

Федоров Олег Владимирович  
**ГЕНЕРАЦИЯ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
СИЛИЛОКСИ(ГЕМ-ДИФТОР)ЦИКЛОПРОПАНОВ**

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

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto: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](http://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



Федоров  
Олег Владимирович

**ГЕНЕРАЦИЯ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
СИЛИЛОКСИ(ГЕМ-ДИФТОР)ЦИКЛОПРОПАНОВ**

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**

**Дильман Александр Давидович**  
д.х.н., профессор РАН, заведующий  
лабораторией функциональных соединений  
№8 ИОХ РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

**Вацадзе Сергей Зурабович**  
д.х.н., профессор, Химический факультет  
МГУ имени Ломоносова

**Васильев Александр Викторович**  
д.х.н., профессор, Санкт-Петербургский  
государственный лесотехнический  
университет имени С.М. Кирова

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

ФГБУН Институт элементоорганических  
соединений им. А. Н. Несмеянова РАН  
(ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «17» октября 2018 г. в 11 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 «25» августа 2018 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.О. Терентьев**

## Общая характеристика работы.

### Актуальность темы.

Фторорганические соединения находят все большее применение во множестве сфер научной и прикладной деятельности, таких как медицинская химия и фармацевтическая промышленность, в области наук о материалах, в химической технологии и агрохимии, благодаря существенному и необычному влиянию атомов фтора на химические, физические и биологические свойства веществ. Разработка новых методов получения фторированных соединений привлекает повышенный интерес исследователей. Синтез фторированных молекул может осуществляться либо с помощью специальных реагентов, разработанных для введения атомов фтора или фторированных функциональных групп в исходное соединение, либо посредством конвергентной сборки из фторсодержащих исходных синтетических блоков.

*гем*-Дифторциклопропановый фрагмент отличается богатой реакционной способностью. Его трансформации, происходящие с раскрытием цикла, протекают с высокой региоселективностью, направление которой зависит от условий реакции и реагентов. Разрыв эндоциклических связей циклопропана может происходить гомолитически, гетеролитически или в результате согласованных процессов, что обеспечивает разнообразие синтетических превращений. Изучение синтетических превращений *гем*-дифторциклопропанов позволило разработать универсальные методы получения таких фторированных структур, как *гем*-дифторкетоны, фторалкены, фторированные производные циклопентанона, соединения, содержащие фтораллильный структурный фрагмент и многие другие моно- и ди- фторированные насыщенные и ненасыщенные соединения.

В последнее время было предложено множество новых удобных реагентов для синтеза *гем*-дифторциклопропанов. Их высокая синтетическая доступность делает использование методов, основанных на их трансформациях, удобной альтернативой методам прямого фторирования и применению специализированных фторорганических реагентов для введения фторированных функциональных групп. Разработка новых трансформаций *гем*-

дифторциклопропанов и поиск новых синтетических применений является актуальной задачей современной органической химии, так как способствует развитию методологии синтеза фторорганических соединений.

### **Цели диссертационной работы.**

Целями диссертационной работы являлись разработка и изучение новых синтетических превращений *гем*-дифторциклопропанов, с акцентом на трансформации происходящие с раскрытием цикла, а также поиск возможностей их применения в синтезе различных классов фторорганических соединений. В рамках обозначенных целей были выделены следующие направления:

1. Изучение реакций силилокси(*гем*-дифтор)циклопропанов с источниками электрофильного галогена.
2. Исследование реакционной способности и поиск путей превращения получаемых  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галоген кетонов. Рассмотрение возможности их применения в качестве синтетических предшественников для сборки фторированных гетероциклических соединений.
3. Изучение перегруппировки фторированных циклопропанов, генерируемых присоединением дифторкарбена по двойной связи силилкетенацеталей. Создание и синтез на основе этого процесса нового кремниевого реагента для нуклеофильного фторалкилирования, и изучение его реакционной способности.

### **Научная новизна и практическая ценность.**

Разработан удобный метод получения ранее неопisanного класса соединений -  $\beta$ -галогензамещенных  $\alpha,\alpha$ -дифтор-гомологов кетонов. Детально изучены возможности синтеза сложных фторированных гетероциклических структур, исходя из  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галоген кетонов. Разработаны подходы к синтезу шестичленных 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-*N*-оксидов, 3,3-дифтороксетанов, фторированных пиразолов, пиразолинов, а также 3-гидрокси-4,4-дифторпирролидинов.

Изучена возможность введения  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -йодзамещенных кетонов в реакции фотокатализуемого радикального присоединения к силиленолятам. На

основе этого процесса был предложен универсальный метод получения широкого спектра полизамещенных 3-фторпиридинов.

Получен новый фторкремниевый реагент на основе перегруппировки фторированного циклопропана, генерируемого присоединением дифторкарбена к дифторзамещенному силилкетенацеталю. Этот реагент был успешно применен в реакциях нуклеофильного фторалкилирования альдегидов и азометинов с образованием продуктов, содержащих тетрафторэтиленовый фрагмент.

### **Публикации и апробация работы.**

По материалам диссертации опубликовано пять статей и пять тезисов докладов, которые были представлены на следующих конференциях:

1. *BOSS XVI 16th Belgian Organic Synthesis Symposium, Brussels, Belgium, 2018*
2. *The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, 2017*
3. *Winter School on Organic Chemistry «Modern Trends in Organic Chemistry» WSOC-2016, Красновигово, 2016*
4. *BOSS XV 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, Antwerp, Belgium, 2016*
5. *IV Всероссийская Конференция по Органической Химии, XVIII Молодежная Школа-Конференция по Органической Химии, Москва, 2015*

### **Структура и объем работы.**

Материал диссертации изложен на 167 страницах, включает в себя 124 схемы, 41 таблицу и 1 рисунок и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Литературный обзор разделен на две части, первая часть посвящена методам синтеза дифторциклопропанов, а во второй части приведена классификация реакций гем-дифторциклопропанов, с уделением внимания реакциям, проходящим с раскрытием цикла. В последующих главах обсуждаются результаты исследования, приводится описание эксперимента и физико-химические характеристики полученных соединений. Библиография включает 396 ссылок.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-33-00458 мол\_а, 15-33-20133 мол\_а\_вед) и Российского научного фонда (проект РНФ 17-13-01041)

## Основное содержание диссертационной работы.

Результаты работы представлены в трех разделах. В первом обсуждается изучение реакций галогенирования силилокси(*гем*-дифтор)циклопропанов **1** и синтез  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галогенкетонов **2** (схема 1). Второй раздел работы посвящен использованию  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галогенкетонов **2** в синтезе фторсодержащих гетероциклических соединений. В третьем разделе обсуждается изомеризация циклопропана **3**, генерируемого из дифторзамещенного силилкетенацеталя, и изучение реакций фторкремниевого реагента **4a** (схема 1).

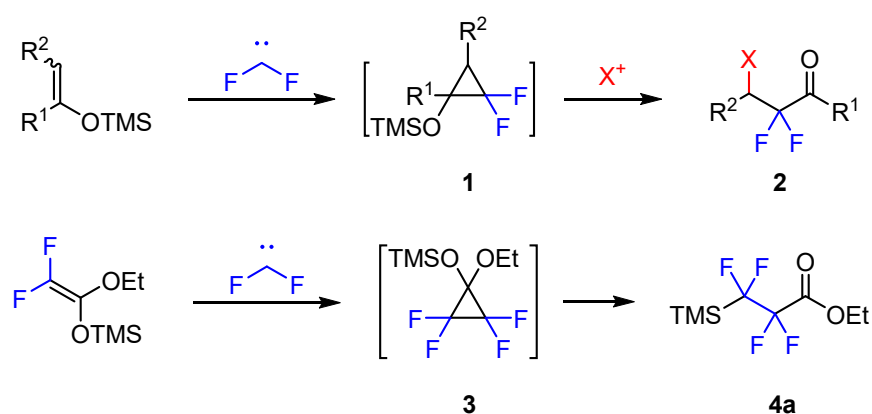


Схема 1.

