

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН**

---

*на правах рукописи*



**Кособоков  
Михаил Дмитриевич**

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ  
(ДИФТОРМЕТИЛ)ТРИМЕТИЛСИЛИЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ**

02.00.03 - Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
**д.х.н. А. Д. Дильман**

**Москва 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ.

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
I. ВВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез и реакции $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов... 7	
II.1. Синтез $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.....	7
II.1.1. Дегидратация первичных амидов карбоновых кислот. ....	7
II.1.2 Электрофильное фторирование $\alpha$ -положения нитрилов.....	11
II.1.3 Другие методы синтеза $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.....	16
II.2 Свойства $\alpha,\alpha$ -дифторзамещенной цианогруппы.....	18
II.2.1 $\alpha,\alpha$ -Дифторзамещенные нитрилы как основания.....	18
II.2.2. Реакции нуклеофильного присоединения к $\alpha,\alpha$ - дифторнитрилам.....	20
II.2.2.1 Реакции с C-нуклеофилами.....	20
II.2.2.1.1 Реакции с реактивами Гриньяра.....	20
II.2.2.1.2 Реакции с илидами фосфора.....	22
II.2.2.1.3 Реакции со стабилизированными карбанионами. ....	25
II.2.2.2 Реакции с O-нуклеофилами.....	31
II.2.2.3 Реакции с N-нуклеофилами.....	34
II.2.2.4 Реакции с S- и P-нуклеофилами. ....	38
II.2.5 Электроциклические реакции с участием $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов. .....	43
II.2.5.1 Реакции [3+2] циклоприсоединения. ....	43
II.2.5.2 Реакции [4+2] циклоприсоединения. ....	47
II.2.5.3 Реакции [2+2+2] циклоприсоединения.....	49
II.2.6 Синтез s-Триазинов. ....	49
III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. ....	54

<b>III.1 Синтез нового фторкремниевого реагента –</b> <b>(триметилсилил)дифторацетонитрила. ....</b>	<b>54</b>
<b>III.2.1 Нуклеофильное фторалкилирование в основных условиях. ...</b>	<b>58</b>
<b>III.2.2 Нуклеофильное фторалкилирование в кислых условиях. ....</b>	<b>65</b>
<b>III.3 Синтез фторированных пиримидинонов на основе</b> <b>(триметилсилил)дифторацетонитрила. ....</b>	<b>73</b>
<b>III.4 Другие превращения продуктов реакции фторкремниевых</b> <b>реагентов с электрофилами. ....</b>	<b>81</b>
<b>V. ВЫВОДЫ. ....</b>	<b>126</b>
<b>VI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....</b>	<b>127</b>
<b>Список сокращений. ....</b>	<b>153</b>

## I. ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы. Важность фторорганических соединений в самых различных областях, таких как фармацевтическая промышленность, агрохимия и науки о материалах, вызывает повышенный интерес исследователей к развитию новых методов синтеза фторированных веществ [1, 2, 3]. Особенно важны соединения, содержащие частично фторированную группу или всего один атом фтора. Поэтому разработка новых реагентов и методов, позволяющих легко вводить дифторсодержащий фрагмент в органическую молекулу, является очень актуальной задачей.

В качестве таких реагентов наибольшее распространение получили кремниевые производные, которые выступают как синтетические эквиваленты соответствующих фторзамещенных карбанионов [4-11]. Действительно, силаны являются стабильными на воздухе соединениями, а их нуклеофильная реакционная способность проявляется только под действием активаторов – оснований Льюиса.

Наиболее изученным фторкремниевым реагентом является триметил(трифторметил)силан и его высшие аналоги ( $\text{Me}_3\text{SiR}_f$ ), которые используются для введения соответственно трифторметильной и других перфторалкильных групп [4-6]. Однако в последнее время интерес ученых, работающих в области фторированных нуклеофильных реагентов, начал смещаться в сторону силанов с общей формулой  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$ , содержащих функциональную группу. Так, были синтезированы несколько силанов с серо- и фосфорсодержащими заместителями ( $\text{X} = \text{SPh}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ), хотя число реакций с их участием достаточно ограничено [11-13].

Расширение круга таких функционально-замещенных дифторированных реагентов, а также их использование в реакциях с различными электрофилами позволит синтезировать серию новых соединений, которые трудно получить другими путями. Кроме того, наличие функциональной группы открывает возможности для последующих реакций с ее участием.

**Цель работы.** Целью настоящей диссертационной работы являлись синтез и изучение функционально замещенных фторкремниевых реагентов. Достижение поставленной цели включало решение следующих основных задач:

- а) Синтез нового реагента — (триметилсилил)дифторацетонитрила.
- б) Изучение реакций образования С-С связей с участием функционализированных фторкремниевых реагентов в кислых и основных условиях.
- в) Создание новых подходов к синтезу фторированных гетероциклических систем на основе продуктов реакций фторкремниевых реагентов с электрофилами.

**Научная новизна и практическая ценность.**

Впервые получен и охарактеризован (триметилсилил)дифторацетонитрил по реакции внедрения дифформетиленового звена в связь кремний-углерод.

Разработана серия новых методов образования С-С связи, которые включают реакцию (триметилсилил)дифторацетонитрила с альдегидами и *N*-тозилиминами. Впервые систематически исследована реакция различных функционализированных фторкремниевых реагентов с имидами, содержащими у атома азота алкильный или бензильный заместитель, а также с енаминами.

Предложен новый подход к получению дифторзамещенных шестичленных гетероциклических соединений, основанный на сочетании трех компонентов — дифторцианометильного карбаниона, иминов и соединений с электрофильной двойной связью. Используя изоцианаты в качестве электрофильной компоненты, была получена серия 5,5-дифторзамещенных 4-иминотетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов, показана возможность получения аналогов противоракового препарата 5-фторурацила. На основе *орто*-иодфенилизотиоцианата получены монофторзамещенные конденсированные гетероциклы пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онового ряда. Используя в качестве электрофильной компоненты

ацилирующего реагента на основе циануксусной кислоты предложен простой способ получения фторированных 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов.

**Публикации и апробация работы.**

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи (все статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК) и 4 тезиса докладов. Результаты работы были представлены на конференциях:

*3rd International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials, and agricultural sciences*, Valencia, Spain, 20-24 May, 2012.

*Modern trends in organometallic chemistry and catalysis*, Moscow, Russia, 3-7 June, 2013.

*Оргхим-2013*, Санкт-Петербург, Россия, 17-21 июня, 2013.

*Frontiers in Chemistry*, Yerevan, Armenia, 25-29 August, 2013.

**Структура и объём работы.**

Материал диссертации изложен на 152 страницах и включает 93 схемы, 8 таблиц и 5 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 230 наименований.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (гранты МД-1151.2011.3, МД-4750.2013.3) и Президиума Российской Академии наук (программа №8).

## II. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез и реакции $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

### II.1. Синтез $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

#### II.1.1. Дегидратация первичных амидов карбоновых кислот.

Стандартный метод синтеза нитрилов заключается в дегидратации соответствующих амидов карбоновых кислот (Схема II.1). Для осуществления этого превращения в настоящее время известно множество методов [16]. Однако, только некоторые из них были применены для получения фторированных нитрилов.

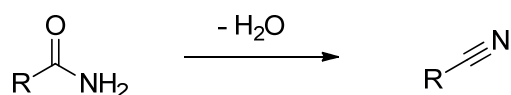
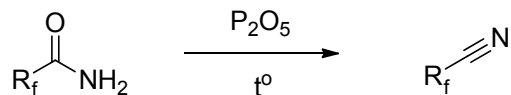
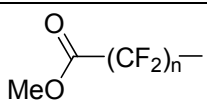
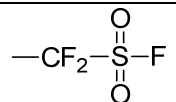
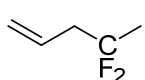


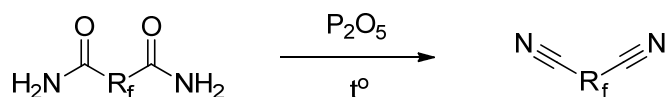
Схема II.1

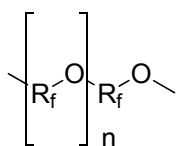
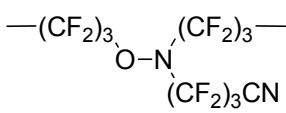
Использование оксида фосфора при повышенной температуре является самым первым [17] и распространенным способом дегидратации фторированных амидов. Субстрат смешивают с оксидом фосфора без растворителя и сильно нагревают. При этом продукт, как правило, отгоняется и собирается в охлаждаемую ловушку. Немногие функциональные группы способны выдержать столь жесткие условия, поэтому метод хорош только для синтеза легких пергаллоалкилнитрилов. Методика может применяться также для получения динитрилов. В числе заместителей, устойчивых к нагреванию с  $\text{P}_2\text{O}_5$  находятся, прежде всего, галогены, эфирная, нитрильная и фторсульфонильная группы. Иногда реакцию можно провести в присутствии карбоксильной и диазеновой групп, а также двойной связи. Продукты в этом случае получают с довольно низкими выходами. В таблице II.1 приведены данные по дегидратации амидов и диамидов описанным способом.

Таблица II.1 Дегидратация амидов.



№	R <sub>f</sub>	Температура, °C	Выход, %	Ссылка
1	HCF <sub>2</sub> — CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> —	150-250	65-84	[17], [18], [19]
2		230	33-64	[20]
3	Cl—(CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> —	125-130	75	[21]
4	Br—(CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> —	250	72-91	[22]
5	I—(CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> —	100-150	81-90	[23]
6		130	80	[24]
7		120	61	[25]



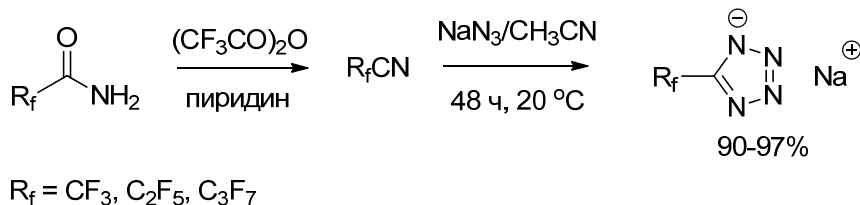
№	R <sub>f</sub>	Температура, °C	Выход, %	Ссылка
8	—(CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> —	250	61-64	[26]
9		210	71-91	[27], [28]
10		200	33	[29]



11	$-(CF_2)_4-N=N-(CF_2)_4-$	160	65	[30]
12	$-\overset{F_2}{\underset{ }{C}}-\overset{F_2}{\underset{ }{C}}-$	200	49	[31]
13	$-(CF_2)_3CCI=CCIN(CF_2)_3-$	250-270	65	[32]

В 2004 году Паркер и сотрудники предложили мягкие условия для получения трифторацетонитрила путем дегидратации трифторацетамида [33]. Метод состоит в обработке раствора трифторацетамида в пиридине трифторуксусным ангидридом при комнатной температуре. Газообразный трифторацетонитрил, образующийся в реакции, конденсировали и использовали в дальнейших превращениях.

Дегидратация нефторированных амидов этим способом уже была описана в литературе [34]. В 2008 году данный метод синтеза был распространен на другие перфторированные субстраты [35]. Выход нитрилов авторами не определялся, вместо этого они сразу же вводились в реакцию с азидом натрия (Схема II.2). Выход соответствующих тетразолатов натрия составлял 90-97%.



**Схема II.2**

Очень интересным является метод дегидратации амидов в условиях окисления по Сверну [16]. Согласно описанной методике, амиды вводились в реакцию с оксалилхлоридом и ДМСО в присутствии триэтиламина. Процесс

протекал в очень мягких условиях при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в хлористом метиле (Схема II.3).

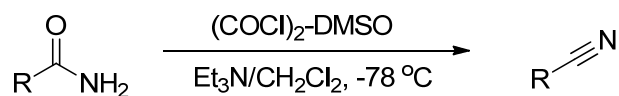


Схема II.3

В предложенном авторами механизме, изначально, как и в реакции окисления по Сверну, из диметилсульфоксида и оксалилхлорида образуется диметилхлорсульфониевая частица **a** (уравнение 1 на схеме II.4). Эта частица реагирует с имидной формой первичного амида **b**, давая сульфониевую соль **c**. Далее, под действием триэтиламина получается илид **d**, распадающийся на нитрил и диметилсульфоксид (уравнение 2, Схема II.4).

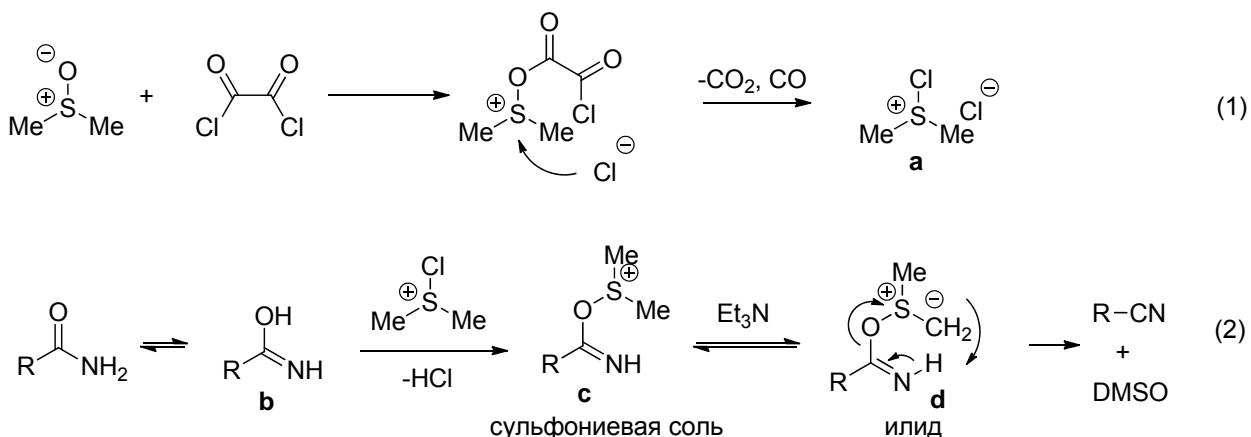


Схема II.4

Авторы исследовали эту реакцию на многих субстратах, но, к сожалению, фторированные нитрилы не выделялись в индивидуальном виде из-за их низкой температуры кипения. Они вводились в реакции со спиртами с образованием перфторацелимидатов (Схема II.5). Предложенный метод [16], по-видимому, является наиболее мягким способом отщепить воду из амидов.

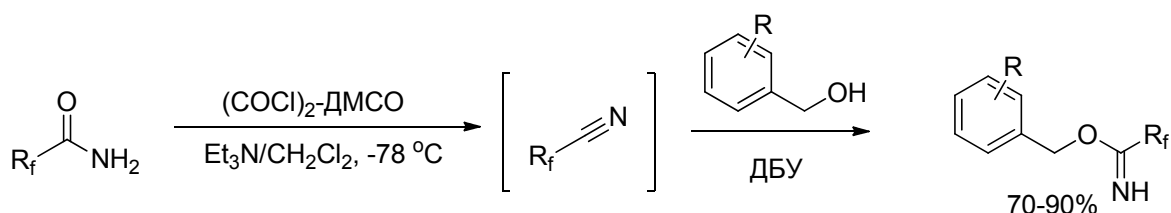


Схема II.5

### II.1.2 Электрофильное фторирование $\alpha$ -положения нитрилов.

Идея данного подхода заключается в замещении атомов водорода в исходном нитриле **1** на атомы фтора с помощью различных электрофильных фторирующих реагентов (схема II.6).

