

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35

Дозахисту допускою

_____ Завідувач кафедри

«__» _____ 2024 р. д.х.н., проф. А. О. Дорошенко

**ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ РЕАКЦІЇ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ПРИЄДНАННЯ
(ДИФТОРОМЕТИЛ)ТРИМЕТИЛСІЛАНУ ДО КЕТОНІВ, ЩО ЛЕГКО
ЄНОЛІЗУЮТЬСЯ**

Кваліфікаційна робота магістра

II курсу хімічного факультету

ПРОХОРОВА ЄВГЕНІЯ

ОЛЕКСІЙОВИЧА

Науковий керівник

д. х. н., професор

Н. М. Колос

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Робота складається з 77 сторінок і містить 2 розділи, 57 рисунків, таблиць та 87 літературних посилань, додатки.

Метою дослідження є опрацювання та вдосконалення препаративних методів синтезу спиртів циклічного та гетероциклічного рядів з гемінальною дифторометильною групою.

Було виявлено, що здатні до єнолізації кетони циклічного та гетероциклічного легко приєднують (дифторометил)триметилсілан в системі CsF/18-краун-6, розчинник диметоксиетан.

За результатами дослідження синтезовано 14 фторованих спиртів з високими та задовільними виходами.

Ключові слова: циклоалканони, азетидін-3-они, піролідін-3-они, піперидин-4-они, (дифторометил)триметилсілан, нуклеофільне приєднання, фторовані циклічні та гетероциклічні спирти.

ABSTRACT

The work consists of 77 pages and contains 2 chapters, 57 figures, tables and 87 literary references, appendices.

The purpose of the research is to develop and improve preparative methods for the synthesis of cyclic and heterocyclic alcohols with a geminal difluoromethyl group.

It was found that cyclic and heterocyclic ketones capable of enolization easily add difluoromethyltrimethylsilane in the CsF/18-crown-6 system, dimethoxyethane solvent.

According to the research results, 14 fluorinated alcohols were synthesized with high and satisfactory yields.

Key words: cycloalkanones, azetidin-3-ones, pyrrolidin-3-ones, piperidin-4-ones, (difluoromethyl)trimethylsilane, nucleophilic addition, fluorinated cyclic and heterocyclic alcohols.

Зміст

Зміст	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
1.1 Енолізація кетонів	9
1.2 Нуклеофільне фторалкілювання	12
1.3 Альтернативні методи дифтороетилювання кетонів	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.1 Дифторалкілювання за допомогою $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{HO}$	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.2 Інші методи дифторометилювання кетонів	21
1.3.3 Дифторалкілювання за допомогою реагентів складу $\text{PPh}_3^+\text{CF}_2\text{X}^-$	Ошибка! Закладка не определена.
1.4 Дифторометилювання (дифторометил)триметилсіланом	Ошибка! Закладка не определена.
1.5 Отримання (дифторметил)триметилсілану.....	33
1.6 Застосування фтороорганічних речовин	Ошибка! Закладка не определена.
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	42
2.1 Реагенти та обрана схема синтезу.....	42
2.2 Загальні методики дифторометилювання кетонів	43
2.3 Отримані продукти та описи їх синтезів.....	45
ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	57
ДОДАТКИ.....	65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- DMSO – диметилсульфоксид
DMF – диметилформамід
DME – диметоксіетан
MTBE – метил-тертбутиловий ефір
THF – тетрагідрофуран
TBAF – тетрабутиламоній фторид, дифтортрифенілсилікат
TASF – трис(диметиламіно)сульфоній дифтортриметилсилікат
TMU – 1,1,3,3-тетраметилсечовина
NMP – *n*-Метил-2-піролідон
TDAE – тетракіс(диметиламіно)етилен
DMPU – *N,N'*-диметилпропіленсечовина
HMPA – Гексаметилфосфотриамід (гексаметапол)
PTFE – політетрафторетилен (тефлон)
TMSCF₃– трифторметилтриметилсилан (CH₃)₃SiCF₃, реактив Рупперта-Пракаша
PMDETA - пентаметилдіетилентріамін
TMSCF₂H – (дифторметил)триметилсилан (CH₃)₃SiCF₂H
TMSCl – триметилсилілхлорид (хлортриметилсилан) (CH₃)₃SiCl
PDFA – (трифенілфосфонио)дифторацетат PPh₃⁺CF₂CO₂⁻
t-BuOK – трет-бутоксид калію
LDA – діізопропіламід літію
Et – етил
Me – метил
Ph – феніл
i-Pr – ізопропіл
ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Фторорганічні сполуки надзвичайно рідкісні в природі та загалом доступні лише при штучному їх одержанні шляхом фторування вихідних сполук. В звичайних випадках найбільш розповсюдженими фторуючими агентами є газоподібний фтор (F_2) і фтористий водень (HF). На сьогоднішній день були винайдені різні види більш складних електрофільних і нуклеофільних фторуючих реагентів і їх реакційна здатність була детально вивчена. Незважаючи на те, що деякі реакції можна проводити в стандартних лабораторіях із використанням звичайного скляного посуду, поводження з будь-якими фторуючими реагентами потребує особливої обережності, оскільки може вивільнитися корозійний HF. Токсичність багатьох фторорганічних сполук ще не повністю вивчена, хоча більшість із них нетоксичні. Тому слід бути дуже обережним при роботі з будь-якими фторуючими реагентами.

Типові функціональні групи, такі як гідроксильна, карбонільна та карбоксильна групи, досить легко на пряму перетворюють у функціональні групи фтору за допомогою тетрафториду сірки (SF_4), трифториду діетиламіносурфору (Et_2NSF_3) або фторалкіламінів та багатьох інших реагентів [1, 2].

Із розвитком цієї галузі, та з все більшим накопиченням знань про фторорганічні сполуки, з'явилася потреба і в більш складних та селективних методах отримання продуктів та напівпродуктів певного складу. Окремою задачею було винайти такий підхід, в якому б відпала необхідність роботи з небезпечними, токсичними речовинами або хоча б максимально зменшити такі ризики. Це в свою чергу обумовило застосування більш складних реакцій, умов їх проведення та реагентів.

Сьогодні синтетична методологія для фторорганічних сполук зазвичай класифікується на двох підходах:

1. утворення зв'язку C-F шляхом перетворення відповідної функціональної групи фторуючим реагентом;
2. фторалкілування включає утворення зв'язку C-C, починаючи з відносно невеликої молекули, заміщеної фтором, яка є легкодоступною та з якою можна легко працювати. Цей другий підхід також називається підходом будівельних блоків і знайомий хімікам-синтетикам, оскільки не потребує подальшого використання небезпечних та токсичних реагентів та спеціального обладнання [2].

Саме підхід будівельних блоків сьогодні стає одним із головних елементів проведення стратегій введення атомів фтору або фторалкільних груп у цільові молекули. Це стає можливим завдяки високій реакційній здатності таких блоків. Численні фторвмісні

сполуки, які мають біологічно релевантні структурні мотиви, такі як O-, N- і S-гетероцикли, аліцикли, конденсовані поліцикли та мультифункціональні алени, можуть бути синтезовані з цих фторвмісних будівельних блоків [3].

Як правило, у молекулах таких будівельних блоків атом фтору присутній або у формі CF_3 -групи, або як замісник, тоді як сполуки з дифторметильною групою або дифторметиленовим фрагментом зустрічаються рідше [4].

В хімії селективне трифторметилування широко вивчалось протягом останніх декількох десятиліть, включаючи нуклеофільні, електрофільні і вільнорадикальні процеси. Та одним з найрозповсюджених реагентів трифторметилування є Me_3SiCF_3 – так званий реактив Рупперта-Пракаша. Порівняно з хімією трифторметилування, аналогічні дифторметилування та монофторметилування (селективне введення групи CF_2H або CH_2F в органічні молекули) менш вивчені [5]. На сьогодні ефективне і селективне включення атома(ів) фтору або фторовмісних фрагментів із CF_2H будівельних блоків в більш складні органічні молекули для модуляції їхніх біологічних властивостей стало звичайною і потужною стратегією розробки ліків [4]. Однак у порівнянні з добре відомими методами трифторметилування методи відповідних реакцій дифторметилування залишаються дефіцитними та складними.

Повідомлялося про кілька підходів до отримання дифторованих сполук. Класичні методи синтезу цих сполук базуються або на жорстких реакціях деоксофторування або на трудомістких маніпуляціях з функціональними групами [6].

Більш дієве в цілому ряді випадків селективне дифторметилування зазвичай здійснюється за допомогою двох стратегій: одна полягає в прямому перенесенні фрагмента CF_2H в органічні молекули; інший – це перенесення функціоналізованого фрагмента CF_2R з наступним видаленням функціональної або допоміжної(их) групи (груп) з утворенням групи CF_2H [5].

Найбільш простими та ефективними методами дифторметилування є аналогічні до трифторметилування синтези із застосуванням кремнієвих реагентів. Окрему увагу в роботі було надано поточному стану селективного дифторметилування включаючи різні стратегії, засновані на реакціях нуклеофільного приєднання.

Тому завданням цього дослідження стало вдосконалення методики реакції нуклеофільного приєднання (дифторометил)триметилсилану до кетонів, що легко енолізуються.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Енолізація кетонів

Кетони, здатні до енолізації — це кетони, молекули яких містять один або більше α -атомів гідрогену відносно карбонільної групи). Загалом, такі α -атоми водню є набагато більш кислими, ніж атоми в інших положеннях, що відображає відносну легкість утворення відповідних аніонів.

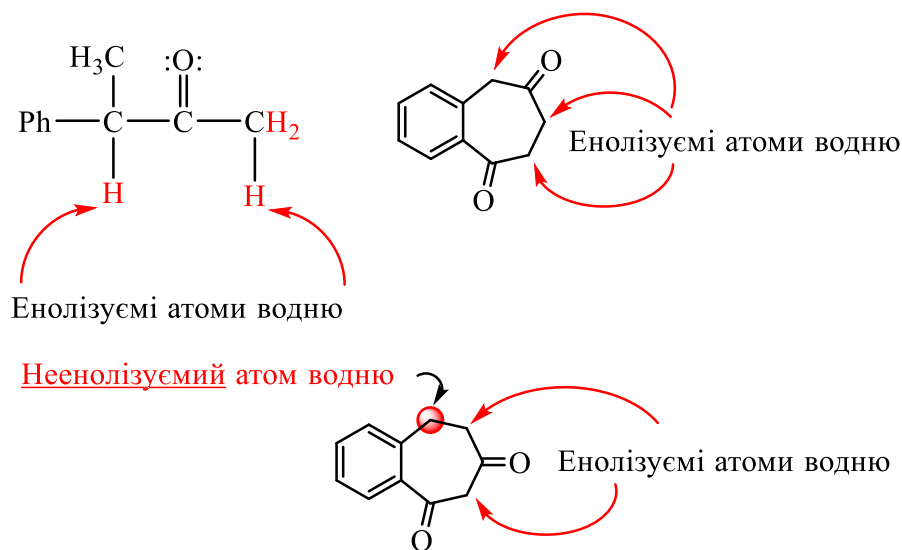


Рис. 1.1 Енолізуємі та неенолізуємі атоми водню в кетонах

Енолізація — молекулярний процес, у якому карбонільна сполука перетворюється на енол. Еноли — реакційноздатні структури або проміжні сполуки, які мають вигляд алкену (олефіну) з гідроксильною групою, приєднаною до одного кінця подвійного зв'язку цього алкену ($=C-OH$), тобто формально вони є похідними вінілового спирту. Зазвичай енолізація це оборотна таутомеризація (рівноважне взаємоперетворення двох форм з внутрішньомолекулярним переносом протона), але вона може бути і необоротною. Оборотна реакція переходу з енолу в кетоформу називається кетонізацією [7, 8].

Слід зазначити, що електронегативний кисень адаптує негативний заряд ефективніше, ніж вуглець, який сильно стабілізує енолят-іон. Справжня електронна конфігурація енолят-іона на схемі ближча до правого її зображення. Тому цей аніон називають саме енолятом, тобто депротонованою формою спирту з подвійним зв'язком, а не карбаніоном.

Енол і його кето-таутомер існують у рівновазі в розчині, але кето-форма, як правило, набагато стабільніша. Та рівновагу форм можна порушити. Таким чином перетворення енолу в кетоформу, що каталізується кислотою, відбувається шляхом перенесення протона

від O до карбону. І навпаки, перетворення кетону в енол відбувається шляхом перенесення протона від карбона до кисню та каталізується основою. Процеси відбуваються не внутрішньомолекулярно, а вимагають участі розчинника або інших посередників [7].

Значна кількість реакцій карбонільних груп протікає саме через утворення кето-енольних таутомерів. Сполуки, які не містять атомів α -водню, не можуть енолізуватися і не вступають у жодну з описаних нижче реакцій [9].

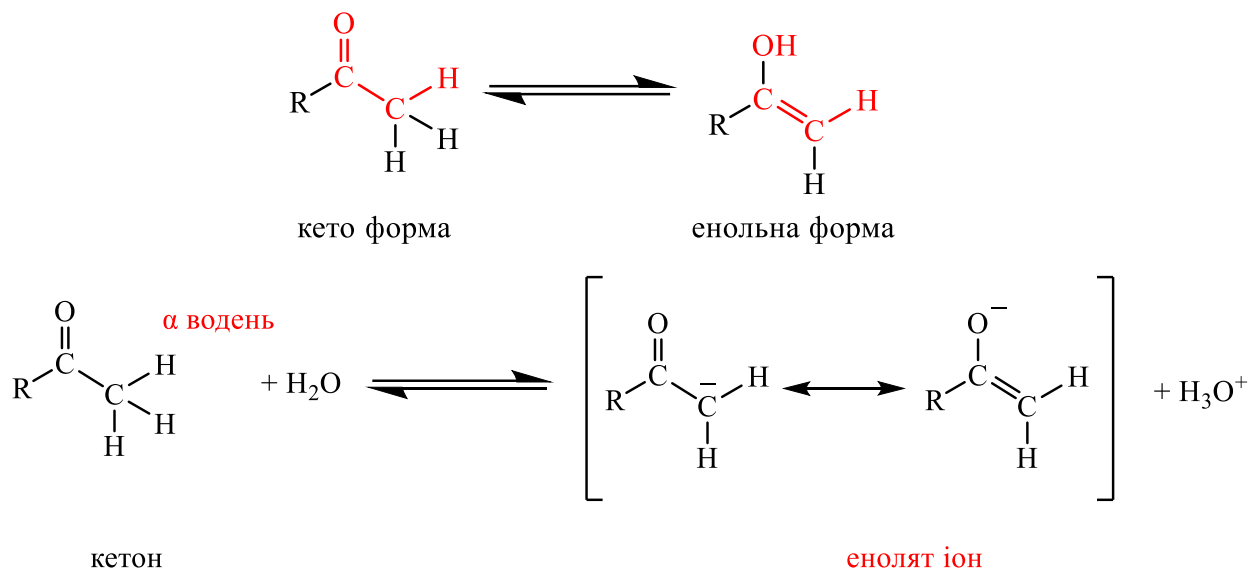


Рис. 1.2 Кето-енольні перетворення

В кислому середовищі спочатку протонується карбонільна група. Позитивно (+) заряджений атом вуглецю робить α -водень більш кислим, а видалення протона генерує енол. Подвійний зв'язок C=C енолу має плоску структуру, тому будь-яка хіральність, яка існувала на α -атомі карбону, втрачається під час енолізації. Енол знаходиться в рівновазі з кетоном. Оскільки подвійний зв'язок має плоску структуру, протон може бути зв'язаний з α -атомом карбону з двох різних напрямків, зверху та знизу, з однаковою ймовірністю. В результаті цієї реакції утворюється рацемічна суміш і втрачається оптична активність.

За лужних умов основа відриває протон від α - атома карбону, утворюючи карбаніон, який стабілізується резонансом з карбонільною групою. Коли енол або енолят повертається до кетоформи, протон може бути зв'язаний з атомом α -карбону з обох сторін, утворюючи рівні кількості двох енантіомерів [9].

Після утворення еноляту негативний (-) заряд делокалізується над атомом кисню та атомі α -вуглецю. Оскільки кисень стабілізує негативний (-) заряд краще, ніж атом вуглецю (через вищу електронегативність), заряд здебільшого локалізований на атомі кисню.

На подальшу реакційну здатність еноляту та місце його взаємодії з реагентами (окисген чи α -карбон) будуть впливати різні фактори, такі як величина негативного заряду, сольватація, координація катіонів і стабільність продукту взаємодії.

Реакційна здатність атома кисню буде знижена під час роботи в протонних розчинниках, оскільки між атомом кисню та молекулами розчинника виникне водневий зв'язок. Проте полярні апротонні розчинники такий зв'язок спричинити не можуть.

Хід реакцій також залежить від сили та розміру катіону. Великі катіони (K^+ , Cs^+) можуть не тільки міцно зв'язуватися з енолятом, а і створювати просторові перешкоди для доступу к ньому. Схожий ефект надає додавання до реакційної суміші краун-етерів або катіонних комплексоутворювачів [9].

Коли кетон є несиметричним у тому сенсі, що атоми гідрогену присутні на α - і α' -атомах карбону, можливі два ізомерні еноляти:

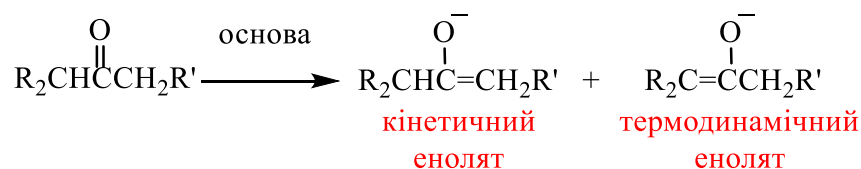


Рис. 1.3 Кінетичні та термодинамічні еноляти

Співвідношення двох енолятів, тобто регіоселективність відриву протонів, залежить від використовуваної основи та умов реакції. Менш заміщений енолят зазвичай утворюється швидше, оскільки менш утруднений протон легше поглинається основою. Отже, цей енолят (часто називаний кінетичним енолятом) є основним продуктом у кінетично контрольованих умовах. Навпаки, якщо реакція з основою досягає рівноваги, тобто депротонування здійснюється в термодинамічно контрольованих умовах, основним продуктом стає більш стабільний (більш заміщений) енолят (іноді його називають термодинамічним енолятом)

Кінетичні еноляти утворюються, коли сильна, стерично утруднена основа, така як діізопропіламід літію (ЛДА, LDA), використовується в апротонному розчиннику при більш низьких температурах лише протягом короткого часу. Крім того, реакцію зазвичай проводять з повільним додаванням трохи менше ніж одного еквіваленту кетону до основного розчину — умови, які мінімізують зворотну реакцію.

Навпаки, термодинамічні еноляти зазвичай утворюються при більш високих температурах протягом більш тривалого часу реакції в присутності донора протонів. Якщо розчинник є протонним (для цієї мети використовується t -BuOH з t -BuOK як основою), він уможливить зворотну реакцію, необхідну для встановлення рівноваги. З іншого боку, якщо

використовується апротонний розчинник (наприклад, THF з сильною неорганічною основою), надлишок кетону діє як донор протонів [7].

Всі ці фактори, сприяють потрібному нам селективному нуклеофільному дифторометилуванню кетонів (що енолізуються), та обумовлюють потрібний нам селективний шлях його протікання, і пояснюють вибір обраних реагентів та умов проведення реакцій.

1.2 Нуклеофільне фторалкілювання

Взагалі фторалкілювані, зокрема дифторметильовані, сполуки отримують за допомогою прямих або непрямих стратегій за допомогою електрофільних, нуклеофільних або радикальних процесів. Кожен з цих методів має свою сферу застосування, переваги та недоліки [10].

У галузі хімії фторалкілювання механічно бере участь ряд ключових проміжних продуктів реакції, включаючи α -фторокарбаніони, α -фторокарбокатиони, α -фторокарбени, α -фторовані радикали та β -фторкарбаніони (рис. 1.4) [11]

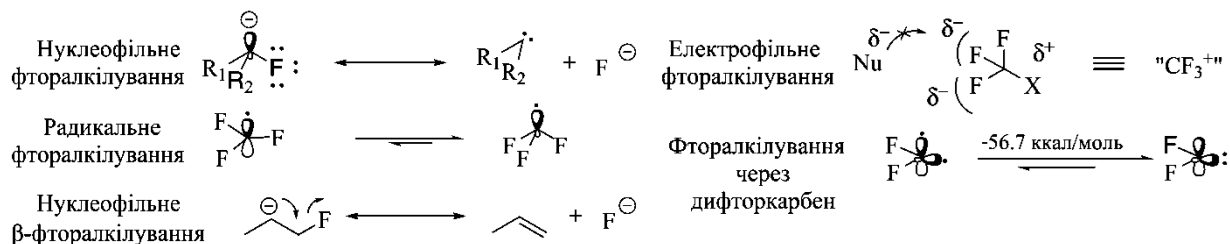


Рис. 1.4 Різні ключові проміжні продукти реакції та потенційні труднощі, пов'язані з фторалкілюванням [11]

Багато фторовмісних сполук можна побудувати за допомогою простих фторвмісних будівельних блоків. Однак деякі бажані фторовані молекули є складними для отримання, тому для синтезу цих молекул перевагу надають синтетичним методам селективного фторування та фторалкілювання. У галузі хімії фторалкілювання, як вільнорадикальне фторалкілювання, так і електрофільне фторалкілювання добре відомі, однак саме нуклеофільне фторалкілювання несе багато переваг. І, таким чином, воно стало одним із найважливіших методів включення фторованих фрагментів в органічні молекули [12].

Нуклеофільне фторалкілювання, особливо гем-дифторметилування та трифторметилування, широко використовуються в дизайні функціональних матеріалів і фармацевтичних препаратів через унікальні та сприятливі фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості цих фторалкільних сполук. Багато нуклеофільних реагентів для фторування та фторалкілювання тепер комерційно доступні. Тому нуклеофільне

трифторметилування, дифторметилування, трифторметоксиування та трифторметилтіолування широко використовувалися в дизайні фармацевтичних препаратів і матеріалів [13].

Нуклеофільне фтороалкілювання зазвичай характеризується перенесенням фторалкільної групи (такої як перфторалкіл, CF_3 , CF_2H і CH_2F) до електрофілу. Тобто вони передбачають утворення аніону R_F^- у ролі активної реакційної частки. Усі фтороалкільні карбаніони стабілізуються негативним індуктивним ($-I_\sigma$) ефектом атомів фтору. З іншого боку, α -фторорганічні карбаніони дестабілізуються внаслідок p - π -відштовхування неподілених електронних пар атома фтору та аніонного центру ($-I_\pi$) [14, 15].

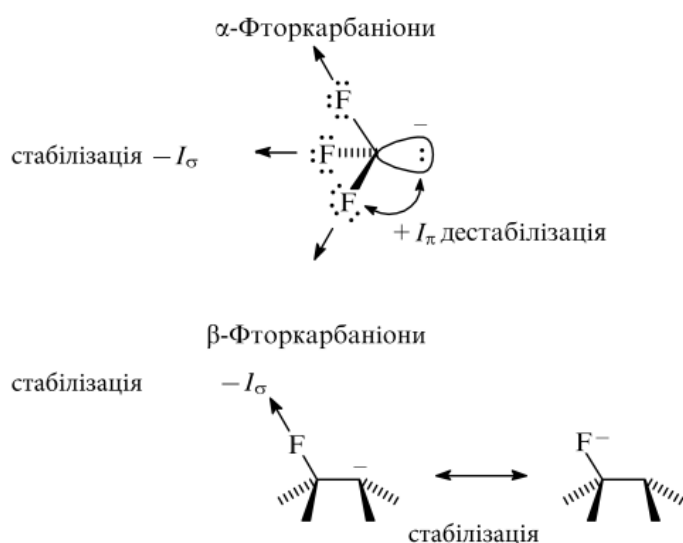


Рис. 1.5 Стабілізуючі та дестабілізуючі ефекти для фторокарбаніонів у випадку CHF_3 [15]

Все це відображається у відносно слабкій кислотності CHF_3 у порівнянні з іншими галогенметанами (значення pK_a для різних тригалогенметанів і метану: CHF_3 - 30.5, CHCl_3 - 22.4, CHBr_3 - 22.7, CH_4 - 48.2).

Навпаки, для β -фторкарбаніонів наявність негативної гіперкон'югації має стабілізуючий вплив (рис. 1.5). Наприклад, у перфтор-трет-бутильному аніоні негативний заряд не сконцентрований повністю на атомі карбону, а порівняно високі часткові заряди знаходяться на всіх β -атомах фтору [15].

Щоб краще зрозуміти ефект фтору в нуклеофільних реакціях фторалкілювання, унікальний ефект заміщення фтору на карбаніони (R_F) можна обговорити з трьох аспектів: кислотність (для генерації аніона), термодинамічна і кінетична стабільності (час життя аніона). Для утворення фторованого карбаніону (R_F) шляхом депротонування його спряженої кислоти ($\text{R}_\text{F}\text{H}$) індуктивний ефект заміщення фтору може збільшити кислотність гідрофторкарбону, таким чином сприяючи утворенню карбаніону. Розраховані значення

ентальпії іонізації С-Н (ΔH_{calcd} , ккал/моль) у газовій фазі: 368,9 (CF₃-H) < 391,3 (CHF₂-H) < 406,3 (CH₂F-H) < 416,8 (CH₃-H), який показує, що утворення аніону CF₃ (як і CHF₂) шляхом депротонування буде легшим, ніж CH₃. По-друге, для термодинамічна стабільність самого фторованого карбаніону є вищою, ніж для інших аніонів галогенпохідних та метильного аніону. Розраховані Бікельгауптом та співавт. значення ентальпії гомолітичного розщеплення зв'язків С-Ф у CH₂F (117,0 ккал/моль) є вищими за розщеплення зв'язків С-Н у CH₃ (103,2 ккал/моль), що свідчить про те, що CH₂F термодинамічно більш стабільний, ніж CH₃ [15, 16].

По-третє, для розкладання фторованого карбаніону шляхом α -елімінування фториду (кінетичний аспект) у присутності катіону важкого металу, незважаючи на те, що заміщення α -фтору на карбаніоні має певний стабілізуючий вплив через індукційний ефект, сильне відштовхування між неподіленою електронною парою на аніонному вуглеці та на атомі фтору може знизити стабільність карбаніону. Такі комплекси фформетильних часток з металами демонструють карбеноїдну реакційну здатність. Утворення карбену та фториду металу виступатиме істотною рушійною силою для його розкладання. При цьому кінетична стабільність (час життя) карбаніонів зменшується в такому порядку: CH₃⁻ > CH₂F⁻ > CHF₂⁻ > CF₃⁻ [12].

Було визначено, що F-замісники при карбаніонному центрі мають негативний вплив на проходження реакцій нуклеофільного фторалкілювання, і отримав назву «негативний ефект фтору» [12]. Для бажаної нуклеофільної реакції між фторованим карбаніоном та електрофілом беруть участь два фактори - термічна нестійкість фторованих карбаніонів, викликана α -елімінуванням (саморозкладом); нуклеофільність, властива фторованим карбаніонам через вплив атомів фтору (наприклад, «жорстка-м'яка» природа фторованих карбаніонів).

