

ФИО соискателя Земцов Артем Андреевич

Название диссертации *«Фторированные карбанионы в реакциях сопряжённого присоединения и аллильного замещения»*

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

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/>

26 июля 2018 года

Дата приема к защите

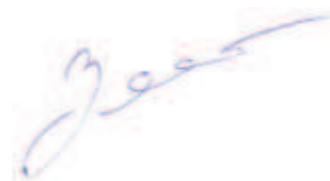
27 июля 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

27 июля 2018 года

**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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**Левин Виталий Владимирович**

кандидат химических наук, старший научный
сотрудник Лаборатории функциональных
органических соединений №8 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**Нечаев Михаил Сергеевич**

доктор химических наук, профессор,
профессор РАН, ведущий научный
сотрудник кафедры органической химии
МГУ им. М. В. Ломоносова

Чусов Денис Александрович

кандидат химических наук, руководитель
Группы эффективного катализа №117
ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Иркутский институт
химии им. А. Е. Фаворского Сибирского
отделения Российской академии наук

Защита диссертации состоится «17» октября 2018 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по
адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «28» августа 2017 г.

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

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН

доктор химических наук

А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

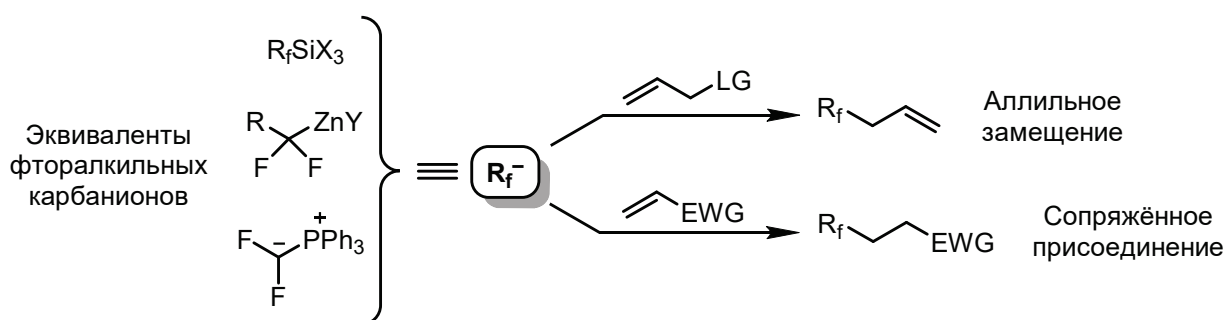
Актуальность проблемы

Введение в молекулу одного или нескольких атомов фтора способно кардинально поменять физические свойства и биологическую активность любого органического вещества. По этой причине методология синтеза фторорганических соединений представляет интерес для целого ряда прикладных областей науки: от агрохимии и фармацевтики до химии материалов. Согласно статистике за 2008 год, треть наиболее популярных медицинских препаратов содержит в структуре как минимум один фторный заместитель. 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. 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.

Схема 1

Диссертационная работа



В настоящей работе мы исследовали реакции нуклеофильного фторалкилирования субстратов, содержащих кратные углерод-углеродные связи (Схема 1). Процессы подобного типа хорошо изучены лишь для анионов, дополнительно стабилизированных акцепторными группами, а также перфторированных комплексов меди (I). Методы введения нестабилизированных α,α -дифторалкильных заместителей практически не

представлены в литературе по причине отсутствия необходимых реагентов вида RCF_2M . Не меньшую проблему представляют и реакции сопряжённого присоединения перфторированных групп к акцепторным олефинам, поскольку классические реагенты, такие как силаны R_fSiX_3 или перфторорганические комплексы меди, обычно не склонны вступать в реакцию 1,4-присоединения. Распространение методологии фторалкилирования на различные эквиваленты фторированных карбанионов откроет новые подходы к синтезу фторорганических структур с развитым углеродным каркасом.

Цели работы

Первой целью настоящего исследования стало расширение круга потенциальных субстратов для реакций с известными эквивалентами фторалкильных карбанионов. В качестве таких эквивалентов использовались фторкремниевые реагенты (R_fSiX_3) и α,α -дифторфункционализованные цинкорганические реагенты (RCF_2ZnY). В рамках этой цели решались следующие задачи:

- Исследование активности силанов R_fSiX_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 RCF_2ZnY с аллил и пропаргилгалогенидами, а также акцепторами Михаэля.

Второй целью работы стал поиск новых синтетических эквивалентов фторированных карбанионов. Задачи, которые решались в рамках этой цели, включали:

- Синтез нового металлоорганического 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 дифформетилеифосфорана и изучение его активности в реакциях с акцепторами Михаэля.

Научная новизна и практическая значимость работы

Изучены новые реакции силанов R_fSiX_3 с акцепторными олефинами. На основании этих процессов разработан высокоэффективный метод синтеза β - CF_3 -функционализованных сложных эфиров в две технологические стадии. Показаны подходы к синтезу непредельных α -пентафторбензил-замещённых

нитрилов, сложных эфиров и кетонов, а также β -перфторалкилзамещённых производных нитроуксусного эфира в две технологические стадии из простых исходных. Таким образом, ранее проблематичный и малоизученный процесс присоединения перфторированных карбанионов по Михаэлю превращён в полноценный инструмент органического синтеза.

Исследована реакция кросс-сочетания цинкорганических соединений RCF_2ZnY с аллил и пропаргилгалогенидами. Созданный на основе этого процесса синтетический метод позволяет осуществлять сборку структур с CF_2 -звеном из трёх независимых компонент в одну технологическую стадию.

Разработан метод синтеза нового металлоорганического 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 дифторметиленфосфорана с активированными олефинами. Созданные на основе этого процессы позволяют в одну стадию проводить дифторметилирование непредельных карбонильных соединений, что не имеет аналогов в литературе. Разработан новый метод равновесной генерации дифторметиленфосфорана, 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.

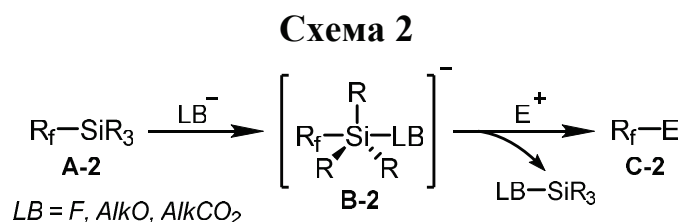
Текст основного содержания работы логически разделен на три главы, в соответствии с типом исследуемого фторного реагента: реакции перфторалкилсиланов, реакции цинковых комплексов RCF_2ZnX и реакции эквивалентов дифторметиленфосфорана. Разделение внутри глав проведено согласно структурным классам субстратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 10-03-91159 и 14-03-31253) и Российского научного фонда (проект 14-13-00034).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции с участием перфторалкилсиланов

Перфторалкилсиланы **A-2** (Схема 2) являются широко распространёнными реагентами и часто применяются в процессах нуклеофильного фторалкилирования кратных $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ -связей, а также в реакциях кросс-сочетания. Для активации силанов используются основания Льюиса с высоким сродством к атому кремния, такие как алкоксиды, ацетаты или фториды.



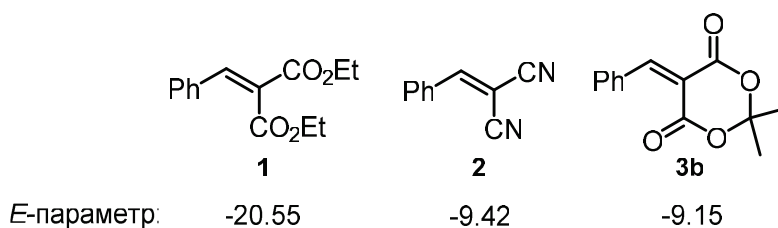
Реакции перфторалкилсиланов с енонами, за редкими исключениями, протекают с образованием продуктов 1,2-присоединения, в то время как примеры их взаимодействия с другими типами акцепторов Михаэля практически отсутствуют. Однако ранее в нашей лаборатории было показано, что алкены, активированные сразу двумя нитрильными группами, селективно реагируют с перфторалкилсиланами с образованием продуктов 1,4-присоединения. 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 **2** (Рисунок 1) активностью (-9.42) обладает бензилиденное производное кислоты Мельдрума **3b** (-9.15), в то время как активность простого бензилиденмалоната **1** оказалась ниже на десять порядков (-20.55). В качестве фторированного реагента мы выбрали Me_3SiCF_3 (реактив Рупперта-Пракаша) как наиболее удобный источник трифторметильной группы.