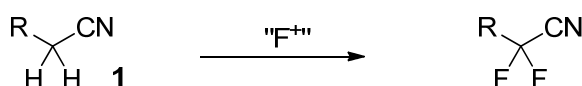


Схема II.6

Самый очевидный способ осуществления этой реакции – воздействие молекулярным фтором – оказался очень неэффективен из-за многочисленных побочных процессов и разрушения субстрата. Тем не менее, такой процесс был описан в литературе для  $\beta$ -кетонитрилов [36]. Авторы использовали фтор, многократно разбавленный азотом. В качестве катализатора использовался водный нитрат меди или фторид калия в ацетонитриле (Схема II.7).

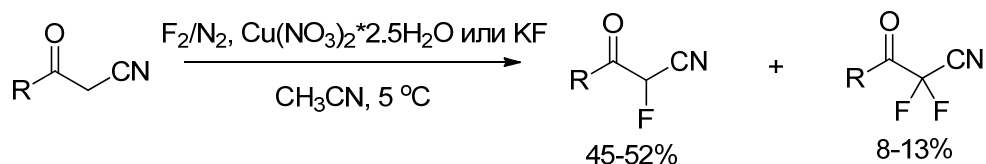
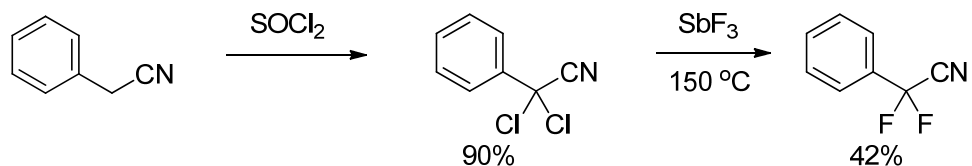


Схема II.7

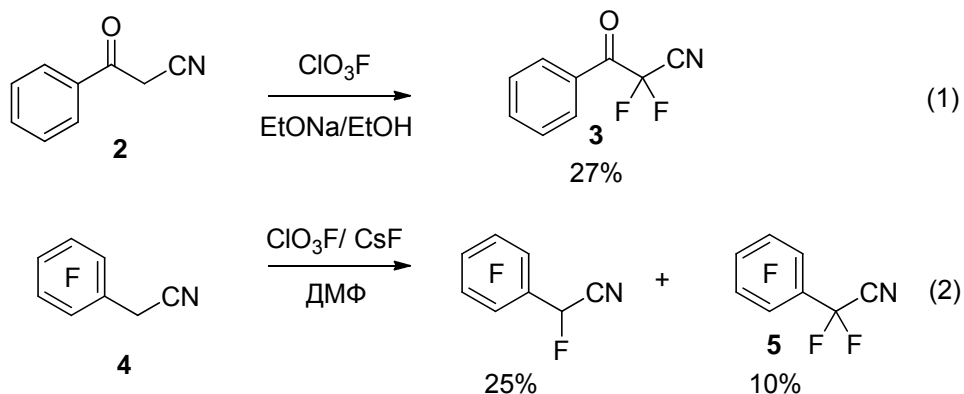
Ягупольский и Белинская впервые синтезировали нитрил дифторфенилуксусной кислоты [37]. В качестве исходного вещества был взят бензилцианид, который был обработан тионилхлоридом с образованием

$\alpha,\alpha$ -дихлорнитрила. Далее атомы хлора замещались на фтор действием трифторида сурьмы при нагревании. Эффективность фторирования была невысока и продукт был выделен с выходом всего 42% (Схема II.8).



**Схема II.8**

Д. Риджу и сотрудникам удалось синтезировать  $\alpha,\alpha$ -дифторбензоил-ацетонитрил в одну стадию из бензоилацетонитрила [38]. Продукт **3** получали действием  $\text{ClO}_3\text{F}$  на раствор бензоилацетонитрила в этаноле в присутствии двух эквивалентов этилата натрия (уравнение 1, Схема II.9). По-видимому, исходное соединение **2** в процессе реакции депротонируется основанием, а затем получившийся анион реагирует с электрофильным атомом фтора. В отсутствии основания реакция не идет.

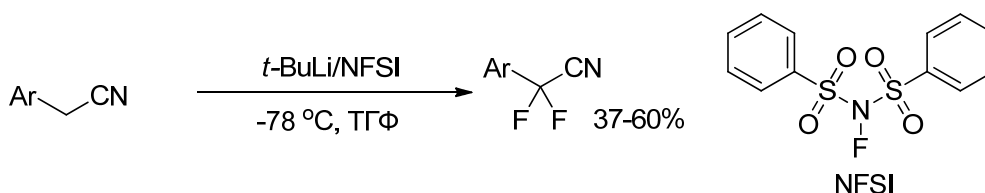


**Схема II.9**

Пентафторфенилацетонитрил в сходных условиях дает в основном продукт монофторирования и небольшое количество дифторида (уравнение 2, Схема II.9) [39]. Альтернативный метод синтеза вещества **5** через замещение хлора, не получился из-за того, что реакция хлорирования **4**

давала сложную смесь продуктов. Этот результат может объясняться меньшей кислотностью  $\alpha$ -протонов в пентафторфенилацетонитриле по сравнению с бензоилацетонитрилом.

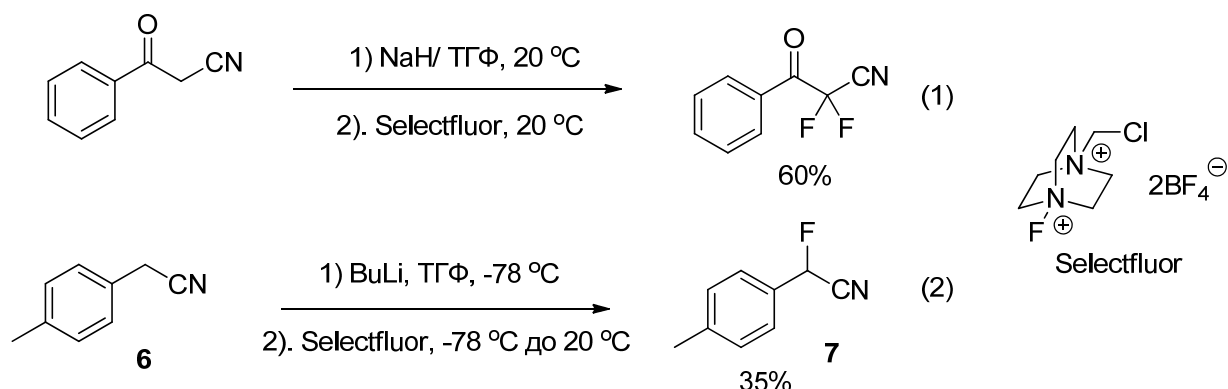
В 1998 году был описан метод получения бензильных  $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов, состоящий в электрофильном фторировании бензильных карбанионов с использованием *N*-фторбензолсульфонимида (NFSI) [40], который является доступным коммерческим реагентом. Ключевое влияние на реакцию оказывает выбранное основание. С большинством оснований (LDA, KDA, NaHMDS, KHMDS, LiHMDS и *n*-BuLi) выходы были на уровне 10% и только *tert*-бутиллитий давал порядка 50% ожидаемого продукта (Схема II.10). Методика также позволяет получать монофторнитрилы, при использовании 1.1 эквивалента *tert*-бутиллития и 1.3 эквивалента NFSI.



**Схема II.10**

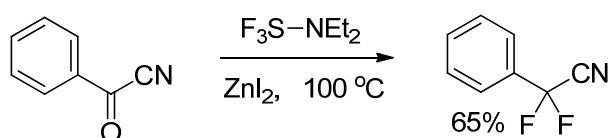
В 2005 году был предложен удобный способ фторирования нитрилов реагентом SelectFluor [41]. Реакция нитрилов с SelectFluor также не происходит в нейтральных условиях и требует первичного получения аниона. Поскольку кислотность  $\alpha$ -протонов в нитрилах невысока, основности гидроксида калия или аммония недостаточно для образования аниона. Авторы использовали избыток гидрида натрия и фторирующего реагента чтобы получить дифторированный продукт с выходом 60% (уравнение 1, Схема II.11). Для проведения реакции с менее активным субстратом **6** использовалось еще более сильное основание - *n*-бутиллитий. Однако, получить продукт дифторирования не удалось. Монофторацетонитрил **7** был выделен из реакционной смеси с выходом 35% (уравнение 2, Схема II.11). Стоит отметить, что чем лучше стабилизирован карбанионный центр в

субстрате, тем выше эффективность всего процесса электрофильного фторирования.



**Схема II.11**

Кетогруппа в бензоилцианиде может быть заменена на два атома фтора [42]. Этот процесс происходит при действии трифторида диэтиламиносеры на бензоилцианид при нагревании. Было замечено, что без каталитических количеств иодида цинка реакция практически не происходит, в то время как с этим катализатором был получен выход 65% (Схема II.12).



**Схема II.12**

В 2009 году был найден еще один интересный подход к получению таких нитрилов [43]. Было замечено, что бензилсульфиды способны взаимодействовать с пентафторидом иода, при этом атом водорода и алкилсульфидный остаток замещаются на два атома фтора. В данных условиях получается только дифторированный продукт с хорошим выходом и без примеси монофторированного нитрила (Схема II.13).

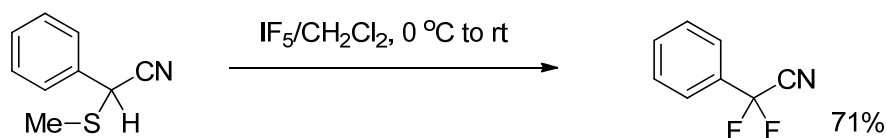


Схема II.13

Наряду с чисто химическими методами фторирования развивались и электрохимические, которые, впрочем, не отличались особой селективностью и хорошими выходами. Например, сообщалось об электрохимическом фторировании фенилтиоацетонитрила **8** в присутствии тетраэтиламмонийфторида в ацетонитриле [44]. На выходе была получена смесь моно- и дифторированного продуктов в соотношении 1:1 (уравнение 1, схема II.14). *n*-Метоксифенилацетонитрил в сходных условиях давал продукт **9** с выходом 50% [45] (уравнение 2, Схема II.14).

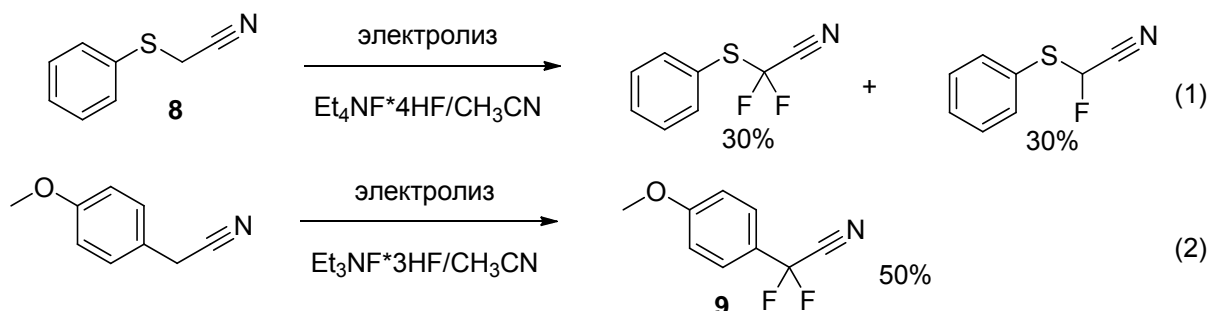


Схема II.14

В целом, электрофильное фторирование является приемлемым подходом к синтезу  $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов. В настоящее время методы, описанные выше, имеют ряд существенных недостатков. К самым серьезным из них можно отнести чрезвычайно ограниченный круг субстратов (наличие арильного или бензоильного заместителя в  $\alpha$ -положении нитрила во многих случаях обязательно), достаточно жесткие условия реакции, низкую селективность и невысокие выходы целевых продуктов.

### II.1.3 Другие методы синтеза $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

В разделе рассмотрены редко используемые методы синтеза  $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов. В 1964 году было показано, что перфтор-1-аминобутан восстанавливается при действии дикумолхрома, давая перфторбутиронитрил с количественным выходом [46]. Для достижения полной конверсии авторы брали 4.5 эквивалента комплекса хрома, что снижает практическую значимость данной реакции (уравнение 1, Схема II.15).

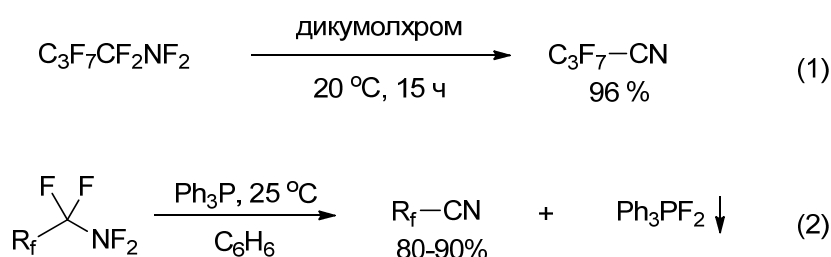


Схема II.15

Позже для восстановления перфторалкилдифтораминов был использован трифенилфосфин [47]. Реакция проходила при комнатной температуре в бензоле с использованием двух эквивалентов трифенилфосфина и давала нитрил с выходами 80-90%. В качестве единственного побочного продукта получался дифтортрифенилфосфоран, который выпадал в осадок и отделялся фильтрованием (уравнение 2, Схема II.15).

Было показано, что аддукты тетрафторгидразина с алкенами отщепляют HF под действием фторида натрия [48]. Если возможно элиминирование двух молекул HF, то образуется нитрильная группа. Так, в результате реакции тетрафторгидразина с 1,1-дифторэтиленом в присутствии фторида калия был получен перфтораминаоцетонитрил (Схема II.16).



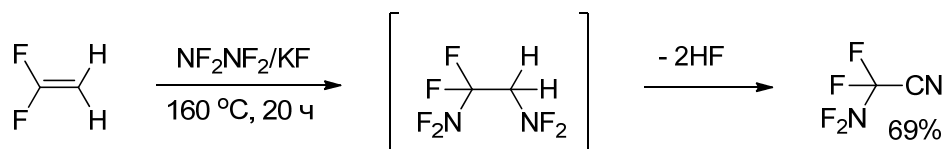


Схема II.16

Присоединение цианид аниона к тетрафторэтилену обычно приводит к анионной полимеризации последнего. Однако, в присутствии углекислого газа первоначальный фторированный карбанион **10** взаимодействует с ним, давая стабильный карбоксилат-анион [49]. Реакцию тетрафторэтилена с цианидом натрия и углекислым газом проводили в диметилсульфоксиде при 50 °С и умеренном давлении примерно 70 атмосфер (Схема II.17). Образующуюся натриевую соль **11** обрабатывали диметилсульфатом и продукт выделяли в форме метилового эфира.

