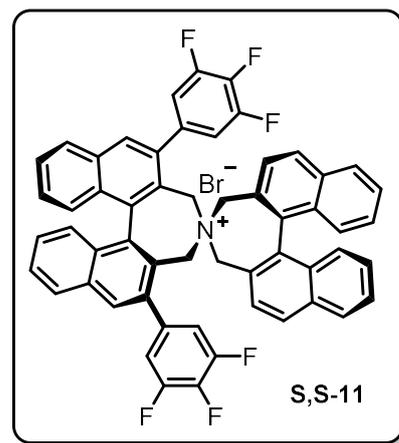
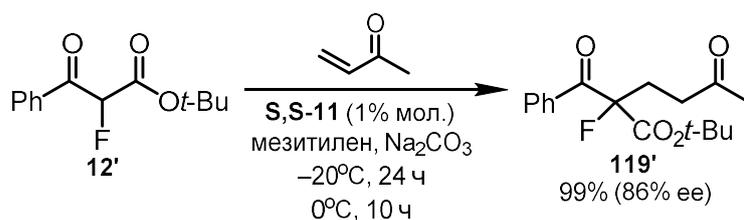
## Схема 52



Способ асимметрического аллилирования кетоэфиров **12** с помощью межфазного катализатора Маруока **11**, описанный в пункте 1.1.1, применим также к реакции Михаэля. Бензоилуксусный эфир **12'** (Схема 53) взаимодействует с метилвинилкетонам в мезитиле в присутствии карбоната натрия и каталитического количества аммонийной соли **11**. Процесс протекает с количественным выходом, а энантиомерный избыток составляет 86%

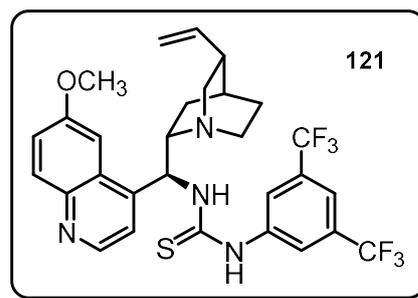
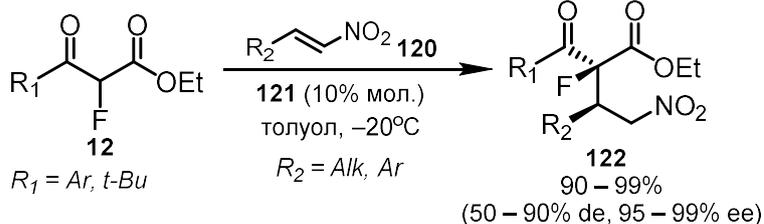
[18].

## Схема 53



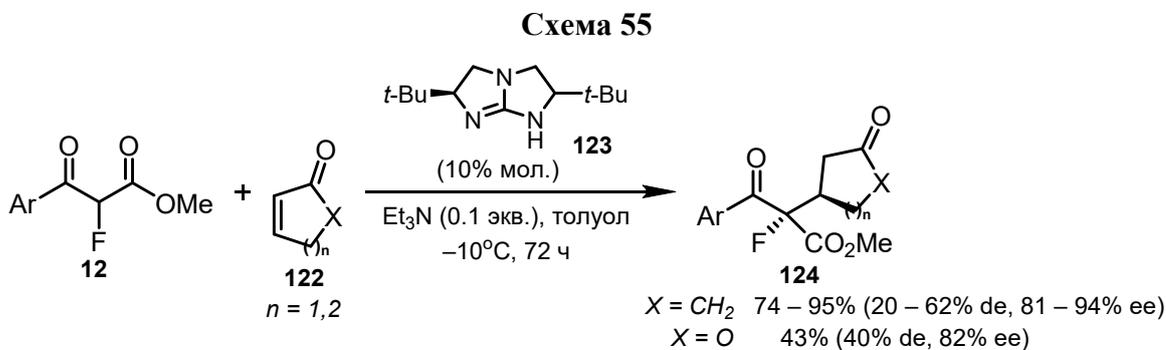
Асимметрическое присоединение кетоэфиров **12** к нитроалкенам **120** (Схема 54) может катализироваться производными хиральных бисоксазолинов [99], цинхониновых алкалоидов [100], а также бифункциональными катализаторами на основе цинхонидина и мочевины/тиомочевины [101].

## Схема 54



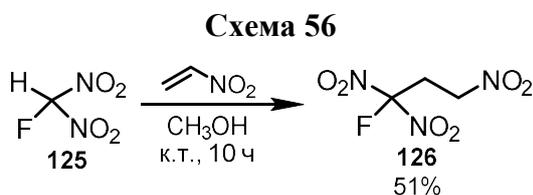
В присутствии 10% хинидинового производного **121** в толуоле присоединение протекает с образованием продукта **122** практически с количественным выходом и высокой энантиоселективностью. Диастереомерный избыток составляет приблизительно 50% в случае бензоилацетатов и 90% для трет-бутильного производного **12** ( $R_1 = t\text{-Bu}$ ). В реакцию вступают нитроалкены **120** с различными арильными, а также первичными и вторичными алкильными заместителями, за исключением циклогексильного производного. Отсутствие реакции в последнем случае авторы объясняют стерическими затруднениями [102].

Бициклический хиральный гуанидин **123** (Схема 55) применялся в качестве катализатора асимметрического присоединения кетозэфиров **12** к N-алкил малеимидам [103], а также к циклопентенонам и циклогексенонам **122**. Взаимодействие происходит в толуоле при добавлении 10% триэтиламина в течение трёх суток при пониженной температуре. В результате образуются аддукты **124** с высокими выходами и преимущественно высокой энантиоселективностью. Наилучшая энантио и диастереоселективность наблюдалась в случае кетозэфиров **12** с заместителями в *para*- и *meta*-положениях арильного кольца. В реакции фенильного производного **12** с 2(5*H*)-фураноном **4** ( $n = 1$ ,  $X = O$ ) был получен продукт присоединения **124** с умеренными выходами и стереоселективностью [104].



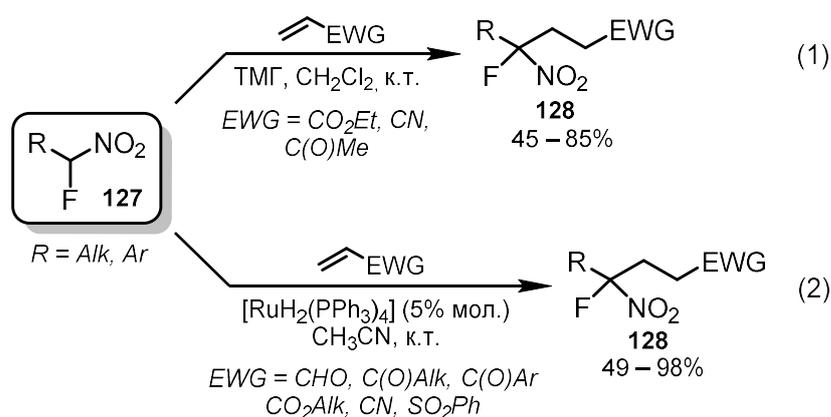
Анионы, стабилизированные  $NO_2$ ,  $RSO_2$  и  $(RO)_2P(O)$ - группами

Фтординитрометан **125** (Схема 56) способен вступать в реакцию сопряжённого присоединения с нитроэтиленом в метаноле при комнатной температуре без дополнительной активации. В результате образуется нитросоединение **126** с выходом 51% [105].



Алифатические и ароматические  $\alpha$ -фторнитроалканы **127** также могут вступать в реакцию сопряжённого присоединения с различными субстратами Михаэля при активации сильными основаниями. Так, например, в присутствии ТМГ нитросоединения **127** (Схема 57, уравнение 1) взаимодействуют с метилакрилатом, акрилонитрилом и метилвинилкетонам при комнатной температуре с образованием аддуктов **128** с хорошим выходом. При использовании в качестве основания ДБУ выход процесса существенно снижается из-за протекания значительного числа побочных реакций. Более слабые основания, такие как триэтиламин, не активируют процесс [106,107].

Схема 57

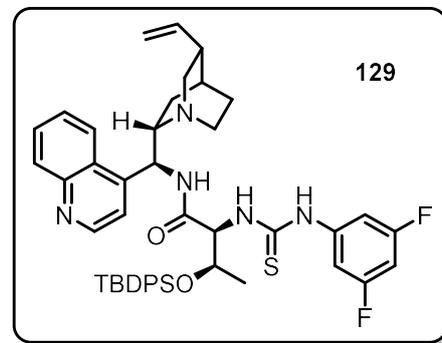
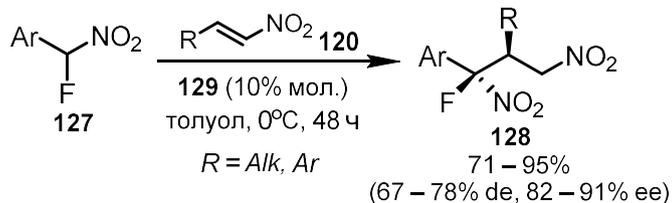


Реакция фторнитроалканов **127** с акцепторами Михаэля может быть осуществлена в нейтральных условиях при катализе низковалентными комплексами рутения. В присутствии  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$  (Схема 57, уравнение 2) в ацетонитриле субстраты **127** взаимодействуют с терминальными винилкетонами, сложными эфирами и сульфонами с образованием соединений **128** преимущественно с высокими выходами. Заметное снижение эффективности было зафиксировано лишь в случае арилвинилкетонов, содержащих донорные группы в ароматическом кольце. Авторы предполагают, что реакция протекает через внедрение рутения в  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  связь исходного  $\alpha$ -фторнитроалкана с последующим карбометаллированием алкена и восстановительным элиминированием. Таким образом, механизм процесса отличается от версии с активацией основанием и позволяет преодолеть проблемы, связанные с влиянием атома фтора на реакционную способность монофторированных карбанионов [108].

Аналогично кетоэфирам **12**, фторнитроалканы **127** могут вступать в реакцию сопряжённого 1,2-присоединения в присутствии бифункциональных катализаторов на основе тиомочевины и цинхониновых алкалоидов. В этом случае процесс может быть осуществлён в асимметрическом варианте. В присутствии 10% катализатора **129** (Схема 58) присоединение арилзамещённых производных **127** к нитроалкенам **120** протекает в мягких условиях с высоким выходом и хорошей стереоселективностью. Восстановление

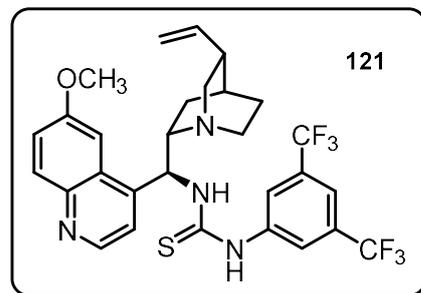
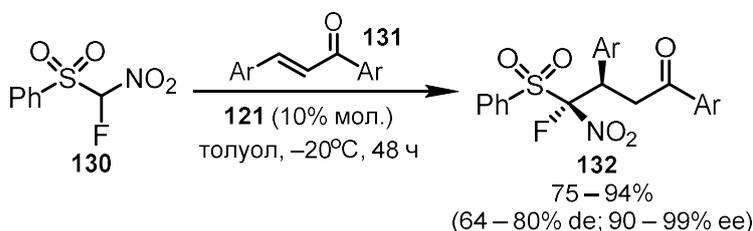
продуктов **128** позволяет получать соединения со стереоцентром, содержащим атом фтора и аминогруппу, что представляет значительный интерес с точки зрения медицинской химии [109].

Схема 58



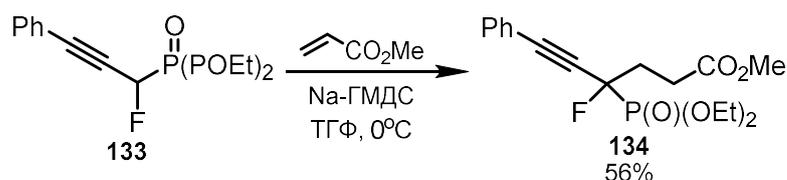
Бифункциональный катализатор на основе тиомочевины **121** показал высокую эффективность в реакции  $\alpha$ -фтор- $\alpha$ -нитросульфонилметана **130** (Схема 59) с халконами **131**. В результате в мягких условиях были получены продукты **132** с высокими выходом и стереоселективностью [110].

Схема 59



В качестве источника стабилизированного монофторалкильного аниона могут также использоваться производные фосфонатов и сульфонов, что имеет большое значение для медицинской химии.  $\alpha$ -Фторпропаргилфосфонат **133** (Схема 60) реагирует с метилакрилатом в присутствии силизида натрия в ТГФ. В результате образуется аддукт **134** с выходом 56% [111].

Схема 60

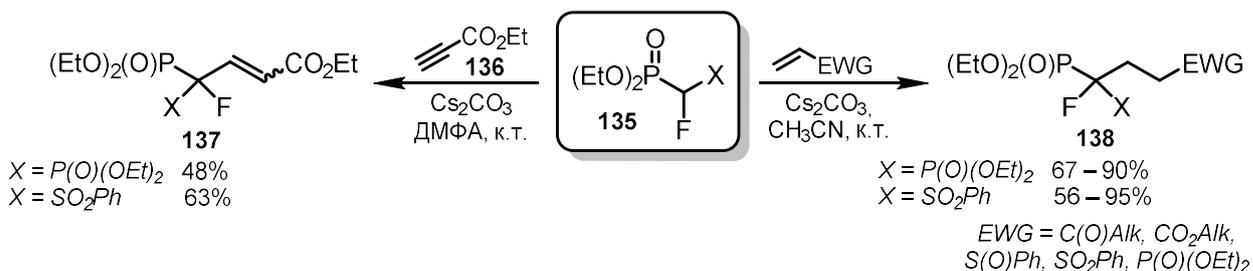


Производные  $\alpha$ -фторалкилфосфонатов **135** (Схема 61), содержащие дополнительную сульфо или фосфорильную группу, взаимодействуют с терминальными



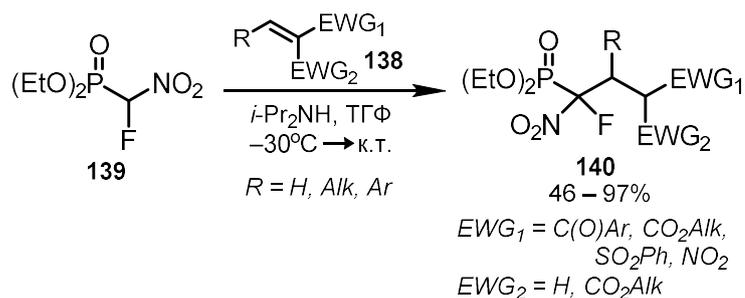
акцепторными олефинами в мягких условиях при активации карбонатом цезия. В результате с хорошими выходами образуются аддукты **138**. Стерическая доступность алкена играет ключевую роль в данном процессе, так, в случае циклогексенона, халкона, нитростирола и арилиденмалонитрила, содержащих заместители при двойной связи, реакции не наблюдалось вовсе. При взаимодействии производных **135** с этилпропиолатом **136** с умеренным выходом образуются алкены **137** в виде смеси Z- и E-изомеров [112,113].

Схема 61



Диэтил фторнитрометилфосфонат **139** (Схема 62) легко взаимодействует с акцепторами Михаэля при активации вторичными аминами. В реакцию могут вступать как терминальные, так и интернальные олефины **138**, в том числе арилиденмалонаты, в результате образуются нитрофосфонаты **140** преимущественно с высокими выходами. В случае бензилиденацетона для достижения полной конверсии оказалось достаточно субстехиометрического (0.3 экв.) количества диизопропиламина. В некоторых случаях также наблюдалось образование до 27% побочного продукта дефосфорилирования соединений **140** [114].

Схема 62



## 2.2 α,α-Дифторированные карбанионы и их эквиваленты

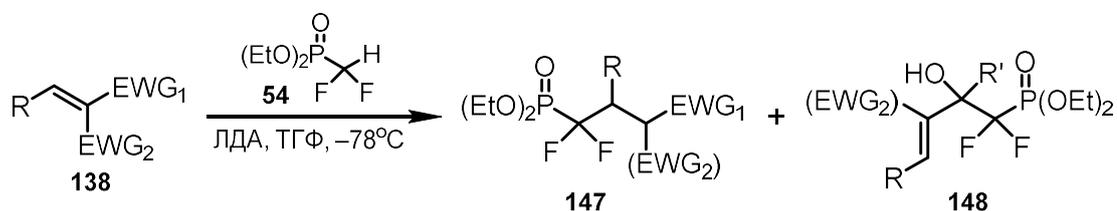
### Соли щелочных металлов

Дифторнитрометан **141** (Схема 63) обладает более низкой реакционной способностью в сравнении с прочими производными нитрометана. Взаимодействие **141** с метилакрилатом, метилвинилкетонем и акрилонитрилом протекает при нагревании с сухим карбонатом калия до 100 – 130°C в запаянной ампуле. Выход продукта **142** при этом не превышает 27%. Авторы связывают низкую активность дифторнитрометана со



Подробное исследование взаимодействия литиевой соли фосфоната **54** с различными акцепторами Михаэля было осуществлено Бейером в 2012 году. Наиболее показательные примеры превращений представлены в Таблице 5. Главной проблемой в случае  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений оказалась конкуренция между 1,4-присоединением и 1,2-присоединением. В большинстве случаев образуется преимущественно продукт присоединения по карбонильной группе **148**, однако, распределение может быть частично смещено в сторону образования продукта реакции Михаэля **147** при добавлении ГМФТА. Так, например, в реакции циклогексенона с литированным фосфонатом **54** в присутствии 5 эквивалентов ГМФТА с количественным выходом образуется смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения в соотношении 1:1 (№ 1). В случае ациклических непредельных кетонов даже в присутствии ГМФТА образуется преимущественно продукт **148** с умеренным выходом (№ 2,3). Авторы считают, что причиной является недостаточная активация C=C связи, что подтверждается примером дикарбонильных производных **138**, в случае которых наблюдалось преимущественное образование продукта 1,4-присоединения (№ 4,5). В реакциях производных **138**, содержащих одну и две сложноэфирные группы, наблюдались аналогичные закономерности.

Таблица 5



№	R	EWG <sub>1</sub>	EWG <sub>2</sub>	Выход 147, %	Выход 148, %
1 <sup>a</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-C(O)-	-	47	51
2 <sup>a</sup>	H	C(O)CH <sub>3</sub>	-	7	21
3 <sup>a</sup>	Ph	C(O)Ph	-	<2	58
4	Ph	C(O)Ph	C(O)Ph	57	40
5	пент-4-ен-1-ил	C(O)Ph	C(O)Ph	85	0
6	H	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	-	32	-
7	H	SO <sub>2</sub> Ph	-	31	-
8	H	S(O)Ph	-	61	-
9	Ph	NO <sub>2</sub>	-	61	-
10	гептенил	NO <sub>2</sub>	-	74	-
11	Ph	CN	-	0	-

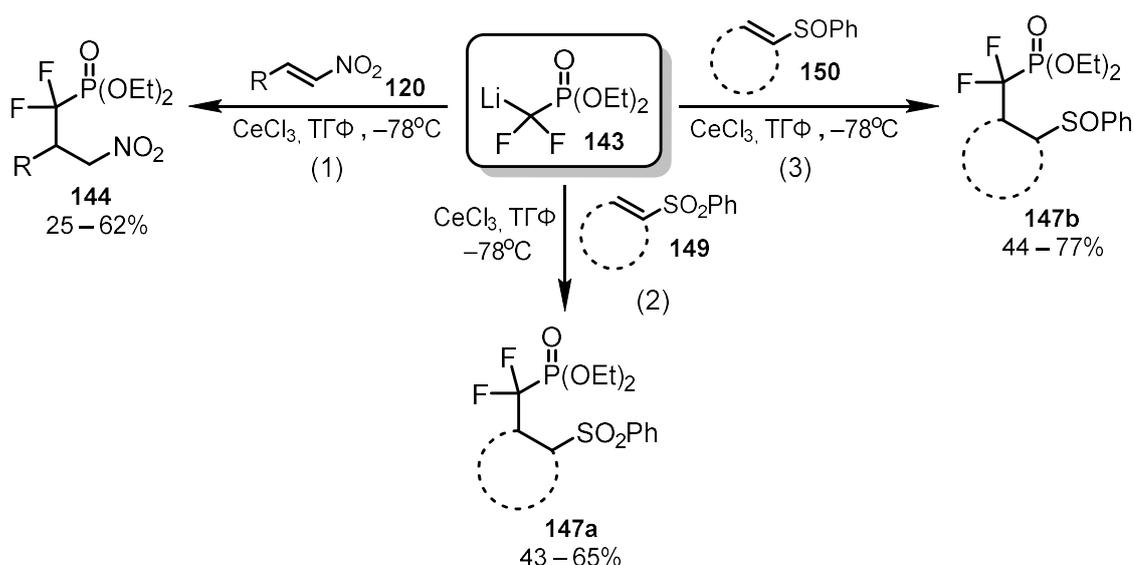
12	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	CN	<3	-
13	Ph	CN	CN	78	-
14	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	CN	74	-
15	изопропенил	CN	CN	97	-

<sup>a</sup> В присутствии 5 экв. ГМФТА

Также изучались реакции с участием акцепторов Михаэля, содержащих фосфорильную, сульфонильную, сульфоновую, нитро и циано-группы (№ 6-11). Во всех случаях, кроме нитрильного производного **138** (№ 11), образовывались продукты **147** с выходами от умеренных до хороших. В то же время, арилиден- и алкилиденмалононитрилы, за исключением *para*-нитропроизводного (№ 12), показали превосходную реакционную способность (№ 13-15) [122].

Эффективность взаимодействия литиевой соли **143** (Схема 66) с нитроалкенами **120**, винилсульфонами **150** и винилсульфоксидами **152** заметно повышается в присутствии хлорида церия (III). Промежуточный церийорганический интермедиат вступает в реакцию даже со стерически загруженными нитроалкенами **120** (Уравнение 1), содержащими изопропильный или *tert*-бутильный заместитель, хоть и со сниженным выходом [123]. Реакции с сульфонами **150** (Уравнение 2) и сульфоксидами **152** (Уравнение 3) гладко протекают в случае циклических субстратов, однако, в случае субстратов с алифатическими заместителями при двойной связи наблюдалось снижение выхода в виду депротонирования аллильного положения алкена [124][125].

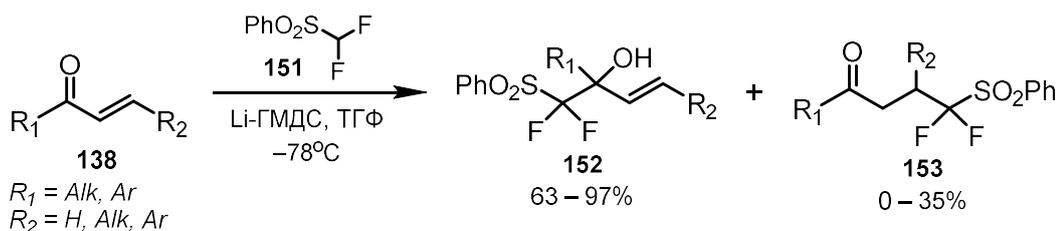
Схема 66



В работе Ху 2008 года подробно изучалось взаимодействие дифторметилфенилсульфона **151** (Схема 67) с различными енонами **138**. В качестве

депротонирующего реагента использовался гексаметилдисилазид лития. Было установлено, что в случае халконов **138**, содержащих акцепторные группы в ароматическом кольце, а также в случае метилвинилкетона образуются исключительно продукты 1,2-присоединения **152**. Для халконов, содержащих донорные группы, а также для алкилиденовых производных ацетофенона ( $R_2 = H$ ) были получены смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения **152** и **153** в соотношении приблизительно 2:1 [113].

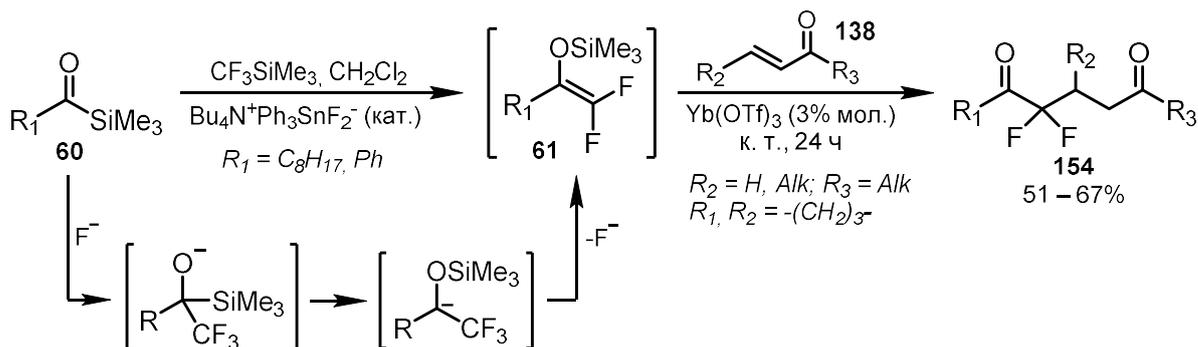
Схема 67



### Дифторсилиленоляты

В пункте 1.1.2 был описан метод генерации дифторсилиленолята **61** (Схема 68) из ацилсиланов **60** в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  и источника фторид-аниона в качестве активатора. Процесс протекает через атаку  $\text{CF}_3$ -аниона на карбонильную группу с последующей перегруппировкой Брука и  $\beta$ -элиминированием фторид-аниона. Таким образом, активатор регенерируется в ходе реакции и может использоваться в каталитических количествах. Полученный подобным способом енолят **61** способен реагировать с широким кругом C-электрофилов при активации кислотами Льюиса. Авторы отмечают, что реакция **61** с енонами **138** лучше всего прототируется эфиром трифторида бора при  $-78^\circ\text{C}$  или каталитическим количеством трифлата иттербия при комнатной температуре. Наилучший выход продукта 1,4-присоединения **154** был достигнут в присутствии трифлата иттербия, однако, в этом случае реакция требует более длительного времени и двукратного избытка енона в связи с параллельно протекающей полимеризацией. В процесс вовлекались различные еноны **138**, содержащие алкильные заместители, в том числе метилвинилкетон и циклогексанон, выходы 1,5-дикетонов **154** преимущественно хорошие [126][43].

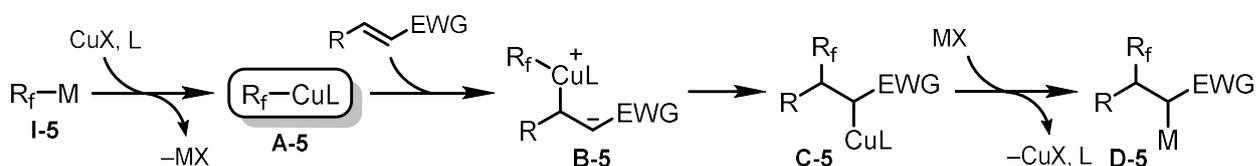
Схема 68



Комплексы меди (I)

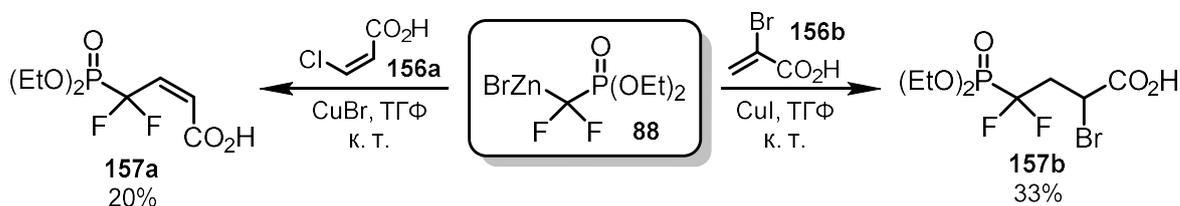
Реакции дифторалкил-замещённых купратов с акцепторами Михаэля, в большинстве случаев, протекают как селективное 1,4-присоединение, что объясняется высоким сродством меди к кратным углерод-углеродным связям. На первой стадии купрат **A-5** (Рисунок 5) атакует молекулу субстрата с образованием комплекса трёхвалентной меди **B-5**. Лабильный комплекс **B-5** претерпевает восстановительное элиминирование с образованием медного енолята **C-5**, который далее при гидролизе или трансметаллировании превращается в целевое соединение **D-5**. Исходный купрат **A-5** может быть сгенерирован непосредственно в реакционной среде из любого доступного эквивалента  $R_f$ -аниона, поэтому процесс существует как в стехиометрическом, так и в каталитическом вариантах. Стоит отметить, что нуклеофильная атака купрата **A-5** на акцептор Михаэля осложняется присутствием электроотрицательной  $R_f$ -группы, поэтому общая активность подобных соединений ниже, чем у обычных алкилкупратов. Так, дифторалкильные производные **A-5**, в отсутствие специально подобранных лигандов, присоединяются к активированным олефинам с низким выходом, а подтверждённых случаев присоединения трифторметил-купратов по Михаэлю не известно вовсе.

Рисунок 5

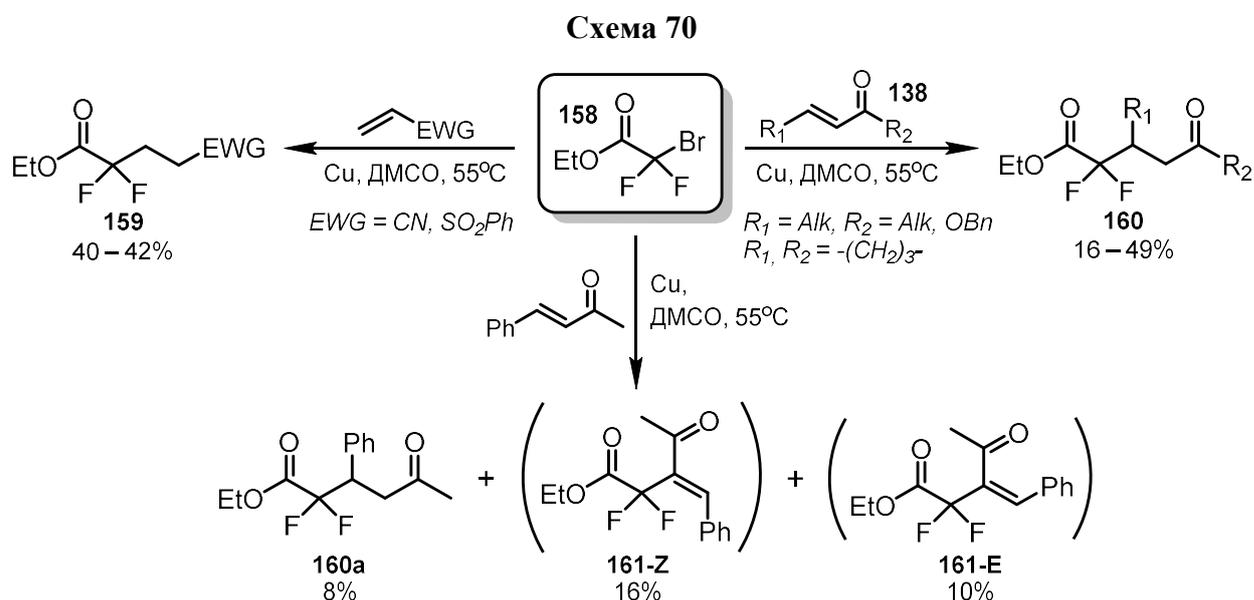


Первое упоминание реакции *гем*-дифторалкил купратов с акцепторами Михаэля встречается в работе Кавамото 1997 года. Цинковый фосфонат **88** (Схема 69) вводился во взаимодействие с непредельными кислотами **156a** и **156b** в ТГФ в присутствии солей меди (I). В результате с низкими выходами были получены непредельная кислота **157a** в виде *Z*-изомера и бромид **157b**. Примечательно, что конфигурация продукта **157a** совпадает с конфигурацией исходного алкена **156a**, в связи с чем авторы предполагают, что реакция может идти через внедрение цинкового купрата по связи C-Cl, в противовес возможному тандему 1,4-присоединения/ $\beta$ -элиминирования. В то же время, в случае 2-бромакриловой кислоты **156b** был получен исключительно продукт 1,4-присоединения [127][128].

Схема 69



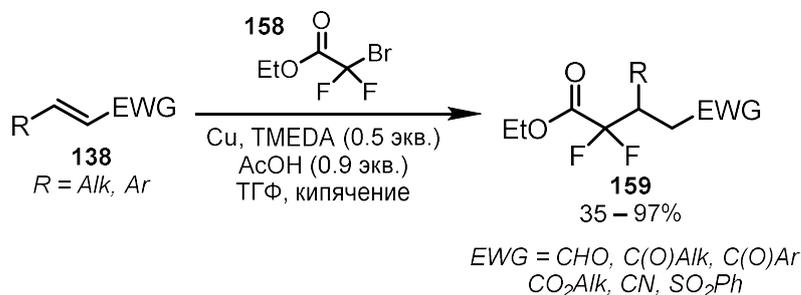
Присоединение этилбромацетата **158** (Схема 70) к акцепторным алкенам в присутствии металлической меди подробно изучалось в работах Кумадаки и Ли. Взаимодействие **158** с акрилонитрилом и винилсульфоном при нагревании в присутствии меди в ДМСО приводит к продуктам 1,4-присоединения **159** с умеренным выходом. В аналогичных условиях происходит реакция **158** с енонами **138**, содержащими алифатические заместители при кратной связи. В результате с умеренным выходом образуются 1,5-дикарбонильные соединения **160**. В то же время, в случае ацетофенона продукт 1,4-присоединения **160a** был получен с выходом лишь 8%, а в качестве основных примесей были зафиксированы изомерные алкены **161-Z** и **161-E** с суммарным выходом 26%. Наиболее вероятный механизм образования продукта **161** предполагает присоединение  $\text{EtO}_2\text{CCF}_2$ -радикала по  $\alpha$ -положению енона с последующим переносом бром-радикала и отщеплением  $\text{HBr}$ . Движущей силой процесса является способность арильной группы стабилизировать радикал в бензильном положении. Тем не менее, авторы считают, что 1,4-присоединение в случае алифатических енонов протекает по ионному механизму через образование медного комплекса. Косвенно это подтверждается тем, что  $\text{EtO}_2\text{CCF}_2$ -радикал, генерированный иными методами, не вступает в реакцию с электроно-дефицитными алкенами [129][130][131][132].



Значительное увеличение эффективности процесса было достигнуто путём прибавления TMEDA (Схема 71). В реакцию вводились еноны **138** как с алифатическими, так и с ароматическими заместителями, при этом не наблюдалось образования продуктов 1,2-присоединения и радикальных превращений. Также было показано, что процесс заметно ускоряется в присутствии уксусной кислоты (TMEDA может сразу вводиться в виде уксуснокислой соли), что повышает выход реакции. В результате взаимодействия

енонов, нитрилов и сульфоксидов **138** с этилбромацетатом **158** и металлической медью при кипячении в ТГФ в присутствии TMEDA и AcOH был получен ряд гем-дифторфункционализированных соединений **159** с высоким выходом [133][134][135].

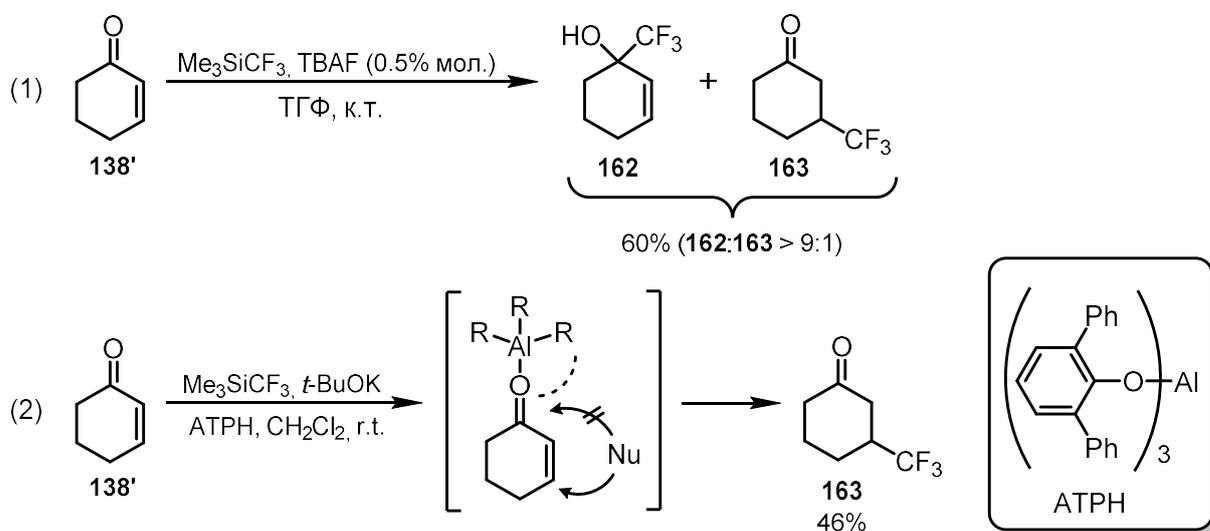
Схема 71



### 2.3 Перфторированные карбанионы

Перфторалкильные анионы и их синтетические эквиваленты по своей природе являются жёсткими заряженными нуклеофилами, поэтому их присоединение к активированным кратным C=C-связям сопряжено с рядом проблем. В 1989 году в работе Пракаша и Ола было продемонстрировано взаимодействие  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  с циклогексеноном **138'** при активации каталитическими количествами фторид-аниона (Схема 72, уравнение 1).

Схема 72

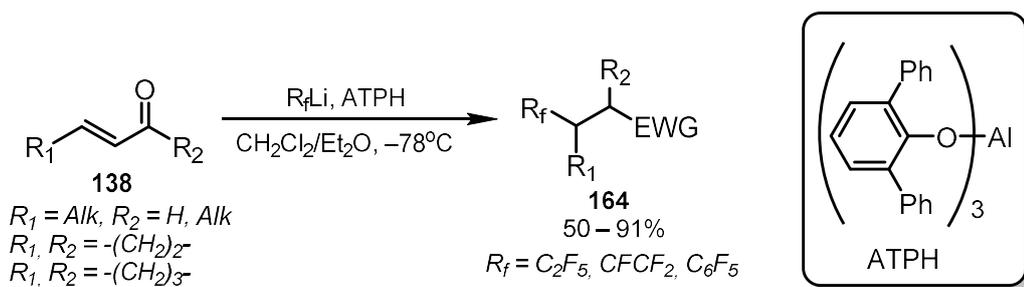


В результате была получена смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения **162** и **163** с суммарным выходом 60%, при этом содержание аддукта **163** составляло менее 10% общей массы [136]. В исследовании Ямамото 1994 года было показано, что 1,2-присоединение можно предотвратить, заблокировав карбонильную группу с помощью объёмной кислоты Льюиса. В присутствии стехиометрического количества трис(2,6-дифенилфеноксида) (АТРН, Схема 73) еноны **138** реагируют с перфторалкиллитиевыми производными с образованием продуктов сопряжённого присоединения **164** с высокими выходами. В то же



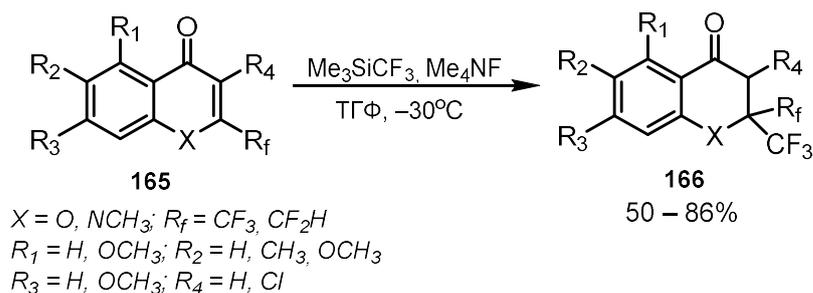
время, присоединение трифторметильной группы подобным методом невозможно осуществить в виду крайне низкой стабильности соответствующей литиевой соли [137]. Успешный пример нуклеофильного трифторметилирования циклогексанона **138'** (Схема 72, уравнение 2) по двойной связи был продемонстрирован позднее с использованием  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , стехиометрического количества *t*-BuOK в качестве активатора и АТРН в качестве блокирующей группы. В результате был получен продукт **163** с выходом 46% [138].

Схема 73



Эффективно осуществить 1,4-присоединение трифторметильного аниона к енонам без дополнительных манипуляций с карбонильной группой можно лишь в случае специфических акцепторов Михаэля. Так, например, в группе профессора Сосновских активно изучались реакции трифторметилирования 2-полифторалкилхромонов и хинолонов **165** (Схема 74) с помощью  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  при активации тетраметиламмоний-фторидом. В результате удалось с хорошим выходом получить ряд хроманонов и дигидрохинолинонов **166**.

Схема 74

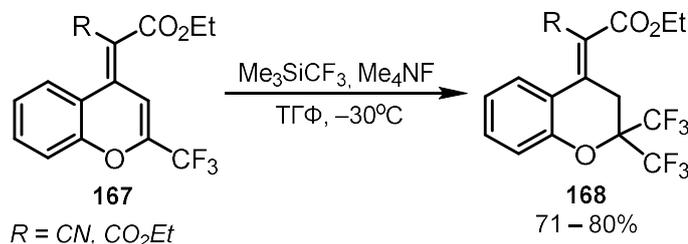


Во всех случаях были обнаружены продукты конкурентного 1,2-присоединения, при этом понижение температуры до  $-30^\circ\text{C}$  позволило повысить региоселективность реакции. Процесс является уникальным для данного типа субстратов, так как ациклические аналоги **165** во взаимодействие с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  не вступают или образуют преимущественно продукты 1,2-присоединения [139][140].

Схожую активность в реакции трифторметилирования проявили продукты конденсации 2-трифторметилхромонов с диэтилмалонатом и этилцианоацетатом **167**

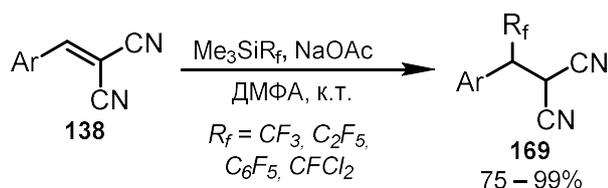
(Схема 75). В результате с высоким выходом были получены продукты 1,6-присоединения  $\text{CF}_3$ -аниона к сопряжённой системе 4*H*-хромена **168**. Этот процесс является единственным примером 1,6-присоединения с участием триметил(трифторметил)силана [141].

Схема 75



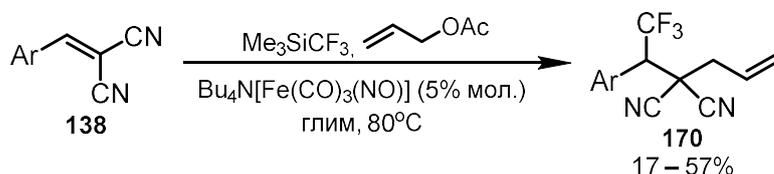
В работе группы Дильмана 2008 года, которая предшествовала данному диссертационному исследованию, изучалось взаимодействие перфторалкилсиланов вида  $\text{Me}_3\text{SiR}_f$  с высокоактивными акцепторами Михаэля. Было показано, что арилиденмалондинитрилы **138** (Схема 76) вступают во взаимодействие с  $\text{Me}_3\text{SiR}_f$  в присутствии ацетата натрия в ДМФА в мягких условиях. В результате с высокими выходами был получен ряд динитрилов **169**, при этом продуктов конкурентного присоединения по нитрильной группе обнаружено не было [142]. Также в 2013 году был опубликован процесс трифторметилирования динитрилов **138** через магний-промотируемое восстановление трифторметилсульфона  $\text{PhSO}_2\text{CF}_3$  в присутствии каталитического количества  $\text{HgCl}_2$  [143].

Схема 76

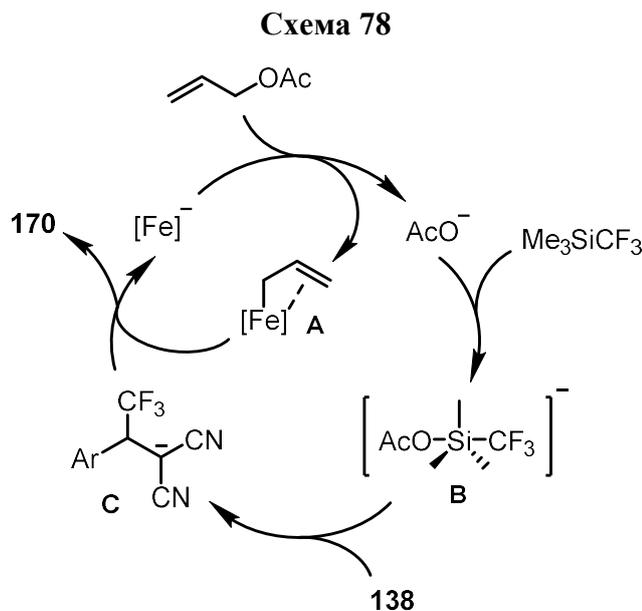


В 2014 году Плиткером было продемонстрировано тандемное трифторметилирование/аллилирование арилиденмалондинитрилов **138** (Схема 77) с помощью реактива Рупперта-Пракаша и аллилацетата в присутствии ферратной соли  $\text{Vu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$  в качестве катализатора. В результате были получены динитрилы **170** с умеренными выходами.

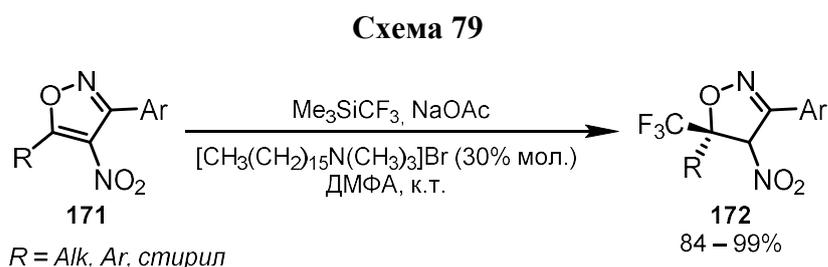
Схема 77



Механизм процесса представлен на Схеме 78. Первоначально нуклеофильный ферратный комплекс реагирует с аллилацетатом, образуя аллильный комплекс железа **A** и ацетат-анион, который является активатором трифторметилсилана. Активированный кремниевый комплекс **B** выступает в роли эквивалента  $\text{CF}_3$ -аниона при взаимодействии с динитрилом **138**, в результате чего образуется аддукт **C**. Дальнейшее взаимодействие аниона **C** с аллильным комплексом **A** приводит к конечному продукту **170** и регенерации катализатора [144].

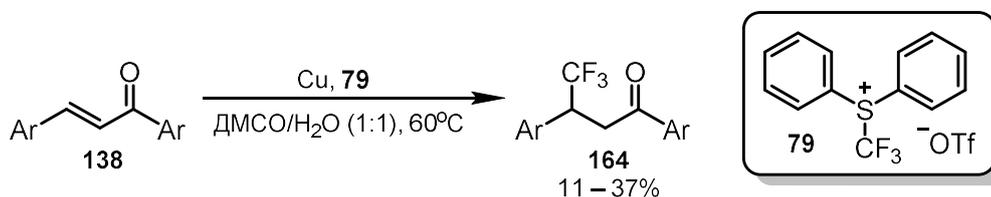


В 2011 году в группе Шибата было осуществлено присоединение  $\text{CF}_3$ -группы к производным 4-нитроизоксазола **171**. Трифторметилирование проводилось в мягких условиях в ДМФА с помощью реактива Рупперта-Пракаша и ацетата натрия в качестве активатора, в результате с высоким выходом была получена серия 2-изоксазолинов **172** с различными заместителями в пятом положении [145]. Заметного увеличения выхода удалось достичь за счёт прибавления субстехиометрического количества гексадецилтриметиламмоний бромида в качестве межфазного переносчика. Примечательно, что изоксазолы **171** со стирильным заместителем в пятом положении не образуют продуктов 1,6-присоединения, в отличие от хромонов **165**. Каркас полученных 5-трифторметильных производных нитроизоксазолинов **172** представляет большой интерес для агрохимии [145].



В той же группе в 2013 году был продемонстрирован пример региоселективного сопряжённого 1,4-трифторметилирования енонов. В качестве источника  $\text{CF}_3$ -группы использовался реагент Умемото **79** (Схема 80) в условиях восстановления металлической медью (аналогичная методика использовалась в реакции аллилирования, более подробно в пункте 1.2.2). При нагревании халконов **138** в присутствии сульфониевой соли **79** и металлической меди в смеси ДМСО: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) удалось с низким выходом получить  $\beta$ -трифторметилированные кетоны **164**, в то же время, продукты 1,2-присоединения были обнаружены лишь в следовых количествах. По мнению авторов, процесс может идти как по радикальному механизму, так и через образование купратов вида  $[\text{CuCF}_3]$ , окончательная природа реагирующей частицы до сих пор остаётся неясной [146].

