

Левин Виталий Владимирович

«Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

5 сентября 2019 года

Дата приема к защите

11 сентября 2019 года

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

17 сентября 2019 года

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

На правах рукописи



Левин

Виталий Владимирович

**НОВЫЕ МЕТОДЫ И РЕАГЕНТЫ
ДЛЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ФТОРАЛКИЛИРОВАНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Лаборатории функциональных органических соединений (№8)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской Академии Наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: **Дильман Александр Давидович**
Доктор химических наук, профессор РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Будникова Юлия Германовна**
Доктор химических наук, главный научный
сотрудник лаборатории электрохимического
синтеза Института органической и физической
химии им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФГБУН
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр РАН»

Малеев Виктор Иванович
Доктор химических наук, заведующий
лабораторией асимметрического катализа
ФГБУН «Институт элементоорганических
соединений РАН»

Новиков Михаил Сергеевич
Доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский Государственный Университет»

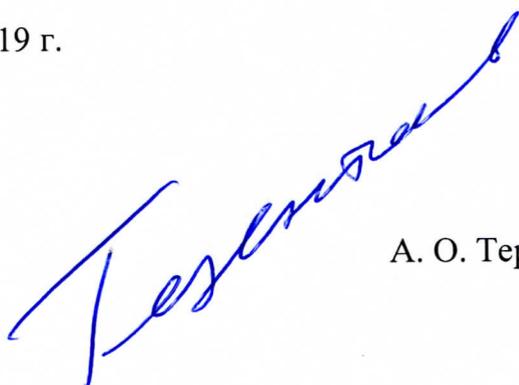
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
«Институт катализа им. Г.К. Борескова
Сибирского отделения РАН»

Защита состоится 18 декабря 2019 года в 11:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского
РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном
сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей
аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской
Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан ____ сентября 2019 г.

Учёный секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН,
доктор химических наук, чл.-корр. РАН



А. О. Терентьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Уникальное сочетание физико-химических и биохимических характеристик, присущее фторированным органическим соединениям, определяет ту важную роль, которую они стали играть в создании новых агрохимических и фармацевтических препаратов, а также материалов с полезными свойствами. Растущий спрос на фторированные соединения приводит к необходимости развития надёжных и селективных методов их получения. Введение фторалкильного фрагмента в молекулу субстрата является ключевым подходом к синтезу фторорганических соединений. Метод, лежащий в основе данного диссертационного исследования – нуклеофильное фторалкилирование, суть которого – создание связи C–C между электрофилом и эквивалентом фторированного карбаниона. Несмотря на то, что этот метод уже имеет важное синтетическое значение, он имеет ряд принципиальных недостатков, существенно сужающих рамки его применения. Во-первых, это нестабильность фторированных анионов, во-вторых, малое их разнообразие, и, в-третьих, ограниченность круга вступающих в этот процесс электрофилов. Поэтому поиск путей преодоления этих затруднений является актуальной задачей.

Существующие ныне методы нуклеофильного фторалкилирования затруднительно использовать для получения соединений с дифторметиленовым фрагментом ($-\text{CF}_2-$) по причине отсутствия универсальных схем синтеза соответствующих карбанионных реагентов $\text{R}-\text{CF}_2^-$, в которых структура заместителя R могла бы легко и широко варьироваться. Разработка таких схем и изучение взаимодействия получаемых реагентов с широким кругом электрофильных компонент открывает новый подход к созданию фторированных молекул разнообразной структуры и функциональности.

Цель работы. Существующие ограничения методов синтеза фторорганических соединений определяют цель настоящего диссертационного исследования – развитие новых методов нуклеофильного фторалкилирования.

Достижение этой цели состоит в решении следующих задач:

1. Разработка новых методов активации нуклеофильных реагентов и электрофильных субстратов для проведения реакции фторалкилирования.

2. Поиск новых разнообразных по структуре и удобных в получении нуклеофильных фторалкилирующих реагентов, имеющих широкий спектр реакционной способности и открывающих возможность синтеза продуктов с различными функциональными группами.
3. Синтез *гем*-дифторированных структур по реакциям последовательного образования двух С-С связей с участием дифторкарбена в качестве ключевого строительного блока,
4. Разработка эффективных процессов с участием реагентов, активированных посредством реакций фторалкилирования.

Научная новизна и практическая значимость работы. Предложен принципиально новый подход к получению соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент, основывающийся на сочетании трех компонентов – дифторкарбена, нуклеофила и электрофила. Предложена серия новых реагентов, которые использовались для проведения реакций нуклеофильного фторалкилирования. Разработаны методы создания углерод-углеродной связи с участием цинк-, кремний- и борорганических реагентов в реакциях с широким кругом электрофилов. Предложенные методы позволяют эффективно получать фторорганические соединения, которые сложно синтезировать другими способами.

Публикации и апробация работы. Изложенные в диссертации результаты входят в состав 38 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК (из них 4 обзора), и 30 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объём работы. Материал диссертации, включающий в себя 364 схемы, 89 таблиц и 15 рисунков, изложен на 500 страницах и состоит из введения, литературного обзора (посвящённого современным методам фторалкилирования), обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, который насчитывает 1074 ссылки.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал во всех стадиях научно-исследовательского процесса: от генерирования идей и постановки задачи до проведения экспериментальных работ и подготовки публикаций. Под руководством автора по материалам диссертации защищено 4 дипломных работы и одна кандидатская диссертация (Земцов А. А., 2018).

Работы выполнялись при поддержке грантов РФ (14-13-00034, 17-13-01041) и РФФИ (14-03-31265_мол_а, 14-03-00293, 15-33-20133, 13-03-12074, 11-03-00362), а также гранта Президента РФ (МК-6724.2016.3).

Основные положения и результаты, выносимые на защиту.

- Новая методология синтеза соединений с CF_2 фрагментом
- Разработка новых методов нуклеофильного фторалкилирования
- Новые реагенты для введения фторированных групп

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

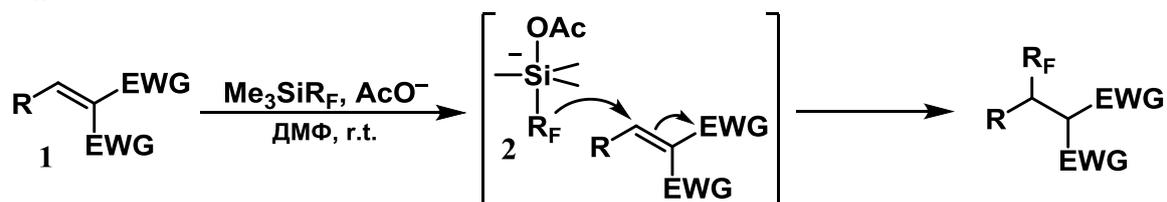
В настоящей работе исследования проводились по нескольким направлениям, каждому из которых посвящён отдельный раздел. В первых двух разделах изучались фторсодержащие кремний-, фосфор-, цинк-органические соединения или интермедиаты, которые использовались в качестве нуклеофилов в реакциях с самыми различными электрофилами. Многие из этих реагентов получались или генерировались на основе дифторкарбена. Предметы третьего раздела являются сочетания, в которых получение активных фторалкилирующих частиц основывается на восстановлении фторалкилиодидов, синтез которых описан во втором разделе. Четвёртый раздел посвящён необычным реакциям протонирования дифторкарбена и силилокси-замещённых дифторциклопропанов. В последнем разделе рассмотрены реакции с участием фторалкил-боратных анионов, получаемых фторалкилированием боратов и алкилбороновых эфиров.

1. Силаны со фторалкильным заместителем, в реакциях сопряженного присоединения к акцепторным кратным связям

Реакции нуклеофильного перфторалкилирования кратных C-C связей, сопряженных с акцепторной карбонильной группой, – весьма редкий процесс. На момент начала наших исследований имелась лишь пара публикаций, где сообщалось о его протекании. Проблема присоединения R_F^- к акцепторным олефинам связана не только с меньшей электрофильностью этих субстратов по сравнению с карбонильными соединениями и их способностью полимеризоваться, но также и с тем, что в случае алкенов, сопряженных с карбонильной группой, фторированные анионы предпочтительно присоединяются именно к последней, подчиняясь зарядовому контролю.

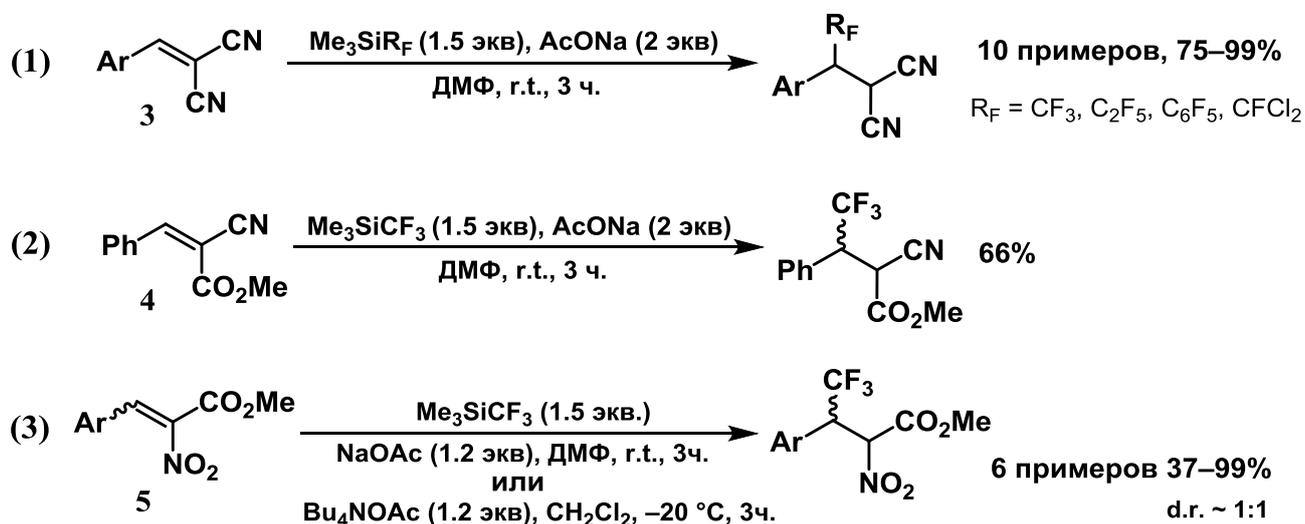
Предложенный нами вариант решения этой проблемы заключается в использовании алкенов типа **1** (Схема 1), содержащих при одном из атомов две акцепторные группы (EWG). В этом случае повышается как электрофильность алкена, так и заряд на реакционном центре, что должно ускорять процесс и обеспечивать его региоселективность. Для осуществления этой трансформации мы решили использовать наиболее распространённые в синтетической практике фторалкилирующие реагенты – силаны типа Me_3SiR_F , которые в присутствии ацетат-аниона образуют пентакоординационные комплексы **2**, служащие источником фторалкильного аниона.

Схема 1



Следуя этой концепции, мы нашли оптимальные условия для получения продуктов присоединения к арилиденмалонитрилам **3**, арилиденцианоацетатам **4** и нитроциннаматам **5** (Схема 2). В последних двух случаях продукты получают в виде смесей диастереомеров.

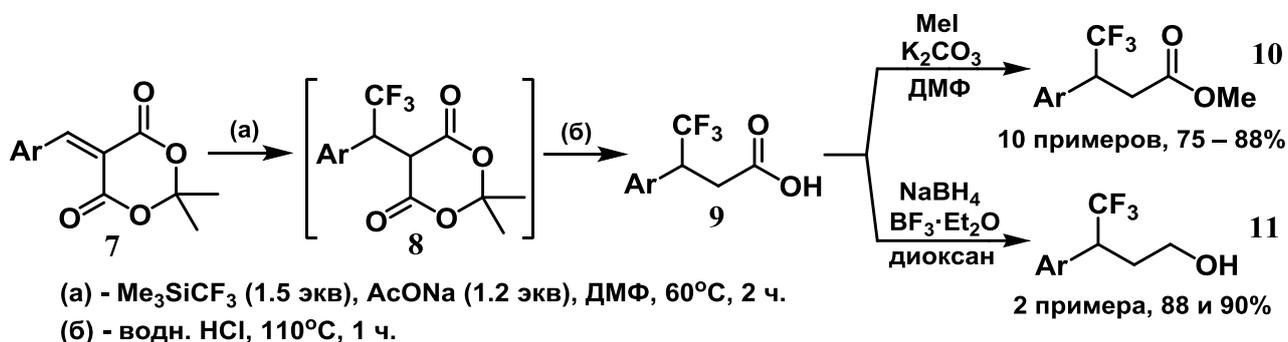
Схема 2



Аналогичные условия были использованы для трифторметилирования арилиденовых производных кислоты Мельдрума **7** (Схема 3). Однако в данном случае первичный продукт присоединения **8** и карбоновая кислота **9**, полученная при распаде диоксандионового цикла, не поддавались хроматографической очистке. Поэтому кислоту **9** после выделения из

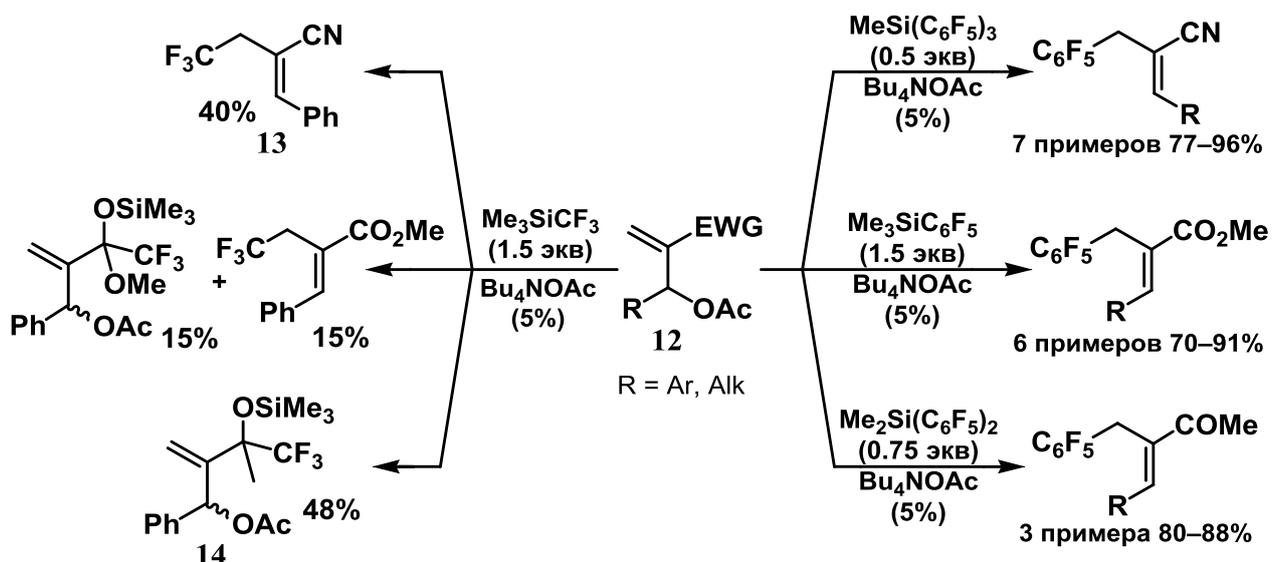
реакционной смеси либо этерифицировали с получением метиловых эфиров **10**, либо восстанавливали генерированным *in situ* бораном до γ -трифторметилированных спиртов **11**.