Рисунок 1



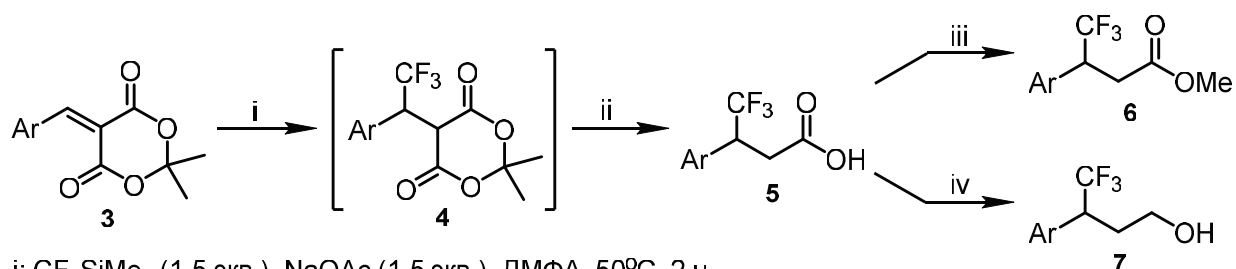
Одним из ключевых факторов, определивших наш выбор производных кислоты Мельдрума, была возможность гидролиза полученных продуктов до алифатических карбоновых кислот. Вторым существенным преимуществом стал крайне простой синтез исходных соединений: большая часть алкенов **3** была получена нами по реакции Кневенагеля из соответствующих альдегидов и кислоты Мельдрума в воде при нагревании до 70°C .

Мы установили, что в реакции **3** с Me_3SiCF_3 при активации ацетатом натрия в ДМФА при 50°C образуются циклические соединения **4**, которые были идентифицированы нами по ^1H ЯМР как продукты реакции Михаэля (Схема 3). Однако очистка и характеристика соединений **4** оказались затруднительны в виду низкой стабильности в присутствии атмосферной влаги. По этой причине мы разработали процедуру их гидролиза в кислых условиях с последующим термическим декарбоксилированием.

Полученные в результате этих трансформаций кислоты **5** удалось легко очистить перекристаллизацией, однако их хроматографическая оказалась проблематичной в виду сильного размывания на силикагеле. По этой причине

мы разработали две процедуры превращения сырых кислот **5** в сложные эфиры **6** и спирты **7**.

Схема 3

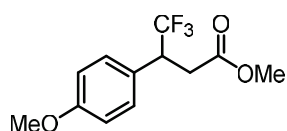


i: CF_3SiMe_3 (1.5 экв.), NaOAc (1.5 экв.), ДМФА, 50°C , 2 ч

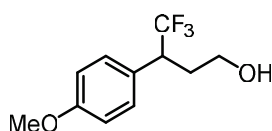
ii: 7M HCl (2 экв.), $100 - 120^\circ\text{C}$, 1 ч

iii: MeI (2.0 экв.), K_2CO_3 (2.0 экв.), ДМФА, к.т., 1 ч

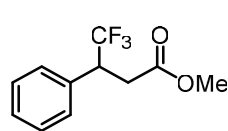
iv: BF_3OEt_2 (2.5 экв.), NaBH_4 (3.0 экв.), 1,4-диоксан, к.т., 1 ч



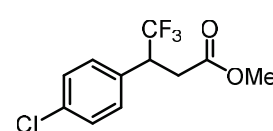
6a, 88%



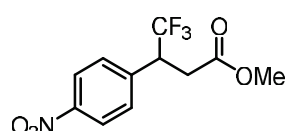
7a, 90%



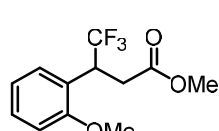
6b, 90%



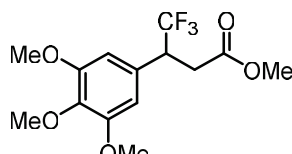
6c, 88%



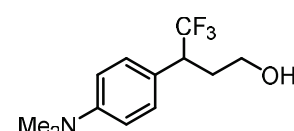
6d, 83%



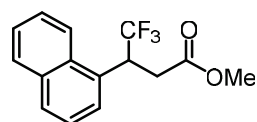
6e, 81%



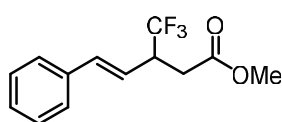
6f, 85%



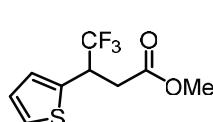
7g, 88%



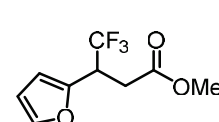
6h, 75%



6i, 74%



6j, 75%

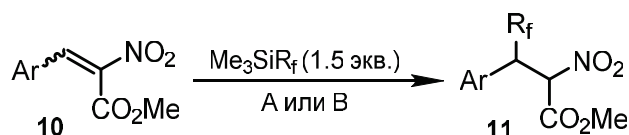


6k, 66%

Во всех случаях продукты этерификации **6** или восстановления **7** были выделены с хорошими и высокими выходами. В реакции с производным коричневого альдегида был выделен только продукт 1,4-присоединения **6i**, следов продукта 1,6-присоединения замечено не было.

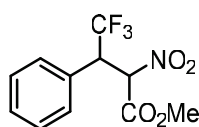
Также во взаимодействие с Me_3SiCF_3 в аналогичных условиях вводилось алкилиденное производное **31** (Схема 4). После стадий гидролиза и бензилирования мы выделили смесь трифторметилированного продукта **8** и алкена **9**. Основной причиной образования **9** может являться енолизация исходного соединения **31** в условиях реакции, при этом в качестве основания предположительно выступает комплекс силана и ацетат-аниона.

Схема 5

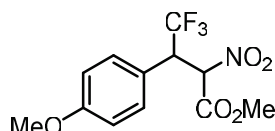


Метод А: NaOAc (1.2 экв.), ДМФА, к.т., 3 ч

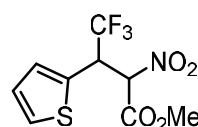
Метод В: NBu_4OAc (1.2 экв.), CH_2Cl_2 , -30°C , 3 ч



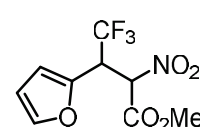
11a, А: 67% (d.r. 1:1)
В: 82% (d.r. 1:1)



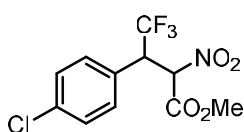
11b, А: 67% (d.r. 1:1)
В: 82% (d.r. 1:1)



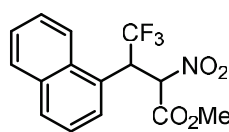
11c, А: 32% (d.r. 1.6:1)
В: 68% (d.r. 1:1.2)



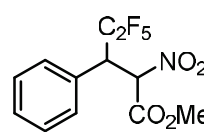
11d, В: 37%
(d.r. 1.2:1)



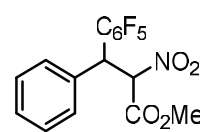
11e, А: 84%
(d.r. 1.2:1)



11f, А: 70%
(d.r. 1:1)



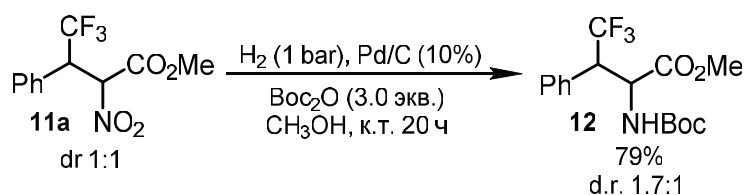
11g, А: 88%
(d.r. 1.4:1)



11h, А: 99%
(d.r. 1.2:1)

Возможность трансформации соединений **11** в производные фторированных аминокислот была продемонстрирована нами на примере восстановления соединения **11a** в мягких условиях (Схема 7). Процесс проводился при атмосферном давлении водорода в присутствии палладия на угле и ацилирующего реагента, что привело к образованию N-Вос-защищённого продукта **12** с высоким выходом.