Схема 80



\*\*\*

Как следует из второй части обзора, на момент подготовки диссертационной работы в литературе наиболее подробно изучены процессы нуклеофильного присоединения стабилизированных  $\alpha$ -фторзамещённых карбанионов к акцепторам Михаэля. В то же время, методы введения  $\text{RCF}_2$ -фрагмента по кратным углерод-углеродным связям представлены лишь ограниченным числом примеров. Процесс же прямого трифторметилирования акцепторных алкенов, представляющий высокую прикладную значимость, был осуществлён лишь на специфических субстратах или с неудовлетворительно низким выходом.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изложенные в литературном обзоре данные свидетельствуют о том, что общая методология фторалкилирования аллильных электрофилов и акцепторов Михаэля содержит множество нерешённых проблем. Наибольшую трудность представляют процессы введения  $\alpha,\alpha$ -дифторалкильного заместителя, так как необходимые для этого реагенты вида  $\text{RCF}_2\text{M}$  склонны к моментальному распаду с образованием фторкарбена и фторид-аниона [147]. Препаративные методы синтеза с участием алкил- и арилзамещённых реагентов подобного типа на настоящий момент существуют в единичных экземплярах, а относительно широкое применение нашли лишь те соединения, в которых R – стабилизирующий акцепторный заместитель.

Схожие проблемы с устойчивостью реагентов наблюдаются и в процессах нуклеофильного перфторалкилирования. Так как введение стабилизирующих акцепторных групп в данном случае невозможно, нередко применяются альтернативные подходы с использованием синтетических эквивалентов перфторированных анионов. Однако подобные соединения обладают специфической реакционной способностью, что существенно ограничивает круг потенциальных субстратов. Наиболее остро эта проблема проявляется в случае акцепторов Михаэля. Так, перспективный с прикладной точки зрения процесс нуклеофильного трифторметилирования на настоящий момент удалось осуществить лишь для наиболее активных алкенов.

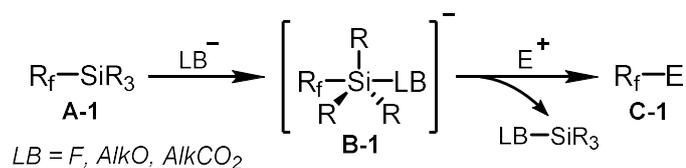
В виду этих обстоятельств, в данном исследовании мы поставили перед собой несколько основных задач: поиск новых удобных реагентов для нуклеофильного фторалкилирования, изучение методов их стабилизации, а также расширение круга возможных субстратов существующих процессов. Текст работы логически разделен на три главы, в соответствии с типом исследуемого фторного реагента: реакции перфторалкилсиланов, реакции цинковых соединений  $\text{RCF}_2\text{ZnX}$  и реакции с участием дифторметилфосфорана. Разделение внутри глав проведено согласно структурным классам субстратов.

### 1. Реакции с участием перфторалкилсиланов

Перфторалкилсиланы **A-1** (Рисунок 1) являются распространёнными реагентами и широко применяются в процессах нуклеофильного фторалкилирования кратных  $\text{C}=\text{O}$  [39] и  $\text{C}=\text{N}$ -связей [148], а также в реакциях кросс-сочетания [149]. Для активации силанов используются основания Льюиса с высоким сродством к атому кремния, такие как алкоксиды, ацетаты или фториды [39]. При взаимодействии основания с молекулой **A-1** образуется промежуточный пентакоординационный кремниевый комплекс **B-1**, который

далее выступает в роли эквивалента  $R_f$ -аниона в реакциях с электрофилами, приводя к образованию продукта **C-1** и силилированного основания.

**Рисунок 1.** Общий механизм реакций перфторалкилсиланов с электрофилами

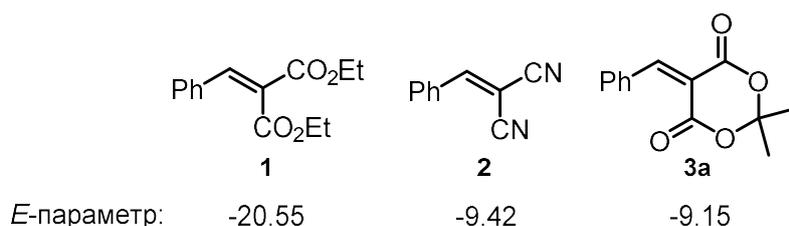


Процессы с участием анионных кремниевых комплексов подчиняются зарядовому контролю, поэтому интермедиаты типа **B-1** присоединяются предпочтительно к полярным кратным связям. Это свойство приводит к низкой активности акцепторов Михаэля в реакциях с перфторалкилсиланами. Также в случае большинства распространённых субстратов, таких как еноны, возникает дополнительное осложнение в виде конкуренции между процессами 1,2- и 1,4-присоединения [39]. Однако ранее в нашей лаборатории было показано, что алкены, активированные сразу двумя нитрильными группами, селективно взаимодействуют с перфторалкилсиланами с образованием продуктов 1,4-присоединения [142]. Динитрилы, которые образуются в ходе этой реакции, являются довольно специфическим классом соединений, поэтому в данной работе мы продолжили поиск других активных субстратов для данного процесса, имеющих лучший потенциал дальнейшей функционализации.

### 1.1. Трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума

Для первоначального поиска мы обратились к шкале активности C-электрофилов по Майру. Нами было установлено, что сходной с динитрилом **1b** (Рисунок 2) активностью (−9.42) [150] обладает бензилиденовое производное кислоты Мельдрума **4a** (−9.15) [151], в то время как активность простого бензилиденмалоната **1a** оказалась ниже на десять порядков (−20.55) [152]. В качестве фторированного реагента мы выбрали  $Me_3SiCF_3$  (реактив Рупперта-Пракаша) как наиболее удобный источник трифторметильной группы [153].

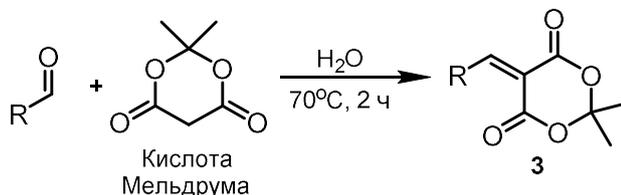
**Рисунок 2.** Сравнение активности C-электрофилов по Майру



Одним из ключевых факторов, определивших наш выбор производных кислот Мельдрума в качестве субстратов реакции трифторметилирования, была возможность

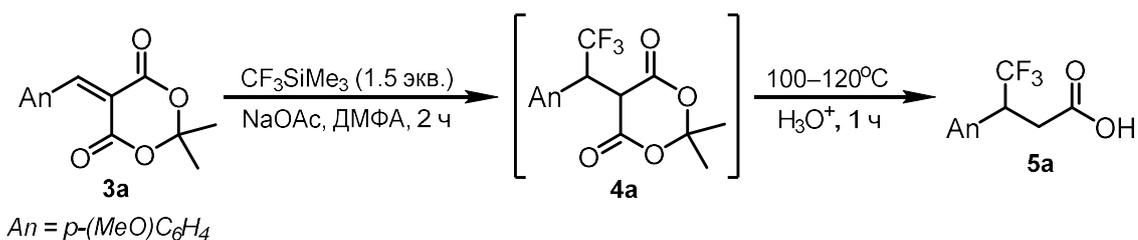
гидролиза полученных продуктов до алифатических карбоновых кислот. Вторым существенным преимуществом стал крайне простой синтез исходных соединений: большая часть алкенов **3** (Схема 1) была получена нами по реакции Кневенагеля из соответствующих альдегидов и кислоты Мельдрума в воде при нагревании до 70°C.

**Схема 1.** Синтез арилиденовых производных кислоты Мельдрума



В качестве модельного соединения мы выбрали производное анисового альдегида **3a** (Таблица 1). В результате реакции **3a** с трифторметилсиланом в диметилформамиде в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре был получен циклический продукт реакции Михаэля **4a** (№ 1).

**Таблица 1.** Трифторметилирование производного **3a** с последующим гидролизом



№	1 стадия	2 стадия	Выход, %*
1	1.5 экв. NaOAc, 20°C	-	<b>4a</b> 87
2	1.5 экв. NaOAc, 50°C	-	<b>4a</b> >98
3	1.5 экв. NaOAc, 50°C	7M HCl, 100 – 120°C	<b>5a</b> >98
4	0.2 экв. NaOAc, 50°C	-	<b>4a</b> 17

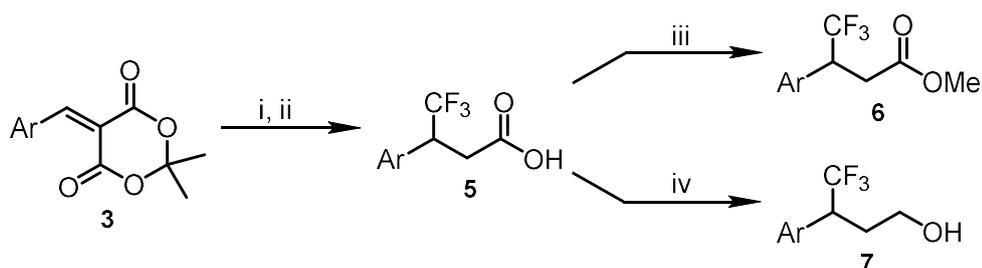
\* Выход по ЯМР с трихлорэтиленом в качестве внутреннего стандарта

При 20°C выход **4a**, определённый по ЯМР-стандарту, составил 87% при аналогичной конверсии исходного олефина **3a**. По этой причине мы увеличили температуру реакции до 50°C, доведя конверсию до 100%. В результате выход целевого продукта по ЯМР оказался близок к количественному (Таблица 1, № 2). Очистка и характеристика циклического соединения **4a** были затруднительны вследствие его крайне низкой стабильности в присутствии атмосферной влаги, поэтому мы сразу провели реакцию гидролиза **4a** в кислых условиях с его дальнейшим термическим декарбоксилированием непосредственно в реакционной массе. В результате в сыром виде

была получена карбоновая кислота **5a** с практически количественным выходом по ЯМР-стандарту (№ 3).

Хроматографическая очистка соединения **5a** оказалась проблематичной, поэтому мы разработали две процедуры превращения сырых кислот **5** в сложные эфиры **6** и спирты **7** (Таблица 2). Суммарный выход модельной реакции составил 88% для продукта этерификации **6a** (№ 2) и 90% для продукта восстановления **7a** (№ 3).

**Таблица 2.** Трифторметилирование, гидролиз и этерификация/восстановление производных кислоты Мельдрума **4**



i:  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (1.5 экв.), NaOAc (1.5 экв.), ДМФА, 50°C, 2 ч

ii: 7M HCl (2 экв.), 100 - 120°C, 1 ч

iii: MeI (2.0 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0 экв.), ДМФА, к.т., 1 ч

iv:  $\text{VF}_3\text{OEt}_2$  (2.5 экв.),  $\text{NaBH}_4$  (3.0 экв.), 1,4-диоксан, к.т., 1 ч

№	Субстрат	Продукт	Выход, % <sup>a</sup>
1		<b>3a</b>	
			<b>6a</b> 88
2		<b>3a</b>	
			<b>7a</b> 90
3		<b>3b</b>	
			<b>6b</b> 90
4		<b>3c</b>	
			<b>6c</b> 88
5		<b>3d</b>	
			<b>6d</b> 83
6		<b>3e</b>	
			<b>6e</b> 81



7		<b>3f</b>		<b>6f</b>	85
8 <sup>b</sup>		<b>3g</b>		<b>7g</b>	88
9		<b>3h</b>		<b>6h</b>	75
10		<b>3i</b>		<b>6i</b>	74
11		<b>3j</b>		<b>6j</b>	75
12		<b>3k</b>		<b>6k</b>	66

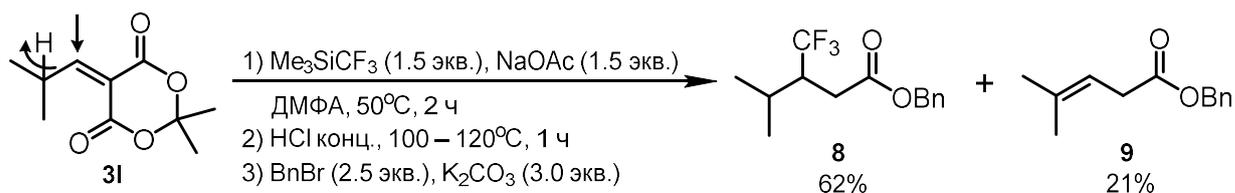
<sup>a</sup> Выделенный выход на три стадии из алкенов **3**

<sup>b</sup> Трифторметилирование проводилось при 70°C

Мы провели серию аналогичных трансформаций с другими арилиденовыми производными **3**, во всех случаях были получены продукты этерификации **6** и восстановления **7** с хорошими и высокими выходами. В реакции с производным коричневого альдегида (№ 10) был выделен только продукт 1,4-присоединения **6i**, следов продукта 1,6-присоединения замечено не было. В случае производного с донорной *n*-диметиламиногруппой (№ 8) трифторметилирование пришлось проводить при 70°C в герметично закрытом сосуде.

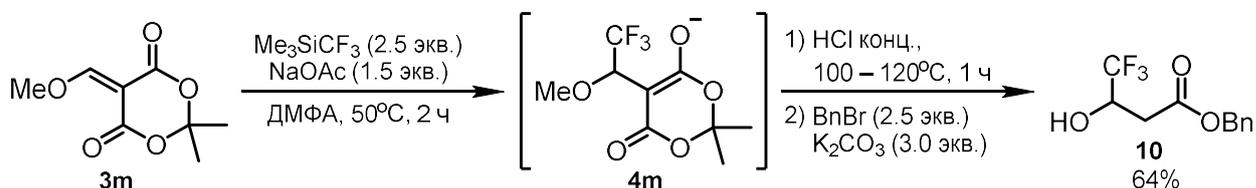
Также в реакцию с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  в аналогичных условиях вводилось алкилиденное производное **3i** (Схема 2). После стадий гидролиза и бензилирования мы выделили смесь трифторметилированного продукта **8** и алкена **9**. Основной причиной образования **9** может являться енолизация исходного соединения **3i** в условиях реакции, при этом в качестве основания предположительно выступает комплекс силана и ацетат-аниона.

### Схема 2. Трифторметилирование изопропилиденового производного **3l**



Метиленовое производное **3m** (Схема 3) вводилось во взаимодействие с двукратным избытком реактива Рупперта-Пракаша. Мы предполагали возможное образование продукта двойного трифторметилирования как результат тандемного процесса присоединения-отщепления, однако, выделили только спирт **10**, который образуется на стадии гидролиза аддукта **4m**.

### Схема 3. Трифторметилирование метоксиметиленового производного **3m**

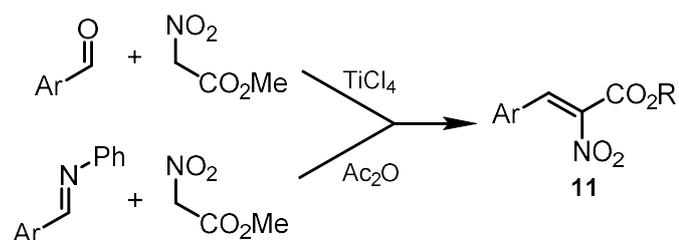


Таким образом, нами был разработан удобный препаративный метод синтеза  $\beta$ - $\text{CF}_3$ -функционализированных сложных эфиров и  $\gamma$ - $\text{CF}_3$ -функционализированных спиртов в одну технологическую стадию из доступных исходных реагентов. Данный процесс является альтернативой трифторметилированию циннаматов, которое на настоящий момент невозможно эффективно осуществить напрямую.

## 1.2. Перфторалкилирование 2-нитроциннаматов

Ещё одним перспективным типом субстратов для реакции фторалкилирования являются 2-нитроциннаматы **11** (Схема 4). Продукты их взаимодействия с перфторалкилсиланами могут быть потенциальными прекурсорами  $\alpha$ -аминокислот, содержащих фторированную группу в  $\beta$ -положении.

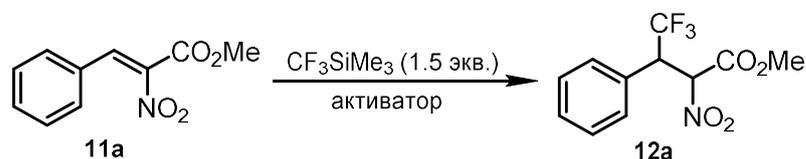
### Схема 4. Синтез нитроциннаматов **11**



Синтез соединений **11** мы проводили в одну стадию конденсацией производных нитроуксусного эфира с альдегидами или их N-фенилиминами по литературным методикам. Все алкены **11** были выделены в виде смеси геометрических изомеров.

В качестве модельного субстрата для реакции с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  нами был выбран 2-нитроциннамат **11a** (смесь изомеров 1.6:1) (Таблица 3). При реакции в ДМФА со стехиометрическим количеством ацетата натрия продукт трифторметилирования **12a** образовывался с выходом около 65% и соотношением диастереомеров 1:1. Вариация температуры и времени реакции не оказала заметного влияния на выход процесса (№ 1–3). Мы также попробовали ввести в реакцию аналогичный **11a** субстрат с *трет*-бутильной эфирной группой вместо метильной, однако, получили идентичный результат (68%). При снижении количества основания Льюиса до 10 мол. % реакции практически не наблюдалось (№ 4). Это свидетельствует о том, что промежуточный нитронат-анион, который образуется после присоединения  $\text{CF}_3$ -карбаниона к молекуле алкена, не способен активировать кремниевый реагент.

**Таблица 3.** Оптимизация условий трифторметилирования нитроциннамата **11a**



№	Акт. (экв.)	Раств.	t, °C	T, ч	Выход <sup>a,b</sup> , %
1	NaOAc (1.5)	ДМФА	50	3	(67)
2	NaOAc (1.5)	ДМФА	к.т.	18	(62)
<b>3</b>	<b>NaOAc (1.2)</b>	<b>ДМФА</b>	<b>к.т.</b>	<b>3</b>	<b>67</b>
4	NaOAc (0.1)	ДМФА	50	3	н.р.
5	LiOAc (1.2)	ДМФА	к.т.	16	(57)
6	NaOBz (1.2)	ДМФА	50	2	(50)
7	NaOAc (1.5)	CH <sub>3</sub> CN	к.т.	18	0
8	NBu <sub>4</sub> OAc (1.25)	ТГФ	–20	0.3	(66)
9	NBu <sub>4</sub> OAc (1.25)	ТГФ	–50	1	(8) <sup>c</sup>
10	NBu <sub>4</sub> OAc (1.1)	ТГФ	0	0.2	68
11	NBu <sub>4</sub> OAc (1.2)	Толуол	–20	0.2	(72)
<b>12</b>	<b>NBu<sub>4</sub>OAc (1.2)</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>–20</b>	<b>3</b>	<b>82</b>

<sup>a</sup> Во всех случаях продукт **12a** образовывался в виде смеси изомеров 1:1

<sup>b</sup> В скобках – выход по ЯМР, без скобок – выделенный выход

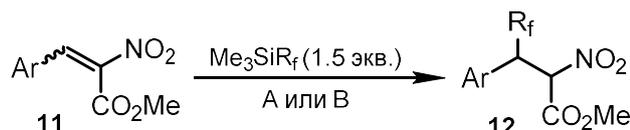
<sup>c</sup> Конверсия **11a** составила 18%

При вариации растворителей мы заменили ацетат натрия на ацетат тетрабутиламония, который ранее доказал свою высокую эффективность при активации трифторметилсилана в различных средах [154]. Мы обнаружили, что промотируемая

$\text{NBu}_4\text{OAc}$  реакция **11a** с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  в ТГФ и толуоле протекает быстро и экзотермически с выходом около 70%. В то же время, снижение температуры существенно снизило скорость процесса (№ 8–11). В итоге, лучший результат был достигнут в дихлорметане при  $-20^\circ\text{C}$ , при этом продукт **12a** был выделен с выходом 82%.

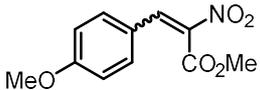
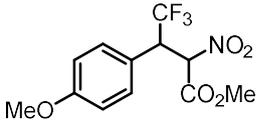
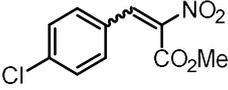
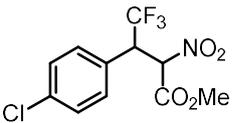
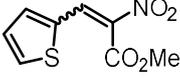
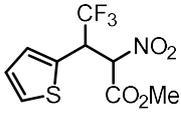
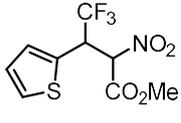
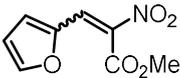
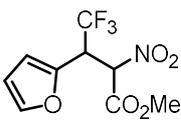
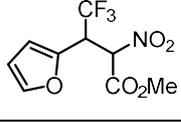
На основании результатов оптимизации мы выбрали две методики для дальнейших исследований: метод А, с использованием  $\text{NaOAc}$  в ДМФА, и метод В, с использованием  $\text{NBu}_4\text{OAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

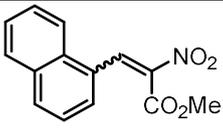
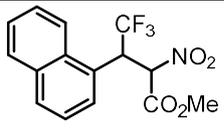
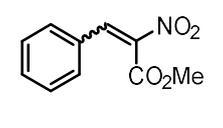
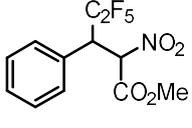
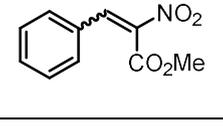
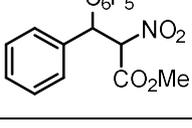
**Таблица 4.** Перфторалкилирование 2-нитроциннаматов **11**



Метод А:  $\text{NaOAc}$  (1.2 экв.), ДМФА, к.т., 3 ч

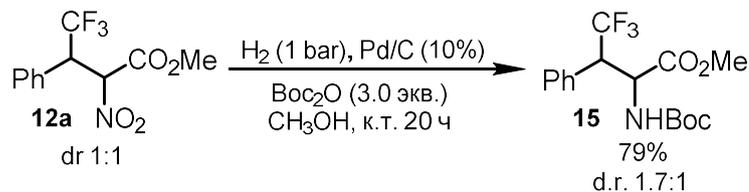
Метод В:  $\text{NBu}_4\text{OAc}$  (1.2 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 3 ч

№	Субстрат	Соотн. изом. 11	Продукт	Метод	Выход 12, %	d.r. 12
1		<b>11b</b> 1.1:1		<b>12b</b> А	67	1:1
2				<b>12b</b> В	82	1:1
3		<b>11c</b> 25:1		<b>12c</b> А	84	1.2:1
4		<b>11d</b> 1.3:1		<b>12d</b> А	32	1.6:1
5				<b>12d</b> В	68	1:1.2
6		<b>11e</b> 1.2:1		<b>12e</b> А	<1	
7				<b>12e</b> В	37	1.2:1

8		<b>11f</b>	1.7:1		<b>12f</b>	A	70	1:1
9		<b>11a</b>	1.6:1		<b>13</b>	A	88	1.4:1
10		<b>11a</b>	1.6:1		<b>14</b>	A	99	1.2:1

Мы провели серию реакций с различными 2-нитроциннаматами **11** в оптимизированных условиях (Таблица 4). В большинстве случаев были получены высокие выходы продуктов **12** (№ 1–5), за исключением фурильного производного **11e**. В этом случае максимальный выход продукта **12e** составил 37% по методу В, несмотря на полную конверсию исходного соединения (№ 6). Мы также пробовали ввести в реакцию силаны с пentaфторэтильным и пentaфторфенильным заместителем, в результате по методу А были получены продукты **13** и **14** с высокими выходами (№ 9–10). Все продукты **12–14** образовывались с соотношением диастереомеров от 1:1 до 1.6:1. При этом не было обнаружено зависимости диастереомерного соотношения от изомерного состава исходного нитроциннамата, что было наиболее явно проиллюстрировано на примере соединения **11c**. Несмотря на то, что *n*-хлорфенильное производное **11c** изначально было обогащено одним геометрическим изомером (25:1), продукт **12c** образовывался без какой-либо селективности (соотношение диастереомеров 1.2:1). В то же время, в случае производного **11d** было обнаружено, что диастереомерное соотношение в незначительной степени всё же зависит от условий реакции (№ 4–5). Этот феномен может быть связан с разницей в реакционной способности нитронат-аниона, связанного с натриевым противоионом в ДМФА и тетрабутиламмониевым катионом в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Схема 5. Восстановление производного нитроуксусного эфира **12a**



Возможность трансформации соединений **12** в производные фторированных аминокислот была продемонстрирована нами восстановлением соединения **12a** в мягких условиях (Схема 5). Процесс проводился при атмосферном давлении водорода в присутствии палладия на угле и ацилирующего реагента, что привело к образованию *N*-

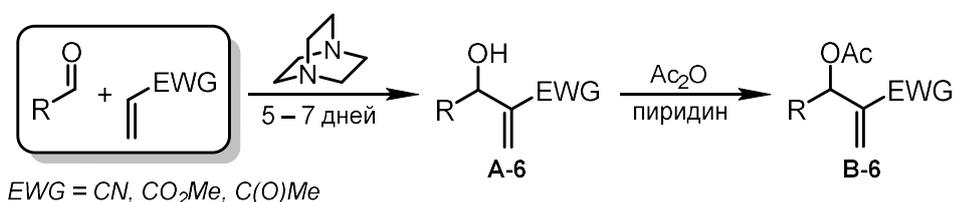
Вос-защищённого продукта **15** с высоким выходом. Соотношение диастереомеров в продукте (1.7:1) отличалось от исходного (1:1), что может объясняться быстрой эимеризацией С-Н кислотного хирального центра на первой стадии восстановления.

В итоге нами был разработан удобный метод присоединения фторированных карбанионов ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ) к олефинам, содержащим сложноэфирную и нитрогруппу. Полученные продукты могут быть восстановлены до производных соответствующих  $\beta$ -перфторалкилзамещённых аминокислот.

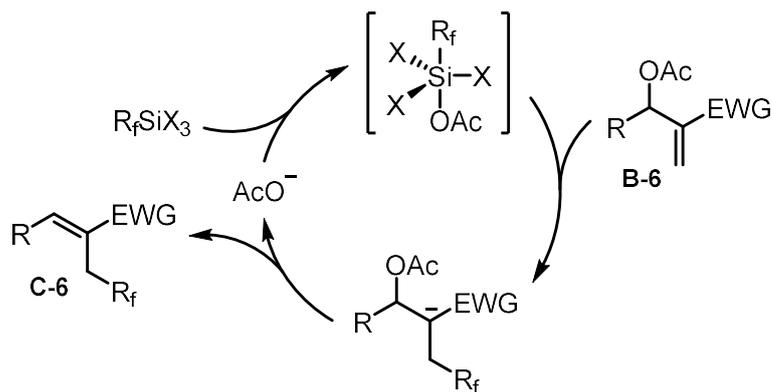
### 1.3. Перфторалкилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана

Аллилацетаты **В-6** (Схема 6), содержащие дополнительную активирующую функцию, являются сильными электрофилами и перспективными субстратами для реакции фторалкилирования. Синтез олефинов **В-6** может быть осуществлён в две технологически простые стадии из соответствующих альдегидов и терминальных акцепторных алкенов (акрилонитрил, метилакрилат, метилвинилкетон). На первой стадии проводится реакция Бейлиса-Хилмана между альдегидом и алкеном с образованием спиртов **А-6**, на второй стадии происходит ацилирование **А-6** с образованием аллилацетатов **В-6**.

**Схема 6.** Синтез ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана



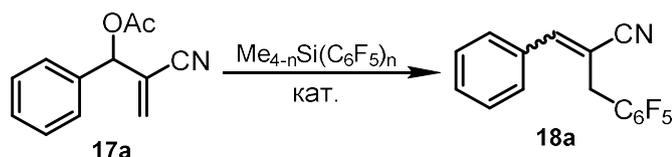
Присутствие ацетильной группы в субстратах **В-6** служит двум целям. Во-первых, благодаря электронно-акцепторному эффекту происходит дополнительная активация двойной связи. Во-вторых, после нуклеофильного присоединения происходит элиминирование ацетокси-группы с образованием продукта **С-6** (Схема 7). Таким образом, если ацетат-анион выступает в роли основания Льюиса при активации силана  $\text{R}_f\text{SiX}_3$ , процесс становится каталитическим по ацетату.

Схема 7. Механистическая схема перфторалкилирования ацетатов **17**

Тризамещённая двойная связь продуктов **C-6** обладает меньшей реакционной способностью, чем терминальная C=C-связь в исходных **B-6**, поэтому соединения **C-6** не вступают в дальнейшие превращения. Одной из важных переменных в реакции также является природа кремниевого реагента. Известно, что эффективность процессов с участием силанов  $R_fSiX_3$  в очень высокой степени зависит от числа перфторалкильных и гетероатомных групп, связанных с атомом кремния [155]. В случае с трифторметильной группой, единственным доступным соединением такого типа является реактив Рупперта-Пракаша  $Me_3SiCF_3$ , синтез прочих  $CF_3$ -замещённых силанов затруднителен. В то же время,  $C_6F_5$ -замещённые силаны могут быть синтезированы в самых различных вариациях с использованием пентафторфенилмагнийбромида и хлорсиланов [155]. По этой причине, в первую очередь мы проверили реакционную способность соединений **B-6** на примере различных  $C_6F_5$ -замещённых силанов.

В качестве модельного соединения мы выбрали нитрил **17a** (Таблица 5). Фторированный силан использовался в количестве 1.5 эквивалента исходя из числа  $C_6F_5$ -групп. Прибавление ацетата натрия (10% мол.) к раствору **17a** и  $MeSi(C_6F_5)_3$  в ДМФА при комнатной температуре привело к экзотермической реакции и полной конверсии исходного вещества, при этом выход продукта **18a** составил лишь 36% (№ 1). Понижение температуры позволило увеличить выход вдвое, однако при этом потребовалось существенное увеличение времени реакции (№ 2–3). При дальнейшей вариации растворителей мы заменили основание Льюиса на ацетат тетрабутиламмония. Мы показали, что наиболее чисто реакция между **17a** и  $MeSi(C_6F_5)_3$  происходит в ацетонитриле в присутствии 0.05 эквивалентов  $NBu_4OAc$ . В этих условиях продукт **18a** удалось выделить с выходом 82% в виде смеси *Z/E* изомеров в соотношении 94:6 (№ 9).

Таблица 5. Оптимизация условий пентафторфенилирования нитрила 17a



№	Силан (экв.)	Акт. (экв.)	Раств.	t, °C	T, ч	Выход <sup>a</sup> , %
1	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	NaOAc (0.1)	ДМФА	20	2	(36)
2	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	NaOAc (0.1)	ДМФА	0	3	(52)
3	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	NaOAc (0.1)	ДМФА	-20	18	(72)
4	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	ДАБЦО (0.05)	ДМФА	-20	18	(57)
5	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	Et <sub>3</sub> N-HF (0.05)	ДМФА	0	18	(47)
6	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.02)	ДМФА	0	18	(56)
7	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.02)	ТГФ	0	18	(46)
8	MeSi(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (0.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	CH <sub>3</sub> CN	0	18	(63)
<b>9</b>	<b>MeSi(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (0.5)</b>	<b>Bu<sub>4</sub>NOAc (0.05)</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>-20</b>	<b>18</b>	<b>82<sup>b</sup></b>
10	Me <sub>2</sub> Si(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (0.75)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	ДМФА	0	18	(24)
11	Me <sub>2</sub> Si(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (0.75)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	CH <sub>3</sub> CN	0	18	(40)
12	Me <sub>3</sub> SiC <sub>6</sub> F <sub>5</sub> (1.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	CH <sub>3</sub> CN	0	18	(14)
13	(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SiF (0.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	CH <sub>3</sub> CN	20	18	- <sup>c</sup>
14	(EtO) <sub>3</sub> SiC <sub>6</sub> F <sub>5</sub> (1.5)	Bu <sub>4</sub> NOAc (0.05)	CH <sub>3</sub> CN	0	18	(73)

<sup>a</sup> Выход по ЯМР с трихлорэтиленом в качестве внутреннего стандарта

<sup>b</sup> Выделенный выход

<sup>c</sup> Нет реакции

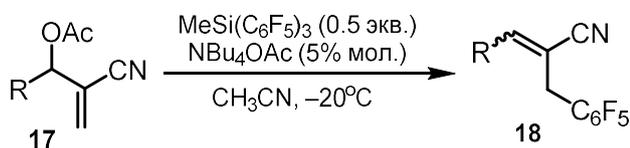
Дальнейшая вариация силанов не привела к увеличению эффективности реакции. Так, силаны Me<sub>2</sub>Si(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> и Me<sub>3</sub>SiC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> показали высокую активность, однако реакции с ними приводили к образованию большого числа побочных продуктов (№ 10–12), взаимодействие с (EtO)<sub>3</sub>SiC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> также происходило с более низким выходом (№ 14). (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>SiF, который особо эффективен в реакциях, промотируемых слабыми основаниями Льюиса [155], показал нулевую активность (№ 13).

В оптимизированных условиях была проведена серия реакций между нитрилами 17 и MeSi(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (Таблица 6). Было отмечено, что скорость процесса зависит от природы субстрата. Электронно-обогащённые системы, а также субстраты с алифатическими заместителями, продемонстрировали заметно меньшую реакционную способность (№ 4–7). Несмотря на этот факт, во всех случаях продукты 18 образовывались с высоким выходом преимущественно в виде Z-изомера. Подобная селективность может быть



объяснена более высокой термодинамической стабильностью *Z*-изомера в сравнении с *E*-изомером, в котором существует стерическое напряжение между заместителем R и CH<sub>2</sub>-звеном. Конфигурация кратной связи для соединений **17a,b,d-f** была установлена с помощью 2D NOESY.

Таблица 6. Пентафторфенилирование нитрилов **17**



№	Исходный	Продукт	Т, ч	Вых. <b>18</b> <sup>a</sup> , %	Z/E
1			18	82	94:6
2 <sup>b</sup>			6	80	93:7
3			3	93	>99:1
4			72	85	>99:1
5			72	81	91:9
6 <sup>a</sup>			18	71	96:4
7 <sup>a</sup>			20	77	86:14

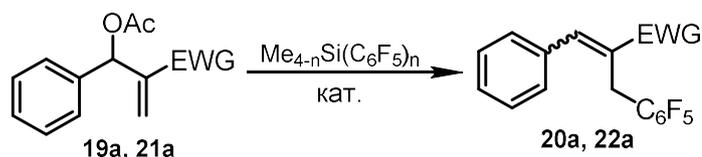
<sup>a</sup> Выделенный выход

<sup>b</sup> Реакция проводилась при 0°C

Далее мы попробовали ввести в реакцию субстраты со сложноэфирной и кетогруппой. Взаимодействие метилового эфира **19a** (Таблица 7) с MeSi(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> происходит с крайне низким выходом вне зависимости от температуры, растворителя и количества активатора (№ 1–4). В то же время, использование других силанов в ДМФА позволило существенно повысить эффективность процесса. Так, наилучший результат был достигнут в реакции с Me<sub>3</sub>SiC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> при комнатной температуре (№ 9). Кетон **21a**

продемонстрировал заметно более высокую реакционную способность в сравнении с эфиром **19a**, показывая полную конверсию с различными силанами даже при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Вариация источника  $\text{C}_6\text{F}_5$ -группы показала, что наилучшим выбором в данном случае является  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (№ 12).

**Таблица 7.** Оптимизация условий пентафторфенилирования сложного эфира **19a** и кетона **21a**



№	EWG	Силан (экв.)	Раств.	t, °C	T, ч	Конв., %	Вых. <sup>a</sup> , %
1	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	$-20$	18	54	(<20)
2		$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	20	24	41	(27)
3		$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	ТГФ	$-20 \rightarrow 20$	18	25	(<20)
4		$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	ДМФА	20	18	52	(25)
5		$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (0.75)	$\text{CH}_3\text{CN}$	$-20$	18	91	(23)
6		$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (0.75)	ДМФА	$-20$	18	76	(58)
7		$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (0.75)	ДМФА	$-20 \rightarrow 20$	18	100	(55)
8		$\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ (1.5)	ДМФА	$-20 \rightarrow 20$	18	100	(73)
<b>9</b>		<b><math>\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5</math> (1.5)</b>	<b>ДМФА</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>83<sup>b</sup></b>
10	$\text{C}(\text{O})\text{Me}$	$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	$-20 \rightarrow 0$	18	100	61 <sup>b</sup>
11		$\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (0.5)	ДМФА	$-20$	72	87	62 <sup>b</sup>
<b>12</b>		<b><math>\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2</math> (0.75)</b>	<b>ДМФА</b>	<b><math>-20</math></b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>88<sup>b</sup></b>
13		$\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ (1.5)	ДМФА	$-20$	8	100	(80)

<sup>a</sup> Выход по ЯМР с трихлорэтиленом в качестве внутреннего стандарта

<sup>b</sup> Выделенный выход

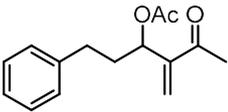
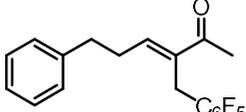
<sup>c</sup> Использовалось 0.2 эквивалента  $\text{NBu}_4\text{OAc}$

Мы провели серию реакций сложных эфиров **19** и кетонов **21** с  $\text{C}_6\text{F}_5$ -замещёнными силанами в оптимизированных условиях (Таблица 8), в результате с высокими выходами были выделены соответствующие продукты **20** и **22**. В случае эфиров **20** наблюдалось существенное преобладание *E*-изомера, в случае кетонов **22** *E*-изомер образовывался стереоспецифически. Подобная селективность также может быть объяснена стерическими причинами, так как в данном случае, в отличие от примера нитрилов **18**, наибольшее напряжение пролегает между заместителем R и карбонильной группой. Конфигурация соединений **20a,f** и **22a-c** была установлена согласно ЯМР 2D NOESY-корреляции.

Таким образом, для разных типов субстратов (нитрилы, сложные эфиры, кетоны) пентафторфенилирование эффективно протекает только с соответствующим типом силана  $\text{Me}_{4-n}(\text{C}_6\text{F}_5)_n$  ( $n = 1-3$ ). Эффективность конкретного сочетания силана/субстрата зависит от активности пентакоординационного кремниевого интермедиата, которая снижается пропорционально числу фторированных групп.

**Таблица 8.** Пентафторфенилирование сложных эфиров **19** и кетонов **21**

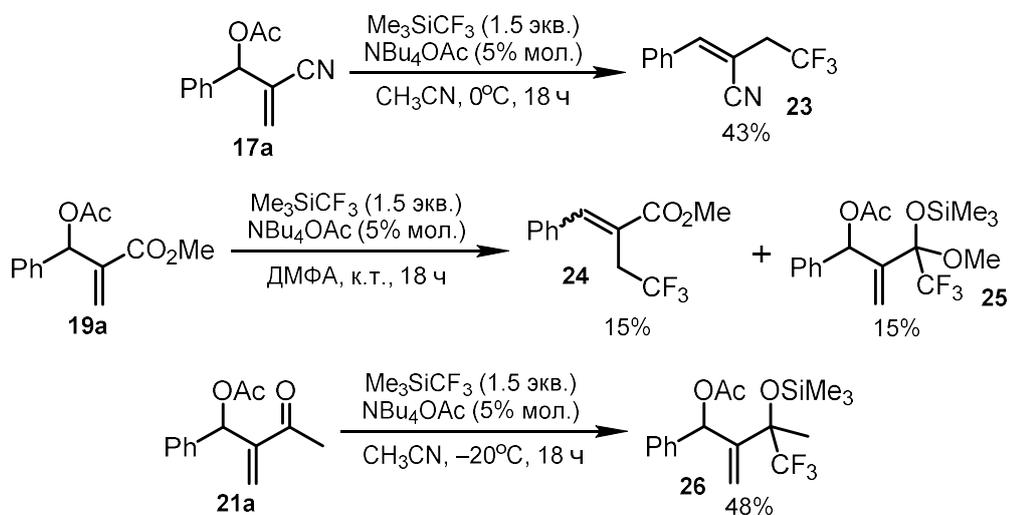
№	Исходный	$(\text{C}_6\text{F}_5)_n$	Продукт	Выход <sup>a</sup> , %	E/Z		
1		<b>19a</b>	1		<b>20a</b>	83	87:13
2		<b>19b</b>	1		<b>20b</b>	85	94:6
3		<b>19c</b>	1		<b>20c</b>	91	88:12
4		<b>19d</b>	1		<b>20d</b>	70	>99:1
5		<b>19e</b>	1		<b>20e</b>	80	82:18
6		<b>19f</b>	1		<b>20f</b>	86	81:19
7		<b>21a</b>	2		<b>22a</b>	88	>99:1
8		<b>21b</b>	2		<b>22b</b>	80	>99:1

9		<b>21c</b>	2		<b>22c</b>	88	>99:1
---	---	------------	---	--	------------	----	-------

<sup>a</sup> Выделенный выход

Далее мы попробовали провести взаимодействие ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана с реактивом Рупперта-Пракаша. Трифторметилирование субстратов **17a**, **19a** и **21a** проводилось в присутствии 5% мол.  $\text{NBu}_4\text{OAc}$  в условиях, идентичных реакции пентафторфенилирования (Схема 8).

**Схема 8.** Трифторметилирование нитрила **17a**, сложного эфира **19a** и кетона **21a**



При взаимодействии нитрила **17a** с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  продукт реакции Михаэля **23** был выделен с умеренным выходом, дальнейшие попытки повышения эффективности успехом не увенчались. В случае эфирного субстрата **19a** была с низким выходом получена неразделимая смесь продуктов 1,4-трифторметилирования **24** и 1,2-присоединения по карбонильной группе **25**. При взаимодействии кетона **21a** с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  удалось выделить лишь продукт 1,2-присоединения **26** с умеренным выходом. Этот факт свидетельствует о том, что повышение электрофильной активности  $\text{C}=\text{C}$ -связи при переходе от эфира к кетону нивелируется ростом активности карбонильной группы, что приводит к полной смене направления реакции. Эта проблема была решена лишь позднее в работах групп Шибата [156] и Цзян [157]. В данных исследованиях вместо метилового использовался *трет*-бутиловый эфир, что приводило к частичному блокированию атаки по карбонильной группе, а также применялся хиральный третичный амин в качестве инициатора.

Таким образом, нами был разработан удобный метод пентафторфенилирования ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана, а также установлен ряд общих свойств этой реакции.

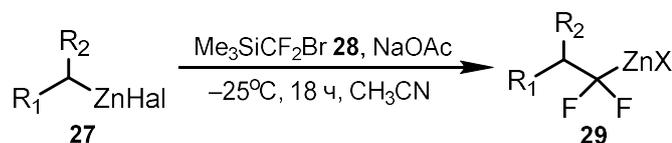
## 2. Реакции кросс-сочетания с участием металлоорганических реагентов $\text{RCF}_2\text{ZnX}$

Соединения с геминальным дифторметиленовым фрагментом представляют большой интерес для медицинской химии, так как  $\text{CF}_2$ -группа является биоизостером карбонильной группы и атома кислорода в простых эфирах [4]. В то же время, существующие методы синтеза подобных соединений страдают от ряда ограничений, связанных с необходимостью использования агрессивных реагентов (реакция деоксофторирования) [158] или длинных синтетических цепочек [159][159]. Одним из возможных вариантов решения проблемы является введение  $\text{CF}_2$ -компоненты посредством реакции кросс-сочетания. Как было упомянуто в литературном обзоре, большинство металлоорганических реагентов вида  $\text{RCF}_2\text{M}$  отличаются крайне низкой стабильностью, поэтому не имеют синтетического применения. Тем не менее, ранее в нашей группе было разработано несколько удобных методов генерации стабильных цинковых реагентов  $\text{RCF}_2\text{ZnX}$  [160,161]. Данный раздел посвящён исследованию свойств этих соединений в реакциях медь-катализируемого кросс-сочетания с аллил и пропаргилгалогенидами, а так же акцепторами Михаэля.

### 2.1. Кросс-сочетание $\text{RCF}_2\text{ZnX}$ с аллил и пропаргилгалогенидами

В 2011 году мы разработали новый подход к синтезу соединений с дифторметиленовым звеном, основанный на сочетании трёх независимых компонент: нуклеофила, электрофила и источника дифторкарбена. Было обнаружено, что при смешении цинковых соединений **27** (Схема 9) с (бромдифторметил)триметилсиланом **28** и ацетатом натрия происходит формальное внедрение дифторкарбена по связи C-Zn с образованием дифторорганоцинковых комплексов **29**. Способность соединений **29** к взаимодействию с электрофилами изначально была показана нами на примере реакций галогенирования, протонирования [160] и нитрозирования [162], дальнейшей целью работы стало расширение процесса на C-электрофилы.

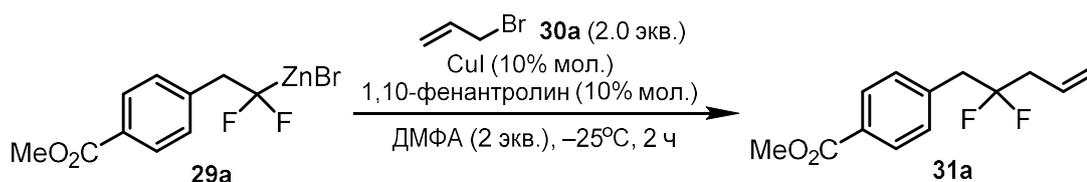
Схема 9. Метод генерации  $\alpha,\alpha$ -дифторорганоцинковых реагентов **29**



Фторсодержащие цинкорганические соединения, в отличие от аналогичных производных кадмия, обычно проявляют низкую активность в реакциях с C-электрофилами [64,69]. В то же время, в присутствии солей меди (I) они могут вступать в процесс трансметаллирования, образуя высокоактивные медные комплексы. Согласно данным литературного обзора (пункт 1.2.2), соединения вида  $[R_1Cu]$  очень часто применяются в реакциях с аллильными и пропаргильными электрофилами, поэтому мы решили использовать аналогичный подход.

В качестве модельного соединения мы выбрали реагент **29a** (Таблица 9), полученный из *n*-карбометоксибензилцинка и  $Me_3SiCF_2Br$  в ацетонитриле. Так как цинковые реагенты такого типа невозможно выделить в чистом виде, мы использовали ацетонитрильный раствор **29a**, полученный непосредственно перед реакцией. Выход продукта рассчитывался относительно исходного *n*-карбометоксибензилцинка. Все реакции проводились при пониженной температуре, так как в комнатных условиях реагенты типа **29** разлагаются в течение нескольких часов.

Таблица 9. Вариация условий аллилирования реагента **29a**



№	Отличие от стандартных условий	Выход <b>31a</b> , % <sup>a</sup>
1	-	88 <sup>b</sup>
2	без CuI, 1,10-фенантролина, ДМФА	16
3	без 1,10-фенантролина	41
4	без ДМФА	68
5	аллилхлорид вместо <b>30a</b>	82 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Выход по  $^{19}F$  ЯМР с  $PhCF_3$  в качестве внутреннего стандарта

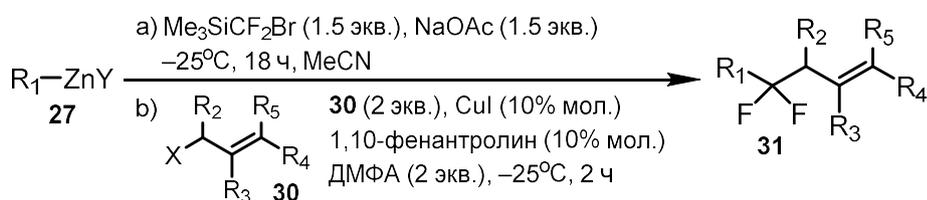
<sup>b</sup> Выделенный выход

При смешении соединения **29a** с избытком аллилбромида при  $-25^\circ C$  было зафиксировано образование продукта **31a** с выходом 16% за два часа (Таблица 9, № 2). Дальнейшее изменение времени реакции до нескольких суток не привело к заметному увеличению выхода. При добавлении к раствору **29a** каталитического количества иодида меди (I) наблюдалась бурная экзотермическая реакция разложения цинкового реагента с образованием  $Me_3SiF$  и неорганических фторидов. В то же время, в присутствии аллилбромида и CuI процесс протекал значительно спокойнее, приводя к образованию

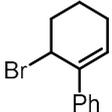
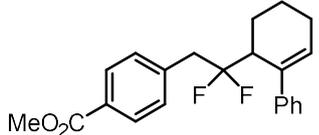
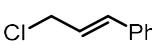
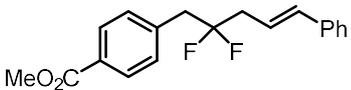
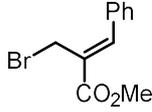
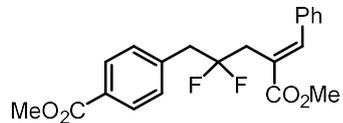
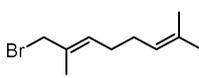
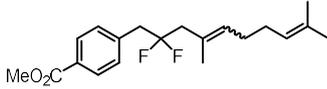
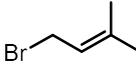
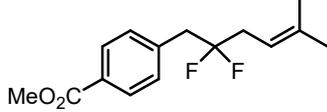
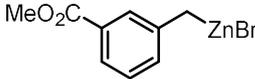
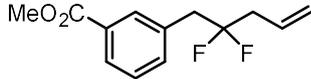
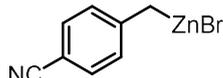
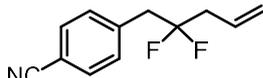
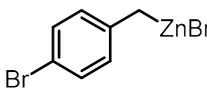
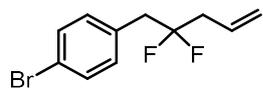
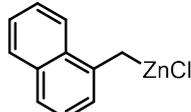
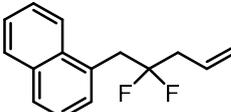
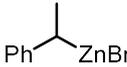
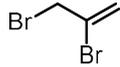
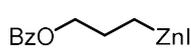
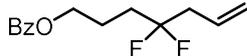
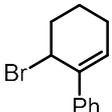
продукта **31a** с выходом 41% (№ 3). Прибавление к реакционной смеси бидентатных азотных лигандов также способствовало увеличению выхода процесса, лучший результат был достигнут в случае 1,10-фенантролина (№ 4). Также ранее нами было обнаружено, что растворы соединений **29** могут быть стабилизированы прибавлением амидных растворителей (ДМФА, НМП, DMPU). Реакция **29a** с аллилбромидом, CuI и 1,10-фенантролином в присутствии двух эквивалентов ДМФА протекала практически без образования побочных продуктов, выделенный выход продукта **31a** составил 88% (№ 1). Высокая эффективность наблюдалась и в случае аллилхлорида (№ 5).