Схема 3



Другим типом акцепторных алкенов, который оказался способен реагировать со фторсодержащими карбанионами, оказались ацилированные продукты реакции Бейлиса-Хиллмана **12** (Схема 4). В этих соединениях роль одного из акцепторных заместителей выполняет ацетокси-группа в аллильном положении к двойной связи. При действии нуклеофилов происходит $\text{S}_{\text{N}}2'$ -замещение, и эта группа уходит с образованием ацетат-аниона. Попытки вовлечь соединение **12** в реакцию с Me_3SiCF_3 показали, что результат процесса

Схема 4



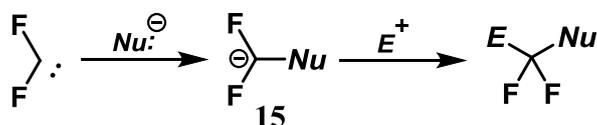
сильно зависит от типа акцепторной группы в субстрате. Продукт аллильного замещения (**13**) со средним выходом образовывался только в случае нитрила ($\text{EWG} = \text{CN}$). С метиловым эфиром ($\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Me}$) была получена смесь

продуктов атаки на кратную С-С связь и карбонильную группу, а с кетоновым субстратом (EWG = COMe) удалось выделить только продукт присоединения к карбонильной группе – силиловый эфир **14**. Лучшие результаты были получены в реакциях замещения ацетокси-группы на пентафторфенильную. В данном случае активность реагента удобно варьировать, меняя число акцепторных C₆F₅-групп в силане. Оптимизационные эксперименты показали, что нитрилы лучше всего дают продукты при использовании MeSi(C₆F₅)₃, сложные эфиры при использовании Me₃SiC₆F₅, а метилкетоны – Me₂Si(C₆F₅)₂. Для каждого типа субстратов были получены небольшие серии соответствующих продуктов с различными заместителями (R = Ar, Alk), что демонстрирует общность метода.

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

Как уже говорилось ранее, на сегодняшний день не существует универсальных схем синтеза реагентов типа R-CF₂⁻, в которых структура заместителя R могла бы легко и широко варьироваться. Наиболее подходящий метод, который можно предложить для получения таких реагентов, основан на использовании электрофильных свойств дифторкарбена. Его сочетание с нуклеофилом (*Nu*) приводит к образованию карбаниона **15**, который далее должен реагировать с электрофилом (Схема 5). Известные процессы такого типа достаточно специфичны не подразумевают широкой вариации сочетаний *Nu/E*. Реализация таких трансформаций затруднена из-за низкой стабильности анионов **15**. Кроме того, имеются лишь единичные примеры, когда эта последовательность проводилась бы как единая синтетическая процедура.

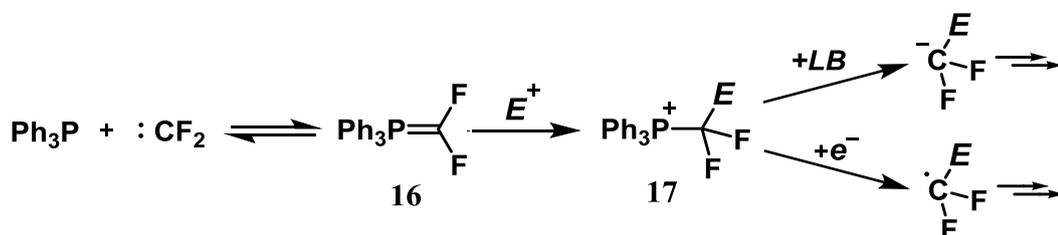
Схема 5



В рамках данной работы реакции с дифторкарбеном и дальнейшие сочетания частиц типа **15** были исследованы на примерах таких нуклеофильных компонент как PPh₃, Br⁻, I⁻, CN⁻, производные цинка RZnX. В такой последовательности будет изложено дальнейшее рассмотрение этих процессов.

2.1. Дифторметиленфосфоран как нуклеофил. Взаимодействие трифенилфосфина с дифторкарбеном обратимо приводит к образованию неустойчивого фосфорана $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$ (**16**) (Схема 6). Несмотря на то, что он является сильным нуклеофилом, область его применения, ограничивается лишь реакцией Виттига, приводящей к соответствующим дифторалкенам. Наша цель

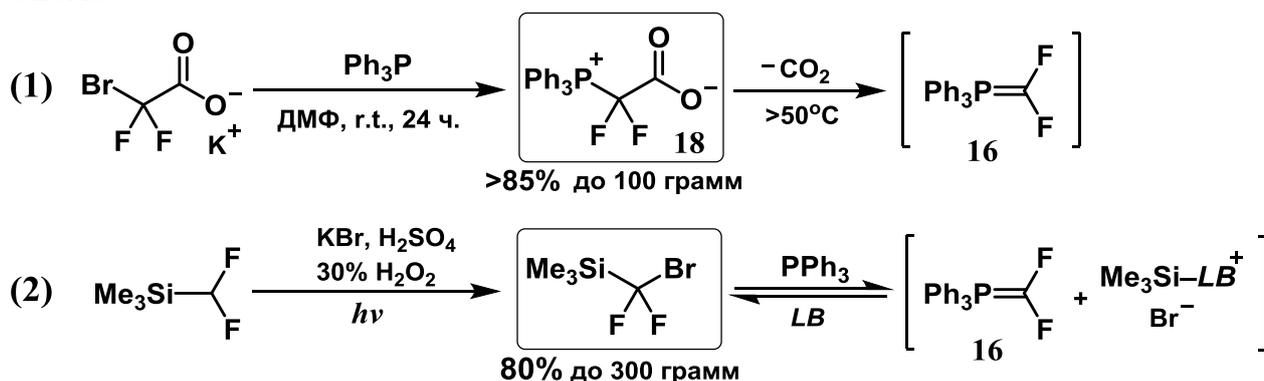
Схема 6



состояла в сочетании этого интермедиата с различными типами электрофилов (E), а также в поиске синтетических приложений дифторфосфониевых солей **17**, которые в различных условиях могут служить эквивалентами 1,1-дифторированного аниона или радикала.

Для проведения реакций с участием нестабильного дифторфосфорана **16** необходимо было выбрать наиболее подходящие способы генерирования. Использованные нами методы представлены на **схеме 7**. Первый из них заключается в термическом декарбосилировании фосфобетаина **18**, который легко получается в больших количествах при взаимодействии PPh_3 с доступным $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$. Другой вариант подразумевает использование в качестве источника дифторкарбена силана $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$. Для реализации этого подхода мы предложили простой подход к синтезу этого реагента, основанный на радикальном бромировании $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$. Нейтральные основания Льюиса (LB), такие как DMPU или ГМФТА, способны координироваться с атомом кремния в $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$, что в присутствии фосфина обратимо приводит к дифторфосфорану.

Схема 7



Проблема, затрудняющая синтетическое использование фосфорана **16** связана с неудобством выделения и очистки фосфониевых солей типа **17**. Чтобы избежать этих трудностей, соли **17** необходимо трансформировать в легко выделяемые ковалентные соединения. С этой целью мы проводили протодифосфорилирование при действии воды в основных условиях, что приводило к продукту с CHF_2 -группой и Ph_3PO .

Используя фосфобетаин **18** в качестве источника фосфорана $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$, мы провели его взаимодействие с электрофилами различного типа (Схема 8). Оказалось, что при его нагревании с электронодефицитными алкенами **3**, **4** и **7** образуются цвиттер-ионные аддукты **19** или **20**, а их гидролиз приводит к продуктам формального присоединения CHF_2 -аниона. В случае производных кислоты Мельдрума **7** ($\text{R} = \text{An}$) аддукт **20a** был выделен в индивидуальном состоянии, охарактеризован спектрально, а его структура была установлена методом РСА (Рисунок 1). Примечательно, что в случае аддуктов **20** протодифосфорилирование, разрушение цикла и декарбоксилирование происходят в нейтральных условиях в ходе их нагревания в присутствии воды.

Схема 8

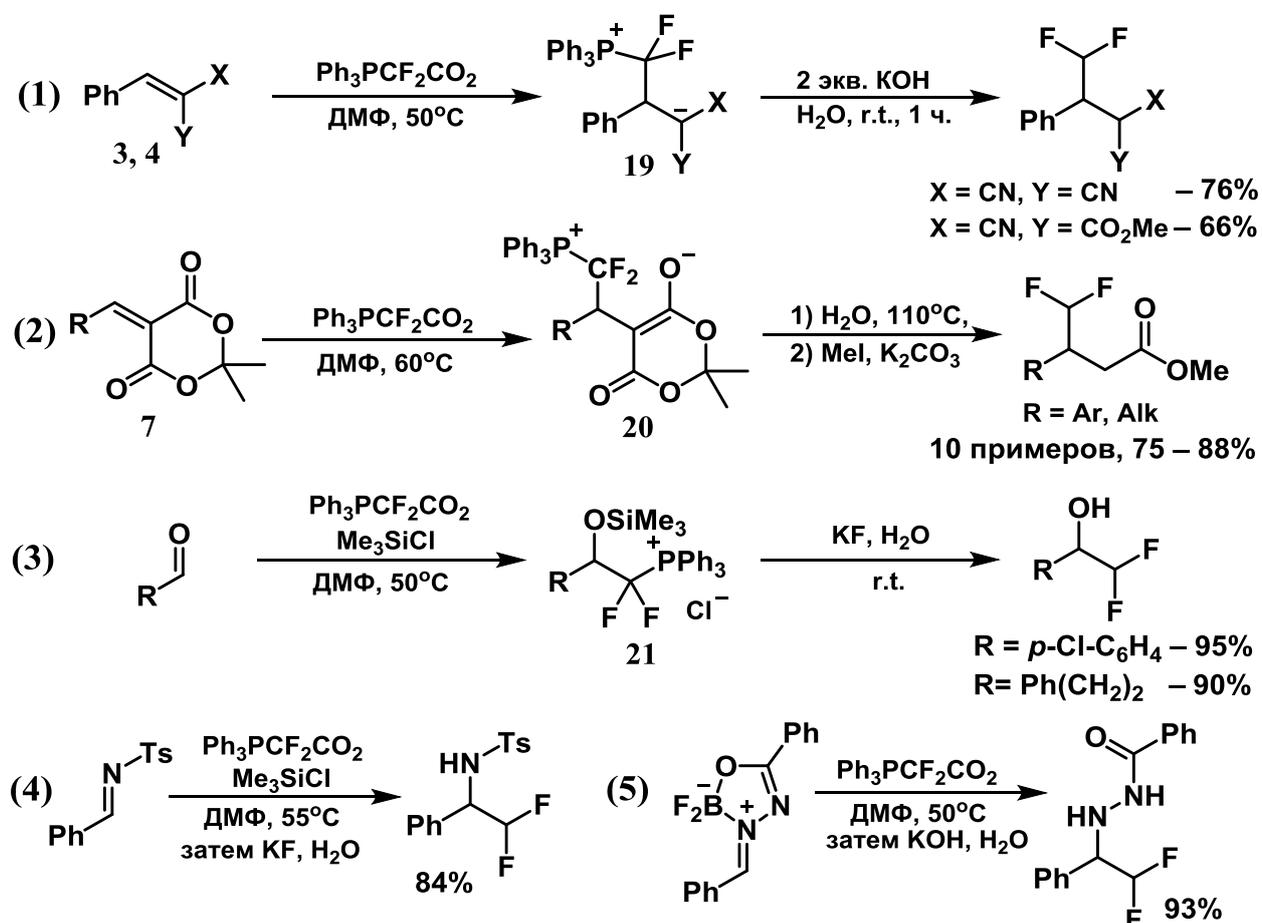
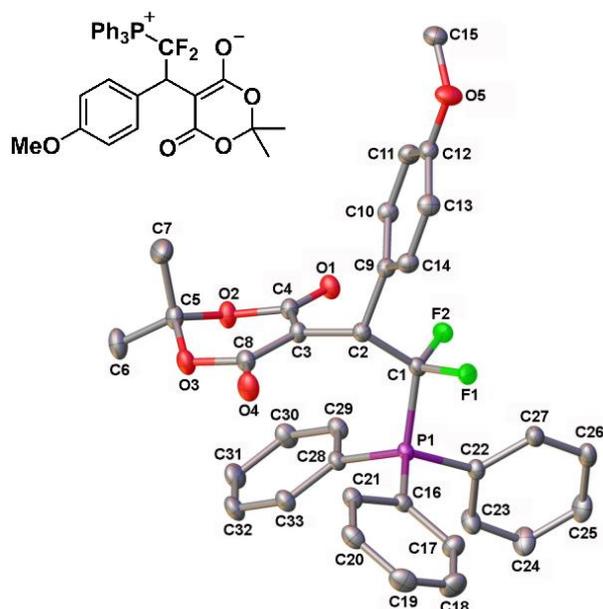
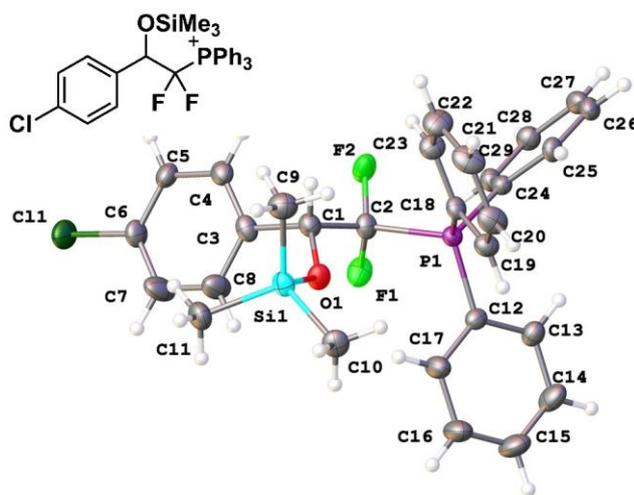


Рисунок 1

Строение цвиттер-ионного аддукта **20a**
по данным РСА

**Рисунок 2**

Строение катиона соли **21a**
по данным РСА



Этерификация образующейся при этом кислоты даёт в итоге дифторметилированные сложные эфиры с высокими выходами, рассчитанными на субстрат **7**.

Фосфобеталин **18** можно использовать для дифторметилирования альдегидов (Схема 8.3). Для проведения этого процесса необходимо добавление небольшого избытка Me_3SiCl , который силилирует атом кислорода в промежуточном аддукте, приводя к солям **21**. Их образование делает невозможным побочное протекание реакции Виттига.