Схема 6

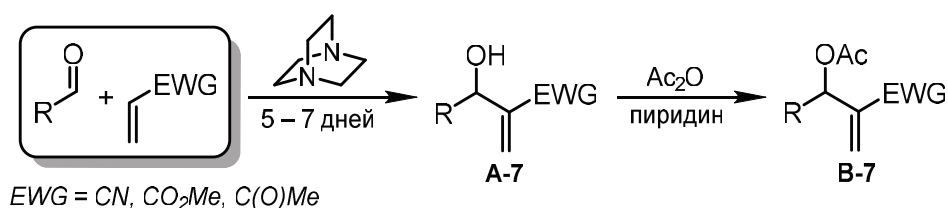


В итоге нами был разработан удобный метод присоединения фторированных карбанионов (CF_3 , C_2F_5 , C_6F_5) к олефинам, содержащим сложноэфирную и нитрогруппу. Полученные продукты могут быть восстановлены до производных соответствующих β -перфторалкилзамещённых аминокислот.

1.3 Перфторалкилирование ацилированных аддуктов реакции Бейлиса-Хилмана

Аллилацетаты **B-7**, содержащие дополнительную активирующую функцию, являются сильными электрофилами и перспективными субстратами для реакции фторалкилирования (Схема 7). Синтез олефинов **B-7** может быть осуществлён в две технологически простые стадии из соответствующих альдегидов и терминальных акцепторных алкенов (акрилонитрил, метилакрилат, метилвинилкетон) по реакции Бейлиса-Хилмана с последующим ацилированием промежуточных продуктов **A-7**.

Схема 7



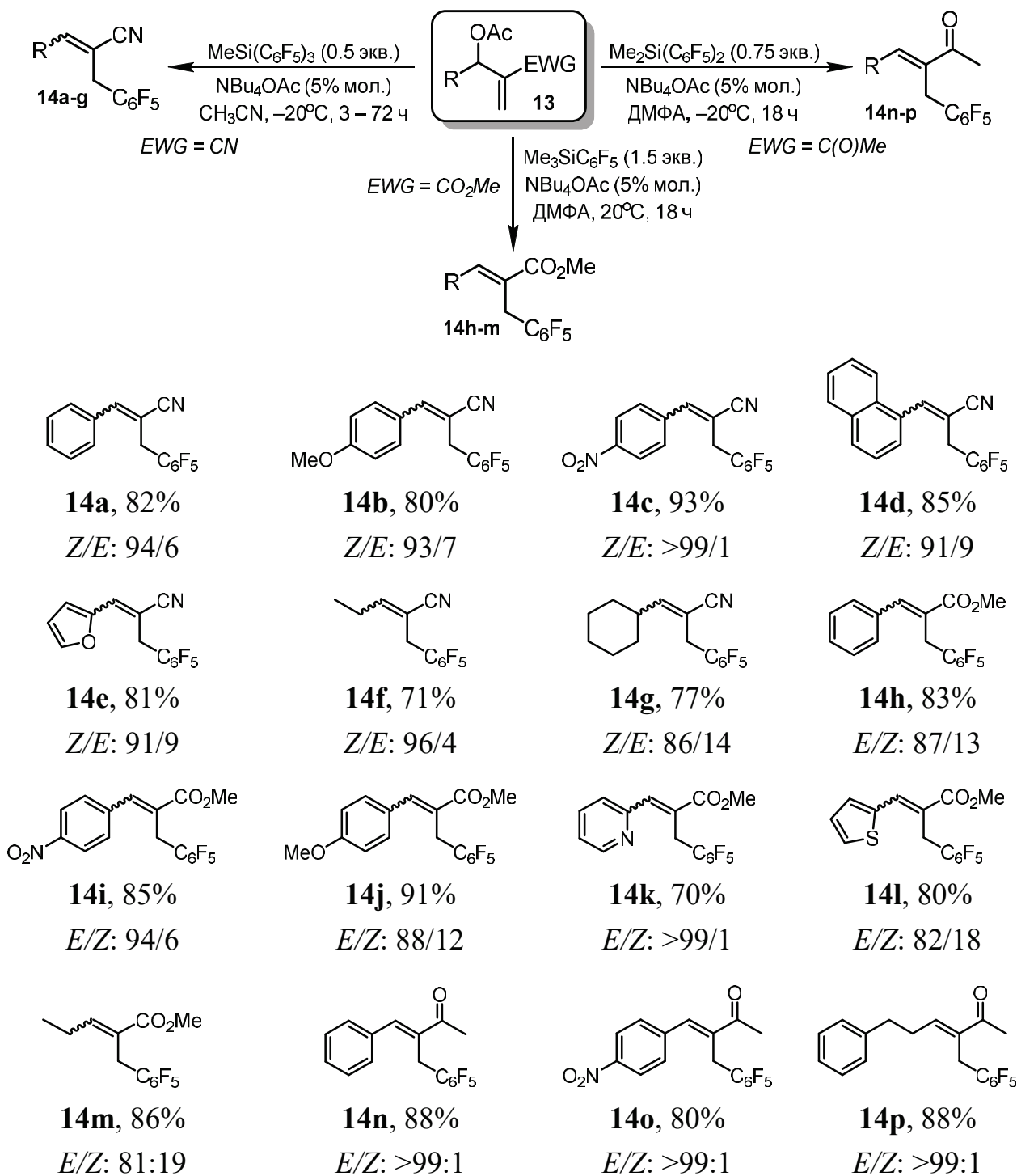
В качестве источников фторированной группы в первую очередь было решено использовать перфторалкилсиланы вида $X_{4-n}Si(C_6F_5)_n$, так как они представлены значительным числом вариантов ($n = 1 - 4$), что даёт широкие возможности по управлению эффективностью процесса. Мы установили, что пентафторфенилирование производных акрилонитрила наиболее чисто протекает в присутствии $MeSi(C_6F_5)_3$ в ацетонитриле при пониженной температуре. В оптимизированных условиях с высоким выходом был выделен ряд пентафторфенилированных продуктов **14a-g** преимущественно в виде *Z*-изомеров (Схема 8). В случае электронно-обогащённых систем, а также субстратов с алифатическими заместителями, была зафиксирована несколько меньшая скорость реакции.

В случае сложных эфиров наилучший результат при пентафторфенилировании показал $Me_3SiC_6F_5$ в ДМФА при комнатной температуре. В реакциях с кетонами наиболее эффективен оказался $Me_2Si(C_6F_5)_2$ в ДМФА при $-20^\circ C$. Во всех случаях продукты **14h-p** были выделены с высокими выходами в виде *E*-изомеров. Конфигурация кратной связи соединений **14** устанавливалась с помощью 2D NOESY-корреляции.

Таким образом, очевидно, что для всех типов субстратов (нитрилы, сложные эфиры, кетоны) пентафторфенилирование эффективно протекает только с соответствующим типом силана $Me_{4-n}(C_6F_5)_n$ ($n = 1-3$). Точные

причины подобной закономерности неизвестны, однако, можно предположить, что эффективность конкретного сочетания силана/субстрата зависит от активности пентакоординационного кремниевого интермедиата, который выступает в роли нуклеофила.

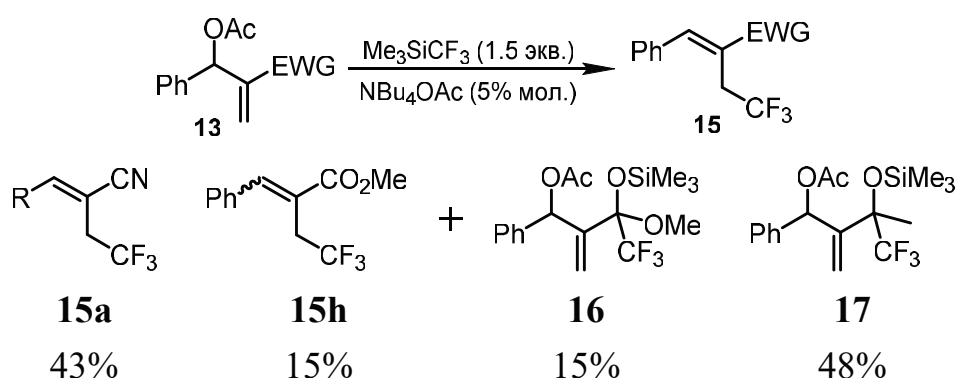
Схема 8



Также мы попытались осуществить трифторметилирование субстратов **13** с помощью реактива Рупперта-Пракаша в идентичных условиях (Схема 9). В результате лишь в случае модельного нитрила удалось выделить продукт

реакции Михаэля **15a** с выходом 43%. В случае сложного эфира была получена неразделимая смесь продуктов 1,4- и 1,2- присоединения **15h** и **16** с низким выходом, а при реакции с кетоном образовался только продукт присоединения по карбонильной группе **17** с выходом 48%. Этот факт свидетельствует о том, что повышение электрофильной активности C=C-связи при переходе от сложных эфиров к кетонам нивелируется ростом активности карбонильной группы, что приводит к полной смене направления реакции.