В оптимизированных условиях мы сочетали ряд бензильных и алкильных цинкорганических реагентов с различными аллилбромидами и хлоридами (Таблица 10). Сочетание не затрагивает сложноэфирную и нитрильную функциональные группы, а также ароматические галогениды; во всех случаях были выделены продукты аллильного замещения **31** с высоким выходом. При наличии нескольких направлений для атаки присоединение фторированного нуклеофила происходит исключительно по менее замещённому углеродному атому (№ 5–8). Стоит отметить, что в реакции с *E*-геранилбромидом **30h** образовался продукт **31h** в виде неразделимой смеси геометрических изомеров 3:1 (установление точной конфигурации компонентов **31h** оказалось проблематичным в виду перекрытия ЯМР-сигналов обоих изомеров).

**Таблица 10.** Дифторметиленирование/аллилирование цинкорганических соединений **28**



№	RZnY	Исходный галогенид	Продукт	Выход <b>31</b> , % <sup>a</sup>
1				76
2				76
3				90

4		<b>27a</b>		<b>30e<sup>b</sup></b>	<b>31e</b>	76
5		<b>27a</b>		<b>30f<sup>b</sup></b>	<b>31f</b>	75
6		<b>27a</b>		<b>30g<sup>b</sup></b>	<b>31g</b>	66
7		<b>27a</b>		<b>30h<sup>b</sup></b>	<b>31h</b>	71 <sup>c</sup>
8		<b>27a</b>		<b>30i</b>	<b>31i</b>	80
9		<b>27b</b>		<b>30a</b>	<b>31j</b>	76
10		<b>27c</b>		<b>30a</b>	<b>31k</b>	80
11		<b>27d</b>		<b>30a</b>	<b>31l</b>	81
12		<b>27e</b>		<b>30a</b>	<b>31m</b>	78
13		<b>27f</b>		<b>30c</b>	<b>31n</b>	74
14		<b>27g</b>		<b>30a</b>	<b>31o</b>	70
15	Me-ZnI	<b>27i</b>		<b>30e</b>	<b>31p</b>	66 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Выделенный выход относительно цинкорганического соединения **27**

<sup>b</sup> 1.33 эквивалента аллилирующего реагента **30**

<sup>c</sup> Смесь геометрических изомеров 3:1

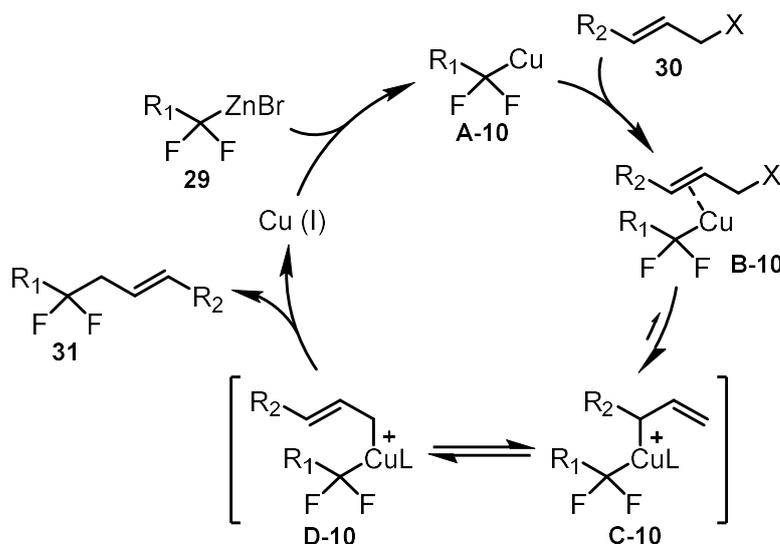
<sup>d</sup> 1.5 эквивалента MeZnI по отношению к **30e**; выход указан относительно **30e**

Несмотря на то, что продуктов трансметаллирования  $\alpha,\alpha$ -дифторорганозинковых реагентов **29** зафиксировать напрямую не удалось, мы предполагаем, что основным интермедиатом реакции аллилирования является купрат **A-10** (Схема 10). В присутствии олефина **30** медный реагент **A-10** может переходить в  $d,\pi$ -комплекс **B-10**, который далее



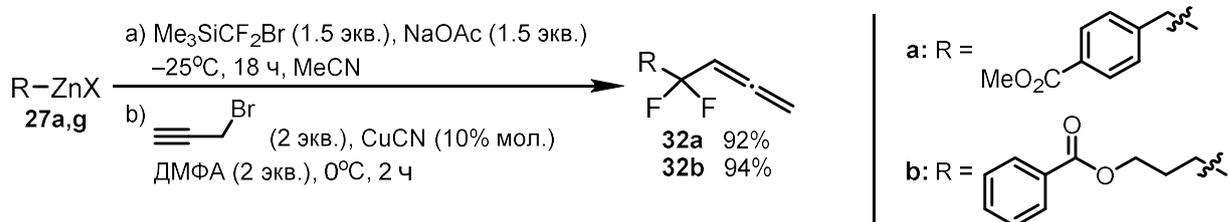
превращается в комплекс трёхвалентной меди **C-10** или **D-10**. Образование лишь одного изомера **31** может свидетельствовать либо о существовании быстрого равновесия между **C-10** и **D-10**, которое приводит к термодинамически более стабильному продукту, либо о быстром формировании интермедиата **D-10**. Изменение геометрии кратной связи, которое наблюдалось в случае *E*-геранилбромида **30h**, лучше всего согласуется с первым вариантом.

**Схема 10.** Предполагаемый механизм взаимодействия цинкорганических реагентов **29** с аллилгалогенидами **30**



Аналогичным образом нами была осуществлена реакция пропаргилирования. Из цинковых реагентов **27a** и **27g** (Схема 11) были получены соответствующие дифторметиленированные производные, которые далее ввели в реакцию с пропаргилбромидом в присутствии CuCN (10% мол.) при 0°C. В результате удалось выделить аллены **32a** и **32b** с высоким выходом.

**Схема 11.** Дифторметиленирование/пропаргилирование цинкорганических соединений **28**



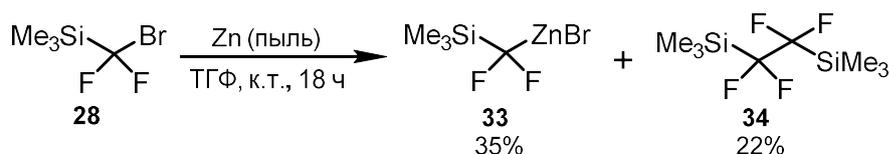
Таким образом, мы разработали методику синтеза олефинов **31** и алленов **32**, содержащих *гем*-дифторметиленовое звено, в одну технологическую стадию из трёх независимых компонент. Процесс протекает через внедрение дифторкарбена по связи углерод-цинк в соединениях типа RZnHal и последующее кросс-сочетание полученных продуктов с аллил и пропаргилгалогенидами.

## 2.2. Синтез $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ и его реакции с аллил и пропаргилгалогенидами

Концепция трёхкомпонентной сборки соединений с  $\text{CF}_2$ -звеном предполагает не только реакции с участием дифторкарбена. Не менее перспективен подход, основанный на последовательном сочетании эквивалента дифторметилевого бискарбаниона с двумя молекулами электрофила. В литературе имеются примеры подобных  $\text{CF}_2$ -синтонов на основе фосфорных [163] и серных [164] реагентов, однако их использование сопряжено с трудностями активации. Перспективный бис-силильный реагент  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CF}_2$  показал низкую активность в реакциях с электрофилами [165]. Попытки приготовления  $\alpha$ -литированных и  $\alpha$ -магнированных силанов также не увенчались успехом [166]. В то же время, нам было известно, что реагенты типа  $\text{RCF}_2\text{ZnX}$  отличаются относительной стабильностью и легко вступают в реакции с аллил и пропаргилгалогенидами при катализе солями меди (I). По этой причине мы предприняли попытку синтеза геминального кремний/цинкового реагента  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnX}$  с целью проверки его активности в реакциях с C-электрофилами.

В качестве исходного соединения нами был выбран (бромдифторметил)триметилсилан **28** (Схема 12). Силан **28** был обработан активированной цинковой пылью в ТГФ, после чего в реакционной смеси с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР было зафиксировано образование незначительного количества целевого соединения **33** одновременно с продуктом димеризации  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2$ -радикала **34**. Дальнейшие попытки улучшить процесс восстановительного металлизирования с помощью прибавления  $\text{LiCl}$  или солей меди (I) привели лишь к увеличению выхода продукта гомосочетания **34**.

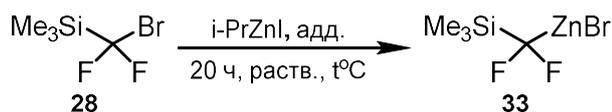
Схема 12. Взаимодействие силана **28** с металлическим цинком



Далее мы предприняли попытку генерации реагента **33** из силана **28** путём обмена брома на цинк в присутствии изопропилцинк иодида. Реакция **28** с  $i\text{-PrZnI}$  при комнатной температуре протекала медленно, приводя к образованию целевого соединения с умеренным выходом (Таблица 11, № 1–2). Известно, что переходные металлы могут катализировать процессы обмена  $\text{Zn}/\text{Hal}$  в реакциях с диэтилцинком или триорганоцинкатами [167,168], поэтому следующим нашим шагом стал поиск подходящего катализатора. Существенного увеличения скорости реакции удалось достичь в присутствии  $\text{CoBr}_2 \cdot \text{dppf}$  (1% мол.), что позволило снизить температуру и уменьшить избыток  $i\text{-PrZnI}$  до 1.2 эквивалента (№ 7). Прибавление диглима в качестве

соразтворителя привело к полной конверсии исходного силана **28** и увеличению выхода **33** до 90% (№ 8). В присутствии эквимолярного количества изопропилцинк иодида реакция протекала практически с аналогичным выходом и конверсией 95% (№ 9). Прочие соли металлов показали заметно меньшую эффективность. Также при замене изопропилцинк иодида на бромид было зафиксировано существенное снижение скорости реакции (№ 15).

**Таблица 11.** Оптимизация условий обмена брома на цинк в силане **28**



№	Раств.	RZnI (экв.)	Адд. (экв.)	t, °C	Конв. 28, % <sup>a</sup>	Вых. 33, % <sup>a</sup>
1	ТГФ	1.6	-	20	65	30
2	ТГФ/НМП	1.6	-	20	65	15
3	ТГФ	1.6	LiCl (1.6)	20	100	0
4	ТГФ	1.2	Ni(acac) <sub>2</sub> (0.01)	5	29	12
5	ТГФ	1.2	NiBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.01)	5	49	24
6	ТГФ	1.2	CoBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.01)	5	62	38
7	ТГФ	1.2	CoBr <sub>2</sub> ·dppe (0.01)	5	95	30
<b>8</b>	<b>ТГФ/диглим</b>	<b>1.2</b>	<b>CoBr<sub>2</sub>·dppe (0.01)</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>ТГФ/диглим</b>	<b>1.0</b>	<b>CoBr<sub>2</sub>·dppe (0.01)</b>	<b>5</b>	<b>95</b>	<b>88</b>
10 <sup>b</sup>	ТГФ/диглим	1.0	CoBr <sub>2</sub> ·dppe (0.01)	5	95	87
11	ТГФ/диглим	1.2	CoBr <sub>2</sub> ·dppe (0.005)	5	97	88
12	ТГФ/диглим	1.2	CoBr <sub>2</sub> ·dppp (0.01)	5	86	60
13	ТГФ/диглим	1.2	CoBr <sub>2</sub> ·dppb (0.01)	5	78	63
14	ТГФ/диглим	1.2	CoBr <sub>2</sub> (0.01)	5	43	28
15 <sup>c</sup>	ТГФ/диглим	1.2	CoBr <sub>2</sub> ·dppe (0.01)	5	69	34

<sup>a</sup> Определено по <sup>19</sup>F ЯМР с PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта

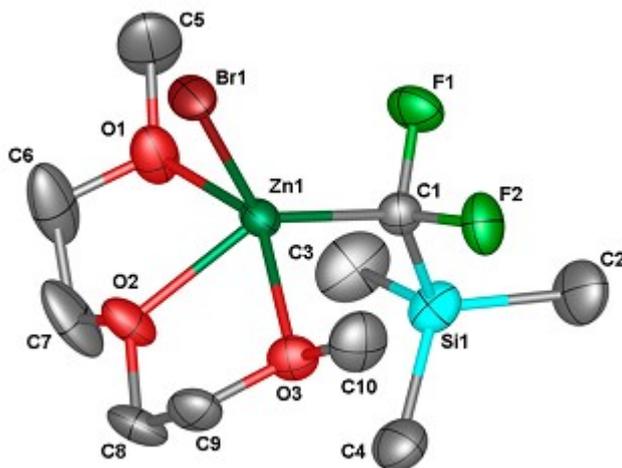
<sup>b</sup> Реакция в течение 48 часов

<sup>c</sup> Реакция с *i*-PrZnBr

Мы изучили стабильность и структуру нового цинкорганического реагента **33**. Полученные в смеси ТГФ/диглим растворы **33** отличаются относительной стабильностью и пригодны для хранения при низких температурах. К примеру, после 72 часов при –25°C не было замечено снижения концентрации соединения **33**, а при комнатной температуре за то же время разложилось лишь 25%. Контроль во всех случаях производился по <sup>19</sup>F ЯМР.

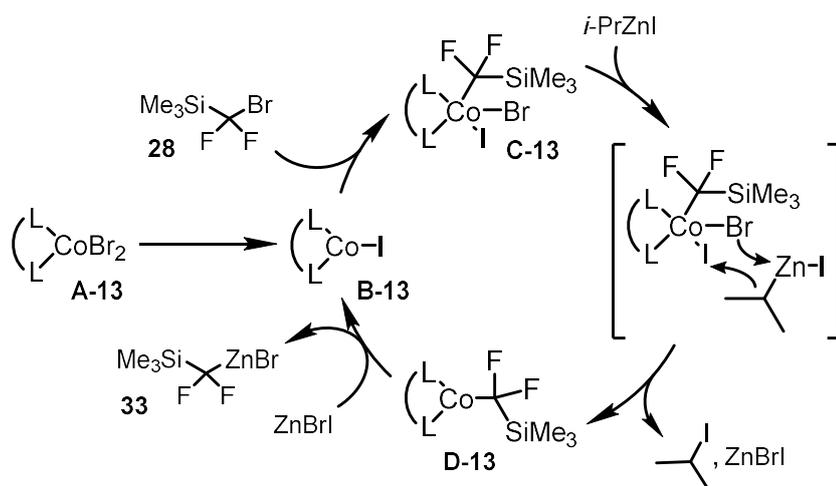
$^{19}\text{F}$  ЯМР анализ также показал, что в смеси ТГФ/диглим реагент **33** представлен в виде двух близко расположенных сигналов ( $-130.4$  и  $-130.7$  в соотношении 93:7) предположительно по причине равновесия Шлёнка. Стоит отметить, что при растворении кристаллического комплекса **33**·диглим (см. ниже) в  $\text{CD}_3\text{CN}$  наблюдался лишь один сигнал.

**Рисунок 3.** Структура комплекса  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ ·диглим, установленная методом РСА



Наиболее удивителен тот факт, что в качестве второго продукта реакции нами был выделен изопропилиодид. Это свидетельствует о том, что реагент **33** содержит фрагмент  $\text{Zn-Br}$ , несмотря на то, что для обмена использовался  $i\text{-PrZnI}$ . Позднее нам удалось выделить в чистом виде крайне гигроскопичные кристаллы комплекса **33**·диглим и провести рентгеноструктурный анализ, который однозначно подтвердил наличие бромидов (Рисунок 3).

**Схема 13.** Предполагаемый механизм обмена брома на цинк в силане **28**



На основании имеющихся литературных и экспериментальных данных мы предположили следующий вариант механизма процесса (Схема 13). На первой стадии происходит восстановление комплекса кобальта (II) **A-13** до каталитически активного иодида кобальта (I) **B-13** [169]. Последующее окислительное присоединение **B-13** к

силану **28** по связи C-Br приводит к образованию комплекса кобальта (III) **C-13** [170]. Далее **C-13** восстанавливается при реакции с *i*-PrZnI, превращаясь в комплекс кобальта (I) **D-13**, одновременно с этим происходит формирование изопропилиодида и ZnBrI. На последней стадии происходит трансметаллирование **D-13** с образованием цинкового реагента **33** и регенерацией каталитически активной частицы **B-13**.

Далее мы попробовали провести реакцию кросс-сочетания Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr с аллилгалогенидами (Таблица 12). В целях удобства реагент **33** использовался без выделения из реакционной смеси, точная концентрация раствора заранее устанавливалась с помощью <sup>19</sup>F ЯМР с PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта.

**Таблица 12.** Взаимодействие цинкового реагента **33** с аллилгалогенидами

№	Исходный		Продукт		Выход <b>35</b> , % <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>		<b>30b</b>		<b>35a</b>	68
2 <sup>b</sup>		<b>30d</b>		<b>35b</b>	79
3 <sup>b</sup>		<b>30e</b>		<b>35c</b>	80
4 <sup>a</sup>		<b>30j</b>		<b>35d</b>	88
5 <sup>b</sup>		<b>30k</b>		<b>35e</b>	70
6 <sup>b,d</sup>		<b>30l</b>		<b>α-35f</b>	37 <sup>d</sup>
				<b>γ-35f</b>	37

<sup>a</sup> Соотношение реагентов **33:30** равно 1:1.2

<sup>b</sup> Соотношение реагентов **33:30** равно 1:1.1

<sup>c</sup> Выделенный выход относительно реагента **33**

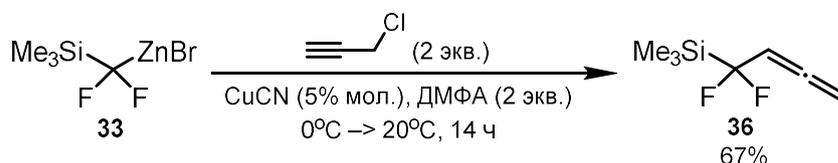
<sup>d</sup> Смесь E/Z изомеров 13:1

Реакция **33** с аллилгалогенидами проводилась в присутствии каталитического количества CuCN при комнатной температуре (Таблица 12). В результате был выделен

ряд продуктов сочетания **35** с хорошими выходами. В реакции с несимметричным бромидом **301** было зафиксировано образование двух региоизомеров в соотношении 1:1 (№ 6). Стоит отметить, что полученные силаны **35** являются труднодоступным классом соединений, так как в литературе отмечены лишь единичные примеры их синтеза [171]. Возможность дальнейшей функционализации соединений **35** была далее показана на примере реакций с альдегидами [172].

Также мы осуществили реакцию комплекса **33** с пропаргилхлоридом (Схема 14). Процесс аналогичным образом катализировался цианидом меди, для повышения эффективности реакция проводилась со стабилизирующей добавкой в виде 2 эквивалентов ДМФА. В результате был выделен продукт  $\gamma$ -замещения **36** с выходом 67% [173].

**Схема 14.** Взаимодействие цинкового реагента **33** с пропаргилхлоридом



В результате нами был предложен удобный препаративный метод синтеза геминального кремний/цинкового реагента, изучены его свойства и стабильность, а также продемонстрированы реакции кросс-сочетания с аллил и пропаргилгалогенидами.

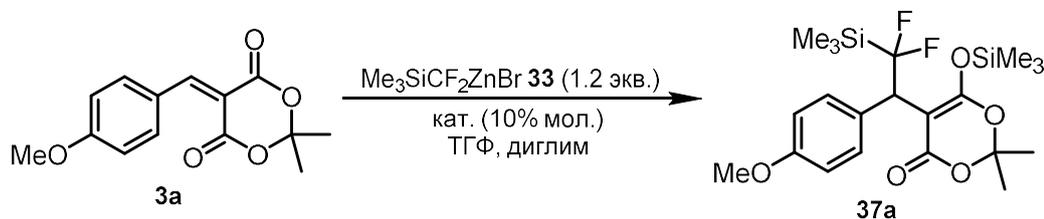
### 2.3. Реакция $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума

Согласно данным литературного обзора,  $\alpha, \alpha$ -дифторалкил-замещённые медные производные являются перспективными реагентами в процессах сопряжённого 1,4-присоединения (см. пункт 1.2.2). В то же время, выбор подобных соединений ограничивается преимущественно производными бромдифторуксусного эфира и его аналогов, в которых *гем*-дифторметиленовая компонента содержит стабилизирующий акцепторный заместитель. В этой ситуации логичным решением было попробовать ввести в реакцию Михаэля новые  $\alpha, \alpha$ -дифторорганоцинковые комплексы, которые ранее успешно зарекомендовали себя в реакциях медь-катализируемого кросс-сочетания с аллилгалогенидами (см. пункты 2.1 и 2.2). Отработку новой методики было решено проводить на арилиденовых производных кислоты Мельдрума **3**, так как они отличаются высокой электрофильностью и обладают хорошим потенциалом к дальнейшей функционализации.

Несмотря на то, что нам не удалось добиться устойчивого результата в реакциях с участием комплексов  $\text{RCF}_2\text{ZnX}$ , синтезируемых методом внедрения дифторкарбена

(подробнее о синтезе в пункте 2.1), хорошую активность показал геминальный кремний/цинковый реагент  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ , получаемый обменом галогена металл из  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  (подробнее о синтезе в пункте 2.2).

**Таблица 13.** Оптимизация условий реакции  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$  и производного кислоты Мельдрума **3а**



№	Кат.	Адд. (экв.)	Условия	Выход <b>37а</b> , % <sup>a</sup>
1	-	-	0°C, 16 ч	<5
2	CuCN	-	0°C, 16 ч	73
3	CuCN	DMФА (5.0)	0°C, 2 ч; к.т., 16 ч	78
4	CuCN	DMФА (5.0)	к.т., 3 ч	56
5	CuBr·SMe <sub>2</sub>	DMФА (5.0)	0°C, 2 ч; к.т., 16 ч	65
<b>6</b>	<b>CuCN</b>	<b>DMФА (5.0), ТЭБАХ (1.2)</b>	<b>0°C, 2 ч; к.т., 16 ч</b>	<b>92</b>

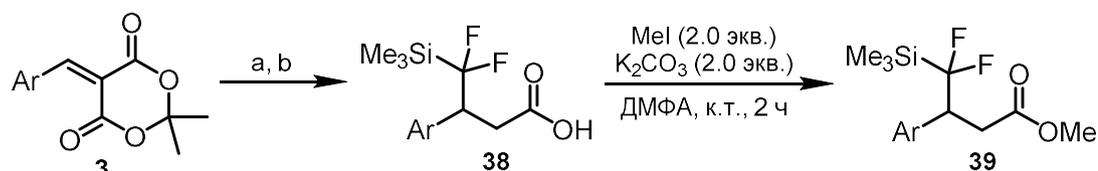
<sup>a</sup> По <sup>19</sup>F ЯМР с PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта

В качестве модельного субстрата мы выбрали производное *p*-анисового альдегида **3а** (Таблица 13), которое смешивали с небольшим избытком (1.2 эквивалента) реагента **33**. Мониторинг реакционной смеси проводился с помощью <sup>19</sup>F ЯМР, что позволяло наблюдать за образованием первичного продукта присоединения **37а**. При отсутствии катализатора за 16 часов при 0°C не наблюдалось практически никакой реакции, в то время как реагент **33** разложился на 60% (№ 1). В присутствии 10 мольных % цианида меди в аналогичных условиях было зафиксировано образование продукта **37а** с выходом 73%, однако, произошло полное разложение избытка  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$  (№ 2). Дальнейшая оптимизация показала, что наилучшим образом реакция протекает в присутствии 5 эквивалентов ДМФА и 1.2 эквивалентов  $\text{VnNEt}_3\text{Cl}$  (ТЭБАХ) как источника хлорид-аниона (№ 6). Роль ДМФА заключается в стабилизации цинкового реагента, в то время как хлорид-анион повышает скорость процесса.

Далее мы провели серию реакций олефинов **3** с цинкорганическим комплексом **33** в оптимизированных условиях (Таблица 14). Гидролиз и декарбоксилирование полученных циклических аддуктов проводились непосредственно в реакционной смеси при нагревании с концентрированной HCl. Полученные кислоты **38** без предварительной очистки переводились в соответствующие метиловые эфиры **39** с помощью системы

MeI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В большинстве случаев продукты трёхстадийной трансформации **3** в **39** были выделены с высокими выходами. Исключение составили производные *o*-анисового альдегида **3e** (№ 5) и фураляльдегида **3k** (№ 9), что может объясняться их сниженной реакционной способностью.

**Таблица 14.** Присоединение Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr к производным кислоты Мельдрума с последующим гидролизом и этерификацией полученных продуктов



(а) **33** (1.2 экв.), CuCN (10% мол.), ДМФА (5 экв.), ВпNEt<sub>3</sub>Cl (1.2 экв.), ТГФ, глим, 0°C, 2 ч, затем к. т. 16 ч  
 (b) конц. HCl, 100°C, 2 ч

№	Субстрат	Продукт	Выход <b>39</b> , % <sup>a</sup>
1			92
2			81
3			80
4			75
5			55
6			74 <sup>b</sup>



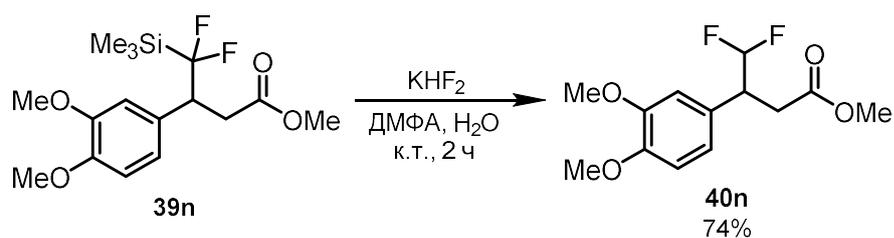
7		<b>3h</b>		<b>39h</b>	77
8		<b>3j</b>		<b>39j</b>	82
9		<b>3k</b>		<b>39k</b>	50
10		<b>3n</b>		<b>39n</b>	90

<sup>a</sup> Выделенный выход на три стадии из алкенов **3**

<sup>b</sup> Метилирование проводилось в системе MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Триметилсилильная группа в сложных эфирах **39** может быть легко заменена на протон при обработке KHF<sub>2</sub> в ДМФА с небольшим количеством воды, что мы продемонстрировали на примере трансформации соединения **39n** в β-CF<sub>2</sub>H-замещённый продукт **40n**. В целом, присоединение реагента **33** к арилиденовым производным **3** с последующим гидролизом и протодесилилированием является эквивалентом дифторметилирования непредельных сложных эфиров.

#### Схема 15. Протодесилилирование сложного эфира **39n**



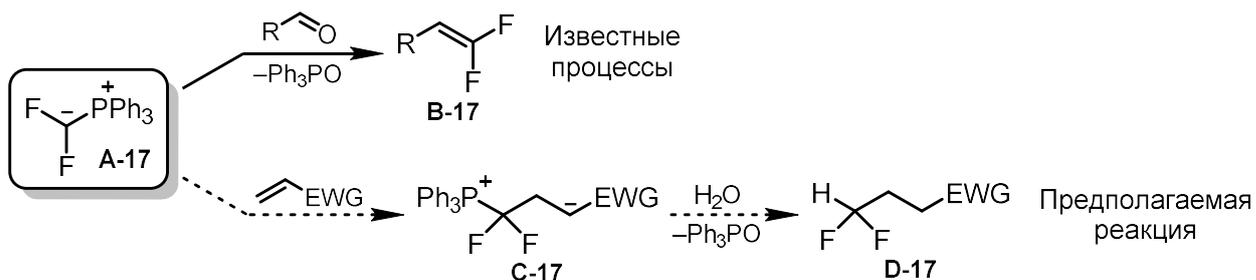
Таким образом, нами был разработан метод дифтор(триметилсилил)метилирования арилиденовых производных кислоты Мельдрума **4** с помощью цинкового реагента Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr [174]. Данный процесс в настоящее время является единственным примером присоединения нестабилизированных фторированных анионов к электронодефицитным алкенам при катализе медью. С учётом возможности протодесилилирования Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>-фрагмента, метод также может рассматриваться как альтернатива прямому дифторметилированию.

### 3. Реакции эквивалентов дифторметиленфосфорана

Как было упомянуто ранее, селективное 1,4-присоединение дифторметиленового фрагмента к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным енонам в настоящее время удалось успешно осуществить лишь при помощи металлоорганических соединений и медного катализа. Классические кремнийорганические реагенты, такие как дифторметилсилан ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ ) [175], обладают недостаточно высокой активностью в реакциях с электроно-акцепторными алкенами. Серные и фосфорные реагенты вида  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{H}$  [163] и  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  [176] при литировании дают заряженные карбанионы, которые вступают преимущественно в процессы 1,2-присоединения.

Мы предположили, что в качестве ещё одного эквивалента стабилизированных  $\alpha,\alpha$ -дифторалкильных карбанионов может выступить фосфониевый илид **A-17** (Схема 17). В литературе известны многочисленные примеры реакций фосфоната **A-17** с альдегидами, приводящие к терминальным 1,1-дифторалкенам **B-17** [177]. В случае реакции **A-17** с акцепторами Михаэля можно ожидать образования устойчивых цвиттер-ионных структур **C-17**, которые при обработке водой могут вступать в реакцию протодифосфорилирования с образованием дифторметилированных продуктов **D-17**. Основным препятствием на пути к осуществлению данной трансформации является низкая стабильность илида **A-17**, который склонен к  $\alpha$ -элиминированию с образованием трифенилфосфина и дифторкарбена. По этой причине насущным является вопрос о его генерации в небольших количествах в ходе реакции *in situ*.

Схема 17. Взаимодействие дифторметиленфосфорана с электрофилами



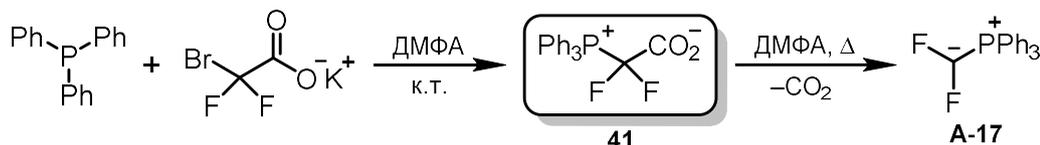
Таким образом, данный раздел посвящён поиску новых методов генерации фосфониевого илида **A-17** и его реакциям с акцепторами Михаэля.

#### 3.1. Дифторметиленфосфабетаин как эквивалент дифторметильного карбаниона в реакции Михаэля

В 2013 году в группе Сяо был предложен простой способ синтеза дифторметиленфосфабетаина **41** (Схема 18) из трифенилфосфина и бромдифторацетата калия. Несмотря на то, что в индивидуальном состоянии бетаин **41** представляет собой

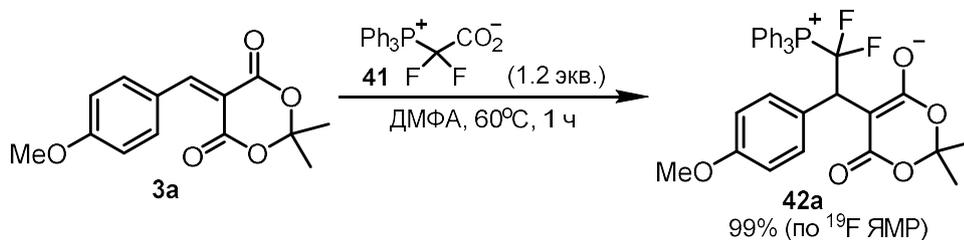
стабильное кристаллическое соединение, при небольшом нагревании в растворе он постепенно распадается с выделением углекислого газа и постепенным образованием илида **A-17**. Авторы работы применили этот процесс при олефинировании альдегидов [178], мы же решили, что соединение **41** можно использовать как эквивалент дифторметильного карбаниона.

**Схема 18.** Синтез бетаина **41** и его разложение до илида **A-17**



В качестве наиболее удобных субстратов для дифторметилирования мы вновь выбрали арилиденные производные кислоты Мельдрума **3**. Взаимодействие между бетаином **41** и производным **3a** (Схема 19) проводилось в ДМФА при нагревании до 60°C в течение часа. При мониторинге с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР в реакционной смеси был обнаружен продукт **42a**, выход которого относительно внутреннего стандарта (*n*-фтортолуол) составил 99%. Мы выделили цвиттер-ионный интермедиат **42a** в индивидуальном состоянии, полностью охарактеризовали и подтвердили строение с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 4).

**Схема 19.** Взаимодействие бетаина **41** с производным кислоты Мельдрума **3a**

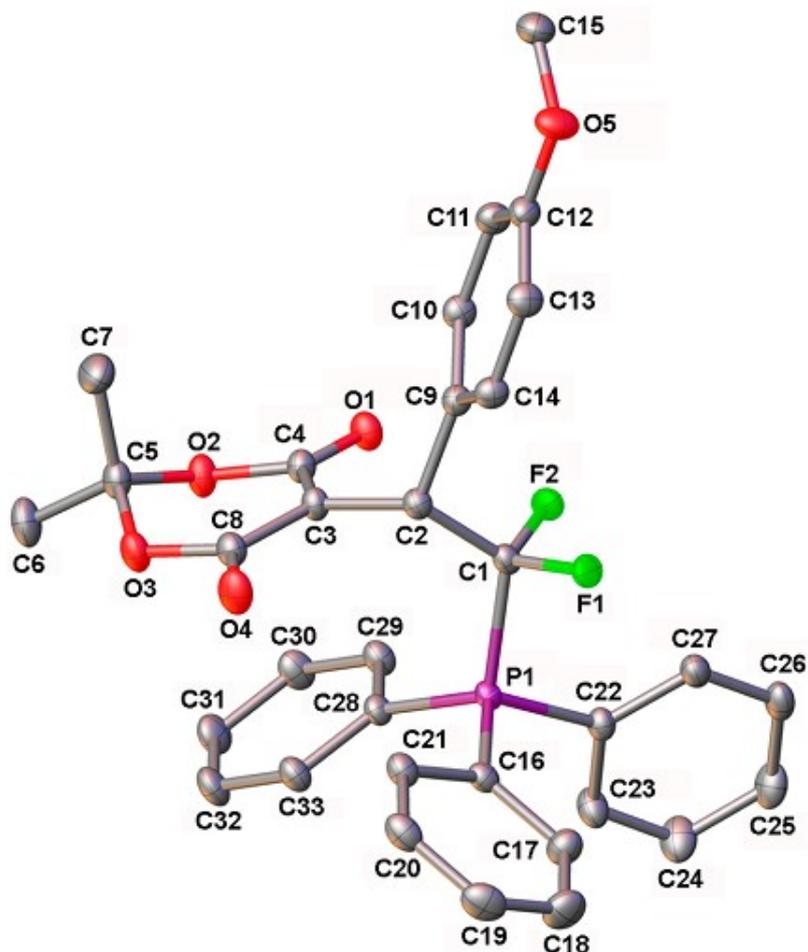


К реакционной смеси, содержащей аддукт **42a**, прибавили около 10 эквивалентов воды и нагревали до 100°C до тех пор, пока не произошло полное протодифосфорилирование  $\text{Ph}_3\text{PCF}_2$ -фрагмента одновременно с разложением 1,3-диоксанового цикла до карбоновой кислоты (мониторинг по  $^{19}\text{F}$  ЯМР). Как показали наши дальнейшие исследования, нагревание необходимо преимущественно для реакции декарбоксилирования, так как протодифосфорилирование происходит даже при комнатной температуре.

Очистка карбоновой кислоты **43a** (Таблица 15, № 1) оказалась затруднительна в виду размывания на силикагеле, поэтому мы провели её этерификацию по аналогии с продуктами реакции трифторметилирования (см. пункт 1.1) и (триметилсилил)дифторметилирования производных **3** (см. пункт 2.3). В результате был

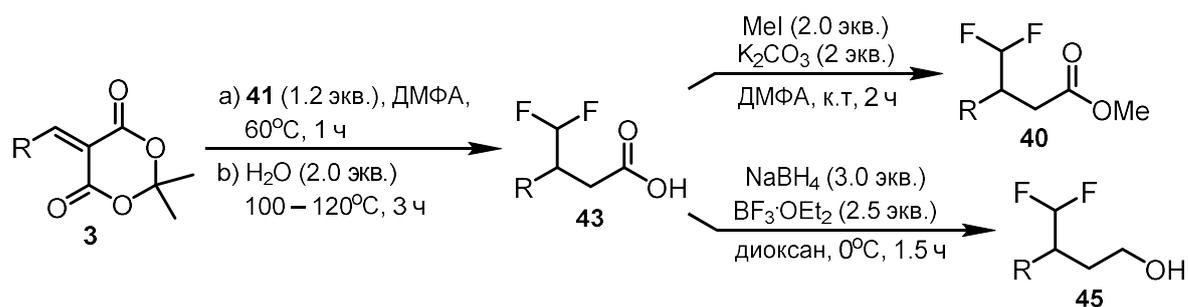
выделен  $\beta$ -дифторметилзамещённый сложный эфир **40a** (Таблица 15, № 1) с выходом 90% на три стадии.

**Рисунок 4.** Структура цвиттер-иона **42a**, установленная методом РСА



Далее мы провели серию реакций между бетаинами **41** и различными производными **3** с последующим протодефосфорилированием продуктов присоединения **42** (Таблица 15). Полученные кислоты **43** были этерифицированы (с помощью MeI или BnBr) или восстановлены до спиртов **45** с помощью системы NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Реакция показала высокую эффективность для производных ароматических альдегидов как с донорными, так и с акцепторными группами. Исключение составил лишь продукт реакции с производным *o*-метоксибензальдегида **40e**, который был выделен с выходом 54% (№ 5). Положительным фактором стало то, что в реакцию удалось вовлечь алкилиденные производные **31** и **3o**, в результате чего были выделены продукты **40i** и **40o** с выходами 75 и 71% соответственно (№ 9, 12). Отсутствие енолизации этих субстратов в условиях реакции свидетельствует о низкой основности фосфониевого илида **A-17**. В реакции конъюгата фенилметоксикарбонилкетона и кислоты Мельдрума, который содержит тетразамещённую C=C-связь, продукта взаимодействия с бетаином **41** не наблюдалось.

**Таблица 15.** Дифторметилирование с последующей этерификацией/восстановлением производных кислоты Мельдрума **3**



№	Исходный	Продукт	Выход 40 или 45, % <sup>a</sup>
1			90
2			75
3 <sup>b</sup>			93
4 <sup>b</sup>			76
5			54
6			78
7			78
8 <sup>c,e</sup>			75
9 <sup>d,e</sup>			75

10		<b>3n</b>		<b>40n</b>	88
11		<b>3n</b>		<b>45n</b>	84
12 <sup>e</sup>		<b>3o</b>		<b>40o</b>	71

<sup>a</sup> Выделенный выход относительно субстрата **3**

<sup>b</sup> Водный КОН при 60°C использовался на стадии протодефосфорилирования

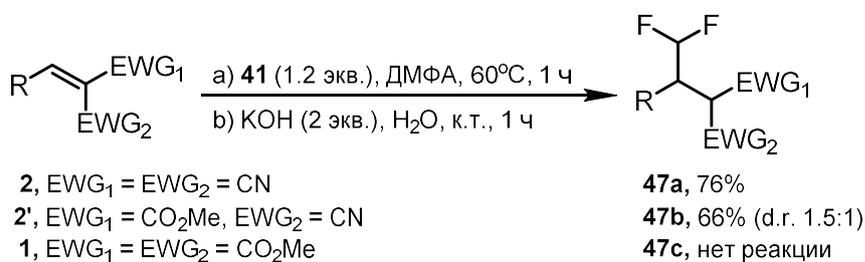
<sup>c</sup> Ацетонитрил использовался в качестве растворителя в реакции с **41**

<sup>d</sup> Реакция с двумя эквивалентами **41**

<sup>e</sup> VnBr вместо MeI

Также мы попробовали осуществить реакцию бетаина **41** с другими акцепторами Михаэля (Схема 20). Бензилиденвые производные малондинитрила и цианоуксусного эфира **2** и **2'** показали хорошую активность, образовав продукты **47a** и **47b** с выходами 76 и 66% соответственно. В то же время, бензилиденмалонат **1** оказался полностью инертен в присутствии бетаина **41**. Полученные данные полностью соответствуют параметру электрофильной активности производных **1-3** по Майру (см. пункт **1.1**). Стоит отметить, что в случае субстратов **2** и **2'** протодефосфорилирование промежуточных аддуктов успешно протекало при комнатной температуре в присутствии 2 эквивалентов водной щёлочи.

**Схема 20.** Реакция бетаина **41** и олефинов **46** с последующим протодефосфорилированием полученных аддуктов

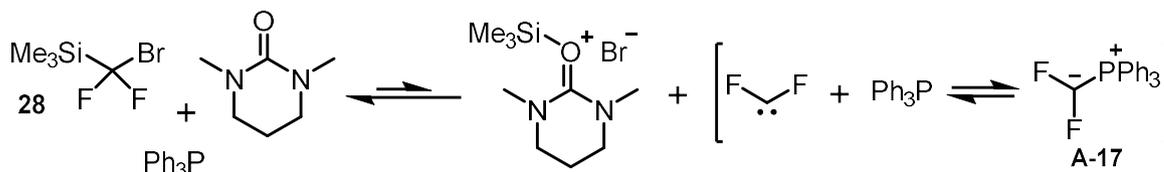


Таким образом, нами был разработан удобный препаративный метод дифторметилирования арилиденвых и алкилиденвых производных кислоты Мельдрума **3**, малондинитрила **2** и цианоуксусного эфира **2'**. Был выделен и полностью охарактеризован цвиттер-ионный интермедиат **42**.

### 3.2. Система $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}/\text{PPh}_3$ как эквивалент дифторметильного аниона в реакциях с нитроалкенами

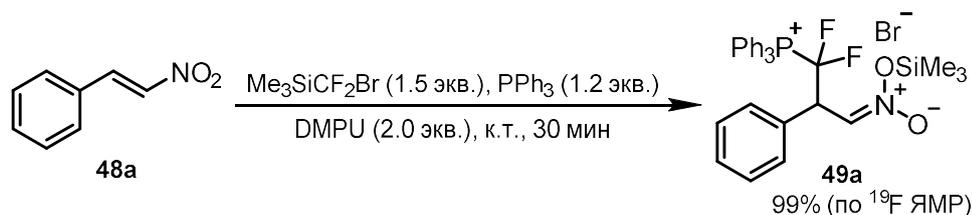
Из литературных источников следует, что основным путём синтеза и распада дифторметиленилфосфорана **A-17**, является обратимое присоединение/элиминирование дифторкарбена [179]. В связи с этим мы предположили, что при нахождении илида **A-17** в смеси с активным источником дифторкарбена возможна его стабилизация в равновесных условиях. Также ранее нами было установлено, что обратимо генерировать  $\text{CF}_2$ -карбен способен (бромдифторметил)триметилсилан **28** в присутствии слабых оснований Льюиса, таких как органические амиды. С целью проверки нашего предположения мы провели мониторинг смеси силана **28** и трифенилфосфина в ацетонитриле в присутствии 2 эквивалентов DMPU посредством  $^{19}\text{F}$  ЯМР (Схема 21).

**Схема 21.** Образование фосфониевого илида **A-17** в равновесной смеси с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  **28** и трифенилфосфином



В результате было обнаружено, что указанная смесь остаётся стабильной в течение суток, в то время как при отсутствии трифенилфосфина за несколько часов происходит полное разложение **28**. При добавлении нитростирола **48a** (Схема 22) к смеси при комнатной температуре уже в течение 10 минут наблюдалась практически полная конверсия субстрата по ГЖХ. По прошествии 30 минут было зафиксировано образование аддукта **49a** с выходом 99%. К нашему удивлению, после протодифосфорилирования **49a** в основных условиях целевой продукт **50a** был выделен лишь с умеренным выходом. Основной примесью, обнаруженной в реакционной массе, был исходный алкен **48a**. Последнее, предположительно, является следствием быстрой в основных условиях конверсии силилнитроната **49a** в нитронат-анион, который далее распадается по реакции ретро-Михаэля.

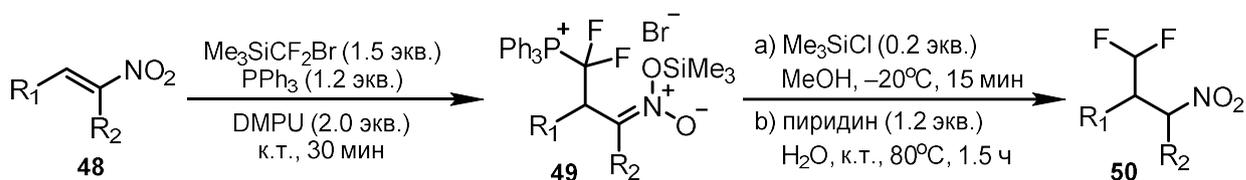
**Схема 22.** Присоединение фосфониевого илида **A-17** к нитростиролу **48a**



Чтобы избежать этой проблемы, мы провели первоначальную обработку силлинитроната **49a** с помощью  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (0.2 экв.) и метанола (5 экв.) при  $-20^\circ\text{C}$ , что привело к гидролизу **49a** до соответствующего нитросоединения в мягких условиях. Дальнейшее нагревание смеси до  $80^\circ\text{C}$  в присутствии пиридина (1.2 экв.) и значительного избытка воды привело к образованию продукта протодифосфорилирования **50a**, который был выделен с выходом 92% (Таблица 16, № 1).

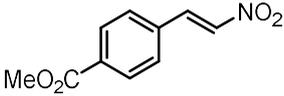
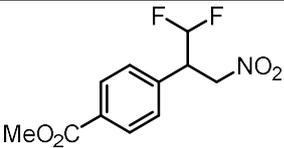
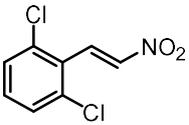
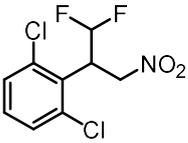
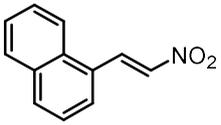
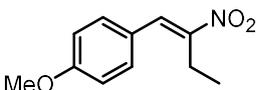
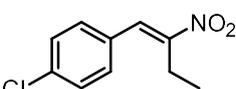
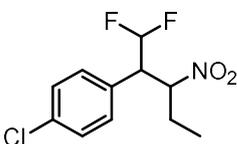
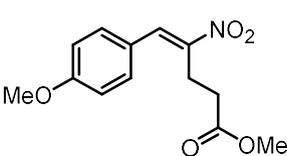
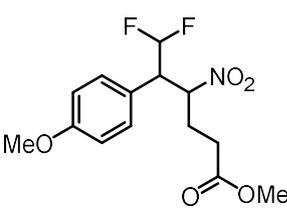
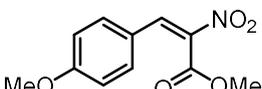
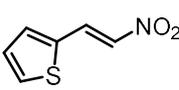
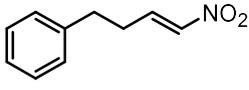
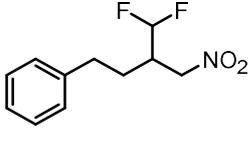
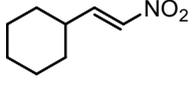
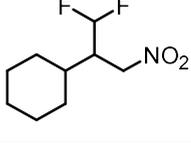
Далее мы провели дифторметилирование ряда арил- и алкилзамещённых нитроалкенов **48** в оптимизированных условиях, во всех случаях были выделены продукты **50** с высокими выходами (Таблица 16). Один из продуктов **50a** далее был восстановлен до соответствующего амина водородом на палладиевом катализаторе. Стоит отметить, что в литературе встречается крайне мало способов прямого нуклеофильного фторалкилирования нитроалкенов, так как обычно эти реакции приводят к образованию сложных смесей.