В случае *n*-хлорбензальдегида соль **21a** была выделена в индивидуальном состоянии, охарактеризована спектрами ЯМР, а после замены противоиона с хлорида на иодид удалось получить кристаллы, и охарактеризовать их при помощи РСА (**Рисунок 2**).

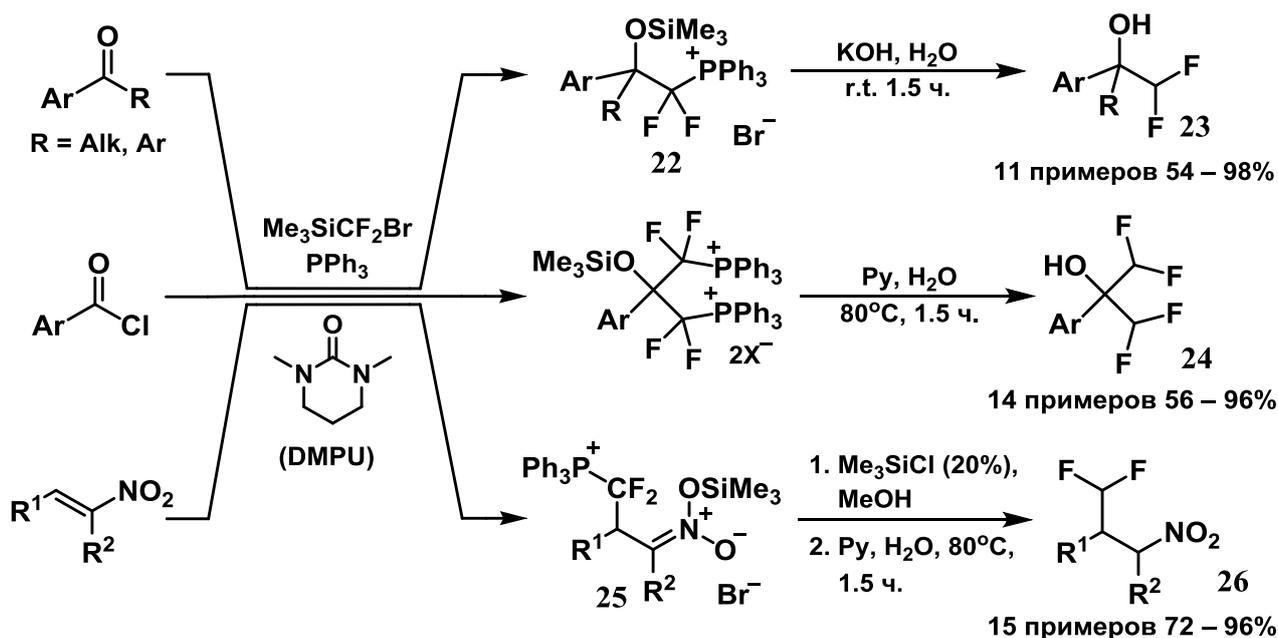
Гидролиз солей **21** в присутствии KF при комнатной температуре приводит к целевым дифторированным спиртам с высоким выходом. Аналогичным образом можно провести дифторметилирование *N*-тозилимина (сх. 8.4) и борильного комплекса гидразона (сх. 8.5). В случае последнего добавление Me_3SiCl не требуется.

Генерирование фосфорана **16** с использованием силана $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ и PPh_3 (Схема 7.2) имеет ряд особенностей по сравнению с термолизом $\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{CO}_2$. Во-первых, образование $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$ в этих условиях является обратимым. Этот

факт является весьма благоприятным, поскольку если нестабильный интермедиат не успевает вступить в реакцию с субстратом, то он превращается в исходные компоненты смеси. В принципе, это даёт возможность проведения реакции с менее активными электрофилами. Во-вторых, в этой смеси наряду с фосфораном образуется катионный силильный комплекс с основанием Льюиса – $\text{Me}_3\text{Si-LB}^+$, который может служить силилирующим реагентом и перехватывать анионные интермедиаты.

Благодаря этим особенностям, система реагентов $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}/\text{PPh}_3/\text{DMPU}$ способна эффективно взаимодействовать с теми субстратами, которые не активны при использовании бетаина **18** (Схема 9). Среди таких субстратов – арилметилкетоны и бензофеноны, которые дают после гидролиза третичные дифторированные спирты **23**. Хлорангидриды ароматических кислот в присутствии избытка реагентов дважды реагируют с фосфораном, образуя после гидролиза бис(дифторметил)карбинолы **24**.

Схема 9

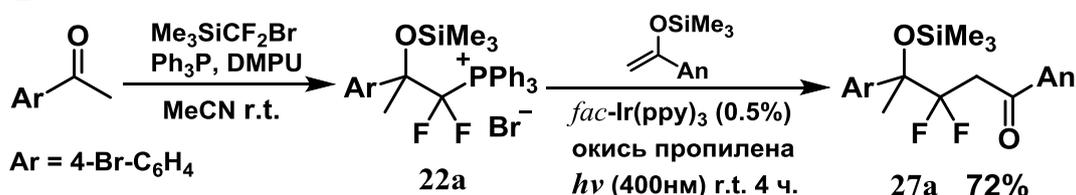


Использование нитроалкенов в качестве электрофильных субстратов в реакциях фторалкилирования встречается крайне редко по причине лёгкости анионной полимеризации и других побочных процессов. Чтобы подавить их протекание необходимо наличие в среде перехватчика нитронат-аниона. Это было нами показано на примере присоединения $\text{C}_6\text{F}_5\text{MgBr}$, которое заметно лучше протекает в присутствии Me_3SiCl , силилирующего промежуточный нитронат. В системе реагентов $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}/\text{PPh}_3/\text{DMPU}$ наряду с

нуклеофильным фосфораном **16** генерируется катионный комплекс $\text{Me}_3\text{Si-DMPU}^+$ который тоже может выполнять функцию перехватчика, благодаря чему нитроалкены в этих условиях гладко образуют соли **25**. Их превращение в нужный продукт **26** требует предварительного гидролиза силилнитронатного фрагмента в метаноле в присутствии кислоты, после которого протодефосфорилирование происходит без побочных реакций.

Синтетическое использование полученных ионных аддуктов типа **17** не ограничивается лишь процессом протодефосфорилирования. На примере соли **22a** была показана возможность проведения других трансформаций с их участием. Мы ввели полученную *in situ* из кетона соль **22a** в реакцию сочетания с силиленолятом *n*-метоксиацетофенона (Схема 10). Данный процесс проводился в присутствии фотокатализатора *fac*-Ir(ppy)₃, который под

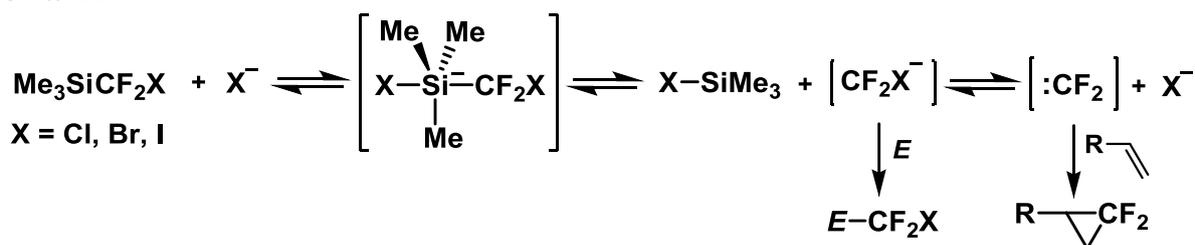
Схема 10



действием видимого света восстанавливал соль **22a**, что приводило к разрыву связи C-P с образованием PPh₃ и фторированного радикала, который далее присоединялся к кратной связи (похожий процесс будет рассмотрен далее, см. сх. 30). В результате получается функционализированный продукт **27a** с выходом 72% на исходный кетон.

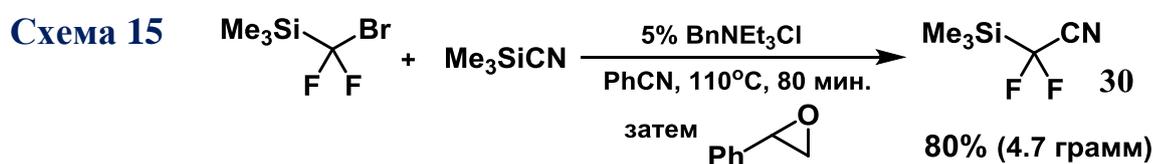
2.3. Галогенид-анионы в реакции с дифторкарбеном. Реакция дифторкарбена с галогенидами может обратимо приводить к образованию неустойчивых анионов CF_2X^- (X – галоген). Синтетическое использование этих нестабильных частиц стало возможным, благодаря использованию смеси силана $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$ (X = Cl, Br, I) с соответствующим галогенидом X^- (Схема 11) при повышенной температуре.

Схема 11



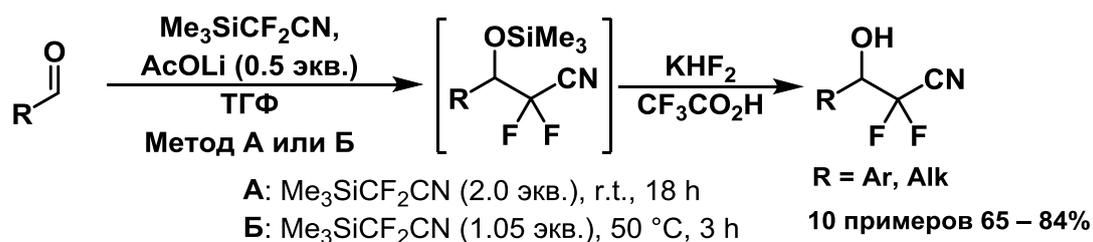
осуществлять дальнейшие трансформации с участием частицы типа $NuCF_2^-$, в том числе с образованием ещё одной С-С связи.

Первым из изученных нами карбонуклеофилов был цианид-анион. Его выбор обусловлен, во-первых, его высокой нуклеофильностью, а, во-вторых, стабилизацией образующегося фторированного аниона электронным эффектом циано-группы. Кроме того, в качестве источника цианида можно использовать доступный Me_3SiCN . Его взаимодействие с дифторкарбеном осуществлялось при добавлении Me_3SiCF_2Br и галогенид-аниона при повышенной температуре (Схема 15). В этих условиях продуктом реакции являлись Me_3SiCF_2CN и Me_3SiBr . Последний, чтобы не препятствовать выделению продукта, связывался окисью стирола, после чего силан **30** отгонялся из реакционной смеси.



Этот реагент, подобно прочим силанам со фторалкильным заместителем, при активации основаниями Льюиса может служить источником CF_2CN^- -аниона. Это свойство было нами исследовано на примере реакции с альдегидами (Схема 16). Она проводилась в ТГФ в присутствии основного активатора. В этом качестве наилучшим образом себя показал ацетат лития, так

Схема 16

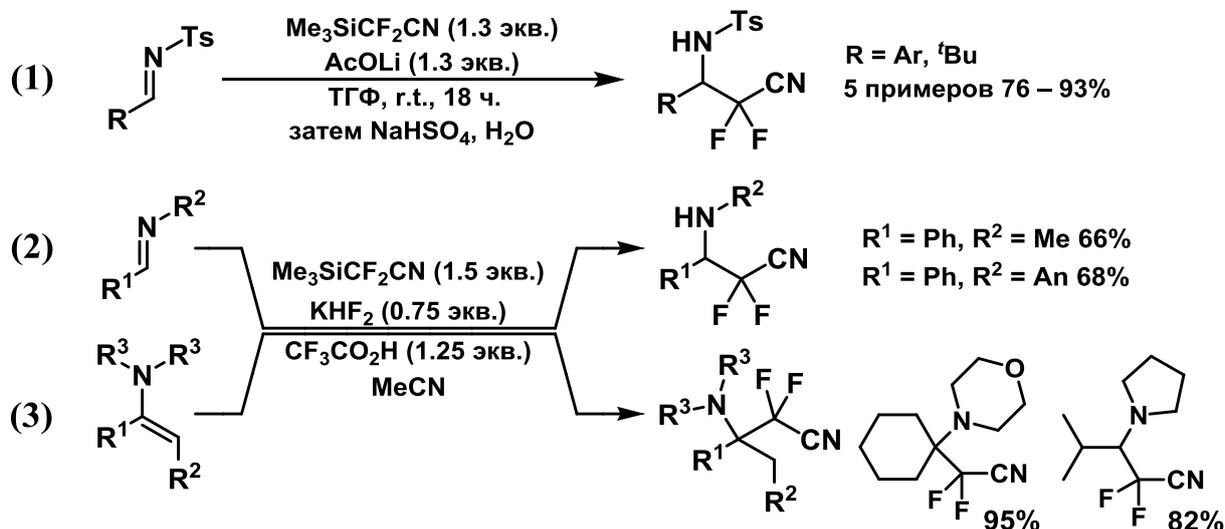


как при его использовании в значительной степени подавляется побочная реакция CF_2CN^- -аниона по нитрильной группе продукта или реагента. Однако из-за низкой растворимости $LiOAc$ в ТГФ реакция протекала достаточно медленно, и для полной конверсии альдегида необходимо было использовать либо двойной избыток Me_3SiCF_2CN (Метод А), либо прибегать к нагреву смеси до 50°C (Метод Б).

Кроме альдегидов процесс цианофторметилирования был распространён *N*-тозилимины (Схема 17.1). Также на нескольких примерах была показана возможность проведения реакции Me_3SiCF_2CN с неактивированными имидами

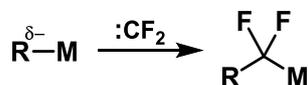
(Схема 17.2) и енаминами (Схема 17.3) в присутствии смеси $\text{KHF}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, которая с одной стороны протонирует субстрат, приводя к иминиевому катиону, а с другой стороны служит источником фторида для активации силана.

Схема 17



Серьёзным затруднением на пути эффективной реализации взаимодействия дифторкарбена с углеродными нуклеофилами является низкая устойчивость образующегося 1,1-дифторированного аниона. В случае цианид-аниона эта частица стабилизировалась сопряжением с нитрильной группой. Однако, если реагирующий с дифторкарбеном нуклеофил не способен стабилизировать образующийся карбанион, последний быстро разлагается, поэтому необходим иной путь повышения устойчивости этого интермедиата. Возможное решение этой проблемы – использование в качестве нуклеофилов органических соединений таких металлов, для которых известны стабильные фторорганические производные (Схема 18).