Схема 9



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

2. Реакции кросс-сочетания с участием металлоганических реагентов RCF_2ZnX

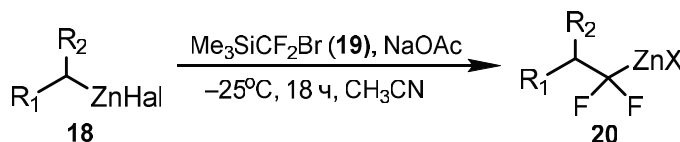
Соединения с геминальным дифторметиленовым фрагментом представляют большой интерес для медицинской химии, так как CF_2 -группа является биоизостером карбонильной группы и атома кислорода в простых эфирах. В то же время, существующие методы синтеза подобных соединений страдают от ряда ограничений, связанных с необходимостью использования агрессивных реагентов (реакция деоксофторирования) или длинных синтетических цепочек. Одним из возможных вариантов решения проблемы является введение CF_2 -компоненты посредством реакций кросс-сочетания. Как было упомянуто ранее, большинство нестабилизированных реагентов вида RCF_2M 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 RCF_2ZnX . Данная глава посвящена исследованию свойств этих

соединений в реакциях медь-катализируемого кросс-сочетания с аллил и пропаргилгалогенидами, а так же акцепторами Михаэля.

2.1 Кросс-сочетание RCF_2ZnX с аллил и пропаргилгалогенидами

В 2013 году в нашей лаборатории был разработан 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 **18** (Схема 10) с (бромдифторметил)триметилсиланом **19** и ацетатом натрия происходит формальное внедрение дифторкарбена по связи C-Zn с образованием дифторорганоцинковых комплексов **20** (Схема 10). Способность соединений **20** к взаимодействию с электрофилами изначально была показана нами на примере реакций галогенирования, протонирования и нитрозирования, дальнейшей целью работы стало расширение методики на C-электрофилы.

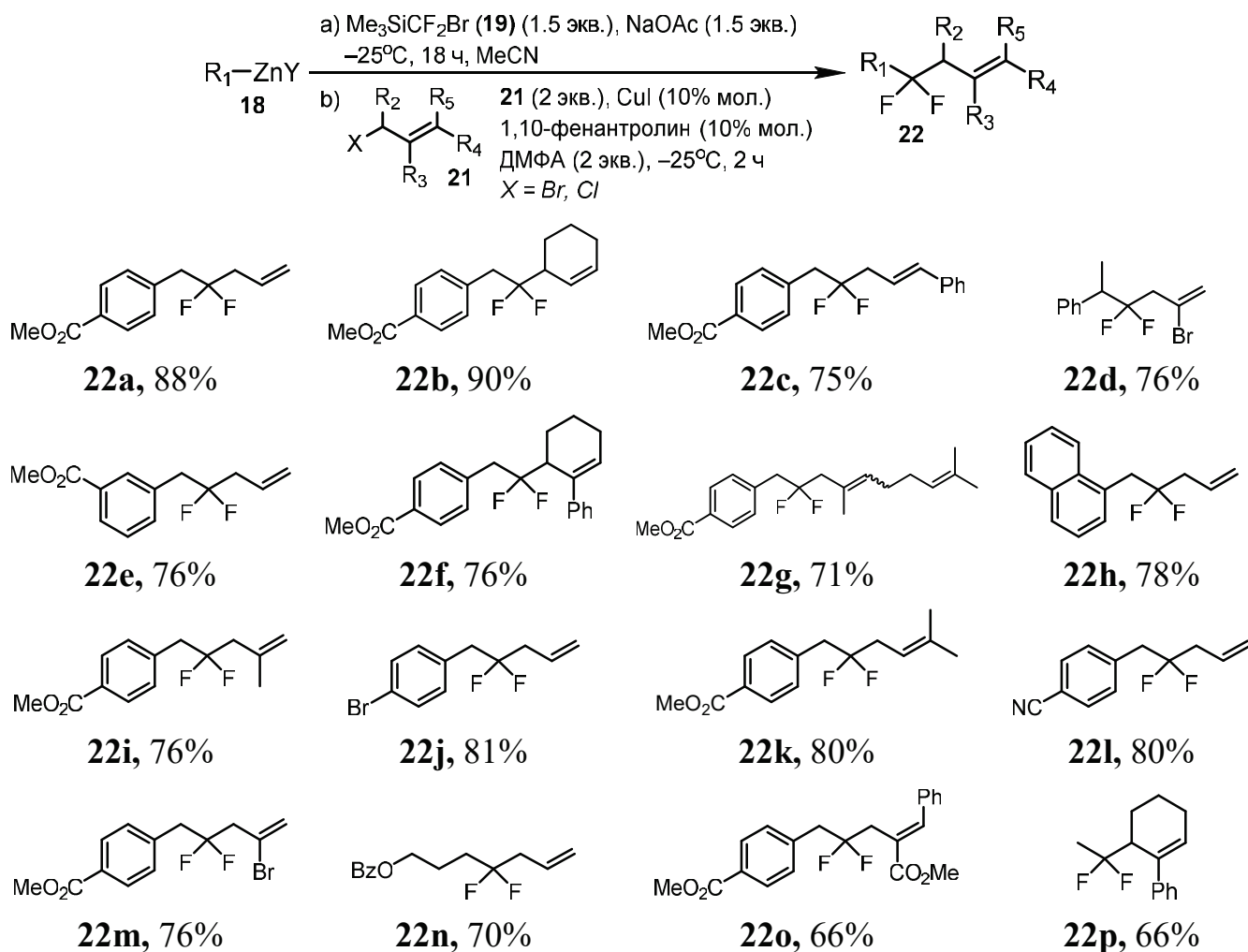
Схема 10



В настоящей работе мы изучили реакции кросс-сочетания реагентов RCF_2ZnX **20** с аллилгалогенидами **21** (Схема 11). Процесс лучше всего протекает при катализе 10 мол. % CuI в присутствии 10 мол. % 1,10-фенантролина в качестве бидентатного лиганда. Также критичным оказалось присутствие двух эквивалентов ДМФА в качестве стабилизирующей добавки. Выходы продуктов рассчитывались на две стадии относительно исходного цинкового реагента **18**. Все реакции проводились при пониженной температуре, так как в комнатных условиях реагенты типа **20** разлагаются в течение нескольких часов.

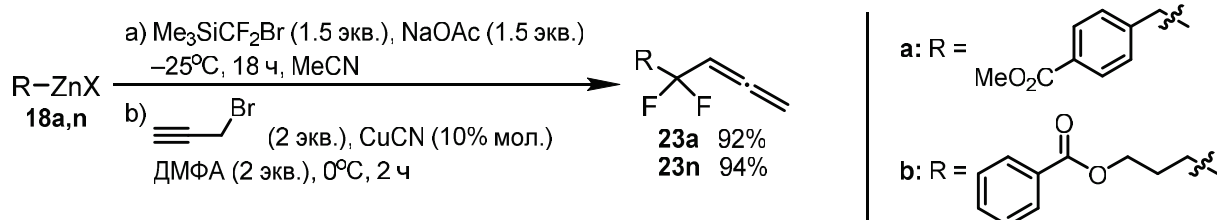
Функционализированные алкены **22** были выделены с высокими выходами. Было показано, что сочетание не затрагивает сложноэфирную и нитрильную функциональные группы, а также ароматические галогениды. При наличии нескольких направлений для атаки присоединение фторированного нуклеофила происходит исключительно по менее замещённому углеродному атому. Предпочтительное образование термодинамически более стабильного изомера может свидетельствовать о наличии быстрого равновесия между различными формами промежуточных комплексов трёхвалентной меди.

Схема 11



Аналогичным образом нами была осуществлена реакция пропаргилирования. Из цинковых реагентов **18a** и **18n** были получены соответствующие дифторметиленированные производные, которые далее ввели в реакцию с пропаргилбромидом в присутствии CuCN (10% мол.) при 0°C (Схема 12). В результате удалось выделить аллены **23a** и **23n** с высоким выходом.