**Таблица 16.** Дифторметилирование нитросоединений **48**



№	Исходный	Продукт	Выход <b>54</b> , % <sup>a</sup>	
1				91
2				86
3				92
4				96
5				82



6 <sup>c</sup>		<b>48f</b>		<b>50f</b>	82
7		<b>48g</b>		<b>50g</b>	93
8		<b>48h</b>		<b>50h</b>	87
9		<b>48i</b>		<b>50i</b>	91 <sup>b</sup>
10		<b>48j</b>		<b>50j</b>	85 <sup>b</sup>
11		<b>48k</b>		<b>50k</b>	83 <sup>b</sup>
12		<b>48l</b>		<b>50l</b>	74 <sup>b</sup>
13		<b>48m</b>		<b>50m</b>	72
14		<b>48n</b>		<b>50n</b>	81
15		<b>48o</b>		<b>50o</b>	81

<sup>a</sup> Выделенный выход на две стадии

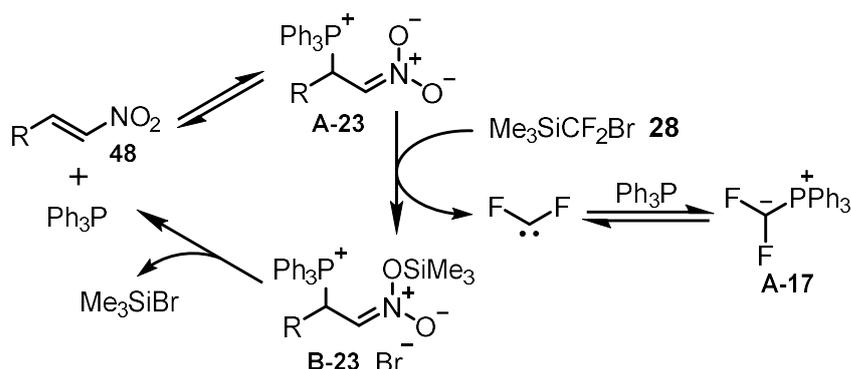
<sup>b</sup> Смесь диастереомеров в соотношении 1:1

<sup>c</sup> Время реакции **48** с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br 2 часа

Также мы обнаружили, что интермедиат **49** образуется в условиях реакции даже при отсутствии DMPU, хоть и с заметно меньшей скоростью. В связи с этим мы

предположили альтернативный механизм, который может частично реализовываться в случае реакций с нитроалкенами. Обратимое присоединение трифенилфосфина к нитросоединению **48** приводит к образованию аддукта **A-23** (Схема 23), который является достаточно сильным основанием Льюиса для активации силана **28**. В результате взаимодействия **A-23** и **28** образуются силиленолят **B-23** и дифторкарбен, которые далее превращаются в илид **A-17**. Далее происходит распад енолята **B-23** обратно до субстрата **48** и трифенилфосфина с попутным выделением триметилсилилбромида.

**Схема 23.** Предполагаемый механизм генерации илида **A-17** при активации через нитроалкен **52**



Таким образом, мы разработали равновесную систему на основе  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  и трифенилфосфина, позволяющую генерировать дифторметилфосфоран **A-17** в мягких условиях. С помощью новой системы было успешно осуществлено дифторметилирование ряда кетонов и нитроалкенов, а также были показаны некоторые варианты их дальнейших трансформаций.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции с участием субстратов **3**, **11**, **17**, **19**, **21**, **27**, **29**, **33**, **48** проводили в атмосфере сухого аргона.

### Хроматографические методы:

Колоночную хроматографию проводили с использованием Merck silica gel (Kieselgel60, 230-400 mesh). Пластины с силикагелем F-254 использовали для тонкослойной и аналитической хроматографии и визуализировали с помощью УФ-лампы и/или водного раствора  $\text{KMnO}_4$ .

### Спектральные методы:

ЯМР спектры регистрировали с помощью прибора BrukerAM-300 (300.13 МГц для  $^1\text{H}$ , 75.4 МГц для  $^{13}\text{C}$ , 282.1 МГц для  $^{19}\text{F}$ ) в растворителе  $\text{CDCl}_3$ , если не указано иного. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) указаны в Герцах (Гц).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.1. Трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума

### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Диоксан перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в инертной атмосфере. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  приобретали у R&M и использовали без предварительной очистки.

Все субстраты **3** являются известными соединениями и были получены согласно литературным методикам: **3a,d,e,f,h-l** [180]; **3b** [181]; **3c** модифицированная процедура конденсации *n*-хлорбензальдегида и кислоты Мельдрума с использованием  $\text{SnCl}_4$  и  $\text{NEt}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [182]; **3g** [151]; **3m** [183].

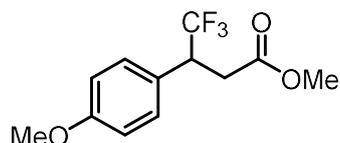
### Трифторметилирование субстратов **3**

К раствору **3** (1.0 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавили  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (221 мкл, 1.5 ммоль) (2.5 ммоль в случае **3m**) и  $\text{NaOAc}$  (123 мг, 1.5 ммоль) (2.5 ммоль в случае **3m**). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при  $50^\circ\text{C}$ , затем охладили до комнатной температуры и загасили 7М  $\text{HCl}$  (2.0 ммоль, 280 мкл). Полученную суспензию перемешивали час при  $100\text{-}120^\circ\text{C}$ , после охладили до комнатной температуры и разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединённый органический слой осушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворители упарили в вакууме. Полученный остаток кислоты **5** далее сушили в высоком вакууме для удаления примеси  $\text{AcOH}$ .

### Этерификация кислот **5**

Кислоту **5**, полученную на стадии трифторметилирования, растворили в ДМФА (2 мл), затем прибавили MeI (125 мкл, 2.0 ммоль) (или VnBr (238 мкл, 2.5 ммоль) в случае бензилирования) и  $K_2CO_3$  (276 мг, 2.0 ммоль) (3.0 ммоль в случае бензилирования). Перемешивали в течение часа (2 часа в случае бензилирования), затем разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали смесью  $Et_2O$ /гексан (1:1) (3×5 мл). Объединённый органический слой осушили над  $Na_2SO_4$ , растворители упарили в вакууме. Полученный сложный эфир **6** очищали колоночной хроматографией.

#### Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-метоксифенил)бутаноат (**6a**).



Выход 88%. Масло.  $R_f = 0.20$  (Гексан/ $EtOAc$ , 8:1).

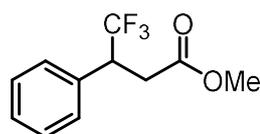
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.88 (дд, 1H,  $J = 16.1, 9.3$ ,  $O=CCH_2H_B$ ), 3.01 (дд, 1H,  $J = 16.1, 4.1$ ,  $O=CCH_2H_A$ ), 3.62 (с, 3H,  $CO_2Me$ ), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.83–3.99 (м, 1H,  $CHCF_3$ ), 6.90 (д, 2H,  $J = 8.4$ ,  $2CH_{Ar}$ ), 7.26 (д, 2H,  $J = 8.4$ ,  $2CH_{Ar}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 34.3 (кв,  $J = 1.7$ ), 45.5 (кв,  $J = 27.9$ ), 51.9, 55.1, 114.1, 125.6, 126.2 (кв,  $J = 281.4$ ), 130.0, 159.7, 170.5.

$^{19}F$  (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -71.1 (д,  $J = 8.5$ ).

Вычислено для  $C_{12}H_{13}F_3O_3$  (262.23): C, 54.96; H, 5.00. Найдено: C, 54.97; H, 5.05.

#### Метил 4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноат (**6b**).



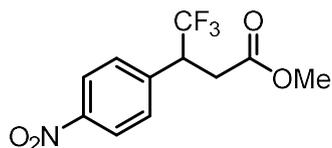
Выход 76%. Т.пл. 18–19°C.  $R_f = 0.19$  (Гексан/ $EtOAc$ , 15:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.92 (дд, 1H,  $J = 16.1, 9.3$ ,  $O=CCH_2H_B$ ), 3.07 (дд, 1H,  $J = 16.1, 5.4$ ,  $O=CCH_2H_A$ ), 3.62 (с, 3H,  $CO_2Me$ ), 3.95 (дквд, H,  $J = 9.3, 9.3, 5.4$ ,  $CHCF_3$ ), 7.28–7.42 (м, 5H, Ph).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 34.2 (кв,  $J = 2.5$ ), 46.1 (кв,  $J = 27.7$ ), 52.0, 126.3 (кв,  $J = 279.6$ ), 128.5, 128.7, 128.8, 133.7 (кв,  $J = 1.8$ ), 170.4.

$^{19}F$  (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -70.7 (д,  $J = 9.3$ ).

Вычислено для  $C_{11}H_{11}F_3O_2$  (232.20): C, 56.90; H, 4.77. Найдено: C, 56.77; H, 4.78.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-нитрофенил)бутаноат (6d).**

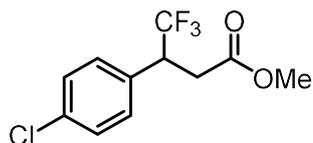
Выход 83%. Т.пл. 58.5–59.5°C.  $R_f = 0.19$  (Гексан/EtOAc, 6:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.94 (дд, 1H,  $J = 16.7, 9.8$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.10 (дд, 1H,  $J = 16.7, 4.5$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.61 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.06 (дквд, H,  $J = 9.8, 8.7, 4.5$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 7.54 (д, 2H,  $J = 8.5$ ,  $2\text{CH}_{Ar}$ ), 8.22 (д, 2H,  $J = 8.5$ ,  $2\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.8 (кв,  $J = 2.2$ ), 46.0 (кв,  $J = 28.2$ ), 52.2, 123.8, 125.4 (кв,  $J = 280.6$ ), 130.0, 140.8, 148.1, 169.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-70.3$  (д,  $J = 8.7$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$  (277.20): C, 47.66; H, 3.64; N, 5.05. Найдено: C, 47.74; H, 3.63; N, 4.99.

**Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутаноат (6c).**

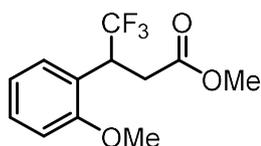
Выход 88%. Масло.  $R_f = 0.21$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.87 (дд, 1H,  $J = 16.5, 9.9$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.04 (дд, 1H,  $J = 16.5, 4.8$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.62 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.06 (дквд, H,  $J = 9.9, 8.9, 4.8$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 7.28 (д, 2H,  $J = 8.2, 2\text{CH}_{Ar}$ ), 7.35 (д, 2H,  $J = 8.2, 2\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.1 (кв,  $J = 2.4$ ), 45.5 (кв,  $J = 28.1$ ), 52.1, 126.0 (кв,  $J = 279.7$ ), 129.0, 130.2, 132.2 (кв,  $J = 1.7$ ), 134.6, 170.2.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-70.8$  (д,  $J = 8.9$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{Cl}$  (266.64): C, 49.55; H, 3.78. Найдено: C, 49.57; H, 3.79.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат (6e).**

Выход 81%. Масло.  $R_f = 0.18$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

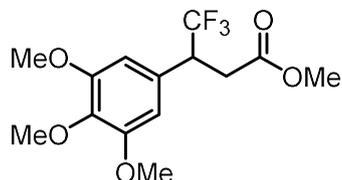
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.89 (дд, 1H,  $J = 16.1, 9.2$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.03 (дд, 1H,  $J = 16.1, 5.8$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.60 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.66 (квдд, 1H,  $J = 9.9, 9.2, 5.8$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 6.87–7.03 (м, 2H,  $2\text{CH}_{Ar}$ ), 7.22–7.38 (м, 2H,  $2\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.8 (кв,  $J = 2.4$ ), 37.6 (кв,  $J = 28.2$ ), 51.8, 55.8, 111.2, 120.7, 122.5 (кв,  $J = 1.7$ ), 126.6 (кв,  $J = 280.1$ ), 128.3, 129.5, 157.8, 170.6.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-70.8$  (д,  $J = 9.9$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$  (262.23): С, 54.96; Н, 5.00. Найдено: С, 54.97; Н, 4.94.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-триметоксифенил)бутаноат (6f).**



Выход 85%. Т.пл. 93–94°C.  $R_f = 0.22$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 3:1).

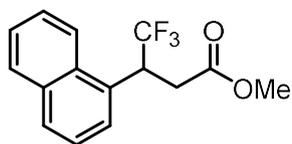
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.83 (дд, 1H,  $J = 16.2$ , 9.5,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 2.98 (дд, 1H,  $J = 16.2$ , 5.2,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.61 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.74–3.94 (м, 10H, 3OMe +  $\text{CHCF}_3$ ), 6.49 (с, 2H,  $2\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.3 (кв,  $J = 2.5$ ), 46.2 (кв,  $J = 27.8$ ), 52.0, 56.1, 60.7, 106.1, 126.2 (кв,  $J = 279.5$ ), 129.1, 138.3, 153.3, 170.4.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-70.7$  (д,  $J = 8.5$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5$  (322.28): С, 52.18; Н, 5.32. Найдено: С, 52.27; Н, 5.31.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(1-нафтил)бутаноат (6h).**



Выход 75%. Масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 10:1).

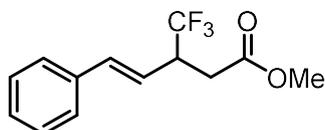
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.11 (дд, 1H,  $J = 16.4$ , 8.5,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.27 (дд, 1H,  $J = 16.4$ , 5.5,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.57 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5.02 (квдд, 1H,  $J = 8.5$ , 8.5, 5.5,  $\text{CHCF}_3$ ), 7.45–7.67 (м, 4H,  $4\text{CH}_{Ar}$ ), 7.82–7.93 (м, 2H,  $2\text{CH}_{Ar}$ ), 8.23 (д, 1H,  $J = 8.5$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.8 (кв,  $J = 2.2$ ), 39.5 (кв,  $J = 27.3$ ), 52.0, 122.8, 125.1, 125.3, 125.9, 126.6 (кв,  $J = 280.2$ ), 126.9, 128.9, 129.2, 130.2 (кв,  $J = 1.7$ ), 132.2, 133.9, 170.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-70.4$  (д,  $J = 8.5$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$  (282.26): С, 63.83; Н, 4.64. Найдено: С, 63.78; Н, 4.60.

**Метил 5-фенил-3-(трифторметил)пент-4-еноат (6i).**



Выход 74%. Т.пл. 43–44°C.  $R_f = 0.26$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 15:1).

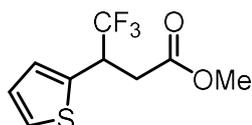
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.64 (дд, 1H,  $J = 16.0, 9.8$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 2.86 (дд, 1H,  $J = 16.0, 4.5$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.48–3.66 (м, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 3.71 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 6.05 (дд, H,  $J = 15.7, 8.5$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.70 (д, 1H,  $J = 15.7$ ,  $\text{Ph}-\text{CH}$ ), 7.26–7.44 (м, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.7 (кв,  $J = 1.5$ ), 44.2 (кв,  $J = 28.1$ ), 52.0, 120.9 (кв,  $J = 2.5$ ), 126.4 (кв,  $J = 279.4$ ), 126.6, 128.3, 128.6, 136.0, 136.5, 170.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -71.7 (д,  $J = 8.7$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$  (258.24): C, 60.46; H, 5.07. Найдено: C, 60.49; H, 5.07.

#### Метил 4,4,4-трифтор-3-тиен-2-илбутаноат (6j).



Выход 75%. Масло.  $R_f = 0.20$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 15:1).

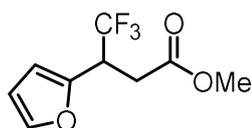
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.89 (дд, 1H,  $J = 16.3, 9.5$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.05 (дд, 1H,  $J = 16.3, 4.8$ ,  $\text{O}=\text{CCH}_A\text{H}_B$ ), 3.65 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.25 (дквд, 1H,  $J = 9.5, 8.8, 4.8$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 6.99 (дд, 1H,  $J = 5.3, 3.7$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.05–7.08 (м, 1H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.29 (дд, 1H,  $J = 5.3, 1.2$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 35.5 (кв,  $J = 2.2$ ), 41.7 (кв,  $J = 29.5$ ), 52.2, 125.7 (кв,  $J = 279.7$ ), 125.8, 127.0, 127.6, 135.3 (кв,  $J = 1.9$ ), 170.1.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -72.1 (д,  $J = 8.8$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$  (238.23): C, 45.38; H, 3.81. Найдено: C, 45.41; H, 3.68.

#### Метил 4,4,4-трифтор-3-(2-фурил)бутаноат (6k).



Выход 66%. Масло.  $R_f = 0.23$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.91–2.98 (м, 2H,  $\text{O}=\text{CCH}_2$ ), 3.67 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.25 (квдд, H,  $J = 8.5, 8.4, 7.6$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 6.34 (д, H,  $J = 3.3$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 6.36 (дд, 1H,  $J = 3.3, 1.8$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.39 (д, 1H,  $J = 1.8$ ,  $\text{CH}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 32.2 (кв,  $J = 2.2$ ), 40.3 (кв,  $J = 29.7$ ), 52.2, 109.3, 110.6, 125.1 (кв,  $J = 280.3$ ), 143.0, 147.0, 170.2.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -71.6 (д,  $J = 8.5$ ).

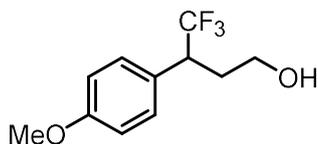
Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$  (222.16): C, 48.66; H, 4.08. Найдено: C, 48.54; H, 3.92.

#### Восстановление кислот 5

Кислоту **5**, полученную на стадии трифторметилирования, растворили в диоксане (2 мл), затем прибавили  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (507 мкл, 2.5 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (114 мг, 3.0 ммоль) при

0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение полутора часов при комнатной температуре, затем осторожно, по каплям, разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители упаривали в вакууме. Полученный спирт **7** очищали колоночной хроматографией.

#### 4,4,4-Трифтор-3-(4-метоксифенил)бутан-1-ол (**7a**).



Выход 90%. Т.пл. 46-47°C.  $R_f = 0.15$  (Гексан/EtOAc, 3:1).

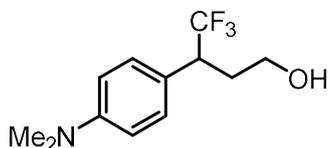
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 1.83 (br s, 1H,  $\Delta\nu_{1/2} = 6.9$  Гц, OH), 1.96–2.10 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.19–2.32 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.32–3.58 (м, 2H, CH<sub>2</sub>OH) 3.58–3.69 (м, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 3.81 (с, 3H, OMe), 6.90 (д, 2H,  $J = 8.8$ , 2CH<sub>Ar</sub>), 7.23 (д, 2H,  $J = 8.8$ , 2CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 31.5 (кв,  $J = 2.0$ ), 45.4 (кв,  $J = 26.9$ ), 55.2, 59.1, 114.1, 126.1 (кв,  $J = 2.0$ ), 127.0 (кв,  $J = 279.6$ ), 130.1, 159.4.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : -70.8 (д,  $J = 10.5$ ).

Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (234.21): C, 56.41; H, 5.59. Найдено: C, 56.31; H, 5.67.

#### 3-[4-(Диметиламино)фенил]-4,4,4-трифторбутан-1-ол (**7g**).



К раствору **3g** (1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) прибавили Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (2.0 ммоль) и NaOAc (2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 5 часов при 70°C в плотно закрытой колбе, затем охладили до комнатной температуры и загасили 7M HCl (2 ммоль, 280 мл). Полученную суспензию перемешивали час при 100-120°C, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и нейтрализовали концентрированным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150-200). Водную фазу экстрагировали 3 раза Et<sub>2</sub>O (3x5 мл), объединённый органический слой концентрировали при пониженном давлении, остаток тщательно высушили в вакууме масляного насоса. Полученную сырую кислоту **5g** подвергли стандартной процедуре восстановления.

Выход 88%. Т.пл. 53.5–54.0°C.  $R_f = 0.20$  (Гексан/EtOAc, 2:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 1.72 (br s, 1H,  $\Delta\nu_{1/2} = 12.6$  Гц, OH), 1.94–2.13 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.15–2.33 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.97 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 3.33–3.54 (м, 2H,



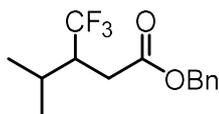
CH<sub>2</sub>OH), 3.58–3.72 (м, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 6.73 (д, 2H,  $J = 8.8$ , 2CH<sub>Ar</sub>), 7.18 (д, 2H,  $J = 8.8$ , 2CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 31.5 (кв,  $J = 1.8$ ), 40.3, 45.4 (кв,  $J = 26.7$ ), 59.4, 112.4, 121.3 (кв,  $J = 2.0$ ), 127.2 (кв,  $J = 279.6$ ), 129.7, 150.3.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : –73.4 (д,  $J = 8.6$ ).

Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO (247.26): C, 58.29; H, 6.52; N, 5.66. Найдено: C, 58.23; H, 6.54; N, 5.62.

#### Бензил 4-метил-3-(трифторметил)пентаноат (8).



*Трифторметилирование.* Силан Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (222 мкл, 1.5 ммоль) и NaOAc (1.5 ммоль) прибавили к раствору **31** (198 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, охладили до комнатной температуры, а затем загасили с помощью концентрированной HCl (2 ммоль, 280 мкл 7М раствора). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °С в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл), объединённый органический слой профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученную кислоту далее сушили в высоком вакууме для удаления примеси AcOH.

*Этерификация.* Сырую кислоту растворили в ДМФА (2 мл) и смешали с VnBr (299 мкл, 2.5 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью системы Et<sub>2</sub>O/Гексан (1:1, 3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители упаривали в вакууме. Продукт **8** очищали колоночной хроматографией.

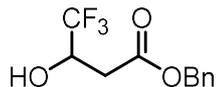
Выход 62%. Масло. R<sub>f</sub> = 0.18 (Гексан/EtOAc, 15:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0.99 (д, 3H,  $J = 7.0$ , CMe<sub>A</sub>Me<sub>B</sub>), 1.01 (д, 3H,  $J = 7.0$ , CMe<sub>A</sub>Me<sub>B</sub>), 2.13 (septd, 1H,  $J = 7.0$ , 3.8, CHMe<sub>2</sub>), 2.48 (дд, 1H,  $J = 16.5$ , 8.6, O=CCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.62 (дд, 1H,  $J = 16.5$ , 6.4, O=CCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.70–2.87 (м, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 5.18 (с, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.31–7.45 (м, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 18.5 (кв,  $J = 1.5$ ), 20.2 (кв,  $J = 1.3$ ), 26.9 (кв,  $J = 1.7$ ), 30.0 (кв,  $J = 2.8$ ), 44.9 (кв,  $J = 24.9$ ), 66.9, 127.8 (кв,  $J = 280.1$ ), 128.3, 128.4, 128.7, 135.6, 171.4.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : –68.5 (д,  $J = 10.6$ ).

Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (274.28): C, 61.31; H, 6.25. Найдено: C, 61.21; H, 6.21.

**Benzyl 4,4,4-трифтор-3-гидроксипентаноат (10).**

*Трифторметилирование.* Силан  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (355 мкл, 1.5 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (1.5 ммоль) прибавили к раствору **3m** (186 мг, 1.0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 h, охладили до комнатной температуры, затем загасили с помощью концентрированной  $\text{HCl}$  (2 ммоль, 280 мкл 7M раствора). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °С в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×5 мл), объединённый органический слой профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученную кислоту далее сушили в высоком вакууме для удаления примеси  $\text{AcOH}$ .

*Этерификация.* Сырую кислоту растворили в ДМФА (2 мл) и смешали с  $\text{VnBr}$  (299 мкл, 2.5 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью системы  $\text{Et}_2\text{O}$ /Гексан (1:1, 3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворители упаривали в вакууме. Продукт **10** очищали колоночной хроматографией.

Выход 64%. Т.пл. 64–66°С.  $R_f = 0.15$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 6:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.69–2.75 (м, 2H,  $\text{O}=\text{CCH}_2$ ), 3.84 (д, 1H,  $J = 5.5$ , OH), 4.41–4.59 (м, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.18 (д, 1H,  $J = 12.5$ ,  $\text{PhCH}_A\text{H}_B$ ), 5.23 (д, 1H,  $J = 12.5$ ,  $\text{PhCH}_A\text{H}_B$ ), 7.34–7.45 (м, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.8 (кв,  $J = 1.7$ ), 67.1 (кв,  $J = 32.4$ ), 67.3, 124.3 (кв,  $J = 281.2$ ), 128.3, 128.5, 128.6, 135.0, 170.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –80.6 (д,  $J = 7.1$ ).

Соединение описано в литературе: [184].

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.2. Перфторалкилирование 2-нитроциннамов**

### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Тетрагидрофуран перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в инертной атмосфере. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  осушали кипячением с  $\text{CaH}_2$  и перегоняли при атмосферном давлении.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием. Фторкремниевые реагенты приобретали у P&M и использовали без предварительной очистки.

Все субстраты **11** являются известными соединениями и были получены согласно литературным методикам: **11a-c** [185]; **11d-f** [186].

### Общая методика перфторалкилирования нитроциннаматов

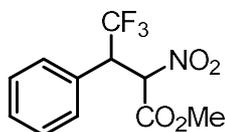
#### Метод А

К раствору циннамата **11** (1.0 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавили  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (0.22 мл, 1.5 ммоль,) и  $\text{NaOAc}$  (98 мг, 1.2 ммоль) при комнатной температуре. Получившуюся суспензию перемешивали 3 часа и гасили разбавленной  $\text{HCl}$  (4 мл, 0.5 М). Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×5 мл), объединённый органический слой профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией.

#### Метод В

К раствору циннамата **11** (1.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  прибавили  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (0.22 мл, 1.5 ммоль) и ацетат тетрабутиламмония (361 мг, 1.2 ммоль). Полученный гомогенный раствор выдержали при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 3 часов, затем отогрели до комнатной температуры и загасили разбавленной  $\text{HCl}$  (4 мл, 0.5 М). После проводили водную обработку аналогично методике А.

### Метил 4,4,4-трифтор-2-нитро-3-фенилбутаноат (12a)



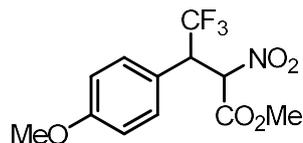
Выход 67% (А), 80% (В). Т.пл.  $77-79^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.23$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 6:1). Смесь изомеров 1/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.93 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.54 (дкв, 1H,  $J = 11.0$ , 8.4,  $\text{CHCF}_3$ ), 4.64 (дкв, 1H,  $J = 10.6$ , 8.1,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.75 (д, 2H,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHNO}_2$  от двух изомеров), 7.30 – 7.45 (м, 10H, 2Ph).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 50.6 (кв,  $J = 20.8$ ), 51.0 (кв,  $J = 28.2$ ), 53.8, 54.4, 86.5, 87.0, 124.4 (кв,  $J = 280.4$ ), 124.9 (кв,  $J = 280.8$ ), 129.2, 129.3, 129.8 (кв,  $J = 0.8$ ), 129.9, 129.9, 161.7, 162.7.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-67.1$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ),  $-68.9$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$  (277.20): C, 47.66; H, 3.64; N, 5.05. Найдено: C, 47.61; H, 3.59; N 5.05.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(4-метоксифенил)-2-нитробутаноат (12b)**

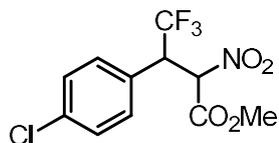
Выход 67% (A), 82% (B). Масло.  $R_f = 0.22$  (гексан/EtOAc, 6:1). Смесь изомеров 1/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.52 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.92 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.48 (дкв, 1H,  $J = 10.5, 8.7$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 4.58 (дкв, 1H,  $J = 10.5, 8.7$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.69 (д, 1H,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 5.70 (д, 1H,  $J = 10.5$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 6.90 (д, 4H,  $J = 8.7$ , от двух изомеров), 7.25 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 49.9 (кв,  $J = 29.0$ ), 50.3 (кв,  $J = 28.4$ ), 53.8, 54.4, 55.4, 86.5, 87.2, 114.6, 114.7, 120.1, 120.8, 124.5 (кв,  $J = 280.4$ ), 124.8 (кв,  $J = 280.6$ ), 130.5, 131.1, 160.6, 160.7, 161.8, 162.8.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-67.5$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ),  $-69.3$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5$  (307.22): C, 46.91; H, 3.94; N, 4.56. Найдено: C, 46.76; H, 4.01; N, 4.43.

**Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-2-нитробутаноат (12c)**

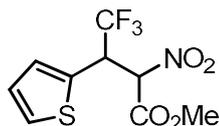
Выход 84% (B). Т.пл. 89–90°C.  $R_f = 0.21$  (гексан/EtOAc, 12:1). Смесь изомеров 1.2/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный -изомер: 3.93 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.53 (дкв, 1H,  $J = 10.5, 8.2$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.70 (д, 1H,  $J = 10.5$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.32 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Минорный-изомер: 3.55 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.63 (дкв, 1H,  $J = 10.5, 8.2$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.72 (д, 1H,  $J = 10.5$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.28 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (д, 2H,  $J = 8.7$ ,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 50.4 (кв,  $J = 28.2$ ), 54.6, 86.8, 124.1 (кв,  $J = 280.8$ ), 127.5 (кв,  $J = 1.5$ ), 129.6, 130.6 (кв,  $J = 1.3$ ), 136.3, 162.4. Минорный-изомер: 50.0 (кв,  $J = 29.2$ ), 54.0, 86.2, 124.4 (кв,  $J = 280.8$ ), 127.0 (кв,  $J = 1.4$ ), 129.5, 131.1 (кв,  $J = 1.4$ ), 161.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер:  $-67.2$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ). Минорный-изомер:  $-69.0$  (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_4$  (311.64): C, 42.39; H, 2.91; N, 4.49. Найдено: C, 42.30; H, 2.78; N, 4.32.

**Метил 4,4,4-трифтор-2-нитро-3-(тиофен-2-ил)бутаноат (12d)**

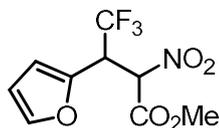
Выход 32% (А), 68% (В). Т.пл. 80–81°C.  $R_f = 0.20$  (гексан/ЕтОАс, 10:1). Смесь изомеров 1.6/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 3.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.86 (дкв, 1H,  $J = 10.1$ , 8.4,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.66 (д, 1H,  $J = 10.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.05 (дд, 1H,  $J = 5.0$ , 4.1,  $\text{S-CH=CH}$ ), 7.16 (д, 1H,  $J = 4.1$ ,  $\text{S-CH}$ ), 7.38 (д, 1H,  $J = 5.0$ ,  $\text{S-C=CH}$ ). Минорный изомер: 3.59 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.98 (дкв, 1H,  $J = 10.1$ , 8.2,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.66 (д, 1H,  $J = 10.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.03 (дд, 1H,  $J = 5.0$ , 4.1,  $\text{S-CH=CH}$ ), 7.14 (д, 1H,  $J = 4.1$ ,  $\text{S-CH}$ ), 7.40 (д, 1H,  $J = 5.0$ ,  $\text{S-C=CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 46.4 (кв,  $J = 29.9$ ), 54.5, 87.5, 123.8 (кв,  $J = 280.8$ ), 127.4, 128.0, 129.3 (кв,  $J = 1.7$ ), 129.8, 162.3. Минорный изомер: 45.9 (кв,  $J = 30.3$ ), 54.0, 86.4, 124.2 (кв,  $J = 281.0$ ), 127.8, 128.3 (кв,  $J = 1.7$ ), 130.1, 130.1, 161.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: -68.2 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ). Минорный изомер: -69.9 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$  (283.22): С, 38.17; Н, 2.85; N, 4.95. Найдено: С, 38.14; Н, 2.91; N 4.87.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(фуран-2-ил)-2-нитробутаноат (12e)**

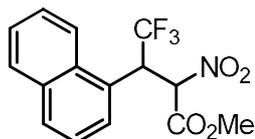
Выход 37% (В). Масло.  $R_f = 0.23$  (гексан/ЕтОАс, 6:1). Смесь изомеров 1.2/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный -изомер: 3.66 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.86 (дкв, 1H,  $J = 10.1$ , 8.2,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.73 (д, 1H,  $J = 10.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 6.38 – 6.44 (м, 1H,  $\text{O-CH=CH}$ ), 6.49 (д, 1H,  $J = 3.7$ ,  $\text{O-CH}$ ), 7.45 (д, 1H,  $J = 5.0$ ,  $\text{O-C=CH}$ ). Минорный-изомер: 3.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.75 (дкв, 1H,  $J = 10.1$ , 8.2,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.70 (д, 1H,  $J = 10.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 6.38 – 6.44 (м, 1H,  $\text{O-CH=CH}$ ), 6.50 (д, 1H,  $J = 3.7$ ,  $\text{O-CH}$ ), 7.44 (д, 1H,  $J = 5.0$ ,  $\text{O-C=CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 44.8 (кв,  $J = 30.7$ ), 54.5, 84.7, 111.1, 112.3, 123.6 (кв,  $J = 281.2$ ), 141.8 (кв,  $J = 2.0$ ), 144.3, 162.3. Минорный-изомер: 45.2 (кв,  $J = 30.3$ ), 54.2, 85.0, 111.1, 112.0, 123.3 (кв,  $J = 281.0$ ), 142.3 (кв,  $J = 2.1$ ), 144.2, 161.6.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: -69.3 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ). Минорный-изомер: -67.8 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5$  (267.16): С, 40.46; Н, 3.02; N, 5.24. Найдено: С, 40.27; Н, 2.94; N, 5.11.

**Метил 4,4,4-трифтор-3-(нафталин-1-ил)-2-нитробутаноат (12f)**

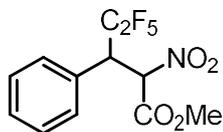
Выход 70% (В). Т.пл. 62–94°C.  $R_f = 0.22$  (гексан/ЕтОАс, 12:1). Смесь изомеров 1/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.31 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.99 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.60 (дкв, 1H,  $J = 11.0$ , 8.2,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.69 (дкв, 1H,  $J = 10.5$ , 7.8,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.98 (д, 1H,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 5.99 (д, 1H,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.42 – 7.75 (м, 8H,  $2 \times \text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 7.86 – 7.97 (м, 4H,  $2 \times \text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 8.19 – 8.28 (м, 2H,  $2 \times \text{CH}_{\text{Naph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 44.0 (кв,  $J = 29.0$ ), 44.4 (кв,  $J = 28.4$ ), 53.8, 54.6, 87.3, 87.4, 122.5, 122.7, 124.5 (кв,  $J = 280.3$ ), 124.8, 124.9 (кв,  $J = 281.0$ ), 125.0, 125.4 (кв,  $J = 1.4$ ), 125.6, 126.5, 126.6, 126.7, 127.7, 127.8, 129.3, 130.7, 132.0, 132.3, 134.1, 134.2, 161.5, 163.1.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –68.6 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ), –66.9 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$  (327.26): С, 55.05; Н, 3.70; N, 4.28. Найдено: С, 55.09; Н, 3.64; N, 4.17.

**Метил 4,4,5,5,5-пентафтор-2-нитро-3-фенилпентаноат (13)**

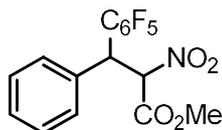
Выход 88%. Масло.  $R_f = 0.22$  (гексан/ЕтОАс, 10:1). Смесь изомеров 1.4/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный -изомер: 3.41 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.75 (ддд, 1H,  $J = 26.1$ , 10.1, 4.1,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.84 (д, 1H,  $J = 10.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.30 – 7.44 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Минорный-изомер: 3.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.62 (ддд, 1H,  $J = 26.1$ , 10.5, 4.1,  $\text{CHCF}_3$ ), 5.83 (д, 1H,  $J = 10.5$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.30 – 7.44 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 48.3 (т,  $J = 19.3$ ), 53.7, 85.7, 161.9. Минорный-изомер: 48.7 (кв,  $J = 18.7$ ), 54.4, 87.0, 162.8. Оба изомера: 127.8 (д,  $J = 6.3$ ), 128.2 (д,  $J = 6.9$ ), 129.1, 129.2, 129.8 (уш), 130.0 (д,  $J = 2.3$ ), 130.4 (д,  $J = 2.3$ ).

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: –82.4 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ), –113.8 (д, 1F,  $J = 273.4$ ,  $\text{CF}_A\text{F}_B$ ), –122.9 (дд, 1F,  $J = 273.4$ , 25.4,  $\text{CF}_A\text{F}_B$ ). Минорный-изомер: –82.2 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ), –111.0 (д, 1F,  $J = 271.3$ ,  $\text{CF}_A\text{F}_B$ ), –122.1 (дд, 1F,  $J = 271.3$ , 27.4,  $\text{CF}_A\text{F}_B$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_4$  (327.20): С, 44.05; Н, 3.08; N, 4.28. Найдено: С, 44.04; Н, 2.97; N, 4.19.

**Метил 2-нитро-3-(перфторфенил)-3-фенилпропаноат (14)**

Выход 99%. Масло.  $R_f = 0.24$  (гексан/EtOAc, 12:1). Смесь изомеров 1.4/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный -изомер: 3.67 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.43 (д, 1H,  $J = 12.1$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 6.23 (д, 1H,  $J = 12.1$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.28 – 7.42 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Минорный-изомер: 3.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.41 (д, 1H,  $J = 12.5$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 6.30 (д, 1H,  $J = 12.5$ ,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.28 – 7.42 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

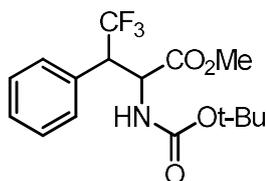
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 42.6, 53.9, 88.0 (т,  $J = 4.0$ ), 128.2 (т,  $J = 1.7$ ), 129.0, 129.6, 134.5, 137.7 (дм,  $J = 248.8$ ), 140.9 (дм,  $J = 241.8$ ), 144.8 (дм,  $J = 241.3$ ), 163.1. Минорный-изомер: 42.2, 54.2, 88.3 (т,  $J = 4.3$ ), 127.6 (т,  $J = 1.7$ ), 163.2.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный -изомер:  $-142.4$  (ддд, 2F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *meta*),  $-154.4$  (т, F,  $J = 21.2$ , *para*),  $-161.2$  (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *ortho*); Минорный-изомер:  $-141.5$  (ддд, 2F,  $J = 21.2, 21.2, 8.1$ , *meta*),  $-154.5$  (т, F,  $J = 21.2$ , *para*),  $-161.0$  (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *ortho*).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_4$  (375.25): C, 51.21; H, 2.69; N, 3.73. Найдено: C, 51.19; H, 2/69; N, 3.64.

**Восстановление нитросоединения 12a**

К раствору соединения **12a** (1.0 ммоль) в MeOH (2 мл) прибавили палладий на угле (35 мг, 10% Pd) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (3.0 ммоль, 655 мг). Смесь активно перемешивали 20 часов в атмосфере водорода (1 бар). После полной конверсии исходного материала, установленной по ТСХ, перемешивание остановили и жидкую фазу декантировали. Палладиевую чернь ещё несколько раз промыли избытком MeOH, и объединённую органическую фракцию концентрировали в вакууме. Остаток растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и несколько раз промыли водой (3×5 мл), затем профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили в вакууме. После очистки продукта колоночной хроматографией в смеси гексан/EtOAc (6:1) было выделено 275 мг (79% выход) вещества **15**.

**Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноат (15)**

Выход 79%. Т.пл. 54 – 56°C.  $R_f = 0.18$  (гексан/EtOAc, 6:1). Смесь изомеров 1.7/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 3.73 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ). Минорный изомер: 3.63 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ). Оба изомера: 1.41 (с, 9H, *m*-Bu), 3.85 – 4.04 (м, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 4.80 – 4.95 (м) и 5.18 – 5.26 (м)(2H,  $\text{NH}+\text{CHNO}_2$ ), 7.26 – 7.42 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ )

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Оба изомера: 28.3, 51.4, 51.8, 52.6, 52.9, 54.4, 80.5 – 80.7 (м), 125.7 (кв,  $J = 280.5$ ), 125.8 (кв,  $J = 281.2$ ), 128.9, 129.0, 129.1, 129.4, 129.5, 130.4 (кв,  $J = 1.8$ ), 131.6 (кв,  $J = 1.8$ ), 154.8, 170.4, 170.6.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: –67.0 (уш), –67.3 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ). Минорный-изомер: –64.9 (уш), –65.1 (д, 3F,  $J = 8.5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

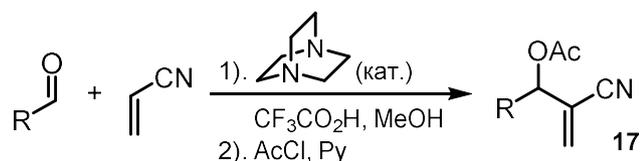
Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$  (347.33): C, 55.33; H, 5.80; N, 4.03. Найдено: C, 55.31; H, 5.87; N, 3.95.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 1.3. Перфторалкилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана

#### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Ацетонитрил предварительно очищали отгонкой азеотропной смеси с водой, далее перегоняли над  $\text{CaH}_2$  и хранили над MS 3Å. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием. Фторкремниевые реагенты были приобретены у R&M и использовались без предварительной очистки.

#### Синтез ацетатов 17



Альдегид (10 ммоль) ввели в реакцию Бейлиса-Хилмана в условиях, указанных в Таблице 17. Реакционную смесь упарили от летучих компонентов, растворили в смеси  $\text{EtOAc}$ /гексан 3:2 (10 мл) и промыли 0.5M  $\text{HCl}$  ( $2 \times 10$ мл) и брайном (10мл). Раствор профильтровали через сульфат натрия, растворители упарили в вакууме.

Полученный спирт растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) затем добавили пиридин (1.08 мл, 13.3 ммоль) и ацетил хлорид (0.95 мл, 13.3 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$ . Суспензию перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем промыли водой ( $2 \times 10$ мл) и брайном (10 мл). Органический слой профильтровали через сульфат натрия, растворители упарили в вакууме. Полученный продукт **17** очищали колоночной хроматографией



Таблица 17. Синтез нитрилов 17

№	R	Условия	Время, дни	Продукт	Выход, %
1	Ph	A	4	<b>17a</b>	84
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	9	<b>17b</b>	64
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C	0.2	<b>17c</b>	91
4	1-нафтил	A	7	<b>17d</b>	46
5	2-фурил	D	4	<b>17e</b>	40
6	Et	A	3	<b>17f</b>	50
7	Циклогексил	B	7	<b>17g</b>	62

A: ДАБЦО (0.1 экв.), CF<sub>3</sub>COOH (0.03 экв.), MeOH (0.25 мл), к.т.

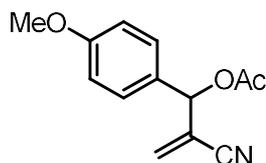
B: ДАБЦО (0.5 экв.), CF<sub>3</sub>COOH (0.05 экв.), MeOH (0.3 мл), к.т.

C: ДАБЦО (0.1 экв.), CF<sub>3</sub>COOH (0.03 экв.), MeOH (1 мл) 1ч, 40°C, затем 3ч, к.т.

D: ДАБЦО (0.2 экв.), ПЭГ-400 (5 мл), к.т. (подробнее о синтезе в ПЭГ см. [187])

Данные, полученные для нитрила **17a** совпадают с литературными [188].

### 2-Циано-1-(4-метоксифенил)аллил ацетат (17b)



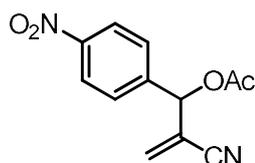
Масло. R<sub>f</sub> = 0.23 (гексан/EtOAc, 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.15 (с, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.98 (д, 1H, J=1.1, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.05 (д, 1H, J = 1.1, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.29 (с, H, CH), 6.92 (д, 2H, J = 8.8, CH<sub>Ar</sub>), 7.33 (д, 2H, J = 8.8, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 20.8, 55.2, 74.0, 114.3, 116.3, 123.4, 127.7, 128.5, 131.4, 160.2, 169.2.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (231.25): Вычислено C 67.52, H 5.67, N 6.06; найдено: C 67.26, H 5.64, N 6.03.

### 2-Циано-1-(4-нитрофенил)аллил ацетат (17c)

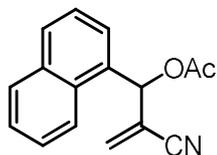


Т.пл. 41–43°C. R<sub>f</sub> = 0.23 (гексан/EtOAc, 3:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 6.13 (д, 1H, J=1.1, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.17 (д, 1H, J = 1.1, =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.41 (с, H, CH), 7.60 (д, 2H, J = 8.8, CH<sub>Ar</sub>), 8.26 (д, 2H, J = 8.8, CH<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.7, 73.4, 115.5, 122.1, 124.2, 127.8, 133.2, 142.5, 148.4, 168.9.  
 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  (246.22): Вычислено С 58.54, Н 4.09, N 11.38; найдено: С 58.32, Н 4.00, N 11.35.

### 2-Циано-1-(нафталин-1-ил)аллил ацетат (17d)



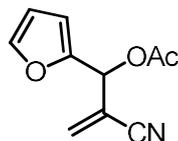
Масло.  $R_f = 0.28$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 4:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.22 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 5.89 (д, 1H,  $J=1.4$ ,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.09 (д, 1H,  $J=1.4$ ,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 7.08 (с, H, CH), 7.45–7.62 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 7.64–7.72 (м, H,  $\text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 7.83–8.20 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Naph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.9, 71.6, 116.4, 122.9, 125.3, 126.0, 126.1, 126.9, 129.2, 130.1, 130.3, 131.1, 132.7, 134.0, 169.3.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (251.28): Вычислено С 76.48, Н 5.21, N 5.57; найдено: С 76.39, Н 5.38, N 5.56.

### 2-Циано-1-(фуран-2-ил)аллил ацетат (17e)



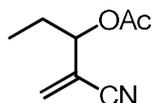
Масло.  $R_f = 0.26$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 4:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.15 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 6.09 (д, 1H,  $J = 1.1$ ,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.15 (д, 1H,  $J = 1.1$ ,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.36–6.43 (м, 2H,  $\text{CH-OAc} + \text{O-C=CH}$ ), 6.50 (д, 1H,  $J = 3.3$ ,  $\text{O-CH=CH}$ ), 7.45 (дд, 1H,  $J = 1.8, 1.1$ ,  $\text{O-CH=}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.7, 67.6, 110.5, 110.7, 115.9, 120.3, 132.9, 143.9, 148.1, 169.1.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$  (191.18): Вычислено С 62.82, Н 4.74, N 7.33; найдено: С 62.62, Н 4.92, N 7.49.

### 2-Циано-1-пропен-3-ил ацетат (17f)

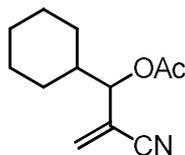


Масло.  $R_f = 0.20$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.91 (т, 3H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.71–1.89 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.08 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 5.18 (т, 1H,  $J = 6.8$ , CH), 5.96 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.02 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9.1, 20.8, 26.0, 74.3, 116.1, 122.6, 132.6, 169.8.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (153.18): Вычислено С 62.73, Н 7.24, N 9.14; найдено: С 62.79, Н 7.56, N 9.18.

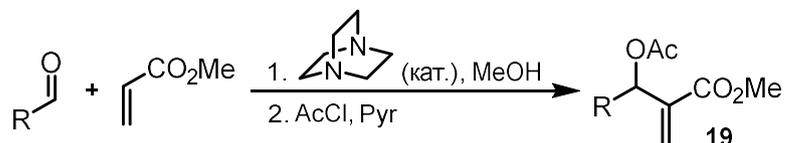
**2-Циано-1-циклогексаллил ацетат (17g)**

Масло.  $R_f = 0.27$  (гексан/EtOAc, 12:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84–1.05 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}$ ), 1.07–1.35 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Cy}}$ ), 1.56–1.85 (м, 6H,  $6\text{CH}_{\text{Cy}}$ ), 2.08 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 5.00 (д, 1H,  $J = 8.1$ ,  $\text{CH-OAc}$ ), 5.92 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.03 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.8, 25.4, 25.5, 26.0, 28.2, 28.7, 39.7, 77.3, 116.3, 121.9, 133.3, 169.9.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (207.27): Вычислено С 69.54, Н 8.27, N 6.76; найдено: С 69.37, Н 8.32, N 6.78.