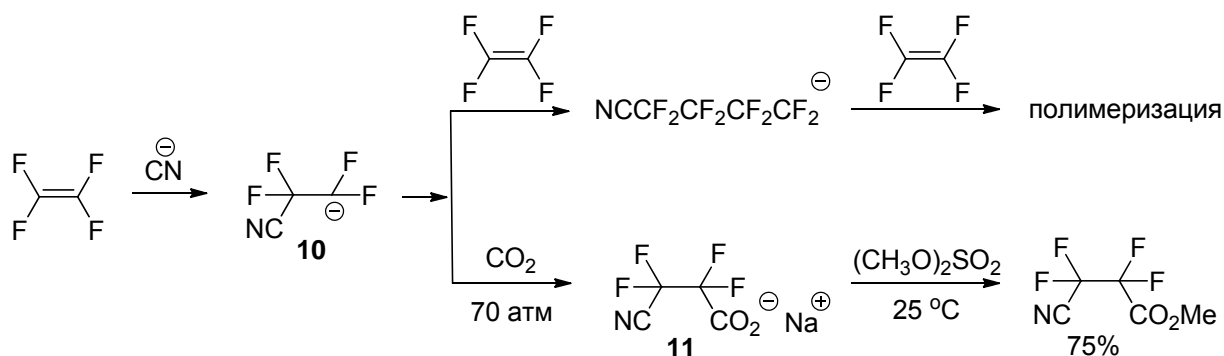
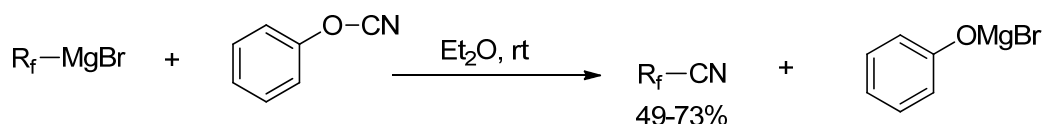


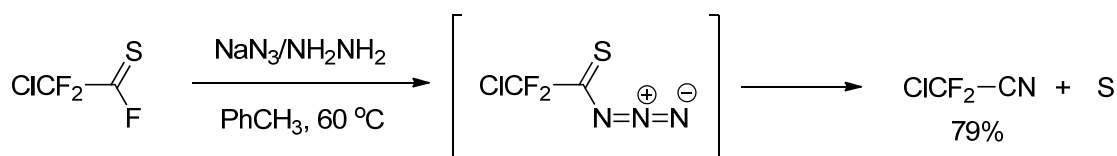
Схема II.17

Конденсация фторированных реактивов Гриньяра с феноксицианидами дает перфторированные нитрилы [50] (Схема II.18). Побочными продуктами этой реакции являются имидаты, которые возникают в основной среде из-за присоединения фенолят аниона к нитрильной группе (См. также раздел II.2.2.1.1).



## Схема II.18

Галогенангидриды фторированных тиокарбоновых кислот реагируют с азидом натрия с образованием нитрилов [51]. На примере взаимодействия фторангидрида дифторхлортиоуксусной кислоты с азидом натрия установлено, что азиды тиокарбоновых кислот превращаются в нитрилы этих кислот и выделяют свободную серу (схема II.19).



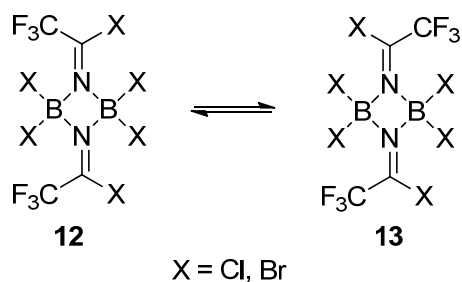
## Схема II.19

### II.2 Свойства $\alpha,\alpha$ -дифторзамещенной цианогруппы.

#### II.2.1 $\alpha,\alpha$ -Дифторзамещенные нитрилы как основания.

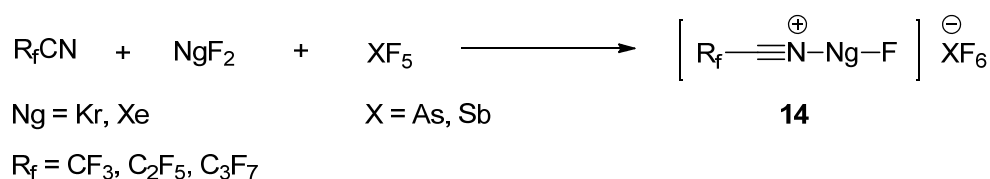
Из-за сильного электроноакцепторного влияния двух атомов фтора, атом азота в  $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилах является очень слабым донором электронной пары, а следовательно обладает чрезвычайно слабой Льюисовской и Бренстедовской основностью.

Трифторацетонитрил не образует устойчивых координационных соединений с тетрахлоридами титана и олова, а также с эфиром трифтористого бора и дибораном [52]. При обработке трифторацетонитрила бромидом или хлоридом бора происходит присоединение связи В-Х по нитрильной группе с образованием стабильных димерных комплексов, которые существуют в виде равновесной смеси двух изомеров **12** и **13** (Схема II.20). Эти соединения термически стабильны и перегоняются без изменения состава. В воде комплексы гидролизуются до борной кислоты с регенерацией исходного нитрила.



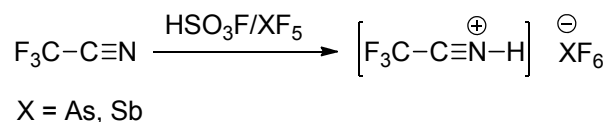
**Схема II.20**

Перфторированные нитрилы также способны образовывать ионные комплексы с дифторидами криптона и ксенона [53] (Схема II.21). Полученные комплексы **14** оказались устойчивы только при низких температурах. Они были охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии.



**Схема II.21**

Несмотря на малую основность, трифторацетонитрил всё таки протонируется в суперкислых средах (Схема II.22). Например, получены соли трифторацетонитрилия, которые были охарактеризованы методами ИК и ЯМР спектроскопии [54].



**Схема II.22**

Фторированные нитрилы интересны как лиганды в металлокомплексном катализе, так как они обладают сильно акцепторной π-системой. Иногда введение акцепторных лигандов в комплекс необходимо

для тонкой настройки свойств катализатора. По этой причине реакциям фторированных нитрилов с комплексами переходных металлов посвящено большое количество работ. В литературе описаны комплексы трифторацетонитрила с платиной [55, 56], железом [57, 58], иридием [58], рутением [59, 60], рением [61], молибденом [62], титаном [63] и осмием [64].

## II.2.2. Реакции нуклеофильного присоединения к $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилам.

### II.2.2.1 Реакции с C-нуклеофилами.

#### II.2.2.1.1 Реакции с реактивами Гриньяра.

Основные отличия фторзамещенных нитрилов от алифатических аналогов появляются благодаря сильному индуктивному эффекту акцепторных атомов фтора. Вследствие этого эффекта нитрильный атом углерода теряет часть своей электронной плотности и становится более электрофильным и подверженным атаке нуклеофилов.

В то время как взаимодействие реактивов Гриньяра с нефторированными нитрилами протекает гладко и с хорошими выходами, аналогичная реакция  $\alpha$ -фторнитрилов имеет ряд дополнительных трудностей. Так, было обнаружено, что выходы соответствующих фторзамещенных кетонов были часто ниже 50% [65].

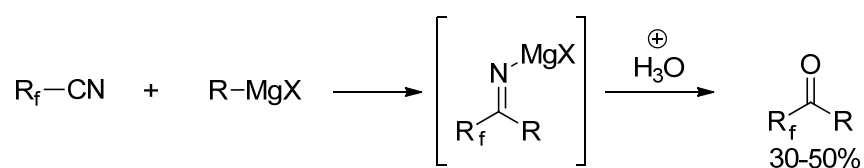


Схема II.23

При этом после кислотной обработки кроме ожидаемого продукта получались какие-то густые, высококипящие масла. При детальном изучении этих побочных продуктов [66] было установлено, что взаимодействие фторнитрилов с реактивами Гриньяра может протекать весьма сложно и

неоднозначно. Дело в том, что чрезвычайно активный перфторалкилнитрил может последовательно присоединяться к первично образующейся магниевой соли **15**. Образовавшийся таким образом аддукт **16** присоединяет ещё одну молекулу нитрила и затем циклизуется, давая после кислотной обработки 1,2-дигидротриазин **19**, который и является главным побочным продуктом (Схема II.24).

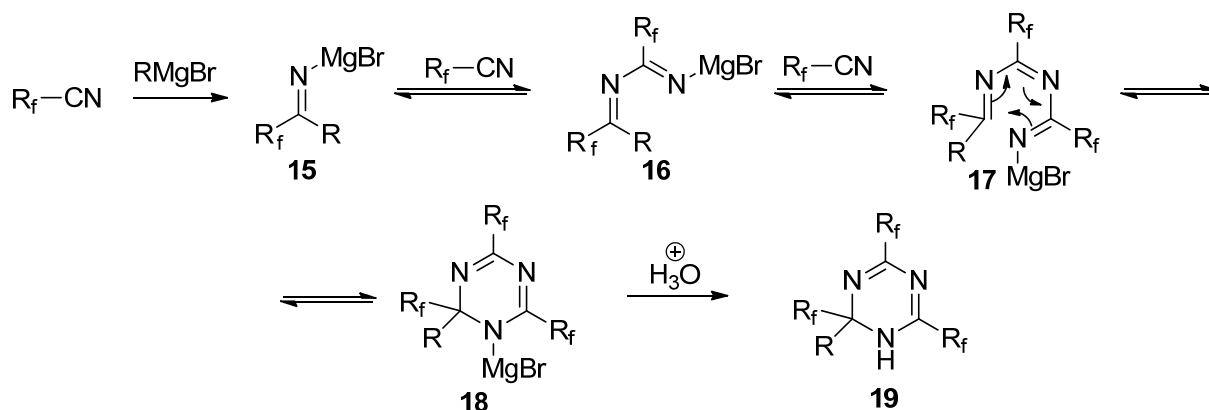


Схема II.24

Кроме того, процессы, отраженные на схеме II.24, обратимы, а промежуточные продукты **15-18** могут сами присоединять ещё одну молекулу реактива Гриньяра и участвовать в дальнейших процессах конденсации с образованием изомерных 1,2-дигидро-*симм*-триазинов, *симм*-триазинов и других продуктов. 1,2-Дигидро-*s*-триазины **19** были позднее выделены в индивидуальном виде из аналогичной реакции с выходом 18-26% [67].

Кроме тримеризации существует ещё несколько проблем в этом процессе [68]. К примеру, реакция вторичных реактивов Гриньяра, содержащих  $\beta$ -атом водорода, с фторированными нитрилами давала, как правило, значительные количества продуктов восстановления (уравнение 1, Схема II.25). Если же на перфторбутиронитрил подействовать изопропилмагнийбромидом, то присоединения не происходит вообще. Вместо этого образуется продукт восстановления - перфторбутиральдегид

(уравнение 2, Схема II.25). Однако, изменяя порядок смешения реагентов, можно получить продукт нормального присоединения – перфторпропилизопропилкетон. Присоединение *tert*-бутилмагнийхлорида вообще не происходит. Основной становится обменная реакция, которая приводит к фторалкилмагнийгалогениду и *tert*-бутилнитрилу. После водной обработки был выделен гептафторпропан и *tert*-бутилнитрил наряду со следовыми количествами кетона **20** (уравнение 3, Схема II.25).

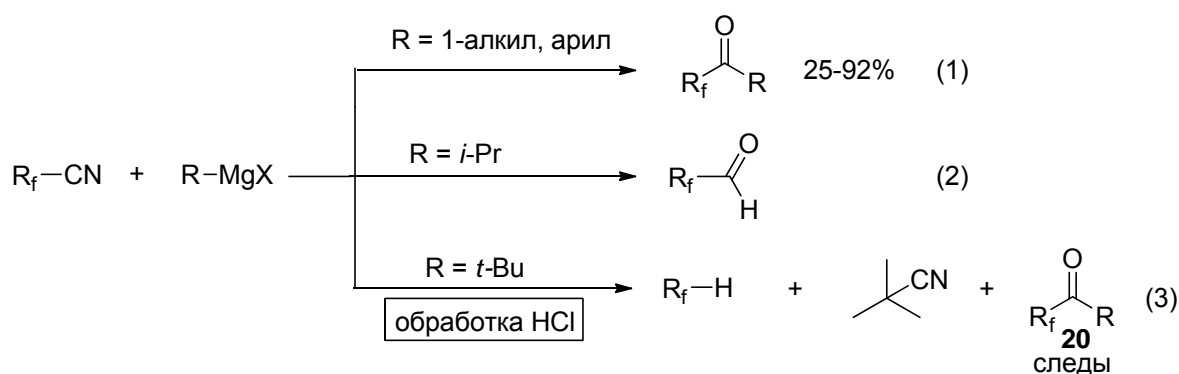


Схема II.25

### II.2.2.1.2 Реакции с илидами фосфора.

МакЭвен и сотрудники впервые провели присоединение илидов фосфора к ароматическим и алифатическим нитрилам [69], и сообщили, что при этом получается неизвестный интермедиат X (Схема II.26), после гидролиза которого образовывались соответствующие кетоны.

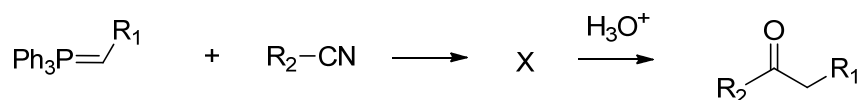


Схема II.26

В дальнейшем структура этого интермедиата была установлена Э. Сиганеком в 1970 году [70]. Оказалось, этот интермедиат представлял из

себя соединение **21**, которое было сложно однозначно идентифицировать, так как оно образовывалось в виде смеси изомеров по двойным связям.

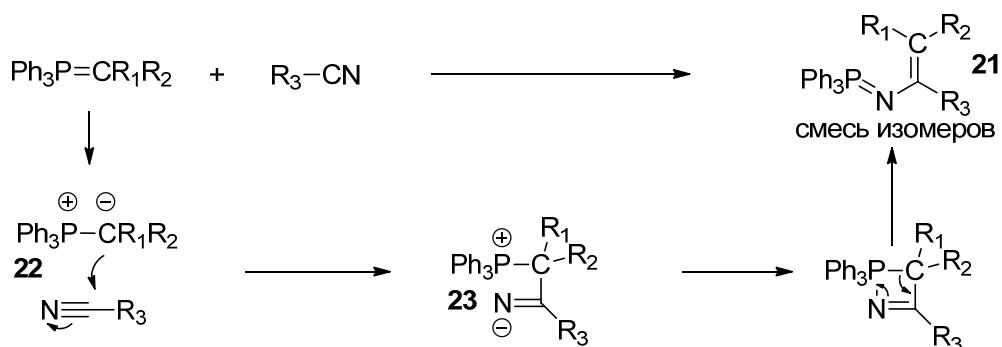


Схема II.27

Также был предложен механизм образования интермедиата **21** (Схема II.27). Ирид **22** атакует по нитрильной группе, при этом получается частица **23**, которая затем перегруппировывается через четырехчленное переходное состояние в продукт **21**. Механизм реакции фторированных нитрилов, вероятно, не сильно отличается от приведенного.

Илиды фосфора можно условно разделить на две группы. Это стабилизированные илиды **24**, в которых отрицательный заряд стабилизирован соседней акцепторной группой, и реакционноспособные илиды **25**, в которых такая стабилизация отсутствует (Схема II.28).

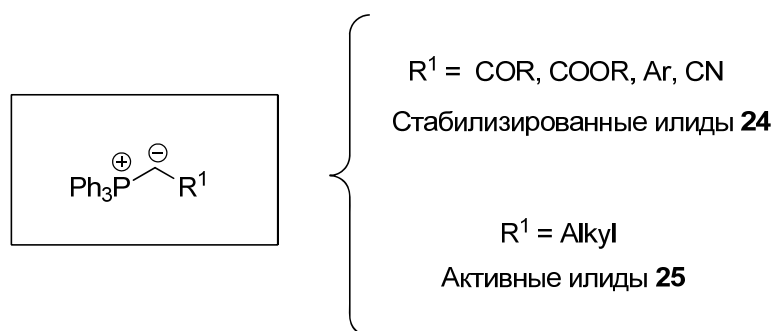


Схема II.28

Алифатические и ароматические нитрилы вступают в реакцию только с активными илидами **25**. Со стабилизированными илидами реакция не идет. Фторированные нитрилы ведут себя по-другому. Они сами по себе настолько

активны, что их реакция с илидами **25** приводит к полимерным продуктам и выделить продукты типа **21** или кетоны не удастся. В случае менее реакционноспособных стабилизированных илидов **24** реакция идет гладко и приводит к иминофосфоранам.

Взаимодействие фторированных нитрилов со стабилизированными илидами фосфора применялось для синтеза иминофосфоранов и 1,3-дикарбонильных соединений.