### 1. Синтез $\text{CF}_2$ -гомологов кетонов.

Некоторое время назад в нашей исследовательской группе был разработан метод дифторгомологизации кетонов, основанный на получении силилокси-замещенных циклопропанов **1**, с последующим раскрытием цикла при протонировании, что приводило к желаемым  $\text{CF}_2$ -гомологам **7** (схема 2).

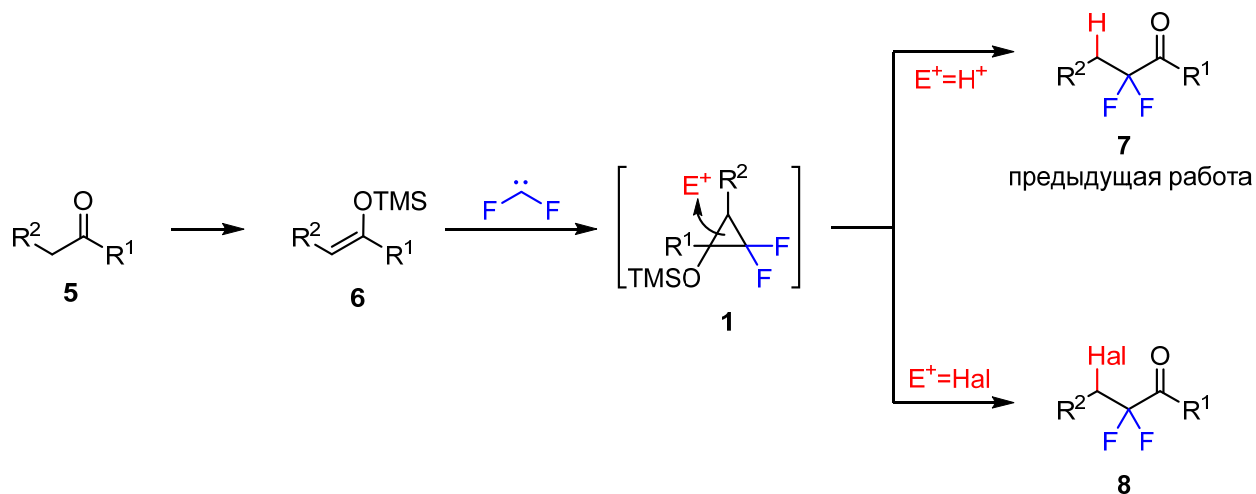


Схема 2.

В рамках дальнейшего развития направления нами было решено проварьировать природу электрофила. Мы изучили взаимодействие циклопропанов **1** с источником электрофильного галогена, которое привело к образованию  $\beta$ -галогензамещенных  $\alpha,\alpha$ -дифторкетонов **8**.

Для осуществления оптимизации, силиловый эфир **6a**, полученный из *p*-бромацетофенона, был выбран в качестве модельного субстрата (схема 3). Мы решили использовать условия дифторциклопропанирования, в которых бромид-анион выступает активатором кремниевого реагента. Полная конверсия исходного енолята была достигнута через 1.5 часа нагревания с  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$  и 0.2 экв. бромид тетрабутиламмония (ТВАВ) в ацетонитриле при  $80^\circ\text{C}$ . После охлаждения к реакционной смеси был добавлен *N*-бромсукцинимид (NBS), что позволило через 10 минут количественно бромировать **6a**, а целевой продукт **8a** был выделен с выходом 89%.

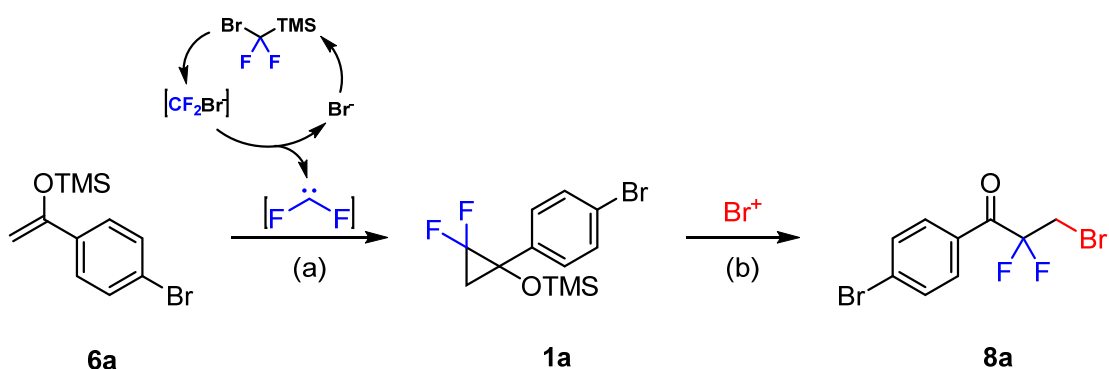
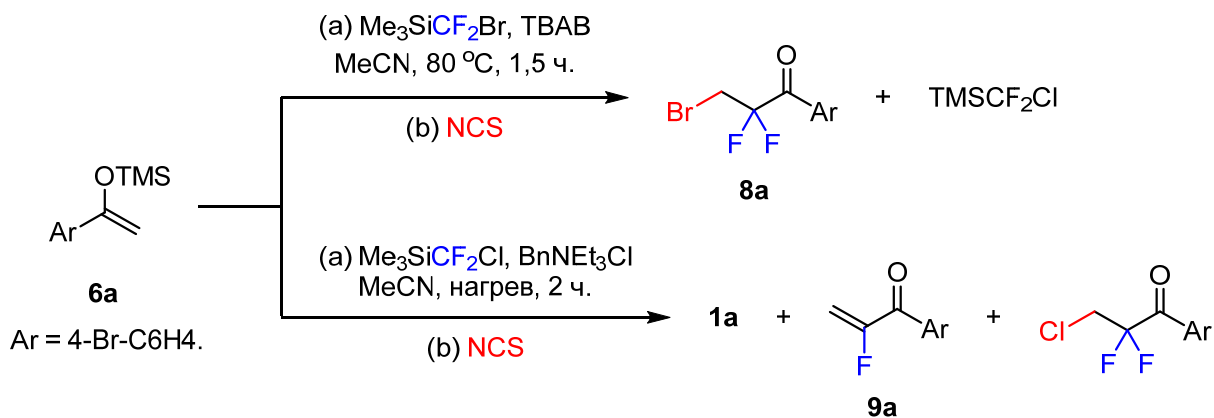


Схема 3.

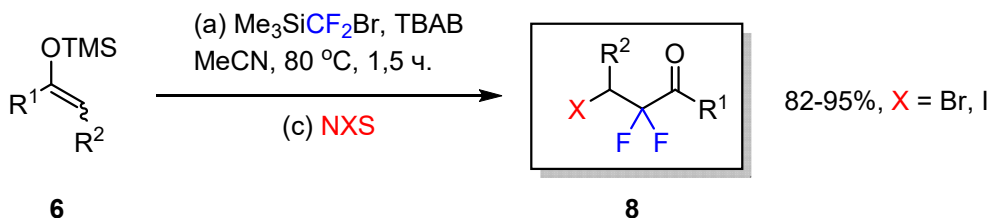
При замене NBS на *N*-хлорсукцинимид (NCS) был получен только продукт бромирования (схема 4). Использование  $\text{TMSCF}_2\text{Cl}/\text{Cl}^-$  в качестве системы для дифторциклопропанирования с последующим добавлением NCS дало сложную смесь продуктов, содержащую непрореагировавший циклопропан **1a**, продукт перегруппировки – фтор-енон **9a** и лишь минорное количество целевого продукта.