**Синтез ацетатов 19**

К смеси альдегида (10 ммоль), метилакрилата (15 ммоль) и MeOH (0.25 мл) прибавили ДАБЦО в количестве, указанном в Таблице 18. Полученный раствор выдержали при комнатной температуре несколько дней. Летучие компоненты упарили, остаток растворили в смеси EtOAc/гексан 3:2 (10 мл) и промыли 0.5M HCl (2×10мл) и брайном (10мл). Раствор профильтровали через сульфат натрия, растворители упарили в вакууме.

Полученный спирт растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) затем добавили пиридин (1.08 мл, 13.3 ммоль) и ацетил хлорид (0.95 мл, 13.3 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$ . Суспензию перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем промыли водой (2×10мл) и брайном (10 мл). Органический слой профильтровали через сульфат натрия, растворители упарили в вакууме. Продукт **19** очищали колоночной хроматографией

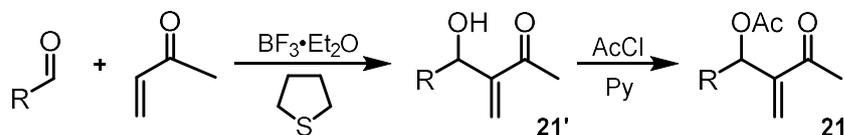
**Таблица 18.** Условия реакции Бейлиса-Хилмана с метил акрилатом

№	R	ДАБЦО (мол %)	Время, дни	Продукт	Выход, %
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	10	7	<b>19a</b>	83
2	<i>p</i> -(MeO)- $\text{C}_6\text{H}_4$	100	9	<b>19b</b>	15
3*	<i>p</i> -(NO <sub>2</sub> )- $\text{C}_6\text{H}_4$	0.1	1	<b>19c</b>	75
4	2-thioфенил	0.5	6	<b>19e</b>	81
5	$\text{C}_2\text{H}_5$	0.1	4	<b>19f</b>	50

\* 3мл MeOH

Данные, полученные для эфиров **19a-f**, идентичны известным в литературе: **3a,c,f** [189]; **3b,e** [190]; **3d**: [191].

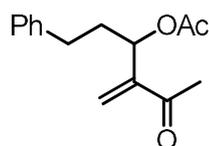
### Синтез ацетатов **21**



Спирты **21'** были синтезированы по литературной методике [192]. Ацилирование сырых продуктов **21'** производилось идентично приведённой процедуре для нитрилов **17** и эфиров **19**.

Спектральные данные, полученные для кетонов **21a** и **21b**, идентичны известным в литературе: [193].

### 4-Метилен-5-оксо-1-фенилгексан-3-ил ацетат (**21c**)



Масло.  $R_f$  0.18 (гексан/EtOAc, 6:1).

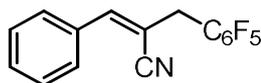
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.85–2.15 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Ph}$ ), 2.07 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 2.34 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.58–2.77 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.72 (дд, 1H,  $J=7.8, 3.7$ ,  $\text{CH-OAc}$ ), 5.97 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 6.11 (с, 1H,  $=\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 7.12–7.33 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.0, 26.1, 31.9, 36.1, 71.2, 124.8, 126.0, 128.4, 141.3, 148.3, 169.9, 197.9.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (246.13): Вычислено С 73.15, Н 7.37; найдено: С 73.05, Н 7.52.

### Пентафторфенилирование нитрилов **17**

К смеси **17** (1.0 ммоль) и  $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiMe}$  (272 мг, 0.5 ммоль) в MeCN (2 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  прибавили ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль). Полученную цветную суспензию перемешивали в условиях, указанных в Таблице 6, затем гасили разбавленной HCl (0.5 М, 12 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединённый органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворители упаривали в вакууме. Продукт **18** очищали колоночной хроматографией, в некоторых случаях дополнительно перекристаллизацией.

**2-((Пентафторфенил)метил)-фенилакрилонитрил (18a)**

Выход 82%, *E/Z* = 6:94. Т.пл. 68–70°C.  $R_f = 0.21$  (гексан/ЕtОAc, 8:1).

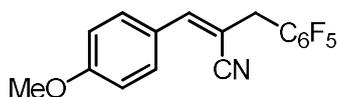
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 3.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.11 (с, 1H, CH), 7.38–7.51 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.69–7.81 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); *E*-изомер: 3.91 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ),

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 28.6 (м), 106.3, 110.1 (тм,  $J = 17.9$ ), 117.5, 128.8, 128.9, 130.7, 132.6, 137.7 (дм,  $J = 247.6$ ), 140.9 (дм,  $J = 247.6$ ), 145.4 (дм,  $J = 248.8$ ), 145.5. *E*-изомер: 22.7, 129.8, 133.2, 146.2

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: –164.6 (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*), –157.6 (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*), –145.5 (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*); *E*-изомер: –164.8 (м, 2F, *мета*), –145.1 (дд, 1F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

*Z*-Конфигурация была установлена согласно 2D NOESY-эксперименту

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}$  (309.23): С 62.14, Н 2.61, N 4.53. Найдено: С 62.07, Н 2.65, N 4.35.

**3-(4-Метоксифенил)-2-((перфторфенил)метил)акрилонитрил (18b)**

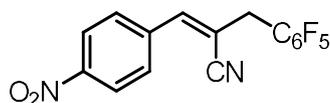
Выход 80%, *E/Z* = 7:93. Т.пл. 50–52°C.  $R_f = 0.21$  (гексан/ЕtОAc, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 3.78 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.93 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.02 (с, H, CH), 7.72 (д, H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); *E*-изомер: 3.87 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.98 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (с, H, CH), 7.36 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 28.6, 55.5, 103.2, 110.3–110.9 (м), 114.4, 118.2, 125.7, 138.8, 137.8 (дм,  $J = 247.6$ ), 140.9 (дм,  $J = 248.2$ ), 145.2, 145.5 (дм,  $J = 248.2$ ), 161.6.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: –164.7 (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 6.4$ , *мета*), –157.9 (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*), –145.6 (дд, 2 F,  $J = 21.2, 6.4$ , *орто*); *E*-изомер: –164.8 (м, 2 F, *мета*), –157.7 (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*), –145.2 (дд, 2 F,  $J = 21.2, 6.4$ , *орто*).

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}$  (339.07): Вычислено С 60.18, Н 1.99, N 4.13; найдено: С, Н, N.

**3-(4-Нитрофенил)-2-((перфторфенил)метил)акрилонитрил (18c)**

Выход 93%, *E/Z* = <1:99. Т.пл. 80–82°C.  $R_f = 0.22$  (гексан/ЕtОAc, 4:1).

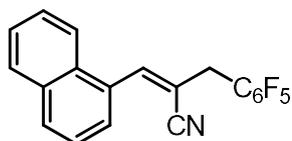
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 3.88 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.18 (с, H, CH), 7.89 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.28 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 28.8, 109.0–109.7 (м), 111.3, 116.7, 124.2, 129.7, 137.8 (дм,  $J = 247.6$ ), 138.8, 141.1 (дм,  $J = 247.1$ ), 142.7, 145.5 (дм,  $J = 248.0$ ), 148.6.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер:  $-164.0$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-156.7$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-145.3$  (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$  (354.04): C 54.25, H 1.99, N 7.91; найдено: C 54.27, H 1.98, N 7.74.

### 3-(Нафталин-1-ил)-2-((перфторфенил)метил)акрилонитрил (18d)



Выход 85%, *E/Z* = 1:99. Т.пл. 126–128°C.  $R_f = 0.30$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 6:1).

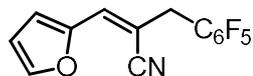
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 3.93 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.48–7.65 (м, 3 H,  $\text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 7.80–7.98 (м, 4 H,  $\text{CH}_{\text{Naph}}$ ), 7.90 (с, H, CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 28.4, 109.8–110.2 (м), 110.3, 117.2, 125.4, 126.5, 126.8, 127.1, 128.9, 130.2, 130.8, 131.1, 133.5, 137.8 (дм,  $J = 247.6$ ), 141.0 (дм,  $J = 247.8$ ), 144.1, 145.4 (дм,  $J = 248.2$ ).

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер:  $-161.9$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-154.9$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.1$  (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

$\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}$  (359.07): Вычислено C 66.86, H 2.81, N 3.90; найдено: C 66.75, H 2.84, N 3.75.

### 3-(Фуран-2-ил)-2-((перфторфенил)метил)акрилонитрил (18e)



Выход 81%, *E/Z* = 9:91. Т.пл. 74–75°C.  $R_f = 0.31$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 6:1).

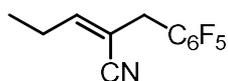
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 3.88 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 (дд, H,  $J = 3.7, 1.8$ ,  $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.88 (с, H, CH), 7.00 (д, H,  $J = 3.7$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.55 (д, H,  $J = 1.8$ ,  $\text{O}-\text{CH}$ ); *E*-изомер: 4.16 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.58 (дд, H,  $J = 3.7, 1.8$ ,  $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.72 (д, H,  $J = 3.7$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.96 (с, H, CH), 7.63 (д, H,  $J = 1.8$ ,  $\text{O}-\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер: 27.7, 102.6, 109.0–110.8 (м), 112.5, 115.1, 117.5, 132.1, 137.6 (дм,  $J = 247.6$ ), 140.9 (дм,  $J = 247.6$ ), 145.0, 145.4 (дм,  $J = 247.6$ ), 149.0.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *Z*-изомер:  $-161.8$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-155.1$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.1$  (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*); *E*-изомер:  $-162.2$ –4 (м, 2 F, *мета*),  $-155.3$  (т,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-142.5$  (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

$C_{20}H_{10}F_5NO$  (299.04): Вычислено С 56.20, Н 2.02, N 4.68; найдено: С 56.25, Н 2.02, N 4.68.

### 2-((Перфторфенил)метил)пент-2-еннитрил (18f)



Выход 71%,  $E/Z = 4:96$ . Масло.  $R_f = 0.26$  (гексан/ЕtОAc, 10:1).

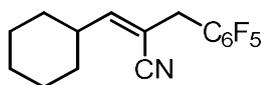
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер: 1.08 (т, 3 Н,  $J = 7.5$ ,  $CH_3$ ), 2.39 (квд, 2 Н,  $J = 7.5$ , 7.4,  $CH_2-CH$ ), 3.61 (с, 2 Н,  $CH_2$ ), 6.32 (т, Н,  $J = 7.4$ ,  $CH$ );  $E$ -изомер: 1.11 (т, 3 Н,  $J = 7.2$ ,  $CH_3$ ), 2.62 (дкв, 2 Н,  $J = 7.2$ , 7.7,  $CH_2-CH$ ), 3.72 (с, 2 Н,  $CH_2$ ), 6.47 (т, Н,  $J = 7.7$ ,  $CH$ ).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер: 12.8, 25.1, 26.8 (кв,  $J = 26.9$ ), 109.7, 110.3–110.4 (м), 116.3, 137.7 (дм,  $J = 247.6$ ), 140.9 (дм,  $J = 247.2$ ), 145.3 (дм,  $J = 248.2$ ), 151.7.

$^{19}F$  (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер:  $-165.0$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2$ , 21.2, 8.5, *мета*),  $-158.2$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-146.0$  (дд, 2 F,  $J = 21.2$ , 8.5, *орто*);  $E$ -изомер:  $-164.1$  (м),  $-158.0$  (м),  $-145.6$  (дд,  $J = 21.2$ , 8.5). Конфигурация была установлена по NOESY-эксперименту.

Вычислено для  $C_{12}H_8F_5N$  (261.06): С 55.18, Н 3.09, N 5.36. Найдено: С 55.07, Н 3.17, N 5.37.

### 3-cyclohexyl-2-((perfluorophenyl)methyl)acrylonitrile (18g)



Выход 77%,  $E/Z = 14:86$ . Масло.  $R_f = 0.28$  (гексан/ЕtОAc, 12:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер: 1.06–1.43 (м, 5 Н,  $CH_{2Cycl}$ ), 1.63–1.81 (м, 5 Н,  $CH_{2Cycl}$ ), 2.53 (dtt, Н,  $J = 10.5$ , 10.5, 3.3,  $CH_{Cycl}$ ), 3.59 (с, 2 Н,  $CH_2$ ), 6.16 (д, Н,  $J = 9.9$ ,  $C=CH$ );  $E$ -изомер: 1.24 (м, 5 Н,  $CH_{2Hex}$ ), 1.82 (м, 5 Н,  $CH_{2Hex}$ ), 2.63 (м, Н,  $CH_{Cycl}$ ), 3.65 (с, 2 Н,  $CH_2$ ), 6.31 (дт, Н,  $J = 10.3$ , 1.5,  $C=CH$ );

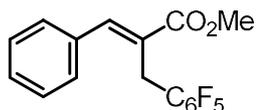
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер: 25.2, 25.3, 25.6, 27.0–27.1 (м), 31.6, 31.9, 40.9, 110.1–110.7 (м), 137.5 (дм,  $J = 247.5$ ), 141.0 (дм,  $J = 247.5$ ), 145.3, (дм,  $J = 247.5$ ), 155.5.

$^{19}F$  (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ :  $Z$ -изомер:  $-162.3$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2$ , 8.5, *мета*),  $-155.5$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.4$  (дд, 2 F,  $J = 21.2$ , 8.5, *орто*);  $E$ -изомер:  $-161.4$  (м, 2 F, *мета*),  $-155.4$  (м, F, *пара*),  $-143.0$  (дд, 2 F,  $J = 21.2$ , 8.5, *орто*).

$C_{16}H_{14}F_5N$  (315.10): Вычислено С 60.95, Н 4.48, N 4.44; найдено: С 61.04, Н 4.54, N 4.45.

### Пентафторфенилирование эфиров 19

К смеси **19** (1.0 ммоль) и  $C_6F_5SiMe_3$  (360 мг, 1.5 ммоль) в ДМФА (2 мл) при  $-20^\circ C$  прибавили ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль). Полученную цветную суспензию перемешивали в условиях, указанных в Таблице 8, затем проводили обработку аналогично процедуре для нитрилов **17**.

**Метил 2-((пентафторфенил)метил)-3-фенилакрилат (20a)**

Выход 83%,  $E/Z = 87:13$ . Масло.  $R_f = 0.24$  (гексан/EtOAc, 10:1).

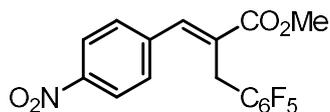
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: 3.78 (с, 3H, OMe), 3.95 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.31-7.47 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.92 (с, 1H, =CH).  $Z$ -изомер: 3.63 (с, 3H, OMe), 3.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 (с, 1H, =CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: 21.5 (м), 52.1, 112.4 (тм,  $J = 16.5$ ), 128.2, 128.5, 128.7, 135.1, 137.3 (дм,  $J = 251.4$ ), 139.6 (дм,  $J = 250.8$ ), 141.9, 145.4 (дм,  $J = 250.8$ ), 167.3.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: -164.1 (ддд, 2F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*), -158.3 (т, 1F,  $J = 21.2$ , *пара*), -142.7 (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

$E$ -Конфигурация была установлена согласно 2D NOESY-эксперименту

Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}_2$  (342.26): С 59.66, Н 3.24. Найдено: С 59.71, Н 3.31.

**Метил 3-(4-нитрофенил)-2-((перфторфенил)метил)акрилат (20b)**

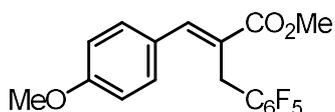
Выход 85%,  $E/Z = 94:6$ . Т.пл. 104–106°C.  $R_f = 0.23$  (гексан/EtOAc, 6:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: 3.79 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.52 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.91 (с, H, CH), 8.28 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ );  $Z$ -изомер: 3.65 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.78 (с, H, CH), 7.39 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: 21.4, 52.4, 111.9–112.1 (м), 123.4, 123.8, 129.0, 129.5, 131.1, 137.3 (дм,  $J = 252.0$ ), 139.7 (дм,  $J = 250.1$ ), 145.2 (м,  $J = 250.1$ ), 147.6, 166.5.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: -164.1 (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*), -157.2 (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*), -142.7 (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*);  $Z$ -изомер: -162.6 (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*), -156.0 (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*), -143.2 (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*)..

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_4$  (387.05): Вычислено С 52.73, Н 2.60, N 3.62; найдено: С 52.69, Н 2.54, N 3.61.

**Метил 3-(4-метоксифенил)-2-((перфторфенил)метил)акрилат (20c)**

Выход 91%,  $E/Z = 88:12$ . Масло.  $R_f = 0.26$  (гексан/EtOAc, 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ -изомер: 3.76 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.33 (д, 2 H,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.84 (с, H, CH);  $Z$ -



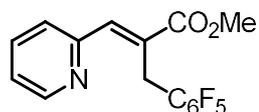
изомер: 3.67 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 2 Н, CH<sub>2</sub>), 3.79 (с, 3 Н, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.67 (с, Н, CH), 6.82 (д, 2 Н, *J* = 8.8, CH<sub>Ar</sub>), 7.21 (д, 2 Н, *J* = 8.8, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: 21.5–21.7 (м), 52.0, 55.3, 13.2–113.6 (м), 114.1, 126.1, 127.4, 130.8, 137.4 (дм, *J* = 250.5), 139.8 (дм, *J* = 250.9), 141.6, 145.5 (дм, *J* = 250.9), 160.2, 167.7.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: –164.2 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5, *мета*), –158.6 (т, F, *J* = 21.2, *пара*), –142.9 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5, *орто*).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (372.08): Вычислено С 58.07, Н 3.52; найдено: С 58.20, Н 3.53.

### Метил 2-((перфторфенил)метил)-3-(пиридин-2-ил)акрилат (20d)



Выход 70%, *E/Z* = >99:1. Т.пл. 61–63°C. R<sub>f</sub> = 0.24 (гексан/EtOAc, 5:1).

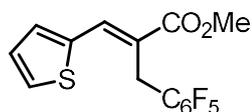
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: 3.80 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>), 4.66 (с, 2 Н, CH<sub>2</sub>), 7.23 (дд, Н, *J* = 7.7, 4.8, N–C=CH), 7.37 (д, Н, *J* = 7.7, N–CH=CH), 7.72 (с, Н, CH), 7.73 (тд, Н, *J* = 7.7, 1.8, N–C=CH–CH), 8.65 (д, Н, *J* = 4.7, N–CH).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: 21.1–21.2 (м), 52.3, 113.4–114.6 (м), 123.3, 127.0, 131.3, 136.5, 137.3 (дм, *J* = 250.6), 138.2, 139.5 (дм, *J* = 250.6), 145.6 (дм, *J* = 248.5), 149.4, 154.1, 167.9.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: –164.8 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5, *мета*), –159.4 (т, F, *J* = 21.2, *пара*), –142.7 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5, *орто*).

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> (343.06): Вычислено С 55.99, Н 2.94, N 4.08; найдено: С 55.94, Н 2.91, N 4.05.

### Метил 2-((перфторфенил)метил)-3-(тиофен-2-ил)акрилат (20e)



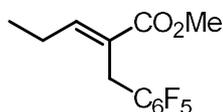
Выход 80%, *E/Z* = 82:18. Т.пл. 46–48°C. R<sub>f</sub> = 0.37 (гексан/EtOAc, 8:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: 3.77 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>), 4.12 (с, 2 Н, CH<sub>2</sub>), 7.13 (дд, Н, *J* = 5.1, 3.7, S–CH=CH), 7.34 (д, Н, *J* = 4.7, C=CH), 7.52 (д, Н, *J* = 5.1, S–CH), 8.00 (с, Н, CH); *Z*-изомер: 3.82 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>), 4.15 (с, 2 Н, CH<sub>2</sub>), 7.00 (с, Н, CH), 7.03 (м, Н, S–CH=CH), 7.26 (д, Н, *J* = 3.7, C=CH), 7.44 (д, Н, *J* = 5.1, S–CH).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *E*-изомер: 22.4, 52.2, 112.1–113.0 (м), 127.5, 129.8, 133.3, 134.0, 137.4 (дм, *J* = 250.3), 139.8 (дм, *J* = 250.3), 145.6 (дм, *J* = 250.3), 175.2.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер:  $-164.0$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-158.2$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-142.5$  (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*); *Z*-изомер:  $-163.3$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-157.2$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.2$  (дд, 2 F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).  
 $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_2\text{S}$  (348.02): Вычислено С 51.73, Н 2.60, N 4.08; найдено: С 51.67, Н 2.61.

### Метил 2-((перфторфенил)метил)пент-2-еноат (20f)



Выход 86%, *E/Z* = 81:19. Масло.  $R_f = 0.27$  (гексан/EtOAc, 25:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер: 1.10 (т, 3 H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (квд, 2 H,  $J = 7.5, 7.43$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 3.70 (с, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.92 (т, H,  $J = 7.4$ , CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер: 12.9, 20.2–20.4 (м), 22.2–22.3 (т,  $J = 1.44$ ), 51.8, 112.9–113.5 (м), 126.7, 137.4 (дм,  $J = 251.4$ ), 139.8 (дм,  $J = 251.4$ ), 145.5 (м,  $J = 251.4$ ), 147.4, 167.2.

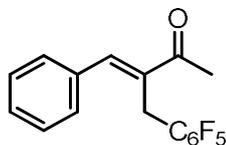
$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер:  $-164.1$  (ддд, 2 F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-158.4$  (т, F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.1$  (дд,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}_2$  (294.07): Вычислено С 53.07, Н 3.77; найдено: С 52.89, Н 3.65.

### Пентафторфенилирование кетонов 21

К смеси **21** (1.0 ммоль) и  $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{SiMe}_2$  (294 мг, 0.75 ммоль) в ДМФА (2 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  прибавили ацетат тетрабутиламмония (15 мг, 0.05 ммоль). Полученную цветную суспензию перемешивали в условиях, указанных в Таблице 8, затем проводили обработку аналогично процедуре для нитрилов **17**.

### (3*E*)-3-((Пентафторфенил)метил)-4-фенилбут-3-ен-2-он (22a)



Выход 88%, *E*-изомер. Масло.  $R_f = 0.22$  (гексан/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.46 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29–7.46 (м, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.74 (с, 1H, =CH).

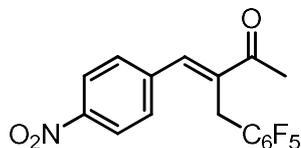
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.6 (м), 25.7, 113.3 (тм,  $J = 16.5$ ), 128.61, 128.63, 128.9, 135.0, 137.2 (дм,  $J = 250.8$ ), 137.9, 139.4 (дм,  $J = 250.8$ ), 142.1 (дм,  $J = 250.8$ ), 142.2, 198.7.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-164.3$  (ддд, 2F,  $J = 21.2, 21.2, 8.5$ , *мета*),  $-158.9$  (т, 1F,  $J = 21.2$ , *пара*),  $-143.0$  (дд, 2F,  $J = 21.2, 8.5$ , *орто*).

*E*-Конфигурация была установлена согласно 2D NOESY-эксперименту.

Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>O (326.26): С 62.58, Н 3.40. Найдено: С 62.62, Н 3.48.

**(*E*)-4-(4-Нитрофенил)-3-((перфторфенил)метил)бут-3-ен-2-он (22b)**



Выход 80%, *E*-изомер. Т.пл. 108–109°C. R<sub>f</sub> = 0.21 (гексан/ЕtОAc, 4:1).

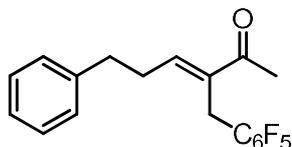
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.47 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.52 (д, 2 H, *J* = 8.6, CH<sub>Ar</sub>), 7.73 (с, H, CH), 8.28 (д, 2 H, *J* = 8.6, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 20.7, 25.8, 112.1–113.0 (м), 137.3 (дм, *J* = 250.2), 139.3, 139.8 (дм, *J* = 251.4), 140.4, 141.7, 145.1 (дм, *J* = 250.2), 147.8, 198.1.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –163.6 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5, *мета*), –157.8 (т, F, *J* = 21.2, *пара*), –142.9 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5, *орто*).

C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> (371.06): Вычислено С 55.00, Н 2.71, N 3.77; найдено: С 55.14, Н 2.71, N 3.64.

**(*E*)-3-((Перфторфенил)метил)-6-фенилгекс-3-ен-2-он (22c)**



Выход 88%, *E*-изомер. Масло. R<sub>f</sub> = 0.24 (гексан/ЕtОAc, 6:1).

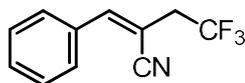
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.29 (т, 3 H, *J* = 7.5, CH<sub>3</sub>), 2.68 (м, 2 H, Ph–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 2.82 (м, 2 H, Ph–CH<sub>2</sub>), 2.39 (квд, 2 H, *J* = 7.5, 7.4, CH<sub>2</sub>–CH), 3.62 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.79 (т, H, *J* = 7.2, CH), 7.15–7.35 (м, 5 H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 19.2, 25.5, 31.1, 34.7, 113.1–113.9 (м), 126.5, 128.4, 128.7, 137.3 (дм, *J* = 251.0), 138.1, 139.7 (дм, *J* = 251.1), 145.1, 145.3 (дм, *J* = 251.1), 198.1.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –164.0 (ддд, 2 F, *J* = 21.2, 21.2, 8.5, *мета*), –158.7 (т, F, *J* = 21.2, *пара*), –142.9 (дд, 2 F, *J* = 21.2, 8.5, *орто*).

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>O (354.10): Вычислено С 64.41, Н 4.27; найдено: С 64.46, Н 4.28.

**(2*Z*)-3-Фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)акрилонитрил (23)**



К смеси нитрила **17a** и Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (221 мкл, 1.5 ммоль) в MeCN (2 мл) при –20°C прибавили тетрабутиламмоний ацетат (15 мг, 0.05 ммоль). Получившуюся суспензию перемешивали при 0°C в течение 18 часов, затем прибавили разбавленную HCl (0.5 M, 4

мл) и воду (8 мл). Водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл), объединённый органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. После хроматографии полученного остатка в смеси гексан/EtOAc 6:1 был выделен продукт **82** в количестве 187 мг, содержащий 7% (согласно спектру <sup>19</sup>F ЯМР) неизвестной примеси. Выход, пересчитанный с учётом примеси, составил 40%. Аналитически чистое вещество удалось получить перекристаллизацией полученного продукта из большого количества смеси гексан/EtOAc 6:1.

Т.пл. 62–66°C R<sub>f</sub> = 0.27 (гексан/EtOAc 6:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *Z*-изомер: 3.18 (кв, 2 H, *J* = 9.6, CH<sub>2</sub>), 7.17 (с, H, CH), 7.44–7.52 (м, 3 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.76–7.85 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>); *E*-изомер: 3.39 (кв, 2 H, *J* = 9.6, CH<sub>2</sub>), 7.38 (с, H, CH), 7.72 (м, 3 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.43 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *Z*-изомер: 40.1 (кв, *J* = 31.3), 99.4, 117.5, 122.8, 126.5, 128.2 (кв, *J* = 276.8), 129.0, 129.1, 131.3, 132.5, 150.2.

<sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: *Z*-изомер: –66.7 (т, 3 F, *J* = 9.6, CF<sub>3</sub>); *E*-изомер: –67.3 (т, 3 F, *J* = 9.6, CF<sub>3</sub>).

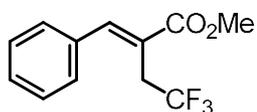
*Z*-конфигурация была установлена согласно 2D NOESY-эксперименту.

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N (211.06): Вычислено C 62.56, H 3.82, N 6.63; найдено: C 62.61, H 3.72, N 6.54.

### Трифторметилирование эфира **19a**:

Реакция **19a** с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> проводилась аналогично трифторметилированию субстрата **17a**, в качестве растворителя использовался ДМФА при комнатной температуре. В результате была выделена эквимольная смесь соединений **24** и **25**, которую не удалось разделить методом колоночной хроматографии. Анализ смеси производился с помощью <sup>19</sup>F ЯМР с PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта.

### Метил 3-фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)акрилат (**24**)



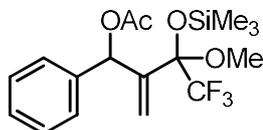
Выход 15%. Масло. R<sub>f</sub> = 0.24 (гексан/EtOAc, 20:1). Смесь изомеров 4/1.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): Мажорный изомер: δ = 3.46 (кв, *J* = 10.2, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.88 (с, 3H, OMe), 8.01 (с, 1H, =CH), 7.23–7.50 (м, 5H, Ph). Минорный изомер: δ = 3.68 (с, 3H, OMe), 7.00 (с, 1H, =CH).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): Мажорный изомер: δ = 32.2 (кв, *J* = 30.7), 52.5, 125.6 (кв, *J* = 278.1), 167.6. Минорный изомер: δ = 39.3 (кв, *J* = 30.4), 52.0, 168.0.

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер:  $\delta = -64.1$  (т,  $J = 9.5$ , 3F,  $\text{CF}_3$ ). Минорный изомер:  $\delta = -66.7$  (т,  $J = 10.6$ , 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**1-Фенил-2-{2,2,2-трифтор-1-метокси-1-[(триметилсилил)окси]-этил}проп-2-ен-1-ил ацетат (25)**



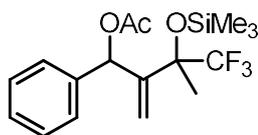
Выход 15%. Масло.  $R_f = 0.24$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 20:1). Смесь изомеров 1/1. Приведены характеристические сигналы.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.09$  и  $0.22$  (с, 9H,  $2\text{SiMe}_3$ ),  $2.07$  и  $2.12$  (с, 3H,  $2\text{CH}_3\text{COO}$ ),  $3.14$  и  $3.29$  (с, 3 H,  $2\text{OMe}$ ),  $5.54$ – $5.80$  (м, 2 H,  $2\text{H}_2\text{C}=\text{}$ ),  $6.50$  и  $6.51$  (с, 1H,  $2\text{CHOAc}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.9$  (м) и  $1.0$  (м),  $50.0$  и  $50.2$ ,  $122.2$  (кв,  $J = 289.3$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -82.6$  и  $-82.0$  (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**1-Фенил-2-{2,2,2-трифтор-1-метил-1-[(триметилсилил)окси]-этил}проп-2-ен-1-ил ацетат (26)**



Трифторметилирование кетона **21a** проводилось аналогично методике трифторметилирования сложного эфира **19a** при  $-20^\circ\text{C}$ . Остаток был очищен колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 20:1)

Выход: 173 мг (48 %). Масло.  $R_f = 0.28$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 20:1). Смесь изомеров 1.5/1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): Мажорный изомер:  $\delta = -0.02$  (с, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ),  $1.62$  (с, 3H,  $\text{C-CH}_3$ ),  $2.07$  (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ),  $5.58$  (с, 1H,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $5.63$  (с, 1H,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $6.65$  ( $\text{CH-OAc}$ ),  $7.27$ – $7.41$  (м, 5H,  $\text{CHAr}$ ). Минорный изомер:  $\delta = 0.17$  (с, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ),  $1.60$  (с, 3H,  $\text{C-CH}_3$ ),  $2.10$  (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ),  $5.48$  (с, 1H,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $5.64$  (с, 1H,  $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $6.59$  ( $\text{CH-OAc}$ ),  $7.27$ – $7.41$  (м, 5H,  $\text{CHAr}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): Мажорный изомер:  $\delta = 1.8$ ,  $21.2$ ,  $22.6$  (кв,  $J = 1.4$ ),  $73.5$  (кв,  $J = 1.4$  Гц),  $77.6$  (кв,  $J = 29.2$  Гц),  $118.8$  (кв,  $J = 1.4$ ),  $125.20$  (кв,  $J = 287.6$ ),  $127.9$ ,  $128.1$ ,  $128.4$ ,  $139.4$ ,  $147.0$ ,  $169.4$ . Минорный изомер:  $\delta = 2.0$ ,  $21.3$ ,  $23.1$  (кв,  $J = 1.4$  Гц),  $73.2$  (кв,  $J = 1.4$  Гц),  $77.4$  (кв,  $J = 29.0$  Гц),  $119.0$  (кв,  $J = 1.6$  Гц),  $125.22$  (кв,  $J = 287.6$  Гц),  $127.5$ ,  $128.0$ ,  $128.3$ ,  $139.1$ ,  $147.4$ ,  $169.5$ .

$^{19}\text{F}$  (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): Мажорный изомер:  $\delta = -81.6$  (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ). Минорный изомер:  $\delta = -80.9$  (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$  (360.44): С 56.65, Н 6.43. Найдено С 56.45, Н 6.27.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 2.1. Кросс-сочетание $\text{RCF}_2\text{ZnX}$ с аллил и пропаргилгалогенидами

### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Ацетонитрил предварительно очищали отгонкой азеотропной смеси с водой, далее перегоняли над  $\text{CaH}_2$  и хранили над MS 3Å. Тетрагидрофуран перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в инертной атмосфере. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  и  $\text{CuCN}$  использовали без предварительной очистки. Коммерческие аллилгалогениды и  $\text{MeI}$  перегоняли перед использованием.

Цинкорганические реагенты (**27a-g**) [160], (бромдифторметил)триметилсилан **28** [194], метил (2Z)-2-(бромметил)-3-фенилакрилат (**30g**) [195], (2E)-1-бром-3,7-диметлокта-2,6-диен (**30h**) [196] были синтезированы по литературным методикам.

### **2,3-Дибромпроп-1-ен (30c)**

К раствору аллилбромида (5.0 г, 41.3 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (40 мл) прибавили бром (2.1 мл, 41.3 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 30 °С. Раствор перемешивали в течение 2 ч вплоть до полного обесцвечивания, затем все летучие компоненты были удалены при пониженном давлении, в результате чего был получен 1,2,3-трибромпропан (10.4 г, 90% выход) в виде светло-жёлтого масла. К неочищенному 1,2,3-трибромпропану была прибавлена вода (0.54 мл, 30.0 ммоль), а затем медленно сухой  $\text{NaOH}$  (4.0 г, 70.0 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч, а затем продукт перегнали из реакционной колбы при пониженном давлении (65–75 °С, 70 мм Hg). Перекристаллизация полученного масла из  $\text{MeOH}$  (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  с последующей перегонкой при пониженном давлении (79–81 °С, 80 мм Hg) позволили получить 2.97 г (40% выход) продукта **30c** в виде светлого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.20 (с, 2H), 5.65 (br, 1H), 6.04 (br, 1H). [197]

### **(6-Бромциклогекс-1-ен-1-ил)бензол (30e)**

$\text{PhMgCl}$  (1.9 М в ТГФ, 25 мл, 47.5 ммоль) прибавили к раствору циклогексанона (3.7 мл, 36.0 ммоль) в ТГФ (25 мл) при  $-30^\circ\text{C}$ . Охлаждающую баню убрали, после чего

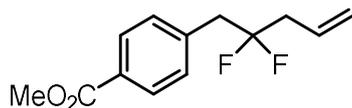
плотную белую суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем прибавили воду (10 мл) и гексан (40 мл), полученную двухфазную систему интенсивно встряхнули. Органический слой отделили, оставшийся неорганический пудинг экстрагировали гексаном (2×20 мл), объединённую органическую фазу концентрировали на роторном испарителе. Полученный твёрдый остаток растворили в толуоле (30 мл), прибавили TsOH·H<sub>2</sub>O (20 мг), после чего кипятили смесь с насадкой Дина-Старка в течение 1 ч. Большая часть толуола была упарена при атмосферном давлении, после чего остатки были удалены в вакууме (15 мм Hg). Неочищенный 1-фенилциклогекс-1-ен был растворён в ацетоне (60 мл) и воде (30 мл), после чего к смеси прибавили *N*-бромсукцинимид (6.41 г, 36.0 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при 10 °С. Затем ацетон упарили в вакууме, прибавили воду (20 мл), и экстрагировали смесь гексаном (3×30 мл). Объединённый органический слой дополнительно промыли водой и брайном, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе. Неочищенный бромгидрин растворили в гексане (10 мл), затем раствор добавили к смеси 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 мл) и AcOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали 5 минут, затем прибавили воду со льдом (50 мл) и экстрагировали продукт эфиром (3×30 мл). Объединённую органическую фазу последовательно промыли водой и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, после чего концентрировали на роторном испарителе. Полученное масло растворили в смеси гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2/1) и охладили до 0 °С. После фильтрования полученного осадка было получено соединение **30e** (3.92 г, 46% выход) в виде светло-сиреневого порошка. Т.пл. 43–44 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.77–1.93 (м, 1H), 2.05–2.24 (м, 2H), 2.31–2.55 (м, 3H), 5.35 (т, 1H, *J* = 2.8 Гц); 6.21 (дд, 1H, *J* = 4.8; 3.1 Гц) 7.27–7.47 (м, 5H). [198]

#### **Общая методика внедрения дифторкарбена/аллилирования.**

Свежетитрованный раствор **27** в ТГФ (1.5 ммоль) концентрировали в вакууме до тех пор, пока не образовался вязкий или твёрдый остаток, который растворили в свежеперегнанном MeCN (1.5 мл). К полученному раствору прибавили NaOAc (148 мг, 1.8 ммоль для **27a-d,f-i**, или 172 мг, 2.1 ммоль для **27e**) при комнатной температуре, реакционную колбу поместили в холодную баню при –25 °С, при этой же температуре смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br (365 мг, 1.8 ммоль для **27a-d,f-i**, или 426 мг, 2.1 ммоль для **27e**) прибавили по каплям при –25 °С, после чего перемешивали смесь при этой температуре (18 ч для **27a-d,f-i**, 21 ч для **27e**). К полученной белой суспензии при –25 °С последовательно прибавили ДМФА (231 мкл, 3.0 ммоль), аллилирующий реагент **30** (3.0 ммоль для **30a-d,g,i**; 2.0 ммоль для **30e,f,h**; 1.0 ммоль **30e** для комбинации **27i/30e**), 1,10-фенантролин (27 мг, 0.15 ммоль) и CuI (29 мг, 0.15 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем убрали охлаждающую баню, после чего загасили реакцию водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали гексаном ( $3\times 10$  мл) [или пентаном ( $3\times 10$  мл) в случае летучих продуктов **31n,p**]. Объединённую органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме (или при умеренно пониженном давлении в случае **31n,p**). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

#### Метил 4-(2,2-дифторпент-4-енил)бензоат (**31a**)



317 мг (88%). Бесцветные кристаллы. Т.пл.  $52\text{--}54\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0.24$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 15/1).

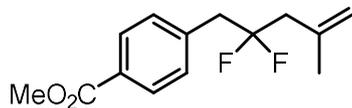
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.57 (тд, 2H,  $J = 15.9, 7.2$  Гц), 3.20 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 3.93 (с, 3H), 5.20 (дд, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Гц), 5.27 (дд, 1H,  $J = 10.3, 1.5$  Гц), 5.84 (ддт, 1H,  $J = 17.2, 10.3, 7.2$  Гц), 7.36 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 8.01 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 40.6 (т,  $J = 25.6$  Гц), 42.2 (т,  $J = 24.9$  Гц), 52.0, 120.6, 122.7 (т,  $J = 244.6$  Гц), 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 130.4, 138.3 (т,  $J = 4.3$  Гц), 166.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-96.4$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$  (240.25): C 64.99, H 5.87. Найдено: C 65.05, H 5.84.

#### Метил 4-(2,2-дифтор-4-метилпент-4-енил)бензоат (**31b**)



290 мг (76%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.33$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 15/1).

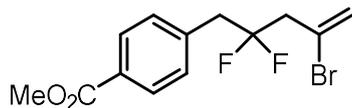
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.84 (с, 3H), 2.54 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 3.21 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 3.92 (с, 3H), 4.85 (д, 1H,  $J = 1.3$  Гц), 5.01 (д, 1H,  $J = 1.3$  Гц), 7.36 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 8.00 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.4 (т,  $J = 2.2$  Гц), 42.6 (т,  $J = 25.7$  Гц), 44.4 (т,  $J = 25.9$  Гц), 52.1, 117.0, 123.1 (т,  $J = 244.6$  Гц), 129.3, 129.7, 130.6, 138.1 (т,  $J = 3.9$  Гц), 138.6 (т,  $J = 3.9$  Гц), 166.9.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-94.6$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_2$  (254.27): C 66.13, H 6.34. Найдено: C 66.07, H 6.31.



**Метил 4-(4-бromo-2,2-дифторпент-4-енил)бензоат (31c)**

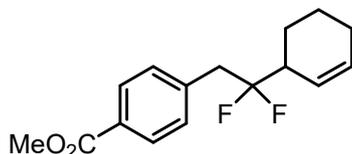
364 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 40–42 °С.  $R_f = 0.19$  (гексан/ЕtОAc, 15/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.01 (т, 2H,  $J = 16.3$  Гц), 3.31 (т, 2H,  $J = 16.3$  Гц), 3.93 (с, 3H), 5.75 (д, 1H,  $J = 1.7$  Гц), 5.82 (д, 1H,  $J = 1.7$  Гц), 7.39 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц), 8.02 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 41.9 (т,  $J = 25.4$  Гц), 46.8 (т,  $J = 26.8$  Гц), 51.6, 121.0 (т,  $J = 245.7$  Гц), 121.8 (т,  $J = 5.3$  Гц), 122.8, 129.0, 129.2, 130.0, 137.2 (т,  $J = 3.6$  Гц), 166.3.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -95.4 (тт, 2F,  $J = 16.3, 16.3$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}_2$  (319.14): С 48.92, Н 4.11. Найдено: С 49.07, Н 4.18.

**Метил 4-(2-циклогекс-2-ен-1-ил-2,2-дифторэтил)бензоат (31d)**

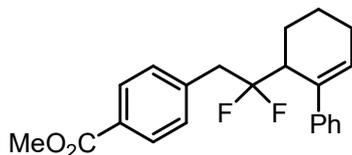
378 мг (90%). Светло-жёлтые кристаллы. Т.пл. 74–76 °С.  $R_f = 0.24$  (гексан/ЕtОAc, 15/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.43–1.68 (м, 2H), 1.78–1.98 (м, 2H), 1.99–2.10 (м, 2H), 2.51–2.73 (м, 1H), 3.20 (т, 2H,  $J = 17.2$  Гц), 3.92 (с, 3H), 5.71 (дд, 1H,  $J = 10.1$  Гц, 2.5 Гц), 5.94 (ддд, 1H,  $J = 10.1, 3.6, 2.5$  Гц), 7.37 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 8.01 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.1, 23.0 (т,  $J = 4.4$  Гц), 24.8, 40.3 (т,  $J = 26.0$  Гц), 42.0 (т,  $J = 23.8$  Гц), 52.1, 123.1 (т,  $J = 5.5$  Гц), 124.4 (т,  $J = 245.5$  Гц), 129.2, 129.6, 130.6, 131.3, 138.7 (т,  $J = 3.3$  Гц), 167.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -102.7 (м, 2F).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$  (280.31): С 68.56, Н 6.47. Найдено: С 68.84, Н 6.66.

**Метил 4-[2,2-дифтор-2-(2-фенилциклогекс-2-ен-1-ил)этил]бензоат (31e)**

406 мг (76%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 74–75 °С.  $R_f = 0.21$  (гексан/ЕtОAc, 15/1).

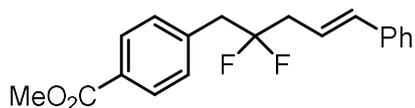
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.63–1.97 (м, 3H), 2.13–2.23 (м, 1H), 2.24–2.33 (м, 2H), 2.91 (ддд, 1H,  $J = 14.6, 13.8, 11.2$  Гц), 3.01 (ддд, 1H,  $J = 14.6, 13.8, 11.2$  Гц), 3.21–3.37 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 6.09 (т, 1H,  $J = 3.7$  Гц), 7.16 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 7.22–7.38 (м, 5H), 7.94 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.5 (т,  $J = 1.9$  Гц), 23.7 (дд,  $J = 4.8, 3.5$ ), 25.5, 42.2 (т,  $J = 22.7$  Гц), 42.4 (т,  $J = 25.7$  Гц), 52.2, 124.3 (т,  $J = 248.5$  Гц), 126.7, 126.9, 128.4, 129.0, 129.4, 130.7, 132.7, 135.0 (т,  $J = 3.6$  Гц), 138.7 (т,  $J = 3.0$  Гц), 143.9, 167.1.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-96.2$  (дддд, 1F,  $J = 243.7, 23.3, 14.6, 13.8$  Гц),  $-94.5$  (дддд, 1F,  $J = 243.7, 23.8, 14.6, 13.8$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2$  (356.41): С 74.14, Н 6.22. Найдено: С 73.95, Н 6.24.

#### Метил 4-[(4E)-2,2-дифтор-5-фенилпент-4-енил]бензоат (31f)



356 мг (75%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 85–86 °С.  $R_f = 0.23$  (гексан/ЕtОAc, 10/1).

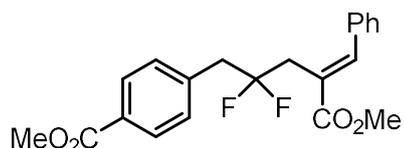
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.72 (тд, 2H,  $J = 15.7, 7.7$  Гц), 3.25 (т, 2H,  $J = 15.7$  Гц), 3.94 (с, 3H), 6.19 (дт, 1H,  $J = 16.0, 7.7$  Гц), 6.49 (д, 1H,  $J = 16.0$  Гц), 7.24–7.44 (м, 7H), 8.04 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 40.1 (т,  $J = 26.0$  Гц), 42.6 (т,  $J = 26.0$  Гц), 52.2, 120.5 (т,  $J = 5.8$  Гц), 123.1 (т,  $J = 244.1$  Гц), 126.4, 127.9, 128.7, 129.5, 129.8, 130.6, 135.6, 136.8, 138.5 (т,  $J = 4.4$  Гц), 166.9.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-95.8$  (тт, 2F,  $J = 15.7, 15.7$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$  (316.34): С 72.14, Н 5.74. Найдено: С 72.16, Н 5.84.

#### Метил 4-[(4E)-2,2-дифтор-4-(метоксикарбонил)-5-фенилпент-4-енил]бензоат (31g)



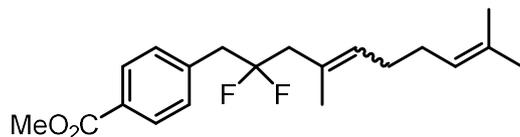
371 мг (66%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.24$  (гексан/ЕtОAc, 15/1). Конфигурация установлена с помощью 2D NOESY.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19 (т, 2H,  $J = 16.3$  Гц), 3.25 (т, 2H,  $J = 16.3$  Гц), 3.83 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 7.29–7.33 (м, 5H), 7.32 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 7.88 (с, 1H), 8.00 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.0 (т,  $J = 25.4$  Гц), 43.5 (т,  $J = 25.4$  Гц), 52.0, 52.2, 122.6 (т,  $J = 245.7$  Гц), 124.7 (т,  $J = 3.3$  Гц), 128.5, 128.9, 129.0 (т,  $J = 1.7$  Гц), 129.3, 129.5, 130.5, 134.7, 138.1 (т,  $J = 3.9$  Гц), 143.6, 166.8, 168.5.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-94.5$  (тт, 2F,  $J = 16.3, 16.3$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$  (374.38): С 67.37, Н 5.38. Найдено: С 67.25, Н 5.49.

**Метил 4-(2,2-дифтор-4,9-диметилдека-4,8-диенил)бензоат (31h)**

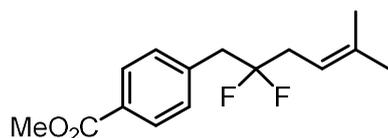
358 мг (71%). Выделен в виде смеси изомеров 3/1. Бесцветное масло.  $R_f = 0.28$  (гексан/ЕtОAc, 25/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер, 1.55 (с, 3H), 1.63 (с, 3H), 1.69 (с, 3H), 5.11 (т, 1H,  $J = 7.2$  Гц); Минорный изомер, 1.58 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.77 (с, 3H), 5.06 (т, 1H,  $J = 7.2$  Гц); Оба изомера, 1.91–2.20 (м, 4H), 2.50 (тд, 2H,  $J = 15.9, 7.2$  Гц), 3.17 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 3.92 (с, 3H), 5.21 (т, 1H,  $J = 7.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Оба изомера, 16.4, 17.7, 17.8, 23.7, 25.7, 25.8, 26.3, 26.5, 32.2, 35.0 (т,  $J = 25.4$  Гц), 35.1 (т,  $J = 25.4$  Гц), 42.2 (т,  $J = 26.0$  Гц), 42.5 (т,  $J = 26.0$  Гц), 52.1, 110.1, 115.0 (т,  $J = 5.8$  Гц), 115.4 (т,  $J = 5.8$  Гц), 123.6 (т,  $J = 243.5$  Гц), 123.8, 124.0 (т,  $J = 243.3$  Гц), 124.1, 129.3, 129.7, 130.5, 131.8, 132.0, 138.7 (т,  $J = 4.2$  Гц), 138.8 (т,  $J = 4.2$  Гц), 140.5, 140.7, 167.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Мажорный изомер,  $-95.7$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц), Минорный изомер:  $-96.3$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_2$  (336.42): С 71.40, Н 7.79. Найдено: С 71.19, Н 7.55.