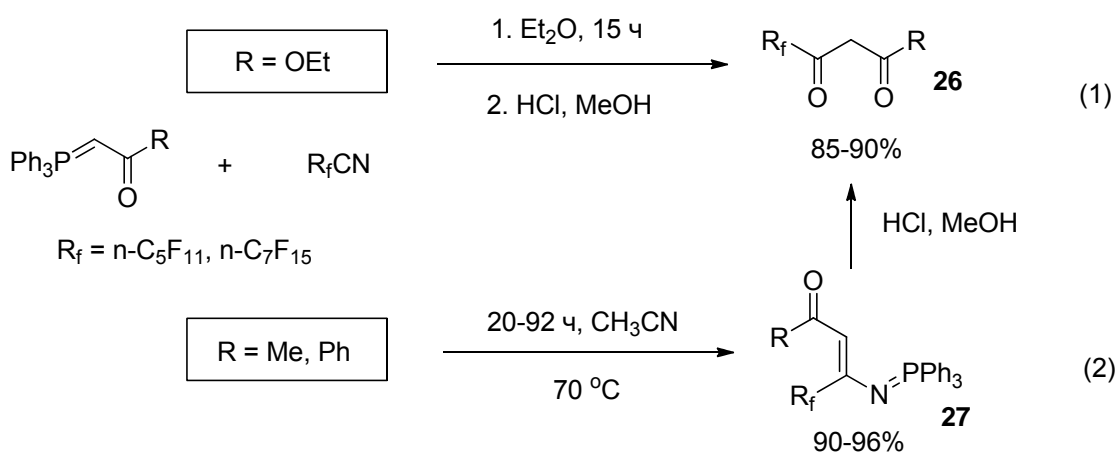


Схема II.29

Например, фосфорные илиды **25** вводили в реакцию с перфторалкилнитрилами. Реакция проходила при  $30^\circ\text{C}$  за 15 часов. Без выделения промежуточного иминофосфорана реакционную смесь обрабатывали соляной кислотой и выделяли уже продукт гидролиза дикетон **26** [71] (уравнение 1, Схема II.29). В следующей работе авторы расширили круг субстратов для этой реакции и выделили промежуточно образующийся иминофосфоран **27** [72] (уравнение 2, Схема II.29). Следует отметить, что если  $\text{R} = \text{Me, Ph}$  реакция идет значительно хуже и требует продолжительного нагревания в ацетонитриле.

Иминофосфораны интересны для синтеза фторированных азотсодержащих гетероциклических систем [73, 74]. Они вступают в реакцию аза-Виттига с альдегидами (уравнение 1, Схема II.30). Продукты



этого взаимодействия - азилены **28** могут быть введены в реакцию Дильса-Альдера с енамиинами.

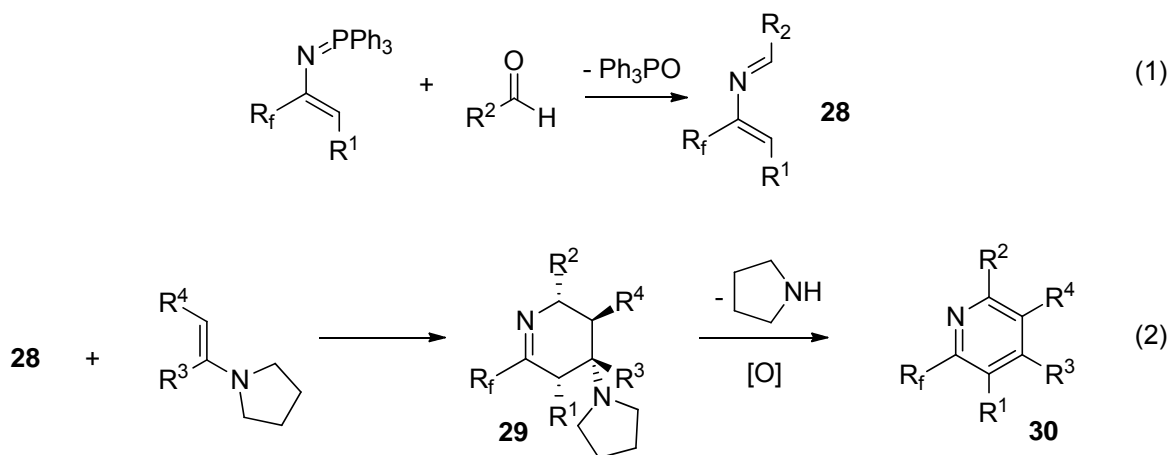
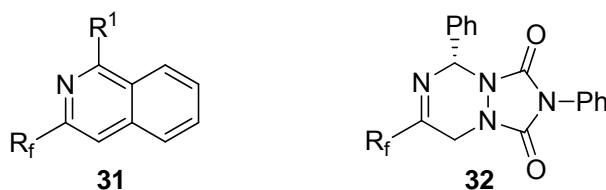


Схема II.30

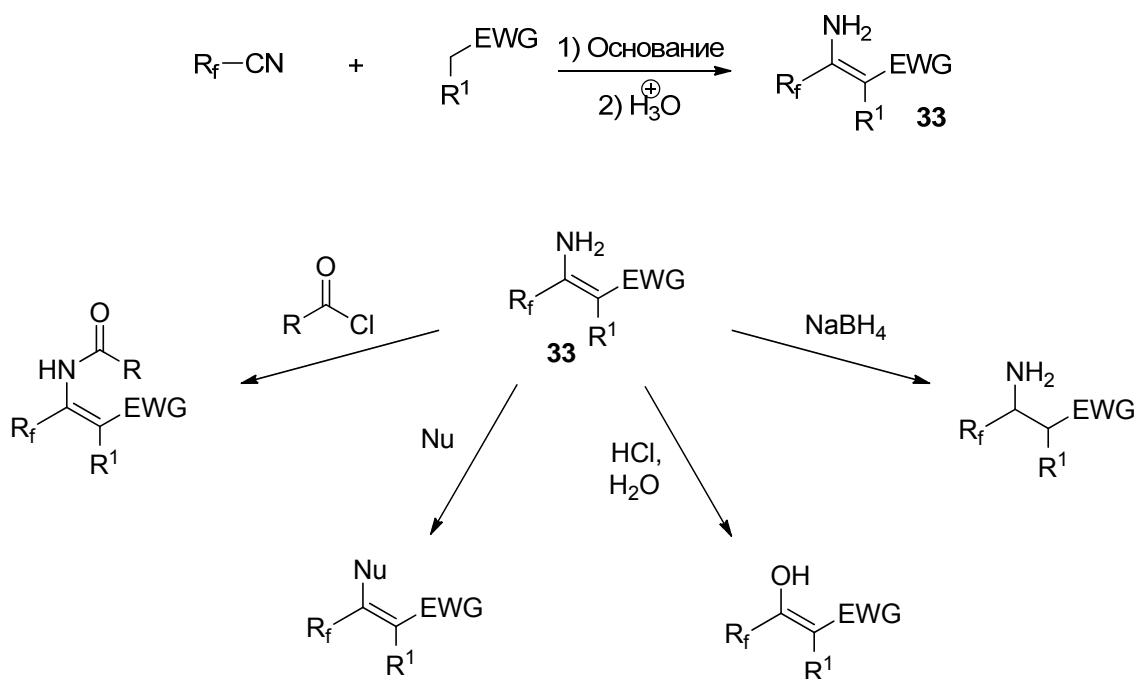
Образующиеся продукты **29** не очень стабильны и элиминируют пирролидин. При действии окислителя, например, *n*-бензохинона на **29** получают замещенные пиридыны **30**, содержащие фторированный заместитель во втором положении. Также фторалкилзамещенные азилены вводились в реакцию с различными диенофилами, что приводило к гетероциклам типа **31** и **32** [75].



### II.2.2.1.3 Реакции со стабилизированными карбанионами.

Присоединение стабилизированных карбанионов к цианогруппе фторалкилнитрилов приводит к важному классу активных соединений – 1-амино-1-фторалкилэтиленам **33**. Эти соединения сами по себе проявляют

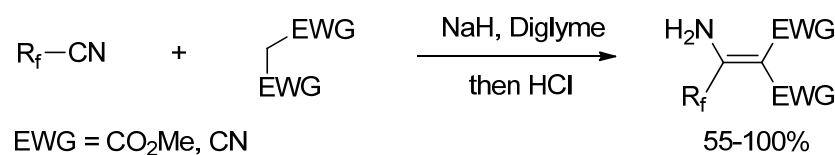
биологическую активность [76], однако, в основном они используются как полупродукты для дальнейшего синтеза (Схема II.31).



**Схема II.31**

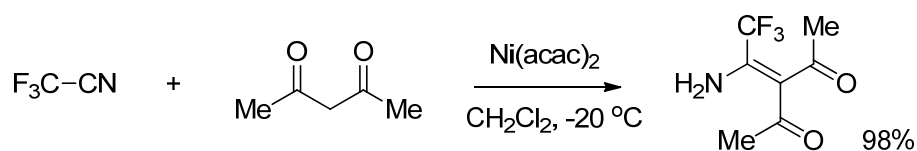
Были изучены некоторые реакции этих стабилизированных енаминов включая ацилирование аминогруппы и её замещение на другие нуклеофилы [77]. Была показана возможность восстановления продуктов **33** боргидридом натрия [78]. Гидролиз соединений **33** происходит при действии соляной кислоты.

Впервые реакция стабилизированных карбанионов с фторнитрилами была осуществлена в 1964 году, когда было найдено, что присоединение малоннитрила, цианоуксусного и малонового эфиров к цианогруппе фторалкилцианидов при действии гидрида натрия дает стабильные кристаллические продукты с выходом 55-100% [78] (схема II.32). В этих продуктах енаминовый фрагмент стабилизирован сопряжением с двумя электроноакцепторными группами [79].



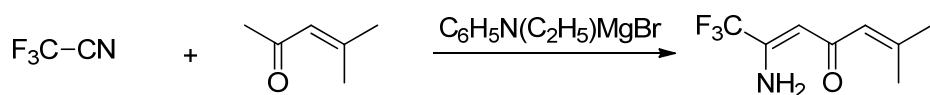
### Схема II.32

По мере развития интереса к сопряженным енаминам в данную реакцию вовлекались различные карбанионы. Для их генерации подбирались, как правило, ненуклеофильные основания. В некоторых случаях процесс протекал и в нейтральных условиях при катализе ацетилацетонатом никеля [80] (Схема II.33).



### Схема II.33

Конденсация фторированных нитрилов с метилкетонами проводилась в присутствии *N*-этиланилиномагнийбромида и позволяла получать β-(аминовинил)кетоны, применяемые в синтезе различных гетероциклических систем. Причем эти метилкетоны могут содержать некоторые дополнительные функциональные группы. Так, наличие в молекуле метилкетона сопряженной двойной связи или гидроксильной группы не препятствует реакции с нитрилами [81].



### Схема II.34

Кетоны, содержащие амидную группу, также использовались в реакциях с фторнитрилами, давая продукты **34** с невысоким выходом [82] (Схема II.35).

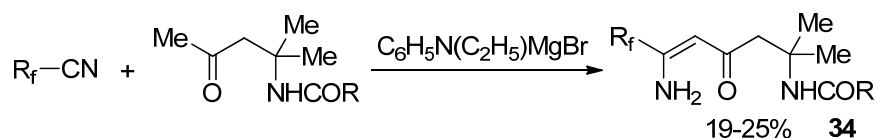


Схема II.35

Также допускается присутствие свободной гидроксигруппы в субстратах [83, 84], хотя при действии основания она может реагировать с нитрилом с образованием имидата. На самом деле, магниевый енолят является более сильным нуклеофилом по сравнению с алкоголятом, и поэтому удается провести реакцию по обычному пути (Схема II.36). Аминовинилкетоны, содержащие в своем составе дополнительную функциональную группу являются ценными синтонами и обладают большим потенциалом к функционализации.

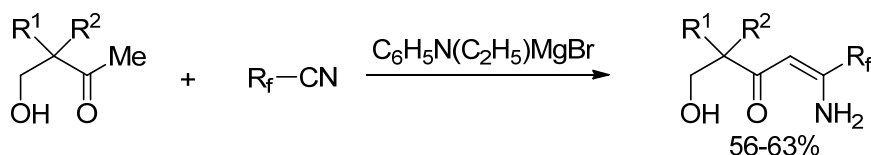
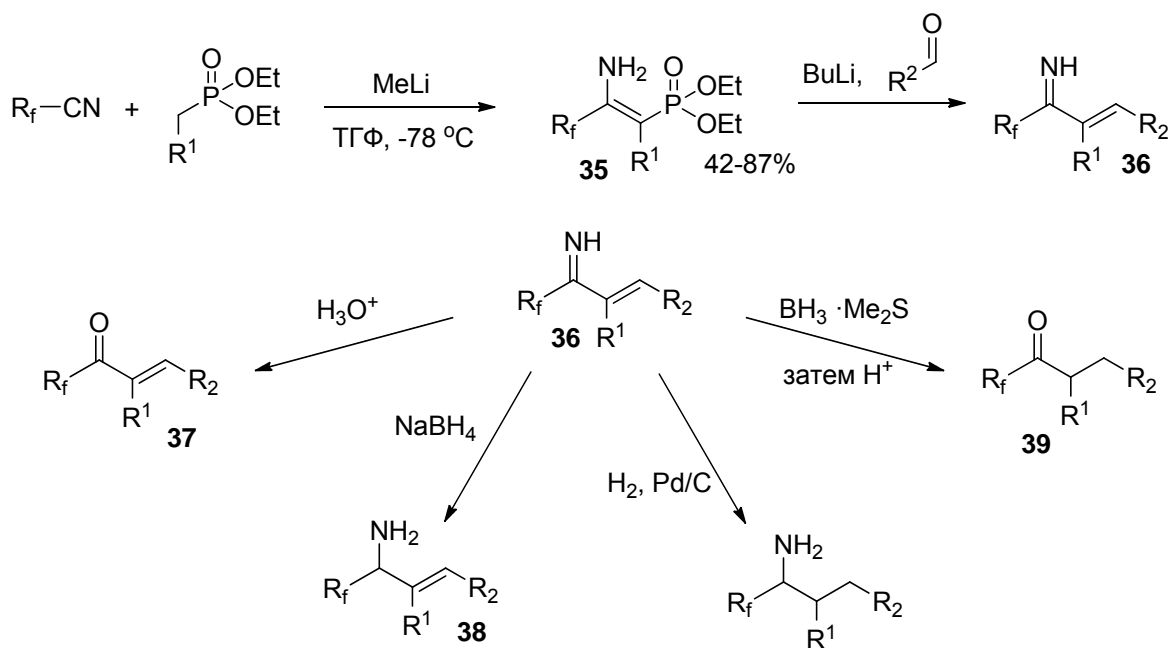


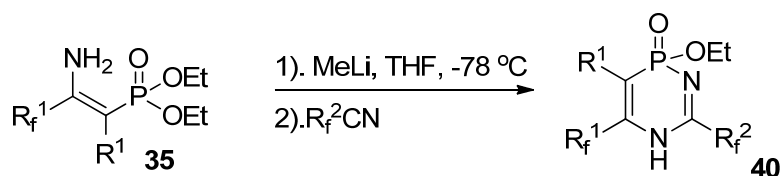
Схема II.36

Использование анионов фосфонатов в качестве нуклеофилов в реакции с фторированными нитрилами приводит к енаминам **35**. Они, в свою очередь, были предложены как удобные строительные блоки в синтезе фторорганических соединений [85, 86]. Вещества **35** вступают в реакцию Хорнера-Уодсворда-Эммонса [87] с альдегидами с образованием иминов **36**. Эти имины сами по себе неустойчивы, однако их можно подвергнуть полезным трансформациям. Обработка **36** кислотой приводит к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам **37**, а восстановление незамещенной иминной группы боргидридом натрия дает аллиламины **38**. Возможно также провести полное каталитическое восстановление всех двойных связей в **35**, либо селективно восстановить  $\text{C}=\text{C}$  связь комплексом  $\text{VH}_3/\text{Me}_2\text{S}$  и получить после гидролиза кетон **39** (Схема II.37).