Схема 18

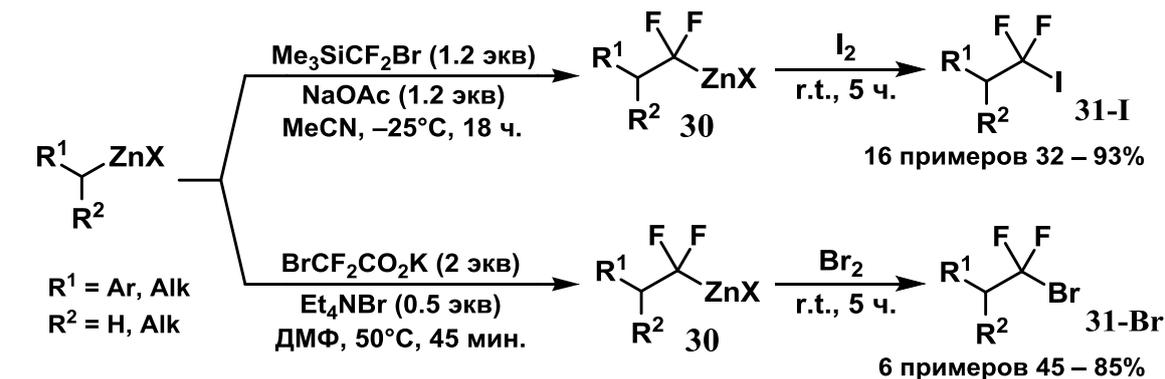


Наилучшим образом на эту роль подходят соединения цинка, поскольку его перфторалкильные производные – устойчивые соединения, широко используемые в синтезе. Поэтому можно ожидать, что образующиеся в реакции с дифторкарбеном соединения типа RCF_2ZnX тоже будут устойчивы.

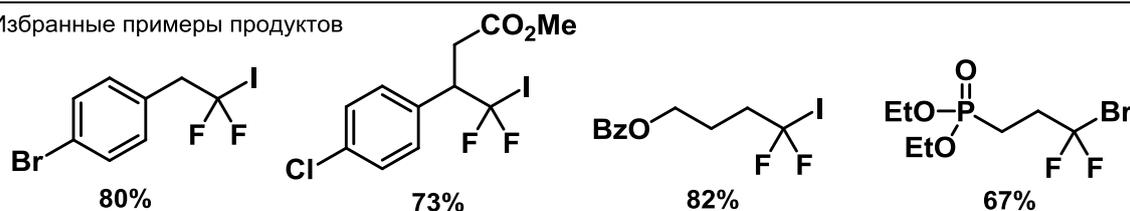
Это предположение подтвердилось на практике. Было показано, что алкилцинк галогениды в присутствии реагентов, генерирующих дифторкарбен трансформируются в соответствующие 1,1-дифторированные цинковые

реагенты **30** (Схема 19). В этом превращении нами были использованы те же реагенты, что и для генерации $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$, а именно $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ и $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$. Оптимизационные опыты показали, что в случае силана реакцию лучше проводить в присутствии NaOAc при низкой температуре. В случае $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ реакция происходит при нагревании в ДМФ, чтобы обеспечить протекание декарбоксилирования бромдифторацетата. Также на ход реакции благотворно сказывается добавление дополнительного количества бромида в виде Et_4NBr .

Схема 19



Избранные примеры продуктов



Поскольку цинковые реагенты **30** имеют ограниченную стабильность и не могут быть выделены в индивидуальном состоянии, сразу после получения к их растворам прибавлялся иод или бром, после чего из реакционных смесей выделялись соответствующие галогениды **31**. Процесс галогенирования протекает полностью за несколько часов без образования побочных продуктов, поэтому выходы полученных галогенидов **31** вполне могут свидетельствовать об эффективности взаимодействия RZnX с дифторкарбенем. Опыты, проведённые с серией различных RZnX показали, что в этот процесс хорошо вступают наиболее доступные бензилцинк галогениды с различными заместителями в кольце. Реакция с алифатическими производными в некоторых случаях приводит к низким выходам продуктов. Кроме того, эффективность методики с $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ оказалась в среднем ниже, чем с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$.

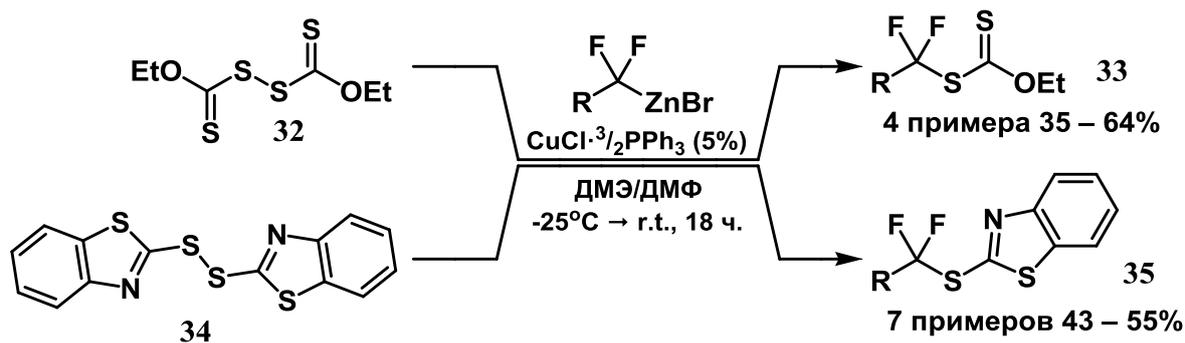
2.5. Трансформации 1,1-дифторированных цинкорганических реагентов. Цинкорганические реагенты **30**, благодаря лёгкости синтеза и возможности широкого варьирования структуры, обладают значительным

синтетическим потенциалом, поскольку их сочетание с электрофильными компонентами позволяет получать разнообразные по строению и функциональности *гем*-дифторированные органические соединения. Однако электронное влияние атомов фтора заметно снижает активность реагентов **30**, что, в частности, сказывается на скорости их галогенирования. Сниженная активность, в сочетании с ограниченной стабильностью усложняет их синтетическое применение. Однако при использовании различных методов активации как металлорганической компоненты, так и реагирующих с ней субстратов, нами было осуществлено несколько синтетически значимых трансформаций.

Относительно быстрый процесс иодирования реагентов **30** даёт основания полагать, что их реакция с S-электрофилами, которые имеют «псевдогалогеновый» характер, также может протекать достаточно эффективно. Однако в реакции с модельным цинкорганическим реагентом VnCF_2ZnBr (**30a**) фенилсульфенилхлорид (PhSCl) окислял бромид-анион с образованием VnCF_2Br , а дифенилдисульфид (Ph_2S_2) оказался совершенно неактивным.

В этой связи было предложено использовать активные дисульфиды: диэтилксантогендисульфид (диксантоген, **32**) и ди(бензотиазолил)дисульфид (**34**) (Схема 20). Реакция диксантогена **32** с VnCF_2ZnBr даёт только 24%

Схема 20



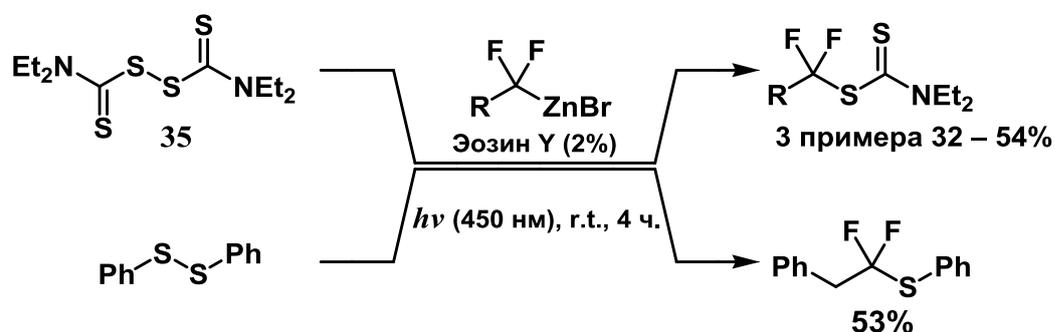
продукта, однако при добавлении каталитических количеств соединений одновалентной меди выход возрастает. Наилучший результат был получен при использовании комплекса $\text{CuCl} \cdot \frac{3}{2} \text{PPh}_3$, с помощью которого удалось поднять выход до 64%.

Реакция с дисульфидами **32** и **34** была реализована с серией других фторированных цинкорганических реагентов. Во всех случаях выходы

выделенных фторированных сульфидных производных **33** и **35** оказались средними.

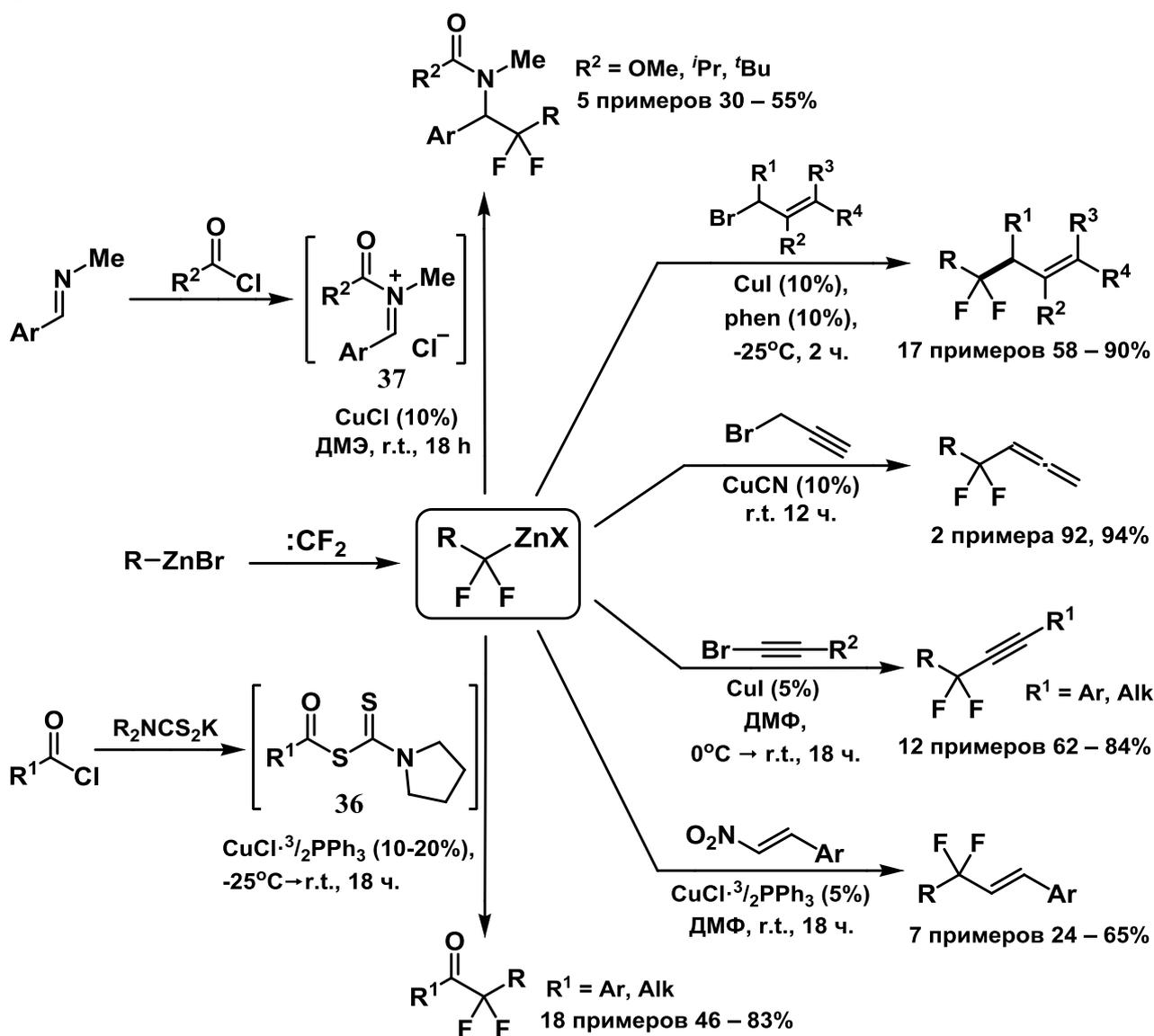
В аналогичных условиях тетраэтилтиурамдисульфид $(Et_2NCS_2)_2$ (**35**) оказался совершенно неактивным. Однако мы обнаружили, что соответствующие продукты со средним выходом образуются при интенсивном облучении реакционной смеси синим светом (**Схема 21**), причём выход слабо возрастает в присутствии ксантенового красителя Эозина Y, который известен как эффективный катализатор в фоторедокс-процессах. В данных условиях реакция протекает даже с Ph_2S_2 . Предполагается, что процесс носит радикальный характер и инициируется путём гомолиза связи S-S.

Схема 21



К наиболее важному типу взаимодействий с участием RCF_2ZnX стоит отнести сочетание с C-электрофилами. На **схеме 22** представлены изученные нами реакции RCF_2ZnX с различными электрофильными компонентами. Среди них процессы замещения бромидов в аллилбромиде, пропаргилбромиде и 1-бромалкинах. Также нами была обнаружена реакция замещения нитро-группы в β -нитростиролами, предположительно идущая с участием радикальных интермедиатов. Используя дитиокарбаматные производные карбоновых кислот **36**, получаемые при смешении ацилхлоридов с дитиокарбаматом калия, удалось провести ацилирование реагентов RCF_2ZnX . Кроме того, эти реагенты оказались способными со средними выходами присоединяться к N-ацилиминиевым солям **37**, генерируемым *in situ* из иминов и ацилхлоридов. Поскольку эти цинковые реагенты не требуют выделения, проведение всех разработанных нами сочетаний позволяет в одном сосуде создавать две C-C связи, что открывает значительные возможности такого синтетического подхода для получения соединений с дифторметиленовым фрагментом.

Схема 22



Представленные сочетания, подобно реакции с активными дисульфидами, катализируются комплексами одновалентной меди. Детальные механизмы их каталитического действия нами не устанавливались, но, основываясь на литературных данных, можно предполагать, что в ходе процесса последовательно происходят следующие стадии:

1) Переметаллирование с образованием связанного с лигандами медьорганического производного RCF_2Cu . Нами предпринимались попытки зафиксировать спектрально эти соединения. Однако ни одна из них не была успешной, поскольку в присутствии медных солей RCF_2ZnX достаточно быстро разлагаются с образованием многочисленных продуктов, строение которых не было установлено. Хотя сам факт этого распада говорит о наличии взаимодействия между реагентом **30** и медной солью.

2) Окислительное присоединение RCF_2Cu к субстрату. Эта стадия приводит к образованию комплекса меди(III) и в некоторых случаях может предваряться комплексацией RCF_2Cu с субстратом, что ускоряет её протекание. Такая координация может иметь место в случае ненасыщенных галогенидов и дитиокарбаматных производных.