Перший фактор є реакцією α -елімінування (зі швидкістю реакції r_2 , яка діє як конкурентна побічна реакція цільової реакції фторалкілювання (зі швидкістю реакції r_1), і перша реакція знижує концентрацію карбаніону та, таким чином, зменшує r_1 . Другий фактор — це власна реакційна здатність фторованого карбаніону по відношенню до електрофілу. На це може впливати багато факторів, наприклад, відповідність між природою жорсткості/м'якості карбаніону та електрофіла. Так підвищена жорсткість карбаніону, що виникає внаслідок більшого заміщення фтору може призвести до вищого бар'єру активації бажаної реакції з м'якими електрофілами, і таким чином зменшує бажану швидкість реакції r_1 . [12]

Слід зазначити, що саморозпад карбаніону завжди повинен мати негативний (несприятливий) вплив на бажану реакцію нуклеофільного фторалкілювання, незалежно від

того, який тип електрофілу використовується. Однак вплив другого фактора не залежить від першого, який в свою чергу залежить від внутрішньої реакційної здатності карбаніону по відношенню до електрофілу. Поєднуючи обидва фактори разом, можливо уявити, що часто існує унікальний і досить тонкий ефект фтору в багатьох реакціях нуклеофільного фтор алкілювання [12].

Для подолання такого «негативного ефекту фтору» робилися спроби розробити реакції нуклеофільного фторалкілювання з фторованими сульфонами та спорідненими реагентами. Ці результати можна узагальнити у вигляді чотирьох підходів: 1) зміна числа атомів фтору; 2) невеликі зміни сусідніх функціональних груп; 3) зміна металу протиіону, у тому числі з використанням ковалентного зв'язку (для генерування карбенових частинок) [17].

Загалом перфторорганічні аніони можуть бути генеровані з використанням таких самих методів, як і «звичайні» алкіл- або арил-аніони: або депротонуванням відповідних СН-зв'язків за допомогою сильних основ, або обміном атома галогену на метал (де галоген зазвичай йод або бром). Реакція депротонування R_FH є одним з ефективних шляхів генерування фторалкілкарбаніонів з точки зору атомної економії та з урахуванням низької вартості R_FH .

Втім область нуклеофільного фторалкілювання (спочатку самого трифторметилування, а потім и інших сумісних перетворень) змінилася назавжди після введення у загальну практику реактиву Рупперта-Пракаша - триметил(трифторметил)силану (Me_3SiCF_3) [18]. У цьому відношенні легкість приготування та поводження, стійкість до повітря та вологи, а також відносна невисока вартість Me_3SiCF_3 дозволили дослідникам широко використовувати його для багатьох органічних перетворень.

Me_3SiCF_3 зазнає легкого розщеплення зв'язку Si-CF₃ у присутності нуклеофілів, що призводить до утворення трифторметил-аніону. Хоча елімінація фториду з аніону CF₃ термодинамічно не сприятлива (ендотермічна на 25 ккал/моль), кінетична нестабільність аніону CF₃ за більшості умов призводить до α-елімінації фториду з утворенням основного синглетного стану карбену CF₂

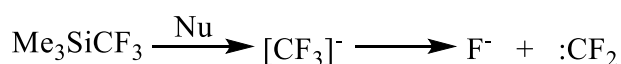


Рис. 1.6 Схема утворення трифторметил-аніону та $:CF_2$

Вища стабільність синглетного стану (приблизно 56 ккал/моль) над триплетним станом пояснюється зворотною передачею електронів від неподілених пар фтору на р-орбіталі вуглецю [18].

Спочатку Me_3SiCF_3 був синтезований науковим колективом Рупперта [19]. Однак його чудові властивості як нуклеофільного трифторметилуючого агента були помічені і систематично досліджені в лабораторії під керівництвом Пракаша [20].

Триметилперфторалкілсилани набули широкого поширення в органічному синтезі завдяки своїй стабільності, зручності у використанні (температура кипіння Me_3SiCF_3 54-55°C) та різноманітності способів синтезу. Триметил(трифторметил)силан утворюється при взаємодії CF_3I або CF_3Br з триметилхлорсиланом в присутності різних відновлювальних реагентів, наприклад $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ [20].

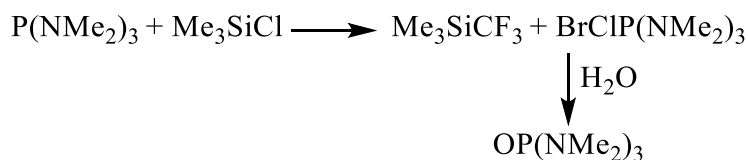


Рис. 1.7 Початковий спосіб отримання Me_3SiCF_3

У початковій методиці Руперта після обробки реакційної суміші водою утворюються стехіометричні кількості канцерогенного $\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$. Крім того, метод використання бромтрифторметану було небажаним, адже він руйнує озоновий шар і в деяких країнах заборонений до використання.

Нова зручна методика передбачає використання трифторметану в циклі, що каталізується дифенілдисульфідом.

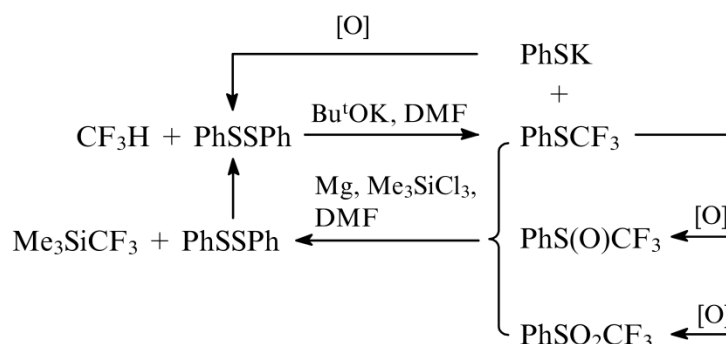


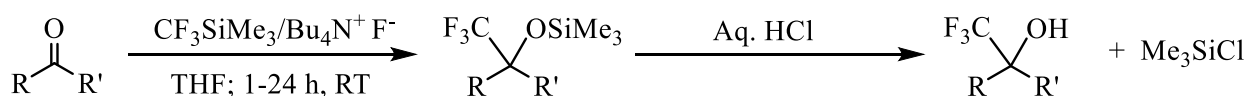
Рис. 1.8 Синтез Me_3SiCF_3

При каталізі різними основами Льюїса (часто використовується фторид- або бутилат-аніон) триметил(трифторметил)силан може передавати CF_3 -групу різним електрофільним субстратам. Механізм цього перенесення включає утворення

алкокси(триметил)трифторметильного похідного кремнію (подібного до карбаніону). Дана частка приєднує трифторметильний фрагмент до карбонільної групи за ланцюговою самоактивованою реакцією, яка ініціюється невеликими кількостями (5-10%) фторид-аніону. Приєднання не ініціюється кислотами Льюїса на відміну від реакцій більшості кремнійорганічних сполук.

Цікаве нам (як перетворення, аналогічне до того, що розглядається) нуклеофільне приєднання трифторметильної групи до альдегідів, кетонів та інших карбонільних сполук відбувається з утворенням відповідних триметилсилільних етерів, які згодом гідролізуються до спиртів. Завдяки стандартним м'яким умовам цей метод був поширений навіть для нестабільних сполук. На відміну від більшості інших методів фторид-індуковане перфторалкилування за допомогою кремнійорганічних сполук застосовується і для карбонільних сполук, здатних до енолізації [20, 21].

Як було показано раніше, зв'язок C-Si у CF₃TMS є лабільним, і тому *in situ* утворюється трифторметил-аніон, чого можна досягти за допомогою різних аніонних реагентів, включаючи CsF, TBAF (Bu₄NF), тетрабутиламоній дифтортрифенілсилікату і трис(диметиламіно)сульфоній дифлортриметилсилікату (TASF).



R/R' = H, alkyl, aryl

Рис. 1.9 Синтез α-трифторметильових спиртів

Механізм реакції передбачає утворення негативно зарядженого пентакоординованого кремнію після активації фторид-аніоном (або іншими аніонними активаторами, такими як тетрабутиламоній ацетат).

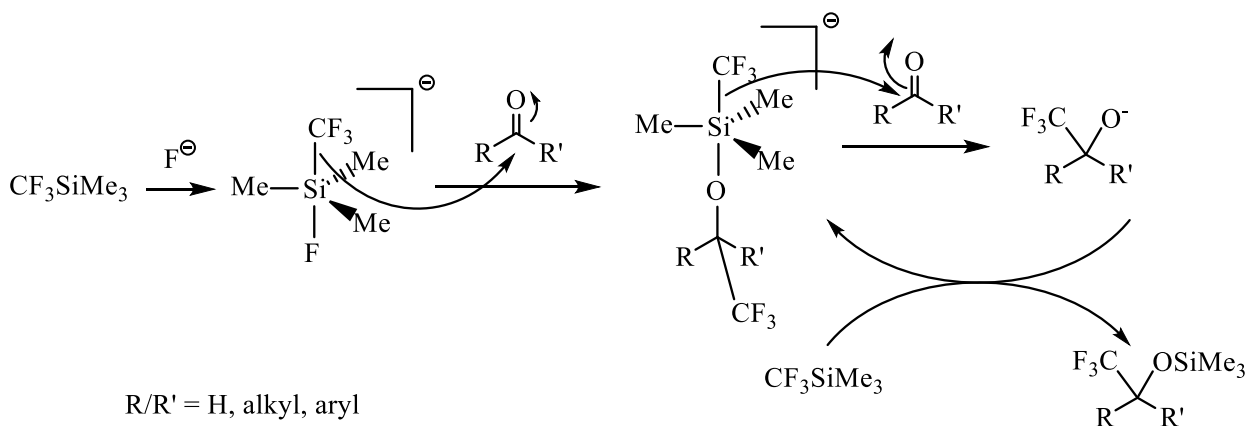


Рис. 1.10 Механізм трифторметилування

Зв'язок Si—CF₃ тепер подовжений і ослаблений, тому аніон трифторметаніду (CF₃⁻) легко переходить до електрофільного атома карбону з утворенням проміжного продукту приєднання. Він, у свою чергу, діє як джерело аніону CF₃⁻ і регенерується постійно в міру протікання реакції. Таким чином, каталітичні кількості аніонних активаторів (наприклад, F⁻) достатні для проведення трифторметилування [22, 23].

Лабільність зв'язку Si-CF₃ полегшує перенесення CF₃⁻ аніону в м'яких умовах до широкого діапазону функціональних груп, включаючи альдегіди, кетони, естери, іміни, нітрили, нітрони, алкілгалогеніди, а також металовмісні субстрати [11].

Таким чином, фторалкілсилани є корисними будівельними блоками для нуклеофільного введення фторалкільних груп в органічні молекули. Подальші чисельні дослідження довели змогу одержувати не тільки CF₃, а і CF₂H, CFH₂, OCF₃, SCF₃, CF₂CF₃ похідні за аналогічними методиками [18].

Зокрема дифторметилування сполук може бути досягнуто за допомогою (дифторметил)триметилсилану CHF₂TMS [22, 23].

Та слід зазначити, що в силу фізичних причин CF₂H є слабшою електроноакцепторною групою, ніж CF₃ (а CFH₂ ще слабше за CF₂H). Тому атом Si в CHF₂TMS менш кислотний за Льюїсом, ніж у CF₃TMS. У результаті утворення пентакоординаційного силікату, який передуює перенесенню аніону CF₂H, відбувається повільніше, ніж аналогічне пентакоординатне утворення силікату з Me₃SiCF₃. Через нижчу поляризацію зв'язку C—Si початкові результати показали, що нуклеофільне дифторметилування сполукою R₃Si—CF₂H має проводитися в більш жорстких умовах. Із цим пов'язані певні складнощі проведення такого дифторметилування, що і буде розглянуто докладніше нижче [12, 24].

1.3 Альтернативні методи дифтороетилування кетонів

Як зазначалося раніше, нуклеофільне фторалкілювання електрофілів є прямим підходом до синтезу фторовмісних сполук. Хоча нуклеофільне перфторалкілювання добре задокументовано, пряме нуклеофільне дифторметилування є складним та недостатньо вивченим процесом. Це можна пояснити відсутністю універсальних реагентів, які можуть переносити дифторметил-аніон у м'яких умовах [25].

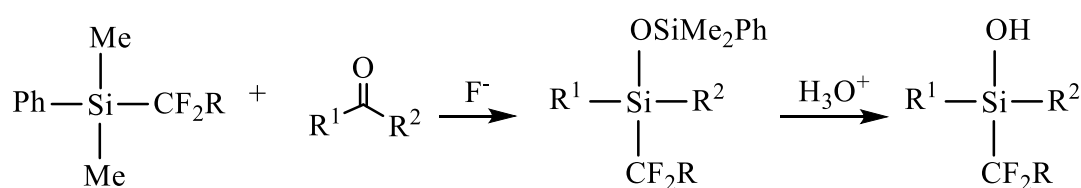
Відносно прямого дифторметилування (дифторометил)триметилсиланом TMSCF₂H, яке окремо розглядається в цій роботі відома і певна кількість альтернативних методів дифторметилування кетонів. До них можна віднести як пряме дифторметилування

$\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$, та непрямі методи, наприклад із застосуванням дифторметилфенілсульфонів ($\text{CF}_2\text{H-SO}_2\text{Ph}$).

1.3.1 Дифторалкілювання за допомогою $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$

Перше згадування про $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$, в контексті реакцій галогеналкілювання відносяться ще до середини 80х років минулого століття, але тоді ця речовина та дифторалкілювання ще не привертала до себе значної уваги [26].

Проведення ж прямого дифторметилування карбонільних сполук дією цієї речовини (поряд з іншими заміщеними аналогами) було проведене лише у 1995 році [27].



$\text{R} = \text{H}, \text{Br}, \text{Et}, i\text{-Pr}$

Рис. 1.11 Дифторметилування за допомогою $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$

Спочатку було досліджено дифторметилування бензальдегіду за тих самих умов реакції, що раніше були засновані для трифторметилування. При проведенні реакцій автори використовували різні джерела фторид-аніону (KF , TBAF , TASF), та різні розчинники – (DMF , DMSO , TMU , NMP).

Результати реакції дифторметилування на різноманітних субстратах показали, що реакція працює добре у випадку ароматичних та аліфатичних альдегідів. Для реакції з кетонами було виявлено, що триметилсилілдіфторметан (TMSCF_2H) активніший, а ніж $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$. Тому саме TMSCF_2H вважається найбільш перспективним реагентом в таких реакціях.

Проте інтерес до $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ остаточно не затихає. Повідомлялося [27], що ця речовина може стати зручним продуктом переробки трифторометану – небезпечного парникового газу, що виробляється у великих масштабах (приблизно 20 кілотонн на рік). Трифторометан - побічний продукт ряду промислових процесів, таких як виробництво ПТФЕ (політетрафторетилену, тефлону) і холодильних газів (наприклад, SiCF_2H). Авторами роботи [28] була розроблена та апробована методика швидкого дефторсилілювання трифторометану при кімнатній температурі з використанням силілітійового реагенту ($\text{PhMe}_2\text{SiLi PMDETA}$).

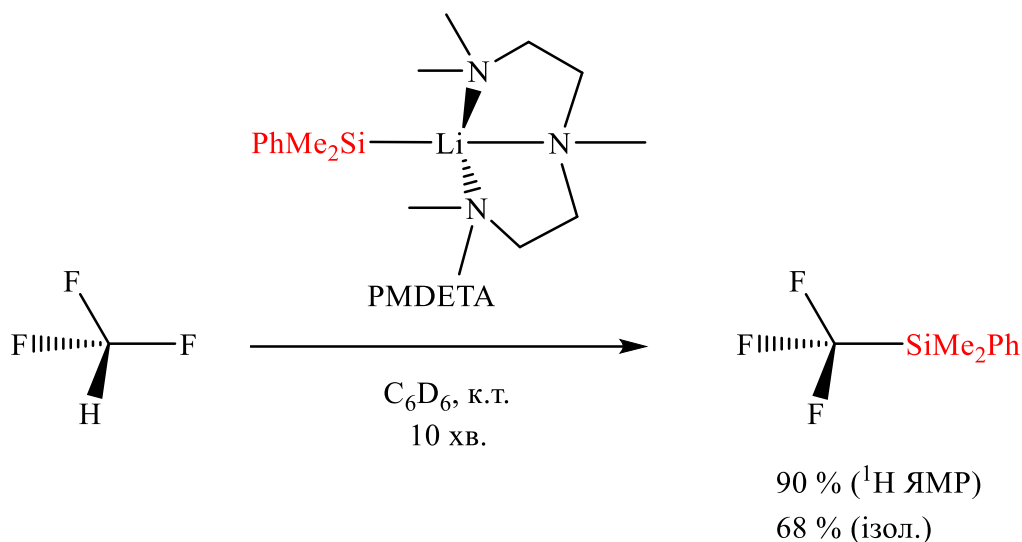


Рис. 1.12 Схема реакції дефторсилування трифторметану [28]

Тобто отриманий $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ надалі передбачається використовувати саме в ролі дифторметилуючого агенту [28].

Слід зазначити, що авторами роботи докладно не розкривається чому саме $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ був обраний ними як цільовий продукт. Вони лише посилаються на саму можливість застосування цього реагенту в дифторметилуванні речовин без пояснення його переваг над іншими альтернативами. Як вже було показано вище той самий трифторметан можливо використовувати в синтезі Me_3SiCF_3 . Виходячи з цього, доцільність такої переробки CF_3H із залученням складної спеціально синтезованої літійорганічної речовини викликає багато питань.

1.3.2. Інші методи дифторометилування кетонів

Дифторометилфенілсульфон ($\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$) вперше був отриманий Хайном і Портером, але його застосування як реагенту дифторметилування в основному ігнорувалося протягом приблизно трьох десятиліть [29].

Шталі повідомляв про дифторметилування альдегідів за допомогою дифторометилфенілсульфону ще у 1989 році, але в його варіації цей метод був обмежений лише неенолізованими альдегідами [30]. Нуклеофільне приєднання $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ до альдегідів проводилося у двофазній системі, і групу PhSO_2 можна було видалити в умовах лужного каталізу - Na/EtOH

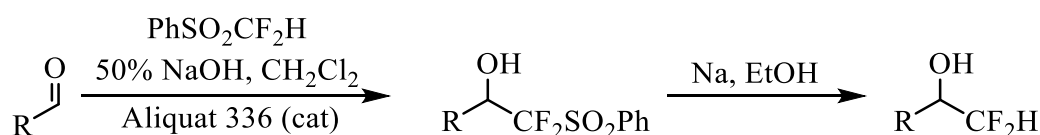


Рис. 1.13 Нуклеофільне (фенілсульфоніл)дифторометилування неенолізованих альдегідів

Однак пізніше була запропонована більш універсальна стратегія нуклеофільного (фенілсульфоніл)дифторометилування - відновного десульфонілування в м'яких умовах. Дифторометилфенілсульфон діє як еквівалент дифторометил-аніону (CF_2H^-) [31]

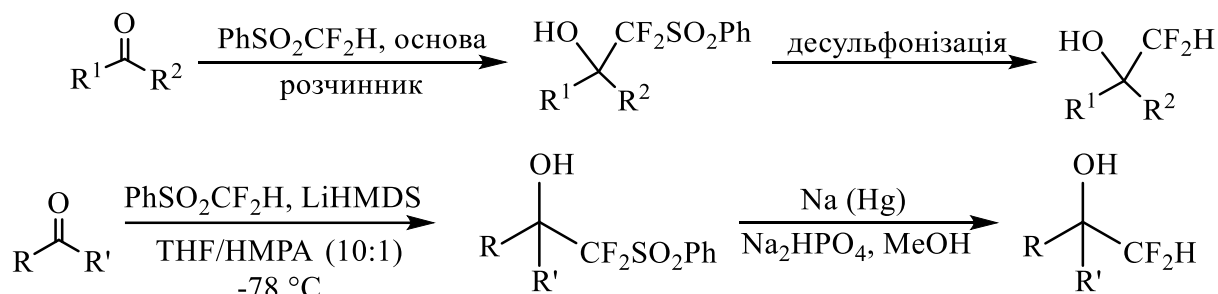
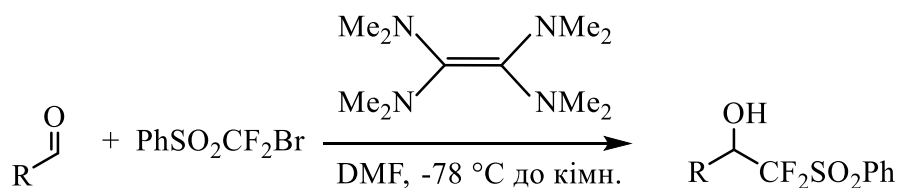


Рис. 1.14 Нуклеофільне (фенілсульфоніл)дифторометилування

Група PhSO_2 може бути успішно видалена за допомогою амальгами Na (Hg) або Mg/НОAc/NaOAc систем, з утворенням дифторметильованих продуктів. Слід зазначити, що, незважаючи на те, що для генерації аніону $\text{PhSO}_2\text{CF}_2^-$ потрібні сильні основи, допускається використання як неенолізованих, так і енолізованих карбонільних сполук [31].

Оскільки для дифторметилування за допомогою $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ необхідна сильна основа, її та його співробітники розробили новий дифторометилуючий реагент $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$, який може легко вступати в реакцію дифторометилування в присутності каталітичної кількості фториду. $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ показав подібну реакційну здатність з $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$, за винятком того, що він дав кращі результати в реакції з енолізованими альдегідами [32-34].

Як реагент нуклеофільного дифторометилування також можна використовувати $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{Br}$. У 2005 році Prakash та ін. повідомили, що тетра-кіс(диметиламіно)етилен (TDAE) є ефективним агентом переносу електронів для сприяння реакції $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{Br}$ з альдегідами [35].

Рис. 1.15 Дифторметилування за допомогою $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{Br}$

У 2017 році Ну та його співробітники повідомили, що $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{Br}$ може бути перетворений у відповідні цинкорганічні та кадмійорганічні реагенти, які є ефективними дифторометилуючими реагентами до альдегідів [36].

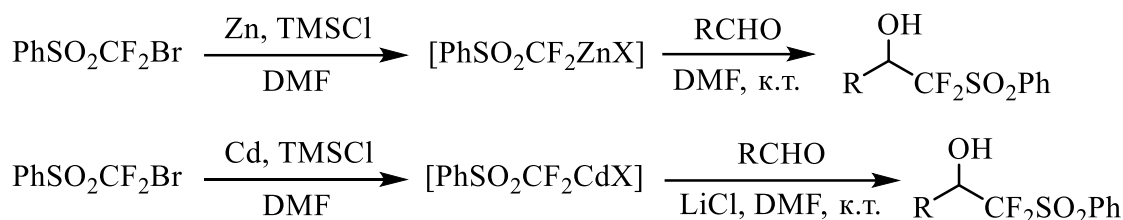


Рис. 1.16 Дифторметилування за допомогою $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{Br}$ через стадію проміжних цинкорганічних та кадмійорганічних реагентів

Раніше, у 2012 році, той же колектив розробив новий хіральний дифторометилсульфоксиміновий реагент відносно схожого складу - (R)-N-трет-бутилдиметилсиліл-S-дифформетил-S-фенілсульфоксимін. Показане, що його також можна легко використовувати для стереоселективного дифформетилування арил кетонів [37].

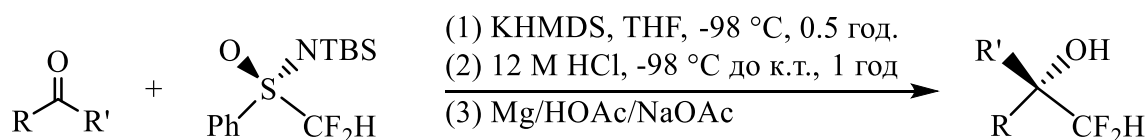


Рис. 1.17 Дифформетилування за допомогою бутилдиметилсиліл-S-дифформетил-S-фенілсульфоксиміна

Розроблено методологію дифформетилування та дифформетилування альдегідів і кетонів на основі нуклеофільного фторування з використанням діетилдифформетилфосфонату ($\text{CF}_2\text{H}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$). Реакція є ефективною та дає хороший вихід фторованих спиртів для ряду альдегідів і кетонів.

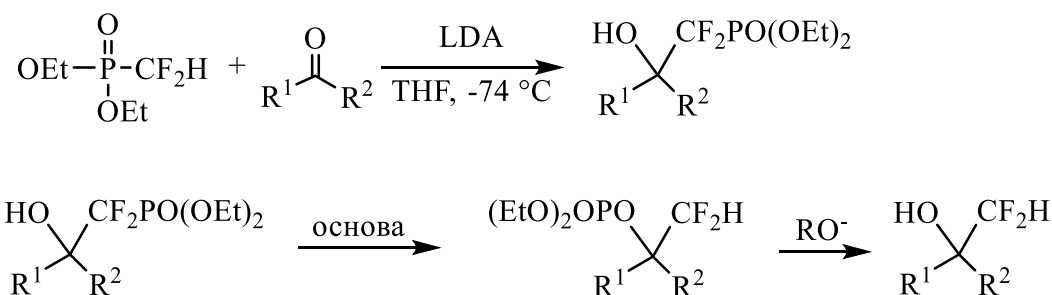


Рис. 1.18 Дифформетилування за допомогою діетилдифформетилфосфонату ($\text{CF}_2\text{H}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$)

У процесі зв'язок P–CF₂ фосфонату розривається, а утворений дифторометил-аніон гаситься протонним розчинником, щоб отримати дифторометильну функціональність [38].

Пізніше був запропоновано вдосконалений метод нуклеофільного дифторметилування альдегідів і кетонів з використанням діетилдифторо(триметилсиліл)метилфосфонату (CH₃)₃Si-P(O)(OEt)₂.

На відміну від попереднього синтезу з діетилдифторометилфосфонатом, де були необхідні низькі температури та надлишок сильних основ, застосування (CH₃)₃Si- аналога, дозволило генерувати (діетилфосфініл)дифторометилкарбаніон у м'яких умовах з каталітичною кількістю фторидного ініціатора.

Ця методологія була сумісна з неенолізованими, а в деяких випадках і з енолізованими альдегідами та кетонами, і забезпечувала прямий доступ до фосфатів син- та анти-2,2-дифторо-1,3-діолів [39].

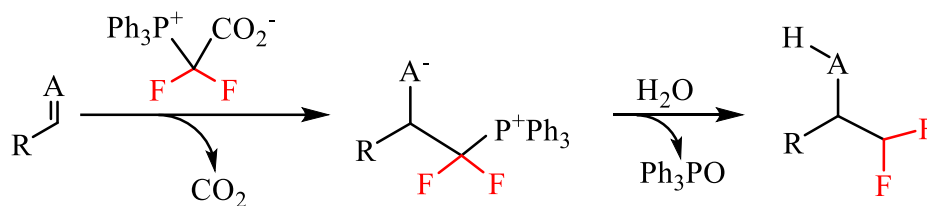
Незважаючи на непогані виходи продуктів, а також ширший спектр субстратів для проведення реакції, включаючи кетони, все-таки методи непрямого дифторметилування не є зручними, оскільки потребують двохстадійних процедур.

1.3.3 Дифторалкілювання за допомогою реагентів складу PPh₃⁺CF₂X⁻

Початково (трифенілфосфіно)дифторацетат - PPh₃⁺CF₂CO₂⁻ розглядався як агент дифторолефінування. Він виявився досить стабільним, з регульованою реакційною здатністю та простотою у поводженні з ним [40, 41].