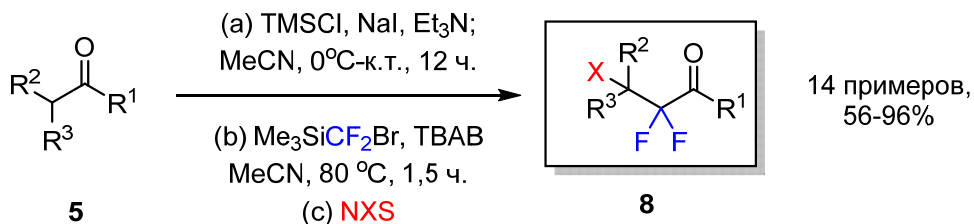
**Схема 4.**

В оптимальных условиях из силиленолятов *n*-метоксиацетофенона,  $\alpha$ -тетралона и циклогексанона была синтезирована серия иод- и бром-замещенных продуктов **8**, с использованием в качестве электрофильного галогенирующего реагента NIS или NBS соответственно (**схема 5**).



**Схема 5.**

Чтобы избежать временных затрат на выделение и очистку промежуточных силиловых эфиров енолов, было решено осуществить всю последовательность трансформаций кетонов в конечные  $\text{CF}_2$ -гомологи в одну лабораторную стадию. Для этого кетоны силилировали с использованием системы  $\text{TMSCl}/\text{NaI}/\text{Et}_3\text{N}$ , а полученные силил-еноляты использовали в следующей стадии без предварительной очистки. Такой метод получения  $\beta$ -галогензамещенных- $\alpha,\alpha$ -дифтор-гомологов кетонов приводит к хорошим результатам для циклических и ациклических кетонов, давая продукты **8** с хорошими выходами (**схема 6**).



**Схема 6.**

## 2. Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений.

Кетоны **8** могут рассматриваться как 1,3-дieleктрофильные реагенты. При этом два атома фтора, присутствующие в их структуре, с одной стороны, повышают электрофильность карбонильной группы (по сравнению с нефторированными кетонами), а с другой – понижают активность фрагмента  $\text{CH}_2\text{-X}$  в реакциях нуклеофильного замещения. Взаимодействие **8b** с фенилгидразином в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводит к фтор-замещенным пиразолинам или пиразолам, в зависимости от условий проведения реакции (схема 7). Присоединение по карбонильной группе гидрид-аниона или реагента Гриньяра дает соответствующие спирты **12**, которые под действием основания циклизируются в *гем*-дифторированные оксетаны **13**.

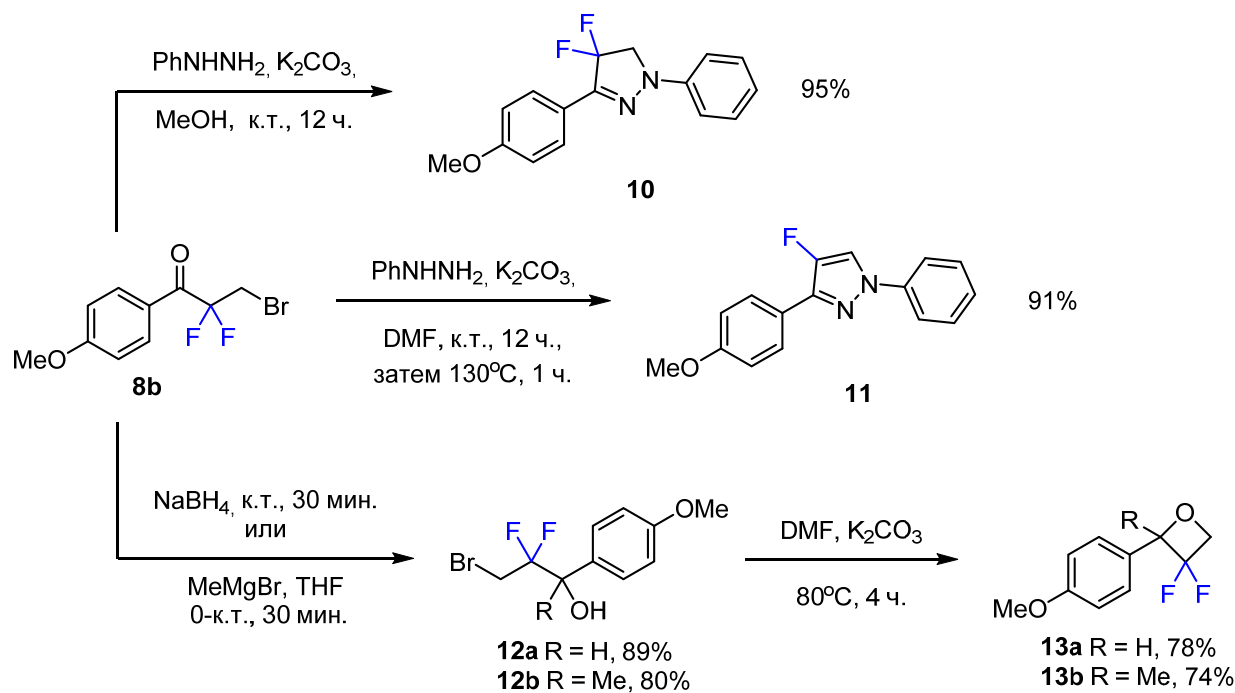


Схема 7.

### 2.1. Каскадный синтез дифтор-замещенных шестичленных циклических нитронов.

Нитросоединения можно использовать в реакции сочетания с кетонами **8** как формальные 1,3-динулеофилы. Депротонирование нитросоединения дает активный нитронат анион, который атакует по карбонильной группе соединения **8**. После миграции атома водорода образующийся анион **14** способен циклизироваться за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения брома (схема 8).

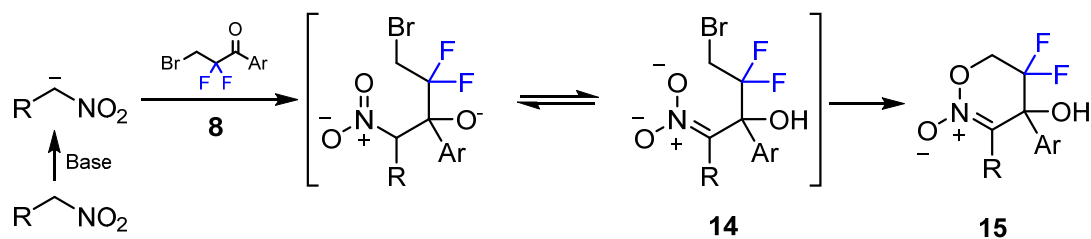


Схема 8.

В качестве модельного соединения был выбран кетон **8b**, полученный из *para*-метоксиацетофенона. Был осуществлен поиск оптимальных условий реакции **8b** с нитроэтаном. Реакция **8b** с нитроэтаном в присутствии 2 экв. 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) прошла с полной конверсией за 1 ч. при комнатной температуре, а выход **15a** составил 86% согласно  $^{19}\text{F}$  ЯМР реакционной смеси. Чтобы избежать разложения продуктов реакции для водной обработки использовался фосфатный буфер с  $\text{pH} = 6.5$ , что позволило достичь выделенного выхода 85% (**15a**). Структура нитроната **15a** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

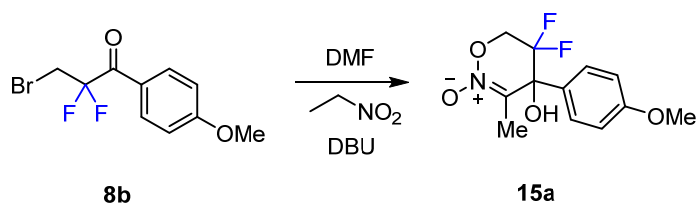
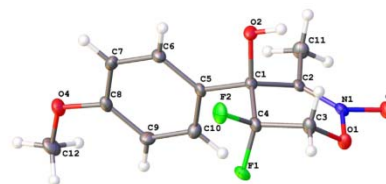


Схема 9.