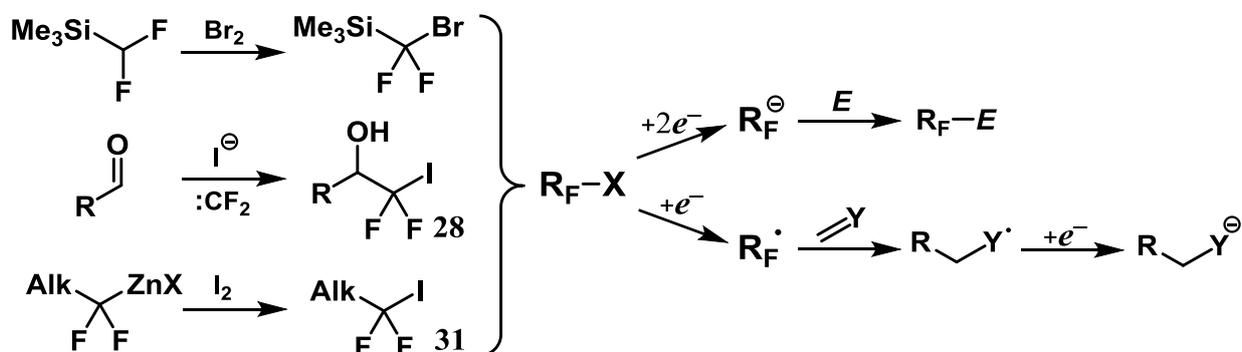
3) Восстановительное элиминирование, в ходе которого в координационной сфере металла происходит сближение фторалкильного заместителя с электрофильным центром субстрата. Дальнейшее образование связи между этими фрагментами приводит к образованию продукта и переходу меди снова в одновалентное состояние.

Не подчиняется этой схеме лишь реакция замещения в нитростиролах, механизм которого не вполне ясен, но в аналогичных процессах замещения с участием других реагентов предполагалось образование свободных радикалов, которые присоединяются к нитроалкелену, после чего происходит элиминирование NO_2 .

3. Реакции восстановительного сочетания фторалкилбромидов и иодидов с электрофилами.

В ходе проведения наших исследований были разработаны подходы к получению некоторых уникальных классов фторированных галогенидов. Среди них $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$, продукты бром- и иодифторметилирования альдегидов (**28**), а также 1,1-дифторалкил иодиды и бромиды (**31**), полученные при галогенировании RCF_2ZnX (Схема 23). Все они представляют интерес для синтеза сложных функционализированных фторорганических соединений.

Схема 23

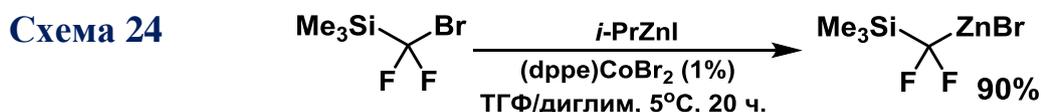


Проведение сочетаний этих соединений с субстратами электрофильной природы осуществлялось двумя путями: либо восстановлением связи C-X до фторалкильного аниона, либо через два последовательных одноэлектронных

процесса. В последнем случае активной реагирующей частицей был фторированный радикал.

3.1.–3.2. Синтез и реакции $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$. Использование $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ в реакциях восстановительного сочетания имеет особую синтетическую значимость, поскольку в получаемых продуктах сохраняется триметилсилильная группа, которая далее может вовлекаться во взаимодействие с электрофилами.

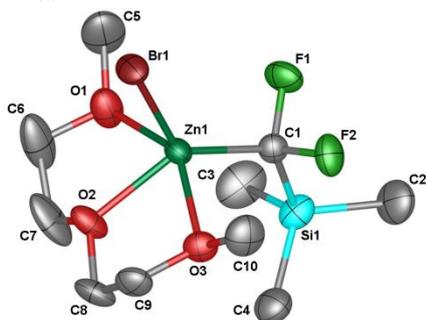
Поскольку фторалкильные цинковые соединения обладают большей стабильностью, по сравнению с производными активных металлов, была предпринята попытка получить $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ из $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$. Использование для этого превращения металлического цинка привело к образованию значительных количеств димеризованного продукта $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$. Чтобы избежать его образования было решено провести синтез $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ по реакции обмена галогена на металл при действии изопропилцинк иодида. Варьирование различных добавок и растворителя показало, что этот обмен лучшим образом происходит в присутствии одного процента комплекса CoBr_2 с 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (dppe) при добавлении диглима (Схема 24). В этих условиях выход нужного соединения составил 90%.



Полученный реагент оказался весьма стабильным. По данным ЯМР, в течение трёх суток при комнатной температуре его концентрация падает на 25%, а при температуре -30°C за этот же срок состав раствора не меняется. Устойчивость полученного цинкового реагента позволила нам получить его в

Рисунок 3

Структура $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ ·диглим по данным РСА

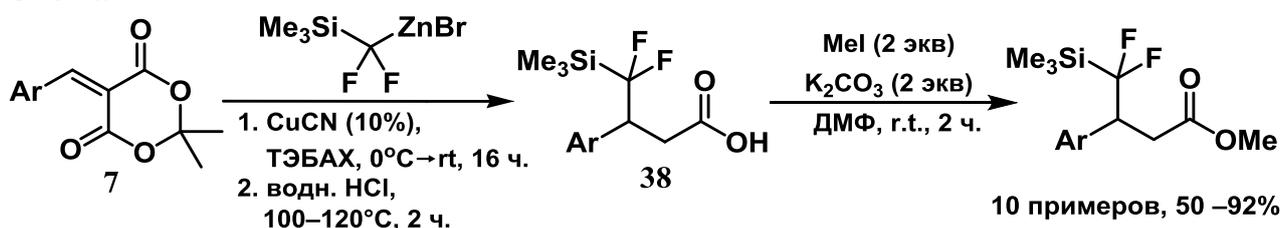


кристаллическом состоянии. Кристаллы, несмотря на высокую чувствительность ко влаге и кислороду воздуха, были охарактеризованы методом РСА (Рисунок 3).

Синтетическое использование $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ было показано на примере реакции с уже нам знакомыми и хорошо себя зарекомендовавшими арилиденowymi производными кислоты Мельдрума 7 (Схема 25). Это взаимодействие

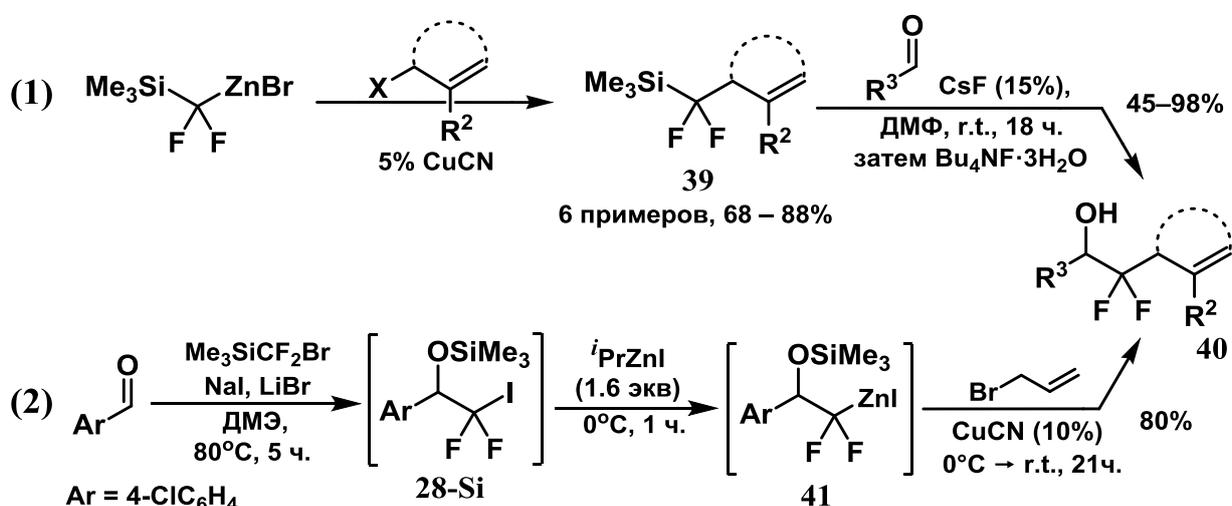
проводилось в присутствии 10% CuCN и для лучшего протекания требовало добавление небольшого избытка хлорида в виде VnNEt₃Cl (ТЭБАХ) для комплексации с цинковым реагентом. Данное сочетание явилось первым примером медь-катализируемого присоединения фторалкильных нуклеофилов к акцепторным алкенам. Как и в случае ранее рассмотренных реакций с субстратами **7** (см. схемы 3 и 8.2), первичный продукт присоединения подвергался термическому гидролизу цикла и декарбоксилированию, и полученная карбоновая кислота **38** без дополнительной очистки превращалась в метиловый эфир.

Схема 25



Формально реагент Me₃SiCF₂ZnBr может рассматриваться как эквивалент CF₂-дианиона, причём наиболее атом-экономичный из всех известных. Чтобы продемонстрировать его применимость в таком качестве была проведена серия последовательных реакций с двумя электрофильными компонентами (Схема 26.1). На первой стадии проводилось медь-катализируемое сочетание с аллилгалогенидами, продуктами которого являются силаны **39**. После выделения и очистки они присоединялись к альдегидам в присутствии каталитической добавки фторида цезия. В итоге было выделено 11 примеров непредельных фторированных спиртов **40** с выходами от 45 до 98%.

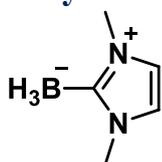
Схема 26



Эти же самые спирты могут быть получены в результате другой синтетической последовательности (Схема 26.2), которая предполагает восстановление иоддифторметильных аддуктов **28-Si** до цинковых производных с помощью $^1\text{PrZnI}$. Из-за большей активности фторалкилиодидов по сравнению с бромидами этот обмен происходит быстро и не требует присутствия катализатора. Примечательно, что реагент **41** оказался стабильным и не претерпевал элиминирование с образованием алкена. Он гладко реагировал с аллилбромидом в присутствии 10% CuCN , приводя к непредельному фторированному спирту. Эта синтетическая последовательность была осуществлена *one-pot* на одном примере, выход продукта при этом составил 80% в расчёте на исходный альдегид.

3.3. Радикальные восстановительные сочетания, при участии боргидридных комплексов Процессы восстановительного сочетания $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$, основанные на получении соответствующего цинкового производного имеют ряд недостатков. В частности, оказалось невозможным провести присоединение $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ к алкенам, обладающим меньшей электрофильностью, чем производные кислоты Мельдрума **7**. Преодолеть эти затруднения можно, применив подход к активации фторированного бромида, основанный на одноэлектронном восстановлении связи C-Br. Образующаяся при этом активная радикальная частица способна присоединиться к различным ненасыщенным системам. Наиболее широко для проведения таких процессов в качестве восстановительных реагентов применяются гидриды Bu_3SnH или $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$. Однако их использование имеет ограничения, связанные с

Рисунок 4

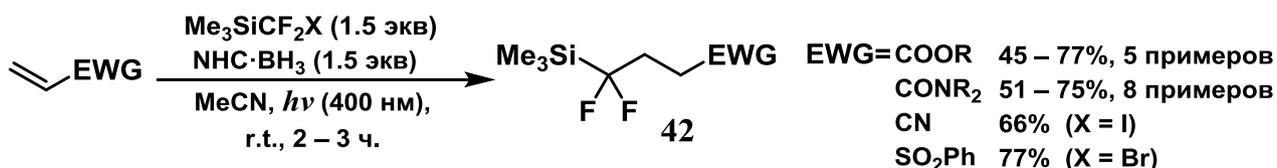


$\text{HNC}\cdot\text{BH}_3$

токсичностью первого и дороговизной последнего. Удобной и недорогой заменой этих реагентов могут служить боргидридные комплексы. В частности, хорошо зарекомендовал себя комплекс с гетероциклическим карбеном – *N,N'*-диметилимидазолиден-боран (Рисунок 4).

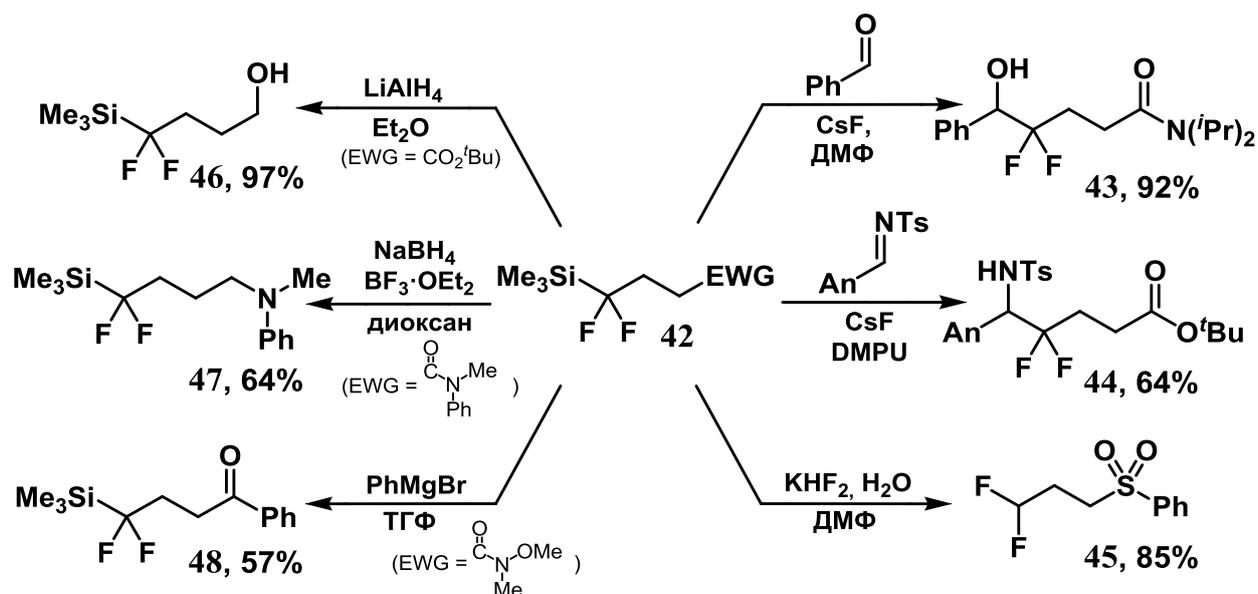
Оказалось, что этот восстановитель способен эффективно промотировать присоединение $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) к различным монозамещённым акцепторным алкенам (Схема 27), среди которых эфиры и амиды акриловой кислоты, акрилонитрил и фенилвинилсульфон.

Схема 27



Соединения **42**, содержат в своей структуре два реакционноспособных фрагмента: триметилсилильную и карбонильную группу. Это позволяет использовать их в различных трансформациях, что и было нами продемонстрировано (Схема 28). Мы показали, что в условиях основного катализа (CsF) силильный фрагмент выступает в качестве эквивалента карбаниона. Это позволяет провести сочетание с альдегидами или *N*-тозилиминами с получением продуктов **43** и **44**. Также имеется возможность лёгкого протодесилилирования, что было показано на примере получения дифторметилированного продукта **45**.