PPh₃⁺CF₂CO₂⁻ можна зручно приготувати з легкодоступних хімікатів - калію бромодифторацетату і трифенілфосфіну. Ця сполука є кристалічною речовиною, яку можна зберігати при кімнатній температурі протягом тривалого часу. Однак при слабкому нагріванні реагент піддається декарбоксілюванню з супутнім утворенням відомого іліду Ph₃P=CF₂ [42, 43].

Тож його спробували використати і для нуклеофільного дифторметилування різних π-електрофілів. Було з'ясовано, що ключові особливості реакції включають її придатність до енолізованих субстратів завдяки помірній основності нуклеофільних реагентів і легкий етап протодефосфорилювання, який протікає навіть при кімнатній температурі [44].



A = C, O, N

Рис. 1.19 Дифторалкілювання за допомогою $\text{PPh}_3^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$

Аналогічний шлях із застосуванням реагенту в дифторолефінуванні, а потім у дифторметилуванні пройшов споріднений до PDFА дифторометилтрифенілфосфоній бромід $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}] \text{Br}^-$ (DFPB).

Дифторометилтрифенілфосфоній бромід був легко отриманий за допомогою реакції кватернізації трифенілфосфіну з триметилсилілбромодифторацетатом, який можна було синтезувати у великому масштабі з бромодифторацетату в 2-стадійній послідовності з наступним десилілюванням і декарбоксілюванням у присутності тетра-н-бутиламоній фториду. DFPB можна легко зберігати протягом тривалого часу в повітрі. Сіль продемонструвала високу термостабільність, що підтверджено термогравіметричним аналізом. Її структуру було підтверджено ЯМР-спектроскопією та рентгенівським аналізом монокристалів [45].

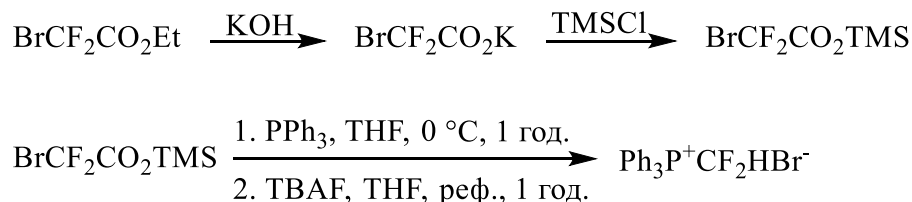
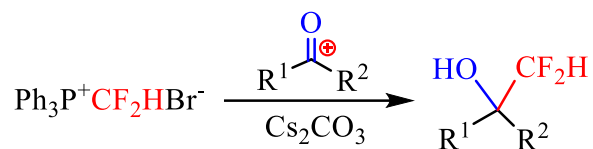
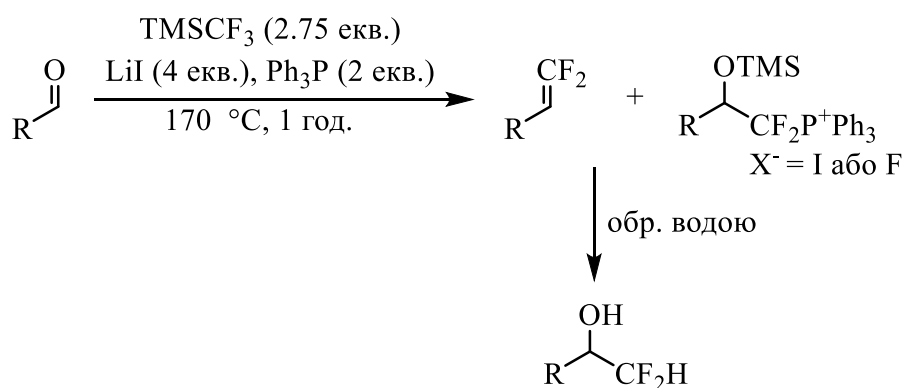


Рис. 1.20 Схема отримання $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}] \text{Br}^-$

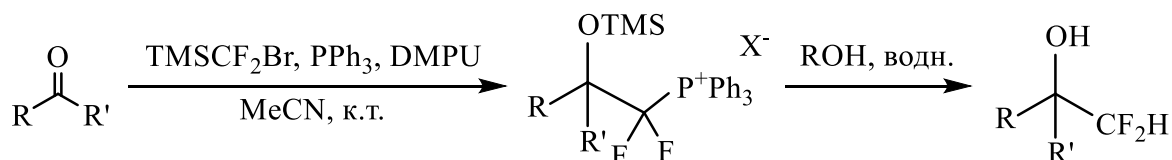
Встановлено, що ця сіль фосфонію $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}] \text{Br}^-$ також є ефективним реагентом нуклеофільного дифторометилування. Її реакції з карбонільними сполуками в традиційних умовах реакції Віттіга не дала очікуваних дифторолефінованих продуктів Віттіга, а дала продукти нуклеофільного дифторметилування - $\alpha\text{-CF}_2\text{H}$ спирти. Механістичне дослідження показало, що така трансформація відбулася шляхом прямого перенесення групи CF_2H , що стало результатом високої спорідненості до атома фосфору до кисню [46, 47].

Рис. 1.21 Дифторалкілювання за участю ілідів фосфору - $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}] \text{Br}^-$

Сам трифенілфосфін також застосовувався як нуклеофіл для захоплення дифторокарбену. Так, певним аналогом попередніх синтезів є реакція реактиву Рупперта-Пракаша (Me_3SiCF_3) з ароматичними альдегідами та кетонами в присутності трифенілфосфіну, йодиду літію та тетрафторборату літію, що селективно дає гем-дифторовані фосфонієві солі. Ключовим проміжним продуктом в цьому перетворенні є дифформетиленфосфонієвий ілід. Простий лужний гідроліз цих солей призводить до дифформетильованих продуктів. Таким чином, було здійснено однореакційне нуклеофільне дифформетильовання за допомогою Me_3SiCF_3 , який в даному разі виступає формальним реагентом дифформетильовання [25, 48].

Рис. 1.22 Нуклеофільне дифформетильовання за участю Me_3SiCF_3 та Ph_3P

Окрім того аналогічний ілід фосфору, може бути отриманий поєднанням (бромодифторометил)триметилсилану ($\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$), того ж трифенілфосфіну та DMPU ($\text{N,N}'$ -диметилпропілсечовини) у м'яких умовах. Таку систему також може бути використано для здійснення нуклеофільного дифформетильовання альдегідів та кетонів.

Рис. 1.23 Нуклеофільне дифформетильовання за допомогою $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$

Вважається, що ефективність реакції пов'язана з активацією кислотою Льюїса сілілієвих субстратів, що утворюються при генеруванні фосфорного іліду [48, 49].

1.4 Дифторметилування (дифторометил)триметилсиланом

Як вже було сказано вище, у 1995 р. Fuchikami та співавтори повідомили про ініційоване на той час нуклеофільне дифторметилування альдегідів і кетонів за допомогою (дифторометил)диметилфенілсилану і (дифторометил)триметилсилану (рис. 1.24). Хоча хімічний процес виявився подібним до раніше відомого трифторометилування за допомогою Me_3SiCF_3 , були виявлені деякі недоліки цього методу. По-перше, реагенти виявилися інертними за тих самих умов реакції (при кімнатній температурі), які повідомлялися для трифторометилування. Тому для проведення реакції застосовувалася підвищена температура ($100\text{ }^\circ\text{C}$).

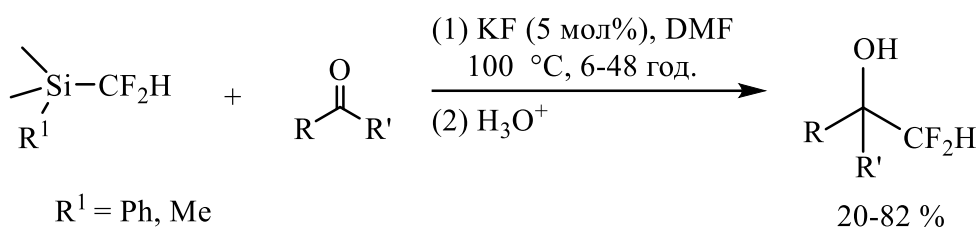


Рис. 1.24 Нуклеофільне дифторметилування за участю (дифторометил)диметилфенілсилану і (дифторометил)триметилсилану

Вихід дифторометилування для альдегідів цим методом становив $43\% \sim 82\%$, тоді як вихід дифторметилування для кетонів становив лише $25\% \sim 35\%$. У звіті також коротко згадується, що дифторметилування бензальдегіду та ацетофенону, відповідно, за допомогою TMSCF_2H замість $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ за аналогічних умов реакції дало продукти з виходом 89% та 20% відповідно [27].

Таким чином порівняно з (трифторометил)триметилсиланом (TMSCF_3), аналогічний (дифторометил)триметилсилан (TMSCF_2H) до певного моменту вважався повільним та неефективним реагентом дифторметилування. Однак у 2011 році стався прорив – від групи Zheng, Hu та їх співробітників стало відомо, що (дифторометил)триметилсилан, ініційований відповідною основою Льюїса в диметилформаміді або тетрагідрофурані, як розчинниках, все ж таки може проводити нуклеофільне дифторометилування в м'яких умовах. Щоб змусити TMSCF_2H реагувати в м'яких умовах, ключовим став вибір ініціатора (активатора) [50, 51].

Було показано, що реакція потребує лише каталітичної кількості ініціатора CsF і може досягти $78\%-96\%$ виходу для дифторометилування ароматичних і ненасичених альдегідів і помірного виходу для дифторометилування жирноароматичних кетонів.

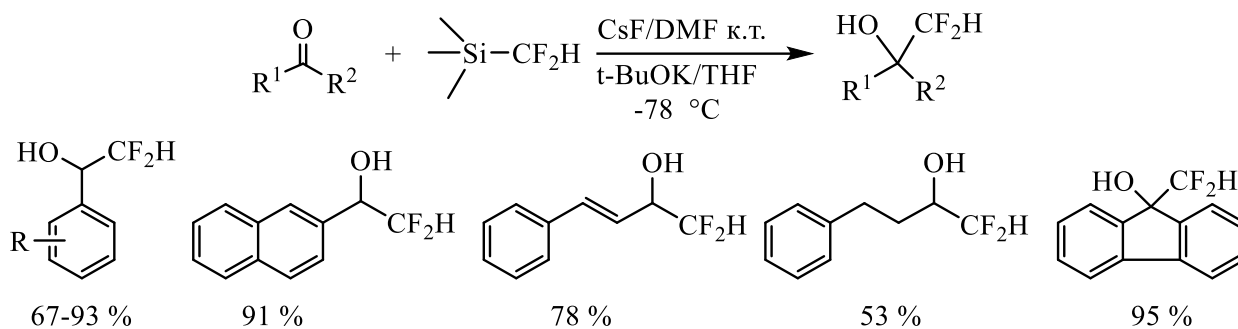


Рис. 1.25 Дифторметилування за участю (дифторометил)триметилсілану за [50]

Для реакцій TMSCF_2H з діарилкетонами при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ автори використовували $t\text{-BuOK}$ як ініціатор, THF як розчинник. Реакційна система вимагала еквівалентних кількостей трет-бутоксиду калію, а вихід дифторметильованих продуктів становив 68% ~ 95%. Однак виявилось, що дві вищезазначені умови реакції не підходять для нуклеофільного дифторметилування енолізованих кетонів. Для системи $t\text{-BuOK/THF}$ дифторметильований продукт не утворювався (або вихід був дуже низький) через енолізацію субстрату трет-бутоксидом калію. Була запропонована система CsF/DMF , оскільки DMF братиме участь у реакції з дифторметил-аніоном, коли концентрація субстратного кетону зменшується під час реакції, конкурентний ефект DMF ставатиме все більш очевидним, і реакція може отримати лише 39% вихід [50, 51].

Таким чином, щоб енолізовані кетони ефективно вступали в реакції прямого нуклеофільного дифторметилування, необхідно було шукати нові системи та методи.

У 2016 році та ж група *Hu* виявила, що якщо 18-краун-6 додається як добавка в ту ж систему (TMSCF_2H , THF/ DME - розчинники, CsF/ трет-бутоксид калію - ініціатори), вихід нуклеофільного дифторметилування енолізованих кетонів, таких як ацетофенони, значно покращується. У зв'язку з цим авторами було проведено дослідження механізму таких перетворень. Спостерігаючи за можливими проміжними продуктами за допомогою низькотемпературної ЯМР-спектроскопії, вони виявили, що після реакції CsF або $t\text{BuOM}/18\text{-краун-6}$ ($M = \text{Cs, K, Na}$) з TMSCF_2H пік сигналу приблизно при -130 ppm спостерігався в спектрі фтору нижче $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Щоб з'ясувати роль проміжного продукту $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2][(\text{18-краун-6})\text{Cs}]^+$ у реакції, автори додали *o*-метоксиацетофенон до попередньо отриманого пентакоординованого проміжного продукту кремнію при низькій температурі, і виявили, що останній негайно перетворюється на дифторометильований продукт із виходом фтору за спектром 74% [52].

Автори підготували каталітичну кількість $t\text{BuO}-[(18\text{-краун-6})\text{Cs}]^+$ у пробірці ЯМР, а потім додали до нього *o*-метоксиацетофенон і TMSCF_2H . Використовуючи ЯМР зі змінною температурою ($-70\text{ }^\circ\text{C}$ - кімнатна температура) для спостереження за процесом реакції дифторметилування, автори виявили, що швидкість утворення $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2]^-$ була набагато вищою, ніж швидкість реакції інтермедіату з кетонами. Таким чином, можна побачити, що аніон $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2]^-$ відіграє ключову роль у каталітичному циклі. Запропонований механізм його дії показаний на рис. 1.27. [51, 52]:

Спочатку ініціатор реагує з TMSCF_2H . Отриманий алкоксильний аніон, діє як новий нуклеофіл, реагуючи з TMSCF_2H з утворенням продукту, і циркулює з утворенням аніону $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2]^-$. Відповідно до експериментальних спостережень, оскільки генерація $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2]^-$ відбувається набагато швидше, ніж реакція приєднання до карбонільної групи, малоймовірно, що гіперкоординований алкоксигрупою проміжний продукт дифторметилкремнію, безпосередньо дифторометилує субстрат. Таким чином, механізм дифторметилування відрізняється від традиційно зрозумілого механізму реакції трифторметилування.

Систему $\text{CsF}/18\text{-краун-6}$ використовувалася як ініціатор для вивчення різних субстратів. Реакція була придатною для ацетофенонів і аліфатичних кетонів, що містять різні функціональні групи і вихід становив 43% ~ 99%. [51, 52]

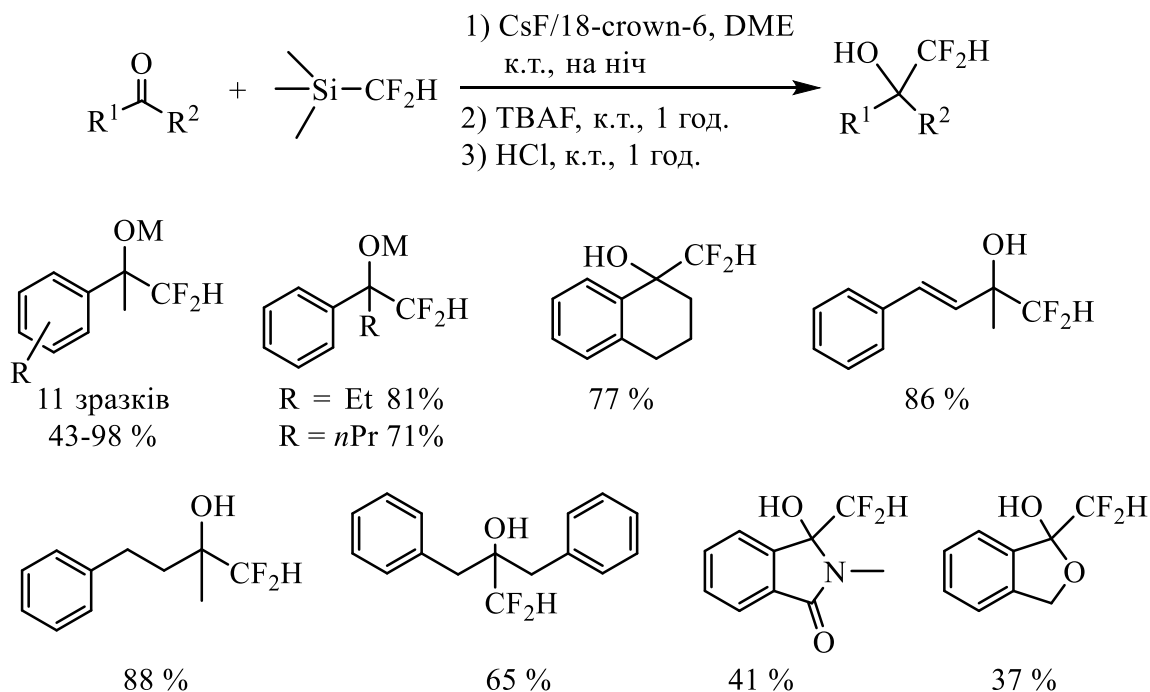


Рис. 1.28 Приєднання TMSCF_2H до енолізованих кетонів за допомогою іноваційної системи $\text{CsF}/18\text{-краун-6}$

Відоме нуклеофільне дифторметилування з TMSCF_2H з використанням і інших ініціаторів. Наприклад, у 2015 р. *Guangfen Du* та ін. повідомили про нуклеофільне дифторметилування TMSCF_2H альдегідів в DMF з *t*-Bu-P₄ як каталізатором [53], де *t*-Bu-P₄ є неіонною органофосфазеновою суперосною Швезінгера. У цій реакції брали участь ароматичні альдегіди (для них вихід продуктів становив 66% ~ 99%), а також аліфатичні альдегіди і діарилкетони (вихід продуктів становив лише 42%-46%) [53].

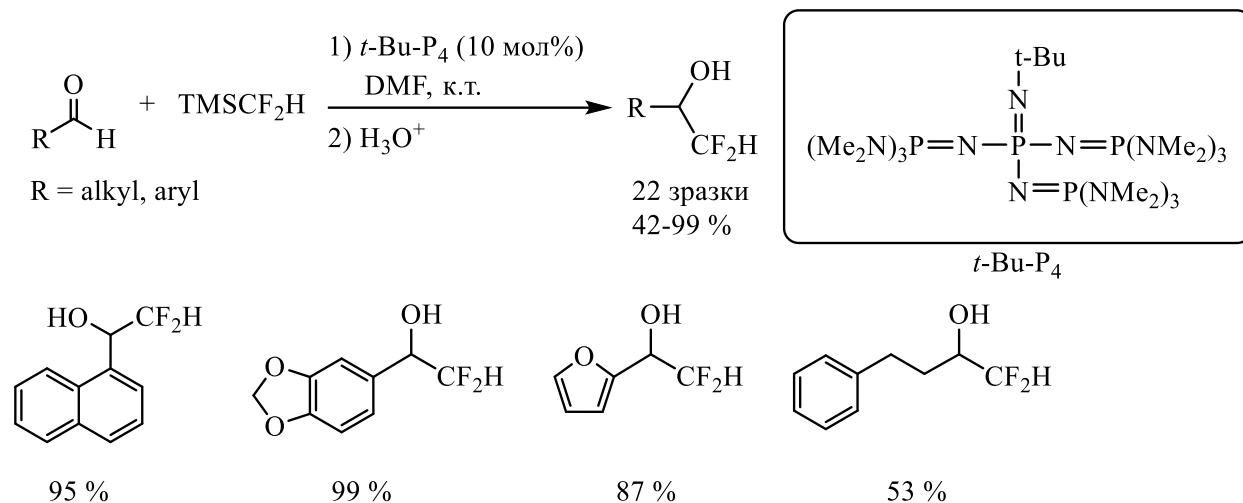


Рис. 1.29 *t*-Bu-P₄ ініційовані реакції приєднання TMSCF_2H до ароматичних альдегідів

Обіяльська із співавторами повідомили про хемоселективне дифторметилування карбонільної групи арилглюксалу, їх імінопохідних і діарил-1,2-дикетонів [54].

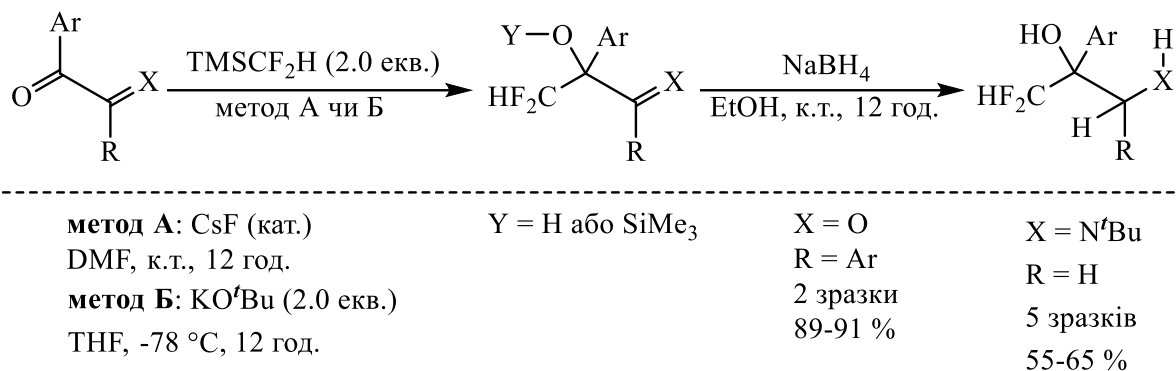


Рис. 1.30 Дифторметилування α -іміно-кетонів і α -дикетонів

Тут використовувалися такі ініціатори, як KO^tBu або CsF. Синтези з використанням KO^tBu проходять задовільно при надлишку цієї основи. Подальше відновлення α -іміноспиртів і α -гідроксикетонів за допомогою NaBH₄ дало 2-аміно-1-дифторметиліві спирти і дифторметил-1,2-діоли відповідно [54].

В 2016 р. *Мічурін з колегами* (колектив з Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка) повідомили про реакцію TMSCF_2H і

кетонів, які здатні до енолізації включаючи циклічні та аліфатичні кетони, жирноароматичні кетони, з гексаметилфосфотриамідом (НМРА) як розчинником і CsF як ініціатором, і вихід загалом був помірним [55].

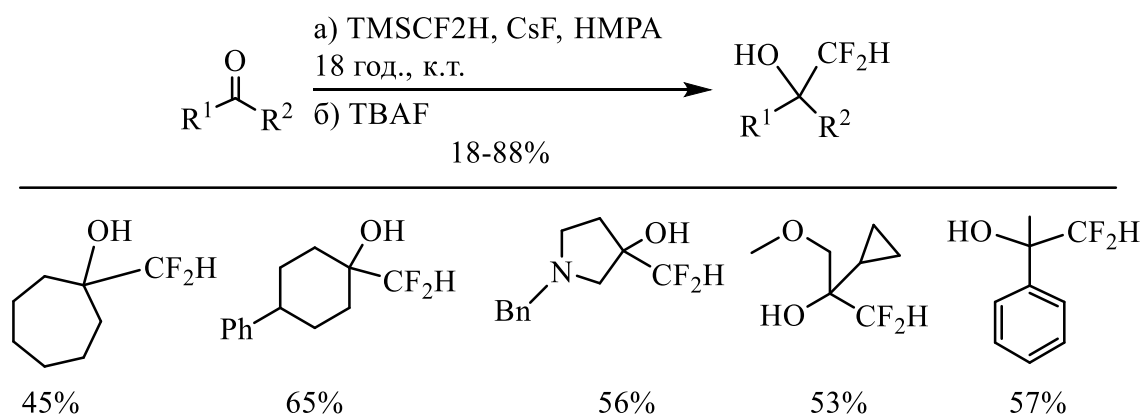


Рис. 1.31 Синтез дифторметилових спиртів з використанням TMSCF_2H . Реагенти та умови: а) TMSCF_2H (2 екв.), CsF (0,3 екв.), НМРА (5 екв.), ТГФ, кімнатна температура, 24 год. б) TBAF (1 М у ТГФ, 1 екв.), кімнатна температура, 1 год.

Із 18 вихідних речовин ациклічні та 5-7-членні циклічні кетони показали хороші результати, як і арилкетони. За наявності в структурі кетонів таких груп, як: галогени, ціаногруп, естерів та третинних амінів виходи також були високими. Однак не спостерігалось утворення цільового продукту в реакціях циклобутанонів та енонів. Було зроблене припущення, щоб низька концентрація аніонів F^- на поверхні нерозчинного фториду цезію підтримувалася протягом повільної реакції, що повинно мінімізувати виникаючі побічні реакції альдолів від енолатів кетонів, але водночас дозволяє активувати TMSCF_2H . Передбачувана роль НМРА полягала в утворенні реактивних гіпервалентних форм кремнію, але реагент є дуже токсичним, тому автори зазначають, що використовувати п'ять його еквівалентів небажано. Можна було використовувати DMPU як безпечнішу альтернативу, але спостерігалися значно нижчі виходи (57% проти 76% виходу для 4-фенілциклогексанону) [55].

Таким чином, хоча TMSCF_2H колись вважався відносно інертним реагентом дифторметилування, але з 2011 р. реакція дифторметилування за участю цього реагенту отримала швидкий розвиток. Цому сприяло відкриття таких сполук або реакційних систем, як CsF, CsF/18-краун-6, трет-амілата калію, трет-бутоксиду калію, t-Bu-P4 та інших активаторів. Тому реакції дифторметилування за участю TMSCF_2H поступово урізноманітнилися.

Незважаючи на те, що в реакціях із залученням TMSCF_2H було досягнуто великого прогресу, у порівнянні з реактивом Руперта-Пракаша (TMSCF_3) в області його

застосування все ще існують деякі недоліки. Відсутність саме універсальних і більш доступних ініціаторів для TMSCF_2H та сильна основність зареєстрованих речовин обмежують дослідження нових реакцій. Натомість TMSCF_3 може реагувати в умовах слабкої основи або навіть кислоти Льюїса, тому реакції, в яких бере участь TMSCF_3 , є більш різноманітними. Загалом, для подальшого розширення застосування (дифторометил)триметилсилану в органічному синтезі необхідні подальші дослідження реакційної здатності реагентів-супутників (ініціаторів, розчинників і варіацій умов проведення синтезів).

1.5 Отримання (дифторметил)триметилсилану

Поряд з вдосконаленням методу нуклеофільного дифторметилування за допомогою (дифторометил)триметилсилану, методи одержання цієї речовини також притерпіли певної еволюції. Оскільки TMSCF_2H займає важливе місце в цій роботі, то далі коротко будуть розглянуті основні її кроки.

Спочатку TMSCF_2H отримували фторуванням тетраметилсилану розведеним газоподібним фтором і виділяли за допомогою газової хроматографії для характеристики [56]. Перший синтетично корисний метод отримання TMSCF_2H забезпечило радикально-опосередковане монодегалогенування попередньо отриманих (бромдифторметил)триметилсилану (TMSCF_2Br) або (хлордифторметил)триметилсилану (TMSCF_2Cl) з трибутилстаннаном ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$) [57].