**Схема II.37**

Фосфонаты **35** были применены также для создания циклических 2,5-дигидро-1,5,2-диазафосфининов **40** [88, 89]. Эти фосфорсодержащие аналоги пиримидинов были получены из металлированных первичных енаминофосфонатов и фторированных нитрилов (Схема II.38).



**Схема II.38**

Было установлено, что нитрилы с акцепторными заместителями способны реагировать с триметилсилилцианидом в присутствии каталитических количеств триэтиламина с образованием 2-(*N*-триметилсилиламино)трифторпропаннитрила **41** [90] (Схема II.39). Было предложено использовать эти лабильные соединения для дальнейшего синтеза.

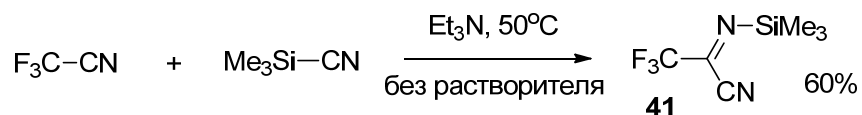


Схема II.39

Продукты, образующиеся в результате присоединения различных нуклеофилов к фторалкилнитрилам, находят чрезвычайно широкое применение в построении важных гетероциклических систем, причем наибольшее число работ по данной теме сосредоточено на синтезе производных пиримидиновых оснований. Два основных подхода к синтезу подобных гетероциклов приведены на схеме II.40. В первом подходе (уравнение 1) замыкание цикла происходит при взаимодействии енамина **42** с субстратом А-В, содержащем нуклеофильный и электрофильный центры. В другом случае **42** реагирует с диэлектрофилом А.

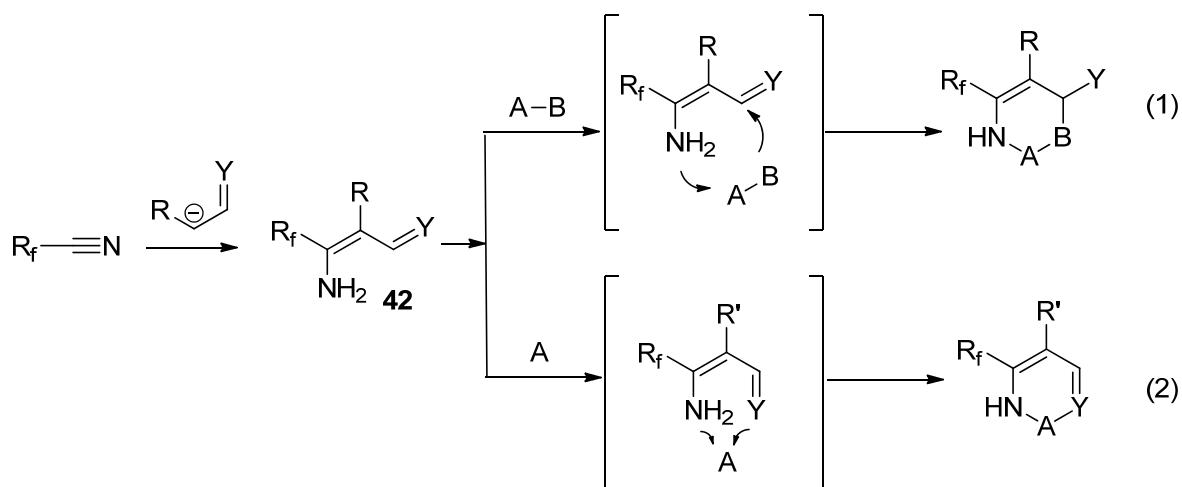


Схема II.40

Примером первого подхода может служить синтез производных урацила по реакции веществ типа **42** с изоцианатами и изотиоцианатами [91] (Схема II.41).

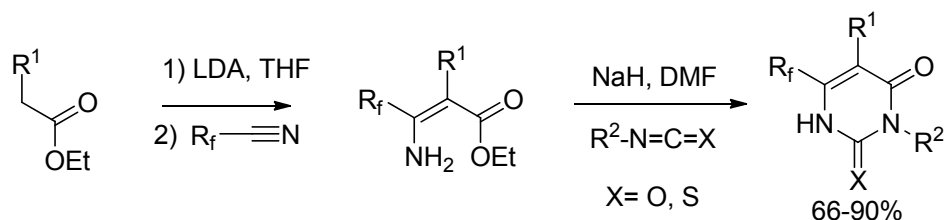


Схема II.41

Также в роли A=B может выступать акцепторный алкин [92] (Схема II.42).

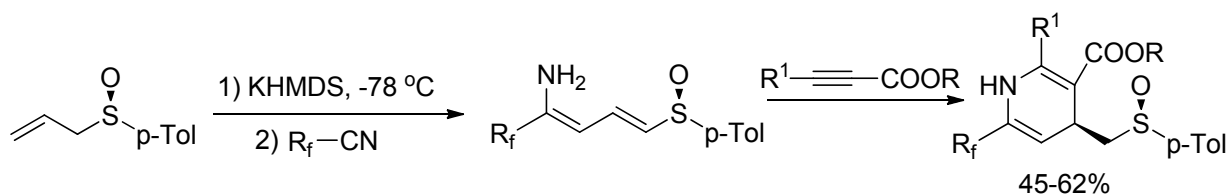


Схема II.42

Второй подход также использовался для синтеза пиримидинонов [93, 94] (Схема II.43).

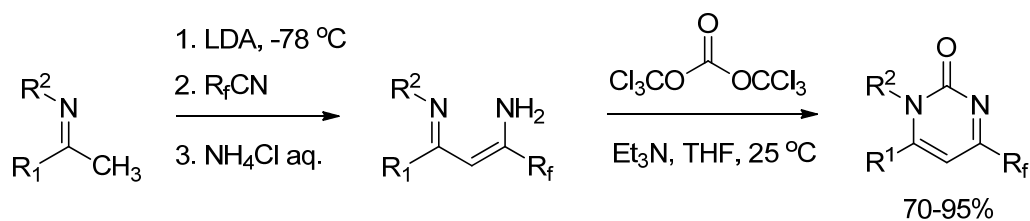


Схема II.43

### II.2.2.2 Реакции с O-нуклеофилами.

Органические нитрилы реагируют со спиртами в безводных условиях в присутствии хлороводорода [95]. Продукт этой реакции – имидат **44** получается при обработке гидрохлорида **43** основанием (Схема II.44).

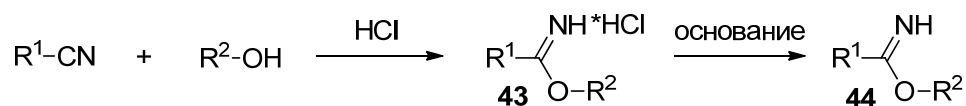


Схема II.44

Следует отметить, что чем более электроотрицательным является заместитель  $R^1$ , тем труднее протекает эта реакция. При наличии двух фторов в  $\alpha$ -положении ожидаемые имидаты вообще не образуются в условиях кислотного катализа. Вместо этого гидрохлорид **43** претерпевает перегруппировку Пиннера, давая соответствующий амид **45** и алкилхлорид [95] (Схема II.45).

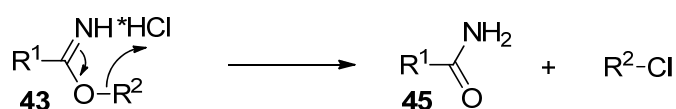


Схема II.45

В работе [96] было показано, что перфторалкилимидаты можно получать в условиях основного катализа. В то время как реакция фторнитрилов с анионами карбоновых кислот не протекает до конца [97], алколюлят-анионы реагируют с такими нитрилами очень легко и дают хорошие выходы имидатов (Схема II.46).

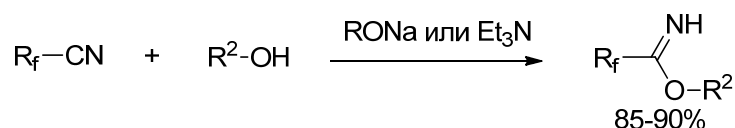
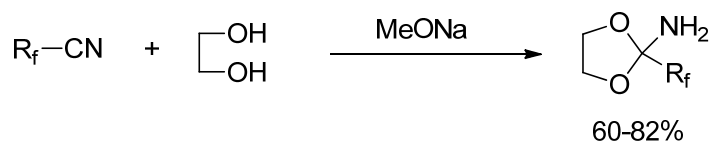


Схема II.46

При использовании в этой реакции 1,2-диолюв получают 2-амино-1,3-диоксоланы [98] (Схема II.47).





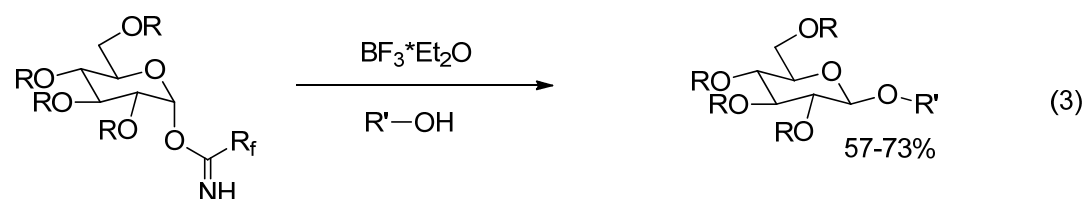
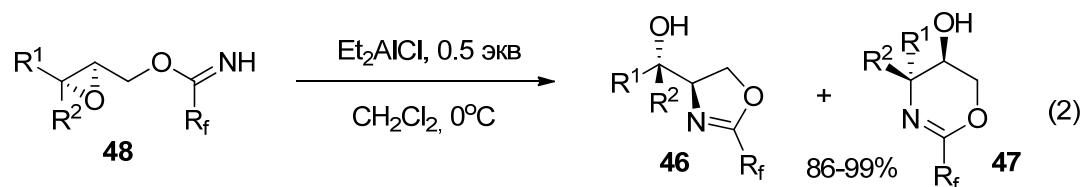
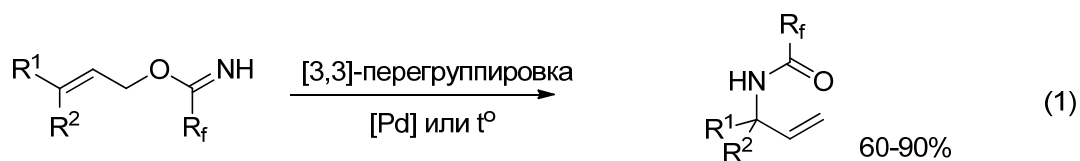
**Схема II.47**

Что касается применения имидатов в синтезе, то можно выделить три основных направления их использования [99].

Трифторметилимидаты аллиловых спиртов. претерпевают перегруппировку Овермана при 150 °С в ксилоле, или каталитически на PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> при комнатной температуре (уравнение 1, Схема II.48).

Циклизация 2,3-эпокситрифторацетамидатов при действии кислот Льюиса приводит к образованию пятичленных дигидрооксазолов **46**, или шестичленных дигидрооксазолинов **47**. В зависимости от заместителей в субстрате **48** и от катализатора может селективно получаться тот или другой продукт (уравнение 2, Схема II.48).

Гликозил перфторимидаты исследовались в качестве гликозил доноров остатка. Их реакция со спиртами в присутствии эфира трифтористого бора дает β-гликозиды (уравнение 3, Схема II.48).



**Схема II.48**

Все реакции на схеме II.48 были изначально разработаны для трихлорметилимидатов (1 – [100], 2 – [101], 3 – [102]) и, в целом, они идут примерно также для трифторметилимидатов. Однако, фторированные имидаты зачастую обладают гораздо большей термической и гидролитической стабильностью по сравнению с хлорированными аналогами. Таким образом, они тоже находят свое применение в синтезе, поскольку их легче выделять колоночной хроматографией или перегонкой.

### II.2.2.3 Реакции с N-нуклеофилами.

Было показано, что перфторированные нитрилы реагируют с аммиаком при низкой температуре [103], давая стабильные амидины **49** (Схема II.49) в то время как аналогичная реакция алкилнитрилов не приводит к какому либо стабильному продукту.

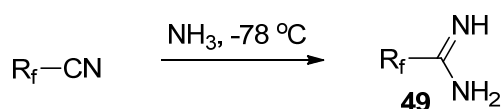
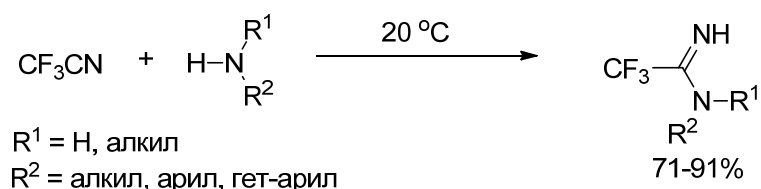


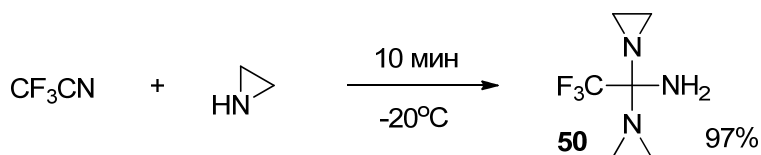
Схема II.49

Реакция трифторацетонитрила с первичными и вторичными аминами была исследована и обсуждена в работе [104]. Образование амидинов из нитрилов и аминов зависит как от основности амина, так и от электрофильности нитрильной группы. Ацетонитрил не реагирует с аминами, поскольку электрофильности его нитрильной группы оказывается недостаточно для протекания этой реакции. А вот фторированные нитрилы, как выяснилось, реагируют не только с первичными и вторичными алифатическими но и с первичными ароматическими и гетероциклическими аминами при комнатной температуре [105], давая продукты присоединения с отличными выходами (Схема II.50). Реакция фторированных нитрилов с аминами была исследована на широком круге субстратов [106].



**Схема II.50**

Азиридин реагирует с трифторацетонитрилом необычным образом [107]. Он дает стабильный продукт двойного присоединения **50** (Схема II.51). Однако, при переходе к другим нитрилам реакция начинает идти неоднозначно и давать смеси продуктов.



**Схема II.51**

Исследовалась реакция трифторацетонитрила с диаминами и выяснилось, что результат этой реакции зависит от порядка смешения реагентов и от количества  $\text{CH}_2$ -групп в диамине [108, 109]. При взаимодействии 1,2-этилендиамина или 1,3-пропандиамина можно получать циклические производные **51** (уравнение 1, Схема II.52), в случае добавления нитрила к диамину. Если же наоборот, добавлять амин к избытку нитрила, то получаются линейные диамидины **52** (уравнение 2, Схема II.52). В реакции с длинноцепочечными диаминами ( $n > 3$ ) линейные диамидины образуются вне зависимости порядка смешения реагентов.

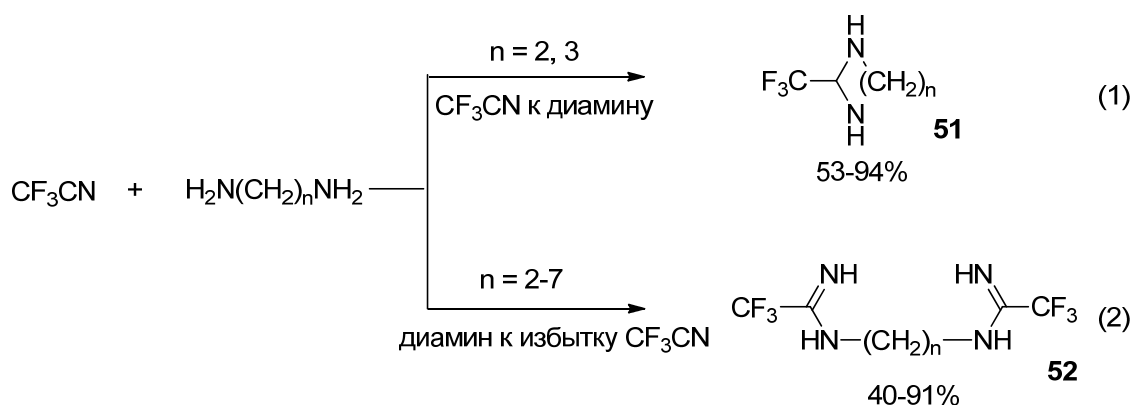


Схема II.52

Гидроксиламин присоединяется к перфторалкилнитрилам с образованием перфторацил имидоксимов, которые использовались для создания бис(перфторалкил)-1,2,4-оксадиазолов и их производных [110]. Свободный гидроксиламин генерировался из гидрохлорида добавлением эквивалентного количества метанольного раствора метилата натрия. Перфторалкилнитрилы быстро реагировали при комнатной температуре, давая имидоксимы **53** с хорошими выходами (схема II.53).