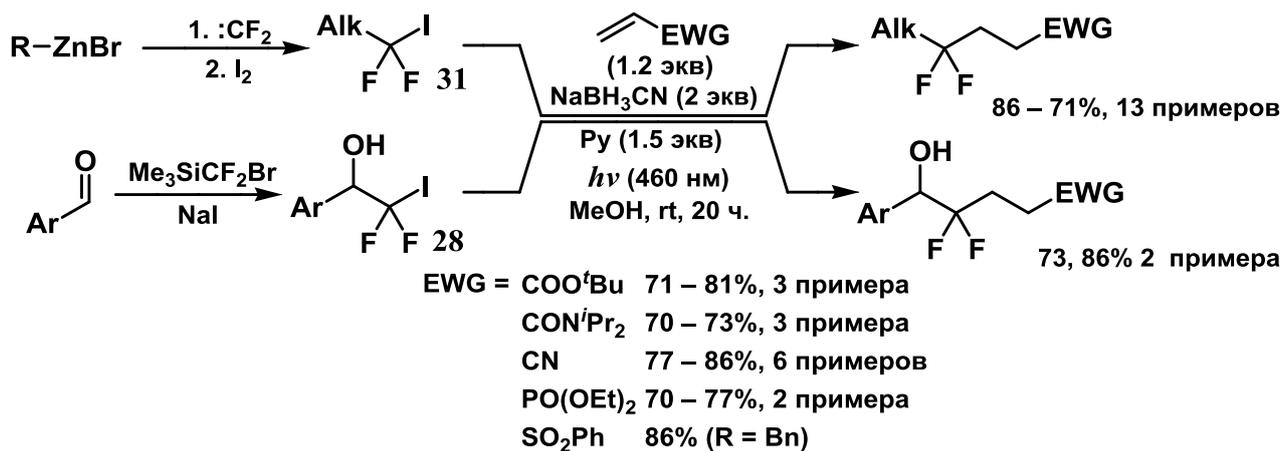
Схема 28



В отсутствие основных активаторов силильная группа устойчива, и это даёт возможность проводить реакции с её сохранением. Так, сложноэфирная группа может быть трансформирована в спирт **46** при действии LiAlH₄ с почти количественным выходом. Амид может быть восстановлен до амина **47** с помощью борана, генерированного *in situ* из NaBH₄ и эфирата BF₃·Et₂O. Амид Вайнреба со средним выходом приводит к фенолкетону **48** в реакции с PhMgCl

В сочетании с акцепторными алкенами были вовлечены 1,1-дифторированные иодиды **31** и даже вторичные спирты **28** (Схема 29).

Схема 29



Большая активность этих соединений наряду с отсутствием склонной к гидролизу сильной группы позволила использовать в этих превращениях в качестве восстановителя NaBH_3CN , более дешёвый и доступный, чем $\text{NHC}\cdot\text{BH}_3$.

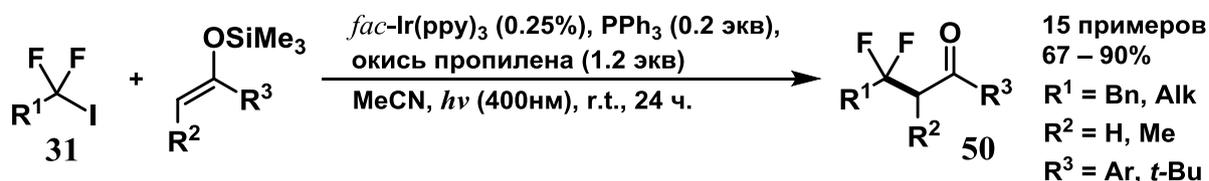
Принципиально иной способ генерирования фторалкильных радикалов из $\text{R}_\text{F}\text{I}$ основан на использовании бурно развивающегося в последние годы фоторедокс-катализа. В этом методе активации применяются катализаторы, которые, поглощая квант света, переходят в возбуждённое триплетное состояние. Оно характеризуется более высокими значениями восстановительного и окислительного потенциалов, что вызывает перенос электрона с катализатора на активируемый субстрат.

Для расширения сферы синтетического использования полученных нами фторалкилиодидов **31**, они были вовлечены в реакции с участием таких фоторедокс-катализаторов. Первый из изученных нами процессов – сочетание иодидов **31** с силиловыми эфирами енолов (Схема 30). Выбор этих соединений был продиктован тем, что из-за донорного характера кратной связи они лучше присоединяют фторированный радикал. Кроме того, полученный радикальный аддукт легко окисляется в кетон **50**, что уменьшает вероятность протекания побочных процессов.

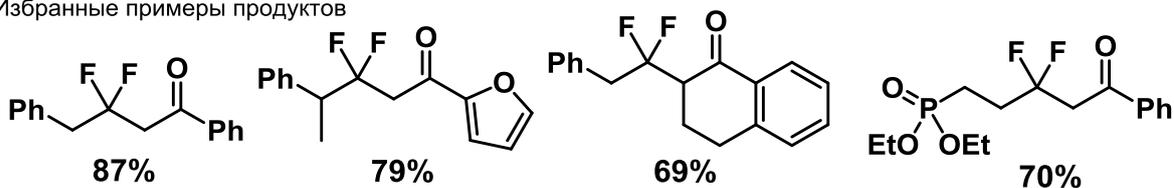
Как показали оптимизационные исследования, сочетание дифторалкилиодидов **31** с силиленолями лучшим образом протекает при катализе комплексом *fac*-Ir(ppy)₃ при действии фиолетового света (400 нм). В реакцию следует добавлять окись пропилена для перехвата образующегося Me_3SiI и небольшое количество PPh_3 , который является перехватчиком

остаточного кислорода. Проведение реакции с различными парами иодид/енолят показало, что продукты **50** получаются с высокими выходами, на которые мало влияет структура иодида. Но на результате реакции отрицательно сказывается отсутствие ароматического кольца в силиленоляте, как в случае силиленолята метил-*трет*-бутилкетона, когда выход продукта составил 67%.

Схема 30



Избранные примеры продуктов

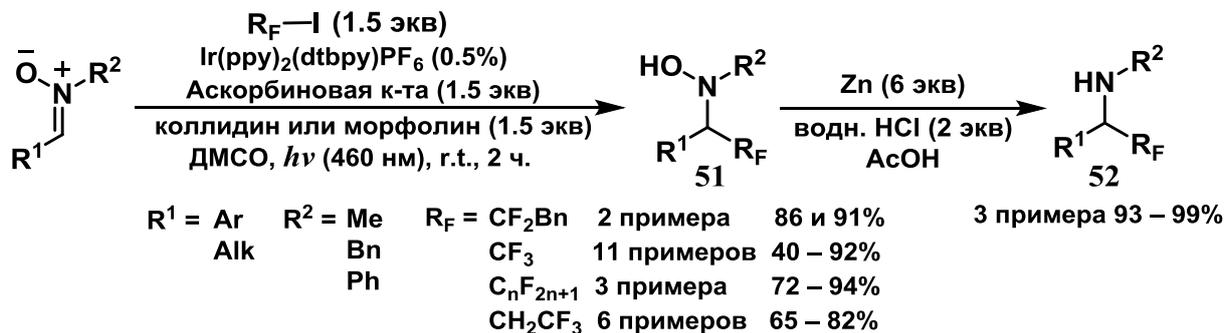


Хотя рассмотренная реакция формально не является нуклеофильным фторалкилированием, её разработка дала нам ценные сведения о возможности генерации радикалов из иодидов **31** в условиях фоторедокс-катализа. Это позволило реализовать другие процессы с их участием.

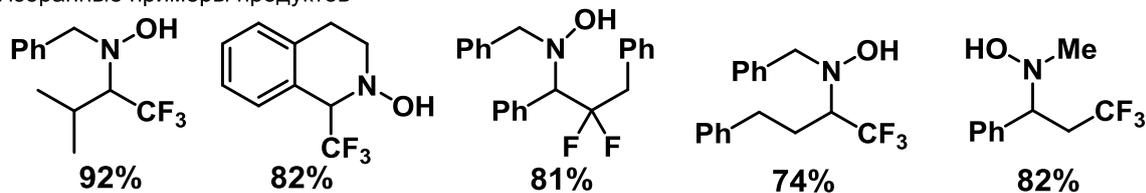
Пример такого процесса – восстановительное присоединение к нитронам (Схема 31), имеющий некоторую аналогию реакцией Барбье. Известно, что нитроны легко присоединяют радикалы, вследствие чего они могут использоваться для их перехвата, что в некоторых случаях приводит к устойчивым нитроксильным радикалам. Несмотря на лёгкость реакции радикалов с нитронами, препаративного метода проведения восстановительного сочетания, приводящего к соответствующим фторированным гидросиламинам **51**, в литературе не известно. Основное затруднение в реализации такого превращения состоит в выборе селективного восстановителя, который будет предпочтительно реагировать с нитроксильным радикалом, но не с исходным нитроном или R_F^\cdot . Проведённый нами подбор оптимальных условий показал, что наилучшим образом на роль такого восстановителя подходит аскорбиновая кислота. При использовании в качестве фотокатализатора соли $\text{Ir(ppy)}_2(\text{dtbbpy})^+\text{PF}_6^-$, а в качестве основания 2,4,6-коллидина или морфолина при облучении синим светом нитроны эффективно

сочетаются с фторалкилиодидами, образуя гидроксиламины с высокими выходами.

Схема 31



Избранные примеры продуктов



Эту реакцию можно проводить не только с BnCF_2I , но также CF_3I и высшими перфторалкилиодидами. Отдельно стоит отметить, что в реакцию вовлекаются даже менее активный $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$. Получаемые из него гидроксиламины формально соответствуют продуктам нуклеофильного присоединения к нитронам несуществующего аниона CF_3CH_2^- . Синтетическая значимость предложенного метода восстановительного сочетания нитронов определяется тем, что он даёт возможность получения фторсодержащих аминов различной структуры. На трёх примерах было показано, что гидроксиламины **51** могут быть легко трансформированы в соответствующие вторичные амины **52** при действии цинка в уксусной кислоте. Во всех случаях выходы оказались близки к количественным.

4. Реакции иных фторированных нуклеофилов с протонными кислотами.

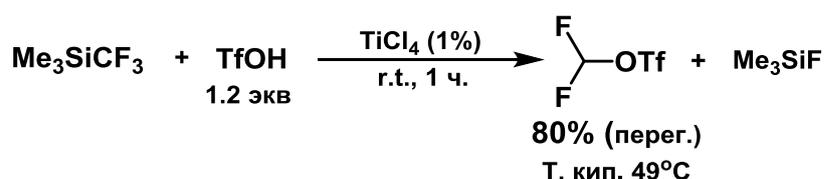
В данном разделе рассматриваются реакции фторсодержащих соединений, нуклеофильная природа которых с одной стороны не очевидна, а с другой – достаточно слаба и проявляется лишь в реакциях с очень активными электрофилами, в качестве которых выступают сильные протонные кислоты.

Одним примером такого необычного фторированного нуклеофила является дифторкарбен. По причине акцепторного влияния атомов фтора эта частица имеет ярко выраженную электрофильную природу и потому реагирует со

многими, даже весьма слабыми, нуклеофилами. Известны лишь единичные примеры взаимодействия дифторкарбена с электрофилами.

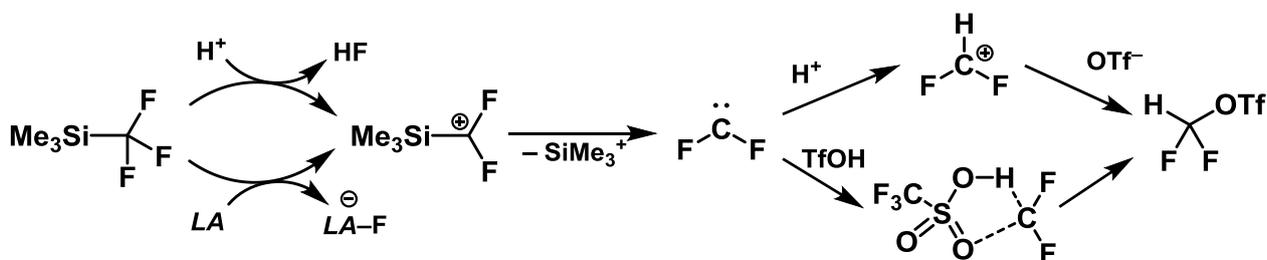
Обнаруженный нами процесс такого типа происходит при смешении Me_3SiCF_3 с трифторметансульфоной кислотой (TfOH). В этой смеси образуется неожиданный продукт: дифторметилтрифлат CHF_2OTf . Было установлено, что реакция значительно ускоряется в присутствии сильных кислот Льюиса. При использовании небольшого избытка TfOH и всего 1% TiCl_4 она завершается за час при комнатной температуре (Схема 32). Аналогичным образом реагируют и другие перфторированные сульфокислоты.

Схема 32



Ключевой стадией механизма образования CHF_2OTf , является реакция дифторкарбена с TfOH, которое может происходить либо постадийно через дифторметильный катион, либо согласованно без участия ионных интермедиатов (Схема 33). Путь образования самого дифторкарбена лежит через координацию кислоты Льюиса или Бренстеда с неподелёнными парами

Схема 33

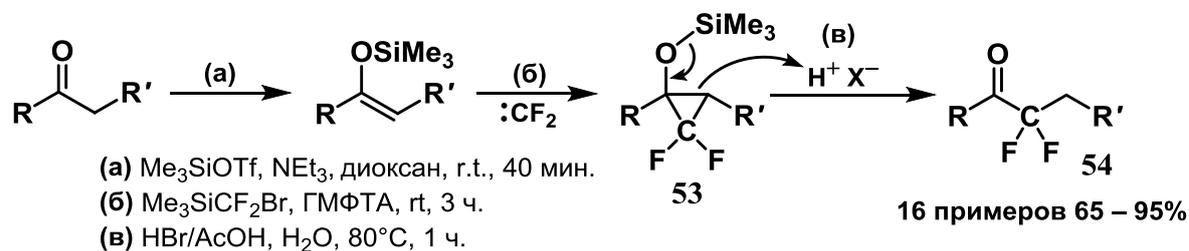


фтора в Me_3SiCF_3 , которая приводит к разрыву связи C–F, ведущему к силилдифторметильному катиону. Последний быстро распадается на Me_3Si^+ и дифторкарбен. Нельзя также исключать, что разрыв связи C–F и C–Si происходят в рамках одного согласованного процесса.

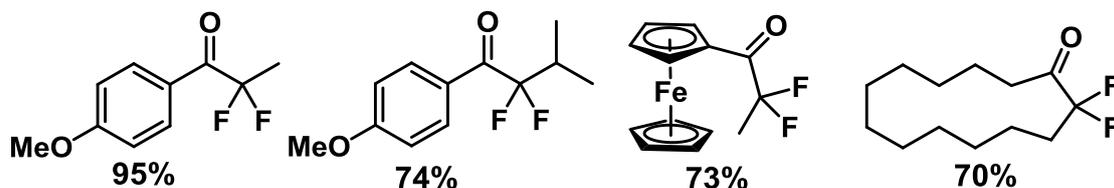
Другим примером необычных фторированных нуклеофилов явились дифторированные силилоксициклопропаны. Оказалось, что их протонирование приводит к α,α -дифторкетонам (Схема 34). Лучшим образом этот процесс происходит при 80°C под действием HBr в уксусной кислоте с добавлением небольшого количества воды. Поскольку соединения **53** образуются при

дифторциклопропанировании силиленолятов, а те в свою очередь являются продуктами силилирования кетонов, суммарный процесс представляет собою дифторгомологизацию исходного кетона.