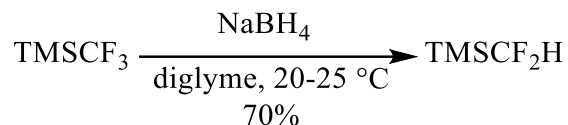
Рис. 1.32 Отримання TMSCF_2H з TMSCF_2Cl

Однак цей метод є менш привабливим у сучасному органічному синтезі не лише через використання великої кількості токсичного $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, але також через меншу доступність дибромдифторметану (CF_2Br_2) і бромхлордифторметану (BrCF_2Cl), які використовуються для отримання TMSCF_2Br і TMSCF_2Cl відповідно.

У 2003 р. Пракаш та ін. для отримання TMSCF_2H використали дифторметилфенілсульфон для реакції з магнієвими стружками та триметилхлорсиланом [58].

Рис. 1.33 Отримання TMSCF₂H з дифторметилфенілсульфону

(Дифторметил)триметилсилан легко отримати з комерційно доступного реактиву Рупперта–Пракаша (TMSCF₃) і борогідриду натрію (NaBH₄), повільно додаючи перший у диглімовий розчин останнього при кімнатній температурі (1 екв.) [59]

Рис. 1.34 Отримання TMSCF₂H з TMSCF₃

В даний час, враховуючи доступність сировини та масштабованість реакції, комерційне приготування реагентів TMSCF₂H (в тому числі при безперервному поточному виробництві цієї речовини) в основному використовує саме цей метод [60, 61].

1.6 Застосування фтороорганічних речовин

Сфера застосування фтороорганічних речовин вражає широка за обсягом і має великий потенціал для подальшого розвитку. Дійсно, фтор відіграє ключову роль у фармацевтиці, ветеринарії, агрохімії та матеріалознавстві. Особливо важливою є поява препаратів-кандидатів, що містять атом(и) фтору із сприятливим терапевтичним профілем. Надзвичайно висока частота фторованих молекул у фармацевтичному конвеєрі справді вражає, враховуючи, що на Землі було ідентифіковано лише десяток фторованих природних продуктів. Загально визнано, що присутність функціональних груп фтору в біоактивній молекулі глибоко змінює її фізико-хімічні та біологічні властивості шляхом супутньої зміни стеричних, електронних і ліпофільних характеристик [62, 63].

Міцність зв'язку C-F значно вища, ніж зв'язку C-H або інших зв'язків карбон-гетероатомом (C-X). Крім того, завдяки найвищій електронегативності атома фтору окислювальна стабільність сусідніх зв'язків C-H також різко підвищується. Виходячи з цього стає все більш очевидною здатність F підвищувати окислювальну метаболічну стабільність речовин (головним чином за рахунок зниження сприйнятливості сусідніх фрагментів до ферментативного окислення цитохромом P450), а отже, збільшувати період їх напіввиведення in vivo. Фтор також підвищує ефективність зв'язування та селективність

з активними центрами ферментів. Будучи малими атомами з високою електронегативністю, F-замісники на лігандах воліють орієнтуватися в бік електропозитивних областей сайтів рецепторів. Різні флуорофільні оточення в білках включають усюдисущі пептидні зв'язки (зокрема, у гідрофобних оточеннях), які зазнають мультиполярних C-F...H-N, C-F...C=O та C-F...H-C_α взаємодій, а також реагують з амідними залишками бічного ланцюга амінокислот Asn і Glu і позитивно зарядженим гуанідинієвим ланцюгом амінокислоти Arg. Відповідно, введення F в області високої електронної щільності може вплинути на спорідненість зв'язування [64-66].

Фторовані речовини можуть бути біоізостерами - біохімічними замісниками (замінниками) якимось іншим вже відомим речовинам (наприклад, просто незаміщеним попередникам) з подібними фізичними та/або хімічними властивостями, які створюють подібні біологічні властивості в хімічній сполуці. У розробці ліків метою заміни одного біоізостеру на інший є посилення бажаних біологічних або фізичних властивостей сполуки без істотних змін у хімічній структурі. Біоізостеризм фторованих сполук використовується для зниження токсичності, зміни біодоступності або зміни активності сполуки свинцю, що також може змінити метаболізм свинцю. Середня довжина зв'язку C-F, що становить 1,39 Å, відносно набагато менша, ніж довжина зв'язку C-C, 1,54 Å, і порівнянна з середньою довжиною зв'язку C-O, яка становить 1,43 Å. На основі цього спостереження зв'язок C-F використовувався як ізостерична та ізополярна заміна гідроксильних груп у біологічно значущих сполуках [67, 68].

Враховуючи величезну кількість фторованих препаратів, які щороку тестуються в клінічних випробуваннях, очікується, що кількість їх зростатиме швидкими темпами [66].

Так, широко відомі фторовмісні кортикостероїди, протівірусні препарати, антибактеріальні засоби, антибіотики, антидепресанти, протималарійні засоби, антигіперхолестеринемічні препарати, протидіабетичні засоби, антикоагулянти, протизапальні засоби, анестетики, протипухлинні агенти. Окремою групою є ліки від неврологічних розладів, включаючи ліки хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу і хвороби Піка.

Серед фторовмісних препаратів, які найчастіше призначають, є фторхінолонові антибіотики (наприклад, ципробай), препарати, що знижують рівень холестерину (наприклад, ліпітор, езетиміб, крестор і церивастатин), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ; наприклад, целекоксиб і рофлуміласт), протималарійні засоби (наприклад, Ципробай), протипухлинні препарати (наприклад, Faslodex і гемцитабін), антидепресанти (наприклад, флуоксетин (Прозак)), протівірусні (наприклад, ефавіренц) і ліки від астми (наприклад, стероїдний препарат флутиказону пропіонат). Аторвастатин є

членом сімейства статинів —препаратів, які знижують рівень холестерину в крові шляхом інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил КоА (ГМГ-КоА) редуктази; інгібуючи цей фермент, блокуються початкові етапи біосинтезу холестерину та інших терпеноїдів. річний обсяг продажів цього препарату перевищив 7 мільярдів доларів. Препарат Симбікорт від GlaxoSmithKline (комбінований препарат, що складається з флутиказону пропіонату та сальметеролу), використовується для лікування астми та хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ), був п'ятим найбільш продаваним препаратом у 2011 р. та шостим найбільш продаваним препаратом у 2013 р. Целебрекс (целекоксиб, Pfizer) – нестероїдний протизапальний засіб використовується для лікування остеоартриту та ревматоїдного артрити. Препарат Езетиміб використовується разом зі статинами для зниження рівня холестерину в крові [66, 67].

Флуоксетин, інгібітор зворотного захоплення серотоніну, є широко використовуваним антидепресантом. У цій молекулі препарату трифторметильна частина змушує молекулу прийняти сприятливу конформацію для білків SERT. Препарат Ситагліптин- активний протидіабетичний агент. Кілька фторованих препаратів (наприклад, інгібітори альдозоредуктази) розробляються для лікування вторинних ускладнень діабету, таких як діабетична нейропатія. Кортикостероїди, такі як флутиказону фураноат і дексаметазон, мають широке використання як протизапальні засоби. Фторовані кортикостероїди є відносно більш ліпофільними, ніж їх нефторовані версії, і проявляють свою протизапальну дію, зв'язуючись як агоністи з глюкокортикоїдними рецепторами [66, 67].

Противірусний препарат S-епіфавірин є інгібітором зворотної транскриптази і використовується як хіральный препарат для лікування ВІЛ-інфекції. Противірусний препарат трифлуридин (трифтортимідин) є необоротним інгібітором тимідилатсинтази, завдяки чому пригнічує синтез вірусної ДНК. Аналоги фторованих нуклеозидів, такі як F-ddA і софосбувір, є одними з інших широко використовуваних противірусних препаратів [66, 67].

Цікаво, що майже одна третина з 100 найбільш продаваних фармацевтичних препаратів є фторорганічними сполуками. Що в свою чергу корелюється із загальним відсотком фторвмісних препаратів в усій масі ліків на ринку. Нові терапевтичні засоби розробляються швидкими темпами, ніж будь-коли раніше, в основному завдяки новим досягненням у хімії синтетичних фторорганічних сполук [13, 64].

Як вже було вказано гем-дифторметиленовий фрагмент (-CF₂-) є ізополярним і, певною мірою, ізостеричним по відношенню до кисню, і, таким чином, гем-дифторметиленовий (-CF₂H) і дифторметиленовий (-CF₂-) фрагменти служать

біоізостерами спиртів і естерів відповідно. CF_2H також є ліпофільним біоізостером SH і CH_3 , коли він приєднаний до арильного або алкільного фрагментів. Все це дає змогу їх використовувати у певних видах лікарських засобів [67, 69, 70].

Група CF_2H є донором, а при певних умовах також і акцептором водневих зв'язків. І ліпофільність сполук різко підвищується, коли цей фрагмент вводиться поруч із естерним, сульфоксидним та сульфоновим фрагментами. Такі властивості групи CF_2H , підтверджено кристалографічними, спектроскопічними та обчислювальними методами [69, 70].

Присутність групи $-\text{CF}_2$ ($-\text{CF}_2\text{H}$) у сполуці також може викликати конформаційні зміни та дипольні моменти разом зі збільшенням кислотності сусідніх груп, таким чином модулюючи pK_a проксимальних гетероатомів у гетероциклах [71].

Гем-дифторметиленові групи також служать ізостеричною та ізополлярною заміною кисню в зв'язку $\text{C}-\text{O}-\text{P}$ фосфатних груп у нуклеозидмонофосфатах і трифосфатах. Крім того, CF_2 -трифосфатна група викликає мінімальні стеричні збурення та має загальну полярність, подібну до полярності нефторованого трифосфатного фрагмента [66]. Як наслідок, такий замісник широко використовується в дизайні біоактивних сполук - фармацевтичних препаратів, гербіцидів, фунгіцидів та агрохімікатів [72]. Певна кількість таких речовин, що містять групу CF_2 , зараз також широко застосовується та виробляється промислово. В якості прикладу можна навести перелік таких препаратів, схвалених Управлінням продовольства та медикаментів США (УМП, Food and Drug Administration, FDA, USFDA) (рис. 1.35) [73-75]. Більшість з них дозволені до ввозу та застосування в Україні [76, 77].

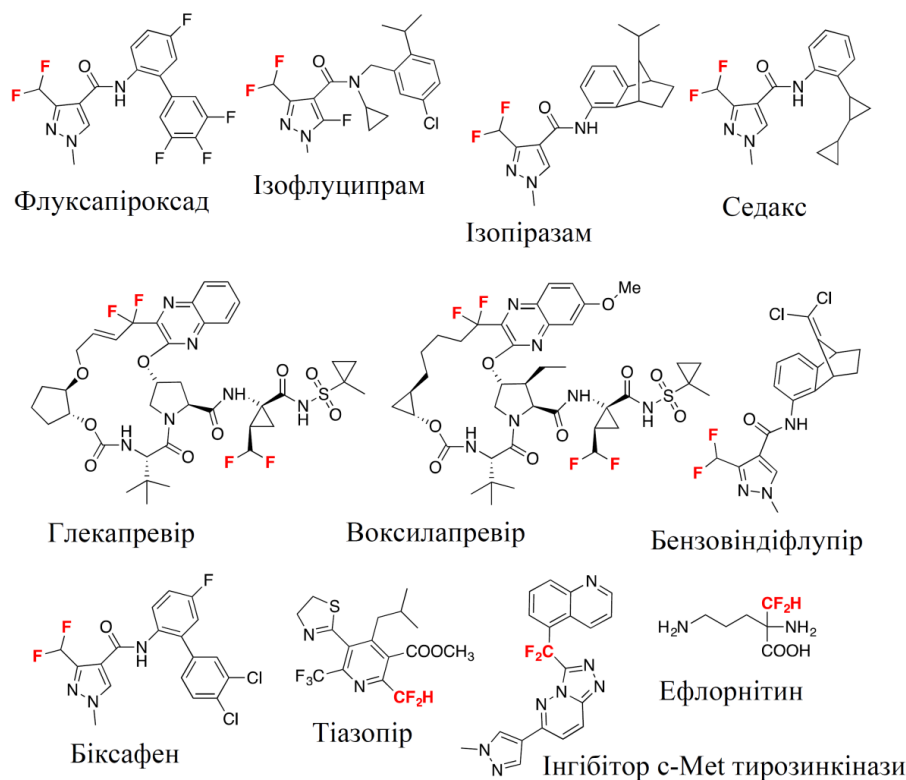


Рис. 1.35 Речовини, які містять дифторметильний фрагмент та схвалені УПМ США

Зокрема, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ефлорнітин (продається під торговою маркою Vaniqa), є препаратом, який містить групу CF_2H , пов'язану з α -карбоном непротеїногенної амінокислоти орнітину. Він використовується для лікування африканського трипаносомозу (сонної хвороби) і надмірного росту волосся на обличчі у жінок. Також використовується для другої стадії сонної хвороби, викликаной *T. b. Gambiense* [78, 79].

Глекапревір і Воксилапревір, обидва містять неприродню р-дифторметильовану α -амінокислоту, продаються на ринку інгібіторами макроциклічної протеази для лікування гепатиту С. У структурі-активності (SAR) аналогів воксилапревіру, було передбачено, що група CF_2H відіграватиме сприятливу роль, покращуючи метаболічну стабільність порівняно з етиловою або вініловою групами [78-80].

Крім того схвалені УПМ США сполуки включають Faslodex (протираковий препарат), гемцитабін (2'-дезоксидифторцитидин; протипухлинний препарат), Tafluprost (послаблює прогресування глаукоми), Maraviroc (антиретровірусний препарат, який використовується при імунodefіциті людини (ВІЛ)), пантопрозол (комерційний препарат, інгібітор протонної помпи для лікування виразки стравоходу та в терапії пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою), рофлуміласт (використовується для

лікування обструктивного захворювання легень ХОЗЛ) і лубіпростон (для лікування синдрому подразненого кишечника) (рис. 1.35) [73, 75].

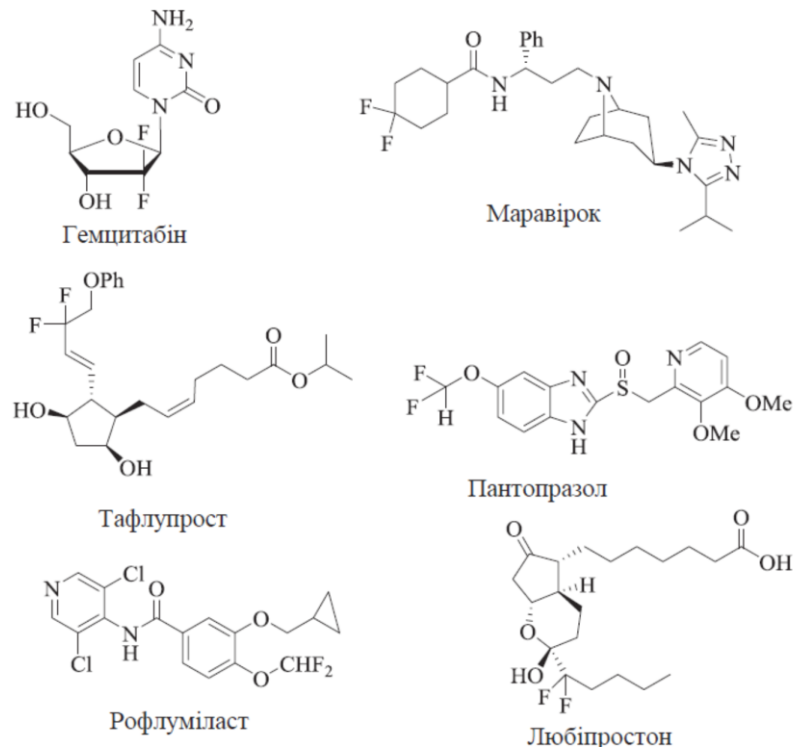


Рис. 1.36 Вибрані фармацевтичні препарати з гем-диформетиленою групою також схвалені УПМ США

Окрім ліків можна привести приклади CF_2 фунгіцидів, такі як ізопіразам, бензондифлурпір, флузапіроксад; та агрохімікатів, таких як Vixafen®, Thiazopir® і т.д. [81,82]

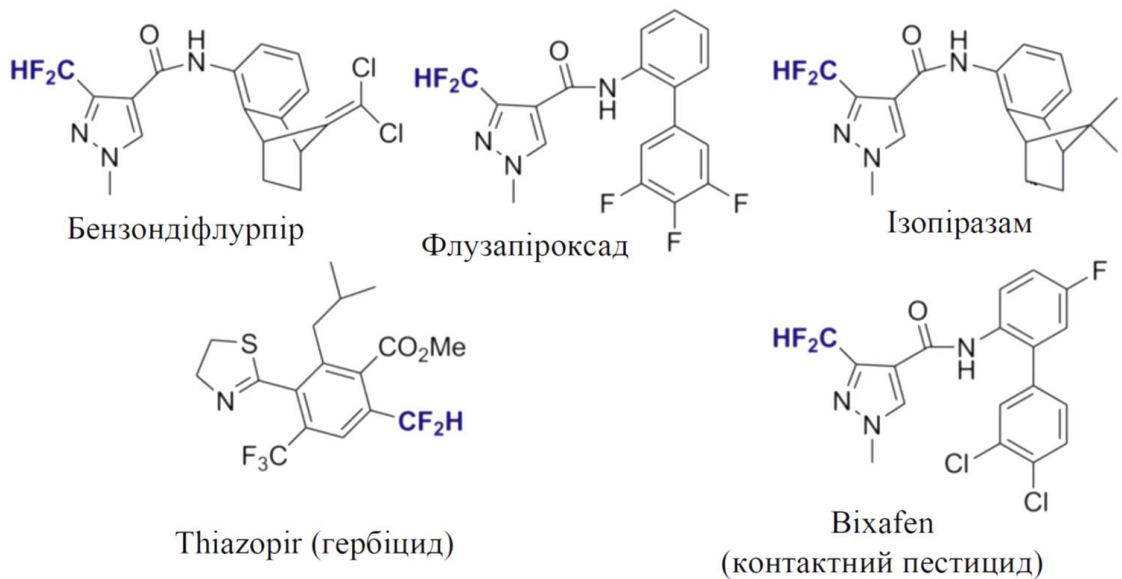


Рис. 1.37 Дифторметильовані сполуки, що використовуються як гербіциди, фунгіциди та агрохімікати

Завдяки великим успіхам у вивченні фторовмісних сполук можна передбачити, що кількість фторвмісних препаратів на ринку лише продовжить збільшуватися. Відповідно, існує постійний інтерес до розробки вискоєфективних методів асиметричного синтезу фторорганічних сполук з використанням легко доступних фторованих субстратів. У цьому контексті енантіочисті фторометильовані молекули знаходяться в авангарді інновацій сучасної фторорганічної хімії та стимулюють високий інтерес через зростаючу появу цього мотиву в широкому діапазоні біологічно активних сполук [62].

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Реагенти та обрана схема синтезу

Отже агентом нуклеофільного дифторметилування, що розглядається в цій роботі є (дифторметил)триметилсілан

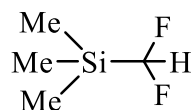


Рис. 2.1 Обраний агент нуклеофільного дифторметилування

Назва за номенклатурою IUPAC: дифторметил(триметил)сілан (англ. difluoromethyl(trimethyl)silane), Молекулярна формула: C₄H₁₀F₂Si, Температура кипіння: 65...66 °C [83,84]. Температура зберігання: кімнатна. Температура довгострокового зберігання: +4°C. Стабільний не менше 2 років після отримання за умови зберігання при температурі +4°C. Розчинність: нерозчинний у H₂O; розчинний в органічних розчинниках. Форма випуску: безбарвна рідина.

Дифторметилтриметилсілан (TMSCF₂H) має помірну реакційну здатність з нуклеофільними основами; зберігати в безводних нейтральних умовах; використовувати у витяжній шафі. Легкозаймиста рідина. Температура спалаху (F) 1,4 °F - закритий тигель. Температура спалаху (°C) -17 °C - закритий тигель [85-87]

Конкретним методом дифторметилування є метод, запропонований та перевірений групами *Ни* та *Мічуріна*. Цей метод (в системі ініціювання використовується CsF і 18-краун-6) засвідчив свою ефективність – при певних умовах в цих попередніх дослідженнях вдалося досягти 98-99% виходів продуктів [50, 55].

18-Краун-6 в свою чергу, служить меті послаблення сильної основності дифторметаніду за рахунок формування та стабілізації в реакційному середовищі біс(дифторметил)силікат-аніону [Me₃Si(CF₂H)₂]⁻, і налаштування його реакційної здатності протикаціоном [(18-краун-6)Cs]⁺ Разом вони утворюють вдалу каталітичну систему, що також довела свою ефективність та підвищену реакційну здатність саме щодо енолізованих кетонів.

[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻[(18-краун-6)Cs]⁺ може бути отриманий із комбінації *t*-BuOCs/18-краун-6 або із CsF/18-краун-6, хоча й із більш низьким виходом. CsF є значно більш доступним, тому саме він був обраний для застосування. В подальшому, отримані результати довели попередні висновки – повторно було підтверджено, що реакція з

використанням CsF/18-краун-6 також забезпечує високі виходи продуктів приєднання дифторметилу.

Проведені попередниками перевірки розчинників показали, що етерний розчинник диметоксиетан (DME) дещо перевершує THF у покращенні виходу. Таким чином, комбінація CsF/18-краун-6 була обрана як оптимальна система ініціації, а DME був обраний як оптимальний розчинник для реакції між $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ і енолізованими кетонами.

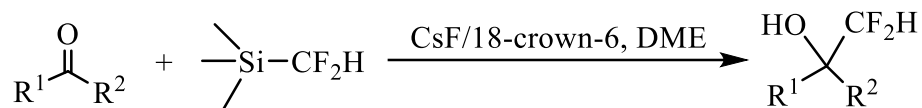


Рис. 2.2 Підбір оптимального розчинника

Оскільки було очевидно, що навіть слідові кількості води можуть негативно вплинути на хід реакцій, то всі задіяні вихідні реагенти попередньо очищалися та висушувалися за стандартними методиками.

Реагенти для синтезу проходили додаткові приготування: для CsF, 18-crown-6, DME – сушка від води при зниженому тиску в присутності поглинача парів води (P_2O_5), і перегонка на CaH_2 відповідно. Для синтезу бралися реагенти з масовим вмістом води < 0,015% масю води.

Перед виконанням дослідження ми все ж таки вирішили додатково переконатися у правильності підбору системи і в коректності вибору DME в якості розчинника. Пробні синтези показали, що обрана система проведення нуклеофільного дифторметилування працює, та розчинники, окрім попередньо обраного (діоксан, THF, Et_2O) не приводять до утворення продуктів приєднання TMSCHF_2 (або приводять, але з дуже незначними виходами). Тому такі неробочі варіанти нами були відразу вилучені.

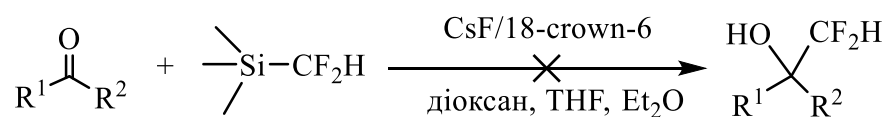


Рис. 2.3 Вилучені варіанти розчинників

Застосування ж знайденої загальної процедури дифторметилування до різноманітного набору кетонів дозволило одержати ряд фторовмісних спиртів.

2.2 Загальні методики дифторометилування кетонів

Варіант А:

В ретельно висушену та торовану колбу в атмосфері аргону додавали 0,1 екв. CsF, 0.1 екв. 18-crown-6 і заливали DME (0.1 М конц. по кетону). Реагенти суспендували при перемішуванні на магнітній мішалці за кімнатної температури. Через 20 хвилин до реакційної маси прикапували TMSCHF₂ (2 екв.) за тієї ж температури і залишали перемішуватися на 1 годину. До отриманої суспензії прикапували розчин кетону (1 екв.) в DME (30-40 мл) і залишали при перемішуванні за кімнатної температури на ніч.

Варіант В:

Відмінність від варіанту А полягає в тому, що перед додаванням кетону реакційну масу залишали перемішуватися на ніч (при кімнатній температурі).

Варіант С:

Відмінність від варіантів А та В полягає в тому, що перед додаванням кетону реакційну масу залишали перемішуватися на ніч при постійному нагріванні до 75 °С.

Варіант D:

Відмінність від варіанту А полягає в тому, що перед додаванням кетону реакційну масу охолоджували до 0 С, бо спостерігали значний екзотермічний ефект.

У всіх випадках перед виділенням продуктів реакційна маса являла собою гетерогенну систему коричневого або темно-коричневого кольору. Реакційну масу декантували від осаду, упарювали отриманий залишок, та аналізували його за допомогою ПМР. Виділення TMS-похідного в чистому вигляді часто не є можливим (фторид цезія інколи каталізував зняття захисту вже на стадії випарювання), проте в деяких випадках залишок містить досить чисту речовину. За потреби залишок розчиняли у воді і тричі екстрагували за допомогою МТБЕ. Отриману органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl та сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали фільтрат.

Для *N*-бензил кетонів вихідні сполуки отримували з відповідних гідрохлоридів безпосередньо перед синтезом або заздалегіть, при умові їх зберігання не довше ночі в морозильній камері (-20 °С). Для покращення виходу деякі з цих сполук переганяли в вакуумі масляного насоса (0.5-1 мм рт. ст.).

Також зазначаємо, що для зняття бензильного захисту використовували автоклав високого тиску, у який поміщали розчинену в метанолі речовину при додаванні каталітичних кількостей Pd/C (10% ваг.) та води при значному тиску атмосфери водню на ніч. Розчин відфільтрували, залишок промивали на фільтрі метанолом з водою 1:1 після

1b після зняття захисту в присутності розчину HCl у діетиловому етері за загальною методикою було очищено допомогою фракційної перегонки на перегінному кубі при зниженому тиску (40 мм. рт. ст.). Фракція з температурою перегонки 75 С була взята як максимально чиста. Отримано 74 г (0.49 моль) **1c** у вигляді прозорої безбарвної рідини з приємним ефірним запахом. Вихід 50% на дві стадії (значні втрати при відмиванні від залишків розчинників).

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 1.20 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.63 (m, 8H), 5.46(t, 1H, - CHF_2).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -134.8 (2F, s).

GCMS(MeOH) – 98.09%, M- H_2O -131.

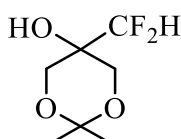


Рис. 2.6 Отримана речовина 5-(дифторометил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-5-ол (**2c**)

5 г (0,28 моль) 2,2-диметил-1,3-діоксан-5-ону **2a** було введено в перетворення за варіантом C. Утворення продукту було встановлено за спектром $^1\text{H NMR}$, вихід 2-3%. В інших умовах зафіксувати CHF_2 сигнал не вийшло.

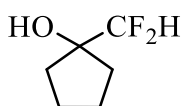


Рис. 2.7 Отримана речовина 1-(дифторометил)циклопентан-1-ол (**3c**)

Циклопентанон **3a** масою 80 г (0,95 моль) запустили в перетворення за варіантом D. У результаті отримано **3b** у вигляді коричневої олії масою 130 г (0.8 моль) - вихід 84%.

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 0.16 (s, 9H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.36 (m, 4H), 1.5-1.65 (m, 4H), 5.51(t, 1H, - CHF_2).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -133.4 (2F, s).