**Метил 4-(2,2-дифтор-5-метилгекс-4-енил)бензоат (31i)**

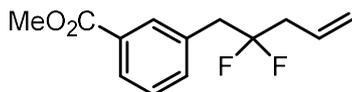
322 мг (80%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.26$  (гексан/ЕtОAc, 15/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.56 (с, 3H), 1.77 (с, 3H), 2.57 (тд, 2H,  $J = 15.8, 7.2$  Гц), 3.18 (т, 2H,  $J = 16.3$  Гц), 3.92 (с, 3H), 5.15–5.25 (м, 1H), 7.34 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 8.00 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 18.0, 25.9, 35.3 (т,  $J = 25.4$  Гц), 42.3 (т,  $J = 26.0$  Гц), 52.0, 115.0 (т,  $J = 5.8$  Гц), 123.8 (т,  $J = 243.3$  Гц), 129.3, 129.6, 130.5, 137.0, 138.8 (т,  $J = 4.4$  Гц), 166.9.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-95.9$  (тт, 2F,  $J = 16.3, 15.8$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$  (268.30): С 67.15, Н 6.76. Найдено: С 67.09, Н 6.66.

**Метил 3-(2,2-дифторпент-4-енил)бензоат (31j)**

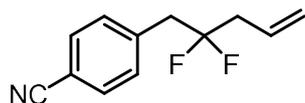
274 мг (76%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.26$  (гексан/EtOAc, 15/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.57 (дт, 2H,  $J = 15.8, 7.3$  Гц), 3.19 (т, 2H,  $J = 15.8$  Гц), 3.92 (с, 3H), 5.21 (дд, 1H,  $J = 17.4, 1.6$  Гц), 5.27 (дд, 1H,  $J = 10.5, 1.7$  Гц), 5.85 (ддт, 1H,  $J = 17.4, 10.5, 7.3$  Гц), 7.40 (дд, 1H,  $J = 7.3, 7.3$  Гц), 7.48 (д, 1H,  $J = 7.3$  Гц), 7.96 (д, 1H,  $J = 1.5$  Гц), 7.97 (дд, 1H,  $J = 7.3, 1.5$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 40.6 (т,  $J = 25.6$  Гц), 42.0 (т,  $J = 25.6$  Гц), 52.0, 120.5, 122.7 (т,  $J = 243.6$  Гц), 128.4, 128.5, 129.2 (т,  $J = 5.8$  Гц), 130.3, 131.4, 133.5 (т,  $J = 4.3$  Гц), 134.8, 166.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-96.9$  (тт, 2F,  $J = 15.8, 15.8$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$  (240.25): С 64.99, Н 5.87. Найдено: С 65.05, Н 5.87.

**4-(2,2-Дифторпент-4-енил)бензонитрил (31k)**

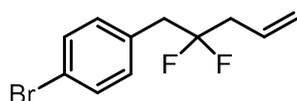
249 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 40–42 °С.  $R_f = 0.27$  (гексан/EtOAc, 15/1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.60 (тд, 2H,  $J = 15.6, 7.2$  Гц), 3.20 (т, 2H,  $J = 16.2$  Гц), 5.22 (дд, 1H,  $J = 17.4, 1.2$  Гц), 5.28 (дд, 1H,  $J = 10.2, 1.2$  Гц), 5.83 (ддт, 1H,  $J = 17.4, 10.2, 7.2$  Гц), 7.40 (д, 2H,  $J = 7.8$  Гц), 7.63 (д, 2H,  $J = 7.8$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 40.9 (т,  $J = 25.6$  Гц), 42.3 (т,  $J = 25.9$  Гц), 111.5, 118.6, 120.9, 122.5 (т,  $J = 243.9$  Гц), 129.1 (т,  $J = 6.1$  Гц), 131.3, 132.1, 138.6 (т,  $J = 4.0$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-96.8$  (тт, 2F,  $J = 16.2, 15.6$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}$  (207.22): С 69.55, Н 5.35, N 6.76. Найдено: С 69.59, Н 5.38, N 6.69.

**1-Бromo-4-(2,2-дифторпент-4-енил)бензол (31l)**

317 мг (81%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.33$  (гексан).

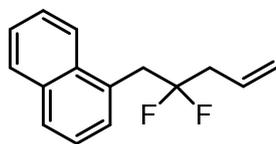
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.58 (тд, 2H,  $J = 15.9, 7.1$  Гц), 3.12 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 5.22 (дд, 1H,  $J = 17.0, 1.5$  Гц), 5.29 (дд, 1H,  $J = 10.1, 1.5$  Гц), 5.86 (ддт, 1H,  $J = 17.0, 10.1, 7.1$  Гц), 7.18 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц), 7.49 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 40.5 (т,  $J = 25.6$  Гц), 41.7 (т,  $J = 25.9$  Гц), 120.5, 121.4, 122.7 (т,  $J = 243.6$  Гц), 129.3 (т,  $J = 5.8$  Гц), 131.5, 132.0, 132.1 (т,  $J = 5.0$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-96.8$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2$  (261.11): С 50.60, Н 4.25. Найдено: С 50.61, Н 4.29.

#### 1-(2,2-Дифторпент-4-енил)нафталин (31m)



272 мг (78%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.24$  (гексан).

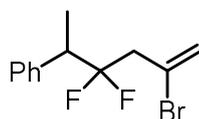
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.70 (тд, 2H,  $J = 15.9, 7.0$  Гц), 3.68 (т, 2H,  $J = 15.9$  Гц), 5.26 (дд, 1H,  $J = 17.8, 1.3$  Гц), 5.32 (дд, 1H,  $J = 11.0, 1.3$  Гц), 5.96 (ддт, 1H,  $J = 17.8, 11.0, 7.0$  Гц), 7.42–7.65 (м, 4H), 7.82–7.90 (м, 1H), 7.92 (д, 1H,  $J = 7.8$  Гц), 8.12 (д, 1H,  $J = 7.8$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 39.0 (т,  $J = 25.9$  Гц), 41.1 (т,  $J = 25.6$  Гц), 120.5, 123.5 (т,  $J = 243.9$  Гц), 124.4 (т,  $J = 1.8$  Гц), 125.3, 125.7, 126.2, 128.3, 128.8, 129.4, 129.6 (д,  $J = 5.5$  Гц), 129.6, 132.9, 134.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-95.4$  (тт, 2F,  $J = 15.9, 15.9$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2$  (232.27): С 77.57, Н 6.08. Найдено: С 77.17, Н 5.55.

#### (4-Бром-2,2-дифтор-1-метилпент-4-енил)бензол (31n)



306 мг (74%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.19$  (пентан).

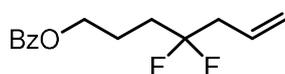
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.50 (д, 3H,  $J = 7.2$  Гц), 2.85–2.99 (м, 2H), 3.30 (ддкв, 1H,  $J = 19.6, 10.5, 7.2$  Гц), 5.72 (д, 1H,  $J = 1.7$  Гц), 5.74 (д, 1H,  $J = 1.7$  Гц), 7.29–7.42 (м, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.4 (т,  $J = 5.3$  Гц), 45.59 (дд,  $J = 24.2, 22.1$  Гц), 45.62 (дд,  $J = 27.1, 25.4$  Гц), 122.1 (дд,  $J = 5.2, 3.3$  Гц), 122.3, 122.7 (т,  $J = 248.8$  Гц), 127.0, 128.1, 128.2 (т,  $J = 1.4$  Гц), 138.8 (д,  $J = 6.1$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-105.8$  (ддт, 1F,  $J = 245.8, 19.6, 12.7$  Гц),  $-101.7$  (дтд, 1F,  $J = 245.8, 15.4, 10.5$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_2$  (275.13): С 52.39, Н 4.76. Найдено: С 52.11, Н 4.88.

#### 4,4-Дифторгепт-6-енил бензоат (31o)



267 мг, 70%. Бесцветное масло.  $R_f = 0.41$  (гексан/ $\text{EtOAc}$  15/1).

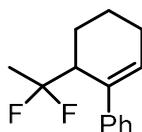
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.87–2.15 (м, 4H), 2.65 (тд, 2H,  $J = 16.0, 7.3$  Гц), 4.36 (т, 2H,  $J = 5.7$  Гц), 5.23 (дд, 1H,  $J = 16.1, 1.2$  Гц), 5.24 (дд, 1H,  $J = 10.3, 1.2$  Гц), 5.82 (ддт, 1H,  $J = 16.0, 10.3, 7.3$  Гц), 7.45 (дд, 2H,  $J = 7.9, 7.2$  Гц), 7.57 (дд, 1H,  $J = 7.2$  Гц), 8.06 (д, 2H,  $J = 7.9$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.8 (т,  $J = 4.6$  Гц), 32.7 (т,  $J = 25.6$  Гц), 41.4 (т,  $J = 26.2$  Гц), 64.2, 120.3, 123.9 (т,  $J = 241.8$  Гц), 128.4, 129.5 (т,  $J = 6.1$  Гц), 129.6, 130.3, 133.0, 166.4.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -98.6 (тт, 2F,  $J = 16.0, 16.0$  Гц).

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_2$  (254.27): С 66.13, Н 6.34. Найдено: С 66.09, Н 6.38.

### [6-(1,1-Дифторэтил)циклогекс-1-ен-1-ил]бензол (31p)



147 мг (66%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.28$  (пентан).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.39 (т, 3H,  $J = 18.8$  Гц), 1.62–1.76 (м, 1H), 1.77–1.97 (м, 2H), 2.10–2.21 (м, 1H), 2.22–2.33 (м, 2H), 3.19–3.39 (м, 1H), 6.04–6.12 (м, 1H), 7.19–7.44 (м, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 18.5 (дд,  $J = 2.8, 1.4$  Гц), 23.2 (т,  $J = 28.2$ ), 23.7 (дд,  $J = 5.0, 3.8$  Гц), 25.5, 42.9 (т,  $J = 23.5$  Гц), 125.4 (т,  $J = 243.5$  Гц), 126.59, 126.62, 128.1, 132.2, 135.5 (т,  $J = 3.9$  Гц), 143.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -90.4 (дквд, 1F,  $J = 243.0, 18.8, 17.0$  Гц), -85.4 (дквд, 1F,  $J = 243.0, 18.8, 12.7$  Гц).

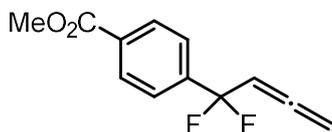
Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2$  (222.27): С 75.65, Н 7.26. Найдено: С 75.59, Н 7.21.

### Получение алленов 32 (общая методика).

Безводный ацетат натрия (2.4 ммоль, 197 мг) поместили в реакционный сосуд и прогрели в вакууме при 150 °С в течение 15 минут; после охлаждения до комнатной температуры реакционный сосуд заполнили аргоном. Затем прибавили реагент **27** (2.0 ммоль, раствор в тетрагидрофуране), суспензию концентрировали в вакууме до состояния вязкого масла. Полученную смесь разбавили ацетонитрилом (2.0 мл) и охладили до -25 °С. К смеси по каплям прибавили  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  (487 мг, 2.4 ммоль) и реакционную смесь выдержали 18 часов при -25 °С. Затем прибавили диметилформамид (0.31 мл, 4.0 ммоль), пропаргил бромид (4.8 ммоль, 0.53 мл 80% массового раствора в толуоле) и цианид меди (0.2 ммоль, 18 мг). Охлаждающую баню заменили на холодную водяную баню (температура 3–5 °С), и оставили отогреваться до комнатной температуры в течение двух часов. Далее раствор выдержали ещё 12 часов при комнатной температуре. К реакционной

смеси прибавили водную соляную кислоту (8 мл, 0.5 М), экстрагировали этил ацетатом (3×5 мл). Объединённую органическую фазу пропустили через слой Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

#### Метил 4-(2,2-дифторпента-3,4-диенил)бензоат (32a)



Выход 438 мг (92%). Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.23 (гексан/ЕtОAc, 12/1).

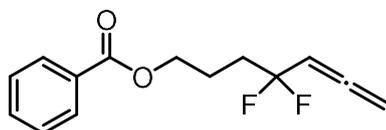
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.32 (т, J = 15.3 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.05 (тд, J = 6.5, 6.3 Гц, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.38 (тт, J = 8.7, 6.3 Гц, 1H, CH), 7.36 (д, J = 8.2 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.99 (д, J = 8.2 Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 43.5 (т, J = 26.9 Гц, CH<sub>2</sub>), 52.2 (с, CH<sub>3</sub>), 80.5 (с, =CH<sub>2</sub>), 90.4 (т, J = 33.1 Гц, CH), 119.7 (т, J = 240.9 Гц, CF<sub>2</sub>), 129.4 (с, C-CO<sub>2</sub>Me), 129.6 (с, C<sub>Ar</sub>), 130.8 (с, C<sub>Ar</sub>), 138.1 (т, J = 3.6 Гц, C<sub>Ar</sub>), 167.0 (с, CO), 208.4 (т, J = 9.5 Гц, =C=).

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -88.7 (тдт, J = 15.3, 8.7, 6.5 Гц, CF<sub>2</sub>).

HRMS (ESI): найдено m/z 239.0885; вычислено C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H] 239.0878.

#### 4,4-Дифторпента-5,6-диен-1-ил бензоат (32b)



Выход 474 мг (94%). Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.22 (гексан/ЕtОAc, 12/1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.94–2.08 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.09–2.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 4.36 (т, J = 6.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.09 (дт, J = 7.2, 6.5 Гц, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.44 (тт, J = 7.9, 7.2 Гц, 1H, CH), 7.39–7.48 (м, 2H, CH<sub>мета</sub>), 7.51–7.60 (м, 1H, CH<sub>пара</sub>), 8.04 (дд, J = 8.1, 1.1 Гц, 2H, CH<sub>орто</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 22.2 (т, J = 4.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 33.6 (т, J = 26.3 Гц, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 64.1 (с, CH<sub>2</sub>O), 80.2 (с, =CH<sub>2</sub>), 90.5 (т, J = 33.8 Гц, CH), 121.1 (т, J = 238.5 Гц, CF<sub>2</sub>), 128.4 (с, C<sub>Ar</sub>), 129.6 (с, C<sub>Ar</sub>), 130.2 (с, C-CO<sub>2</sub>), 133.0 (с, C<sub>Ar</sub>), 166.5 (с, CO), 208.3 (т, J = 10.1 Гц, =CH<sub>2</sub>=).

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -90.1 (дтт, J = 7.9, 7.6, 6.5 Гц, CF<sub>2</sub>).

HRMS (ESI): найдено m/z 275.0859; вычислено C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M + Na] 275.0854.

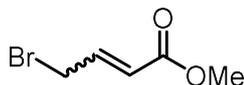
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 2.2. Синтез $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ и его реакции с аллил и пропаргилгалогенидами

### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Тетрагидрофуран перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в инертной атмосфере. Диглим перегоняли над металлическим натрием. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.  $\text{CuCN}$  использовали без предварительной очистки.

(Бромдифторметил)триметилсилан **28** [194],  $\text{CoBr}_2 \cdot \text{dppf}$  [199], (6-бромциклогекс-1-ен-1-ил)бензол (**30e**) [200], 1-(бромметил)винил]бензол (**30k**) [201] были синтезированы по литературным методикам.

### Метил 4-бромбут-2-еноат (**30l**).



К суспензии метилкротоната (8.5 г, 85 ммоль) и *N*-бромсукцинимид (15.9 г, 89 ммоль) в тетрахлориде углерода (40 мл) при температуре кипения прибавили бензоилпероксид (10 мг). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов в присутствии флюоресцентной лампы (13 Ватт). В течение этого времени прибавили ещё две порции бензоилпероксида (10 мг каждая) с интервалом в 3 часа. Смесь охладили до комнатной температуры, загасили водой и дважды экстрагировали гексаном. Объединённую органическую фазу осушили с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали на роторном испарителе и остаток перегнали в вакууме. Фракцию, кипящую при 95–98 °C/20 Торр, собрали в виде бесцветного масла.

Выход 10.2 г (67%). Смесь изомеров, *E/Z* 13 : 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер, 3.70 (м, 3H), 3.97 (д, 2H,  $J = 7.3$ ), 5.99 (д, 2H,  $J = 15.6$ ), 6.96 (дт, 1H,  $J = 15.6, 7.3$ ); избранные сигналы *Z*-изомера, 4.49 (д, 2H,  $J = 8.0$ ), 5.88 (д, 1H,  $J = 10.8$ ), 6.37 (дт, 1H,  $J = 10.8, 8.0$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : *E*-изомер, 29.1, 51.8, 124.2, 142.0, 165.8; избранные сигналы *Z*-изомера, 25.9, 51.5, 121.5, 143.1.

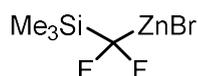
### Приготовление изпропилцинкиодида (*i*-PrZnI)

2-Йодпропан (20 ммоль, 2 мл) прибавили к суспензии цинковой пыли (120 ммоль, 7.85 г) в ТГФ (7 мл), смесь активно перемешали. Наблюдали начало экзотермической реакции, после чего температуру позволили вырасти до точки кипения. После этого по частям



прибавляли ТГФ (33 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакции оставалась чуть ниже точки кипения. Когда весь ТГФ был прибавлен, реакционный сосуд поместили в водяную баню комнатной температуры и прибавили оставшийся 2-йодпропан (80 ммоль, 8 мл) в течение двух минут. Полученную смесь перемешивали 18 часов. Далее перемешивание остановили и позволили непрореагировавшим частицам цинка осесть (~20 ч). Концентрация органоцинкового реагента устанавливалась методом иодометрического титрования.

### Синтез дифтор(триметилсилил)метилцинк бромида (**33**)



Диглим (15 мл) прибавили к раствору *i*-PrZnI (15 мл 2М раствора ТГФ, 30 ммоль), и реакционный сосуд поместили в смесь воды со льдом. Затем последовательно прибавили Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br (5.08 г, 25 ммоль) и CoBr<sub>2</sub>·dppe (0.25 ммоль, 153 мг). Смесь перемешивали 20 минут до образования тёмно-серого гомогенного раствора, который выдержали 20 часов при 5 °С. Концентрация реагента **33** (0.67М) устанавливалась методом <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии с использованием PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта. Выход 90%.

Анализ **33** проводили с помощью <sup>19</sup>F ЯМР реакционной смеси при отсутствии дейтерированного соразтворителя:

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ТГФ/диглим), δ: -130.4 (с, маж), -130.7 (с, мин); маж : мин = 93 : 7.

Кристаллизация **33**. Аликвота раствора **33** была концентрирована при пониженном давлении [сперва вакуум около 10-20 Торр при комнатной температуре; затем вакуум масляного насоса при 30 °С]. Остаток растворили в метил *трет*-бутиловом эфире (~двукратный объём по отношению к остатку), затем раствор оставили на ночь в морозильной камере (-30 °С), после чего были получены бесцветные кристаллы Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr·диглим. Т.пл. 72–74 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>CN), δ: 0.02 (с, 9H); диглим: 3.29 (с, 3H), 3.45–3.5 (м, 4H), 3.53–3.60 (м, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CD<sub>3</sub>CN), δ: -4.6 (т, *J* = 3.5), 58.9, 70.8, 72.2, 159.5 (т, *J* = 272.9).

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -132.3 (с, 2F).

### Синтез силанов **35a,d**

Реагент **33** (22.5 ммоль) приготовили из 25 ммоль Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br. Летучие компоненты (ТГФ, *i*-PrI) из полученного раствора были упарены в вакууме [сперва вакуум около 10-20 Торр при комнатной температуре; затем вакуум масляного насоса при 30 °С].

Реакционный сосуд с концентрированным остатком поместили в смесь воды со льдом, после чего прибавили аллильный субстрат (**30a** или **30d**, 27.5 ммоль) и CuCN (1.25 ммоль, 112 мг). Смесь медленно отогрели (в течение 5 ч) до комнатной температуры и перемешивали дополнительно 12 ч. Продукт и часть диглима отогнали из реакционной смеси при 12 Torr и собрали в сосуд, охлаждённый до  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученный дистиллят промыли водой (5 мл), водной HCl (1M, 3×5 мл), снова водой (3 мл) и брайном (3 мл). Полученную жидкость высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и перегнали при атмосферном давлении.

**(1,1-Дифтор-3-метилбут-3-енил)(триметил)силан (35a)**



Выход 2.72 г (68%). Бесцветная жидкость. Т.кип. 136–148 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 0.18 (с, 9H), 1.84 (с, 3H), 2.56 (т, 2H,  $J = 22.0$ ), 4.86 (с, 1H), 4.96 (с, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 4.2 (т,  $J = 1.7$ ), 23.8 (т,  $J = 1.7$ ), 44.6 (т,  $J = 20.3$ ), 116.4, 129.8 (т,  $J = 260.2$ ), 138.8 (т,  $J = 5.3$ ).

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ:  $-110.4$  (т,  $J = 22.0$ ).

Вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>Si (178.29): C, 53.89; H, 9.05. Найдено: C, 53.74; H, 9.11.

**(1,1-Дифторбут-3-енил)(триметил)силан (35d)**



Выход 3.24 г (88%). Бесцветная жидкость. Т.кип. 120–122 °С.

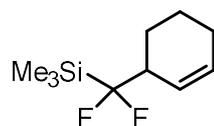
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 0.20 (с, 9H), 2.63 (тд, 2H,  $J = 21.1, 6.7$ ), 5.12–5.29 (м, 2H), 5.76–5.96 (м, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ:  $-4.2$  (т,  $J = 2.0$ ), 41.4 (т,  $J = 21.0$ ), 119.9, 129.1 (т,  $J = 259.7$ ), 129.9 (т,  $J = 8.3$ ).

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ:  $-112.7$  (т,  $J = 21.1$ ).

Вычислено для C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>Si (164.27): C, 51.18; H, 8.59. Найдено: C, 51.18; H, 8.58.

**[Циклогекс-2-ен-1-ил(дифтор)метил](триметил)силан (35b)**



Реагент **33** (19.8 ммоль) приготовили из 22 ммоль Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br. Летучие компоненты (ТГФ, *i*-PrI) из полученного раствора были упарены в вакууме [сперва вакуум

около 10-20 Торр при комнатной температуре; затем вакуум масляного насоса при 30°C]. Реакционный сосуд с концентрированным остатком поместили в смесь воды со льдом, после чего прибавили 3-бромциклогексен (20 ммоль, 2.30 мл) и CuCN (1 ммоль, 90 мг). Смесь медленно отогревали (в течение 5 ч) до комнатной температуры и перемешивали дополнительно 12 ч, после чего разбавили водой (5 мл) и экстрагировали пентаном. Объединённую органическую фазу промыли водой (5 мл), водной HCl (1M, 3×5 мл), снова водой (3 мл) и брайном (3 мл). Полученный раствор высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и концентрировали при атмосферном давлении. Остаток перегнали в вакууме [86–90 °C/8 Торр], в результате чего получили 3.19 г (79%) продукта **35b** в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 0.21 (с, 9H), 1.40–1.67 (м, 2H); 1.72–1.94 (м, 2H), 1.95–2.11 (м, 2H), 2.51–2.86 (м, 1H), 5.64–5.77 (м, 1H), 5.81–5.96 (м, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –3.2 (т, *J* = 2.5), 21.6, 23.1 (т, *J* = 5.8), 25.1, 43.8 (т, *J* = 19.7), 123.9 (дд, *J* = 7.2, 9.4), 130.4, 130.7 (т, *J* = 262.3).

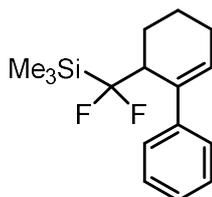
<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –117.3 (дд, 1F, *J* = 317.1, 21.3), –114.5 (дд, 1F, *J* = 317.1, 16.6).

Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>Si (204.33): C, 58.78; H, 8.88. Найдено: C, 58.81; H, 8.86.

### Синтез силанов **35с,е**

Реагент **33** (5 ммоль) приготовили из 5.5 ммоль Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br. Реакционный сосуд поместили в смесь воды со льдом, прибавили аллилирующий агент (**30е** или **30к**, 5 ммоль) и CuCN (0.25 моль, 22 мг), после чего смесь медленно отогревали (в течение 5 ч) до комнатной температуры и перемешивали дополнительно 12 ч. Реакционную массу разбавили водой (7 мл) и экстрагировали продукт гексаном (3×5 мл). Объединённую органическую фазу промыли HCl (1M, 3×5 мл), водой (3 мл) и брайном (3 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

### [Дифтор(2-фенилциклогекс-2-ен-1-ил)метил](триметил)силан (**35с**)



Выход 1.12 г (80%). Бесцветное масло. Соединение ркисляется при хранении на воздухе. Хроматография: гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20/1 → 10/1. R<sub>f</sub> = 0.81 (гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10/1).

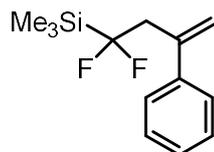
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.20 (с, 9H), 1.60–1.93 (м, 3H); 1.97–2.13 (м, 1H), 2.20–2.35 (м, 2H), 3.21–3.44 (м, 1H), 6.11 (т, 1H,  $J = 3.9$ ), 7.19–7.38 (м, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –3.5 (т,  $J = 2.5$ ), 18.2 (д,  $J = 3.5$ ), 24.3 (дд,  $J = 8.5, 1.4$ ), 25.5, 42.1 (дд,  $J = 17.0, 19.0$ ), 126.3, 128.0, 131.6, 135.0 (т,  $J = 4.6$ ), 136.9, 144.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –112.5 (дд, 1F,  $J = 322.8; 28.5$ ), –99.7 (дд, 1F,  $J = 322.8, 8.9$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{Si}$  (280.43): C, 68.53; H, 7.91. Найдено: C, 68.55; H, 8.13.

### (1,1-Дифтор-3-фенилбут-3-енил)(триметил)силан (**35e**)



Выход 0.84 г (70%). Бесцветное масло. Хроматография: гексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 20/1$  ( $R_f$  0.11).

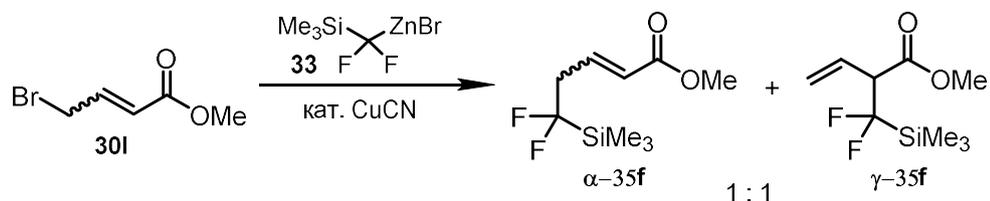
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.22 (с, 9H), 3.11 (т, 2H,  $J = 21.1$ ), 5.36 (с, 1H), 5.58 (с, 1H), 7.28–7.53 (м, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –4.2 (т,  $J = 2.2$ ), 41.4 (т,  $J = 20.7$ ), 118.5, 126.4, 127.6, 128.3, 129.1 (т,  $J = 260.8$ ), 140.7 (т,  $J = 5.3$ ), 141.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –110.7 (т,  $J = 21.1$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{Si}$  (240.36): C, 64.96; H, 7.55. Найдено: C, 64.77; H, 7.51.

### Реакция бромида **30l** с соединением **33**



Реагент **33** (3 ммоль) приготовили из 3.3 ммоль  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ . Реакционный сосуд поместили в смесь воды со льдом, прибавили бромид **30l** (537 мг, 3 ммоль) и  $\text{CuCN}$  (0.15 моль, 13 мг), после чего смесь выдержали 17 часов при указанной температуре. Реакционную массу разбавили водой (3 мл) и экстрагировали продукт пентаном (3×5 мл). Объединённую органическую фазу промыли  $\text{HCl}$  (1M, 3×5 мл), водой (3 мл) и брайном (3 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при атмосферном давлении. Остаток хроматографировали на небольшом количестве силикагеля с использованием системы гексан/ $\text{EtOAc} = 25/1$ .

Выход 494 мг (74%). Смесь  $\alpha$ -**35f**/ $\gamma$ -**35f**, 1 : 1 (for  $\alpha$ -**35f**,  $E/Z = 13 : 1$ ). Бесцветное масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $E$ - $\alpha$ -**35f** и  $\gamma$ -**35f**, 0.15 (с, 9H), 0.17 (с, 9H), 2.70 (тдд, 2H,  $J = 20.5, 7.5, 1.5$ ), 3.52 (дд, 1H, 19.1, 15.0, 9.5), 3.71 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 5.21–5.38 (м, 2H),

5.86–6.04 (м, 2H), 6.93 (дт, 1H,  $J = 15.4$ , 7.5). Избранные сигналы минорного изомера (*Z*- **$\alpha$ -35f**): 3.26 (тдд,  $J = 22.0$ , 7.0, 1.8), 6.30–6.43 (м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $-4.5$  (т,  $J = 2.3$ ),  $-3.7$  (т,  $J = 2.3$ ), 39.3 (т,  $J = 21.6$ ), 51.6, 52.2, 57.4 (т,  $J = 21.3$ ), 121.5, 125.6, 127.0 (т,  $J = 267.8$ ), 128.3 (т,  $J = 260.8$ ), 129.4 (дд,  $J = 8.1$ , 5.8), 139.8 (т,  $J = 8.3$ ), 166.2, 169.2 (дд,  $J = 7.5$ , 5.8).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-115.6$  (дд, 1F,  $J = 324.3$ , 19.1),  $-113.4$  (дд, 1F,  $J = 324.3$ , 15.0),  $-112.9$  (т, 2F,  $J = 20.5$ ); Минорный изомер (*Z*- **$\alpha$ -35f**),  $-114.8$  (т, 2F,  $J = 22.0$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$  (222.30): С, 48.63; Н, 7.25. Найдено: С, 48.73; Н, 7.40.

### (1,1-Дифторбута-2,3-диенил)(триметил)силан (**36**)



К реагенту **33** (15.0 ммоль, 19.2 мл 0.78 М раствора в диглиме) при 0 °С прибавили диметилформамид (30.0 ммоль, 4.65 мл), пропаргил хлорид (15.8 ммоль, 1.15 мл) и цианид меди (0.75 ммоль, 67.5 мг). Полученную суспензию оставили отогреться до комнатной температуры в течение двух часов при перемешивании, и выдержали ещё 12 часов при комнатной температуре. Продукт отделяли от реакционной смеси переконденсацией в вакууме (7 Торр) с ловушкой, охлаждаемой жидким азотом. Полученную жидкость растворили в гексане (10 мл) и промыли водой (5×10 мл), профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Гексан упаривали при атмосферном давлении, остаток перегоняли в вакууме.  $T_{\text{кип}}$  80–82 °С/100 Торр. Выход 1.63 г (67%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.20 (с, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ), 5.05 (тд,  $J = 8.2$ , 6.9 Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.40 (тт,  $J = 12.7$ , 6.9 Гц, 1H, CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.4 (т,  $J = 1.7$  Гц,  $\text{SiMe}_3$ ), 79.4 (т,  $J = 2.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 90.7 (т,  $J = 26.6$  Гц, CH), 125.6 (т,  $J = 259.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 208.5 (т,  $J = 12.9$  Гц,  $=\text{C}=\text{C}$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-107.2$  (тд,  $J = 12.7$ , 8.2 Гц,  $\text{CF}_2$ ).

Найдено (%): С, 52.04; Н, 7.43. Вычислено (%)  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{Si}$  (162.25): С, 51.82; Н, 7.45.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 2.3. Реакция $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума

#### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Тетрагидрофуран перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в инертной атмосфере. Диглим перегоняли над металлическим натрием. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.  $\text{CuCN}$  использовали без предварительной очистки.

Все субстраты **3** являются известными соединениями и были получены согласно литературным методикам: **3a,c-e,h-n** [180]; **3b,g** [202].

### Приготовление реагента **33** (модифицированная методика)

Диглим (5 мл) прибавили к раствору *i*-PrZnI (5 мл 2М раствора ТГФ, 10 ммоль) и реакционный сосуд поместили в смесь воды со льдом. Затем последовательно прибавили Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>Br (2.03 г, 10 ммоль) и CoBr<sub>2</sub>·dppe (0.05 ммоль, 30 мг). Смесь перемешивали 20 минут до образования тёмно-серого гомогенного раствора, который выдержали 16 часов при 5 °С. Концентрация реагента **33** (0.74М) устанавливалась методом <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии с использованием PhCF<sub>3</sub> в качестве внутреннего стандарта. Выход 88%.

### Реакция **33** с арилиденовыми производными **3**

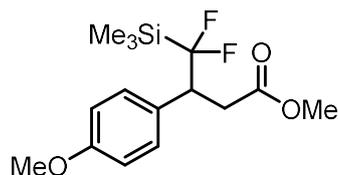
Субстрат **3** (1.0 ммоль), VnEt<sub>3</sub>NCl (273 мг, 1.2 ммоль) и ДМФА (385 мкл) последовательно прибавили к раствору реагента **33** (1.64 мл 0.74М раствора, 1.2 ммоль) при 0 °С, после чего смесь перемешивали в течение 10 минут. Далее прибавили CuCN (9 мг, 0.1 ммоль), и смесь перемешивали 2 ч при 0 °С и 16 ч при комнатной температуре. Прибавили концентрированную HCl (200 мкл 10М раствора) и нагревали смесь в течение 2 ч до 100–110 °С. Далее реакционную массу охладили до комнатной температуры, разбавили водой (4 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе, в результате чего в сыром виде была получена кислота **38**.

### Этерификация (синтез эфиров **39a-e,h,j,k,n**)

Неочищенную кислоту **38** растворили в сухом ДМФА (2.0 мл) и смешали с MeI (125 мкл, 2.0 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 мг, 2.0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, далее разбавили 0.5М водной HCl (4 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

### Этерификация (синтез эфира **39g**)

Неочищенную кислоту **38g** растворили в MeOH (3 мл) и смешали с концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80 мкл, 1.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и разбавили водой (10 мл). Далее прибавили насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (0.5 мл) и экстрагировали продукт Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

**Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39a)**

Выход 292 мг (92%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.13$  (с, 9H), 2.70 (дд, 1H,  $J = 15.8, 10.1$ ), 3.09 (дд, 1H,  $J = 15.8, 4.3$ ), 3.53 (с, 3H), 3.43–3.65 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 6.83 (д, 2H,  $J = 8.7$ ), 7.22 (д, 2H,  $J = 8.7$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.3$  (т,  $J = 2.0$ ), 33.5 (дд,  $J = 9.2, 6.3$ ), 47.7 (дд,  $J = 20.7, 17.9$ ), 51.5, 55.1, 128.8, 128.9, 129.6 (дд,  $J = 268.9, 263.7$ ), 130.8 (д,  $J = 2.3$ ), 159.3, 172.5.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-125.9$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 33.9$ ),  $-108.6$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 6.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_3\text{Si}$  (316.42): C 56.94, H 7.01. Найдено: C 57.05, H 7.09.

**Метил 4,4-дифтор-3-фенил-4-(триметилсилил)бутаноат (39b)**

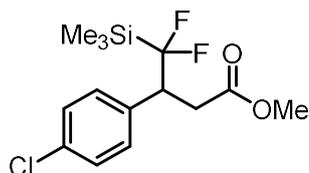
Выход 233 мг (81%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.25$  (Гексан/EtOAc, 15:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.15$  (с, 9H), 2.75 (дд, 1H,  $J = 16.0, 10.1$ ), 3.12 (дд, 1H,  $J = 16.0, 4.1$ ), 3.52 (с, 3H), 3.59 (дддд, 1H,  $J = 31.9, 10.1, 5.9, 4.1$ ), 7.20–7.38 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.4$  (т,  $J = 2.3$ ), 33.4 (дд,  $J = 8.6, 6.3$ ), 48.5 (дд,  $J = 20.7, 17.9$ ), 51.6, 128.0, 128.6, 129.5 (дд,  $J = 268.9, 263.7$ ), 129.8 (д,  $J = 2.3$ ), 137.0 (дд,  $J = 11.5, 1.1$ ), 172.4.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-125.5$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 31.9$ ),  $-108.9$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 5.9$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2\text{SiNa}$  ( $M + \text{Na}$ ) 309.1093, найдено 309.1095.

**Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (39c)**

Выход 256 мг (80%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.30$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

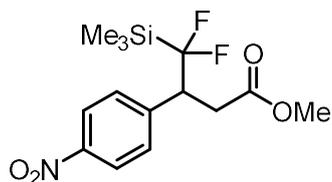
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.11$  (с, 9H), 2.70 (дд, 1H,  $J = 16.3, 10.3$ ), 3.10 (дд, 1H,  $J = 16.3, 4.0$ ), 3.54 (с, 3H), 3.46–3.67 (м, 1H), 7.22–7.35 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.2$  (т,  $J = 2.2$ ),  $33.4$  (дд,  $J = 8.5, 7.5$ ),  $47.9$  (дд,  $J = 21.3, 18.5$ ),  $51.8, 128.8, 129.0$  (дд,  $J = 264.0, 254.7$ ),  $131.2$  (д,  $J = 2.8$ ),  $134.2, 135.6$  (д,  $J = 11.4$ ),  $172.3$ .

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-125.2$  (дд,  $1\text{F}, J = 317.9, 31.8$ ),  $-109.3$  (дд,  $1\text{F}, J = 317.9, 6.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{Si}$  (320.83): С 52.41, Н 5.97. Найдено: С 52.31, Н 5.81.

#### Метил 4,4-дифтор-3-(4-нитрофенил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39d)



Выход 248 мг (75%). Yellow масло.  $R_f = 0.32$  (Гексан/ЕтОАс, 8:1).

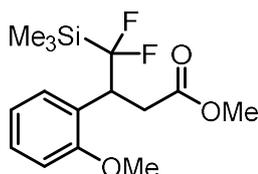
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.10$  (с, 9H),  $2.77$  (дд,  $1\text{H}, J = 16.5, 10.6$ ),  $3.15$  (дд,  $1\text{H}, J = 16.5, 3.7$ ),  $3.53$  (с, 3H),  $3.71$  (дм,  $1\text{H}, J = 29.5$ ),  $7.52$  (д,  $2\text{H}, J = 8.4$ ),  $8.17$  (д,  $2\text{H}, J = 8.4$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.2$  (т,  $J = 2.3$ ),  $33.3$  (дд,  $J = 8.4, 6.9$ ),  $48.2$  (дд,  $J = 21.3, 18.4$ ),  $51.8, 123.6, 128.5$  (дд,  $J = 268.9, 265.5$ ),  $130.8$  (д,  $J = 2.6$ ),  $144.5$  (д,  $J = 10.9$ ),  $147.6, 171.7$ .

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-123.3$  (дд,  $1\text{F}, J = 320.0, 29.5$ ),  $-110.5$  (дд,  $1\text{F}, J = 320.0, 8.5$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4\text{Si}$  (331.39): С 50.74, Н 5.78, N 4.23. Найдено: С 50.64, Н 5.71, N 4.11.

#### Метил 4,4-дифтор-3-(2-метоксифенил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39e)



Выход 174 мг (55%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.17$  (Гексан/ЕтОАс, 10:1).

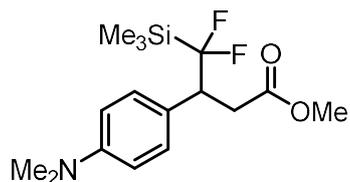
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.13$  (с, 9H),  $2.70$  (дд,  $1\text{H}, J = 15.8, 9.5$ ),  $3.10$  (дд,  $1\text{H}, J = 15.8, 5.1$ ),  $3.51$  (с, 3H),  $3.84$  (с, 3H),  $4.34$  (дддд,  $1\text{H}, J = 33.7, 9.5, 5.7, 5.1$ ),  $6.85$  (д,  $1\text{H}, J = 8.4$ ),  $6.90$  (дд,  $1\text{H}, J = 8.4, 7.7$ ),  $7.18$  (дд,  $1\text{H}, J = 7.7, 7.6$ ),  $7.31$  (д,  $1\text{H}, J = 7.6$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.6$  (т,  $J = 2.3$ ),  $33.1$  (дд,  $J = 9.2, 6.3$ ),  $38.4$  (дд,  $J = 21.0, 17.9$ ),  $51.3, 55.3, 110.6, 120.7, 125.5$  (д,  $J = 12.1$ ),  $128.7, 129.7$  (дд,  $J = 269.5, 263.1$ ),  $129.9$  (д,  $J = 4.4$ ),  $157.1, 172.4$ .

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-125.4$  (дд,  $1\text{F}, J = 313.7, 33.7$ ),  $-107.7$  (дд,  $1\text{F}, J = 313.7, 5.7$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_3\text{Si}$  (316.42): С 56.94, Н 7.01. Найдено: С 56.83, Н 6.90.



**Метил 3-(4-(диметиламино)фенил)-4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (39g)**

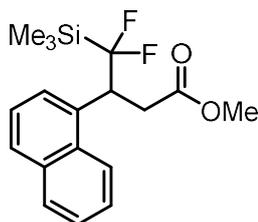
Выход 244 мг (74%). Yellow масло.  $R_f = 0.25$  (Гексан/EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.11$  (с, 9H), 2.70 (дд, 1H,  $J = 16.0, 10.1$ ), 2.93 (с, 6H), 3.08 (дд, 1H,  $J = 16.0, 4.1$ ), 3.39–3.61 (м, 1H), 3.56 (с, 3H), 6.65 (д, 2H,  $J = 8.0$ ), 7.15 (д, 2H,  $J = 8.0$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.2$  (т,  $J = 2.3$ ), 33.6 (дд,  $J = 9.2, 6.1$ ), 40.5, 47.6 (дд,  $J = 20.2, 17.9$ ), 51.5, 112.5, 124.3 (д,  $J = 11.5$ ), 130.0 (д,  $J = 268.9, 263.7$ ), 130.4 (д,  $J = 2.3$ ), 150.2, 172.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-126.1$  (дд, 1F,  $J = 313.7, 33.9$ ),  $-108.0$  (дд, 1F,  $J = 313.7, 6.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$  (329.46): C 58.33, H 7.65, N 4.25. Найдено: C 58.52, H 7.57, N 4.11.

**Метил 4,4-дифтор-3-(нафтаген-1-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39h)**

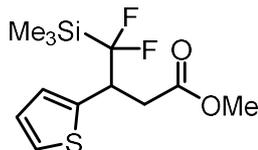
Выход 259 мг (77%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.25$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.25$  (с, 9H), 2.90 (дд, 1H,  $J = 15.8, 9.2$ ), 3.34 (дд, 1H,  $J = 15.8, 4.4$ ), 3.48 (с, 3H), 4.65 (дм, 1H,  $J = 30.0$ ), 7.41–7.72 (м, 4H), 7.81 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.7$ ), 8.29 (д, 1H,  $J = 8.4$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.1$  (т,  $J = 2.1$ ), 34.7 (дд,  $J = 9.2, 5.7$ ), 41.2 (дд,  $J = 20.7, 18.4$ ), 51.7, 123.5, 125.5, 125.7, 126.4, 127.2 (д,  $J = 5.2$ ), 128.5, 129.0, 129.9 (дд,  $J = 269.5, 262.0$ ), 132.1, 133.5 (д,  $J = 11.5$ ), 134.0, 172.6.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-123.5$  (дд, 1F,  $J = 313.7, 30.0$ ),  $-106.3$  (дд, 1F,  $J = 313.7, 6.4$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2\text{SiNa}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ) 359.1249, найдено 359.1249.

**Метил 4,4-дифтор-3-(тиофен-2-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39j)**

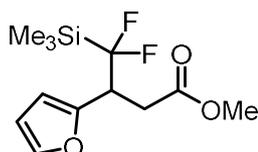
Выход 240 мг (82%). Yellow масло.  $R_f = 0.30$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.05$  (с, 9H), 2.72 (дд, 1H,  $J = 16.0, 9.8$ ), 3.11 (дд, 1H,  $J = 16.0, 4.5$ ), 3.59 (с, 3H), 3.95 (дддд, 1H,  $J = 31.8, 9.8, 4.5, 4.4$ ), 6.91–6.97 (м, 1H), 6.98–7.04 (м, 1H), 7.22 (д, 1H,  $J = 5.1$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.4$  (т,  $J = 2.0$ ), 34.5 (дд,  $J = 8.1, 6.3$ ), 43.7 (дд,  $J = 23.0, 19.6$ ), 51.7, 125.5, 126.8, 127.7, 128.6 (дд,  $J = 264.9, 268.9$ ), 139.0 (д,  $J = 12.1$ ), 172.1.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-125.8$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 31.8$ ),  $-110.3$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 4.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2\text{SSi}$  (292.42): С 49.29, Н 6.20. Найдено: С 49.41, Н 6.24.

**Метил 4,4-дифтор-3-(фуран-2-ил)-4-(триметилсилил)бутаноат (39k)**

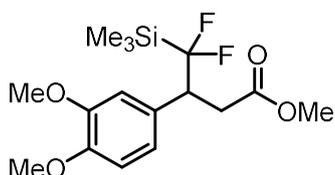
Выход 139 мг (50%). Yellow масло.  $R_f = 0.31$  (Гексан/EtOAc, 15:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.02$  (с, 9H), 2.79 (дд, 1H,  $J = 16.2, 10.5$ ), 3.02 (дд, 1H,  $J = 16.2, 4.1$ ), 3.63 (с, 3H), 3.78 (дм, 1H,  $J = 29.8$ ), 6.23 (д, 1H,  $J = 3.0$ ), 6.32 (дд, 1H,  $J = 3.0, 1.8$ ), 7.36 (д, 1H,  $J = 1.8$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-4.7$  (т,  $J = 2.3$ ), 31.3 (дд,  $J = 8.1, 6.1$ ), 42.3 (дд,  $J = 24.2, 20.2$ ), 51.8, 109.2, 110.9, 128.1 (дд,  $J = 268.9, 263.7$ ), 142.0, 150.7 (д,  $J = 13.2$ ), 172.1.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-124.0$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 29.8$ ),  $-110.8$  (дд, 1F,  $J = 315.8, 4.2$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_3\text{Si}$  (376.35): С 52.15, Н 6.57. Найдено: С 52.10, Н 6.51.

**Метил 3-(3,4-диметоксифенил)-4,4-дифтор-4-(триметилсилил)бутаноат (39n)**

Выход 311 мг (90%). White crystals. Т.пл. 65–66 °С.  $R_f = 0.35$  (Гексан/EtOAc, 3:1).

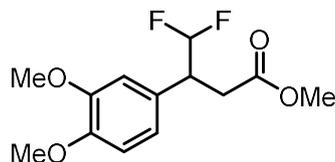
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-0.10$  (с, 9H), 2.72 (дд, 1H,  $J = 16.1, 10.3$ ), 3.10 (дд, 1H,  $J = 16.1, 5.4$ ), 3.43–3.54 (м, 1H), 3.57 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 6.76–6.91 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -4.1 (т,  $J = 2.4$ ), 33.6 (дд,  $J = 9.2, 5.8$ ), 48.1 (дд,  $J = 20.2, 17.9$ ), 51.7, 55.9, 56.0, 111.1, 112.7 (д,  $J = 2.9$ ), 122.4 (д,  $J = 2.4$ ), 129.3 (дд,  $J = 296.5, 286.2$ ), 129.7, 148.9, 149.0, 172.6.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.7 (дд, 1F,  $J = 315.8, 31.8$ ), -108.5 (дд, 1F,  $J = 315.8, 5.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_4\text{Si}$  (346.44): С 55.47, Н 6.98. Найдено: С 55.51, Н 7.02.

### Метил 3-(3,4-диметоксифенил)-4,4-дифторбутаноат (40n)



$\text{KNHF}_2$  (48 мг, 0.625 ммоль) и воду (20 мкл) прибавили к раствору сложного эфира **39n** (87 мг, 0.25 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 2 ч, разбавили водой (4 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход 203 мг (74%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.25$  (Гексан/ $\text{EtOAc}$ , 3:1). ЯМР спектр совпадает с литературным [203].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 3.1. Дифторметиленфосфатаин как эквивалент дифторметильного карбаниона в реакции Михаэля

### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Дихлорэтан осушали кипячением с  $\text{CaH}_2$  и перегоняли при атмосферном давлении. Ацетонитрил предварительно очищали отгонкой азеотропной смеси с водой, далее перегоняли над  $\text{CaH}_2$  и хранили над MS 3Å. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.