Структура 15a.

С использованием оптимальных условий из кетонов **8** была синтезирована серия нитронатов **15a-l** с высокими выделенными выходами (схема 10, таблица 1). В случае субстратов, имеющих заместитель в *ortho*-положении скорость реакции была низкой, что, вероятно, объясняется стерическими причинами. Реакции с нитрометаном и 1-нитропропаном привели к пониженным выходам при стандартных условиях. Изменение растворителя на более полярный НМРА позволило получить нитронаты **15i**, **15j**, **15l** с хорошими выходами (таблица 1).

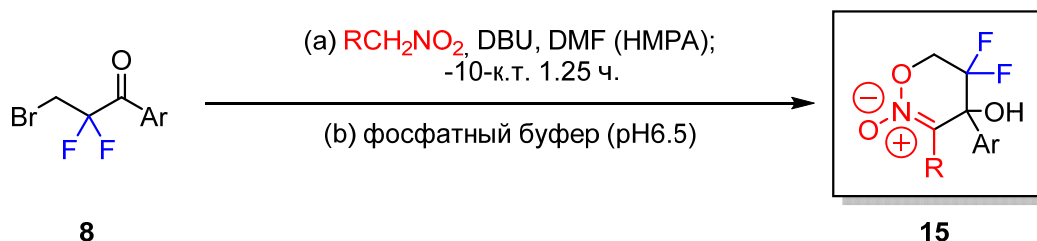


Схема 10.

**Таблица 1.** Получение нитронатов.

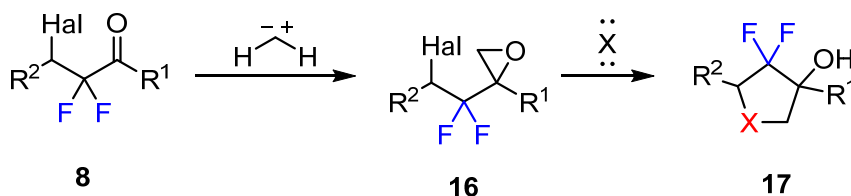
	Ar	R	Выход <b>15</b> , % <sup>a</sup>		Ar	R	Выход <b>15</b> , % <sup>a</sup>
<b>15a</b>	<i>n</i> -MeO(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	86	<b>15g</b>	3,4-Cl,Cl(C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )-	Me	75
<b>15b</b>	<i>n</i> -Cl(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	77	<b>15h</b>	2-Naphtyl-	Me	80
<b>15c</b>	<i>n</i> -NC(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	76	<b>15i</b>	2-Naphtyl-	Et	56 <sup>b</sup>
<b>15d</b>	<i>n</i> -F(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	85	<b>15j</b>	2-Naphtyl-	H	58 <sup>b</sup>
<b>15e</b>	<i>n</i> -Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	74	<b>15k</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Me	91
<b>15f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	Me	78	<b>15l</b>	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-	Et	56 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Выделенный выход. <sup>b</sup>использовался НМРА.

Разработанный нами метод позволяет получать *гем*-дифторированные нитронаты **15** в две стадии из простых и широко доступных исходных соединений – кетонов и нитроалканов.

## 2.2. Синтез *гем*-дифторгидрокси-замещенных пирролидинов и тиофенов.

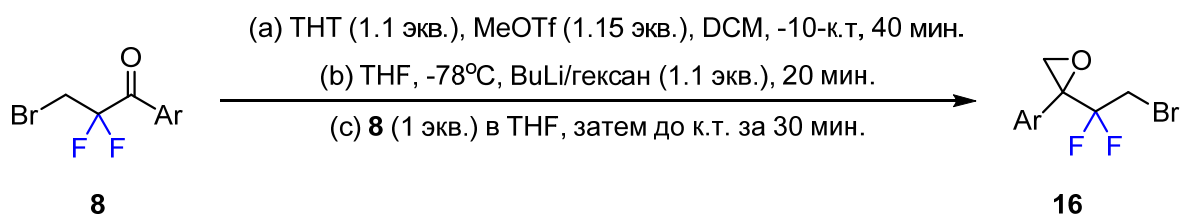
Мы решили исследовать возможность эпоксидирования  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галогенкетонов **8** с последующей реакцией эпоксидов **16** с N-, и S-нуклеофилами для получения фторзамещенных гетероциклов **17**. При взаимодействии с 1,1-динуклеофилами, эпоксиды **16** выступают в роли 1,4-диэлектрофилов.



**Схема 11.**

Мы предположили, что эпоксиды **16** могут быть получены из кетонов **8** с использованием хорошо зарекомендовавшего себя метода Кори-Чайковского

по реакции с илидами серы. Для оптимизации условий мы выбрали в качестве модельного субстрата кетон **8b** ( $\text{Ar} = n\text{-MeO}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{-}$ ). Мы остановились на сульфониевой соли, генерируемой из тетрагидротифоена (ТНТ) и метилтрифлата в качестве метиленового компонента (схема 12). Соль депротонировали при  $-78^\circ\text{C}$  перед прибавлением кетона. Использование *n*-бутиллития в качестве основания дало лучшие результаты, а эпоксид **16a** был выделен с выходом в 71%.



**Схема 12**

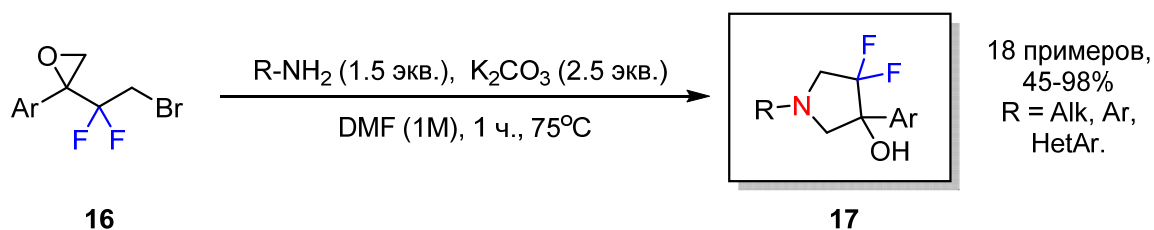
**Таблица 2.** Получение эпоксидов.

Ar	эпоксид	Выход, % <sup>a</sup>
<i>n</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>16a</b>	71
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	<b>16b</b>	65
<i>n</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>16c</b>	89
<i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>16d</b>	73
Napht-	<b>16e</b>	91

<sup>a</sup>Выделенный выход.