Сполуку **3b** після зняття захисту в присутності розчину HCl у діетиловому етері за загальною методикою було очищено шляхом фракційної перегонки на перегінному кубі при зниженому тиску (40 мм. рт. ст.). Фракція з температурою перегонки 65 С була взята як максимально чиста. Отримано 62 г (0,4 моль) **3c** у вигляді прозорої рідини жовтуватого

кольору з приємним ефірним запахом. Вихід 42% на дві стадії (значні втрати при відмиванні від залишків розчинників).

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 1.20 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 5.39(t, 1H, - CHF_2).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -132.8 (2F, s).

GCMS(MeOH) – 95,0%, M- H_2O -118.

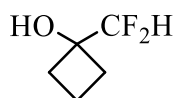


Рис. 2.8 Отримана речовина 1-(дифторометил)циклобутан-1-ол (**4c**)

Циклобутан-3-он (**4a**) масою 50 г (0.71 моль) запустили в перетворення за варіантом В.

Оптимальним було виявлено відступити від загальної методики. В реакційну масу через 12 годин додали 10 мл розчину HCl в етері (15% мас.), перемішували 1 годину за кімнатної температури і відразу переганяли при зниженому тиску (40 мм. рт. ст.). Фракцію з температурою кипіння 49-55 °С розчинили в 100 мл МТБЕ та промили 3 рази водою (3x20мл), посушили над безводним сульфатом натрію та знову перегнали в тих же умовах. Фракція з температурою перегонки 54 °С була взята як максимально чиста. Її маса становила 54 г (0.45 моль) – вихід 62 % - **4c** у вигляді прозорої жовтуватої рідини:

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 1.76 (m, 1H), 1.9-2.1 (m+ br.s, 4H), 2.37 (m, 1H), 5.69(t, 1H, - CHF_2).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -134.6 (2F, s).

GCMS(MeOH) – 99.34%, M+ 122.

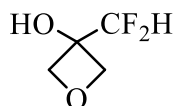


Рис. 2.9 Отримана речовина 3-(дифторометил)оксетан-3-ол (**5c**)

Оксетанон-3 (**5a**) масою 20 г (0,27 моль) запустили в перетворення за варіантом С.

Оптимальним було виявлено відступити від загальної методики: для знімання захисту: у реакційну масу додали додатково водний розчин CsF (30мл), відфільтрували і перемішували 1 годину за кімнатної температури. Реакційну масу упарили під зниженим

тиском, розчинили в етері (50мл) і промили 3 рази водою (3x10мл). Посушили над безводним сульфатом натрію і упарили. Фінальна очистка являла собою фракційну перегонку під зниженим тиском (40 мм. рт. ст.). Фракція з температурою перегонки 45 °С була взята як максимально чиста. Її маса становила 1,9 г (0.014 моль) **5c** у вигляді прозорої безбарвної рідини (чистота ПМР 80%). Вихід 5,1% на дві стадії.

Спектр ^1H NMR, (CDCl_3), ppm: 4.62 (d, 2H), 4.73 (d, 2H), 5.50 (br.s., 1H, -OH), 5.91 (t, 1H, -CHF₂).

GCMS(MeOH) – 75,0%, M-H₂O -106.

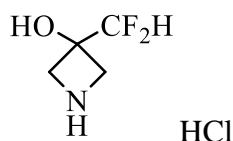


Рис. 2.10 Отримана речовина 3-(дифторометил)азетидин-3-ол гідрохлорид (**6c**)

Спроби провести цей синтез з використанням трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбосилату не мали успіху в жодному з варіантів постановки реакції, у спектрах сигнал CHF₂ був відсутній. Було прийнято рішення зняти захист для подальшого синтезу.

Трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбосилат **6a** (19 г, 0.07 моль) розчинили в 0,4л метанолу і додали 75мл розчину HCl в метанолі (2M). Розчин упарили при зниженому тиску, отримавши 16 г (0,06 моль) продукту у вигляді гідрохлориду - твердої речовини темно-коричневого кольору, яку використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Залишок розчинили в 1л метанолу, відфільтрували осад, що не розчинився. Фільтрат помістили в автоклав високого тиску, додали 2 г Pd/C (10% ваг.) та 150 мл води. Реакційну масу перемішували за кімнатної температури в атмосфері водню за тиску 50 Бар протягом ночі. Розчин відфільтрували, залишок промили на фільтрі метанолом з водою 1:1 (300 мл) після чого об'єднану органічну фазу було упарено. Залишок розчинили в воді (200мл), промили 3 рази МТБЕ і водну фазу упарили під зниженим тиском. Речовину сушили під вакуумом протягом доби за температури 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували в сухому холодному ацетонітрилі (100мл) і відфільтрували. Вихід- 8,5 г (0,05 моль) сполуки **6c** у вигляді порошку пісочно кольору. Вихід 82%, Тпл. = 110⁰С.

Спектр ^1H NMR, (DMSO-d₆), ppm: 3.94 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 6.19 (t, 1H, -CHF₂), 7.20 (br.s, 1H, -OH), 9.0-10.0 (br.d, 2H, NH₂⁺).

Спектр ^{19}F NMR, (DMSO-d₆), ppm: -134.6 (2F, s).

Спектр ^{13}C NMR, (DMSO-d₆), ppm: 53.1, 70.4, 67.5, 114.4.

GCMS(MeOH) – 100%, M+: 123.

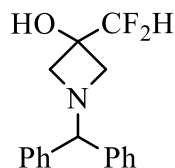


Рис. 2.11 Отримана речовина 1-бензгідрил-3-(дифторометил)азетидин-3-ол (**7c**)

1-(Дифенілметил)азетидин-3-он **7a** масою 100 г (0.37 моль) запустили в перетворення за варіантом С. Після фільтрування і упарювання реакційної маси 130 г (0.25 моль) **7b** у вигляді маслянистої рідини чорно-фіолетового кольору (60% чистота по ПМР):

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 0.17 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.03 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 2.69 (d, 2H), 4.40 (s, 1H, CH-Ph_2), 6.25 (t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 7.07-7.52 (m, 16H, C_6H_5).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -134.6 (2F, s).

Після зняття захисту з наступною хроматографією в системі DCM : MeOH : NH_4OH (25% aq. sol.) = 10 : 1 : 0.1 ($R_f=0.1$) було отримано 22 г (0.07 моль) сполуки **7c**. Загальний вихід 19% у вигляді рідини чорного кольору.

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 2.15 (br.ss, 1H, OH), 3.06 (d, 2H), 3.44 (d, 2H), 4.4 (s, 1H, CH-Ph_2), 6.03 (t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 7.02-7.52 (m, 16H, C_6H_5).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (CDCl_3), ppm: -134.7 (2F, s).

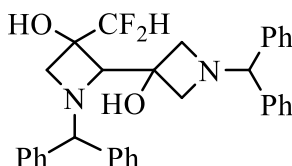


Рис. 2.12 Отримана речовина 1,1'-добензгідрил-3-(дифторометил)-[2,3'-біазетидин]-3,3'-діол (**7d**)

Домішка до гідрохлориду, нерозчинна в метанолі була охарактеризована і для неї була визначена структура **7d**. Вихід становив 1,9 г (5% в перерахунку на вихідний кетон).

Спектр $^1\text{H NMR}$, (DMSO-d_6), ppm: 1.88 (br.s, 1H), 2.28 (br.s, 1H), 2.81 (br.s, 1H), 3.02 (br.s, 1H), 3.30 (br.s, 1H), 3.70 (br.s, 1H), 4.22 (br.s, 1H), 4.80 (br.s, 1H, CH-Ph_2), 5.32 (br.s, 1H, CH-Ph_2), 1.88 (br.s, 1H), 5.90 (br.s., 2H, $-\text{OH} + -\text{CHF}_2$), 6.92-7.50 (m, 20H, C_6H_5).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (DMSO-d_6), ppm: -131.2 (2F, dd).

Спектр $^{13}\text{C NMR}$: (DMSO-d_6), ppm: 58.4, 63.1, 64.6, 69.2, 69.9, 71.5, 73.6, 76.7. 116.7(t), 8 сигналів в області 127.7-128.9 м.ч.

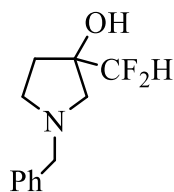


Рис. 2.13 Отримана речовина 1-бензил-3-(дифторометил)піролідин-3-ол (**8c**)

N-Бензил-піролідон-3 **8a** масою 195 г (1,11 моль) запустили в перетворення за варіантом *B* і стандартною процедурою знімання TMS захисту з отриманням 280 г продукта у вигляді червоної маслянистої рідини. Її очищували за допомогою колонкової хроматографією в системі DCM : MeOH : NH₄OH (25%aq. sol.) = 30 : 1 : 0.1 (R_f = 0.25). В результаті було отримано 240 г (0,8 моль) **8c** . Вихід 72% у вигляді жовтої маслянистої рідини.

Спектр ¹H NMR, (CDCl₃), ppm: 1.86 (m, 1H), 2.23 (m, 1H) , 2.50 (m, 1H), 2.68 (m, 1H),, 2.98 (br.m, 2H), 3.63 (dd, 2H,CH₂-Ph), 5.73 (t, 1H, -CHF₂), 7.10-7.72 (m, 5H, C₆H₅).

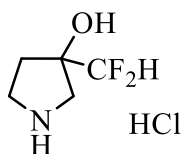


Рис. 2.14 Отримана речовина 3-(дифторометил)піролідин-3-ол гідрохлорид (**9c**)

Розчинили 240 г (0,8 моль) речовини **8c** в 1,5л метанолу і додали 300 мл розчину HCl в метанолі (2M). Розчин упарили при зниженому тиску, отримавши 265 г (0,79 моль) гідрохлориду у вигляді коричневої твердої речовини, яку розчинили в 1,2 л метанола і помістили в автоклав високого тиску, додали 25 г Pd/C (10% ваг.) Реакційну масу перемішували за кімнатної температури (21 °C) в атмосфері водню за тиску 50 Бар протягом ночі. Розчин відфільтрували, залишок промили на фільтрі метанолом (300мл) після чого об'єднану органічну фазу було упарено. Залишок перекристалізували в сухому холодному ацетонітрилі (500мл) і відфільтрували. Речовину сушили під вакуумом протягом доби за температури 30°C. Отримано 95 г (0,7 моль) **9c** у вигляді порошку коричневого кольору Загальний вихід 63% (три стадії). Тпл. = 117°C.

Спектр ¹H NMR, (DMSO-d₆), ppm: 1.5-1.9 (m, 4H), 2.72-2.80 (m, 2H) , 3.02-3.10 (m, 2H), 5.81(t, 1H, -CHF₂), 5.92 (br.s, 1H, -OH), 8.52-10.04 (d, 2H, NH₂⁺).

Спектр ¹⁹F NMR, (DMSO-d₆), ppm: -133.2 (2F, d)

Спектр ¹³C NMR, (DMSO-d₆), ppm: 33.3, 44.1, 51.3, 79,3, 116.1 (t).

LCMS(DMSO) – 100%, M+H: 138.

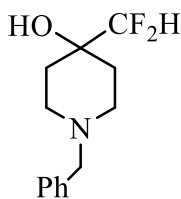


Рис. 2.15 Отримана речовина 1-бензил-4-(дифторометил)піперидин-4-ол (**10c**)

1-Бензил-піперидон-4 **10a** масою 120 г (0.63 моль) запустили в перетворення за варіантом *B* з отриманням 128 г (0.41 моль) **10b** у вигляді маслянистої рідини темно-коричневого кольору (85% чистота по ПМР):

Спектр $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3), ppm: 0.16 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.62-1.71 (m, 4H), 2.32 (t, 2H), 2.69 (d, 2H), 3.51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.73 (t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 7.20-7.42 (m, 5H, C_6H_5).

Після зняття захисту з наступною хроматографією в системі $\text{DCM} : \text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH}$ (25%aq. sol.) = 30 : 1 : 0.1 ($R_f = 0.25$) було отримано 96 г (0.4 моль) **10c** (Вихід 63% на дві стадії) у вигляді маслянистої рідини коричневого кольору.

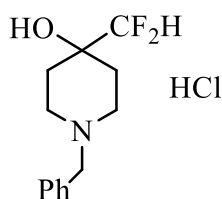


Рис. 2.16 Отримана речовина 1-бензил-4-(дифторометил)піперидин-4-ол гідрохлорид (**10d**)

Розчинили 96 г (0.4 моль) речовини **10c** в 0,5л метанола і додали 150 мл розчину HCl в метанолі (2M). Розчин упарили при зниженому тиску, отримавши 106 г (0,38 моль) **10d** у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору, яку використовували у наступних стадіях без додаткової очистки.

Спектр $^1\text{H NMR}$, (DMSO-d_6), ppm: 1.72 (d, 2H), 2.06 (t, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.21-4.43 (br.s., 1H, $-\text{OH}$), 5.76 (t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 7.22-7.40 (m, 5H, C_6H_5), 11.30 (br. s, NH^+).

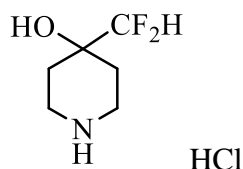


Рис. 2.17 Отримана речовина 4-(дифторометил)піперидин-4-ол гідрохлорид (**11c**)

Розчинили 106 г (0,38 моль) сполуки **10d** в 1л метанолу і помістили в автоклав високого тиску, додали 9 г Pd/C (10% ваг.) Реакційну масу перемішували за кімнатної температури в атмосфері водню за тиску 50 Бар протягом ночі. Розчин відфільтрували, залишок промили на фільтрі метанолом (300мл) після чого об'єднану органічну фазу було упарено. Залишок перекристалізували в сухому холодному ацетонітрилі (200мл) і відфільтрували. Речовину сушили під вакуумом протягом доби за температури 30 °С. Отримано 58 г (0,31 моль) продукту **11c** у вигляді порошку білого кольору, вихід 82%. Тпл. = 183⁰С.

Спектр ¹H NMR, (DMSO-d₆), ppm: 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.02 (q, 2H) , 3.12 (d, 2H), 5.72 (t, 1H, -CHF₂), 6.0 (br.s, 1H, -OH), 9.00-9.50 (br.d, 2H, NH₂⁺).

Спектр ¹⁹F NMR, (DMSO-d₆), ppm: -133.9 (2F, s).

Спектр ¹³C NMR (DMSO-d₆), ppm: 26.46, 38.55, 67.46, 117.0(t).

LCMS(DMSO) – 100%, M+H 152.

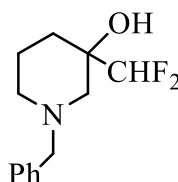


Рис. 2.18 Отримана речовина 1-бензил-3-(дифторометил)піперидин-3-ол (**12c**)

N-Бензил-піперидон-3 **12a** масою 160 г (0,87 моль) запустили в перетворення за варіантом *B* з отриманням 200 г (0,85 моль) сполуки **12b** у вигляді оранжевої маслянистої рідини (85% чистота по ПМР):

Спектр ¹H NMR, (CDCl₃), ppm: 0.14 (s, 9H, (CH₃)₃Si), 1.51 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 2H) , 2.29-2.41 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.41(d, 1H, CH₂-Ph), 3.52 (d, 1H, CH₂-Ph), 5.92 (t, 1H, -CHF₂), 7.12-7.42 (m, 5H, C₆H₅).

Після зняття захисту з наступною хроматографією в системі DCM : MeOH : NH₄OH (25% aq. sol.) = 30 : 1 : 0.1 (Rf =0.2) було отримано 189 г (0,78 моль) **12c** , вихід 78% у вигляді жовтої маслянистої рідини.

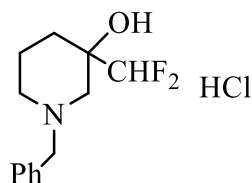


Рис. 2.19 Отримана речовина 1-бензил-3-(дифторометил)піперидин-3-ол гідрохлорид (**12d**)

Всю отриману масу продукту **12c** розчинили в 1л метанолу і додали 250 мл 2М розчину HCl в метанолі. Розчин упарили при зниженому тиску. Отримали 205 г (0,76 моль) сполуки **12d** у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без додаткової очистки, вихід 87%.

Спектр $^1\text{H NMR}$, (DMSO- d_6), ppm: 1.50-2.12 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.12-3.41 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.42(d, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.89 (t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 7.12-7.70 (m, 5H, C_6H_5), 9.99 (br.s, 2H $-\text{NH}_2^+$).

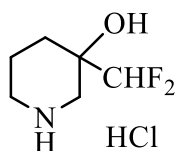


Рис. 2.20 Отримана речовина 3-(дифторометил)піперидин-3-ол гідрохлорид (**13c**)

Розчинили в 1л метанола 205 г (0,76 моль) гідрохлориду сполуки **12d** і помістили в автоклав високого тиску, додали 15 г Pd/C (10% ваг.) . Реакційну масу перемішували за кімнатної температури (20 °C) в атмосфері водню за тиску 45 Бар протягом ночі. Розчин відфільтрували, залишок промили на фільтрі метанолом (200 мл) після чого об'єднану органічну фазу було упарено. Залишок перекристалізували в сухому холодному ацетонітрилі (350 мл) і відфільтрували. Речовину сушили під вакуумом протягом доби за температури 30 °C. Отримано 140 г (0,73 моль) продукту **13c** у вигляді порошку жовтого кольору, вихід 96%. Тпл. = 145°C.

Спектр $^1\text{H NMR}$, (DMSO- d_6), ppm: 1.52-1.90 (m, 4H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 5.81(t, 1H, $-\text{CHF}_2$), 5.90 (br.s, 1H, $-\text{OH}$), 8.52-10.02 (d, 2H, NH_2^+).

Спектр $^{19}\text{F NMR}$, (DMSO- d_6), ppm: -133.2 (2F, d).

LCMS(DMSO) – 100%, M+H 152.

Загалом виходи продуктів були високими, а їх виділення та очистка були нескладними.

ВИСНОВКИ

1. Проведено літературний огляд щодо методів введення фтороалкільних груп в органічні молекули, зокрема нуклеофільного дифторометилалкілювання альдегідів та кетонів за участю фтороалкілсіланів.
2. Запропоновано та вдосконалено методику синтезу циклоалканолів та спиртів азетидинового, піролідинового та піперидинового рядів з гем-дифторометильним фрагментом.
3. Показано, що взаємодія кетонів, які легко енолізуються, з (дифторометил)триметилсіланом в системі фторид цезію/18-краун-6, розчинник - диметоксиетан приводить до синтезу гем-фторованих спиртів з високими виходами.

В результаті проведеної роботи синтезовано та охарактеризовано 12 цільових сполук – циклічних спиртів з гем-дифторометильною групою, а також виділено та охарактеризовано проміжні сполуки, які зазнали гідрогенолізу

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Caron S. S. Where Does the Fluorine Come From? A Review on the Challenges Associated with the Synthesis of Organofluorine Compounds *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24, 4, 470–480 <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00030>
2. Dolbier, W. R. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications* Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, and New York. 2000. 272 pp <https://doi.org/10.1021/ja004763y>
3. Liu, M.; Yu, Z.; Li, J.; Xiao, Y. Versatile Fluorine-Containing Building Blocks: β -CF₃-1,3-enynes. *Molecules* **2022**, 27, 9020. <https://doi.org/10.3390/molecules27249020>
4. Guillemard, L., Kaplaneris, N., Ackermann, L., & Johansson, M. J. Late-stage C–H functionalization offers new opportunities in drug discovery. *Nature Reviews Chemistry*, 2021, 5(8), 522–545. doi:10.1038/s41570-021-00300-6
5. Hu, J., Zhang, W., & Wang, F. Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions. *Chemical Communications*, 2009, (48), 7465. doi:10.1039/b916463d
6. Dilman, A. D., & Levin, V. V. Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions. *Accounts of Chemical Research*, (2018), 51(5), 1272–1280. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00079
7. Okuyama T., Maskill H. *Organic Chemistry. A mechanistic approach.* Oxford, 2013 648p ISBN 978-0-19-969327-6
8. Smith M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 8th Edition. Wiley, 2020, 2144 p ISBN 978-1119371809
9. Balcı M. *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry.* John Wiley & Sons, 2021 . 640 p.
10. Selmi-Higashi, E. Et al. Synthesis of α -Difluoromethyl Aryl Ketones through a Photoredox Difluoromethylation of Enol Silanes. *Organic Letters*, 2021, 23(11), 4239–4243. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01177>
11. Groult, Henri & Leroux, Frédéric & Tressaud, Alain. *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science.* 1st Edition. Elsevier, 2016. 760 p
12. Horváth, I. T. (Ed.). *Fluorous Chemistry. Topics in Current Chemistry.* 2012, 414p doi:10.1007/978-3-642-25234-1
13. Reddy, V. P. *Organofluorine Chemistry Synthesis and Applications.* Elsevier, 2020, 344p <https://doi.org/10.1016/C2016-0-03913-X>
14. Farnham, W. B. Fluorinated Carbanions *Chem. Rev.* 1996, 96, 5, 1633–1640 doi:10.1021/cr9411435

15. Haupt A. Organic and Inorganic Fluorine Chemistry Methods and Applications. De Gruyter. 2021. 626 p <https://doi.org/10.1515/9783110659337>
16. Bickelhaupt F.M., Hermann H.L., Boche G. α -Stabilization of Carbanions: Fluorine Is More Effective than the Heavier Halogens. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45(5), 823–826. doi:10.1002/anie.200501633
17. Zhang, W., Ni, C., & Hu, J.. Selective Fluoroalkylation of Organic Compounds by Tackling the “Negative Fluorine Effect.” *Fluorous Chemistry*, 2011, 25–44. doi:10.1007/128_2011_246
18. Prakash, G., & Krishnamoorthy, S. Silicon-Based Reagents for Difluoromethylation and Difluoromethylenation Reactions. *Synthesis*, (2017). 49(15), 3394–3406. doi:10.1055/s-0036-1588489
19. Ruppert, I., Schlich, K., & Volbach, W. Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane. *Tetrahedron Letters*, (1984). 25(21), 2195–2198. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)80208-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80208-2)
20. Prakash, G. K. S., Krishnamurti, R., & Olah, G. A. Synthetic methods and reactions. 141. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A trifluoromethide equivalent. *Journal of the American Chemical Society*, . (1989)111(1), 393–395. doi:10.1021/ja00183a073
21. Singh, R. P., & Shreeve, J. M. Nucleophilic Trifluoromethylation Reactions of Organic Compounds with (Trifluoromethyl)trimethylsilane. *Tetrahedron*, (2000). 56(39), 7613–7632. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00550-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00550-0)
22. Prakash, G. K. S.; Mandal, M. Nucleophilic Trifluoromethylation Tamed. *J. Fluorine Chem.* 2001, 112, 123-131. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(01\)00477-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(01)00477-8)
23. Reddy, V. P. Nucleophilic reactions in the synthesis of organofluorine compounds. *Organofluorine Chemistry*, (2020). 1–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813286-9.00001-8>
24. Hu, J., & Ni, C.. Selective Nucleophilic Fluoroalkylations Facilitated by Removable Activation Groups. *Synlett*, 2011 (06), 770–782. doi:10.1055/s-0030-1259906
25. Krishnamoorthy, S., Kar, S., Kothandaraman, J., & Prakash, G. K. S.. Nucleophilic difluoromethylation of aromatic aldehydes using trimethyl(trifluoromethyl)silane (TMSCF₃). *Journal of Fluorine Chemistry*, (2018), 208, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.01.009>
26. Fujita, M., & Hiyama, T.. Fluoride ion catalyzed aldehyde addition of labile α - or β -halo carbanion species generated from the corresponding α - or β -halo organosilanes. *Journal of the American Chemical Society*, (1985), 107(13), 4085–4087. <https://doi.org/10.1021/ja00299a059>

27. Hagiwara, T., & Fuchikami, T. Difluoroalkylation of Carbonyl Compounds with (1,1-Difluoroalkyl)silane Derivatives. *Synlett*, 1995, (07), 717–718. DOI: 10.1055/s-1995-5070
28. Sheldon, D. J., Coates, G., & Crimmin, M. R.. Defluorosilylation of trifluoromethane: upgrading an environmentally damaging fluorocarbon. *Chemical Communications*, (2020), 56(85), 12929–12932. <https://doi.org/10.1039/d0cc04592f>
29. Cahard, D., & Ma, J. (Eds.). *Emerging Fluorinated Motifs Synthesis, Properties, and Applications* Wiley-VCH, Weinheim 2020. 838 pp 10.1002/9783527824342
30. Stahly, G.P. Nucleophilic Addition of Difluoromethyl Phenyl Sulfoneto Aldehydes and Various Transformations of the Resulting Alcohols. *J. Fluorine Chem.* 1989, 43, 53–66.. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)81636-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)81636-X)
31. Prakash, G. K., Hu, J., Wang, Y., & Olah, G. A. Convenient Synthesis of Difluoromethyl Alcohols from Both Enolizable and Non-Enolizable Carbonyl Compounds with Difluoromethyl Phenyl Sulfone. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005(11), 2218–2223. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500101>
32. Ni, C., & Hu, J. Nucleophilic difluoromethylation of carbonyl compounds using TMSCF₂SO₂Ph and Mg⁰-mediated desulfonylation. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46(48), 8273–8277. doi:10.1016/j.tetlet.2005.09.162
33. Liu, J., Ni, C., Wang, F., & Hu, J. Stereoselective synthesis of α -difluoromethyl- β -amino alcohols via nucleophilic difluoromethylation with Me₃SiCF₂SO₂Ph. *Tetrahedron Letters*, 2008. Letters, 49(10), 1605–1608. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.034>
34. Dong, D.-Q., Yang, H., Shi, J.-L., Si, W.-J., Wang, Z.-L., & Xu, X.-M. Promising reagents for difluoroalkylation. *Organic Chemistry Frontiers*, 2020, 7(17), 2538–2575. doi:10.1039/d0qo00567c
35. Prakash, G. K. S., Wang, Y., Hu, J., & Olah, G. A. (). Nucleophilic difluoromethylation and difluoromethylenation using bromodifluoromethyl phenyl sulfone. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2005, 126(9-10), 1361–1367. doi:10.1016/j.jfluchem.2005.07.011
36. Jiang, F., Ni, C., & Hu, J.. Efficient nucleophilic difluoromethylation of aldehydes with (phenylsulfonyl)difluoromethylzinc and (phenylsulfonyl)difluoromethylcadmium reagents. *Journal of Fluorine Chemistry*, (2017), 198, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.12.005>
37. Shen, X., Zhang, W., Ni, C., Gu, Y., & Hu, J.. Tuning the Reactivity of Difluoromethyl Sulfoximines from Electrophilic to Nucleophilic: Stereoselective Nucleophilic Difluoromethylation of Aryl Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, (2012), 134(41), 16999–17002. [dx.doi.org/10.1021/ja308419a](https://doi.org/10.1021/ja308419a)