Соединения **1a,b** [204], **3a,c-e,h-n** [180], **3b,g** [202], **41** [178] были синтезированы по литературным методикам.

### 2,2-Диметил-5-(3-метилбутилен)-1,3-диоксан-4,6-дион (3o).

Смесь кислоты Мельдрума (3.05 г, 21.0 ммоль) и свежеперегнанного изовалерьянового альдегида (1.67 г, 19.5 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали в закрытом сосуде при 70 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали гексаном. Объединённую органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме, в результате чего было получено соединение **3o** (2.8 г, 68 %) в виде бледно-жёлтого масла, которое использовалось без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.99 (д, 6H,  $J = 6.7$ ), 1.69 (с, 6H), 1.85–1.99 (м, 1H), 2.79 (т, 2H,  $J = 7.3$ ), 7.81 (т, 1H,  $J = 7.6$ ). [205]

### Общая методика дифторметилирования субстратов 3а-о.

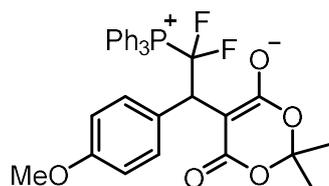
*Дифторметилирование 4a,b,e-о.* Бетаин **41** (427 мг, 1.2 ммоль; для **3l**, 712 мг, 2.0 ммоль) прибавили к раствору **3** (1.0 ммоль) в ДМФА (2.0 мл) [или MeCN для **3j**] при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и загасили водой (200 мкл). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °С в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры и разбавили 0.5М водной HCl (4 мл), после чего экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе, в результате чего в сыром виде была получена кислота **43**.

*Дифторметилирование of 3c,d.* Бетаин **41** (427 мг, 1.2 ммоль; для **3l**, 712 мг, 2.0 ммоль) прибавили к раствору **3c,d** (1.0 ммоль) в ДМФА (2.0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры и загасили 112 мг KOH в воде (200 мкл). Полученную смесь перемешивали при 100-120 °С в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры и разбавили концентрированной HCl (172 мкл, 10М), после чего экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе, в результате чего в сыром виде была получена кислота **43**.

*Этерификация (синтез сложных эфиров 40).* Неочищенную кислоту **43** растворили в ДМФА (2 мл), затем прибавили MeI (125 мкл, 2.0 ммоль) или VnBr (238 мкл, 2.5 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 мг, 2.0 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавили 0.5М водной HCl (4 мл). Водную фазу экстрагировали смесью Et<sub>2</sub>O/гексан (1:1) (3×5 мл). Объединённый органический слой осушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители упарили в вакууме. Полученный сложный эфир **40** очищали колоночной хроматографией.

*Восстановление (синтез спиртов 45g,n).* Неочищенную кислоту **43** растворили в диоксане (2 мл), затем прибавили BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (507 мкл, 2.5ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (114 мг, 3.0 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°С, затем охладили до комнатной температуры и осторожно, по каплям, разбавили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×5 мл). Объединённый органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители упаривали в вакууме. Полученный спирт **45** очищали колоночной хроматографией.

**5-[2,2-Дифтор-1-(4-метоксифенил)-2-(трифенилфосфонио)этил]-2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-олат (42a).**



Бетаин **41** (2.14 г, 6 ммоль) прибавили к раствору субстрата **3a** (1.3 г, 5.0 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, охладили до комнатной температуры и упарили растворитель. Полученный твёрдый остаток растворили в кипящем дихлорэтане (15 мл). Продукт осадили из раствора методом медленной диффузии пентана в течение пяти дней.

Выход 1.78 г (62%). Светло-жёлтые кристаллы. Т.пл. 204 °С (разложение).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.28 (с, 6H), 3.70 (с, 3H), 5.25 (ддд, 1H,  $J = 37.8, 8.4, 2.3$ ), 6.70 (д, 2H,  $J = 8.7$ ), 7.54–7.70 (м, 8H), 7.72–7.82 (м, 3H), 7.83–7.99 (м, 6H).

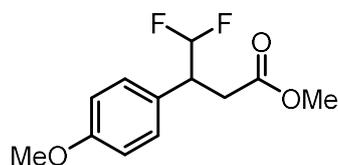
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 25.9, 47.7 (м), 55.1, 73.3 (дд,  $J = 8.6, 1.7$ ), 100.3, 113.2, 115.5 (д,  $J = 81.8$ ), 129.8 (т,  $J = 7.9$ ), 130.1 (д,  $J = 12.7$ ), 131.9, 135.0 (д,  $J = 10.4$ ), 135.3 (д,  $J = 3.5$ ), 158.5, 166.2.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -87.6 (ддд, 1F,  $J = 282.9, 109.2, 37.8$ ), -77.3 (ддд, 1F,  $J = 282.9, 109.2, 8.4$ ).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 26.7 (т,  $J = 109.2$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{O}_5\text{PNa}$  ( $M + \text{Na}$ ) 597.1613, найдено 597.1605; Вычислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_5\text{P}$  ( $M + \text{H}$ ) 575.1793, найдено 575.1783.

**Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)бутаноат (40a)**



Выход 220 мг (90%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.28$  (Гексан/EtOAc, 6:1).

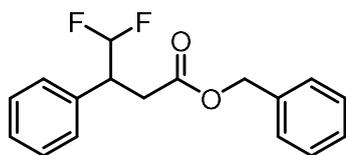
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.76 (дд, 2H,  $J = 16.1, 8.8$ ), 2.95 (дд, 2H,  $J = 16.1, 5.9$ ), 3.50–3.68 (м, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 5.91 (тд, 1H,  $J = 56.1, 3.3$ ), 6.89 (д, 2H,  $J = 8.6$ ), 7.21 (д, 2H,  $J = 8.6$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.5 (дд,  $J = 5.0, 3.3$ ), 45.1 (т,  $J = 20.5$ ), 51.8, 55.2, 114.2, 117.0 (т,  $J = 244.9$ ), 127.7 (дд,  $J = 5.5, 2.8$ ), 129.8, 159.3, 171.6.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -124.6 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.1, 19.1$ ), -120.4 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.1, 12.7$ ).

Вычислено для  $C_{12}H_{14}F_2O_3$  (244.23): С 59.01, Н 5.78. Найдено: С 59.09, Н 6.00.

**Бензил 4,4-дифтор-3-фенилбутаноат (40b)**



Выход 218 мг (75%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.18$  (Гексан/EtOAc, 15:1).

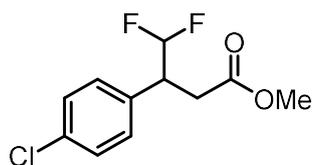
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.86 (дд, 2H,  $J = 16.1, 9.2$ ), 3.02 (дд, 2H,  $J = 16.1, 5.9$ ), 3.54–3.76 (м, 1H), 5.00–5.10 (м, 2H), 5.93 (тд, 1H,  $J = 56.8, 3.3$ ), 7.16–7.39 (м, 10H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 33.7 (дд,  $J = 5.2, 3.8$ ), 46.1 (т,  $J = 20.4$ ), 66.8, 117.0 (т,  $J = 245.3$ ), 128.1, 128.3, 128.4, 128.7, 128.86, 128.91, 135.7, 135.8 (м), 170.9.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -124.4 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.8, 19.1$ ), -120.1 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.8, 14.8$ ).

Вычислено для  $C_{17}H_{16}F_2O_2$  (290.30): С 70.33, Н 5.56. Найдено: С 70.28, Н 5.65.

**Метил 3-(4-хлорфенил)-4,4-дифторбутаноат (40c)**



Выход 231 мг (93%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

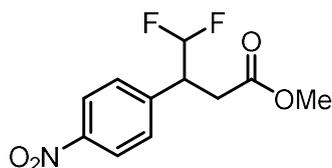
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.76 (дд, 2H,  $J = 16.5, 9.2$ ), 2.96 (дд, 2H,  $J = 16.5, 5.5$ ), 3.52–3.72 (м, 1H), 3.63 (с, 1H), 5.92 (тд, 1H,  $J = 56.1, 3.2$ ), 7.23 (д, 2H,  $J = 8.6$ ), 7.33 (д, 2H,  $J = 8.6$ ).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 33.3 (дд,  $J = 5.2, 3.5$ ), 45.3 (т,  $J = 20.4$ ), 52.0, 116.6 (т,  $J = 245.0$ ), 129.0, 130.2, 134.1, 134.2 (дд,  $J = 5.1, 2.3$ ), 171.3.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -124.1 (ддд, 1F,  $J = 279.7, 56.1, 17.0$ ), -120.9 (ддд, 1F,  $J = 279.7, 56.1, 14.8$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $C_{11}H_{11}ClF_2O_2Na$  ( $M + Na$ ) 271.0308, найдено 271.0302.

**Метил 4,4-дифтор-3-(4-нитрофенил)бутаноат (40d)**



Выход 197 мг (76%). Светло-жёлтое масло.  $R_f = 0.17$  (Гексан/EtOAc, 6:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.79 (дд, 2H,  $J = 16.5, 8.9$ ), 2.97 (дд, 2H,  $J = 16.5, 5.5$ ), 3.57 (с,

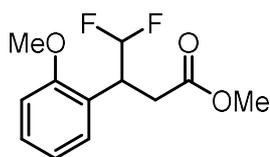
3H), 3.64–3.82 (м, 1H), 5.97 (тд, 1H,  $J = 55.9, 3.2$ ), 7.45 (д, 2H,  $J = 8.9$ ), 8.14 (д, 2H,  $J = 8.9$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.1 (т,  $J = 4.6$ ), 45.5 (т,  $J = 20.7$ ), 52.0, 116.1 (т,  $J = 245.0$ ), 123.7, 129.9, 142.0 (т,  $J = 3.4$ ), 147.7, 170.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –123.1 (ддд, 1F,  $J = 280.9, 55.9, 15.0$ ), –120.5 (ддд, 1F,  $J = 280.9, 55.9, 16.0$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_4$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ) 282.0548, найдено 282.0549.

#### Метил 4,4-дифтор-3-(2-метоксифенил)бутаноат (40e)



Выход 132 мг (54%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 4:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.86 (дд, 2H,  $J = 16.0, 8.2$ ), 2.96 (дд, 2H,  $J = 16.0, 6.0$ ), 3.63 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.98–4.20 (м, 1H), 6.07 (тд, 1H,  $J = 57.2, 4.1$ ), 6.86–7.02 (м, 2H), 7.18–7.38 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 32.1 (т,  $J = 4.3$ ), 40.4 (т,  $J = 21.3$ ), 51.7, 55.5, 110.9, 116.5 (т,  $J = 243.3$ ), 120.8, 124.2 (м), 129.0, 129.4, 157.2, 171.8,

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –125.4 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 57.2, 19.1$ ), –118.9 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 57.2, 10.6$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$  (244.23): С 59.01, Н 5.78. Найдено: С 59.11, Н 5.94.

#### Метил 4,4-дифтор-3-(1-нафтил)бутаноат (40h)



Выход 206 мг (78%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

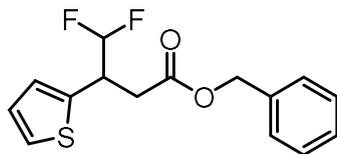
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.01 (дд, 1H,  $J = 16.2, 7.8$ ), 3.03 (дд, 1H,  $J = 16.2, 6.4$ ), 3.63 (с, 3H), 4.59–4.80 (м, 1H), 6.12 (тд, 1H,  $J = 55.9, 3.2$ ), 7.44–7.68 (м, 4H), 7.80–7.99 (м, 2H), 8.17–8.27 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.5 (т,  $J = 4.9$ ), 40.0 (т,  $J = 21.0$ ), 52.0, 117.0 (т,  $J = 245.3$ ), 122.8, 125.3, 125.4, 126.0, 126.8, 128.7, 129.2, 132.0, 132.2 (дд,  $J = 5.3, 2.0$ ), 134.1, 171.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –124.1 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 55.9, 14.8$ ), –118.7 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 55.9, 10.6$ ).

Вычислено для  $C_{15}H_{14}F_2O_2$  (264.27): С 68.17, Н 5.34. Найдено: С 68.21, Н 5.47.

#### Бензил 4,4-дифтор-3-тиен-2-илбутаноат (40j)



Выход 235 мг (70%). Светло-жёлтое масло.  $R_f = 0.23$  (Гексан/EtOAc, 15:1).

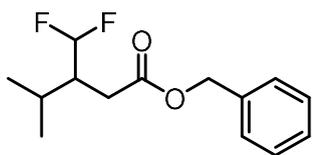
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.86 (дд, 2H,  $J = 16.5, 9.2$ ), 3.03 (дд, 2H,  $J = 16.5, 5.5$ ), 3.88–4.09 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 5.97 (тд, 1H, 56.1, 3.2), 6.95–7.04 (м, 2H), 7.21–7.44 (м, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 34.8 (дд,  $J = 4.6, 3.2$ ), 41.4 (т,  $J = 21.6$ ), 66.9, 116.1 (т,  $J = 245.6$ ), 125.5, 126.9, 127.1, 128.3, 128.4, 128.7, 135.6, 137.5 (дд,  $J = 5.9, 2.9$ ), 170.6.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -124.1 (ддд, 1F,  $J = 276.6, 56.1, 17.0$ ), -120.8 (ддд, 1F,  $J = 276.6, 56.1, 12.7$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $C_{15}H_{14}F_2O_2SNa$  ( $M + Na$ ) 359.1249, найдено 359.1249.

#### Бензил 3-(диформетил)-4-метилпентаноат (40l)



Выход 192 мг (75%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.23$  (Гексан/EtOAc, 25:1).

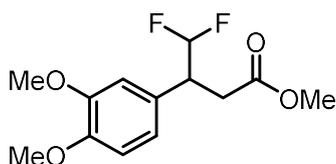
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0.98 (т, 6H,  $J = 7.5$ ), 1.86–2.04 (м, 1H), 2.27–2.50 (м, 1H), 2.42 (дд, 1H,  $J = 16.4, 5.7$ ), 2.58 (дд, 1H,  $J = 16.4, 6.8$ ), 5.16 (с, 2H), 5.89 (тд, 1H,  $J = 56.8, 3.1$ ), 7.32–7.47 (м, 5H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 19.5, 20.1, 27.3 (дд,  $J = 5.2, 2.9$ ), 29.9 (т,  $J = 4.9$ ), 44.7 (т,  $J = 18.1$ ), 66.8, 117.7 (т,  $J = 242.4$ ), 128.39, 128.42, 128.7, 135.9, 172.4.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -124.8 (ддд, 1F,  $J = 284.0, 56.8, 21.2$ ), -120.5 (ддд, 1F,  $J = 284.0, 56.8, 12.7$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $C_{14}H_{18}F_2O_2Na$  ( $M + Na$ ) 279.1167, найдено 279.1170.

#### Метил 3-(3,4-диметоксифенил)-4,4-дифторбутаноат (40n)



Выход 241 мг (88%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.19$  (Гексан/EtOAc, 3:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.75 (дд, 2H,  $J = 16.1, 9.2$ ), 2.93 (дд, 2H,  $J = 16.1, 5.8$ ), 3.46–3.68 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 5.91 (тд, 1H,  $J = 56.5, 3.3$ ), 6.78 (с,



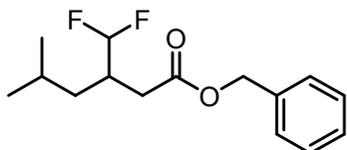
1H), 6.82 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 33.4 (т,  $J = 5.2, 3.8$ ), 45.4 (т,  $J = 20.2$ ), 51.9, 55.8, 55.9, 111.3, 111.9, 116.9 (т,  $J = 245.0$ ), 120.8, 128.1 (дд,  $J = 5.6, 2.3$ ), 148.8, 149.1, 171.5.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -124.4 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.5, 19.1$ ), -120.1 (ддд, 1F,  $J = 277.6, 56.5, 12.7$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_4$  (274.26): С 56.93, Н 5.88. Найдено: С 57.04, Н 5.92.

### Бензил 3-(дифторметил)-5-метилгексаноат (40о)



Выход 192 мг (71%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/ЕтОАс, 25:1).

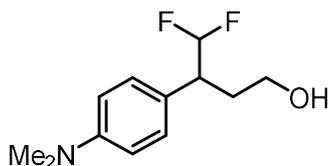
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.90 (д, 3H,  $J = 6.5$ ), 0.93 (д, 3H,  $J = 6.5$ ), 1.16–1.30 (м, 1H), 1.36–1.50 (м, 1H), 1.57–1.74 (м, 1H), 2.33–2.67 (м, 3H), 5.16 (с, 2H), 5.85 (дт, 1H,  $J = 56.7, 3.2$ ), 7.33–7.43 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 22.3, 22.8, 25.2, 32.9 (т,  $J = 5.2$ ), 37.1 (дд,  $J = 3.1, 4.6$ ), 37.3 (т,  $J = 19.3$ ), 66.6, 117.8 (т,  $J = 242.4$ ), 128.4, 128.7, 135.9, 171.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.6 (ддд, 1F,  $J = 279.7, 57.2, 17.0$ ), -125.2 (ддд, 1F,  $J = 279.7, 57.2, 14.8$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2$  (270.31): С 66.65, Н 7.46. Найдено: С 66.63, Н 7.54.

### 3-[4-(Диметиламино)фенил]-4,4-дифторбутан-1-ол (45g)



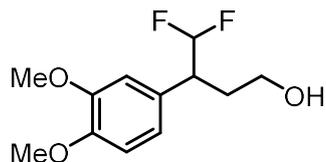
Выход 179 мг (78%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.23$  (Гексан/ЕтОАс, 2:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.85–2.02 (м, 1H), 2.07–2.23 (м, 1H), 2.96 (с, 6H), 3.05–3.24 (м, 1H), 3.43–3.54 (м, 1H), 3.58–3.69 (м, 1H), 5.85 (тд, 1H,  $J = 56.1, 3.7$ ), 6.75 (д, 2H,  $J = 8.4$ ), 7.14 (д, 2H,  $J = 8.4$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 31.2 (дд,  $J = 4.6, 3.6$ ), 40.7, 45.5 (т,  $J = 19.9$ ), 60.0, 113.0, 118.4 (т,  $J = 244.1$ ), 124.2 (дд,  $J = 5.2, 2.9$ ), 129.6, 150.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -123.4 (ддд, 1F,  $J = 274.5, 56.1, 19.1$ ), -119.1 (ддд, 1F,  $J = 274.5, 56.1, 12.7$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NONa}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ) 252.1170, найдено 252.1166; Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) 230.1351, найдено 230.1353.

**3-(3,4-Диметоксифенил)-4,4-дифторбутан-1-ол (45n)**

Выход 207 мг (84%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.24$  (Гексан/EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.79–1.96 (м, 1H), 2.02–2.18 (м, 1H), 2.40 (с, 1H), 3.03–3.24 (м, 1H), 3.34–3.48 (м, 1H), 3.52–3.65 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 5.83 (ддд, 1H,  $J = 57.4, 3.7$ ), 6.74 (с, 1H), 6.75–6.84 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 31.1 (дд,  $J = 4.7, 3.5$ ), 45.7 (т,  $J = 19.9$ ), 55.75, 55.80, 59.6, 111.3, 112.0, 117.9 (т,  $J = 244.1$ ), 121.1, 128.9 (дд,  $J = 5.2, 3.0$ ), 148.5, 149.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –123.3 (ддд, 1F,  $J = 275.5, 57.4, 17.0$ ), –119.3 (ддд, 1F,  $J = 275.5, 57.4, 14.8$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3\text{Na}$  ( $M + \text{Na}$ ) 269.0960, найдено 269.0964.

**2-(2,2-Дифтор-1-фенилэтил)малонитрил (47a)**

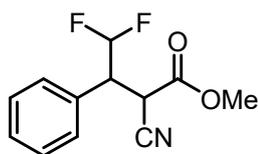
Выход 161 мг (78%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.67 (дддд, 1H,  $J = 16.9, 12.3, 6.4, 3.6$ ), 4.31 (д, 1H,  $J = 6.4$ ), 6.21 (тд, 1H,  $J = 54.9, 3.6$ ), 7.37–7.53 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 24.1 (дд,  $J = 5.8, 4.5$ ), 49.7 (дд,  $J = 22.3, 19.9$ ), 110.6, 110.8, 114.6 (т,  $J = 247.3$ ), 128.9, 129.8, 130.6.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –123.5 (ддд, 1F,  $J = 288.0, 54.9, 16.9$ ), –118.2 (ддд, 1F,  $J = 288.0, 54.9, 12.3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2$  (206.19): С 64.08, Н 3.91, N 13.59. Найдено: С 64.09, Н 3.98, N 13.68.

**Метил 2-суано-4,4-дифтор-3-фенилбутаноат (47b)**

Выход 158 мг (66%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.26$  (Гексан/EtOAc, 4/1). Смесь диастереомеров, 1.5 : 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 3.72 (с, 3H), 4.17 (д, 1H,  $J = 5.5$ ), 6.16 (тд,

$^1\text{H}$ ,  $J = 55.4$ , 4.6) Минорный изомер: 3.70 (с, 3H), 3.96 (д, 1H,  $J = 6.9$ ), 6.30 (тд, 1H,  $J = 55.3$ , 4.6) Оба изомера: 3.76–3.91 (м, 1H), 7.30–7.44 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер: 38.1 (т,  $J = 4.4$ ), 48.8 (дд,  $J = 20.7$ , 23.0), 114.4, 115.6 (т,  $J = 245.9$ ), 131.5 (т,  $J = 3.8$ ), 164.7. Минорный изомер: 38.8 (т,  $J = 4.4$ ), 49.2 (дд,  $J = 25.5$ , 22.4), 114.5, 115.6 (т,  $J = 245.6$ ), 132.2 (дд,  $J = 4.4$ , 2.3), 164.5. Оба изомера: 128.8, 129.2, 129.29, 129.31, 129.4,

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : Мажорный изомер:  $-122.6$  (ддд, 1F,  $J = 284.0$ , 55.1, 17.0),  $-122.3$  (ддд, 1F,  $J = 284.0$ , 55.3, 11.4). Минорный изомер:  $-122.1$  (ддд, 1F,  $J = 286.1$ , 55.3, 10.6),  $-120.3$  (ддд, 1F,  $J = 288.2$ , 55.1, 14.8).

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$  (239.22): C 60.25, H 4.63, N 5.86. Найдено: C 60.51, H 4.67, N 5.95.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ К ПУНКТУ 3.2. Система $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}/\text{PPh}_3$ как эквивалент дифторметильного аниона в реакциях с нитроалкенами

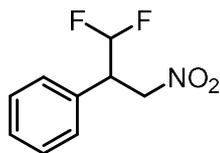
#### Растворители и дополнительные материалы:

ДМФА перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над MS 4Å. Дихлорэтан осушали кипячением с  $\text{CaH}_2$  и перегоняли при атмосферном давлении. Ацетонитрил предварительно очищали отгонкой азеотропной смеси с водой, далее перегоняли над  $\text{CaH}_2$  и хранили над MS 3Å. Этилацетат и гексан очищали перегонкой.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaOAc}$  предварительно осушали прокаливанием.

Соединения **48a-k,l-o** [206], **48l** [185] были синтезированы по литературным методикам.

#### **Дифторметилирование нитроалкенов (общая методика).**

$\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  (305 мг, 1.5 ммоль),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (314 мг, 1.2 ммоль) и DMPU (241 мкл, 2.0 ммоль) последовательно прибавили к раствору нитроалкена **48** (1.0 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (1.0 мл) при 0 °C (смесь воды со льдом). Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали 0.5 ч (для **48a-e,g-o**) или 2 ч (для **48f**), после чего охладили до  $-20$  °C и прибавили  $\text{TMSCl}$  (25 мкл, 0.2 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (200 мкл, 5.0 ммоль). Полученный раствор перемешивали 15 минут, отогрели до комнатной температуры и прибавили воду (1 мл) и пиридин (96 мкл, 1.2 ммоль). Затем смесь активно перемешивали при 80 °C в течение 1.5 ч, после чего вновь охладили до комнатной температуры. При обработке прибавили воду (5 мл) и экстрагировали продукт метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

**(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (50a)**

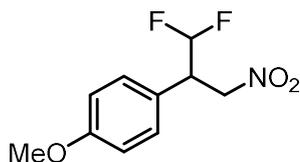
Выход 183 мг (91%). Yellow масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.03 (дддд, 1H,  $J = 20.3, 11.7, 8.8, 5.9, 3.0$ ), 4.80 (дд, 1H,  $J = 13.6, 8.8$ ), 4.96 (дд, 1H,  $J = 13.6, 5.9$ ), 6.03 (тд, 1H,  $J = 55.3, 3.0$ ), 7.27–7.33 (м, 2H), 7.37–7.45 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 48.0 (т,  $J = 20.6$ ), 73.7 (дд,  $J = 5.9, 3.9$ ), 115.8 (т,  $J = 246.3$ ), 128.7, 129.2, 129.4, 132.1 (дд,  $J = 5.8, 1.1$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.2 (ддд, 1F,  $J = 282.1, 55.3, 20.3$  Гц), -118.6 (ддд, 1F,  $J = 282.1, 55.3, 11.7$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$  (201.17): С 53.73, Н 4.51, N 6.96; найдено: С 53.61, Н 4.68, N 6.87.

**1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)-4-метоксибензол (50b)**

Выход 199 мг (86%). Yellow масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.80 (с, 3H), 3.96 (дддд, 1H,  $J = 19.9, 11.1, 8.5, 5.7, 2.7$ ), 4.74 (дд, 1H,  $J = 13.5, 8.5$ ), 4.91 (дд,  $J = 13.5, 5.7$ ), 5.98 (тд, 1H,  $J = 55.6, 2.7$ ), 6.90 (д, 2H,  $J = 8.7$ ), 7.21 (д, 2H,  $J = 8.7$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.2 (т,  $J = 20.6$ ), 55.4, 74.0 (дд,  $J = 5.7, 3.3$ ), 114.8, 115.9 (т,  $J = 246.2$ ), 123.9 (дд,  $J = 6.2, 1.7$  Гц), 129.9, 160.2.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.4 (ддд, 1F,  $J = 281.5, 55.6, 19.9$ ), -118.6 (ддд, 1F,  $J = 281.5, 55.6, 11.1$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 254.0599, найдено 254. 0602.

**1-Хлор-4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (50c)**

Выход 217 мг (92%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.26$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

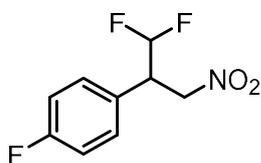
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.01 (дддд, 1H,  $J = 17.9, 12.0, 8.9, 5.8, 2.9$ ), 4.75 (дд, 1H,  $J = 13.7, 8.9$ ), 4.93 (дд, 1H,  $J = 13.7, 5.8$ ), 6.01 (тд, 1H,  $J = 55.4, 2.9$ ), 7.24 (д, 2H,  $J = 8.5$ ), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.5$ )

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.3 (т,  $J = 20.3$ ), 73.6 (дд,  $J = 6.0, 3.4$ ), 115.4 (т,  $J = 246.5$ ), 129.7, 130.1, 130.5 (дд,  $J = 5.7, 1.2$ ), 135.4.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.0 (ддд, 1F,  $J = 283.3, 55.4, 17.9$ ), -119.0 (ддд, 1F,  $J = 283.3, 55.4, 12.0$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}_2$  (235.62): С 45.88, Н 3.42, N 5.94. Найдено: С 45.86, Н 3.54, N 5.89.

#### 1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)-4-фторбензол (50d)



Выход 210 мг (96%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.28$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.02 (дддд, 1H,  $J = 17.9, 11.9, 8.9, 5.8, 3.0$ ), 4.75 (дд, 1H,  $J = 13.7, 8.9$ ), 4.94 (дд, 1H,  $J = 13.7, 5.8$ ), 6.00 (тд, 1H,  $J = 55.4, 3.0$ ), 7.04-7.14 (м, 2H), 7.24-7.34 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.2 (т,  $J = 20.5$ ), 73.7 (дд,  $J = 6.0, 3.6$ ), 115.5 (т,  $J = 246.0$ ), 116.4 (д,  $J = 21.5$ ), 127.9 (м), 130.6 (д,  $J = 8.4$ ), 163.1 (д,  $J = 247.1$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -125.1 (ддд, 1F,  $J = 282.8, 55.5, 17.9$ ), -119.2 (ддд, 1F,  $J = 282.8, 55.4, 11.9$ ), -113.2 (м, 1F).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$  (219.16): С 49.32, Н 3.68, N 6.39. Найдено: С 49.47, Н 3.75, N 6.47.

#### 4-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензонитрил (50e)



Выход 185 мг (82%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 78–79 °С.  $R_f = 0.29$  (Гексан/EtOAc, 3:1).

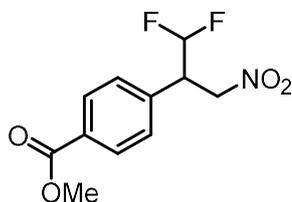
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.00–4.19 (м, 1H), 4.80 (дд, 1H,  $J = 14.0, 9.0$ ), 4.98 (дд, 1H,  $J = 14.0, 5.7$ ), 6.06 (тд, 1H,  $J = 55.1, 2.9$ ), 7.45 (д, 2H,  $J = 8.2$ ), 7.70 (д, 1H,  $J = 8.4$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.8 (т,  $J = 21.0$ ), 73.2 (дд,  $J = 5.8, 3.8$ ), 113.4, 114.8 (т,  $J = 246.7$ ), 118.0, 129.7, 133.0, 137.1 (дд,  $J = 5.1, 1.7$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -124.2 (ддд, 1F,  $J = 285.0, 55.1, 17.7$ ), -119.6 (ддд, 1F,  $J = 285.0, 55.1, 13.0$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (226.18): С 53.10, Н 3.57, N 12.39. Найдено: С 53.14, Н 3.75, N 12.28.

#### Метил 4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензоат (50f)



Выход 212 мг (82%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.28$  (Гексан/ЕтОАс, 4:1).

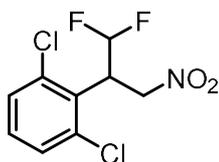
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.91 (с, 3H), 3.99-4.17 (м, 1H), 4.80 (дд, 1H,  $J = 13.8, 8.7$ ), 4.97 (дд, 1H,  $J = 13.9, 5.8$ ), 6.04 (дд, 1H,  $J = 55.3, 3.0$ ), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.3$ ), 8.05 (д, 1H,  $J = 8.3$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.7 (т,  $J = 20.8$ ), 52.3, 73.3 (дд,  $J = 5.3, 3.9$ ), 115.3 (т,  $J = 246.4$ ), 128.8, 130.4, 131.0, 136.9 (дд,  $J = 5.2, 1.7$ ), 166.3.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -124.6 (ддд, 1F,  $J = 283.6, 55.3, 18.5$ ), -119.2 (ддд, 1F,  $J = 283.6, 55.3, 12.3$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_4\text{Na}$  (M+Na): 282.0548, найдено: 282.0547.

#### 1,3-Дихлор-2-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (50g)



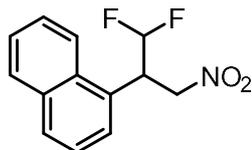
Выход 251 мг (93%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 35–36 °С.  $R_f = 0.32$  (Гексан/ЕтОАс, 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5.04 (дд, 1H,  $J = 12.6, 5.5$ ), 5.10 (дд, 1H,  $J = 12.6, 4.3$ ), 5.14–5.30 (м, 1H), 6.43 (ддд, 1H,  $J = 56.9, 55.9, 6.8$ ), 7.24–7.29 (м, 1H), 7.38 (д, 1H,  $J = 7.4$ ), 7.32–7.48 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 44.7 (т,  $J = 25.2$ ), 72.8 (дд,  $J = 6.9, 1.9$ ), 114.3 (т,  $J = 245.6$ ), 129.1 (д,  $J = 7.2$ ), 129.5, 130.0, 130.8, 134.3, 138.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -116.3 (ддд, 1F,  $J = 289.8, 55.9, 11.6$ ), -119.0 (ддд, 1F,  $J = 289.8, 56.9, 12.3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2$  (270.06): С 40.03, Н 2.61, N 5.19. Найдено: С 40.01, Н 2.61, N 5.27.

**1-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)нафталин (50h)**

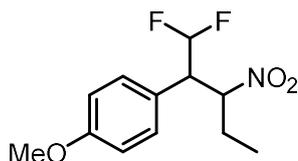
Выход 218 мг (87%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.26$  (Гексан/EtOAc, 6:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.86–5.17 (м, 3H), 6.16 (тд, 1H,  $J = 55.2, 2.8$ ), 7.44–7.69 (м, 4H), 7.86–7.97 (м, 2H), 8.13 (д, 1H,  $J = 8.5$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 42.0 (т,  $J = 20.7$ ), 73.5 (дд,  $J = 5.9, 3.7$ ), 115.8 (т,  $J = 246.5$ ), 122.0, 125.4, 126.4, 127.5, 128.2 (дд,  $J = 6.0, 1.1$ ), 129.5, 129.7, 131.6, 134.2.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –124.0 (ддд, 1F,  $J = 281.4, 55.2, 16.3$ ), –117.5 (ддд, 1F,  $J = 281.4, 55.2, 8.9$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$  (251.23): С 62.15, Н 4.41, N 5.58. Найдено: С 62.27, Н 4.50, N 5.57.

**1-(1,1-Дифтор-3-нитропентан-2-ил)-4-метоксибензол (50i)**

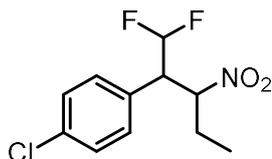
Выход 183 мг (91%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.22$  (Гексан/EtOAc, 10:1). Смесь изомеров 1.3 : 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.87 (т,  $J = 7.4$ ) и 1.03 (т,  $J = 7.3$ ) (3H), 1.47–1.82 (м) и 2.00–2.22 (м) (2H), 3.48–3.74 (м, 2H), 3.77 (с) и 3.80 (с) (3H), 4.83–4.99 (м, 2H), 5.93 (тд,  $J = 55.6, 3.0$ ) и 6.04 (тд,  $J = 54.0, 2.8$ ) (1H), 6.87 (д,  $J = 8.7$ ) и 6.92 (д,  $J = 8.7$ ) (2H), 7.16 (д, 2H,  $J = 8.7$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9.7, 10.3, 25.5 (д,  $J = 2.5$ ), 25.8, 51.8 (т,  $J = 20.6$ ), 51.9 (т,  $J = 20.3$ ), 55.2, 55.3, 88.3 (дд,  $J = 3.9, 2.1$ ), 90.4 (д,  $J = 5.1$ ), 114.5, 114.8, 115.6 (т,  $J = 245.6$ ), 116.1 (т,  $J = 246.2$ ), 123.5 (т,  $J = 3.3$ ), 124.2 (дд,  $J = 5.4, 2.3$ ), 130.1, 130.6, 159.97, 159.02.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –114.5 (ддд, 1F,  $J = 283.7, 54.0, 15.5$ ), –120.7 (ддд, 1F,  $J = 286.5, 55.6, 16.2$ ), –123.5 (ддд,  $J = 286.5, 55.6, 13.2$ ), –124.1 (ддд,  $J = 283.7, 54.0, 16.0$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 282.0912, найдено: 282.0914.

**1-Chloro-4-(1,1-дифтор-3-нитропентан-2-ил)бензол (50j)**

Выход 224 мг (85%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 64–65 °С.  $R_f = 0.33$  (Гексан/ЕтОАс, 8:1).

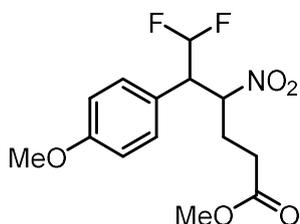
Смесь изомеров 1.9 : 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.87 (т,  $J = 7.3$ ) и 1.03 (т,  $J = 7.3$ ) (3H), 1.45–1.61 (м) и 1.65–1.82 (м) и 1.99–2.24 (м) (2H), 3.52–3.81 (м, 1H), 4.84–4.99 (м, 1H), 5.93 (тд,  $J = 55.3, 2.9$ ) и 6.06 (тд,  $J = 55.4, 2.7$ ) (1H), 7.19 (д, 2H,  $J = 8.4$ ), 7.29–7.41 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9.7, 10.2, 25.5 (д,  $J = 2.2$ ), 25.8, 51.9 (т,  $J = 20.7$ ), 51.9 (т,  $J = 20.6$ ), 87.9 (дд,  $J = 3.8, 2.5$ ), 90.0 (д,  $J = 5.3$ ), 115.0 (т,  $J = 245.8$ ), 115.5 (т,  $J = 246.4$ ), 129.3, 129.6, 130.1 (т,  $J = 3.0$ ), 130.4, 130.7 (дд,  $J = 4.9, 2.4$ ), 130.9, 135.08, 135.12.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -116.6 (ддд, 1F,  $J = 285.4, 55.4, 17.6$ ), -121.4 (ддд, 1F,  $J = 288.4, 55.3, 17.6$ ), -123.0 (ддд, 1F,  $J = 288.4, 55.3, 12.4$ ), -123.5 (ддд, 1F,  $J = 285.4, 55.4, 14.3$ ).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2$  (263.67): С 50.11, Н 4.59, N, 5.31. Найдено: С 49.94, Н 4.69, N 5.31.

**Метил 6,6-дифтор-5-(4-метоксифенил)-4-нитрогексаноат (50к)**

Выход 263 мг (83%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.25$  (Гексан/ЕтОАс, 4:1). Смесь изомеров 1.2 : 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.82–2.03 (м) и 2.17–2.54 (м) (4H), 3.44–3.84 (м, 1H), 3.63 (с), 3.69 (с), 3.76 (с), 3.80 (с) (6H), 5.05–5.17 (м, 2H), 5.91 (тд,  $J = 55.6, 2.9$ ) и 6.08 (тд,  $J = 55.6, 2.9$ ) (1H), 6.85 (д,  $J = 8.7$ ) и 6.92 (д,  $J = 8.7$ ) (2H), 7.14 (д, 2H,  $J = 8.7$ ) и 7.18 (д,  $J = 8.7$ ) (2H).

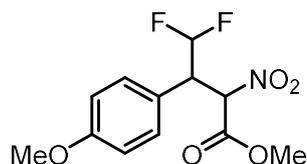
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 27.1 (д,  $J = 2.6$ ), 27.3, 29.3, 30.0, 51.8 (дд,  $J = 13.7, 7.0$ ), 52.1 (дд,  $J = 19.3, 8.9$ ), 55.2, 55.3, 85.7 (м), 87.7 (д,  $J = 4.1$ ), 115.5 (т,  $J = 245.9$ ), 116.0 (т,  $J = 246.4$ ), 123.0 (т,  $J = 3.3$ ), 123.8 (дд,  $J = 5.1, 2.8$ ), 130.1, 130.7, 160.1 (д,  $J = 5.1$ ), 172.0 (д,  $J = 6.0$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -115.2 (ддд, 1F,  $J = 283.7, 55.6, 15.5$ ), -120.4 (ддд, 1F,  $J = 286.5, 55.6, 16.2$ ), -123.2 (ддд, 1F,  $J = 286.5, 55.6, 13.2$ ), -124.2 (ддд, 1F,  $J = 283.7, 55.6, 16.0$ ).



HRMS (ESI): Вычислено для  $C_{14}H_{17}F_2NO_5Na$  ( $M+Na$ ) 340.0967, найдено: 340.0958.

### Метил 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)-2-нитробутират (50I)



Выход 214 мг (74%). Жёлтое масло.  $R_f = 0.20$  (Гексан/EtOAc, 6:1). Смесь изомеров 1 : 1.

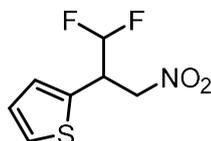
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 3.59 (с), 3.79 (с), 3.80 (с), 3.90 (с) (6H), 4.06–4.27 (м, 1H), 5.59 (д, 1H,  $J = 8.9$ ) и 5.63 (д, 1H,  $J = 10.2$ ) (1H), 6.18 (тд,  $J = 56.0, 1.3$ ) и 6.19 (тд,  $J = 55.8, 1.7$ ) (1H), 6.87 (д, 2H,  $J = 1.5$ ) и 6.90 (д, 2H,  $J = 1.5$ ) (2H), 7.21 (д,  $J = 8.7$ ) и 7.23 (д,  $J = 8.7$ ) (2H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 49.3 (т,  $J = 18.5$ ), 49.8 (т,  $J = 18.1$ ), 53.7, 54.1, 55.3, 86.9 (т,  $J = 3.6$ ), 87.4 (т,  $J = 3.5$ ), 111.6, 111.7, 114.59, 114.61, 114.9, 114.96, 115.04, 118.1, 118.2, 121.7 (т,  $J = 3.1$ ), 122.1 (т,  $J = 2.9$ ), 130.5, 130.8, 160.3, 162.8, 163.4.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -120.6 (ддд, 1F,  $J = 287.5, 56.0, 17.2$ ), -121.1 (ддд, 1F,  $J = 287.5, 55.8, 16.9$ ), -121.5 (ддд, 1F,  $J = 288.2, 56.0, 11.2$ ), -123.4 (ддд, 1F,  $J = 287.6, 55.8, 11.8$ ).

HRMS (ESI): Вычислено для  $C_{12}H_{13}F_2NO_5Na$  ( $M+Na$ ) 312.0654, найдено: 312.0642.

### 2-(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)тиофен (50m)



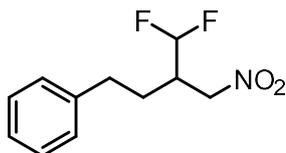
Выход 149 мг (72%). Светло-жёлтое масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 4.36 (дддд, 1H,  $J = 19.4, 11.1, 8.5, 5.7, 2.8$ ), 4.74 (дд, 1H,  $J = 13.7, 8.5$ ), 4.94 (дд, 1H,  $J = 13.7, 5.7$ ), 6.07 (тд, 1H,  $J = 55.4, 2.8$ ), 7.12–6.98 (м, 2H), 7.34 (дд, 1H,  $J = 4.9, 1.0$ ).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 43.4 (дд,  $J = 22.6, 21.3$ ), 74.3 (дд,  $J = 4.5, 3.2$ ), 115.0 (т,  $J = 247.0$ ), 126.7, 127.5, 128.0, 133.1 (д,  $J = 6.8$ ).

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -118.6 (ддд, 1F,  $J = 281.3, 55.4, 11.1$ ), -124.2 (ддд, 1F,  $J = 281.3, 55.4, 19.4$ )

Вычислено для  $C_7H_7F_2NO_2S$  (207.20): С 40.58, Н 3.41, N 6.76. Найдено: С 40.61, Н 3.47, N 6.69.

**Дифтор-3-(нитрометил)бутил]бензол (50n)**

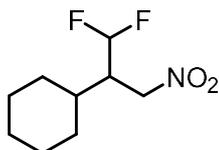
Выход 186 мг (81%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (Гексан/EtOAc, 12:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.71–1.85 (м, 1H), 1.94–2.07 (м, 1H), 2.69–2.84 (м, 2H), 4.44 (дд, 1H,  $J = 13.7, 6.0$ ), 4.62 (дд, 1H,  $J = 13.7, 6.3$ ), 5.96 (тд, 1H,  $J = 55.7, 3.4$ ), 7.17–7.37 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 27.6 (дд,  $J = 4.6, 3.5$ ), 32.6, 40.9 (т,  $J = 19.8$ ), 73.2 (т,  $J = 5.3$ ), 116.0 (т,  $J = 243.7$ ), 126.6, 128.3, 128.8, 140.0

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –125.8 (ддд, 1F,  $J = 285.0, 55.7, 17.1$ ), –123.3 (ддд, 1F,  $J = 285.0, 55.7, 12.6$ )

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$  (229.22): С 57.64, Н 5.72, N 6.11. Найдено: С 57.54, Н 5.64, N 6.07.

**(1,1-Дифтор-3-нитропропан-2-ил)циклогексан (50o)**

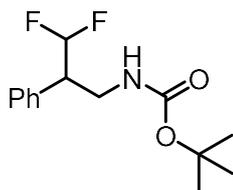
Выход 167 мг (81%). Бесцветное масло.  $R_f = 0.49$  (Гексан/EtOAc, 8:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.99–1.33 (м, 5H), 1.55–1.84 (м, 6H), 2.61–2.79 (м, 1H), 4.44 (дд, 1H,  $J = 13.9, 5.9$ ), 4.61 (дд, 1H,  $J = 13.9, 6.4$ ), 5.99 (тд, 1H,  $J = 55.4, 3.0$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 26.0, 26.2, 30.0, 30.1, 36.5 (дд,  $J = 5.2, 1.7$ ), 46.5 (т,  $J = 18.4$ ), 71.5 (т,  $J = 5.3$ ), 116.1 (т,  $J = 243.5$ ).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –124.8 (ддд, 1F,  $J = 286.2, 55.4, 22.6$ ), –119.8 (ддд, 1F,  $J = 286.2, 55.4, 11.4$ ).

Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$  (207.22): С 52.17, Н 7.30, N 6.76. Найдено: С 51.94, Н 7.52, N 6.62.

**трет-Бутил (3,3-дифтор-2-фенилпропил)карбамат**

Палладий на угле (20 мг, 10% палладиевого содержимого) и AcOH (31 мкл, 0.54 ммоль) прибавили к раствору **50a** (73 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (2 мл). Колбу заполнили

водородом и подсоединили к резиновому шару с водородом (при атмосферном давлении), после чего смесь интенсивно перемешивали в течение 24 ч. Далее взвесь отфильтровали через слой целитов и концентрировали в вакууме. Остаток растворили в EtOAc (5 мл), промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×5 мл), а водную фазу EtOAc (3×5 мл). К объединённой органической фазе без предварительной очистки прибавили WO<sub>3</sub>O (87 мг, 0.4 ммоль) и полученную реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединённую органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход 68 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 61–62. R<sub>f</sub> = 0.25 (Гексан/EtOAc, 8:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.42 (с, 9H), 3.23–3.38 (м, 1H), 3.38–3.53 (м, 1H), 3.69–3.82 (м, 1H), 4.58 (br s, 1H), 5.96 (тд, 1H, *J* = 55.9, 3.4), 7.23–7.31 (м, 2H), 7.31–7.41 (м, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 28.4, 40.0 (т, *J* = 4.7), 49.8 (т, *J* = 19.3), 79.7, 117.1 (т, *J* = 244.4), 128.1, 129.0, 134.8 (т, *J* = 4.9), 155.8.

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -119.3 (ддд, 1F, *J* = 282.4, 55.9, 15.1), -123.6 (ддд, 1F, *J* = 282.4, 55.9, 15.7).

HRMS (ESI): Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na (M+Na) 294.1276, найдено: 294.1267.

## ВЫВОДЫ

1. Изучены реакции различных фторкремниевых реагентов с арилиденновыми производными кислоты Мельдрума, 2-нитроциннаматами и ацилированными аддуктами реакции Бейлиса-Хилмана при активации основаниями Льюиса. Созданы удобные препаративные методы синтеза  $\beta$ -CF<sub>3</sub>-замещённых сложных эфиров,  $\gamma$ -CF<sub>3</sub>-замещённых спиртов,  $\alpha$ -пентафорбензилзамещённых нитрилов, сложных эфиров и кетонов,  $\beta$ -перфторалкилзамещённых аминокислот.

2. Изучено взаимодействие цинковых реагентов RCF<sub>2</sub>ZnY с аллил- и пропаргилгалогенидами в присутствии солей меди. Разработан новый метод, позволяющий в одну лабораторную стадию производить сборку структур с гемдифторметиленовым звеном из трёх независимых компонент: цинкорганического галогенида, аллильного электрофила и источника дифторкарбена.

3. Предложен новый цинкорганический реагент Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr и установлена его кристаллическая структура. На основании сочетания Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>ZnBr с аллильными электрофилами создан удобный подход к созданию силанов, содержащих  $\alpha$ -гемдифторметиленовое звено.