Схема 34



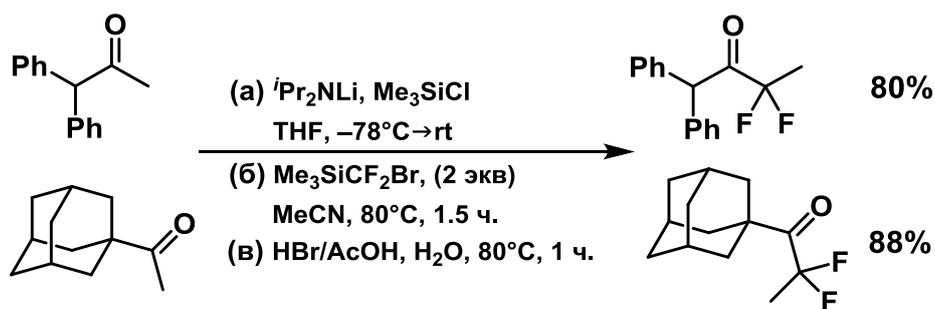
Избранные примеры продуктов



Проведённые нами оптимизационные исследования позволили разработать методику, позволяющую проводить все три стадии в одном реакционном сосуде. При этом конечные продукты получались с высокими выходами (65–95%), считая на силилируемый кетон.

В случае α,α -дифенилацетона или 1-адамантилметилкетона (Схема 35) проблемы на стадии силилирования и циклопропанирования привели к необходимости использования другой методики получения силилоксициклопропанов. Силиленолят образовывался при действии диизопропиламида лития и Me_3SiCl , а циклопропанирование проводилось в присутствии избытка $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ при нагревании. Дальнейшее раскрытие цикла при действии HBr в AcOH , дало целевые дифторированные кетоны с выходами 80 и 88%.

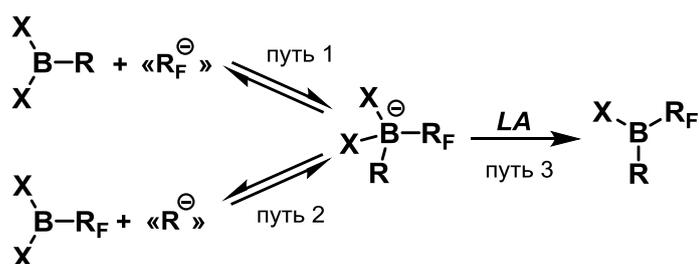
Схема 35



5. Бораты с перфторированными заместителями. Их получение и реакции.

Если рассматривать борорганические производные как соединения электрофильной природы, которая обуславливается наличием вакантной орбитали на атоме бора, то их взаимодействие с фторалкильными нуклеофилами должно приводить к боратным солям (Схема 36, путь 1). В зависимости от типа и электронных эффектов заместителей эти соли могут участвовать в различных процессах. Они могут служить как синтетическими

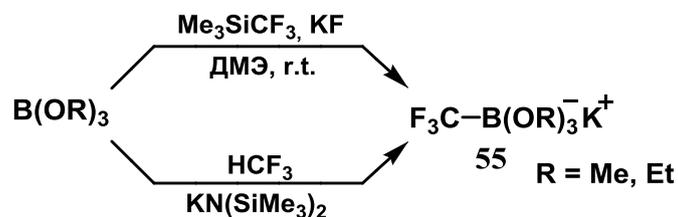
Схема 36



эквивалентами аниона R_F^- , так и аниона R^- (путь 2). Кроме того, при наличии гетероатомного заместителя (X) реакция с кислотой Льюиса может приводить к образованию боранов с двумя органическими заместителями (путь 3). Данный раздел посвящён изучению процессов представленных на схеме, а также разработке синтетических приложений фторалкилзамещённых боранов и боратных солей.

5.1. Присоединение $CF_3B(OMe)_3K^+$ к кратным связям углерод-гетероатом. Хотя методы получения перфторалкилборатов были известны до наших исследований в литературе не было примеров их использования в качестве источников R_F^- -аниона. Мы обнаружили, что в качестве потенциальных фторалкилирующих реагентов могут выступать триалкоксибораты **55**. Имеется два литературных метода их получения (Схема 37), которые основаны на

Схема 37

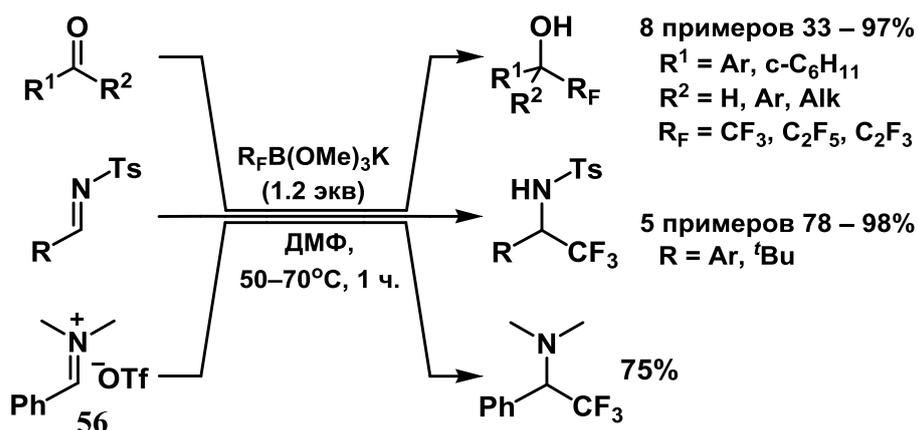


трифторметилировании триалкилборатов либо Me_3SiCF_3 со фторидом калия, либо фтороформом, который депротонируется с помощью $KN(SiMe_3)_2$. Для

наших дальнейших исследований использовался борат $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}^+$, полученный первым из этих способов.

Борат $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}^+$ представляют собой стабильное на воздухе кристаллическое соединение. Он способен выступать в качестве эквивалента трифторметильного аниона в реакциях с такими электрофильными компонентами как карбонильные соединения, *N*-тозилимины и иминиевый катион **56** (Схема 38). Аналогичные процессы имеют место с боратами, содержащими пентафторэтильный или трифторвинильный заместитель. В зависимости от типа субстрата реакция протекает при температуре от 50 до 70°C и завершается в течение часа. Из неенолизуемых карбонильных соединений (ароматические альдегиды, бензофенон) продукты получаются с высокими выходами (>85%), но с енолизуемыми субстратами выходы заметно снижаются (ацетофенон - 43%, *c*- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHO}$ - 33%) и побочно образуются продукты альдольной конденсации.

Схема 38

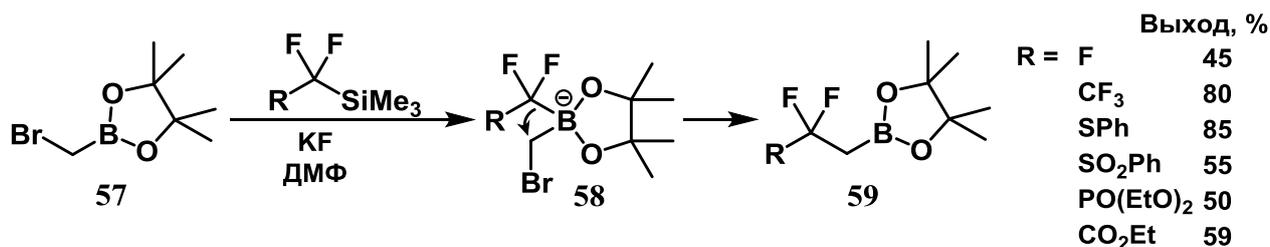


По сравнению с Me_3SiCF_3 борный реагент $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}^+$ имеет ряд преимуществ: 1) не нужно использовать основные активаторы для инициирования процесса, поскольку сам реагент уже представляет собой готовый ат-комплекс, который в случае силильных производных является интермедиатом, 2) продуктом присоединения Me_3SiCF_3 по карбонильной группе изначально является силиловый эфир (как на схемах 12 и 16), гидролиз которого – отдельная процедура, а в случае присоединения CF_3 -бората образуется тетраалкоксиборат, который легко разрушается в ходе обычной водной экстракции, 3) поскольку боратные соли нелетучи, их использование позволяет проводить синтезы при повышенных температурах.

5.2. Нуклеофильное фторалкилирование (бромметил)пинаколборана.

Обнаруженная способность $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}^+$ быть источником R_F -аниона побудила нас исследовать другие типы трансформаций с участием боратных солей. Примером такого процесса служит замещение бромида в (бромметил)пинаколборане **57** (Схема 39). Аналогичные трансформации широко используются в синтетической практике для тонкого синтеза борорганических соединений.

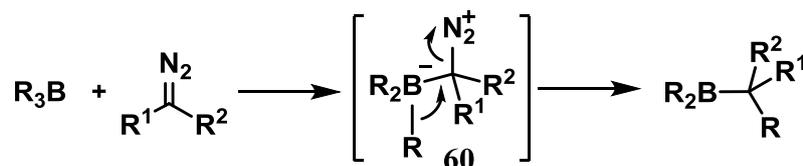
Схема 39



Механизм образования продуктов **59** предполагает, нуклеофильное фторалкилирование атома бора, приводящее к боратной соли **58**, в которой фторалкильная группа внутримолекулярно замещает бромид, мигрируя на соседний атом. Любопытно, что соли **58** с CF_3 - и C_2F_5 -группами оказались стабильными при комнатной температуре и были зафиксированы спектрально. Их превращение в продукты **59** происходит при повышении температуры, причём для CF_3 -замещённой соли требовался нагрев до 70°C , а для C_2F_5 -замещённой – до 50°C . Во всех остальных примерах дифторированный фрагмент был связан со стабилизирующим анион заместителем, и превращение **57** в **59** происходило при комнатной температуре.

5.3. Реакции CF_3 -замещённых боранов с диазкарбонильными соединениями. Миграции в тетракоординированных борных соединениях имеют место при взаимодействии боранов с диазосоединениями, которое происходит через промежуточный комплекс **60** (Схема 40), в котором группа на атоме бора замещает молекулу азота. Лёгкость образования интермедиата **60** непосредственно сказывается на протекании этого процесса: его скорость

Схема 40

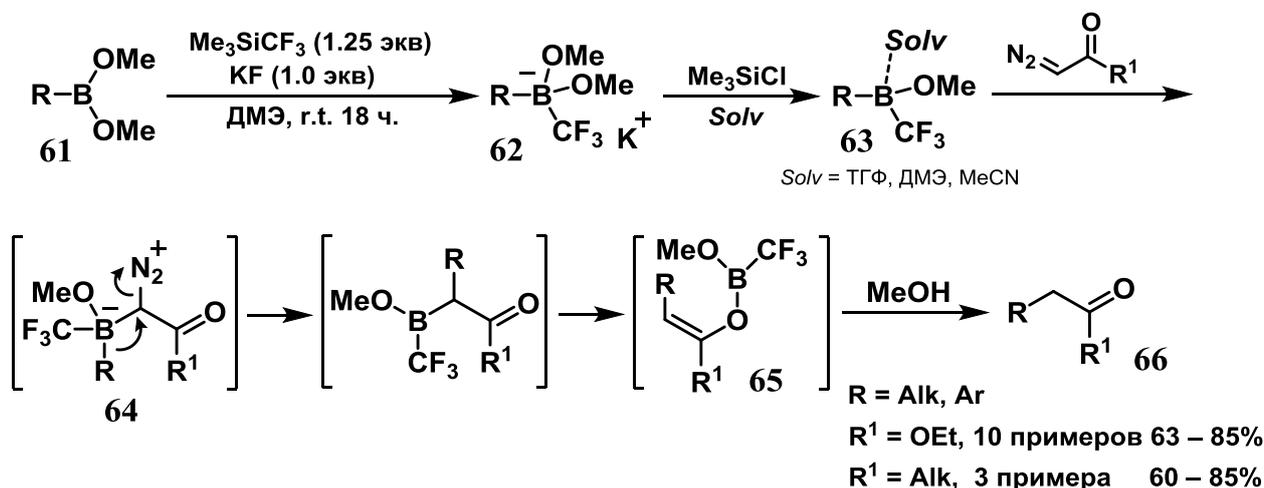


увеличивается с ростом комплексообразующей способности борана и нуклеофильности диазосоединения.

По этой причине стабилизированные диазосоединения, такие как диазоацетат и диазокетоны, способны реагировать лишь с наиболее активными борными производными, например триалкилборанами и алкилхлорборанами. Мы попытались вовлечь в этот процесс бораны, содержащие CF_3 -группу. Ожидалось, что из-за её акцепторного эффекта реакция будет происходить в очень мягких условиях.

Синтез CF_3 -замещённых боранов **63** осуществлялся путём нуклеофильного трифторметилирования диметилowych эфиров бороновых кислот **61** с последующей обработкой боратных солей **62** триметилхлорсиланом (Схема 41). Было обнаружено, что бораны **63** стабильны только в донорных растворителях (MeCN , ТГФ, ДМЭ), а при попытке их получения в недонирующих растворителях, например CH_2Cl_2 , разлагаются с образованием сложной смеси продуктов. Реакция этилдиазоацетата и диазокетонов с сольватированными боранами **63** протекает в мягких условиях. По скорости выделения азота можно определить, что она происходит в температурном интервале между -20 и 0°C .

Схема 41



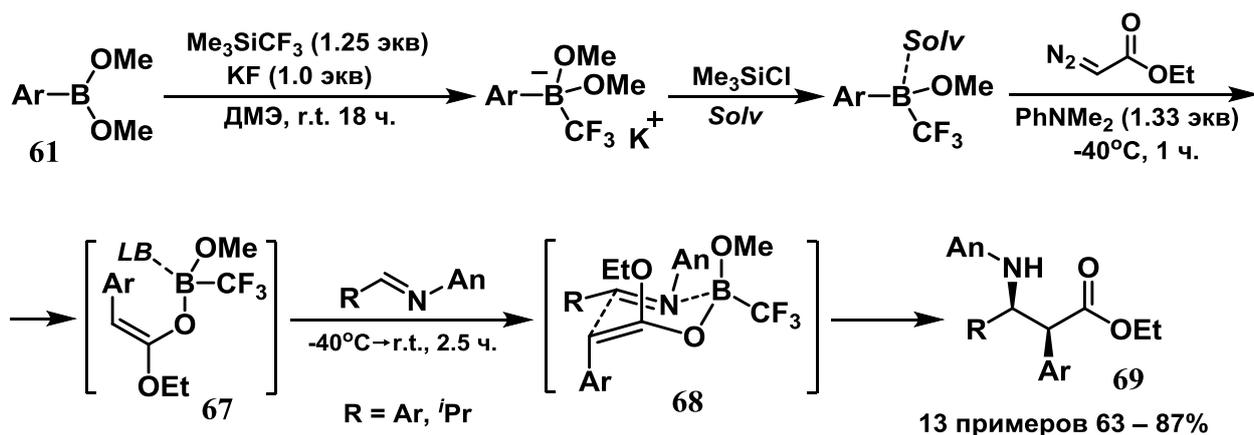
Формально, продуктом этого взаимодействия должен являться борильный эфир енола **65**, однако его образования нам зафиксировать не удалось, что, предположительно, связано с его быстрым разложением. В этой связи было решено добавлять в реакционную смесь эквивалентное количество метанола. Эта небольшая модификация позволила получать продукты **66** с хорошими выходами. Стоит отметить, что при образовании комплекса **64** не происходит

миграции CF_3 -группы, и продуктов протекания такого процесса обнаружено не было.