38. Beier P. et al. Nucleophilic difluoromethylation and difluoromethylenation of aldehydes and ketones using diethyl difluoromethylphosphonate. *Tetrahedron*, 2008, 64(49), 10977–10985. doi:10.1016/j.tet.2008.10.006
39. Alexandrova, A. V., & Beier, P.. Nucleophilic difluoromethylenation of aldehydes and ketones using diethyl difluoro(trimethylsilyl)methylphosphonate. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2009, 130(5), 493–500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.02.015>
40. Zheng, J., Cai, J., Lin, J.-H., Guo, Y., & Xiao, J.-C.. Synthesis and decarboxylative Wittig reaction of difluoromethylene phosphobetaine. *Chemical Communications*, 2013, 49(68), 7513. 10.1039/c3cc44271c
41. Xiao, X., Yao, X., Yu, J., Tang, T., Xiao, C., Gu, J., ... Xiao, J.-C.. A One-Step Synthesis of gem-Difluoroolefins from Alcohols. *Journal of Fluorine Chemistry*, (2020), 109649. 10.1016/j.jfluchem.2020.109649
42. Trifonov, A. L. et al. Interaction of difluoromethylene phosphobetaine with heteroatom-centered electrophiles. *Journal of Fluorine Chemistry*. Volume 220, 2019, pp 78-82 <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.02.008>
43. Qing F.-L. et al. A Fruitful Decade of Organofluorine Chemistry: New Reagents and Reactions Chinese Chemical Society, 2022, Volume 4, Issue 8, Pp 2518-2549 <https://doi.org/10.31635/ccschem.022.202201935>
44. Levin, V. V. et al. Difluoromethylene Phosphobetaine as an Equivalent of Difluoromethyl Carbanion. *Organic Letters*, 2014, 16(23), 6256–6259. <dx.doi.org/10.1021/ol503225s>
45. Li, Q. et al. Wittig gem-difluoroolefination of aldehydes with difluoromethyltriphenylphosphonium bromide. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2014, 163, 38–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.04.011>
46. Deng, Z. et al. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds. *Organic Letters*, 2016, 18(13), 3206–3209. 10.1021/acs.orglett.6b01425
47. Kembhavi M. R. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds // *Worldwide International Inter Disciplinary Research Journal*, 2023, Vol. I - ISSUE – LXXIX p155-158
48. Xie, Q., & Hu, J. Difluoromethylation and Difluoroalkylation in C (sp³) Centers and C = O , C = C , and C = N Bonds. *Emerging Fluorinated Motifs*, 2020, 89–117. DOI:10.1002/9783527824342.ch3
49. Trifonov, A. L. Et al.. Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane. *Organic Letters*, 2016, 18(14), 3458–3461. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01641>

50. Zhao, Y., Huang, W., Zheng, J., & Hu, J. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with Me₃SiCF₂H at Ambient or Low Temperature. *Organic Letters*, 2011, 13(19), 5342–5345. <https://doi.org/10.1021/ol202208b>
51. Chen D., Gao X., Song S., Kou M., Ni C., Hu J. Progress in the study of difluoromethylation reactions with TMSCF₂H reagent. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 375–387, doi: 10.1360/SSC-2022-0254
52. Chen, D., et al. Bis(difluoromethyl)trimethylsilicate Anion: A Key Intermediate in Nucleophilic Difluoromethylation of Enolizable Ketones with Me₃SiCF₂H. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(41), 12632–12636. doi:10.1002/anie.201605280
53. Du, G.-F., et al. Organocatalytic direct difluoromethylation of aldehydes and ketones with TMSCF₂H. *RSC Advances*, 2015, 5 (45), 35421–35424. <https://doi.org/10.1039/C5RA04472C>
54. Obijalska, E., et al. Nucleophilic addition of (difluoromethyl)trimethylsilane to selected α -imino ketones and aryl diketones. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56(32), 4701–4703. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.025>
55. Michurin, O. M., Radchenko, D. S., & Komarov, I. V. Direct nucleophilic difluoromethylation of enolizable ketones with CHF₂TMS/HMPA. *Tetrahedron*, 2016, 72(10), 1351–1356. doi: 10.1016/j.tet.2016.01.032.
56. Liu, E. K. S., & Lagow, R. J. Fluorination of dimethylmercury, tetramethylsilane and tetramethylgermanium. Synthesis and characterization of polyfluorotetramethylsilanes, polyfluorotetramethylgermanes, bis(trifluoromethyl)mercury and tetrakis(trifluoromethyl)germanium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1978, 145(2), 167–182. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91121-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91121-5)
57. Broicher, V., & Geffken, D. Fluorierte Elementorganika. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1990, 381(3), 315–320. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(90\)80061-4](https://doi.org/10.1016/0022-328X(90)80061-4)
58. Prakash, G. K. S., Hu, J., & Olah, G. A. (). Preparation of Tri- and Difluoromethylsilanes via an Unusual Magnesium Metal-Mediated Reductive Tri- and Difluoromethylation of Chlorosilanes Using Tri- and Difluoromethyl Sulfides, Sulfoxides, and Sulfones. *The Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(11), 4457–4463. doi:10.1021/jo030110z
59. Tyutyunov A. A., Boyko V. E., Igoumnov S. M. The unusual reaction of (trifluoromethyl)-trimethylsilane with sodium borohydride., *Fluorine Notes*, 2011, № 1(74). pp 3-5
60. Schotten C. et al.. A continuous flow-batch hybrid reactor for commodity chemical synthesis enabled by inline NMR and temperature monitoring. *Tetrahedron* 74 (2018) 5503e5509. doi:10.1016/j.tet.2018.05.070

61. Yan Zhang, Wei-Ke Su. A Review of Inline Infrared and NuclearMagnetic Resonance Applications in Flow Chemistry Pharmaceutical Fronts. 2023; 05(04): e209-e218 <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776906>.
62. Nie, J., Guo, H.-C., Cahard, D., & Ma, J.-A. Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. *Chemical Reviews*, 2011, 111(2), 455–529.
63. Tressaud A. Fluorine, a Key Element for the 21st Century. In *Fluorine*. 2019, 5, 77–150. [10.1016/B978-0-12-812990-6.00002-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812990-6.00002-7)
64. Müller K. et al. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science*, 2007, New Series, Vol. 317, No. 5846, pp. 1881-1886. <https://doi.org/10.2307/20048468>
65. O'Hagan, D., Young, R.J. Future challenges and opportunities with fluorine in drugs?. *Med Chem Res*. 2023, **32**, pp. 1231–1234. <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03094-y>
66. Reddy, V. P. General Aspects of Organofluorine Compounds. *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*, Elsevier, 2015, 312p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53748-5.00001-0>
67. Brown N. Bioisosteres in Medicinal Chemistry. Wiley-VCH, **2012**, p. 237. ISBN 978-3-527-33015-7
68. Meanwell, N. A.. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61(14), 5822–5880. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01788>
69. Sessler, C. D. et al. CF₂H, a Hydrogen Bond Donor. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(27), 9325–9332. doi:10.1021/jacs.7b04457
70. Zafrani, Y., et al. CF₂H, a Functional Group Dependent Hydrogen Bond Donor: Is it a More or Less Lipophilic Bioisostere of OH, SH and CH₃? *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, 62, 5628–5637 <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00604>
71. Barata-Vallejo S. & Postigo Al Photocatalytic Difluoromethylation Reactions of Aromatic Compounds and Aliphatic Multiple C–C Bonds. *Molecules*, 2019, 24(24), 4483. doi:10.3390/molecules24244483
72. Purser, S., Moore, P. R., Swallow, S., & Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 2008, 37(2), 320–330. doi:10.1039/b610213c
73. Barata-Vallejo, & Postigo. Photocatalytic Difluoromethylation Reactions of Aromatic Compounds and Aliphatic Multiple C–C Bonds. *Molecules*, 2019, 24(24), 4483. doi:10.3390/molecules24244483
74. Xanath I.-R. et al. Silicon-based difluoromethylations, difluoromethylenations, pentafluoroethylations, and related fluoroalkylations. *The Curious World of Fluorinated*

Molecules: Molecules Containing Fluorine. Progress in Fluorine Science, Volume 6, 2021, pp.117-218 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819874-2.00012-6>

75. Mei, H.; Han, J.; Fustero, S.; Medio-Simon, M.; Sedgwick, D. M.; Santi, C.; Ruzziconi, R.; Soloshonok, V. A. Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018. *Chem. A Eur. J.* 2019, 11797–11819. <https://doi.org/10.1002/chem.201901840>

76. Котвицька А. А. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку. У 2 т. Харків: НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

77. Реєстр дозволів на ввезення на митну територію України незареєстрованих пестицидів і агрохімікатів, що використовуються для проведення державних випробувань і наукових досліджень, а також обробленого ними насіннєвого (посадкового) матеріалу, що надаються згідно постанови Кабінету Міністрів України від 4 березня 1996 року № 288 [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: https://data.gov.ua/dataset/c56ae7ad-c36e-4fb9-ac4a-8c766271f94c/resource/0b6ea5d6-ba66-4403-b142-275b3fe0830d/download/reiestr-dozvoliv_pestitsidi_2023.xlsx

78. World Health Organization (2023). The selection and use of essential medicines 2023: web annex A: World Health Organization model list of essential medicines: 23rd list (2023). Geneva: World Health Organization. [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>

79. Sap, J. B. I. et al. Late-stage difluoromethylation: concepts, developments and perspective. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(14), 8214–8247. doi:10.1039/d1cs00360g

80. Taylor J.G. et al. Discovery of the pan-genotypic hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor voxilaprevir (GS-9857): A component of Vosevi®. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019, 29, pp 2428–2436 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.037>

81. Yerien, D. E., Barata-Vallejo, S., & Postigo, A. Difluoromethylation Reactions of Organic Compounds. *Chemistry - A European Journal*, 2017, 23(59), 14676–14701. DOI : 10.1002/chem.201702311

82. Ma, X., & Song, Q. Recent progress on selective deconstructive modes of halodifluoromethyl and trifluoromethyl-containing reagents. *Chemical Society Reviews*. 2020, 49, 9197-9219 doi:10.1039/d0cs00604a

83. Avantor® (Difluoromethyl)trimethylsilane 98% [Електронний ресурс]. – 2024. – Режим доступу до ресурсу: <https://ie.vwr.com/store/product/35058599/difluoromethyl-trimethylsilane-98>

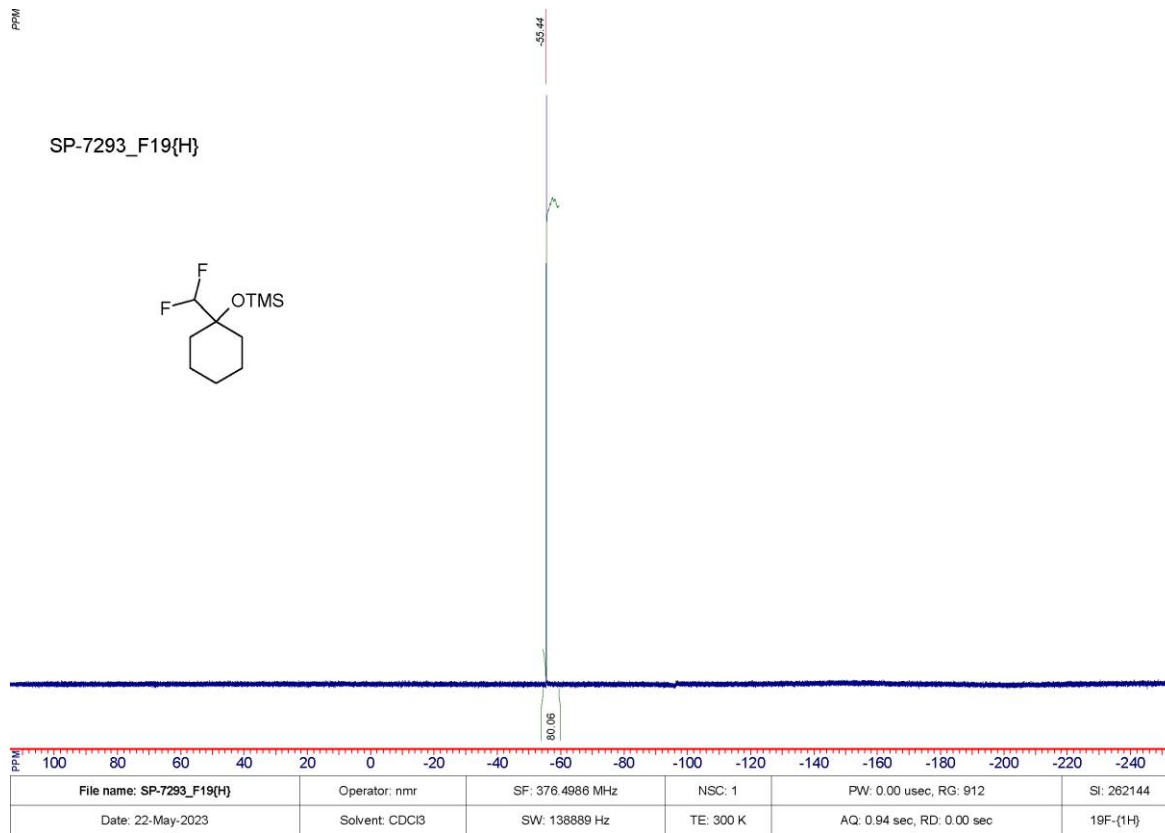
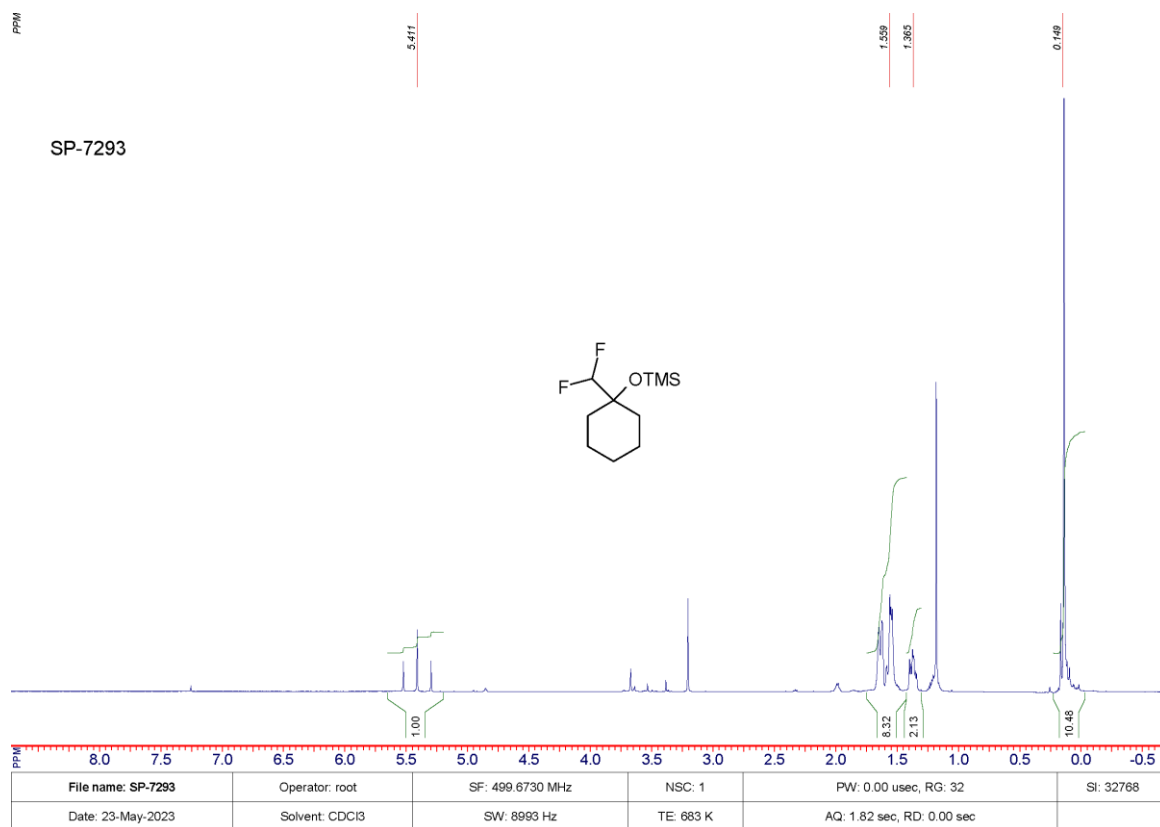
84. United States Environmental Protection Agency (Difluoromethyl)(trimethyl)silane [Электронный ресурс]. – 2024. – Режим доступа до ресурсу: <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID20457496>

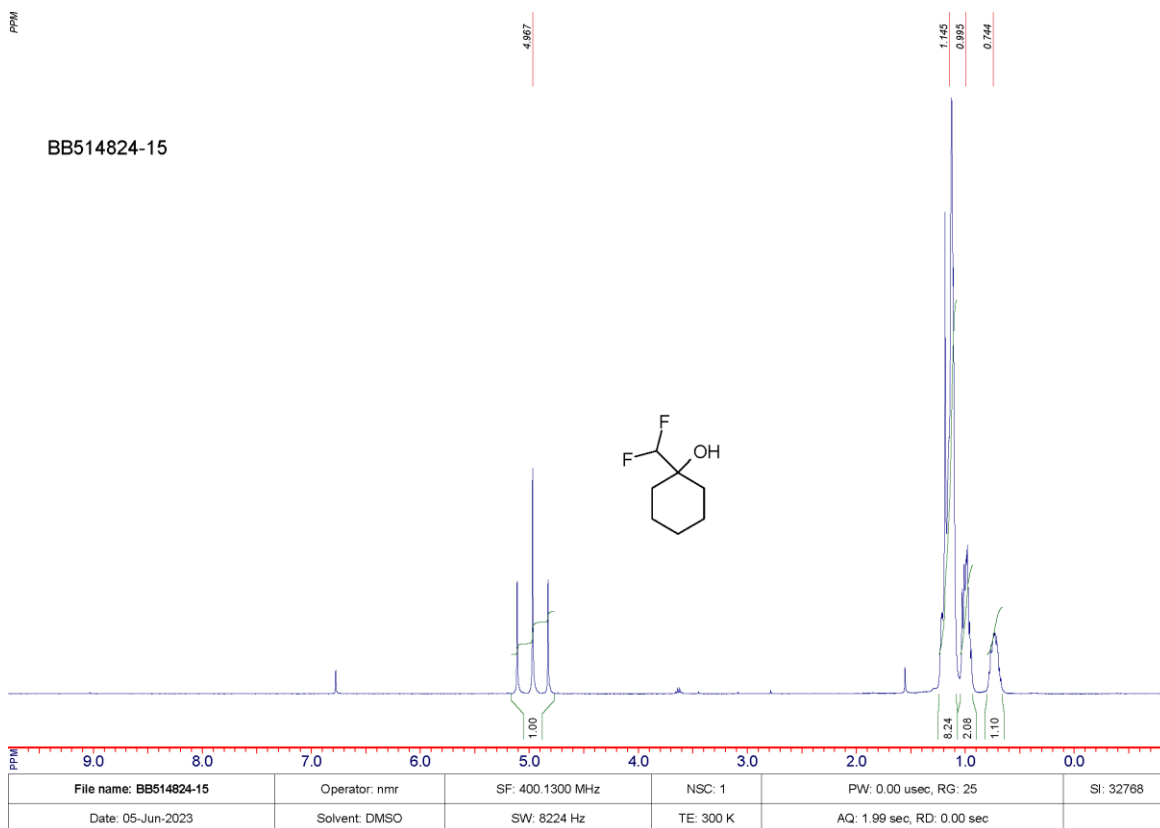
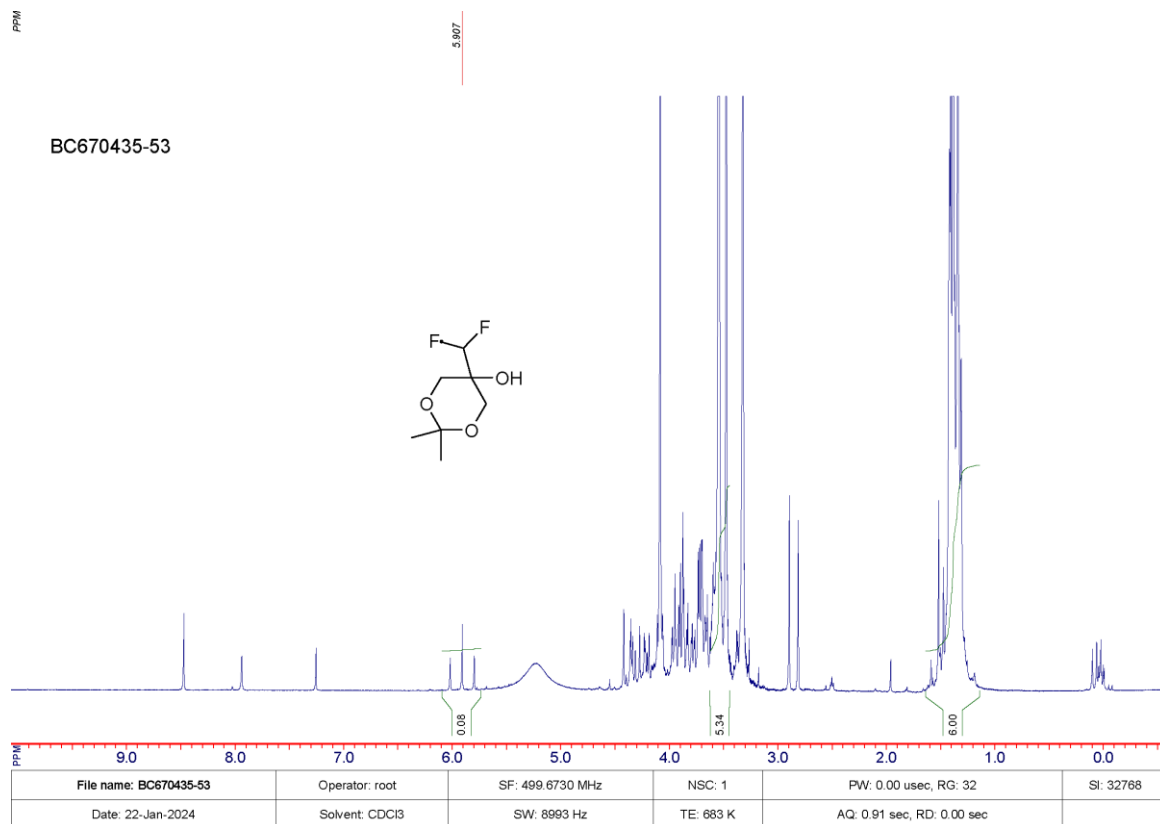
85. Adipogen AG (Difluoromethyl)trimethylsilane [Электронный ресурс]. – 2024. – Режим доступа до ресурсу: <https://adipogen.com/cdx-d0301-difluoromethyl-trimethylsilane.html/>

86. United States Environmental Protection Agency (Difluoromethyl)(trimethyl)silane [Электронный ресурс]. – 2024. – Режим доступа до ресурсу: <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID20457496>

87. Hu, J., & Ni, C. (Difluoromethyl)trimethylsilane. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2014, 1–2. doi:10.1002/047084289x.rm01650

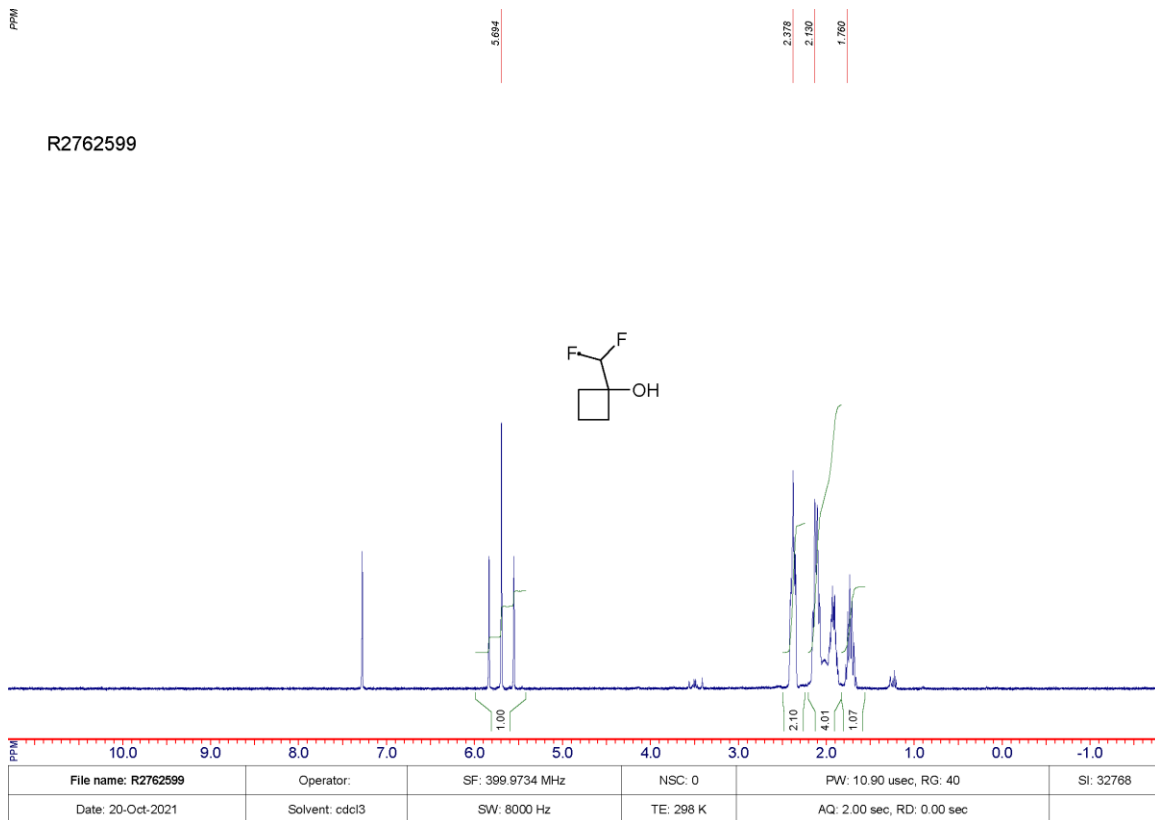
ДОДАТКИ

Спектри ^1H та ^{19}F ЯМР сполуки **1b**

Спектр ^1H ЯМР сполуки **1c**Спектр ^1H ЯМР сполуки **2c** (Конверсія <10%)