В оптимальных условиях была синтезирована серия эпоксидов **16** (таблица 2), которые были введены в реакцию циклизации с первичными аминами (схема 13). Реакция легко протекает при повышенной температуре в присутствии карбоната калия. Небольшой избыток амина (1.5 экв.) был необходим для осуществления полной конверсии эпоксида. Соединения **17** являются основными продуктами реакции, побочных продуктов не было обнаружено. Реакция достаточно универсальна, выходы высоки и

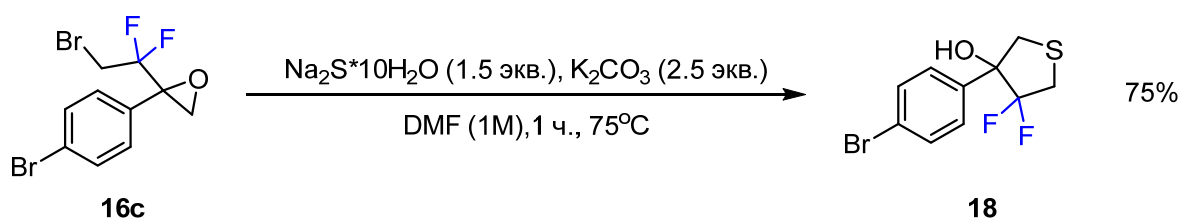
незначительно зависят от природы выбранного первичного амина. Так, даже стерически затрудненный 1-адамантиламин привел к отличному выходу целевого пирролидина (90%). Разные линейные, разветвленные, стерически затрудненные амины использовались для проведения этой реакции.



**Схема 13.**

Таким образом, нами была разработана эффективная двухстадийная трансформация  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -бром-кетонов в *гем*-дифторзамещенные пирролидины.

В ходе дальнейшей работы было проведено изучение реакций эпоксидов **16** с O-, и S-нуклеофилами. Было показано, что использование сульфид-аниона в качестве 1,1-нуклеофила в реакции с эпоксидами **16** позволяет получать фторированные тетрагидротиофены (**схема 14**).



**Схема 14.**

Было проведено изучение реакций элиминирования из полученных насыщенных пятичленных гетероциклов. Обнаружено, что при действии дегидратирующих агентов процесс не останавливается на дегидратировании, а сопровождается элиминированием HF (**схема 15**).

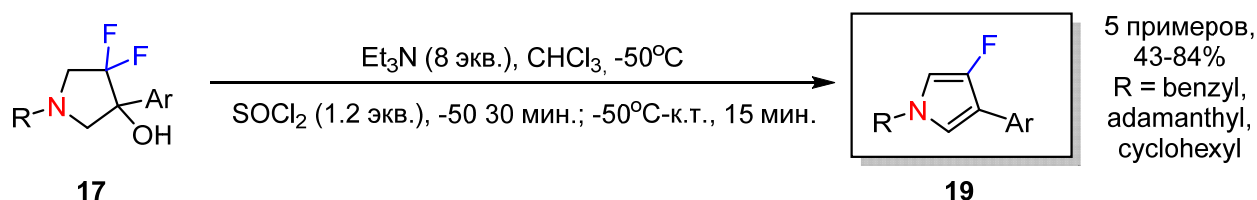


Схема 15.

### 2.3 Синтез 3-фторпиридинов.

Нами был предложен метод получения 3-фторпиридинов (схема 16), согласно которому йодкетоны **8** сочетаются с другими простыми кетонами и аммиаком в одну экспериментальную стадию.

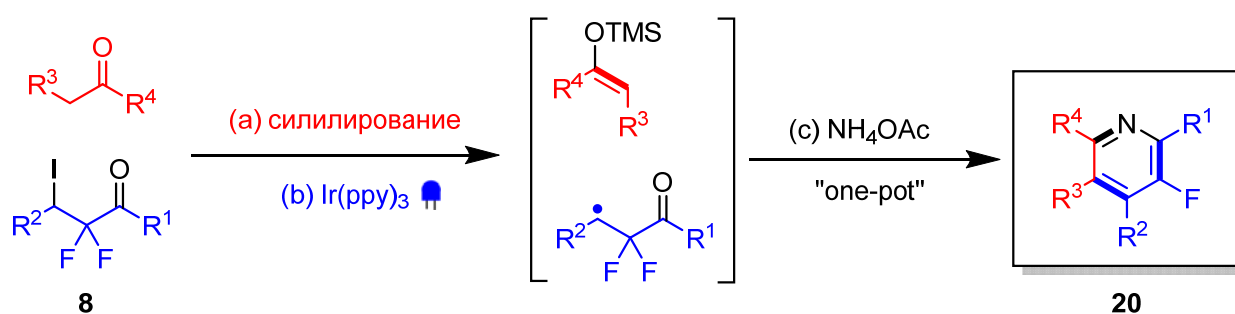


Схема 16.

Ключевая стадия формирования С-С связи происходит по реакции между йодидом **8** и силил-енолями в условиях фоторедокс-катализа.

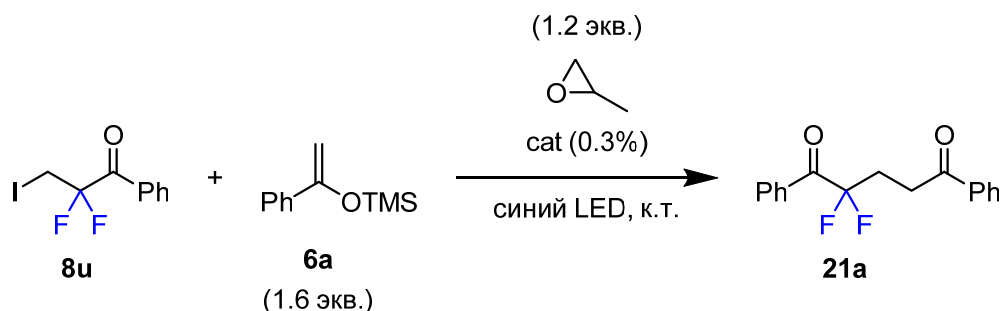


Схема 17.

Сначала на модельных субстратах **8u** и **6a**, полученных из ацетофенона, была изучена реакция их фотокатализируемого сочетания (схема 17). Реакционная масса, содержащая 0.3 мол.% *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> облучалась синими светодиодами с  $\lambda=450$  нм при поддержании постоянной температуры в 25°C внешним охлаждением. В DMF реакция протекает быстрее, чем в ацетонитриле, и приводит к количественным выходам целевого дикетона **21a**, что было подтверждено <sup>19</sup>F ЯМР реакционной смеси.

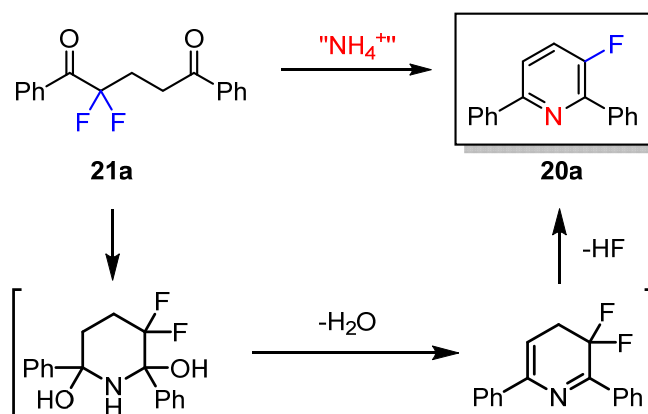


Схема 18.

Далее нами была изучена трансформация кетона **21a** в 3-фторпиридин **20a** (схема 18). Для полной конверсии всех промежуточных продуктов в целевой пиридин **20a** требуется повышенная температура и избыток ацетата аммония.

“One-pot” метод, который заключается в прибавлении избытка ацетата аммония к реакционной смеси после фоторедокс-катализируемого сочетания, с последующим нагреванием позволил получить пиридин **20a** с выходом 90% в пересчете на исходный йодкетон **8u**. Проведение реакции в одну лабораторную стадию, без выделения промежуточного дикетона значительно упрощает процесс. Еноляты **6** вводились в реакцию с йодкетонами **8u** по оптимизированному “one-pot” методу (схема 19).