Схема 12



Таким образом, мы разработали методику синтеза олефинов **22** и алленов **23**, 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

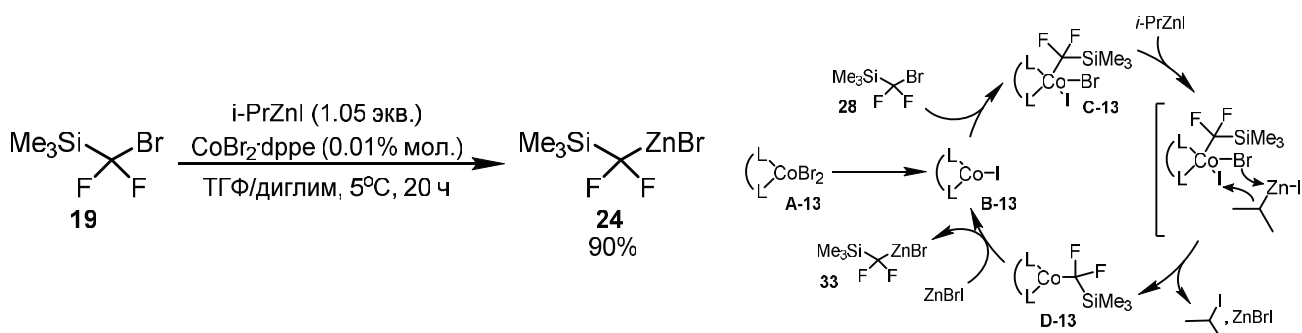
последующее кросс-сочетание полученных продуктов с аллил и пропаргилгалогенидами.

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

Концепция трёхкомпонентной сборки соединений с CF_2 -звеном предполагает не только реакции с участием дифторкарбена. Не менее перспективен подход, основанный на последовательном сочетании эквивалента дифформетиленового бискарбаниона с двумя молекулами электрофила. В литературе известно мало примеров подобных процессов, поэтому мы предприняли попытку синтеза нового геминального кремний/цинкового реагента $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnX}$ с целью проверки его активности в реакциях с C-электрофилами.

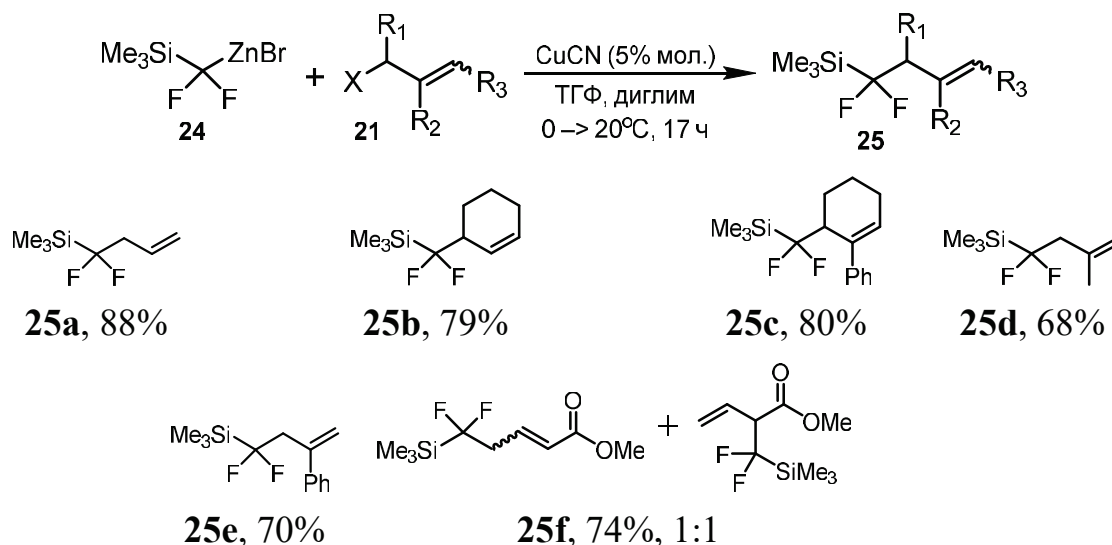
В качестве исходного соединения нами был выбран (бромдифторметил)триметилсилан **19** (Схема 13). Попытки металлирования **19** при действии металлического цинка не привели к желаемому результату, поэтому мы разработали процедуру обмена бромидом на металл в присутствии изопропилцинкиодида при катализе комплексом $\text{CoBr}_2 \cdot \text{dppe}$. В результате цинковый реагент **24** был получен с выходом 90% в виде раствора в смеси ТГФ/диглим. Стоит отметить, что в качестве второго продукта реакции нами был выделен изопропилиодид. Это означает, что реагент **24** содержит фрагмент Zn-Br , на основании чего нами был предложен соответствующий механизм реакции.

Схема 13



Далее мы попробовали провести реакцию кросс-сочетания $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ **24** с аллилгалогенидами **21** (Схема 14) в присутствии каталитического количества CuCN . В целях удобства реагент **24** использовался без выделения из реакционной смеси, точная концентрация раствора заранее устанавливалась с помощью ^{19}F ЯМР с PhCF_3 в качестве внутреннего стандарта.

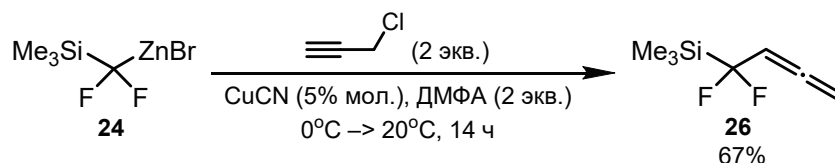
Схема 14



В результате был выделен ряд продуктов сочетания **25** с хорошими выходами. В реакции с несимметричным бромидом было зафиксировано образование двух региоизомеров **25f** в соотношении 1:1. Стоит отметить, что полученные силаны **25** являются труднодоступным классом соединений, так как в литературе отмечены лишь единичные примеры их синтеза. Возможность дальнейшей функционализации соединений **25** была далее показана на примере реакций с альдегидами.

Также мы осуществили реакцию комплекса **24** с пропаргилхлоридом (Схема 15). Процесс аналогичным образом катализировался цианидом меди, для повышения эффективности реакция проводилась со стабилизирующей добавкой в виде 2 эквивалентов ДМФА. После очистки продукта переконденсацией и перегонкой был выделен аллен **26** с выходом 67%.

Схема 15



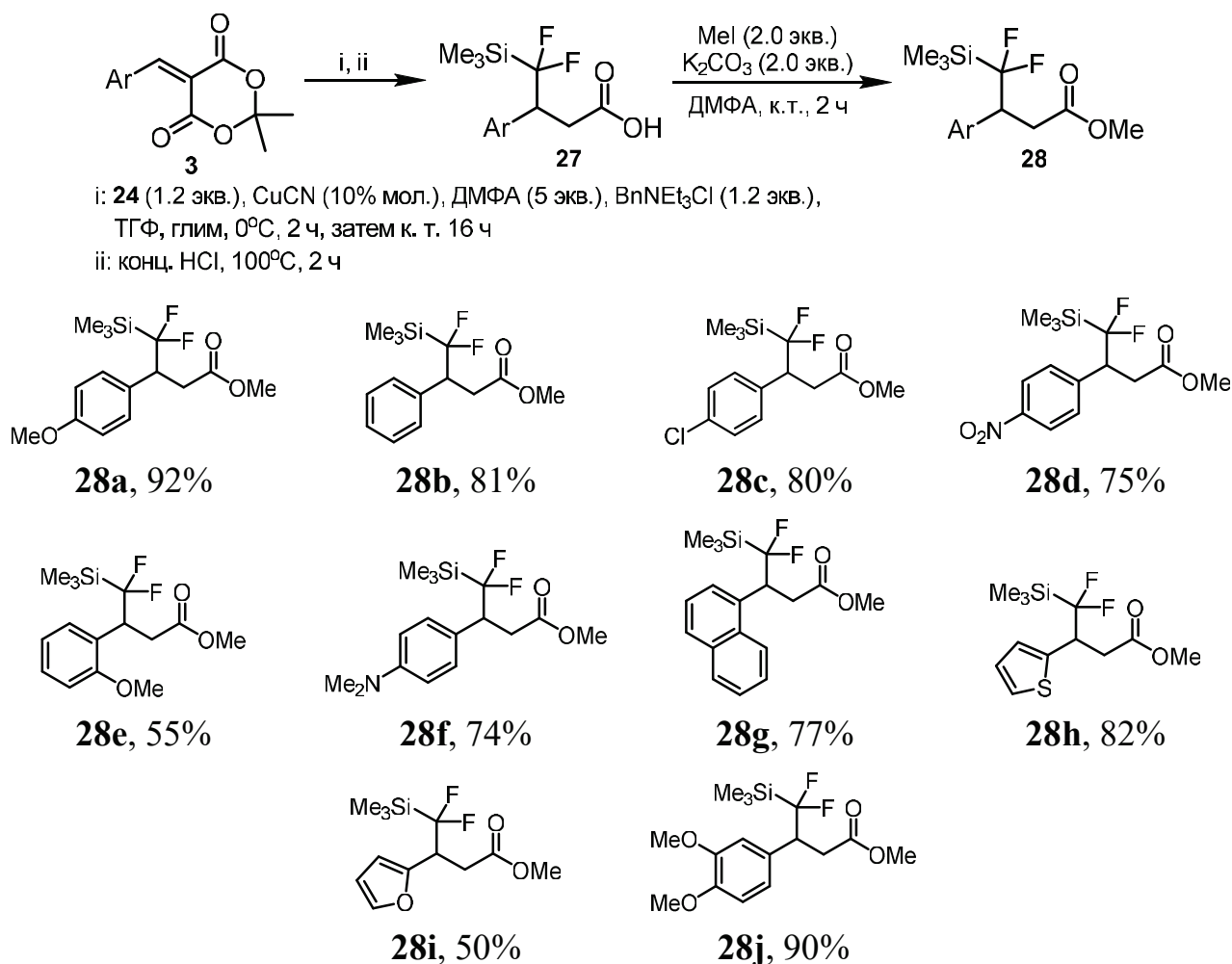
В результате нами был предложен удобный препаративный метод синтеза геминального кремний/цинкового реагента, изучены его свойства и стабильность, а также продемонстрированы реакции кросс-сочетания с аллил и пропаргилгалогенидами.