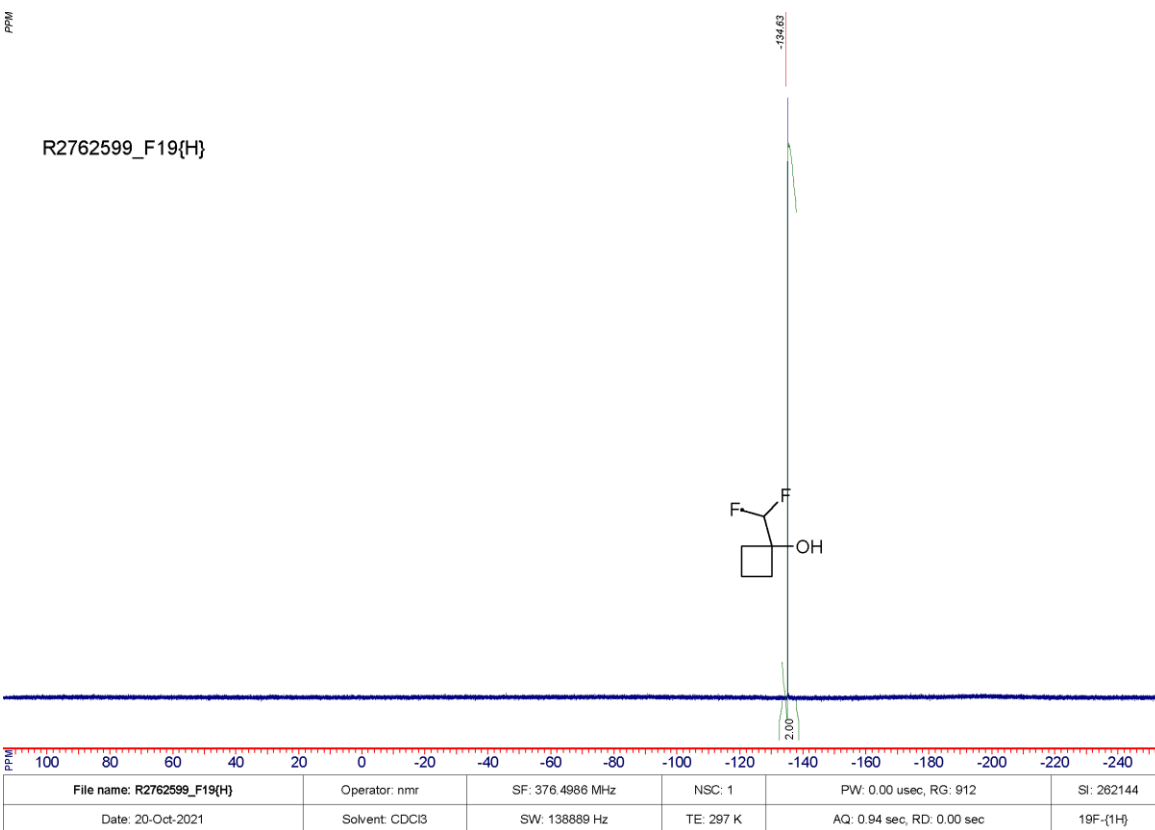
PPM

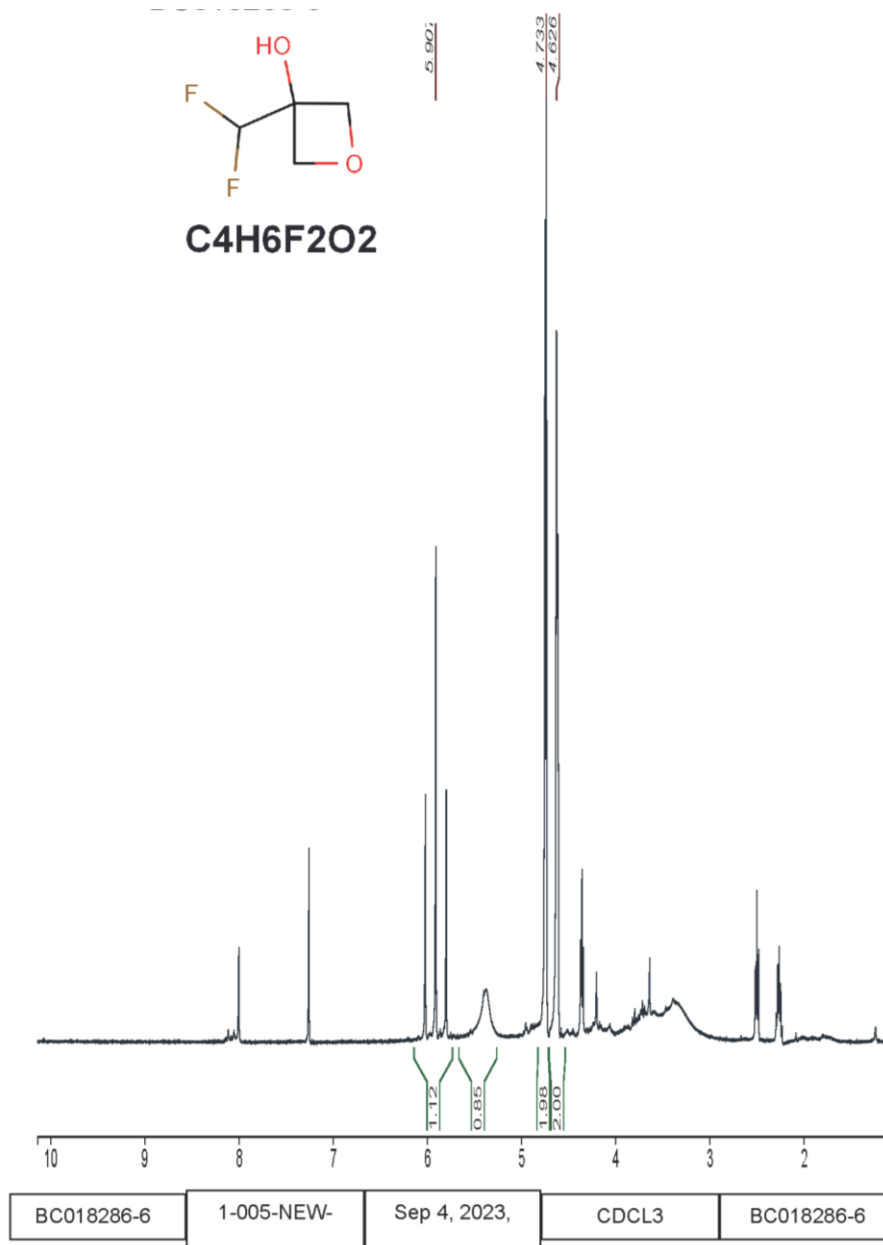
R2762599

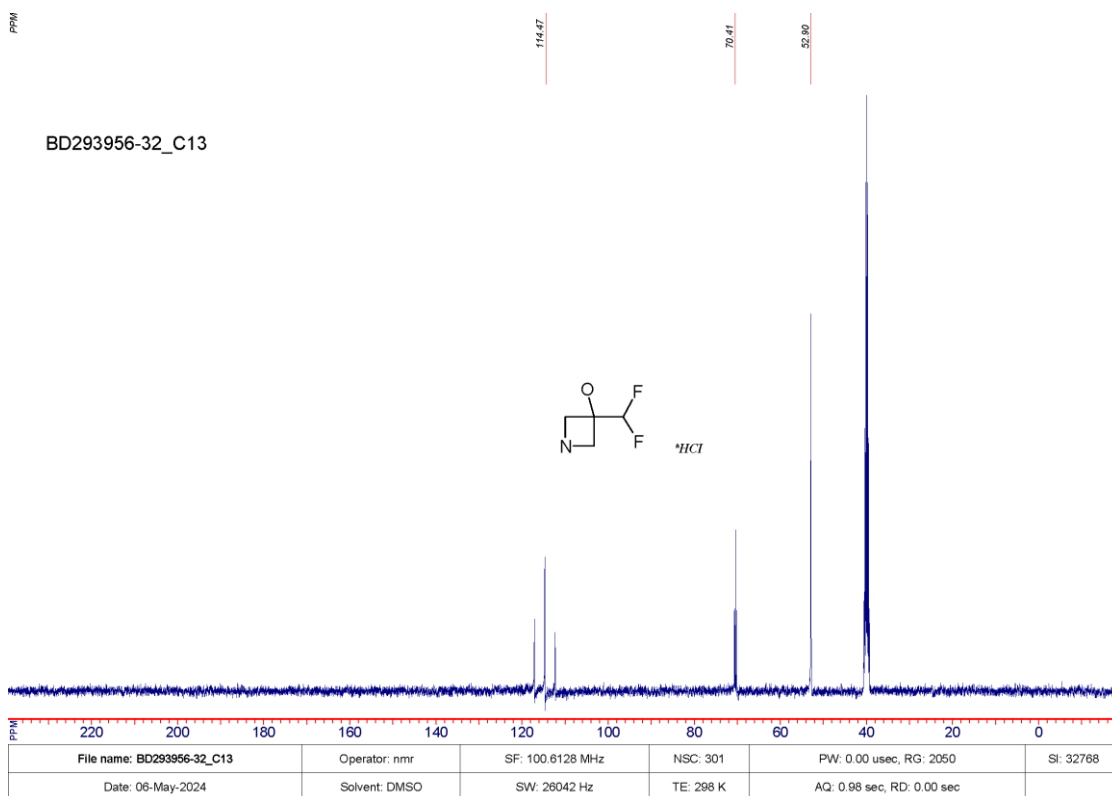
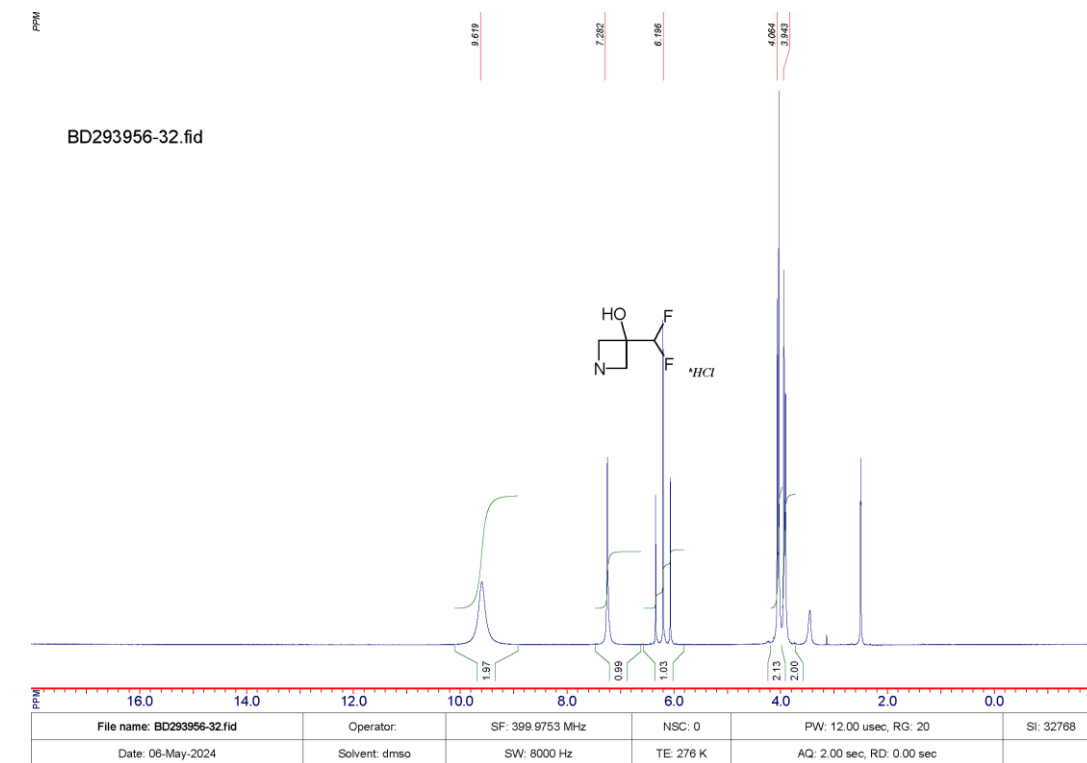


PPM

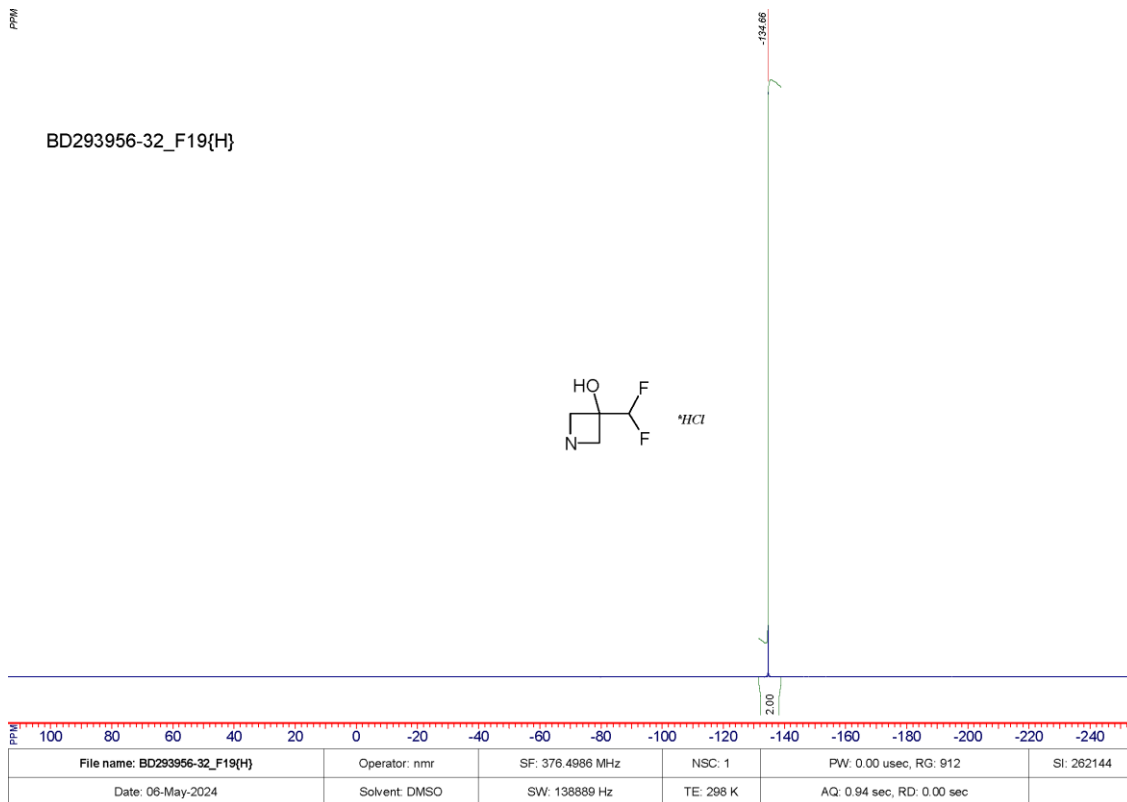
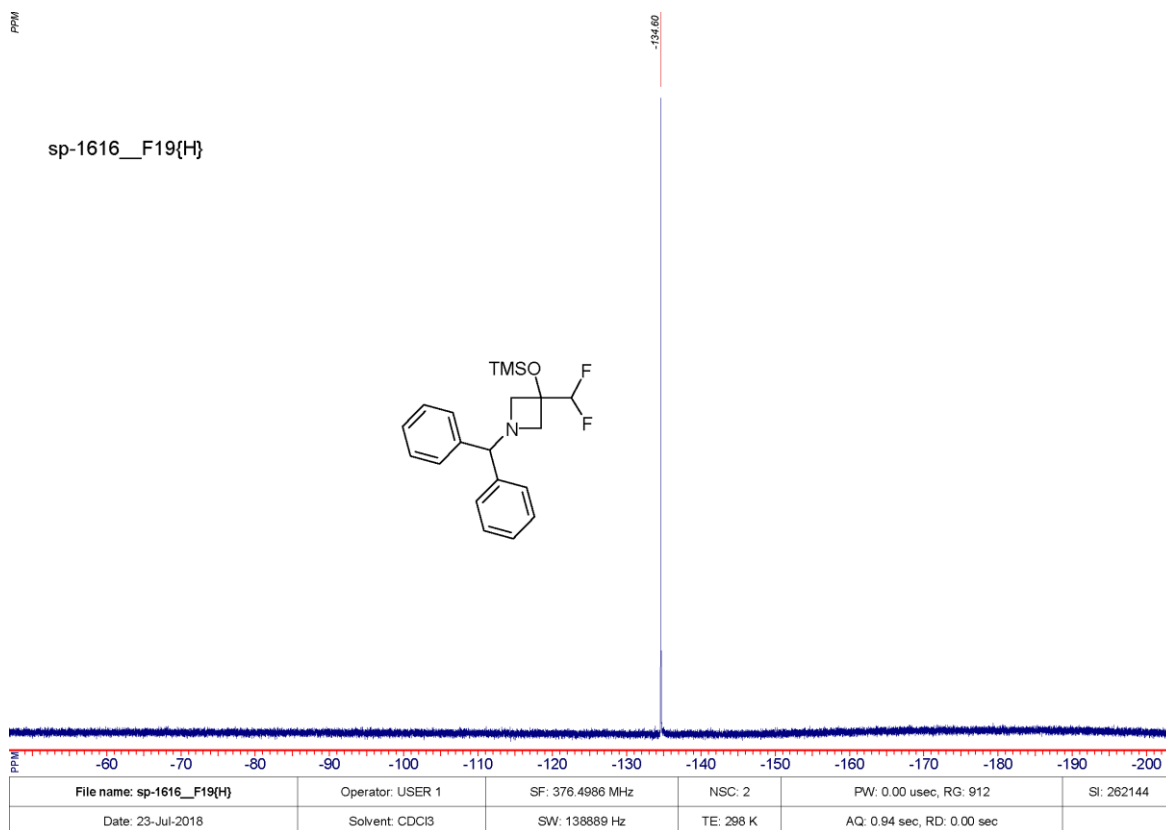
R2762599_F19{H}

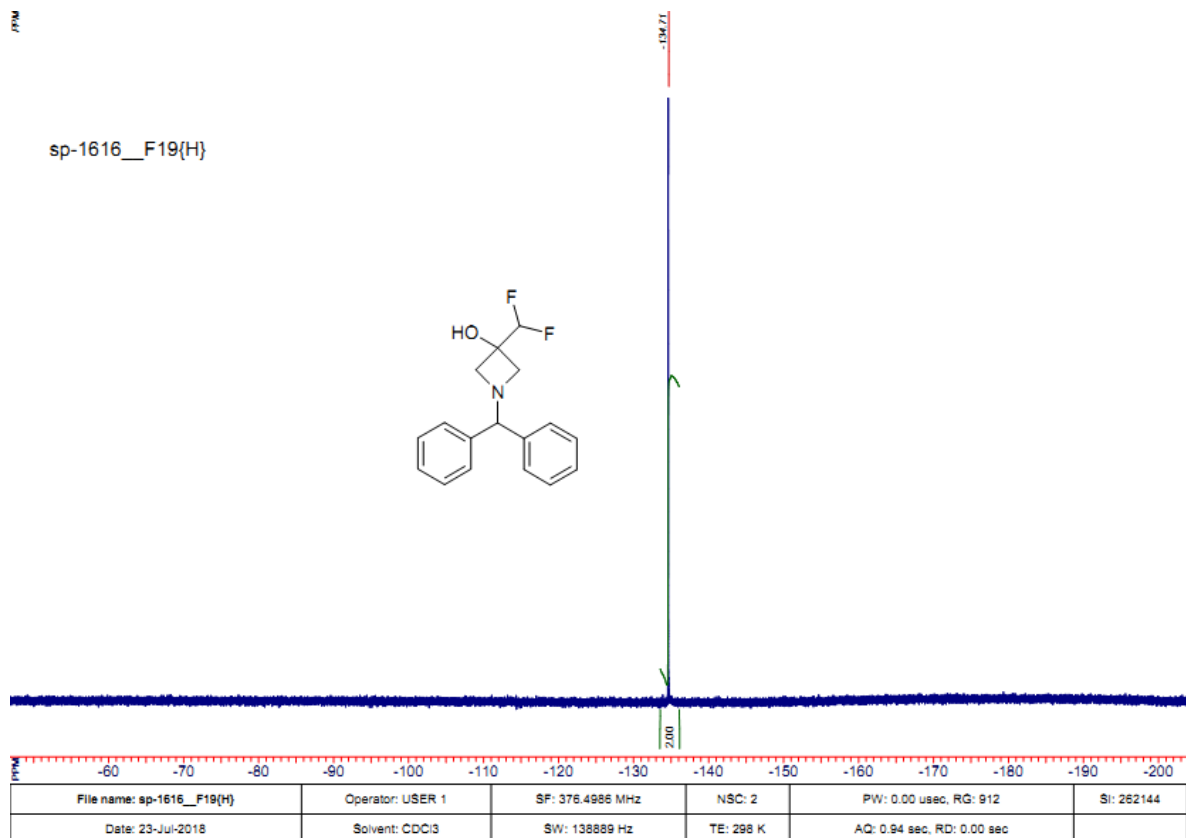
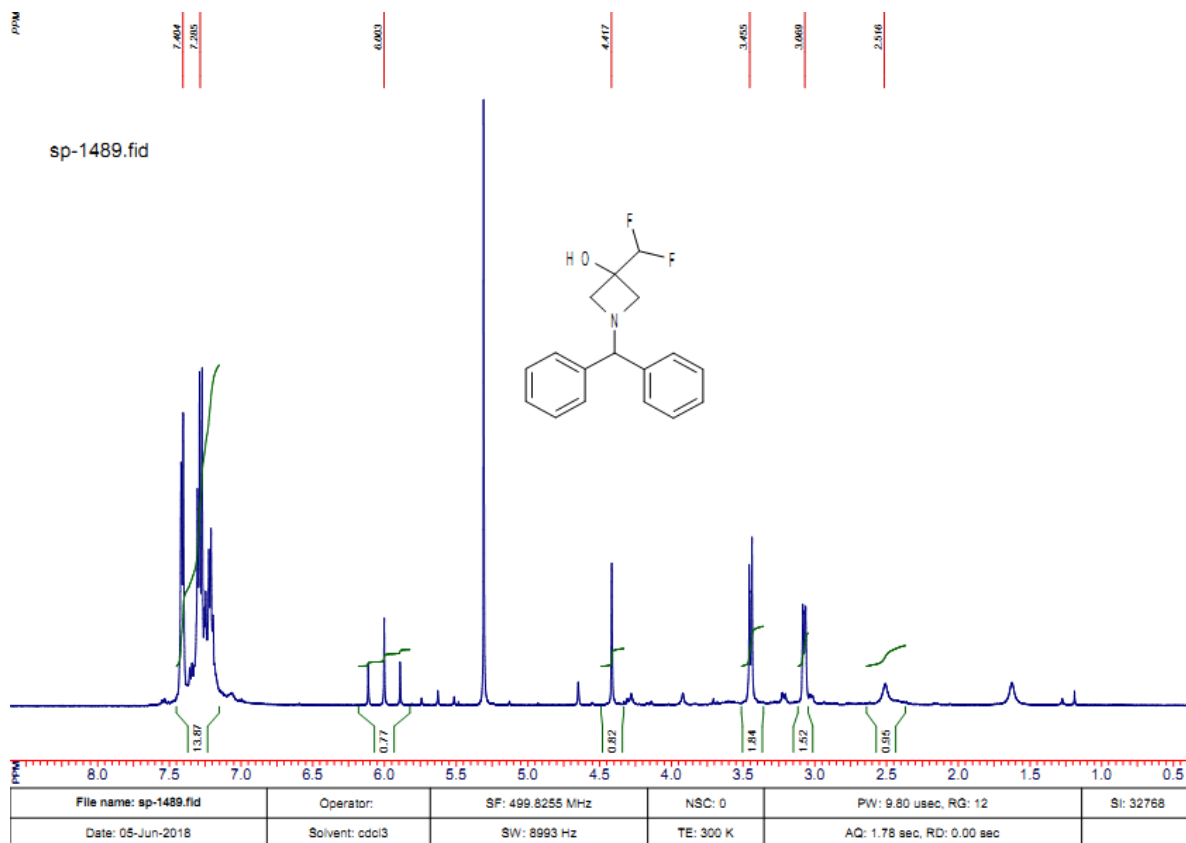
Спектри ^1H та ^{19}F ЯМР сполуки **4c**

Спектр ¹H ЯМР сполуки **5c**

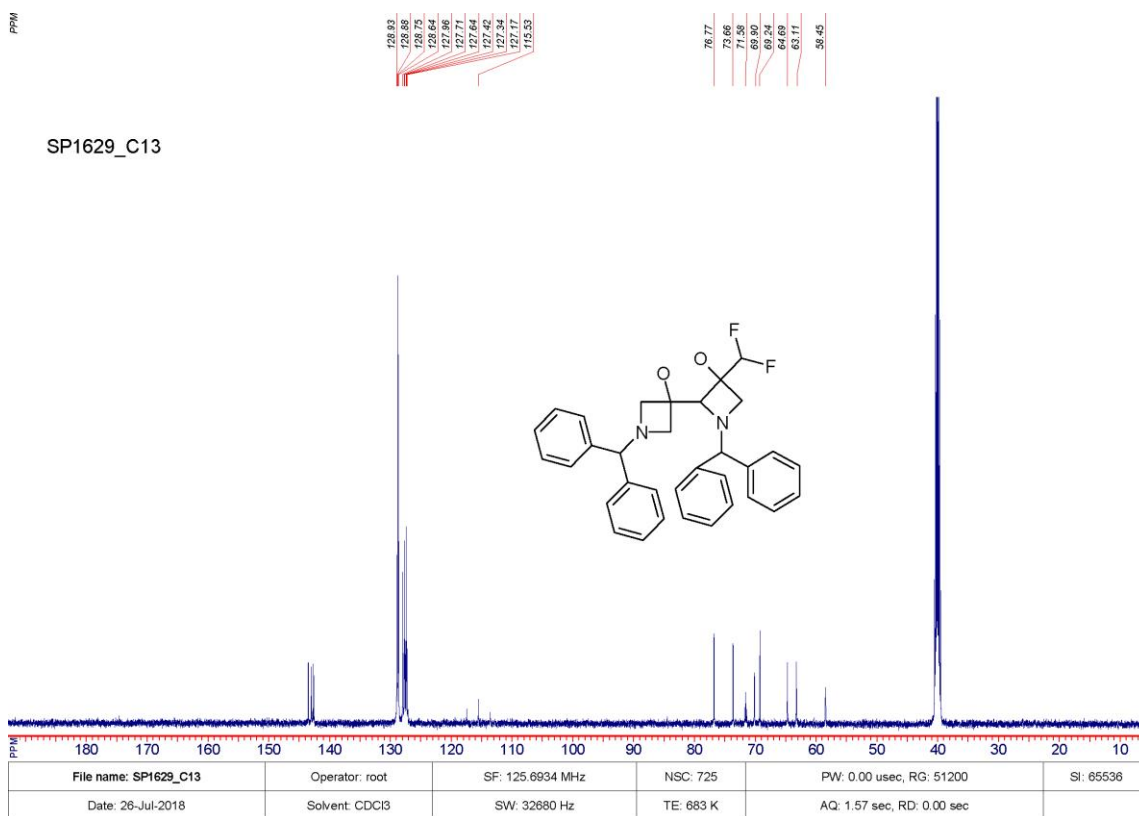
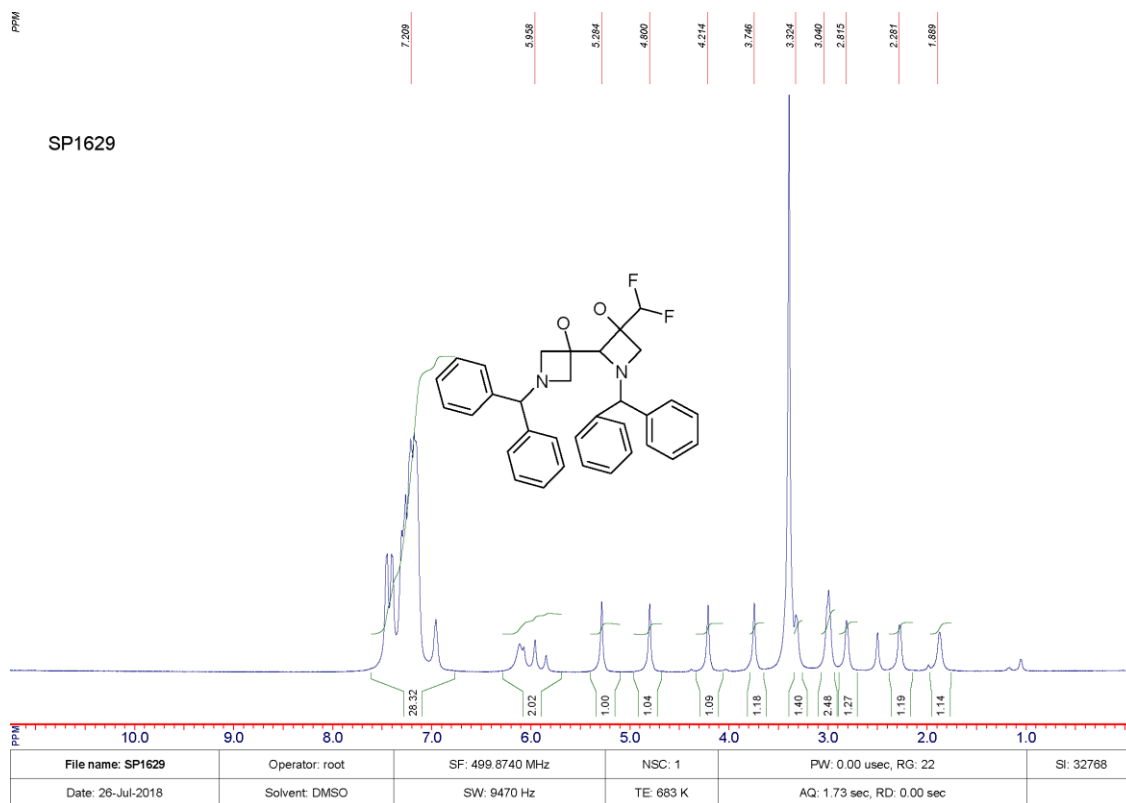


Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **6c**

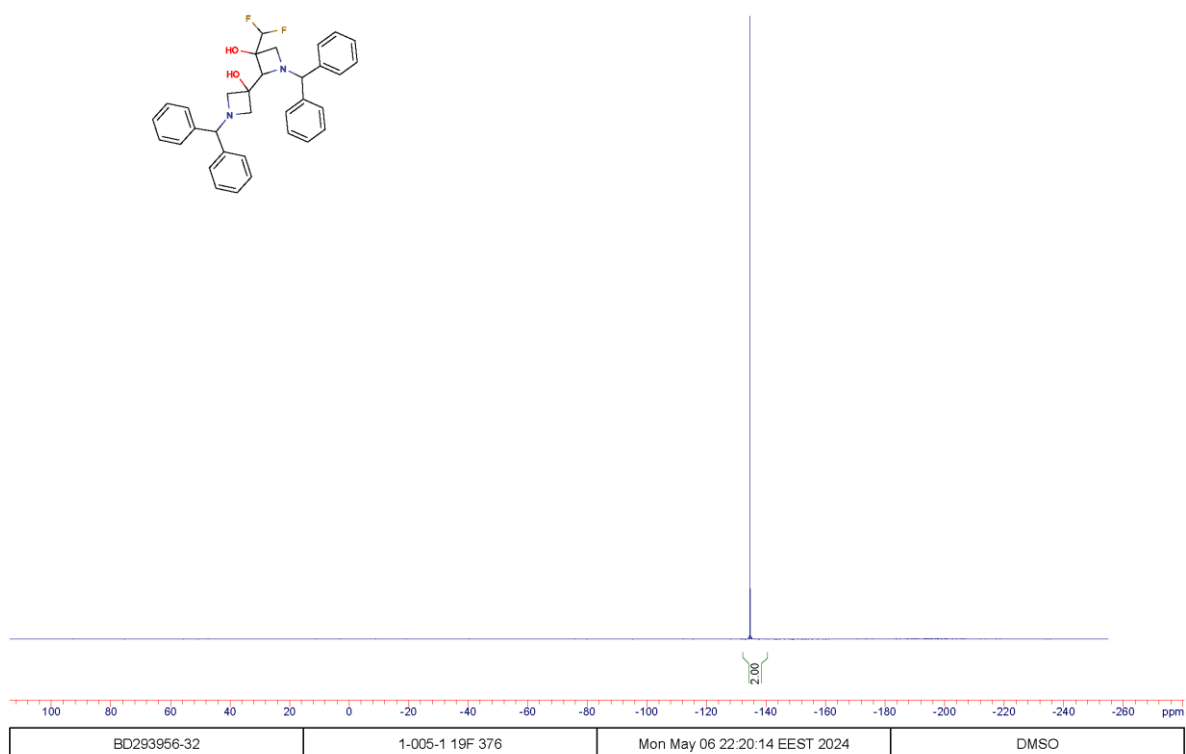
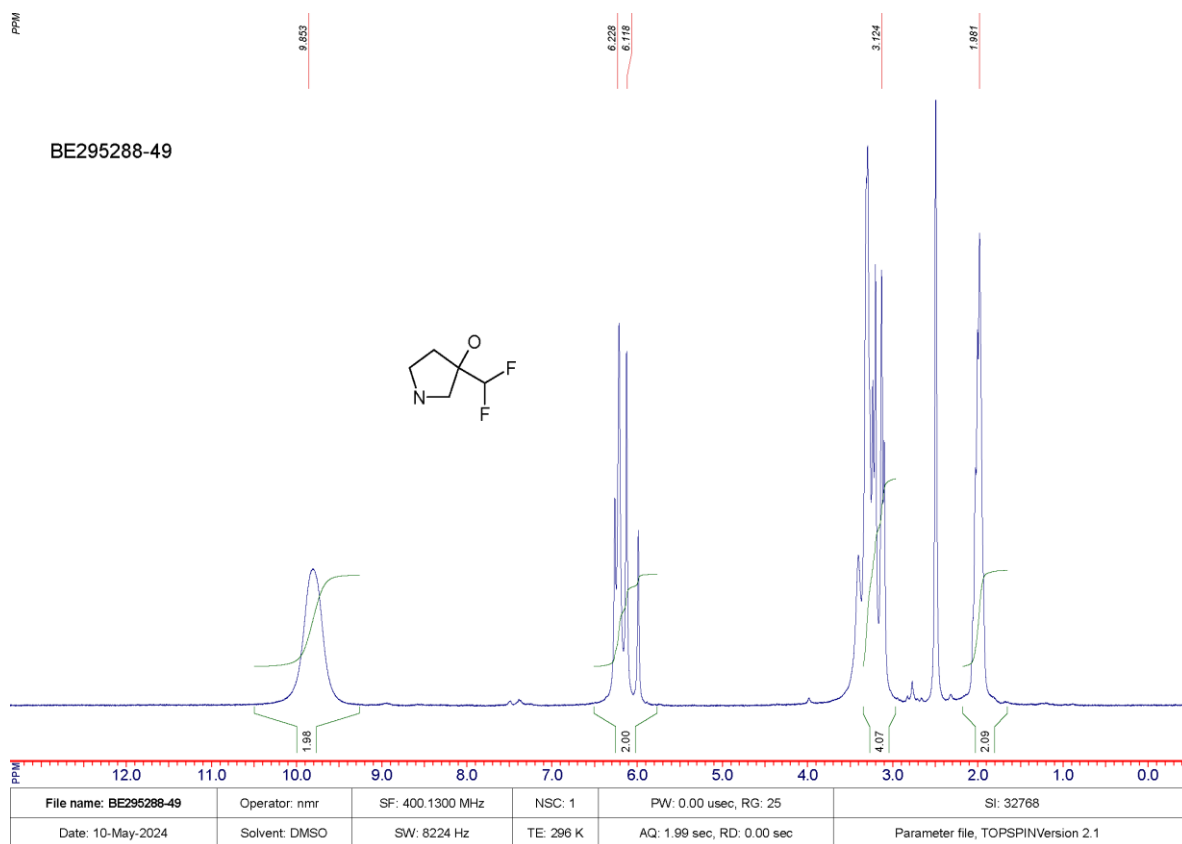
Спектр ^{19}F ЯМР сполуки **6c**Спектр ^{19}F ЯМР сполуки **7b**

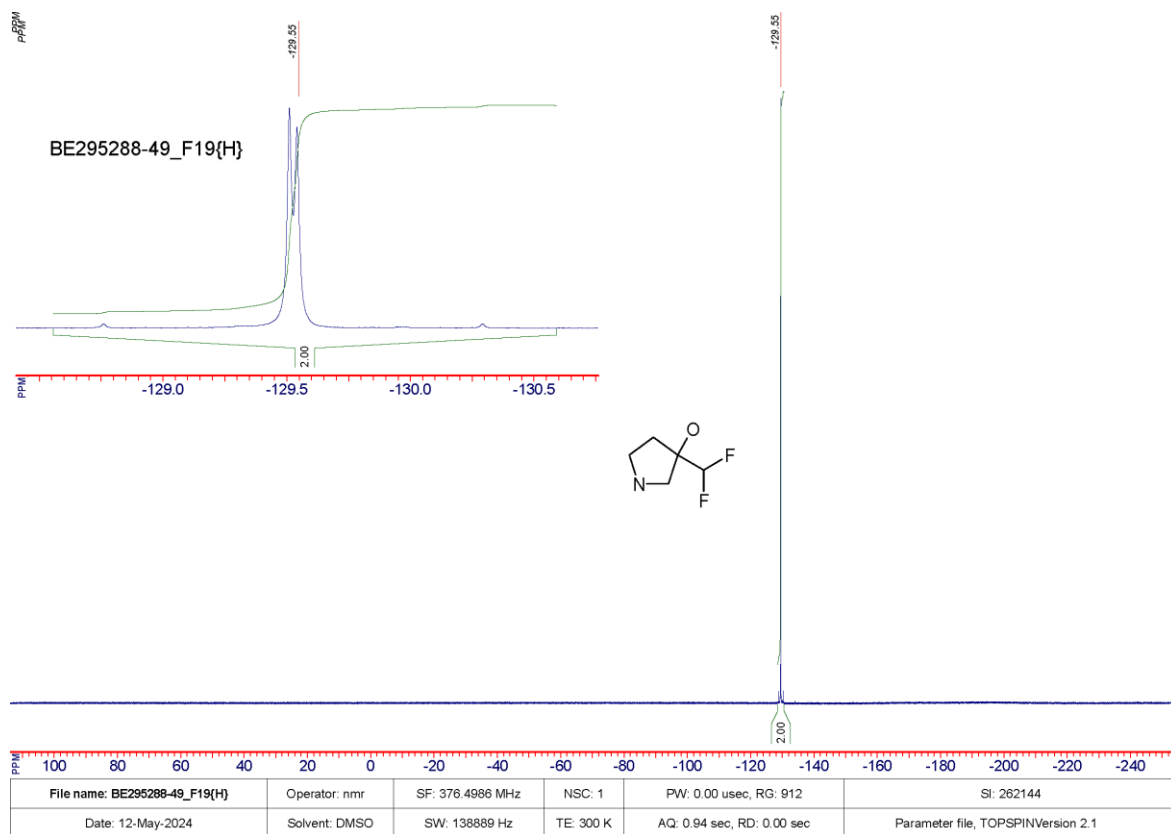
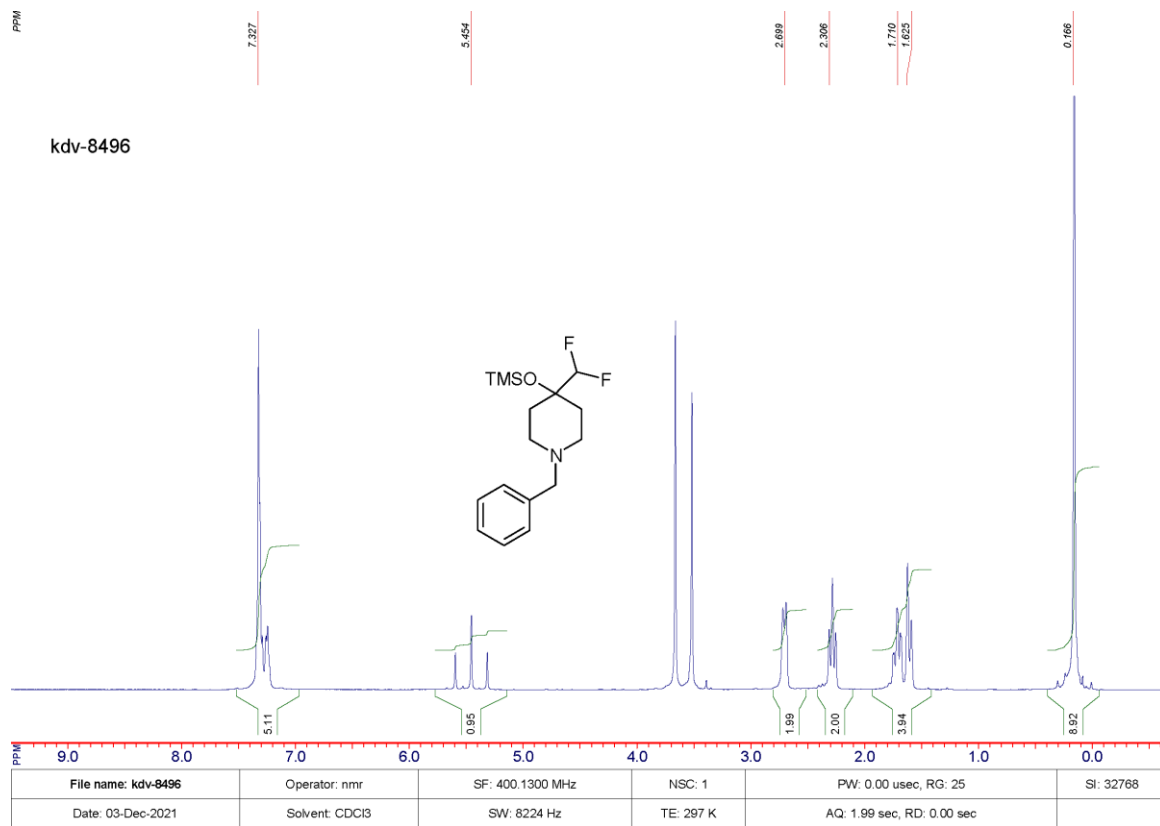


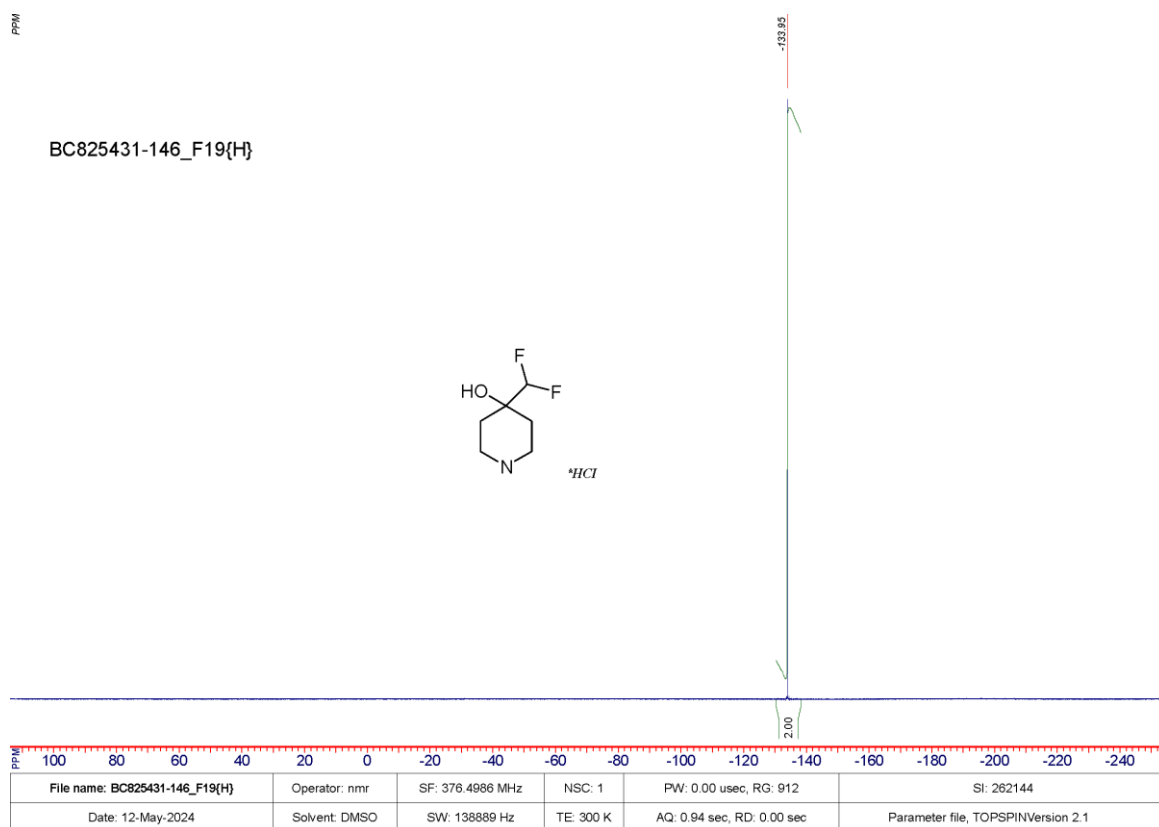
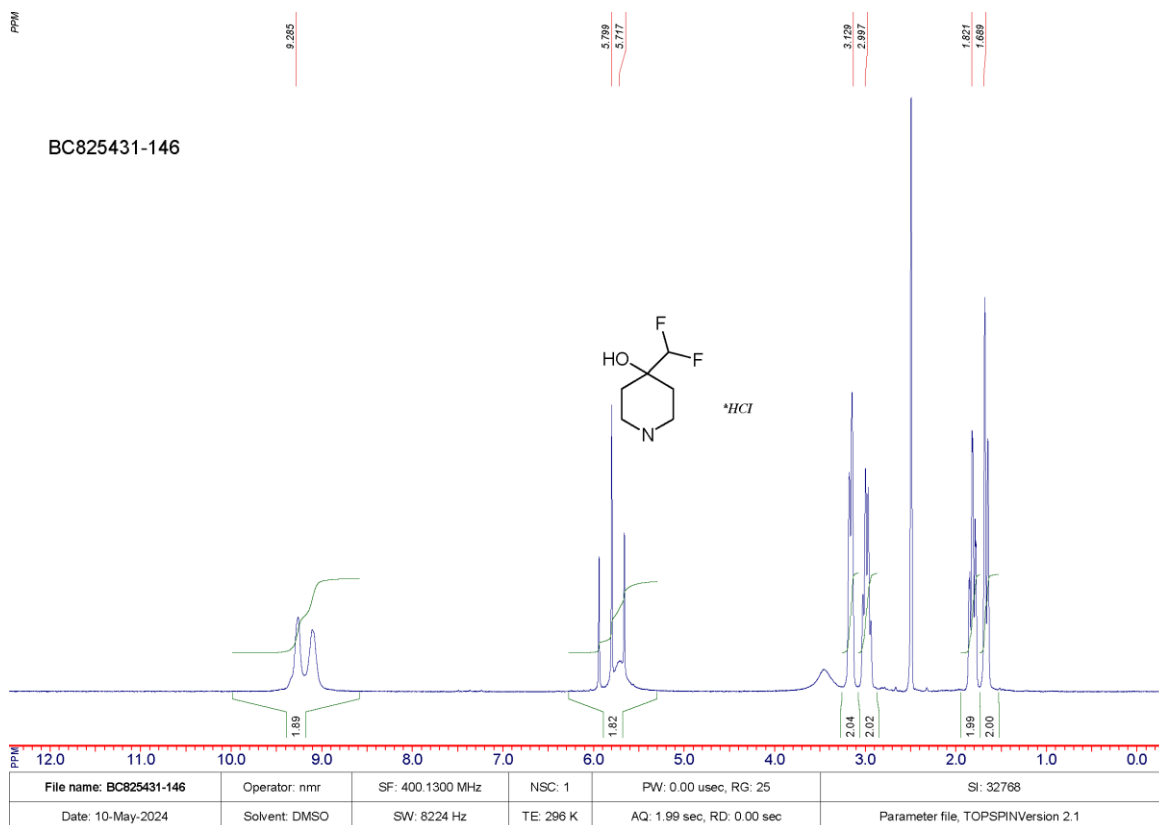
Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **7c**



Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **7d**

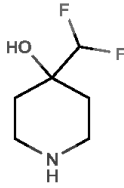
Спектр ¹⁹F ЯМР сполуки 7dСпектр ¹H ЯМР сполуки 9c

Спектр ^{19}F ЯМР сполуки **9c**Спектр ^1H ЯМР сполуки **10b**

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **11c**

Error: Peaks not found!

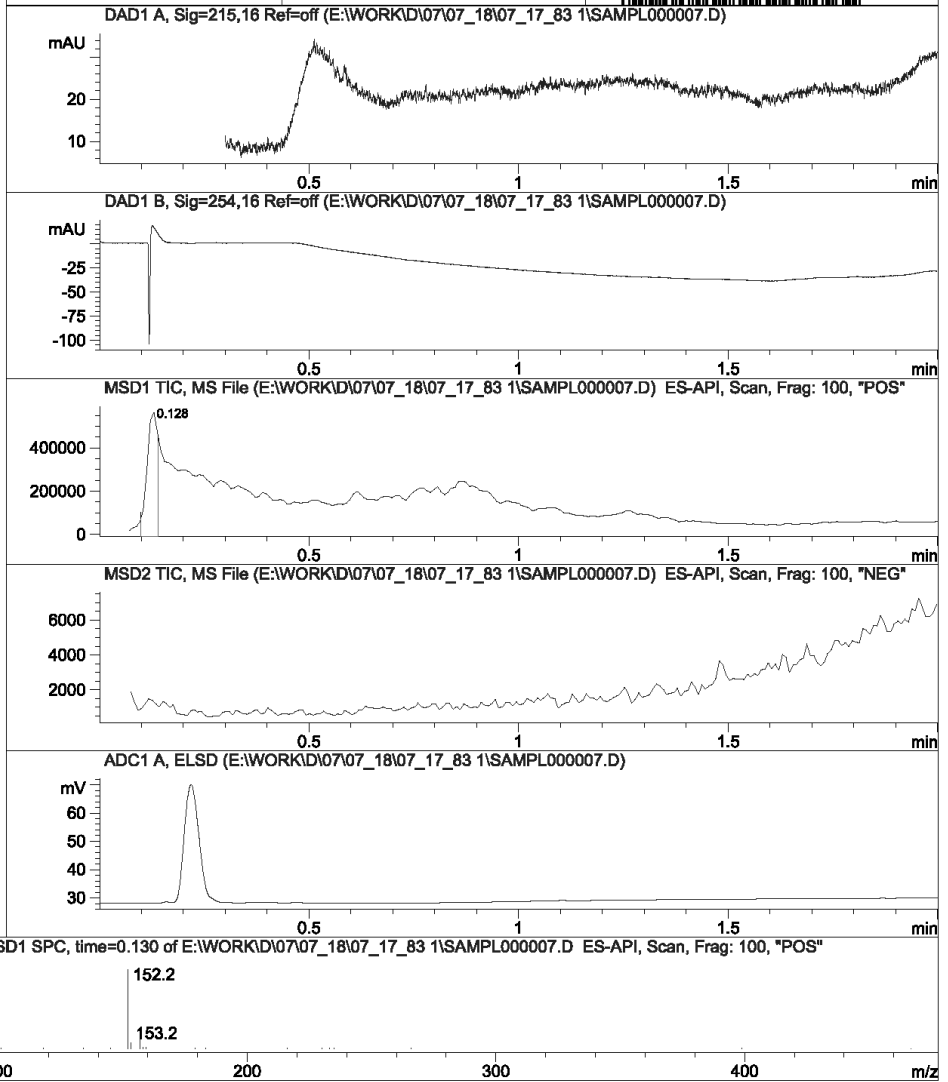
HCl



Mol Wt 187.62
Exact Mass 151.1

Error: Peaks not found!

R247059

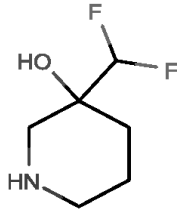


RT 0.128

LCMS сполуки 11c

Error: Peaks not found!

HCl



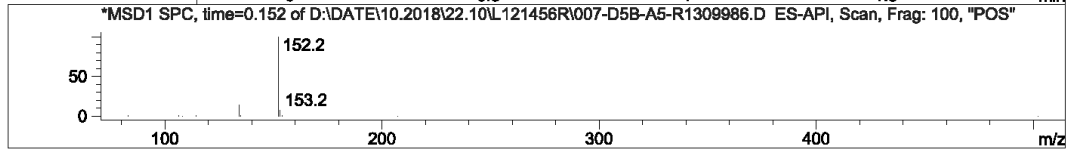
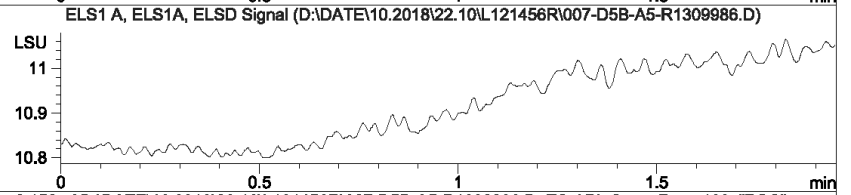
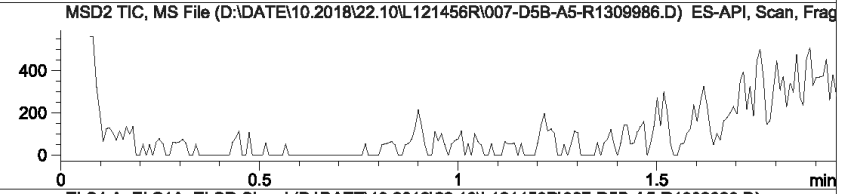
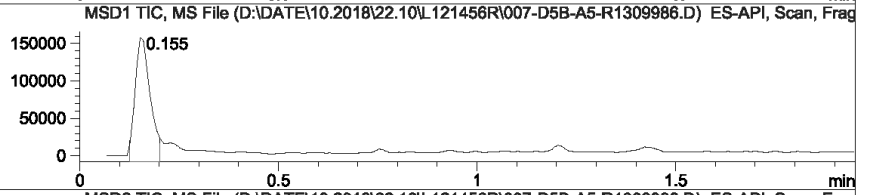
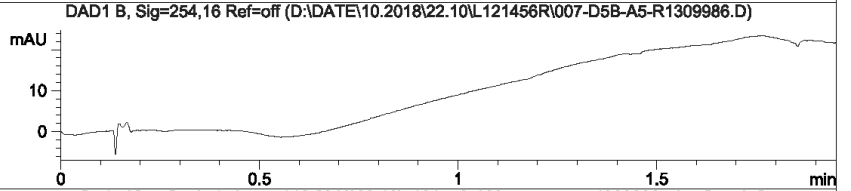
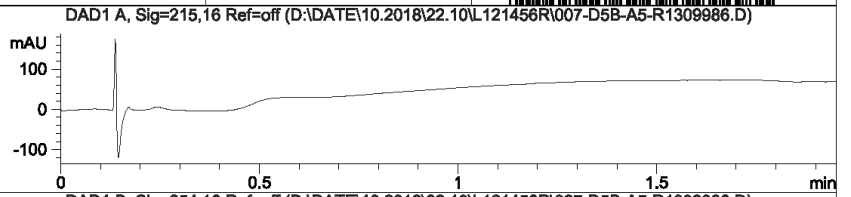
Mol Wt 187.62

Exact Mass 151.1

Error: Peaks not found!

RT 0.155

R1309986



LCMS сполуки 13c