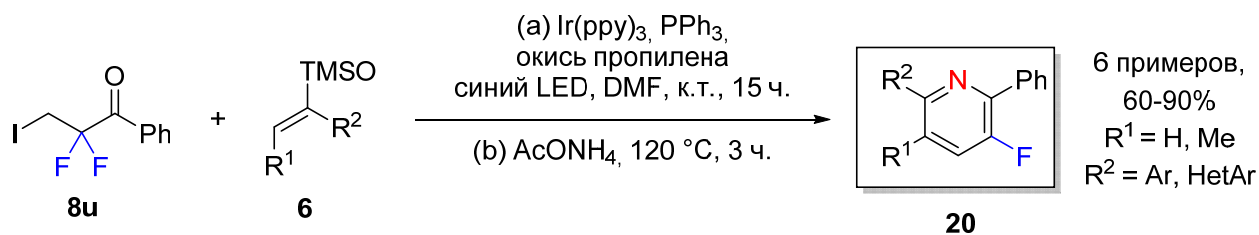


Схема 19.

Поскольку силилирование кетонов протекает количественно, мы отказались от стадии предварительной очистки енолятов **6** и предложили метод, в котором сырой продукт силилирования кетонов сразу вводится в фотокаталитическую реакцию с йодкетонами. Предложенный метод достаточно универсален, и различные первичные и вторичные йодиды дают



целевые 3-фторпиридины с хорошими выходами (схема 20). Метилкетоны приводят к высоким выходам 5-незамещенных пиридинов, а R<sup>4</sup> может быть ароматическим, гетероароматическим или алифатическим заместителем. Стоит отметить, что сложноэфирная группа оказалась устойчива условиях реакции циклизации.

К сожалению, для кетонов, имеющих заместитель R<sup>3</sup>, реакция сочетания йодидов с енолями приводит к менее предсказуемым результатам. Так, еноляты α-тетралона, инданона и пропиофенона привели к пониженным выходам 56-60% пиридинов. В то же время, фотокаталитическая стадия процесса с участием енолятов циклогексанона, циклододеканона и пропиофенона привела к выходам соответствующих дикетонов меньшим, чем 25%. Это можно объяснить уменьшением активности этих енолятов по отношению к фторированным радикалам. В реакциях с этими енолями было обнаружено образование значительного количества побочного продукта восстановления йодкетонов по связи C-I, который получается в результате переноса атома водорода из аллильного положения по отношению к кратной связи силил-енолята или из растворителя.

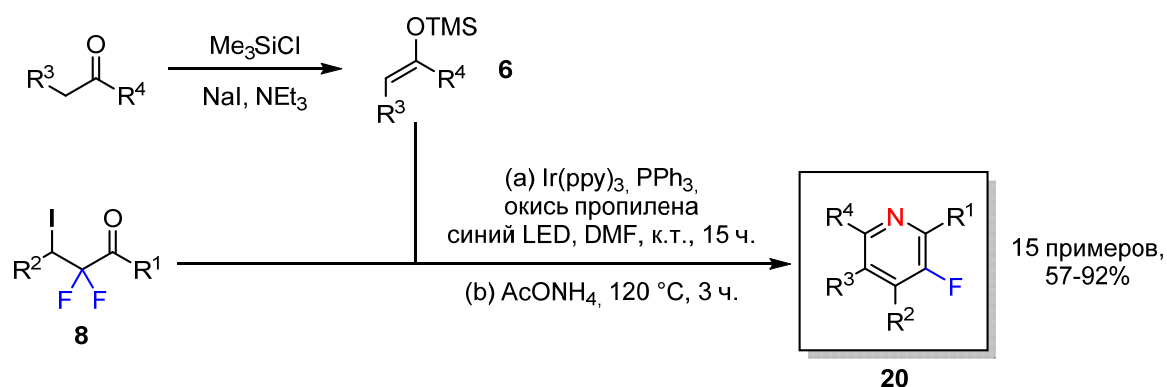


Схема 20.

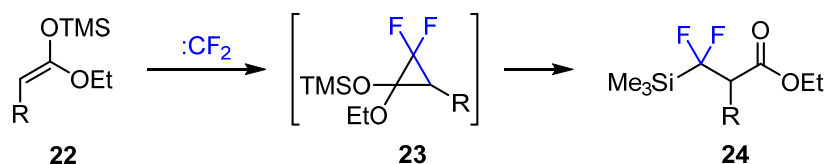
По результатам этого этапа работы нами был предложен удобный метод синтеза 3-фторпиридинов. Принимая во внимание то, что йодкетоны 8 легкодоступны в одну лабораторную стадию исходя из распространенных кетонов, предложенный метод позволил реализовать конвергентный подход к

сборке разнообразных 3-фторзамещенных пиридинов с использованием синтетического эквивалента аммиака и двух кетонных компонентов.

### 3. Перегруппировка силилокси-замещенного циклопропана как метод получения нового фторкремниевого реагента

Ранее в нашей группе было показано, что при взаимодействии силилкетенацеталей **22**, полученных из сложных эфиров, с дифторкарбеном промежуточно образующийся дифторциклопропан **23** неустойчив и самопроизвольно перегруппировывается в продукт **24** с силилдиформетильной группой. В настоящей работе представлялось интересным применить этот процесс к дифторзамещенному кетенацеталу **25** с образованием нового фторкремниевого реагента **4** (схема 21).

Предыдущие исследования



Настоящая работа

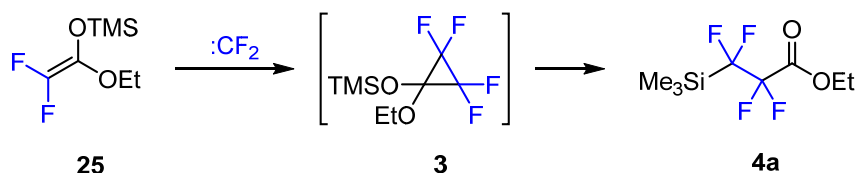
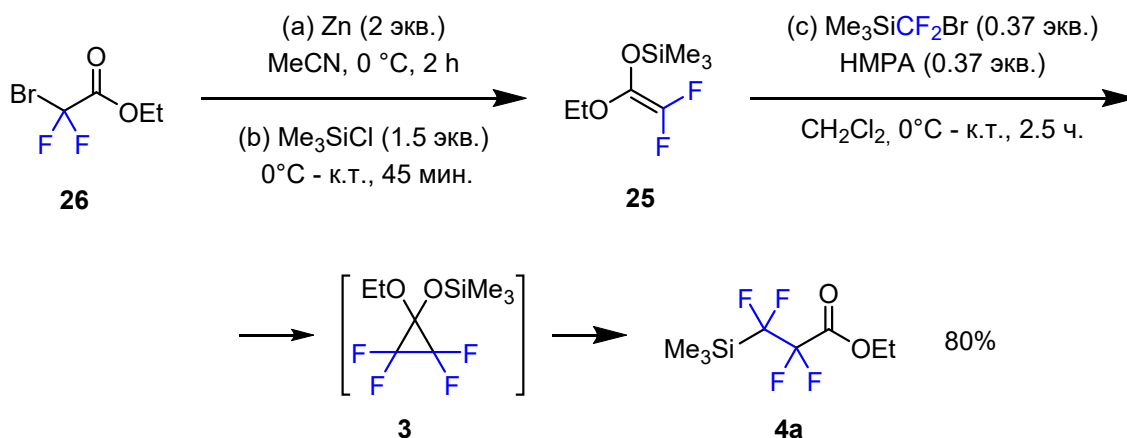


Схема 21.