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

Следующим логичным пунктом исследований стала проверка активности наших новых α,α -дифторорганоцинковых соединений в процессах 1,4-присоединения. Несмотря на то, что нам не удалось добиться устойчивого результата в реакциях с участием комплексов RCF_2ZnX **20**, хорошую активность показал геминальный кремний/цинковый реагент $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ **24**.

В результате серии оптимизационных экспериментов мы установили, что реакция между цинковым соединением **24** и арилидовыми производными кислоты Мельдрума **3** наиболее эффективно протекает при катализе CuCN при комнатной температуре (Схема 16). Значимую роль в процессе играют VnNEt_3Cl , который существенно увеличивает скорость реакции, а также добавка в виде 5 эквивалентов ДМФА для стабилизации цинкового реагента.

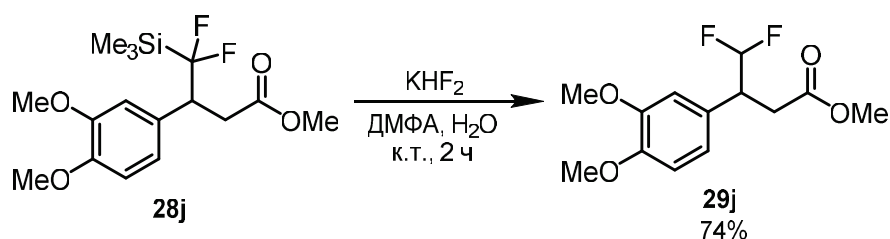
Схема 16



Карбоновые кислоты **27**, полученные в результате реакции Михаэля с последующим гидролизом/декарбоксилированием, без предварительной очистки подвергли этерификации аналогично процедуре, описанной в пункте **1.1**. В большинстве случаев продукты трёхстадийной трансформации **28** были выделены с высокими выходами.

Триметилсилильная группа в сложных эфирах **28** может быть легко заменена на протон при обработке KHF_2 в ДМФА с небольшим количеством воды, что мы продемонстрировали на примере трансформации соединения **28j** в β - CF_2H -замещённый продукт **29j** (Схема 17).

Схема 17



Таким образом, нами был разработан метод дифтор(триметилсилил)метилирования арилиденовых производных кислоты Мельдрума **3** с помощью цинкового реагента $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$. Данный процесс в настоящее время является единственным примером присоединения нестабилизированных фторированных анионов к акцепторным алкенам при катализе медью. С учётом возможности протодесилилирования Me_3SiCF_2 -фрагмента, метод также может рассматриваться как альтернатива прямому дифторметилированию.

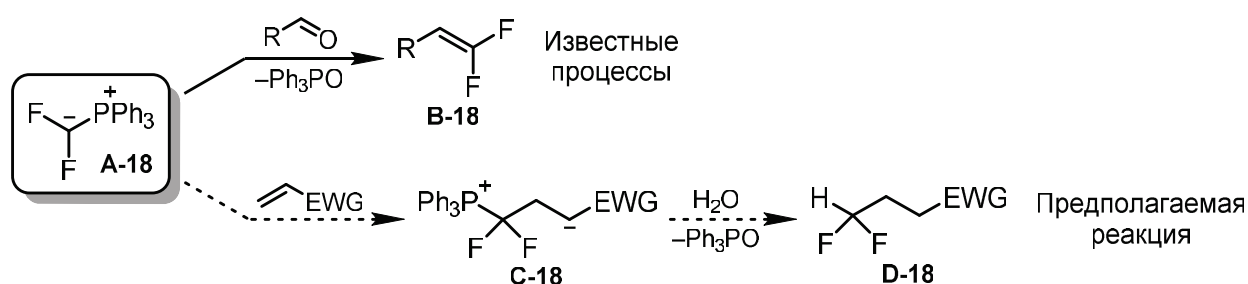
3. Реакции эквивалентов дифформетиленфосфорана

Как было упомянуто ранее, селективное 1,4-присоединение α,α -дифторалкильных карбанионов к α,β -ненасыщенным енонам в настоящее время удалось успешно осуществить лишь при помощи металлорганических соединений и медного катализа. Классические кремний-, фосфор- и серосодержащие реагенты либо не обладают достаточной активностью в реакциях с акцепторами Михаэля, либо вступают преимущественно в процессы 1,4-присоединения.

Мы предположили, что в качестве нового перспективного эквивалента стабилизированного дифформетиленового фрагмента может выступить фосфониевый илид **A-18**. В литературе известны многочисленные примеры

реакций фосфорана **A-18** с альдегидами, приводящие к 1,1-дифторалкенам **B-18**. В случае реакции **A-18** с акцепторами Михаэля можно ожидать образования устойчивых цвиттер-ионных структур **C-18**, которые при обработке водой могут вступать в реакцию протодифосфорилирования с образованием дифторметилированных продуктов **D-18**. Основным препятствием на пути к осуществлению данной трансформации является низкая стабильность илида **A-18**, который склонен к α -элиминированию с образованием трифенилфосфина и дифторкарбена. По этой причине насущным является вопрос о его генерации в небольших количествах в ходе реакции *in situ*.

Схема 18

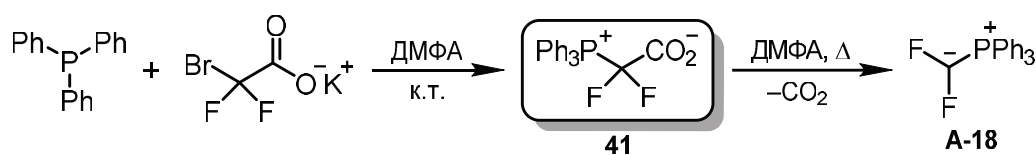


Таким образом, данный раздел посвящён поиску новых методов генерации фосфониевого илида **A-18** и его реакциям с акцепторами Михаэля.

3.1 Дифторметиленфосфабетаин как эквивалент дифторметильного карбаниона в реакции Михаэля

В 2013 году в группе Сяо был предложен простой способ синтеза дифторметиленфосфабетаина **30** из трифенилфосфина и бромдифторацетата калия (Схема 19). При небольшом нагревании в растворе бетаина **30** способен постепенно разлагаться с выделением углекислого газа и образованием илида **A-18**. Авторы работы продемонстрировали этот процесс на примере реакции олефинирования альдегидов, мы же предположили, что соединение **30** можно использовать как эквивалент дифторметильного карбаниона.