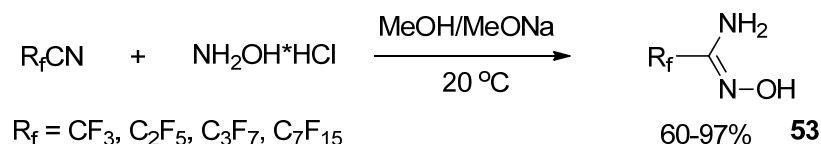


Схема II.53

Далее, авторы изучали ацилирование этих имидоксимов разными агентами и установили, что ацилирование происходит исключительно по атому кислорода. Интересным свойством этих амидоксимов является их способность образовывать бис(перфторалкил)-1,2,4-оксадиазолы **54** при взаимодействии с перфторалкилкарбоновыми кислотами в присутствии дегидратирующего агента (Схема II.54).

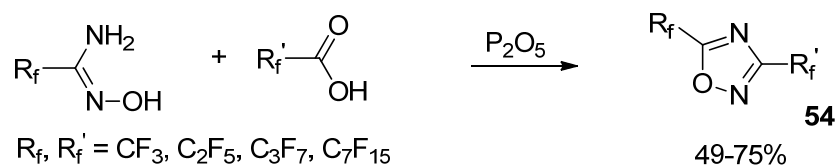
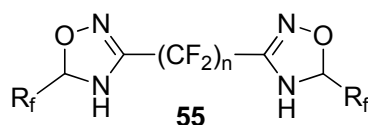


Схема II.54

Кнунянц с сотрудниками показал, что данным способом можно синтезировать бис(оксадиазолы) **55** из нитрилов перфтордикарбоновых кислот [111].



Фосфазогидриды легко присоединяются к перфторацетонитрилу, превращаясь в фосфозацетилимины **56** [112].

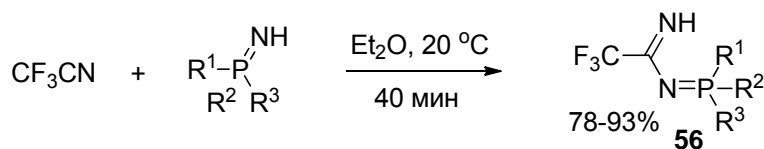


Схема II.55

Присоединение гидразина к перфторалкилнитрилам было изучено в 1960 году [113]. Результаты, полученные для серии различных нитрилов, были разделены на две категории. К первой категории относятся перфторацетонитрил и перфторпропионитрил, которые давали гетероциклические соединения типа **57**. Ко второй категории относятся нитрилы с большей длинной фторированной цепи, которые давали соответствующий перфторалкилимидоилгидразид **58**. Несимметричный *N,N*-диметилгидразин легко реагировал со всеми нитрилами и давал *N,N*-диметилгидразиды **59** (Схема II.56).

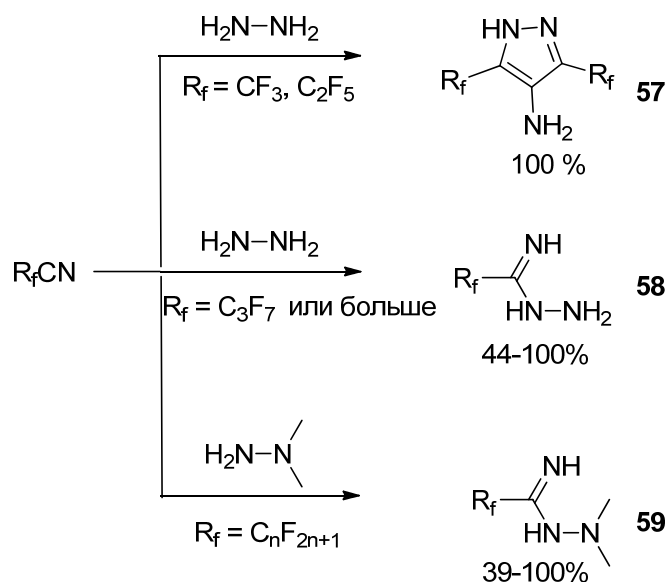


Схема II.56

#### II.2.2.4 Реакции с S- и P-нуклеофилами.

Сероводород легко взаимодействует с перфторалкилнитрилами при комнатной температуре с образованием тиамидов [114].

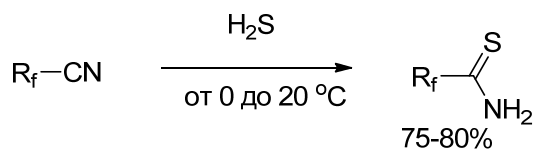
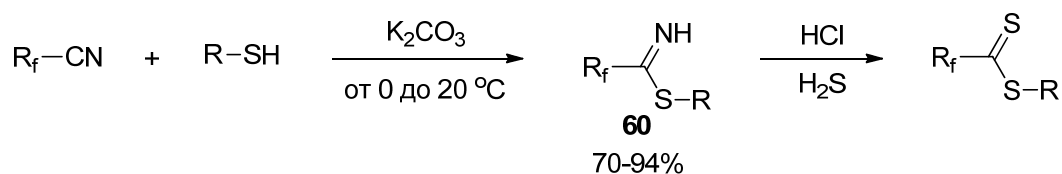


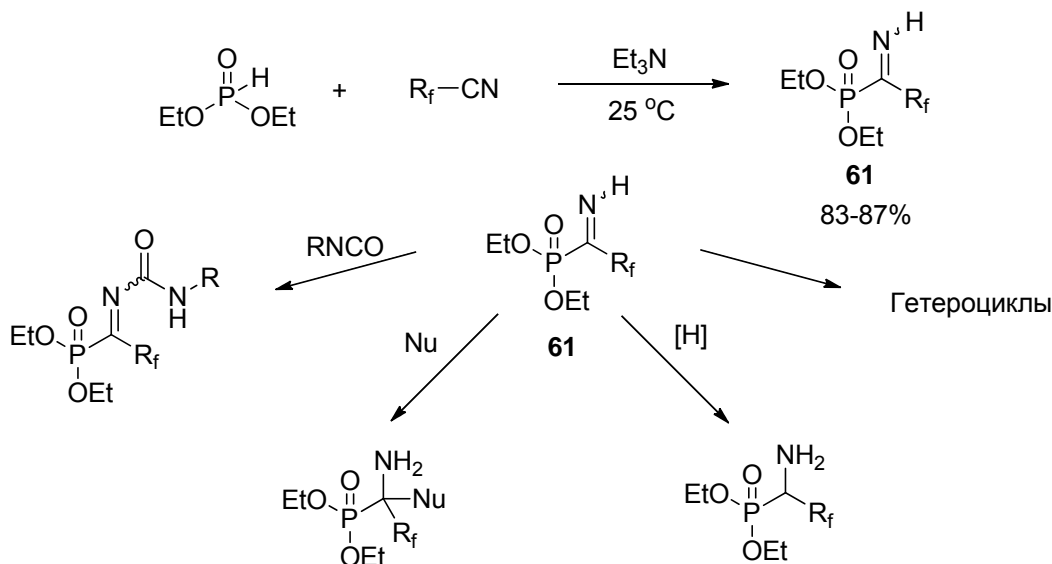
Схема II.57

Перфторалкилнитрилы вводились в реакцию с алкилмеркаптанами в запаянных ампулах в присутствии малых количеств сухого карбоната калия [115]. В результате реакции получались соответствующие перфторалкилтиоимидаты с хорошими выходами (Схема II.58). Без добавки  $\text{K}_2\text{CO}_3$  реакция не шла даже при  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ . Продукты **60** могут быть переведены в перфторксантогенаты действием сероводорода и  $\text{HCl}$ .



**Схема II.58**

В литературе известна реакция присоединения диэтилфосфита к фторированным нитрилам с образованием С-фосфорилированных иминов со свободной NH группой [116]. Эта реакция быстро проходит в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Продукт **61** находится в виде равновесной смеси изомеров с преимущественным содержанием Z-изомера.



**Схема II.59**

Авторами показаны широкие возможности функционализации полученного имидоилфосфоната **61**. Было изучено присоединение различных нуклеофилов к иминной группе соединения **61**, её восстановление, и взаимодействие с изоцианатами. Также обсуждалось использование **61** для построения гетероциклических систем [117] (Схема II.59).

### II.2.3 Реакция $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов с аренами.

Реакция Гёша, открытая ещё в начале 20-ого века [118] – представляет из себя реакцию электрофильного замещения в ароматических системах (Схема II.60). В настоящее время реакция стала рутинной процедурой в органическом синтезе [119, 120]. По сути процесс является частным случаем реакции Фриделя-Крафтса, в которой в качестве электрофильного компонента выступает органическая цианогруппа. Нуклеофильными компонентами в этой реакции могут быть преимущественно донорные ароматические соединения. Также для активации цианогруппы необходим катализатор – кислота Льюиса.

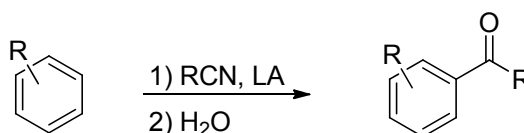
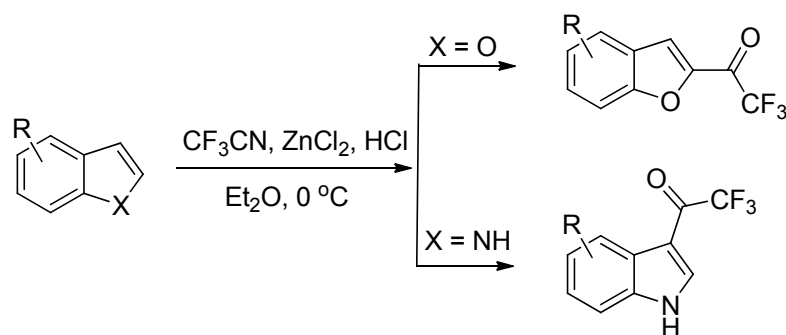


Схема II.60

Реакция Гёша особенно хорошо применима к фторалкилнитрилам так как они более электрофильны благодаря акцепторным атомам фтора. В середине 50-х годов было подробно изучено присоединение трифторацетонитрила к резорцинам [121], бензофуранам [122] и индолам [123]. Реакцию проводили при 0 °С в эфире в присутствии хлорида цинка и хлороводорода. После щелочной обработки выделяли соответствующие кетоны с выходами порядка 70%.

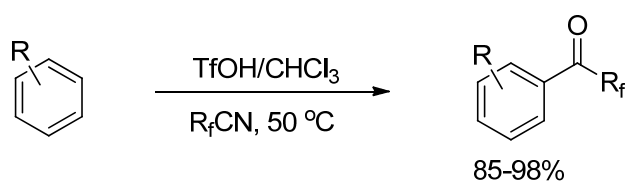




**Схема II.61**

Нужно подчеркнуть, что в бензофуранах присоединение нитрила происходит по второму положению, а в индолах – по третьему (Схема II.61). В случае наличия заместителей в первом или втором положении этих соединений реакция происходит по незамещенному положению.

В 2011 году было предложено проводить реакцию Гёша с участием фторированных нитрилов в суперкислой среде [124]. Арены вводились в реакцию с нитрилами в смеси хлороформа с трифторметансульфокислотой 2:1 при температуре 50 °С (Схема II.62). Вовлечение в реакцию не слишком активных аренов, таких как бензол и алкилбензолы, можно считать существенным достижением данной методики.



**Схема II.62**

Также стоит отметить, что многие продукты реакции Гёша можно получить при взаимодействии арилмагнийгалогенидов с теми же самыми нитрилами (См. раздел II.2.2.1.1).

## II.2.4 Реакции восстановления $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

Ранние упоминания в литературе о восстановлении фторнитрилов относятся к 1943 году, когда Гилман и Джонс провели реакцию трифторацетонитрила с водородом [19].

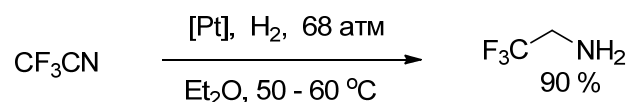


Схема II.63

Каталитическое гидрирование трифторацетонитрила проводили при температуре 50–60 °С и давлении примерно 68 атмосфер в присутствии катализатора Адамса (Схема II.63). В 1947 году было проведено гидрирование динитрила перфторадипиновой кислоты в аналогичных условиях, но в присутствии уксусного ангидрида (Схема II.64). Образующийся диамид гидролизовали щелочью и выделяли продукт **62** с выходом 40% [125].

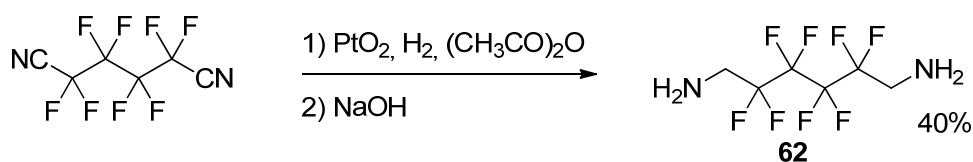


Схема II.64

Восстановление трифторацетонитрила алюмогидридом лития при низкой температуре применяли для получения трифторацетальдегида [126].

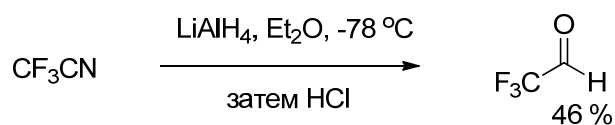
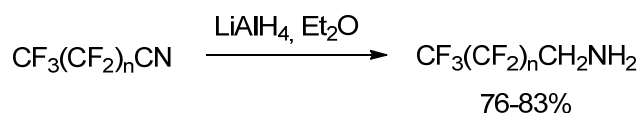


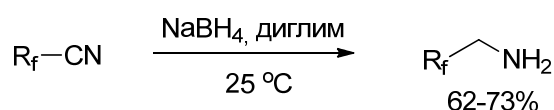
Схема II.65

Однако, данный метод не был воспроизведен последующих работах. Например, Сандер проводил восстановление фторированных нитрилов в амины алюмогидридом лития [18]. Реакция проходит гладко и с хорошим выходом (Схема II.66).



**Схема II.66**

Нитрилы обычно не восстанавливаются под действием боргидрида натрия, однако при наличии акцепторной группы нитрильная функция становится более активной по отношению к восстановителям. Так, фторированные нитрилы неплохо восстанавливаются боргидридом натрия до аминов [127].



**Схема II.67**

## II.2.5 Электроциклические реакции с участием $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

### II.2.5.1 Реакции [3+2] циклоприсоединения.

Реакции [3+2] циклоприсоединения, ведущие к образованию пятичленных циклов – классический процесс в органической химии [128]. В этой главе кратко изложены реакции циклоприсоединения с участием  $\alpha,\alpha$ -дифторнитрилов.