4. Изучены реакции источников дифторметиленфосфорана с арилиденновыми и алкилиденновыми производными кислоты Мельдрума, арииденмалонатами и нитроалкенами. Показано, что дифторзамещённый илид фосфора может выступать в роли синтетического эквивалента дифторметильного карбаниона. Созданы препаративные методы синтеза  $\beta$ -CHF<sub>2</sub>-замещённых сложных эфиров и малонатов,  $\gamma$ -CHF<sub>2</sub>-замещённых спиртов,  $\beta$ -CHF<sub>2</sub>-замещённых нитросоединений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Ac	Ацетил
acac	Ацетилацетонат
Alk	Алкил
Ar	Арил
Bn	Бензил
Bz	Бензоил
Cp	Циклопентадиенил
dppe	1,2-Бис(дифенилфосфино)этан
dppr	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
dppb	1,4-Бис(дифенилфосфино)бутан
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMPU	N,N'-Диметилпропиленмочевина
LDA	Диизопропиламид лития
Py	Пиридин
TMS	Триметилсилил
Tf	Трифторметансульфонил
Ts	Толуилсульфонил
ГМДС	Гексаметилдисилазид
ДАБЦО	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
ДМЭДА	1,2-диметилэтилендиамин
ГМФТА	Гексаметилфосфортриамид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТМГ	Тетраметилгуанидин
ТЭБАХ	Триэтилбензаламмоний хлористый

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Kenji Uneyama. *Organofluorine Chemistry*. // Wiley-Blackwell, – 2006. 1 – 100 p.
2. Theodoridis G. Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments // *Advances in Fluorine Science*. – 2006. – Vol.2, № C. 121-175 p.
3. Begue J.-P., BonnetDelpon D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. // Wiley-VCH: Weinheim, – 2008.
4. Ojima Ed. I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*. // Wiley-Blackwell, – 2009.
5. Okazoe T. Overview on the history of organofluorine chemistry from the viewpoint of material industry // *Proc. Japan Acad. Ser. B*. – 2009. – Vol.85, № 8. – P.276–289.
6. Purser S., Moore R.P., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry // *Prog. Med. Chem*. – 2015. – Vol.54, № 2. – P.65–133.
7. Liang T., Neumann C.N., Ritter T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups // *Angew. Chemie - Int. Ed*. – 2013. – Vol.52, № 32. – P.8214–8264.
8. Sandford G. Elemental fluorine in organic chemistry // *J. Fluor. Chem*. – 2007. – Vol.128, № 2. – P.90–104.
9. Zhang Z., Puente Á., Wang F., Rahm M., Mei Y., Mayr H., Prakash G.K.S. The Nucleophilicity of Persistent  $\alpha$ -Monofluoromethide Anions // *Angew. Chemie - Int. Ed*. – 2016. – Vol.55, № 41. – P.12845–12849.
10. Burton D.J., Yang Z.Y. Fluorinated organometallics: Perfluoroalkyl and functionalized perfluoroalkyl organometallic reagents in organic synthesis // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol.48, № 2. – P.189–275.
11. Burton D.J., Lu L. Fluorinated Organometallic Compounds // *Top. Curr. Chem*. – 1997. – Vol.193. – P.46.
12. Pattison F.L.M., Buchanan L. The synthesis of  $\alpha$ -monofluoroalcanoic acids // *Can. J. Chem*. – 1965. – Vol.43, № 1. – P.1700–1713.
13. Leeper F.J., Rock M. The synthesis of a fluorinated analogue of 5-aminolaevulinic acid, a potential inhibitor of porphyrin biosynthesis // *J. Fluor. Chem*. – 1991. – Vol.51, № 3. – P.381–396.
14. Zhu F., Xu P.W., Zhou F., Wang C.H., Zhou J. Recycle waste salt as reagent: A one-pot substitution/Krapcho reaction sequence to  $\alpha$ -fluorinated esters and sulfones // *Org. Lett*. – 2015. – Vol.17. – P.972–975.
15. Ihara M., Taniguchi N., Kai T., Satoh K., Fukumoto K. Enantioselective construction of quaternary stereogenic centres possessing a fluorine atom // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. – 1992. – P.221–227.

16. Hong S., Kim M., Jung M., Ha M.W., Lee M., Park Y., Kim M., Kim T.-S., Lee J., Park H. Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -alkylmalonates via phase-transfer catalytic  $\alpha$ -alkylation // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol.12. – P.1510–1517.
17. Hutchinson J., Sandford G., Vaughan J.F.S. Alkylation and decarboxylation of ethyl 2-fluoro-3-oxobutanoate as a route to functionalised  $\alpha$ -fluoro-ketones // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol.54. – P.2867–2876.
18. Ding C., Maruoka K. Enantioselective alkylation of  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -keto esters by asymmetric phase-transfer catalysis // *Synlett.* – 2009. № 4. – P.664–666.
19. Villieras J., Payan D., Anguelova Y., Normant J.-F. Enolates sodiques a halogenes. Cas des esters et des amides // *J. Organomet. Chem.* – 1972. – Vol.42. – P.5–8.
20. Fuchigami T., Hayashi T., Akinori K. Electrolytic partial fluorination of organic compounds. 3. Regioselective anodic monofluorination of organoselenium compounds and their synthetic application // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol.33, № 22. – P.3161–3164.
21. Myers A.G., McKinstry L., Gleason J.L. Synthesis of tertiary alkyl fluoride centers by asymmetric C-C(F) bond formation // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol.38, № 40. – P.7037–7040.
22. Myers A.G., Mckinstry L., Barbay J.K., Gleason J.L. Practical methodology for the asymmetric synthesis of organofluorine compounds // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol.39. – P.1335–1338.
23. Calata C., Catel J.M., Pfund E., Lequeux T. Scope and limitations of the Julia-Kocienski reaction with fluorinated sulfonylestere // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol.65, № 20. – P.3967–3973.
24. Larnaud F., Pfund E., Linclau B., Lequeux T. Decarboxylation of fluorosulfones for the preparation fluoroalkylidene precursors // *J. Fluor. Chem. Elsevier B.V.,* – 2012. – Vol.134. – P.128–135.
25. Thenappan A., Burton D.J. A facile preparation of ethyl  $\alpha$ -fluoroalkanoates // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol.30, № 28. – P.3641–3644.
26. Thenappan A., Burton D.J. (Fluorocarbethoxymethylene)tri-*n*-butylphosphorane: a facile entry to  $\alpha$ -fluoroalkanoates // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol.55, № 4. – P.2311–2317.
27. Beier P., Opekar S., Zibinsky M., Bychinskaya I., Prakash G.K.S. A new route to  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluoromethylenebisphosphonates // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol.9, № 11. – P.4035–4038.
28. Waschbüsch R., Carran J., Savignac P. A new route to  $\alpha$ -fluoroalkylphosphonates // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – P.1135–1139.
29. Patois C., Savignac P. A new route to  $\alpha$ -fluoromethyl- and  $\alpha$ -fluoroalkyl-phosphonates // *J.*

- Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1993. № 22. – P.1711–1712.
30. Koizumi T., Hagi T., Horie Y., Takeuchi Y. Diethyl 1-fluoro-1-phenylsulfonylmethanephosphonate, a versatile agent for the preparation of monofluorinated building blocks // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – Vol.35, № 9. – P.3959–3962.
  31. Opekar S., Pohl R., Beran P., Rulisek L., Beier P. Diethyl fluoronitromethylphosphonate: synthesis and application in nucleophilic fluoroalkyl additions // Chem. - A Eur. J. – 2014. – Vol.20, № 5. – P.1453–1458.
  32. Tsai H.J. Application of fluorocarboxy-substituted phosphonate: A facile entry to substituted 2-fluoro-3-oxoesters // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1997. – Vol.126, № June. – P.1–10.
  33. Tsai H., Hsieh C.-W. Tetrafluorine-containing ketones and acetoacetates: synthesis and mechanistic study // J. Chinese Chem. Soc. – 2007. – Vol.54. – P.749–757.
  34. My Thu Truong-Nguyen T., Togo H., Schlosser M. A fluoroisoprenylation sequence employing 2-fluoroalkenal derived azomethines as key intermediates: A stereocontrolled synthesis of 2-fluorogeraniol and 2-fluorofarnesol // Tetrahedron. – 1994. – Vol.50, № 26. – P.7827–7836.
  35. Yokoyama Y., Mochida K. Germyl anion species-promoted formation of cyanofluoromethylene compounds: first and efficient synthesis of fluorinated homoallylic and homoprop-2-ynylic cyanides // Chem. Commun. – 1998. – P.1093–1094.
  36. Yokoyama Y., Suzuki S., Furihata H., Takahi S., Nomura M., Kajitani M. The development of a novel synthetic method for cyanofluoroamides using a cobaltadithiolene complex // Synthesis (Stuttg). – 2004. – Vol.5. – P.701–705.
  37. Arroyo Y., Sanz-Tejedor M.A., Parra A., Alonso I., García Ruano J.L. Asymmetric nucleophilic monofluorobenzoylation of allyl and propargyl halides mediated by a remote sulfinyl group: Synthesis of homoallylic and homopropargylic fluorides // J. Org. Chem. – 2014. – Vol.79. – P.6970–6977.
  38. Pohmakotr M., Ieawsuwan W., Tuchinda P., Kongsaree P., Prabpai S., Reutrakul V.  $\alpha$ -arylsulfanyl- $\alpha$ -fluoro carbenoids: Their novel chemistry and synthetic applications // Org. Lett. – 2004. – Vol.6, № 24. – P.4547–4550.
  39. Prakash G.K.S., Yudin A.K. Perfluoroalkylation with organosilicon reagents // Chem. Rev. – 1997. – Vol.97, № 3. – P.757–786.
  40. Obayashi M., Ito E., Matsui K., Kondo K. (Diethylphosphinyl)difluoromethylithium. Preparation and synthetic application // Tetrahedron Lett. – 1982. – Vol.23, № 22. – P.2323–2326.



41. Prakash G.K.S., Ni C., Wang F., Hu J., Olah G.A. From difluoromethyl 2-pyridyl sulfone to difluorinated sulfonates: A protocol for nucleophilic difluoro(sulfonato)methylation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2011. – Vol.50, № 11. – P.2559–2563.
42. Zhu L., Li Y., Zhao Y., Hu J. Nucleophilic (phenylsulfonyl)difluoromethylation of alkyl halides using PhSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>: Preparation of gem-difluoroalkenes and trifluoromethyl compounds // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol.51, № 47. – P.6150–6152.
43. Portella C., Brigaud T., Lefebvre O., Plantier-Royon R. Convergent synthesis of fluoro and gem-difluoro compounds using (trifluoromethyl)trimethylsilane // *J. Fluor. Chem.* – 2000. – Vol.101, № 2. – P.193–198.
44. Metcalf B.W., Jarvi E.T., Burkhart J.P. The synthesis of  $\alpha,\alpha$ -difluoroaldehydes and ketones via Claisen rearrangements // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – Vol.26, № 24. – P.2861–2864.
45. Audouard C., Garayt M.R., Kérourédan E., Percy J.M., Yang H. A direct and rapid route to  $\alpha,\alpha$ -difluoroacylsilanes from trifluoroethanol // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol.126, № 4. – P.611–623.
46. Haas A., Koehler J. Darstellung von polyfluororganotrichlorsilanen // *J. Fluor. Chem.* – 1981. – Vol.17, № 6. – P.531–537.
47. Burton D.J., Takei R., Shin-Ya S. Preparation, stability, reactivity and synthetic utility of a cadmium stabilized complex of difluoromethylene phosphonic acid ester // *J. Fluor. Chem.* – 1981. – Vol.18, № 2. – P.197–202.
48. Chambers R.D., Jaouhari R., O'Hagan D. Fluorine in enzyme Chemistry: Part 1. Synthesis of difluoromethylenephosphonate derivatives as phosphate mimics // *J. Fluor. Chem.* – 1989. – Vol.44, № 2. – P.275–284.
49. Chambers R.D., Jaouhari R., O'Hagan D. Synthesis of a difluoromethylenephosphonate analogue of glycerol-3-phosphate. A substrate for NADH linked glycerol-3-phosphate dehydrogenase // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1988. – P.1169–1170.
50. Burton D.J., Wiemers D.M. A remarkably simple preparation of (trifluoromethyl)cadmium and -zinc reagents directly from difluorodihalomethanes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol.107. – P.5014–5015.
51. Hartgraves G.A., Burton D.J. The preparation and allylation of difluoromethylcadmium // *J. Fluor. Chem.* – 1988. – Vol.39, № 3. – P.425–430.
52. Burton D.J., Tarumi Y., Heinze P. The Preparation and Allylation of Perfluoroallyl Cadmium and Copper Reagents // *J. Fluorine Chemistry*. – 1990. – Vol.50. – P.257–263.
53. Burton D.J., Yang Z.-Y., Platonov V. The preparation, stability and reactivity of perfluorobenzyl-cadmium and -copper reagents // *J. Fluorine Chem.* – 1994. – Vol.66. – P.23–24.

54. Dubot G., Mansuy D., Lecolier S., Normant J.F. Preliminary communication Action du perfluoroisopropylargent sur les halogénures d'alcoyle et l'anhydride carbonique // *J. Organomet. Chem.* – 1972. – Vol.42. – P.105–106.
55. Kobayashi Y., Yamamoto K., Kumadaki I. Trifluoromethylation of aliphatic halides with trifluoromethyl copper // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – Vol.20, № 42. – P.4071–4072.
56. Paratian J., Labbé E., Sibille S., Périchon J. Electrosynthesis of (trifluoromethyl) copper complexes from bromotrifluoromethane: reactivities with various organic halides // *J. Organomet. Chem.* – 1995. – Vol.489. – P.137–143.
57. Taguchi T., Kitagawa O., Morikawa T., Nishiwaki T., Uehara H., Endo H., Kobayashi Y. Synthesis of 2,2-difluoroesters by iododifluoroacetate-copper with organic halides // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – Vol.27, № 50. – P.6103–6106.
58. Burton D.J., Hartgraves G.A., Hsu J. A facile, general route to perfluoroalkyl allenes // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol.31, № 26. – P.3699–3702.
59. Coe P.L., Milner N.E. Reactions of perfluoroalkylcopper (I) compounds with acetylenes and halogenoacetylenes // *J. Organomet. Chem.* – 1974. – Vol.70. – P.147–152.
60. Kawai H., Furukawa T., Nomura Y., Tokunaga E., Shibata N. Cu-mediated chemoselective trifluoromethylation of benzyl bromides using shelf-stable electrophilic trifluoromethylating reagents // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 14. – P.3596–3599.
61. Ji Y.L., Kong J.J., Lin J.H., Xiao J.C., Gu Y.C. Copper-mediated trifluoromethylation of propargyl acetates leading to trifluoromethyl-allenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol.12, № 18. – P.2903–2906.
62. Zhao S.N.T., Szabo K.J. Trifluoromethylation of propargylic halides and trifluoroacetates using (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cu(CF<sub>3</sub>) reagent // *Org. Lett.* – 2012. – Vol.14, № 15. – P.3966–3969.
63. Miyake Y., Ota S.-I., Shibata M., Nakajima K., Nishibayashi Y. Copper-catalyzed nucleophilic trifluoromethylation of propargylic halides // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol.49. – P.7809–7811.
64. Wiemers D.M., Burton D.J. Pregeneration, spectroscopic detection and chemical reactivity of (trifluoromethyl) copper, an elusive and complex species // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – Vol.108. – P.832–834.
65. Bouillon J.-P., Maliverney C., Merényi R., Viehe H.G. Trifluoromethylation of aliphatic halogen compounds // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1991. – Vol.10, № 9. – P.2147–2149.
66. Kawasaki T., Kitazume T. Reaction of Organometallic Reagents of Ethyl Bromodifluoroacetate with Allylic Halides // *J. Fluor. Chem.* – 1998. – Vol.88. – P.99–103.
67. Yokomatsu T., Ichimura A., Kato J., Shibuya S. Synthesis of allenic (α,α-

- difluoromethylene)phosphonates from propargylic tosylates and acetates // *Synlett.* – 2001. – Vol.8, № 2. – P.287–289.
68. Hikishima S., Hashimoto M., Magnowska L., Bzowska A., Yokomatsu T. Synthesis and biological evaluation of 9-deazaguanine derivatives connected by a linker to difluoromethylene phosphonic acid as multi-substrate analogue inhibitors of PNP // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol.17, № 15. – P.4173–4177.
69. Burton D.J., Sprague L.G. Allylations of [(diethoxyphosphinyl)difluoromethyl]zinc bromide as a convenient route to 1,1-difluoro-3-alkenephosphonates // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol.54, № 3. – P.613–617.
70. Liu X., Chen H., Laurini E., Wang Y., Dal Col V., Posocco P., Ziarelli F., Fermeglia M., Zhang C.C., Pricl S., Peng L. 2-Difluoromethylene-4-methylenepentanoic acid, a paradoxical probe able to mimic the signaling role of 2-oxoglutaric acid in cyanobacteria // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 11. – P.2924–2927.
71. Martin B.P., Vasilieva E., Dupureur C.M., Spilling C.D. Synthesis and comparison of the biological activity of monocyclic phosphonate, difluorophosphonate and phosphate analogs of the natural AChE inhibitor cyclophostin // *Bioorganic Med. Chem. Elsevier Ltd.* – 2015. – Vol.23, № 24. – P.7529–7534.
72. Uneyama K., Mizutani G., Maeda K., Kato T. Electroreductive defluorination of trifluoromethyl ketones and trifluoroacetic acid derivatives // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol.64, № 18. – P.6717–6723.
73. Hammond G.B. Nucleophilic and electrophilic substitutions of difluoropropargyl bromides // *J. Fluor. Chem.* – 2006. – Vol.127, № 4–5 SPEC. ISS. – P.476–488.
74. Mae M., Hong J.A., Hammond G.B., Uneyama K. Mg(0)-promoted debromometalation of gem-difluoropropargyl bromides // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol.46, № 11. – P.1787–1789.
75. Kim J., Shreeve M.J. The first Cu(I)-mediated nucleophilic trifluoromethylation reactions using (trifluoromethyl)trimethylsilane in ionic liquids // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol.2. – P.2728–2734.
76. Jiang X., Qing F.L. Cu-mediated trifluoromethylation of benzyl, allyl and propargyl methanesulfonates with TMSCF<sub>3</sub> // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – Vol.9. – P.2862–2865.
77. Miyake Y., Ota S.I., Nishibayashi Y. Copper-catalyzed nucleophilic trifluoromethylation of allylic halides: A simple approach to allylic trifluoromethylation // *Chem. - A Eur. J.* – 2012. – Vol.18, № 42. – P.13255–13258.
78. Yang Z., Wiemers D.M., Burton D.J. (Trifluoromethyl)copper: a useful CF<sub>2</sub> transfer reagent. A novel double insertion of difluoromethylene into (pentafluorophenyl)copper //

- J. Am. Chem. Soc. – 1992. – Vol.114. – P.4402–4403.
79. Yang Z., Burton D.J. A novel double insertion of the difluoromethylene unit from trifluoromethylcopper into the carbon–copper bond of perfluoroaryl- and perfluorovinylcopper reagents: preparation, mechanism and applications of new fluorinated copper reagents // J. Fluor. Chem. – 2000. – Vol.102, № 1–2. – P.89–103.
80. Su D.-B., Duan J.-X., Chen Q.-Y. Methyl chlorodifluoroacetate a convenient trifluoromethylating agent // Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol.32, № 52. – P.7689–7690.
81. Long Z.Y., Duan J.X., Lin Y. Bin, Guo C.Y., Chen Q.Y. Potassium 3-oxa-w-fluorosulfonylperfluoropentanoate (FO<sub>2</sub>SCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>K), a low-temperature trifluoromethylating agent for organic halides; its a-carbon-oxygen bond fragmentation // J. Fluor. Chem. – 1996. – Vol.78, № 2. – P.177–181.
82. Duan J.-X., Chen Q.-Y. Novel synthesis of 2,2,2-trifluoroethyl compounds from homoallylic alcohols: a copper (I) iodide-initiated trifluoromethyl–dehydroxylation process // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1994. № 6. – P.725–730.
83. Tan L., Chen C., Larsen R.D., Verhoeven T.R., Reider P.J. An efficient asymmetric synthesis of a potent COX-2 inhibitor L-784,512 // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol.39, № 1998. – P.3961–3964.
84. Ambler B.R., Peddi S., Altman R.A. Copper-catalyzed decarboxylative trifluoromethylation of propargyl bromodifluoroacetates // Synth. – 2014. – Vol.46. – P.1938–1946.
85. Tomashenko O.A., Escudero-Adán E.C., Martínez Belmonte M., Grushin V. V. Simple, stable, and easily accessible well-defined CuCF<sub>3</sub> aromatic trifluoromethylating agents // Angew. Chemie - Int. Ed. – 2011. – Vol.50, № 33. – P.7655–7659.
86. Larsson J.M., Pathipati S.R., Szabó K.J. Regio- and stereoselective allylic trifluoromethylation and fluorination using CuCF<sub>3</sub> and CuF reagents // J. Org. Chem. – 2013. – Vol.78, № 14. – P.7330–7336.
87. Kitazume T., Ishikawa N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions between allyl, vinyl or aryl halide and perfluoroalkyl iodide with zinc and ultrasonic irradiation // Chem. Lett. – 1982. – Vol.11, № 1. – P.137–140.
88. Jiang B., Huang Z.G., Cheng K.J. Preparation of N-phenyl-(S)-prolinol-derived P,N-ligands and their application in Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation // Tetrahedron Asymmetry. – 2006. – Vol.17, № 6. – P.942–951.
89. Shibatomi K., Muto T., Sumikawa Y., Narayama A., Iwasa S. Development of a new chiral spiro oxazolinylypyridine ligand (spymox) for asymmetric catalysis // Synlett. – 2009. – Vol.2. – P.241–244.

90. Gao N., Zhao X., Cai C., Cai J. Biomolecular chemistry enantioselective synthesis of mono fluorinated allylic compounds : Pd-catalyzed asymmetric allylations of dimethyl 2-fluoromalonate using // *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, – 2015. – Vol.13. – P.9551–9558.
91. Huang Y., Zhang Q.-S., Fang P., Chen T.-G., Zhu J., Hou X.-L. Pd-catalyzed highly regio-, diastereo-, and enantioselective allylic alkylation of  $\alpha$ -fluorophosphonates // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol.50, № 51. – P.6751.
92. Fukuzumi T., Shibata N., Sugiura M., Yasui H., Nakamura S., Toru T. Fluorobis(phenylsulfonyl)methane: A fluoromethide equivalent and palladium-catalyzed enantioselective allylic monofluoromethylation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2006. – Vol.45, № 30. – P.4973–4977.
93. Ogasawara M., Murakami H., Furukawa T., Takahashi T., Shibata N. Synthesis of fluorinated allenes via palladium-catalyzed monofluoromethylation using FBSM. // *Chem. Commun.* – 2009. – P.7366–7368.
94. Liu W.-B., Zheng S.-C., He H., Zhao X.-M., Dai L.-X., You S.-L. Iridium-catalyzed regio- and enantioselective allylic alkylation of fluorobis(phenylsulfonyl)methane. // *Chem. Commun. (Camb).* – 2009. № 43. – P.6604–6606.
95. Zhang H., Chen J., Zhao X. Enantioselective synthesis of fluorinated branched allylic compounds via Ir-catalyzed allylations of functionalized fluorinated methylene derivatives // *Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry*, – 2016. – Vol.14. – P.7183–7186.
96. Buchana R.L., Dean F.H., Pattison F.L.M. g-Fluoroglutamic acid // *Can. J. Chem.* – 1962. – Vol.40, № 111. – P.1571–1575.
97. Bergmann E.D., Cohen S., Shani A. Experiments in the fluoroglutaric acid series // *Isr. J. Chem.* – 1963. – Vol.1. – P.79–85.
98. Kitazume T., Nakayama Y. Synthetic approach to versatile chiral molecules containing a fluorine atom // *J. Org. Chem.* – 1986. – Vol.51, № 14. – P.2795–2799.
99. Nichols P.J., DeMattei J.A., Barnett B.R., LeFur N.A., Chuang T.H., Piscopio A.D., Koch K. Preparation of pyrrolidine-based PDE4 inhibitors via enantioselective conjugate addition of  $\alpha$ -substituted malonates to aromatic nitroalkenes // *Org. Lett.* – 2006. – Vol.8, № 7. – P.1495–1498.
100. Li H., Zhang S., Yu C., Song X., Wang W. Organocatalytic asymmetric synthesis of chiral fluorinated quaternary carbon containing  $\beta$ -ketoesters // *Chem. Commun.* – 2009. – P.2136–2138.
101. Cosimi E., Saadi J., Wennemers H. Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Fluoro- $\alpha$ -nitro Thioesters under Organocatalytic Conditions // *Org. Lett.* – 2016. – Vol.18, № 23. –

- P.6014–6017.
102. Han X., Luo J., Liu C., Lu Y. Asymmetric generation of fluorine-containing quaternary carbons adjacent to tertiary stereocenters: uses of fluorinated methines as nucleophiles // *Chem. Commun.* – 2009. № 15. – P.2044.
  103. Jiang Z., Pan Y., Zhao Y., Ma T., Lee R., Yang Y., Huang K.W., Wong M.W., Tan C.H. Synthesis of a chiral quaternary carbon center bearing a fluorine atom: Enantio- and diastereoselective guanidine-catalyzed addition of fluorocarbon nucleophiles // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2009. – Vol.48, № 20. – P.3627–3631.
  104. Jing Z., Liu A.J., Chin A.K.F., Chen B.W., Tan C., A Z.J. Chiral bicyclic guanidine-catalysed conjugate addition of  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ketoesters to cyclic enones // *Aust. J. Chem.* – 2014. – Vol.67. – P.1119–1123.
  105. Remenko L.T., Oreshko G.V., Berezin L.N. Fluorination of polynitro compounds with elemental fluorine // *Izv. Akad. Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya.* – 1968. – Vol.10. – P.2307–2311.
  106. Takeuchi Y., Nagata K., Koizumi T. Chemistry of novel compounds with multifunctional carbon structure. 5. Molecular design of versatile building blocks for aliphatic monofluoro molecules by manipulation of multifunctional carbon structures. // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol.54, № 23. – P.5453–5459.
  107. Huan F., Hu H., Huang Y., Chen Q., Guo Y. Michael addition reaction of fluorinated nitro compounds // *Chinese J. Chem.* – 2012. – Vol.30, № 4. – P.798–802.
  108. Wang Q., Chen Q.Y., Yang X., Guo Y. [RuH<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]-catalyzed michael addition reaction of  $\alpha$ -fluoronitroalkanes // *Synth.* – 2012. – Vol.44, № 24. – P.3815–3821.
  109. Kwiatkowski J., Lu Y. Asymmetric Michael addition of  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -nitroalkanes to nitroolefins: facile preparation of fluorinated amines and tetrahydropyrimidines. // *Chem. Commun. (Camb).* – 2014. – Vol.50, № 66. – P.9313–9316.
  110. Prakash G.K., Wang F., Stewart T., Mathew T., Olah G.A.  $\alpha$ -Fluoro- $\alpha$ -nitro(phenylsulfonyl)methane as a fluoromethyl pronucleophile: efficient stereoselective Michael addition to chalcones // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol.106, № 11. – P.4090–4094.
  111. Benayoud F., Daniel J., Digits C.A., Moniz G.A., Sanders T.C., Hammond G.B. Efficient Syntheses of ( $\alpha$ -Fluoropropargyl)phosphonate Esters // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol.61. – P.5159–5164.
  112. Opekar S., Beier P. 1,4-Addition of tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds // *J. Fluor. Chem.* – 2011. – Vol.132. – P.363–366.
  113. Ni C., Zhang L., Hu J. Nucleophilic fluoroalkylation of  $\alpha,\beta$ -enones, arynes, and activated

- alkynes with fluorinated sulfones: Probing the hard/soft nature of fluorinated carbanions // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol.73, № 15. – P.5699–5713.
114. Opekar S., Pohl R., Eigner V., Beier P. Conjugate addition of diethyl 1-fluoro-1-phenylsulfonylmethanephosphonate to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol.78. – P.4573–4579.
115. Fokin A. V., Voronkov A.N. Difluoronitromethane in the Michael reaction // *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* – 1979. – Vol.28, № 8. – P.1775.
116. Fokin A. V., Voronkov A.N., Davydova S.M., Komarov V.A. Reactivity of difluoronitromethyl-containing ketones // *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* – 1979. – Vol.28, № 11. – P.2414–2416.
117. Blackburn G.M., Brown D., Martin S.J., Parratt M.J. Studies on selected transformations of some fluoromethanephosphonate esters // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1987. № 5. – P.181–186.
118. Howson W., Hills J.M. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-2-(4-chlorophenyl)-1,1-difluoropropyl phosphonic acid // *Bioorg. Med. Let.* – 1991. – Vol.1, № 10. – P.501–502.
119. Murano T., Yuasa Y., Muroyama S., Yokomatsu T., Shibuya S. N-glycosylation of 2,3-dideoxyfuranose derivatives having a (diethoxyphosphorothioyl)difluoromethyl group at the 3a-position // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol.59, № 46. – P.9059–9073.
120. Murano T., Yuasa Y., Kobayakawa H., Yokomatsu T., Shibuya S. Synthesis of acyclic nucleotide analogues possessing a difluoromethylene phosphonyl group at the side chain // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol.59, № 51. – P.10223–10230.
121. Muroyama S., Yokomatsu T., Shibuya S. N-glycosylation of 2,3-dideoxyfuranose derivatives having difluoro-methylene-phosphonate and -phosphonothioate functionality at the 3a-position // *Synlett.* – 2002. – Vol.10. – P.1657–1660.
122. Cherkupally P., Beier P. Nucleophilic additions of [(diethoxyphosphoryl)difluoromethyl]lithium to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds // *J. Fluor. Chem. Elsevier B.V.*, – 2012. – Vol.137. – P.34–43.
123. Lequeux T.P., Percy J.M. Cerium-mediated conjugate additions of a difluorophosphonate carbanion to nitroalkenes // *Synlett.* – 1995. – P.361–362.
124. Blades K., Lapôtre D., Percy J.M. Conjugate addition reactions of a (diethoxyphosphinoyl)difluoromethyl anion equivalent to acyclic and cyclic vinyl sulfones // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol.38, № 33. – P.5895–5898.
125. Blades K., Percy J.M. A conjugate addition/sulfoxide elimination route to allylic difluorophosphonates // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol.39, № 49. – P.9085–9088.

126. Lefebvre O., Brigaud T., Portella C. Mixed organofluorine-organosilicon chemistry. 8. One-pot synthesis of 2,2-difluoro-1,5 diketones from acylsilanes, trifluoromethyltrimethylsilane and enones, and their annulation reaction // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol.54, № 22. – P.5939–5948.
127. Kawamoto A.M., Campbell M.M. Novel class of difluorovinylphosphonate analogues of PEP // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1997. – Vol.1. – P.1249–1253.
128. Kawamoto A.M., Campbell M.M. A new method for the synthesis of a phosphonic acid analogue of phosphoserine via a novel 1,1-difluorophosphonate intermediate // *J. Fluor. Chem.* – 1997. – Vol.81. – P.181–186.
129. Sato K., Tamura M., Omote M., Ando A., Kumadaki I. Michael-Type Reaction of Ethyl Bromodifluoroacetate with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds in the Presence of Copper Powder // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol.48, № 7. – P.1023–1025.
130. Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I. Reactions of ethyl bromodifluoroacetate in the presence of copper powder // *J. Fluor. Chem.* – 2004. – Vol.125, № 4. – P.509–515.
131. Surmont R., Verniest G., Thuring J.W., Macdonald G., Deroose F., De Kimpe N. Synthesis of 4-substituted 3,3-difluoropiperidines // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol.75, № 3. – P.929–932.
132. Moens M., Verniest G., De Schrijver M., Ten Holte P., Thuring J.W., Deroose F., De Kimpe N. Synthesis of 2-aryl-3-hydroxymethyl-5,5-difluoropiperidines // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol.68, № 45. – P.9284–9288.
133. Sato K., Nakazato S., Enko H., Tsujita H., Fujita K., Yamamoto T., Omote M., Ando A., Kumadaki I. 1,4-Addition reaction of ethyl bromodifluoroacetate to Michael acceptors in the presence of copper powder. Improvement of the reaction using TMEDA as an additive // *J. Fluor. Chem.* – 2003. – Vol.121, № 1. – P.105–107.
134. Kim B.C., Park A., An J.E., Lee W., Lee H.B., Shin H. Highly improved copper-mediated michael addition of ethyl bromodifluoroacetate in the presence of protic additive // *Synth.* – 2012. – Vol.44, № 20. – P.3165–3170.
135. Vaněk V., Pícha J., Fabre B., Buděšínský M., Lepšík M., Jiráček J. The development of a versatile trifunctional scaffold for biological applications // *European J. Org. Chem.* – 2015. – Vol.2015, № 17. – P.3689–3701.
136. Prakash G.K.S., Krishnamurti R., Olah G.A. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF<sub>3</sub>). A trifluoromethide equivalent // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol.111, № 1. – P.393–395.
137. Maruoka K., Shimada I., Akakura M., Yamamoto H. Conjugate addition of perfluoroalkyllithiums to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl substrates by complexation with



- aluminium tris(2,6-diphenylphenoxide) // *Synlett.* – 1994. – P.847–848.
138. Sevenard D. V., Sosnovskikh V.Y., Kolomeitsev A.A., Königsmann M.H., Rösenthaller G.V. Regioselective 1,4-trifluoromethylation of  $\alpha,\beta$ -enones using “protect-in-situ” methodology // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol.44, № 41. – P.7623–7627.
  139. Sosnovskikh V.Y., Usachev B.I., Sevenard D. V., Rösenthaller G.V. Regioselective nucleophilic 1,4-trifluoromethylation of 2-polyfluoroalkylchromones with (trifluoromethyl)trimethylsilane. Synthesis of fluorinated analogs of natural 2,2-dimethylchroman-4-ones and 2,2-dimethylchromenes // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol.68, № 20. – P.7747–7754.
  140. Sosnovskikh V.Y., Usachev B.I., Sevenard D. V., Rösenthaller G.V. Nucleophilic trifluoromethylation of RF-containing 4-quinolones, 8-aza- and 1-thiochromones with (trifluoromethyl)trimethylsilane // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol.126, № 5. – P.779–784.
  141. Sosnovskikh V.Y., Usachev B.I., Permyakov M.N., Sevenard D. V., Rosenthaller G.-V. First example of regioselective nucleophilic 1, 6 addition of trimethyl ( trif luoromethyl ) silane to 4 H chromene derivatives // *Russ. Chem. Bull.* – 2006. – Vol.55, № 9. – P.1687–1689.
  142. Dilman A.D., Levin V. V., Belyakov P.A., Struchkova M.I., Tartakovsky V.A. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidenemalononitriles // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol.49, № 28. – P.4352–4354.
  143. Sakavuyi K., Petersen K.S. Nucleophilic trifluoromethylation of conjugate acceptors via phenyl trifluoromethyl sulfone // *Tetrahedron Lett.* Elsevier Ltd, – 2013. – Vol.54, № 45. – P.6129–6132.
  144. Klein J.E.M.N., Rommel S., Plietker B. Fe-Catalyzed nucleophilic activation of C – Si versus allylic C – O bonds: catalytic trifluoromethylation of carbonyl groups versus tandem trifluormethylation – allylation of olefins // *Organometallics.* – 2014. – Vol.33. – P.5802–5810.
  145. Kawai H., Tachi K., Tokunaga E., Shiro M., Shibata N. Trifluoromethylation of aromatic isoxazoles: Regio- and diastereoselective route to 5-trifluoromethyl-2-isoxazolines // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2011. – Vol.50, № 34. – P.7803–7806.
  146. Okusu S., Sugita Y., Tokunaga E., Shibata N. Regioselective 1,4-trifluoromethylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones via a S-(trifluoromethyl)diphenylsulfonium salts/copper system // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – Vol.9. – P.2189–2193.
  147. Brahms D.L.S., Dailey W.P. Fluorinated carbenes // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol.96, № 5. – P.1585–1632.
  148. Dilman A.D., Levin V. V. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds // *Eur. J.*

- Org. Chem. – 2011. – Vol.2011, № 5. – P.831–841.
149. Tomashenko O.A., Grushin V. V. Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – P.4475–4521.
  150. Lemek T., Mayr H. Electrophilicity parameters for benzylidenemalononitriles // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol.68, № 18. – P.6880–6886.
  151. Kaumanns O., Mayr H. Electrophilicity Parameters of Meldrum ' s Acids // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol.73, № 4. – P.2738–2745.
  152. Kaumanns O., Lucius R., Mayr H. Determination of the electrophilicity parameters of diethyl benzylidenemalonates in dimethyl sulfoxide: Reference electrophiles for characterizing strong nucleophiles // *Chem. - A Eur. J.* – 2008. – Vol.14, № 31. – P.9675–9682.
  153. Singh R.P., Shreeve J.M. Nucleophilic trifluoromethylation reactions of organic compounds with (trifluoromethyl)trimethylsilane // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol.56, № 39. – P.7613–7632.
  154. Kawano Y., Kaneko N., Mukaiyama T. Lewis base-catalyzed perfluoroalkylation of carbonyl compounds and imines with (perfluoroalkyl)trimethylsilane // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2006. – Vol.79, № 7. – P.1133–1145.
  155. Dilman A.D., Levin V. V., Karni M., Apeloig Y. Activation of pentafluorophenylsilanes by Weak Lewis bases in reaction with iminium cations // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol.71, № 19. – P.7214–7223.
  156. Furukawa T., Nishimine T., Tokunaga E., Hasegawa K., Shiro M., Shibata N. Organocatalyzed regio- and enantioselective allylic trifluoromethylation of Morita-Baylis-Hillman adducts using ruppert-prakash reagent // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 15. – P.3972–3975.
  157. Li Y., Liang F., Li Q., Xu Y.C., Wang Q.R., Jiang L. Room temperature asymmetric allylic trifluoromethylation of Morita-Baylis-Hillman carbonates // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 22. – P.6082–6085.
  158. Al-Maharik N., O'Hagan D. Organofluorine chemistry: Deoxyfluorination reagents for C-F bond synthesis // *Aldrichimica Acta.* – 2011. – Vol.44, № 3. – P.65–75.
  159. Zhou Q., Gui J., Pan C., Albone E., Cheng X., Suh E.M., Grasso L., Ishihara Y., Baran P.S. Bioconjugation by Native Chemical Tagging of C – H Bonds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – P.1–4.
  160. Levin V.V., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Dilman A.D. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents // *Org. Lett.* – 2013. – Vol.15, № 4.
  161. Levin V.V., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Dilman A.D. Reactions of organozinc

- reagents with potassium bromodifluoroacetate // *J. Fluor. Chem.* – 2015. – Vol.171.
162. Smirnov V.O., Struchkova M.I., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A., Dilman A.D. Synthesis of gem-Difluorinated Nitroso Compounds // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol.79, № 23. – P.11819–11823.
163. Beier P., Alexandrova A. V., Zibinsky M., Surya Prakash G.K. Nucleophilic difluoromethylation and difluoromethylenation of aldehydes and ketones using diethyl difluoromethylphosphonate // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol.64, № 49. – P.10977–10985.
164. Prakash G.K.S., Hu J., Mathew T., Olah G.A. Difluoromethyl Phenyl Sulfone as a Selective Difluoromethylene Dianion Equivalent: One-Pot Stereoselective Synthesis of anti-2,2-Difluoropropane-1,3-diols // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2003. – Vol.42, № 42. – P.5216–5219.
165. Yudin A.K., Prakash G.K.S., Deffieux D., Bradley M., Bau R., Olah G.A. Preparation of and fluoroalkylation with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane, difluorobis(trimethylsilyl)methane, and 1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol.119, № 7. – P.1572–1581.
166. Fuchikami T., Ojima I. Reaction of (bromodifluoromethyl)phenyldimethylsilane with organometallic reagents // *J. Organomet. Chem.* – 1981. – Vol.212, № 2. – P.145–153.
167. Melzig L., Diène C.R., Rohbogner C.J., Knochel P. Preparation of polyfunctional zinc organometallics using an Fe- or Co-catalyzed Cl/Zn-exchange // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 12. – P.3174–3177.
168. Vaupel A., Knochel P. Stereoselective Synthesis of Heterocyclic Zinc Reagents via a Nickel-Catalyzed Radical Cyclization // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol.61, № d. – P.5743–5753.
169. Gosmini C., Bégouin J.M., Moncomble A. Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions // *Chem. Commun.* – 2008. № 28. – P.3221–3233.
170. Harrison D.J., Gorelsky S.I., Lee G.M., Korobkov I., Baker R.T. Cobalt fluorocarbene complexes // *Organometallics.* – 2013. – Vol.32, № 1. – P.12–15.
171. Mogi R., Morisaki K., Hu J., Prakash G.K.S., Olah G.A. Synthesis of 1,1-difluoroethylsilanes and their application for the introduction of the 1,1-difluoroethyl group // *J. Fluor. Chem.* – 2007. – Vol.128, № 10. – P.1098–1103.
172. Kosobokov M.D., Levin V.V., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Dilman A.D. Geminal silicon/zinc reagent as an equivalent of difluoromethylene bis-carbanion // *Org. Lett.* – 2014. – Vol.16, № 5.
173. Zemtsov A.A., Kondratyev N.S., Levin V.V., Struchkova M.I., Dilman A.D. Reactions of gem-difluoro-substituted organozinc reagents with propargyl halides // *Russ. Chem. Bull.*

- 2016. – Vol.65, № 11.
174. Volodin A.D., Zemtsov A.A., Levin V.V., Struchkova M.I., Dilman A.D. Nucleophilic difluoro(trimethylsilyl)methylation of arylidene Meldrum's acids // *J. Fluor. Chem.* – 2015. – Vol.176.
175. Zhao Y., Huang W., Zheng J., Hu J. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H at Ambient or Low Temperature // *Org. Lett.* – 2011. – Vol.13, № 19. – P.5342–5345.
176. Hu J., Zhang W., Wang F. Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions // *Chem. Commun.* – 2009. № 48. – P.7465–7478.
177. Wang F., Li L., Ni C., Hu J. Deoxygenative gem-difluoroolefination of carbonyl compounds with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane and triphenylphosphine // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – Vol.10. – P.344–351.
178. Zheng J., Cai J., Lin J.H., Guo Y., Xiao J.C. Synthesis and decarboxylative Wittig reaction of difluoromethylene phosphobetaine // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol.49, № 68. – P.7513–7515.
179. Burton D.J., Yang Z.-Y., Qiu W. Fluorinated Ylides and Related Compounds. // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol.96, № 5. – P.1641–1716.
180. Bigi F., Carloni S., Ferrari L., Maggi R., Mazzacani A., Sartori G. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol.42, № 31. – P.5203–5205.
181. Fillion E., Fishlock D., Wilsily A., Goll J.M. Meldrum's acids as acylating agents in the catalytic intramolecular Friedel-Crafts reaction // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol.70, № 4. – P.1316–1327.
182. Wilsily A., Fillion E. Asymmetric synthesis of carboxylic acid derivatives having an all-carbon  $\alpha$ -quaternary center through Cu-catalyzed 1,4-addition of dialkylzinc reagents to 2-aryl acetate derivatives // *Org. Lett.* – 2008. – Vol.10, № 13. – P.2801–2804.
183. Walz A.J., Sundberg R.J. Synthesis of 8-Methoxy-1-methyl-1H-benzo[de][1,6]naphthyridin-9-ol (Isoaaptamine) and Analogues // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol.65, № 23. – P.8001–8010.
184. Rueping M., Albert M., Seebach D. On the structure of PHB (=Poly[(R)-3-hydroxybutanoic acid]) in phospholipid bilayers: Preparation of trifluoromethyl-labeled oligo[(R)-3-hydroxybutanoic acid] derivatives // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – Vol.87, № 10. – P.2473–2486.
185. Blanco-Ania D., Hermkens P.H.H., Sliedregt L.A.J.M., Scheeren H.W., Rutjes F.P.J.T. Synthesis of cucurbitine derivatives: facile straightforward approach to methyl 3-amino-4-

- aryl-1-methylpyrrolydine-3-carboxylates // *Tetrahedron*. Elsevier Ltd, – 2009. – Vol.65, № 27. – P.5393–5401.
186. Nakamura S., Sugimoto H., Ohwada T. Formation of 4H-1,2-benzoxazines by intramolecular cyclization of nitroalkanes. Scope of aromatic oxygen-functionalization reaction involving a nitro oxygen atom and mechanistic insights // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol.129, № 6. – P.1724–1732.
187. Chandrasekhar S., Narsihmulu C., Saritha B., Shameem Sultana S. Poly(ethyleneglycol) (PEG): A rapid and recyclable reaction medium for the DABCO-catalyzed Baylis-Hillman reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol.45, № 30. – P.5865–5867.
188. Das B., Chowdhury N., Damodar K., Banerjee J. A mild and efficient stereoselective synthesis of (Z)- and (E)-allyl sulfides and potent antifungal agent, (Z)-3-(4-methoxybenzylidene)thiochroman-4-one from Morita-Baylis-Hillman acetates. // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2007. – Vol.55, № 8. – P.1274–1276.
189. Nilov D., Räcker R., Reiser O. Synthesis of 1,4-Oxazepin-7-ones Using Baylis-Hillman Products as Key Intermediates // *Synthesis*. – 2002. – Vol.4, № 15. – P.2232–2242.
190. A. Foucaud, F. E. Guemmout. No Title // *Bull. French Chem. Soc.* – 1989. – Vol.3. – P.403–408.
191. Bode M.L., Kaye P.T. Indolizine Studies. Part 2.' Synthesis and NM R Spectroscopic Analysis of 2-Substituted Indolizines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1993. – P.1809–1813.
192. Walsh L.M., Winn C.L., Goodman J.M. Sulfide-BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> mediated Baylis-Hillman reactions // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol.43, № 46. – P.8219–8222.
193. Cho C.W., Kong J.R., Krische M.J. Phosphine-catalyzed regiospecific allylic amination and dynamic kinetic resolution of Morita-Baylis-Hillman acetates // *Org. Lett.* – 2004. – Vol.6, № 8. – P.1337–1339.
194. Kosobokov M.D., Dilman A.D., Levin V. V., Struchkova M.I. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and fluoroalkylation reactions // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol.77, № 13. – P.5850–5855.
195. Deng J., Hu X.-P., Huang J.-D., Yu S.-B., Wang D.-Y., Duan Z.-C., Zheng Z. Enantioselective Synthesis of 2-Amino Acids via Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation with BoPhoz-Type Ligands : Important Influence of an N - H Proton in the Ligand on the Enantioselectivity // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol.73, № 5. – P.2015–2017.
196. Snyder S.A., Treitler D.S. Et<sub>2</sub>SBr·SbCl<sub>5</sub>Br: An effective reagent for direct bromonium-induced polyene cyclizations // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2009. – Vol.48, № 42. –

- P.7899–7903.
197. Gampe C.M., Carreira E.M. Cyclohexyne cycloinsertion in the divergent synthesis of guanacastepenes // *Chem. - A Eur. J.* – 2012. – Vol.18, № 49. – P.15761–15771.
  198. Langlois J.B., Alexakis A. Copper-catalyzed asymmetric allylic alkylation of racemic cyclic substrates: Application of dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT) // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Vol.352, № 2–3. – P.447–457.
  199. Konarev D. V., Kuźmin A. V., Simonov S. V., Khasanov S.S., Yudanov E.I., Lyubovskaya R.N. Structure and properties of ionic fullerene complex  $\text{Co}^+(\text{dppe})_2 \cdot (\text{C}_{60}) \cdot (\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2)_2$ : Distortion of the ordered fullerene cage of  $\text{C}_{60}$ -radical anions // *Dalt. Trans.* – 2011. – Vol.40, № 17. – P.4453–4458.
  200. Zemtsov A.A., Kondratyev N.S., Levin V. V, Struchkova M.I., Dilman A.D. Copper-catalyzed allylation of alpha, alpha-difluoro-substituted organozinc reagents // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol.79, № 2. – P.818–822.
  201. Maligres P.E., Waters M., Lee J., Reamer R.A., Askin D., Ashwood M.S., Cameron M. Stereocontrolled Preparation of a Nonpeptidic ( - )-Spirobicyclic NK-1 Receptor Antagonist and a 2-phenyl-3-piperidone B . The stereochemistry in the spirobicyclic system bearing three chiral // *J. Org. Chem.* – 2002. Vol.67. – P.1093–1101.
  202. Zemtsov A.A., Levin V.V., Dilman A.D., Struchkova M.I., Belyakov P.A., Tartakovsky V.A. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidene Meldrum's acids // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol.50. – P.2998–3000.
  203. Levin V. V., Trifonov A.L., Zemtsov A.A., Struchkova M.I., Arkhipov D.E., Dilman A.D. Difluoromethylene phosphobetaine as an equivalent of difluoromethyl carbanion // *Org. Lett.* – 2014. – Vol.16, № 23. – P.6256–6259.
  204. Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Schmeyers J. Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol.59, № 21. – P.3753–3760.
  205. Bassas O., Huuskonen J., Rissanen K., Koskinen A.M.P. A simple organocatalytic enantioselective synthesis of pregabalin // *European J. Org. Chem.* – 2009. № 9. – P.1340–1351.
  206. Simpson A.J., Lam H.W. Enantioselective Nickel-Catalyzed Michael Additions of 2 - Acetylazaarenes to Nitroalkenes // *Org. Lett.* – 2013. – Vol.15, № 11. – P.2586–2589.