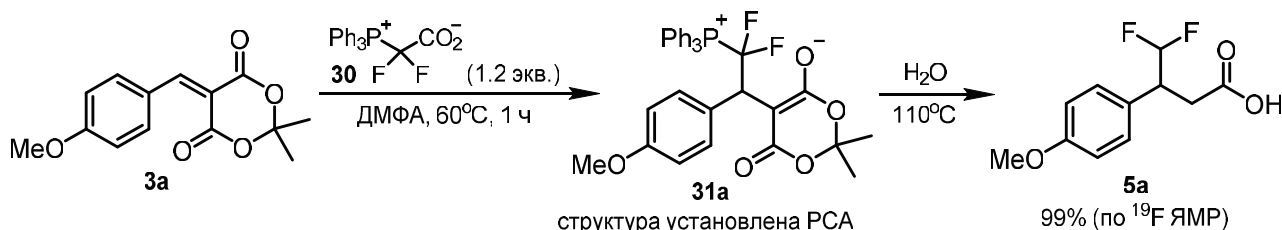
Схема 19



В качестве наиболее удобных субстратов для дифторметилирования мы вновь выбрали арилиденные производные кислоты Мельдрума **3**. В результате взаимодействия между бетаином **30** и производным **3a** (Схема 20) в ДМФА при

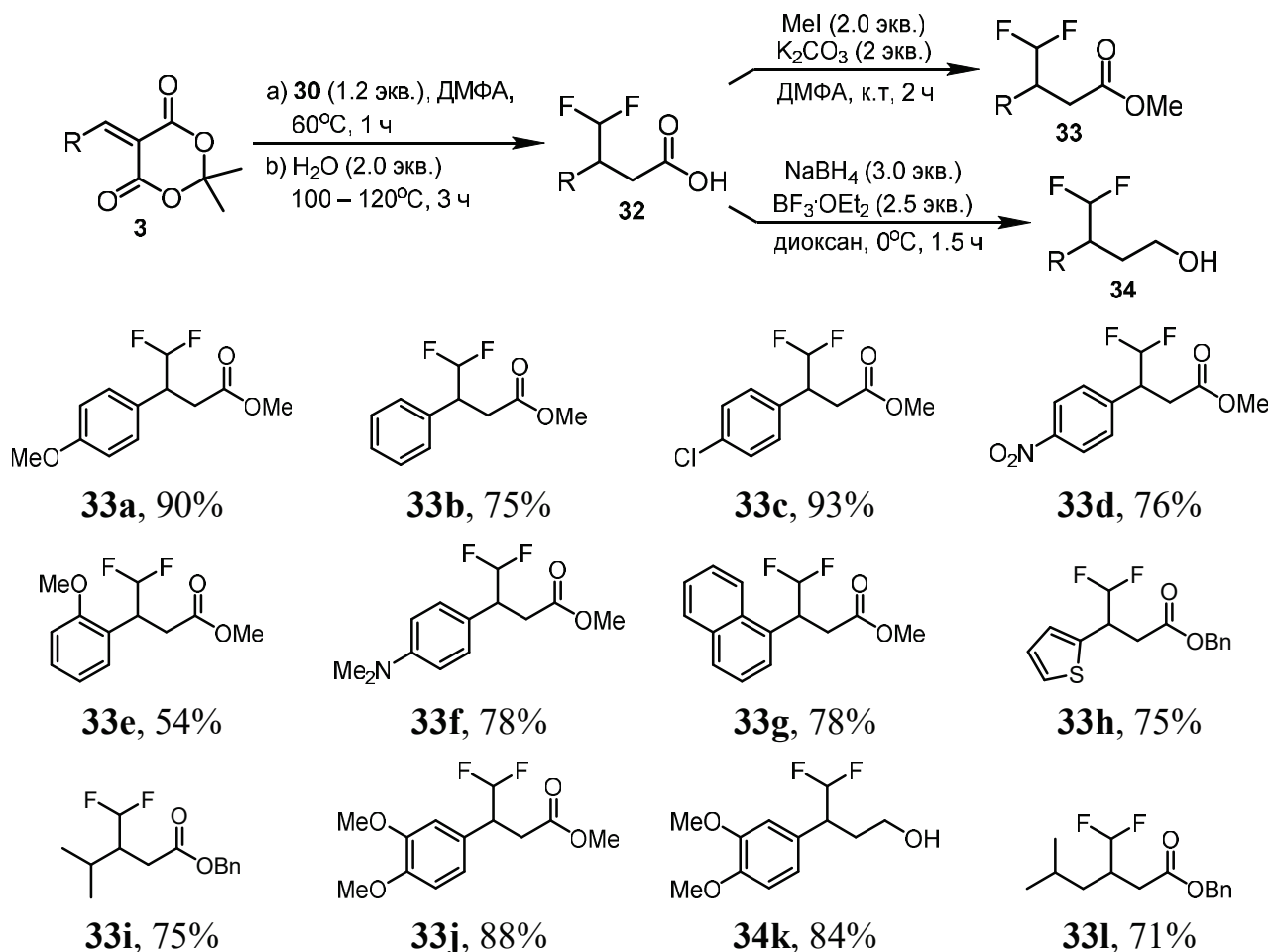
нагревании до 60°C был получен цвиттер-ионный интермедиат **31a**, который был выделен в индивидуальном состоянии и исследован методом рентгеноструктурного анализа. При попытке гидролиза диоксанового цикла параллельно произошло протодэфосфорилирование соединения **31a** с образованием карбоновой кислоты **5a**.

Схема 20



В результате серии реакций с различными производными **3** был получен ряд карбоновых кислот **5**, которые далее вводились в процессы этерификации и восстановления по аналогии с пунктами **1.1** и **2.3** (Схема 21). В результате были выделены сложные эфиры **33** и спирты **34** с высокими выходами.

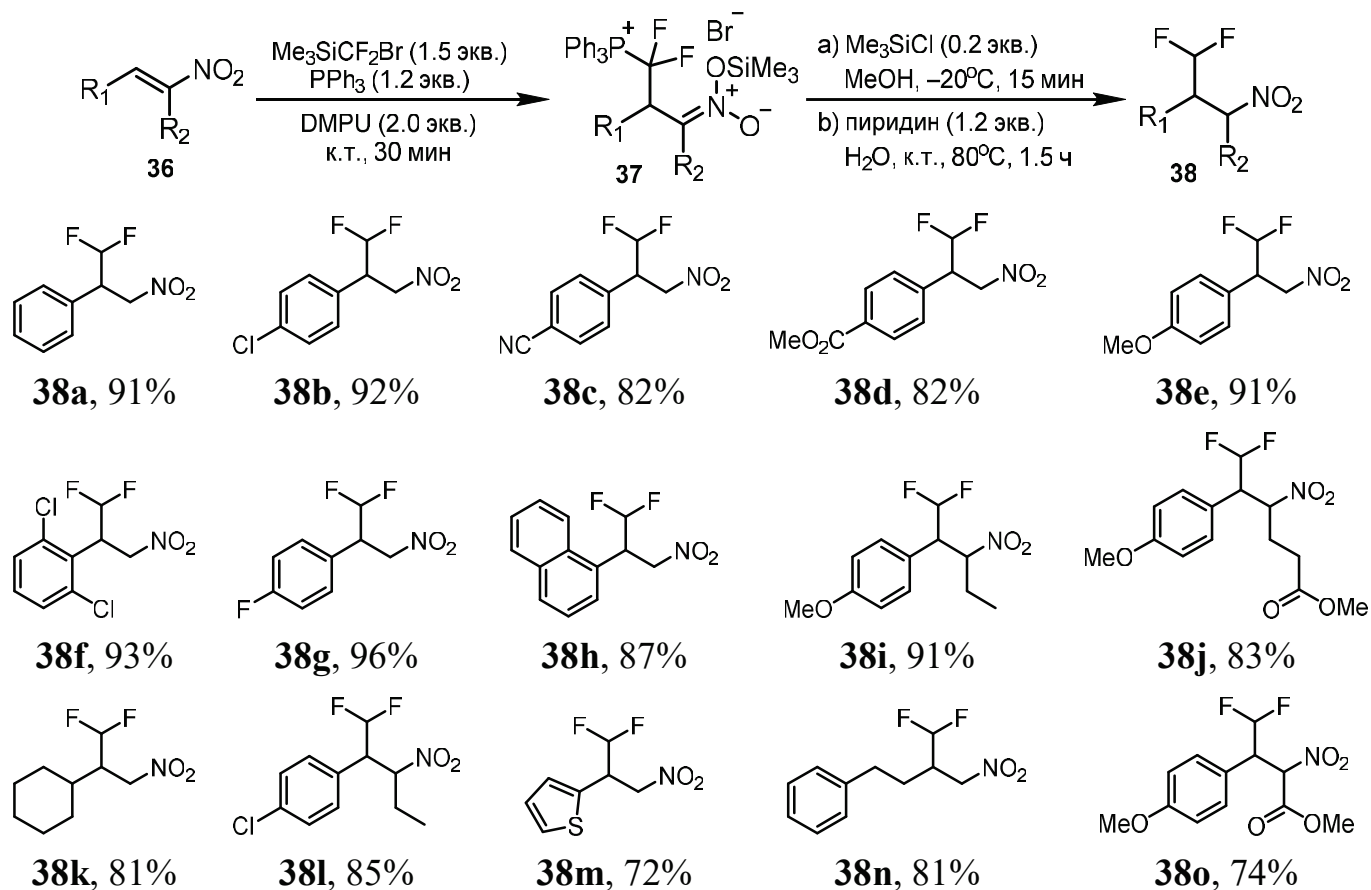
Схема 21



Ранее мы установили, что в роли активаторов $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ могут выступать органические амиды. На основании этого факта нами была разработана процедура присоединения иллада **A-18** к нитроалкенам **36** (Схема 24) в присутствии смеси силана **19**, трифенилфосфина и DMPU в ацетонитриле при комнатной температуре.