Как уже упоминалось выше, превращение нитрилов в 5-замещенные тетразолы по реакции с азид-ионом [35] и азотистоводородной кислотой хорошо описано [129]. Причем авторы отмечают, что

перфторалкилзамещенные [129] и другие акцепторные [130] нитрилы наиболее легко вступают в реакцию, давая соответствующие продукты с хорошими выходами (уравнение 1, Схема II.68). Трифторацетонитрил реагирует уже при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , для высших перфторалкилнитрилов может потребоваться небольшое нагревание. Однако, аналогичные реакции нитрилов с органическими азидами требуют гораздо более жестких условий [131] (уравнение 2, Схема II.68). Было установлено, что циклизация происходит гладко только с достаточно активными нитрилами. Всегда получается только один из двух возможных изомерных тетразолов - 1,5-дизамещенный тетразол. С неактивными нитрилами реакция не идет даже при использовании различных катализаторов – кислот Льюиса.

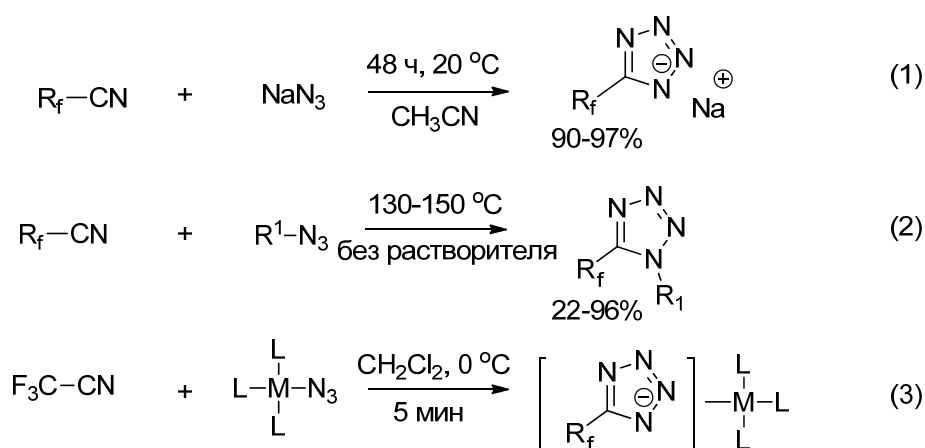
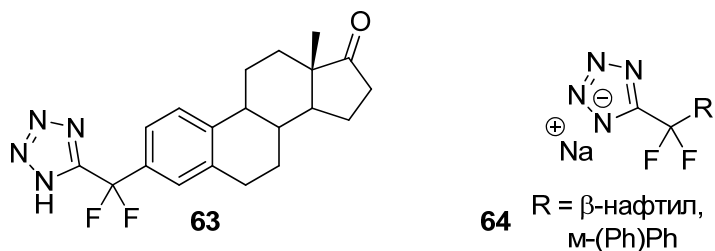


Схема II.68

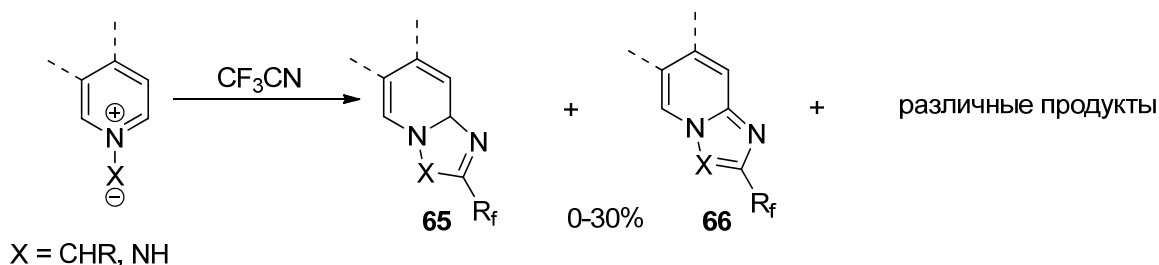
Азидные комплексы переходных металлов, по-видимому, реагируют с фторированными нитрилами аналогично органическим азидам давая тетразолатные комплексы. Реакция, представленная в общем виде в уравнении 3 на схеме II.68, известна для азидных комплексов серебра, меди, золота [132], платины и палладия [132-135], родия и иридия [136].

$\alpha,\alpha$ -Дифтортетразолы, полученные из соответствующих нитрилов упомянутыми выше способами, проявляют некоторую биологическую активность. Например тетразолы **64** оказались эффективными ингибиторами

тирозинфосфатазы (PTR1B) [137]. Вещество **63** синтезировалось как возможный ингибитор стероидсульфатазы [138].



Было установлено, что реакция перфторированных нитрилов с гетероциклическими *N*-илидами протекает очень сложно и неоднозначно. Попытки провести реакцию [3+2] циклоприсоединения с циклическими илидами приводили в большинстве случаев к смеси веществ (Схема II.69). Доля ожидаемых продуктов в этой смеси была невысока и не превышала 30% считая на два вещества **65** и **66** с преобладанием **66** [139, 140].



**Схема II.69**

Р. Бэнкс и сотрудники детально исследовали данный процесс на примере реакции пиридилий *трет*-бутоксикарбонилилида с перфторалкилнитрилами [141, 142]. Илид **67** генерировался из соответствующей пиридиновой соли действием гидрида натрия в ацетонитриле. Оказалось, что реакция [3+2] циклоприсоединения идет не как электроциклический согласованный процесс, а постадийно.

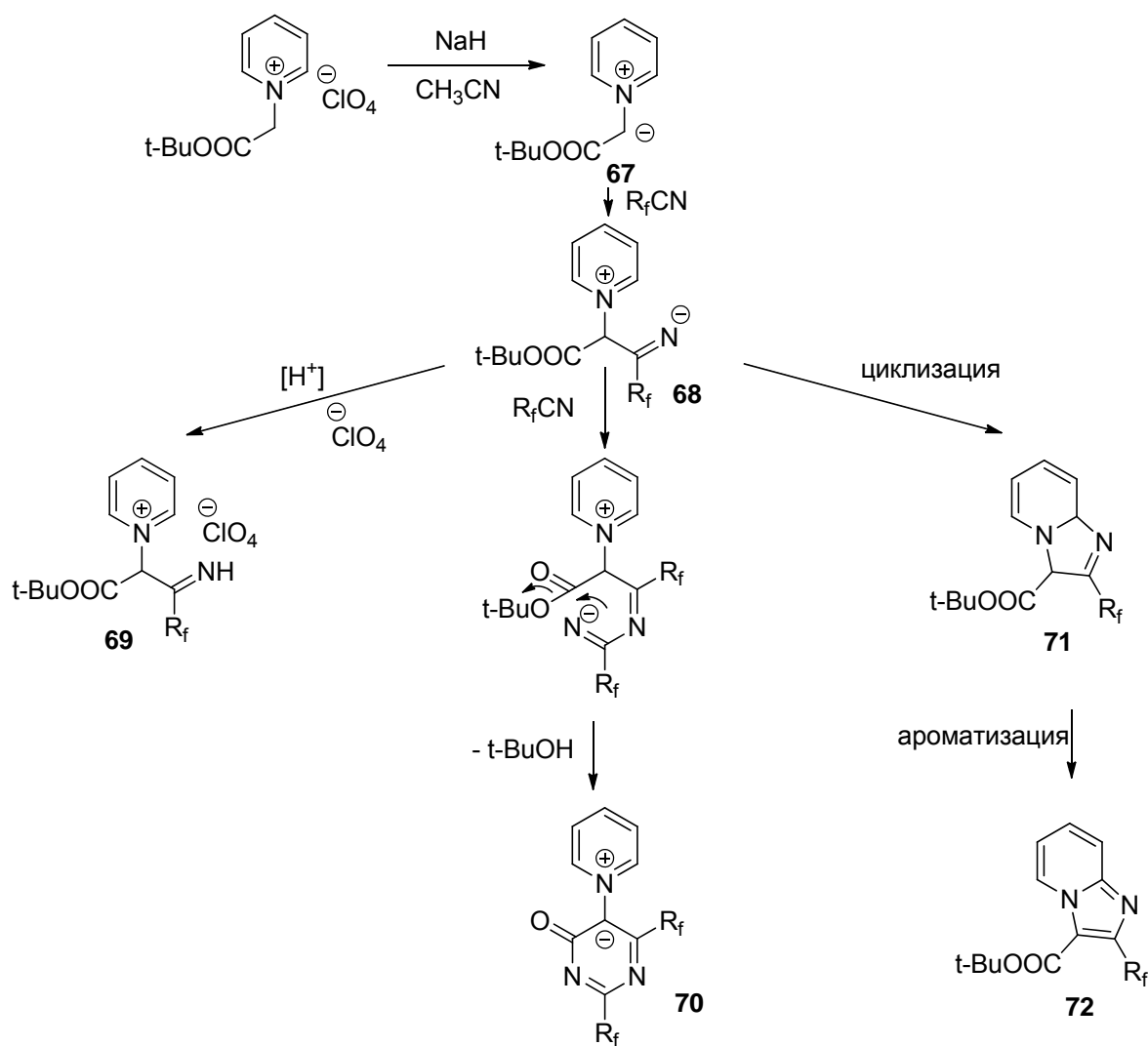


Схема II.70

На первой стадии образуется интермедиат **68**, который реагирует по трем основным направлениям. Во первых, он может протонироваться, давая соль **69**. Присоединение второй молекулы нитрила к **68** с последующей циклизацией и отщеплением *трет*-бутанола приводит к илиду **70**. Третий путь реакций интермедиата **68** – внутримолекулярная циклизация с образованием ожидаемого продукта [3+2] присоединения **71**, который легко окисляется в продукт **72**, являющийся основным. Отмечалось, что ароматический продукт **72** преобладает даже при полном отсутствии кислорода в системе. Вероятно, окислителем для изначально образующегося **71** служил сам трифторацетонитрил, который брался в избытке.

В более поздних публикациях эта реакция была проведена на нескольких подобных илидах и перфторнитрилах, но в общем, в подобных процессах не удалось достичь хороших выходов для какого-нибудь индивидуального продукта [143, 144].

В 1996 году реакция [3+2] циклоприсоединения была предложена для синтеза имидазолинов, которые служили для мягкого введения трифторацильной группы в пептиды [145, 146]. В качестве предшественника азометинилида использовался имин **73**, содержащий триметилсилильную группу. При действии на **73** ангидридом карбоновой кислоты происходит генерация азометинилида с последующим присоединением трифторацетонитрила. Авторам удалось добиться хороших выходов имидазолинов **74** (Схема II.71).

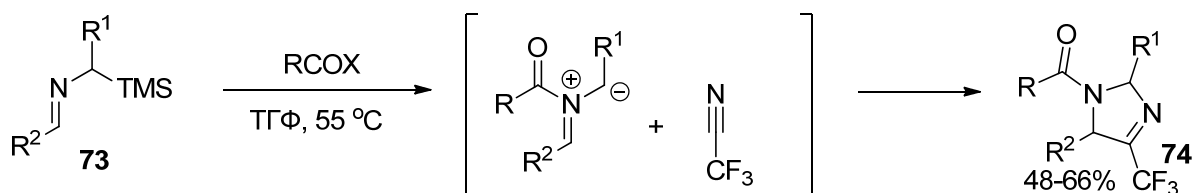


Схема II.71

### II.2.5.2 Реакции [4+2] циклоприсоединения.

Газофазная циклизация фторированных нитрилов с диенами происходит при температурах порядка 400 °C [147]. Эта реакция является разновидностью реакции Дильса-Альдера, в которой цианогруппа проявляет свойства диенофила. Обычным электронным требованием к реакции Дильса-Альдера является наличие донорного диена и электрондефицитного диенофила, поэтому наличие акцепторного заместителя в нитриле облегчает процесс циклоприсоединения.

Изначально образующийся 2,5-дигидропиридин **75** самопроизвольно теряет водород в условиях реакции с образованием пиридина **76**. Конкурирующим процессом является полимеризация самих диенов. Реакция

изучалась на нескольких фторнитрилах [148], уже с хлордифторацетонитрилом она практически не идет, что связано с термической нестабильностью последнего.

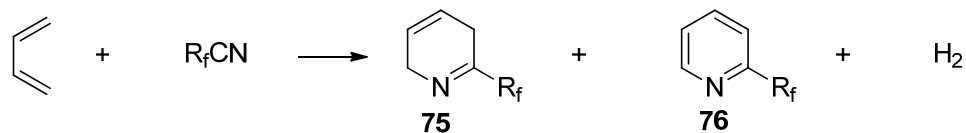


Схема II.72

В качестве диена был использован перфторциклогексадиен [149, 150]. Промежуточных аддукт **77** отщеплял молекулу тетрафторэтилена с образованием перфторированного пиридина **78**. Выход в этом процессе не превышал 40% (Схема II.73). В процесс вовлекались и другие, несимметричные диены [151]. К сожалению, изомерный состав продуктов не устанавливался.

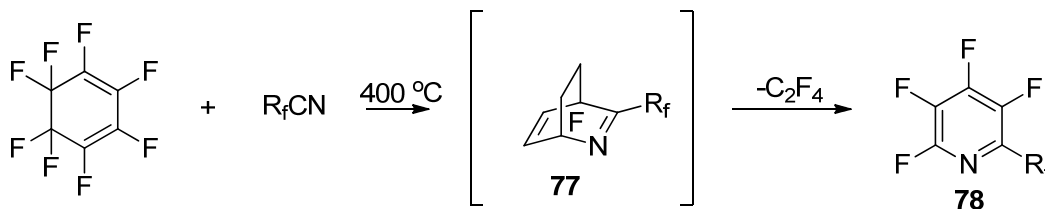


Схема II.73

В 1998 году было показано, что данная реакция может быть проведена в жидкой фазе и в более мягких условиях [152]. Авторами был выбран более донорный 2,3-диметилбутадиен и относительно высококипящий *n*-перфтороктаннитрил. При температуре  $50\text{ }^\circ\text{C}$  и атмосферном давлении получалась смесь продуктов содержащая 27% дигидропиридина **79** и 10% пиридина **80**. Повышение давления до 1500 бар существенно не повлияло на реакцию, выход **79** почти не изменился, а выход **80** – возрос до 20% (Схема II.74).



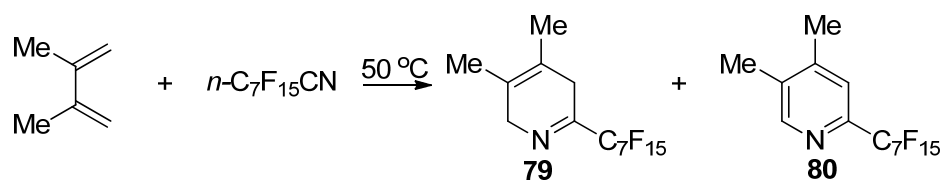


Схема II.74

В целом, реакция [4+2] циклоприсоединения фторнитрилов к диенам не находит на сегодняшний день широкого применения в органическом синтезе из-за жестких условий протекания.

### II.2.5.3 Реакции [2+2+2] циклоприсоединения.

Реакции [2+2+2] циклоприсоединения с участием нитрилов – хорошо изученный процесс [153]. Как правило, в реакцию вводят диены и нитрилы, в результате образуются замещенные пиридины. Катализатором этой реакции могут служить самые разные комплексы переходных металлов.

Что касается фторнитрилов, то в литературе описаны подобные реакции с их участием [154] (Схема II.75).