Этилбромдифторацетат был введен в реакцию с цинком и триметилхлорсиланом, что позволило получить силилкетенацеталь **25** с выходом порядка 40% (схема 22). Основным побочным процессом является таутомеризация **25** в термодинамически более стабильный аддукт со связью C-Si. Сырой продукт реакции получения силилкетенацетала ввели в реакцию с (бромдиформетил)триметилсиланом и НМРА в качестве активатора в сухом дихлорметане. После выделения и очистки перегонкой в вакууме выход силана **4** в пересчете на исходный TMSCF<sub>2</sub>Br составил 80%.

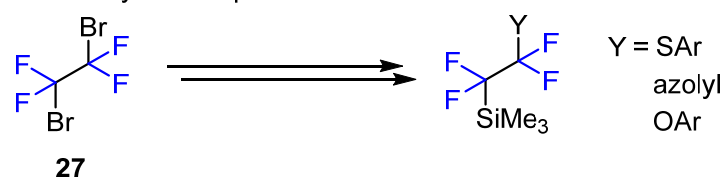


**Схема 22.**

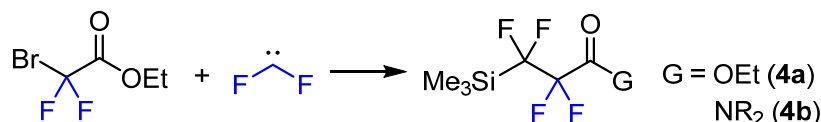
Ключевой стадией процесса является перегруппировка промежуточного неустойчивого циклопропана **3**. Дифторкарбен, генерируемый из TMSCF<sub>2</sub>Br в присутствии HMPA легко присоединяется по донорной связи силилкетенацеталя **25**, приводя к циклопропану **3**, который не удается зарегистрировать по спектрам <sup>19</sup>F ЯМР реакционной смеси, и, вероятно, перегруппировывается сразу же после образования в продукт **4**.

Таким образом, мы разработали подход к получению нового фторкремниевого реагента, содержащего CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-звено. Особенностью этого подхода по сравнению с другими методами получения тетрафторэтилен-содержащих соединений является то, что в этом процессе создается C-C связь между двумя CF<sub>2</sub> фрагментами.

Ранее полученные реагенты:



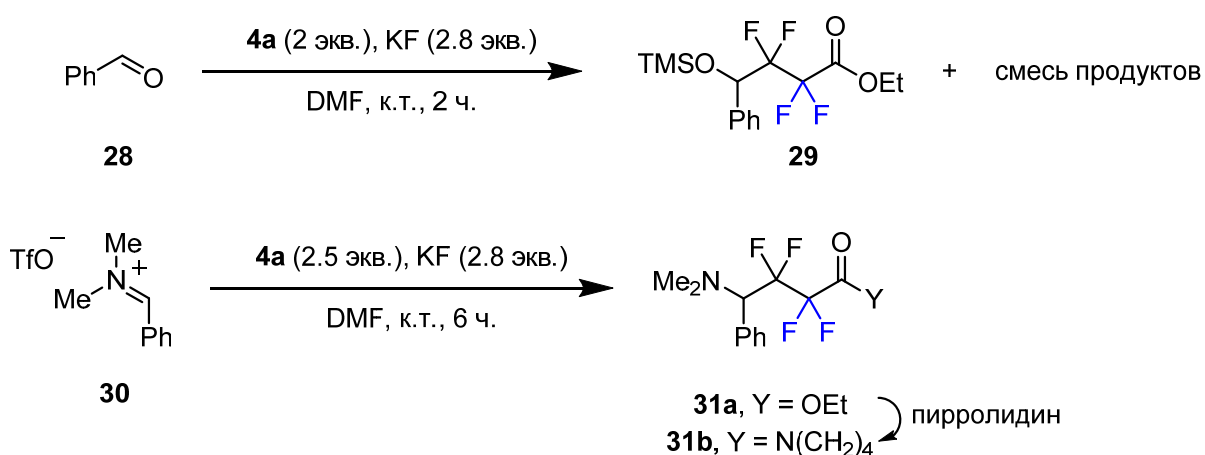
Наш подход:



**Схема 23.**

Была предпринята попытка использовать силан **4a** как реагент для введения тетрафторэтиленового фрагмента путем катализируемого фторид-

анионом нуклеофильного присоединения по карбонильной группе бензальдегида **28**. В различных условиях реакции получались сложные смеси продуктов, содержащие лишь небольшие количества желаемого продукта присоединения **26** (схема 24). Иминиевая соль **30** в реакции с силаном **4a** привела к чистому продукту присоединения **31a**, что было доказано  $^{19}\text{F}$  ЯМР реакционной смеси, однако выделить хроматографически продукт **31a** нам не удалось. После взаимодействия сырого продукта **31a** с пирролидином образуется амид **31b**, который возможно выделить с помощью флеш-хроматографии с выходом 46%.



**Схема 24.**

Принимая во внимание большую стабильность амида **31b** по сравнению с эфиром мы решили модифицировать силан **4a** заменив эфирную группу на амид непосредственно в реагенте. Трансформации функциональных групп фторированных силанов должны производиться в ненуклеофильных условиях, иначе происходит легкое расщепление связи C-Si. Взаимодействие силана **4a** с пирролидином привело к образованию смеси протодесилилированных продуктов (схема 25). Однако реакция **4a** с триметилсилилпирролидином в пентане протекает количественно и позволяет получать силан **4b** с выходом 99%.

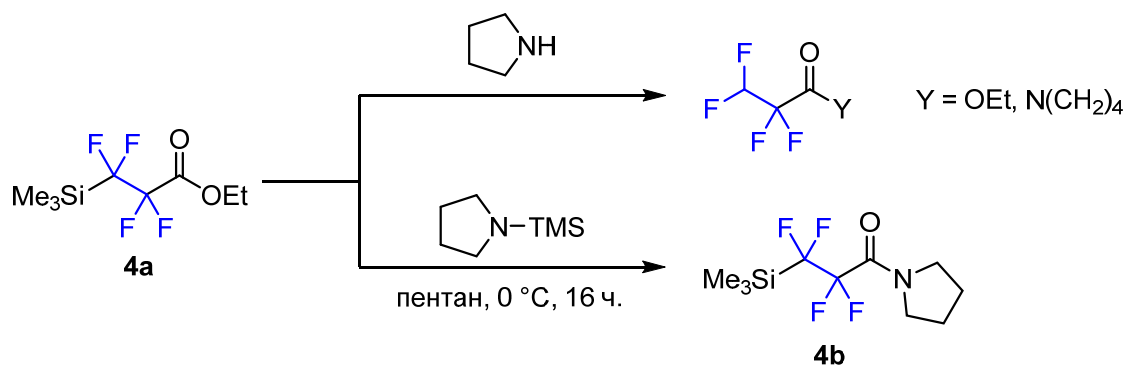


Схема 25.

В оптимальных условиях серия альдегидов **28** была введена в реакцию с силаном **4b**. (Схема 26). В реакцию вступают ароматические и гетероароматические альдегиды, давая продукт присоединения с хорошими выходами. Коричный альдегид и енолизуемые субстраты также показали хорошую реакционную способность.