Полученные нитронаты **37** обнаружили склонность к образованию продуктов реакции ретро-Михаэля при взаимодействии с водой, поэтому мы проводили предварительную стадию их протодесилилирования в безводных условиях. В результате был выделен ряд функционализированных нитроалканов **38** с высокими выходами.

Схема 24



Также мы обнаружили, что интермедиаты **37** образуются в условиях реакции даже при отсутствии DMPU, хоть и с заметно меньшей скоростью. Причиной этого может являться обратимое взаимодействие трифенилфосфина и нитроалкена, продукт которого может выступать в роли активатора силана **30**.

Один из продуктов **38a** 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.

Таким образом, мы разработали равновесную систему на основе $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ и трифенилфосфина, позволяющую генерировать дифторметиленфосфоран **A-18** в мягких условиях. С помощью новой системы было успешно осуществлено дифторметилирование ряда кетонов и нитроалкенов, а также были показаны некоторые варианты их дальнейших трансформаций.

ВЫВОДЫ

1. Изучены реакции различных фторкремниевых реагентов с арилиденовыми производными кислоты Мельдрума, 2-нитроциннаматами и ацилированными аддуктами реакции Бейлиса-Хилмана при активации основаниями Льюиса. Созданы удобные препаративные методы синтеза β - CF_3 -замещённых сложных эфиров, γ - CF_3 -замещённых спиртов, α -пентафорбензилзамещённых нитрилов, сложных эфиров и кетонов, β -перфторалкилзамещённых аминокислот.

2. Изучено взаимодействие цинковых реагентов RCF_2ZnY с аллил- и пропаргилгалогенидами в присутствии солей меди. Разработан новый метод, позволяющий в одну лабораторную стадию производить сборку структур с *гем*-дифторметиленовым звеном из трёх независимых компонент: цинкорганического галогенида, аллильного электрофила и источника дифторкарбена.

3. Предложен новый цинкорганический реагент $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ и установлена его кристаллическая структура. На основании сочетания $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{ZnBr}$ с аллильными электрофилами создан удобный подход к созданию силанов, содержащих α -гемдифторметиленовое звено.

4. Изучены реакции источников дифторметиленфосфорана с арилиденовыми и алкилиденовыми производными кислоты Мельдрума, арилиденмалонатами и нитроалкенами. Показано, что дифторзамещённый илид фосфора может выступать в роли синтетического эквивалента дифторметильного карбаниона. Созданы препаративные методы синтеза β - CHF_2 -замещённых сложных эфиров и малонатов, γ - CHF_2 -замещённых спиртов, β - CHF_2 -замещённых нитросоединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Zemtsov, A. A. et al. *Nucleophilic trifluoromethylation of arylidene Meldrum's acids* / A. A. Zemtsov, V. V. Levin, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, P. A. Belyakov, V. A. Tartakovsky // *Tetr. Lett.* – **2009** – V.50 – P. 2998-3000.
2. Zemtsov A. A. et al. *Reaction of Baylis-Hilman Adducts with Fluorinated Silanes* / A. A. Zemtsov, V. V. Levin, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, P. A. Belyakov, V. A. Tartakovsky, Jinbo Hu // *Eur. J. Org. Chem.* – **2010** – P. 6779-6785.
3. Zemtsov A. A. et al. *Reactions of fluorinated silanes with 2-nitrocinnamates* / A. A. Zemtsov, V. V. Levin, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky // *J. Fluor. Chem.* – **2011** – V. 132 – P. 378-381.
4. Zemtsov A. A. et al. *Copper-Catalyzed Allylation of α,α -Difluoro-Substituted Organozinc Reagents* / A. A. Zemtsov, N. S. Kondratyev, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *J. Org. Chem.* – **2014** – V. 79 – I. 2 – P. 818-822.
5. Kosobokov M. D. et al. *Geminal Silicon/Zinc Reagent as an Equivalent of Difluoromethylene Bis-carbanion* / M. D. Kosobokov, V. V. Levin, A. A. Zemtsov, M. I. Struchkova, A. A. Korlyukov, D. E. Arkhipov, A. D. Dilman // *Org. Lett.* – **2014** – V. 16 – P. 1438-1441.
6. Levin V. V. et al. *Difluoromethylene Phosphobetaine as an Equivalent of Difluoromethyl Carbanion* / V. V. Levin, A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov, M. I. Struchkova, D. E. Arkhipov, A. D. Dilman // *Org. Lett.* – **2014** – V. 16 – I. 23 – P. 6256-6259.
7. Volodin A. D. et al. *Nucleophilic difluoro(trimethylsilyl)methylation of arylidene Meldrum's acids* / A. D. Volodin, A. A. Zemtsov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *J. Fluor. Chem.* – **2015** – V. 176 – P. 57-60.
8. Земцов А. А. et al. *Реакция гем-дифторзамещённых цинкоорганических реагентов с пропаргилгалогенидами* / А. А. Земцов, Н. С. Кондратьев, В. В. Левин, М. И. Стручкова, А. Д. Дильман // *Изв. АН Сер. Хим.* – **2016** – С. 2760.
9. Trifonov A. L. et al. *Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane* / A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // *Org. Lett.* – **2016** – V. 18 – I. 14 – P. 3458-3461.

10. Земцов А. А. et al. *Нуклеофильное трифторметилирование арилиденовых производных кислоты Мельдрума* / А. А. Земцов, В. В. Левин, А. Д. Дильман, П. А. Беляков, М. И. Стручкова, В. А. Тартаковский // Сборник тезисов III Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва – **2009** – С. 39.
11. Земцов А. А. et al. *Сопряжённое присоединение CF₃-группы к электронодефицитным алкенам* / А. А. Земцов, В. В. Левин, А. Д. Дильман, М. И. Стручкова, П. А. Беляков, В. А. Тартаковский // Сборник тезисов Всероссийской конференции по органической химии, Москва – **2009** – С. 192.
12. Земцов А. А. et al. *Сопряжённое присоединение CF₃-группы к электронодефицитным алкенам* / А. А. Земцов, В. В. Левин, А. Д. Дильман, М. И. Стручкова, П. А. Беляков, В. А. Тартаковский // Сборник тезисов XII Молодежной конференции по органической химии, Суздаль – **2009** – С. 259.
13. Земцов А. А. et al. *Сопряжённое присоединение перфторированных анионов к электронодефицитным алкенам* / А.А. Земцов, В.В. Левин, А.Д. Дильман, М.И. Стручкова, П.А. Беляков, В.А. Тартаковский // Сборник тезисов XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск – **2010** – С. 116.
14. Земцов А. А. et al. *Сопряжённое присоединение перфторированных анионов к электронодефицитным алкенам* / А.А. Земцов, В.В. Левин, А.Д. Дильман, М.И. Стручкова, П.А. Беляков, В.А. Тартаковский // Сборник тезисов IV Молодежной конференции ИОХ РАН», Москва – **2010** – С. 61.
15. Zemtsov A. A. et al. *Copper-catalyzed allylation of hem-difluoro-substituted organozinc reagents* / A.A. Zemtsov, V.V. Levin, A.D. Dilman, M.I. Struchkova // Сборник тезисов *Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014)*, Москва – **2014** – С. 300.
16. Земцов А. А. et al. *Медь (I)-катализируемое сочетание α,α-дифторзамещённых цинковых реагентов с аллильными и пропаргильными электрофилами* / А.А. Земцов, В.В. Левин, А.Д. Дильман // Сборник тезисов IV Всероссийской конференции по органической химии и XVIII Молодежной школы-конференции по органической химии, Москва – **2015** – С. 148.