Вся последовательность превращений **61** в **66** проводится в одном сосуде и позволяет в мягких условиях проводить сочетание бороновых эфиров **61** с акцепторными диазосоединениями. Таким образом, нуклеофильное трифторметилирование атома бора можно рассматривать как способ активирования борсодержащей компоненты в реакциях со слабыми нуклеофилами.

5.4. Трёхкомпонентное сочетание CF_3 -замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями и имидами. Борное производное енола **65** – ценный в синтетическом плане объект, который можно использовать в процессах с образованием C-C связи. Известно, что борные еноляты легко и селективно реагируют с альдегидами и азометиновыми соединениями, приводя к соответствующим продуктам альдольной реакции или реакции Манниха.

Схема 42



Главная проблема проведения сочетания с еноловым эфиром **65** – его нестабильность в условиях реакции. Мы предположили, что добавление в среду основания Льюиса, может увеличить его устойчивость за счёт образования комплекса типа **67** (Схема 42), а если проводить реакцию в присутствии иминов, то они будут выступать не только в роли стабилизирующего основания, но и компонента дальнейшей реакции, результатом которой является производное β -аминокислоты **69**. Однако опыт показал, что комплексообразующих свойств иминов оказалось недостаточно для достижения высоких выходов, поэтому сочетание проводили в присутствии стехиометрического количества основания, способного обратимо образовывать комплекс **67**. Лучшим образом на эту роль подошёл *N,N*-диметиланилин,

добавление которого обеспечило получение продуктов **69** с хорошими выходами.

Соединения **69** представляли собой диастереомерные смеси различного соотношения, от 58:42 до более чем 95:5. Конфигурации доминантных изомеров предполагались как *син* на основании данных рентгеноструктурного анализа и по относительному расположению сигналов в спектрах ЯМР. Такая конфигурация, согласно циклической модели переходного состояния **68** (модель Циммермана-Тракслера), свидетельствует о *цис*-расположении фенильного и бороксильного заместителя в реагирующем еноляте **67**.

Все стадии превращения **61** в **69** проводятся в одном реакционном сосуде при последовательном добавлении реагентов, поэтому данный метод можно рассматривать как трёхкомпонентное сочетание бороновых эфиров с этилдиазоацетатом и имидами, которое, благодаря стадии трифторметилирования, проводится в очень мягких условиях.

ВЫВОДЫ

1. Предложена новая методология получения соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент, которая основывается на сочетании трех компонентов – дифторкарбена, нуклеофила и электрофила.
2. Обнаружен процесс внедрения дифторкарбена по связи углерод-цинк. На основании этого был разработан эффективный метод синтеза α,α -дифторзамещенных цинкорганических реагентов, которые были использованы в реакциях образования связей углерод-гетероатом и углерод-углерод.
3. Найден уникальный метод нуклеофильного бром- и иоддифторметилирования ароматических альдегидов и иминиевых солей, основанный на генерации нуклеофильной частицы при взаимодействии дифторкарбена с галогенид-анионом. Показана возможность использования полученных иоддифторметилированных спиртов в реакциях образования связи углерод-углерод.
4. Получен новый фторалкилирующий реагент – (триметилсилил)дифтор-ацетонитрил, который был использован в реакциях присоединения к C=O и C=N связям.

5. Предложен синтетический эквивалент CF_2 -дианиона – (триметилсилил-дифторметил)цинкбромид, который последовательно вовлекается в реакции с двумя различными электрофилами.
6. Обнаружено, что дифторзамещенные бром- и иодметилсиланы $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) в присутствии гидридных комплексов бора и облучении видимым светом дают продукты присоединения к монозамещённым акцепторным алкенам.
7. Предложен метод нуклеофильного дифторметилирования широкого круга субстратов (электронодефицитных алкенов, карбонильных соединений, иминов, гидразонов), основанный на использовании дифторметилена-(трифенил)фосфорана как нуклеофильного реагента.
8. Разработаны реакции дифторзамещенных иодидов $\text{Alk-CF}_2\text{I}$ с акцепторными алкенами, силиловыми эфирами енолов и нитронами, которые основаны на активации связи углерод-иод в фоторедокс-условиях.
9. Разработаны методы получения функционализированных фторорганических соединений (сложных эфиров, кетонов, нитрилов, нитросоединений) по реакциям фторированных кремнийорганических реагентов с электроноакцепторными алкенами.
10. Обнаружена уникальная реакция (трифторметил)триметилсилана с трифторметансульфокислотой с образованием дифторметилтрифлата. Были найдены удобные и экономичные условия получения этого соединения, а также предложен механизм его образования, который включает необычную стадию протонирования дифторкарбена.
11. Показано, что 1,1-дифтор-2-силилоксициклопропаны превращаются в 2,2-дифторкетоны при взаимодействии с галогеноводородными кислотами. Эта трансформация позволила разработать эффективный метод увеличения углеродной цепи в кетонах на дифторметиленовое звено.
12. Обнаружена способность боратных солей с перфторированным заместителем выступать в качестве эквивалентов R_F -аниона в реакциях присоединения к $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ связям. Показано, что нуклеофильное трифторметилирование бороновых эфиров служит удобным способом их активации для реакций с диазосоединениями.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Обзоры:

1. Dilman A. D., **Levin V. V.** Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds // *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, С. 831-841.
2. Dilman A. D., **Levin V. V.** Synthesis of organofluorine compounds using α -fluorine-substituted silicon reagents // *Mendeleev Commun.*, **2015**, Т. 25, С. 239–244.
3. Dilman A. D., **Levin V. V.** Advances in the chemistry of organozinc reagents // *Tetrahedron Letters* **2016**, Т. 57, С. 3986-3992.
4. Dilman A. D., **Levin V. V.** Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions // *Acc. Chem. Res.* **2018**, Т. 51, С. 1272–1280.

Статьи (в порядке обсуждения):

5. Dilman A. D., **Levin V. V.**, Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidenemalononitriles // *Tetrahedron Lett.* **2008**, Т. 49, № 28, С. 4352–4354.
6. Zemtsov A. A., **Levin V. V.**, Dilman A. D., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Reactions of fluorinated silanes with 2-nitrocinnamates // *J. Fluor. Chem.* **2011**, Т. 132, № 6, С. 378–381.
7. 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**, Т. 50, № 25, С. 2998–3000.
8. Zemtsov A. A., **Levin V. V.**, Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Tartakovsky V. A., Hu J. Reaction of Baylis-Hillman adducts with fluorinated silanes // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, № 35, С. 6779–6785.
9. **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**, Т. 16, № 23, С. 6256–6259.
10. Tsymbal A. V., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Kokorekin V. A., Korlyukov A. A., Dilman A. D. Reductive silylation of gem-difluorinated phosphonium salts // *J. Fluor. Chem.* **2018**, Т. 205, С. 58-61.
11. Trifonov A. L., Zemtsov A. A., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman, A. D. Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane // *Org. Lett.* **2016**, Т. 18, № 14, С. 3458–3461.

12. Kondratyev N. S., Zemtsov A. A., **Levin V. V.**, Dilman A. D., Struchkova M. I. Nucleophilic Pentafluorophenylation of Nitroalkenes // *Synthesis* **2012**, T. 44, C. 2436–2440.
13. Trifonov A. L., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Difluoromethylation of carboxylic acids via the addition of difluorinated phosphorus ylide to acyl chlorides // *Org. Lett.* **2017**, T. 19, № 19, C. 5304–5307.
14. Kosobokov M. D., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic bromo- and iododifluoromethylation of aldehydes // *Org. Lett.* **2014**, T. 16, № 14, C. 3784–3787.
15. **Levin V. V.**, Smirnov V. O., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic Iododifluoromethylation of Aldehydes Using Bromine/Iodine Exchange // *J. Org. Chem.* **2015**, T. 80, № 18, C. 9349–9353.
16. Tsybmal A. V., Kosobokov M. D., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic bromodifluoromethylation of iminium ions // *J. Org. Chem.* **2014**, T. 79, № 17, C. 7831–7835.
17. Kosobokov M. D., Dilman A. D., **Levin V. V.**, Struchkova M. I. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and fluoroalkylation reactions // *J. Org. Chem.* **2012**, T. 77, № 13, C. 5850–5855.
18. **Levin V. V.**, Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents // *Org. Lett.* **2013**, T. 15, № 4, C. 917–919.
19. **Levin V. V.**, Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reactions of organozinc reagents with potassium bromodifluoroacetate // *J. Fluor. Chem.* **2015**, T. 171, C. 97–101.
20. Ashirbaev S. S., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Coupling of gem-difluorinated organozinc reagents with S-electrophiles // *J. Fluor. Chem.* **2016**, T. 191, 143–148.
21. Zemtsov A. A., Kondratyev N. S., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Copper-catalyzed allylation of α,α -difluoro-substituted organozinc reagents // *J. Org. Chem.* **2014**, T. 79, № 2, C. 818–822.
22. Земцов А. А., Кондратьев Н. С., **Левин В. В.**, Стручкова М. И., Дильман А. Д. Реакция гем-дифторзамещенных цинкорганических реагентов с пропаргилгалогенидами // *Изв. Акад. Наук., Сер. хим.*, **2016**, С. 2760–2762.

23. Zemtsov A. A., Volodin A. D., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman, A. D. Coupling of α,α -Difluoro-substituted organozinc reagents with 1-bromoalkynes // *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, T. 11, C. 2145–2149.
24. Ashirbaev S. S., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman, A. D. Copper-Catalyzed Coupling of Acyl Chlorides with *gem*-Difluorinated Organozinc Reagents via Acyl Dithiocarbamates // *J. Org. Chem.* **2018**, T. 83, № 1, C. 478–483.
25. **Levin V. V.**, Struchkova M.I., Dilman A.D. Coupling of *N*-acyliminium chlorides with *gem*-difluorinated organozinc reagents // *Mendeleev Commun.* **2017**, T. 27, № 2, C. 139–140.
26. Kondratyev N. S., **Levin V. V.**, Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Reaction of *gem*-difluorinated organozinc reagents with β -nitrostyrenes // *J. Fluor. Chem.* **2015**, T. 176, C. 89–92.
27. Kosobokov M. D., **Levin V. V.**, Zemtsov A. A., Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Arkhipov D. E., Dilman A. D. Geminal silicon/zinc reagent as an equivalent of difluoromethylene bis-carbanion // *Org. Lett.* **2014**, T. 16, № 5, C. 1438–1441.
28. Volodin A. D., Zemtsov A. A., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic difluoro(trimethylsilyl)methylation of arylidene Meldrum's acids // *J. Fluor. Chem.* **2015**, T. 176, C. 57–60.
29. Supranovich V. I., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Dilman, A. D. Radical Silyldifluoromethylation of Electron-Deficient Alkenes // *Org. Lett.* **2017**, T. 19, № 12, C. 3215–3218.
30. Supranovich V. I., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Hu J., Dilman, A. D. Visible light-mediated difluoroalkylation of electron-deficient alkenes // *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, T. 14, C. 1637–1641.
31. Chernov G. N., **Levin V. V.**, Kokorekin V. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. Interaction of *gem*-Difluorinated Iodides with Silyl Enol Ethers Mediated by Photoredox Catalysis // *Adv. Synth. Catal.* **2017**, T. 359, № 17, C. 3063–3067.
32. Supranovich V. I., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman A. D. Photocatalytic Reductive Fluoroalkylation of Nitrones // *Org. Lett.* **2018**, T. 20, C. 840-843.
33. **Levin V. V.**, Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Reaction of the Ruppert-Prakash reagent with perfluorosulfonic acids // *J. Fluor. Chem.* **2009**, T. 130, C. 667-670.
34. Kosobokov M. D., **Levin V. V.**, Struchkova M. I., Dilman, A. D. Difluorohomologation of Ketones // *Org. Lett.* **2015**, T. 17, № 3, C. 760–763.

35. **Levin V. V.**, Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation with organoboron reagents // *Tetrahedron Lett.* **2011**, T. 52, № 2, С. 281–284.
36. **Levin V. V.**, Elkin P. K., Struchkova M. I., Dilman A. D. Nucleophilic fluoroalkylation of (bromomethyl)pinacolborane using silicon reagents // *J. Fluor. Chem.* **2013**, T. 154, С. 43–46.
37. Elkin P. K., **Levin V. V.**, Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A., Tartakovsky V. A. Reactions of CF₃-substituted boranes with α -diazocarbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* **2011**, T. 52, № 41, С. 5259–5263.
38. Elkin P. K., **Levin V. V.**, Dilman A. D., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A. Three-component reactions of CF₃-substituted boranes, ethyl diazoacetate and imines // *Tetrahedron Lett.* **2012**, T. 53, № 46, С. 6216–6218.

Тезисы докладов

39. **Levin V. V.**, Zemtsov A. A., Kosobokov M. D., Dilman A. D. Geminal silicon/zinc reagent as an equivalent of difluoromethylene bis-anion // *Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014)*, Moscow, Russia, 13-19 September, 2014, Book of abstracts, p. 196.
40. **Левин В. В.**, Земцов А. А., Дильман А. Д., Стручкова М. И., Восстановление бромо- и иододифторметильной группы металлическим цинком и магнием // IV Всероссийская Конференция по Органической Химии, XVIII Молодежная Школа-Конференция по Органической Химии, Москва, 22-27 ноября 2015. Тезисы докладов, стр. 185
41. **Левин В. В.**, Земцов А. А., Дильман А. Д., Реакции 1,1-дифторзамещенных цинкорганических соединений, катализируемые солями одновалентной меди, Успехи синтеза и комплексообразования, Москва, 25-28 апреля 2016, Сборник тезисов, стр. 142.
42. **Levin V.V.**, Dilman A.D., Ashirbaev S. S Reactions of 1,1-difluoroorganozinc reagents // *The Fourth International Scientific Conference Advances in Synthesis and Complexing*. Moscow, 24-28 April 2017, Book of abstracts, T. 1, С. 160.