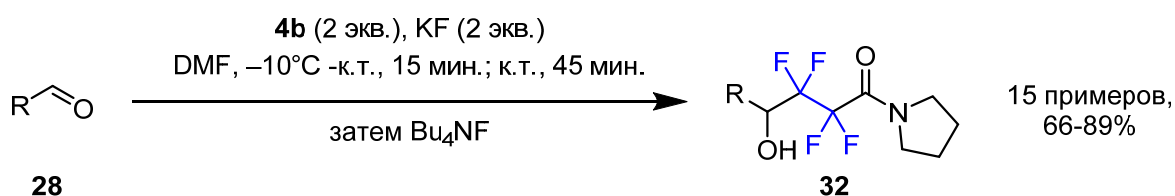
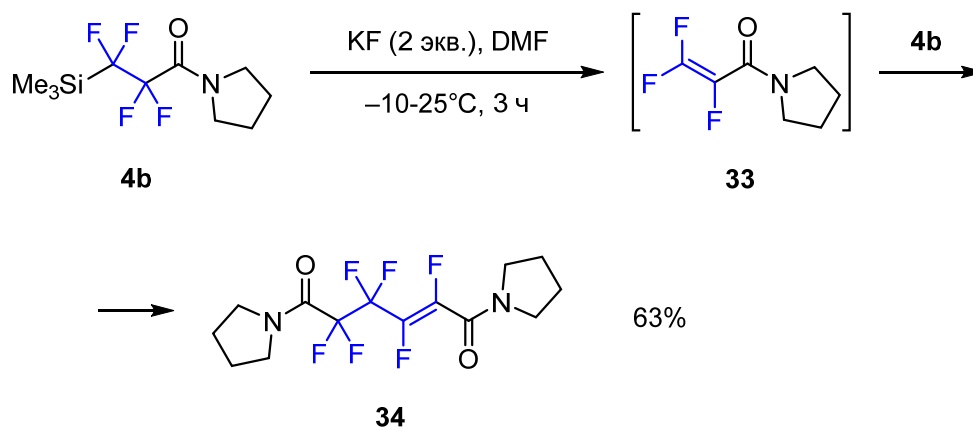


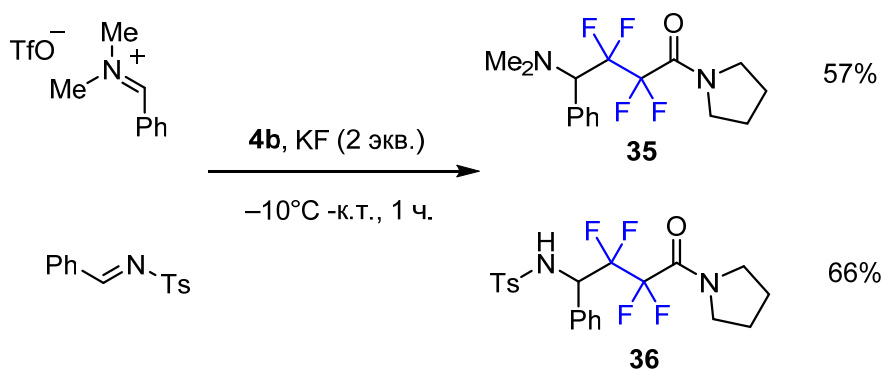
Схема 26.

Когда силан **4b** был введен в реакцию с KF без карбонильного субстрата, наблюдалось образование сложной смеси продуктов разложения и самоконденсации, при этом выход основного продукта самоконденсации **34** составил 63%, согласно  $^{19}\text{F}$  ЯМР реакционной смеси (схема 27). Предположительно, механизм самоконденсации включает в себя фторид-катализируемый процесс элиминирования фторсилана и образованием трифторакриламида **33**, который далее реагирует с еще одной молекулой **4b** (схема 27).



**Схема 27.**

Кроме альдегидов была показана возможность проведения аналогичной реакции силана **4b** с иминиевыми солями и N-тозил имидами (**схема 28**).



**Схема 28.**

Предложенный нами реагент удобен для введения тетрафторэтиленового фрагмента в молекулу, и легко реагирует с такими активными субстратами как альдегиды и азометины.

## Выводы

1. Предложен удобный метод получения  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галогенкетонов из легкодоступных кетонов посредством генерации силилокси(гем-дифтор)циклопропанов с последующим галогенированием.
2. Показано, что  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -галогенкетоны являются удобными синтетическими предшественниками в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений.
3. Предложен метод получения 5,5-дифторзамещенных шестичленных нитронатов путем сочетания  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -бромкетонов с нитроалканами.
4. Предложен подход к получению 3-гидрокси-4,4-дифторзамещенных пирролидинов и тетрагидротиофенов путем трансформации карбонильной группы в эпоксидный фрагмент с последующей реакцией эпоксидов с аминами или сульфид-анионом.
5. Разработан подход к получению полизамещенных 3-фторпиридинов. Метод включает фоторедокс-катализируемую реакцию  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -йодкетонов с силиловыми эфирами енолов в присутствии фотокатализатора при облучении синим светом с последующей циклизацией 1,5-дикетона под действием ацетата аммония.
6. Разработан новый фторкремниевый реагент, содержащий тетрафторэтиленовое звено. Ключевой стадией его получения является присоединение дифторкарбена по двойной связи силилкетенацеталя, с последующей перегруппировкой циклопропана с раскрытием цикла. Реагент был использован для проведения нуклеофильного фторалкилирования альдегидов и азометинов в присутствии фторид-аниона.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Fedorov, O. V., Kosobokov M. D., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. / Halogenative difluorohomologation of ketones. // J. Org. Chem. – 2015 – V. **80**. – P. 5870–5876.
2. Fedorov, O. V., Struchkova, M. I., Dilman, A. D. / Silicon Reagent with Functionalized Tetrafluoroethylene Fragments: Preparation and Coupling with Aldehydes. // J. Org. Chem. – 2016 – V. **81**. – P. 9455–9460.
3. Fedorov, O. V., Levin V. V., Struchkova M. I., Dilman A. D. / Synthesis of difluorosubstituted six-membered nitronates via an addition/substitution cascade. // Tetrahedron Lett. – 2016 – V. **57**. – P. 3639–3642
4. Fedorov, O. V., Struchkova, M. I., Dilman, A. D. / Synthesis of gem-Difluorinated Hydroxypyrrolidines. // J. Org. Chem. – 2017 – V. **82**. – P. 3270–3275.
5. Scherbinina, S. I., Fedorov O. V., Levin V. V., Kokorekin V. A., Struchkova M. I., Dilman A. D. / Synthesis of 3-Fluoropyridines via Photoredox-Mediated Coupling of  $\alpha,\alpha$ -Difluoro- $\beta$ -iodoketones with Silyl Enol Ethers. // J. Org. Chem. – 2017 – V. **82**. – P. 12967–12974.
6. Fedorov O. V., Panferova L. I., Scherbinina S. I., Tsymbal A. V., Levin, V. V., Dilman, A. D. / Photocatalytic Approach to Fluorinated Heterocycles from Carbonyl Compounds. // «BOSS XVI 16th Belgian Organic Synthesis Symposium», Brussels, Belgium, Book of abstracts – 2018 – P. 118
7. Fedorov, O. V., Levin, V. V., Dilman, A. D. / Synthesis of fluorinated heterocyclic compounds starting from  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -halogenketones. // «The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Moscow, Book of abstracts – Vol.2, organic chemistry section – 2017 – P. 62
8. О.В. Федоров, М.Д. Кособоков, В.В. Левин, М.И. Стручкова, А.Д. Дильман. / Метод получения  $\beta$ -галоген-замещенных  $\text{CF}_2$ - гомологов кетонов. // IV Всероссийская Конференция по Органической Химии, XVIII Молодежная Школа-Конференция по Органической Химии, Москва – 2015 – С. 262



9. О.В. Федоров, М.Д. Кособоков, В.В. Левин, М.И. Стручкова, А.Д. Дильман.  
Использование дифторгоммологизации кетонов для синтеза фтор-замещенных гетероциклов. // Winter School on Organic Chemistry «Modern Trends in Organic Chemistry» WSOC-2016, Красновидово – 2016 – С. 228.
10. Fedorov, O. V., Kosobokov M. D., Levin, V. V., Dilman, A. D. // «BOSS XV 15th Belgian Organic Synthesis Symposium», Antwerp, Belgium, Book of abstracts – 2016. – P. 157