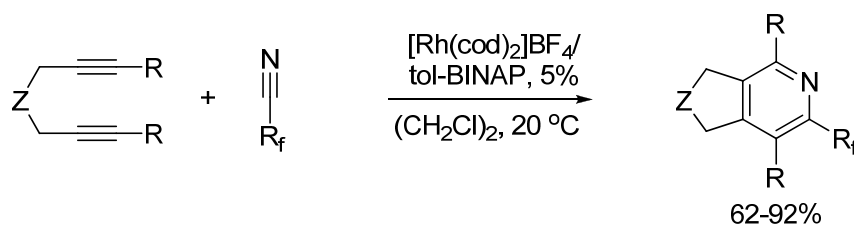


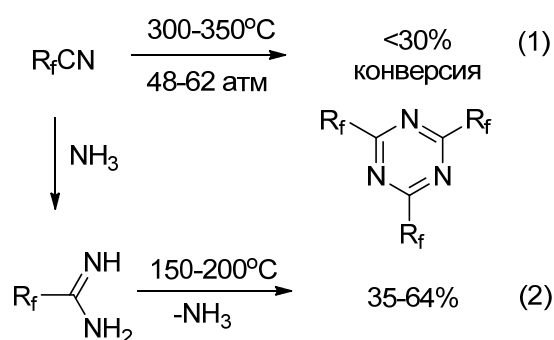
Схема II.75

### II.2.6 Синтез s-Триазинов.

Нитрилы служат предшественниками целого класса важных гетероциклических соединений – 1,3,5-триазинов. Фторалкилзамещенные триазины обладают широким спектром биологической активности [155, 156], и уникальными оптическими свойствами [157]. Благодаря термической

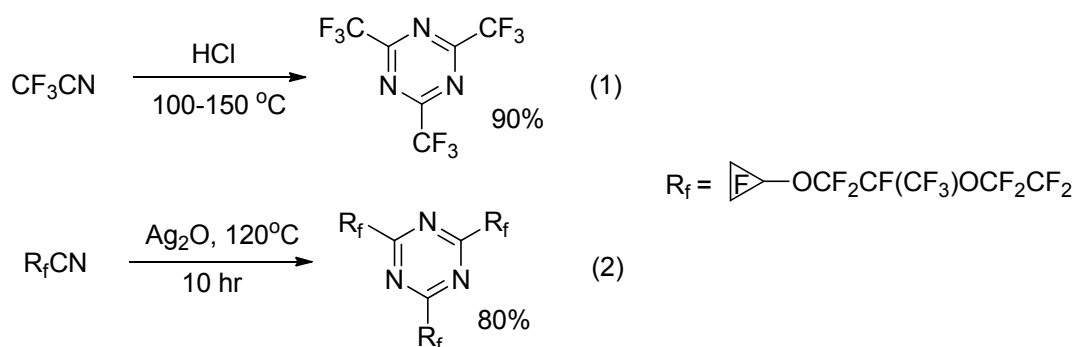
стабильности и устойчивости к окислению соединения этого класса могут использоваться как высокотемпературные смазки [158], антикоррозионные добавки [159], а также являются ценным сырьем для создания устойчивых полимеров [160].

О синтезе фторалкилтриазинов сообщалось еще в 1947 году [161], однако, только через 10 лет они впервые были получены напрямую из фторалкилнитрилов посредством их высокотемпературной тримеризации [162]. Реакцию проводили при нагревании до 300-350 °С и давлении 48-62 атмосферы без катализатора. Конверсия нитрилов в этом процессе не превышала 30% (уравнение 1, Схема II.76). Гораздо более удачным оказался путь, представленный в уравнении 2, который состоял в предварительном синтезе амидинов с их последующей тримеризацией.



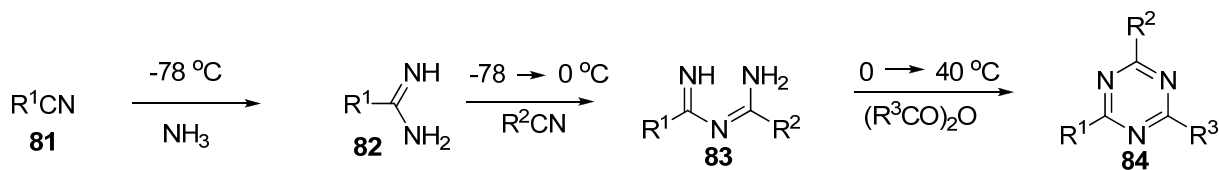
**Схема II.76**

Дальнейшие исследования показали, что процесс тримеризации можно проводить более эффективно. Так, добавление нескольких эквивалентов сухого HCl к трифторацетонитрилу приводит к значительному смягчению условий реакции и увеличению выхода триазина до 90% [163]. В литературе есть пример катализа подобной реакции оксидом серебра (I) [164]. Процесс проходит при 120 °С и нормальном давлении с хорошим выходом (Схема II.77).



**Схема II.77**

В 1967 году был предложен другой подход к синтезу фторалкилтриазинов, содержащих три разных заместителя в кольце [160]. Метод представляет из себя трёхстадийную последовательность, изображенную на схеме II.78.

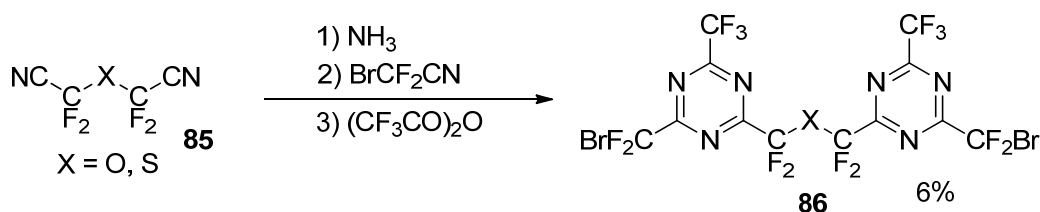


**Схема II.78**

Нитрил **81** обрабатывали аммиаком при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . При низкой температуре амидин уже может образовываться, но дальнейшая реакция ещё не происходит. Далее, на **82** действовали другим нитрилом и отогревали смесь до  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Образующиеся несимметричные имидоиламидины **83** обрабатывали ангидридом кислоты, что приводило к триазинам **84** с выходом до 50%. Если было необходимо синтезировать триазин с двумя одинаковыми заместителями, то вторая стадия на схеме II.78 опускалась. Следует отметить, что в этой реакции всегда получались примеси триазинов с нежелательными заместителями.

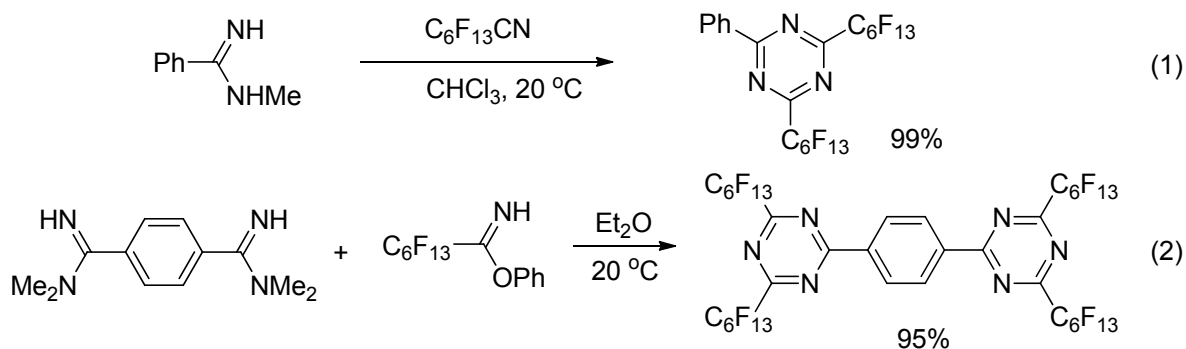
Примерно по такому же принципу впоследствии были синтезированы многие триазины с разнообразными фторалкильными [165, 166], фтораллильными [167, 168] и фенильными [169] заместителями. Хотя в

некоторых случаях данный подход оказывался весьма неэффективен. Например, в последовательной реакции динитрила **85** с аммиаком, бромдифторацетонитрилом и трифторуксусным ангидридом целевой продукт **86** был получен с выходом всего 6% [170] (Схема II.79).



**Схема II.79**

Следует также упомянуть несколько частных случаев синтеза триазинов. Они могут быть получены реакцией нитрилов с замещенными амидинами [171] (уравнение 1, Схема II.80) а также амидинов с имидатами [172] (уравнение 2, Схема II.80). Эти реакции идут в очень мягких условиях и с количественными выходами.



**Схема II.80**

Был изучен синтез фосфатриазинов из имидоиламидинов **87** и трихлорфосфоранов [159]. Фосфатриазины – термически очень стабильные вещества, оказались эффективными ингибиторами окислительной деструкции фторорганических жидкостей кислородом при повышенных

температурах. Добавление всего 1% фосфатриазина снижало долю продуктов окисления в таких жидкостях в 60 раз.

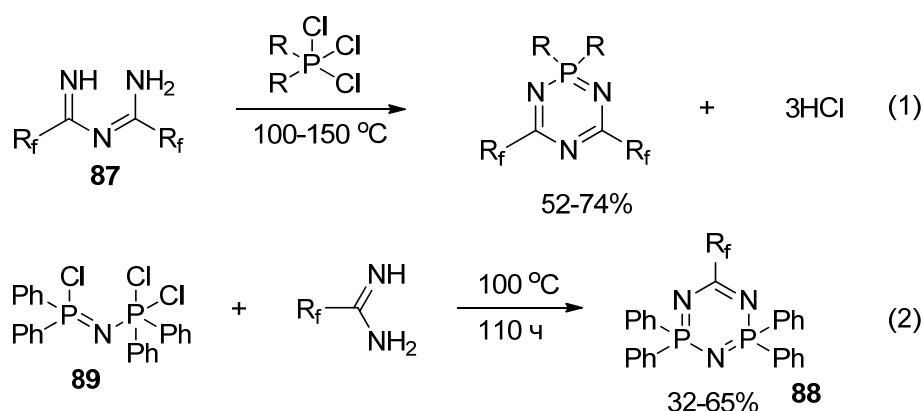
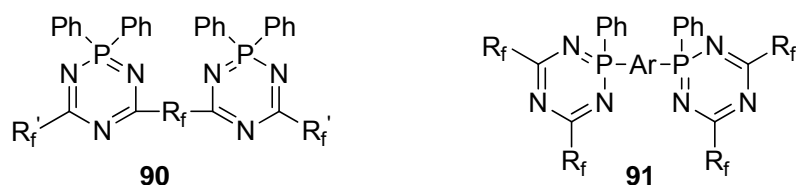


Схема II.81

Дифосфатриазины **88** были получены из хлорфосфинимида **89** и фторалкиламидинов (уравнение 2, Схема II.81). Позже теми же авторами были синтезированы и описаны гантелевидные фосфатриазины **90** [173] и **91** [174].



\*\*\*\*\*

Как следует из литературного обзора, с одной стороны,  $\alpha,\alpha$ -дифторзамещенные нитрилы обладают достаточно высокой активностью и могут использоваться в синтезе широкого круга продуктов, а с другой — реакции прямого введения дифторцианометильной группы ( $\text{CF}_2\text{CN}$ ) в органическую молекулу неизвестны.

Поскольку процессы нуклеофильного фторалкилирования обладают широкой областью применения, представлялось целесообразным разработать методы нуклеофильного дифторцианометилирования.

### III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ\*.

В настоящей работе изучаются функционализированные фторкремниевые реагенты **1a-d**. В то время как силаны **1b-d** были известны ранее [10-13], реагент **1a** в литературе не был описан. Поэтому нашей первоначальной задачей был синтез этого нового соединения.

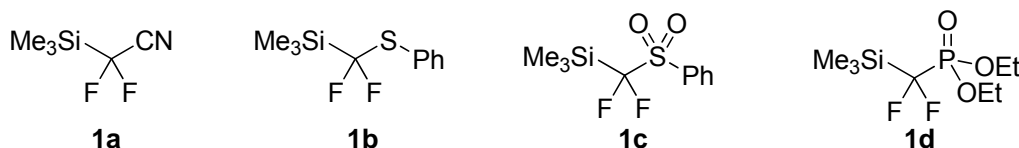


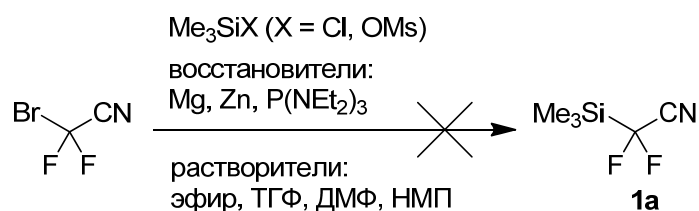
Рисунок III.1 Фторкремниевые реагенты.

Затем были изучены новые методы образования С-С связи с участием реагентов **1a-d**, а также показаны трансформации получаемых при этом первичных продуктов в гетероциклические и ациклические фторсодержащие соединения.

#### III.1 Синтез нового фторкремниевого реагента – (триметилсилил)дифторацетонитрила.

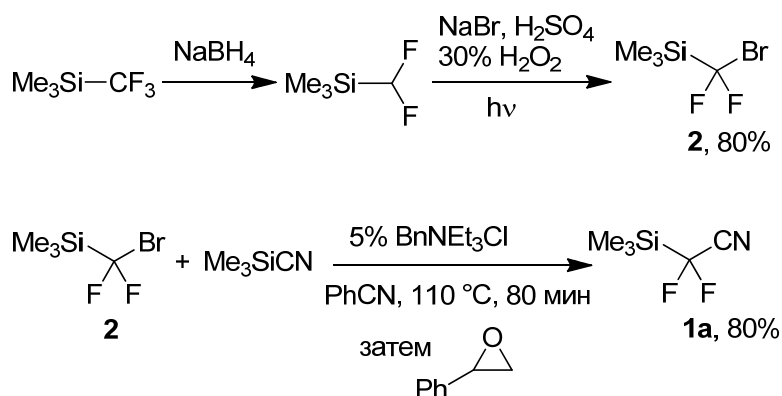
Наш первоначальный план синтеза (триметилсилил)дифторацетонитрила **1a** состоял в силилировании доступного бромдифторацетонитрила (Схема III.1). Однако попытки провести это превращение не привели к хорошему результату, хотя были детально исследованы самые разнообразные условия данной реакции. Даже в тех случаях, когда силан **1a** удавалось зафиксировать методом ЯМР спектроскопии, мы не могли выделить его в чистом виде.

\*Нумерация соединений начата заново.



**Схема III.1** Неудачные попытки синтеза **1a**.

Двигаясь по альтернативному пути, мы выбрали в качестве исходного вещества реагент Руперта –  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , который был восстановлен по литературной методике [175] в соответствующий дифторметилсилан. Последующее радикальное бромирование  $\text{Me}_3\text{SiCHF}_2$  с использованием системы  $\text{NBr}/\text{H}_2\text{O}_2$  в водном растворе [176, 177] при освещении лампой накаливания привело к силану **2**. Нагревание силана **2** с триметилсилилцианидом в присутствии 5 мол % триэтилбензил-аммонийхлорида приводило к чистой реакции, дающей на выходе эквимольную смесь силана **1a** и  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ , которую очень сложно разделить перегонкой. Бромсилан отделялся от продукта обработкой смеси окисью стирола (при взаимодействии  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  с окисью стирола образуется нелетучий продукт [178]). После перегонки был получен аналитически чистый силан **1a** с выходом 80% в виде прозрачной бесцветной жидкости (Схема III.2).



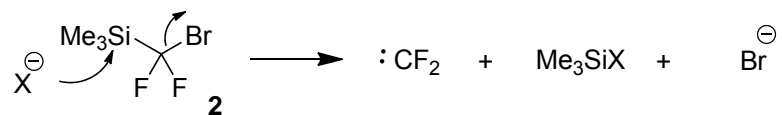
**Схема III.2** Синтез силана **1a**.

Мы предполагаем три возможных механизма протекания реакции силана **2** с триметилсилилцианидом. Самая первая стадия одинакова во всех предложенных механизмах и представляет из себя генерацию дифторкарбена из **2** в результате его анионной активации [179]. Для протекания процесса образования дифторкарбена достаточно каталитических количеств хлорид-аниона, поскольку в результате активации возникает бромид-анион, который также способен активировать распад силана **2**.

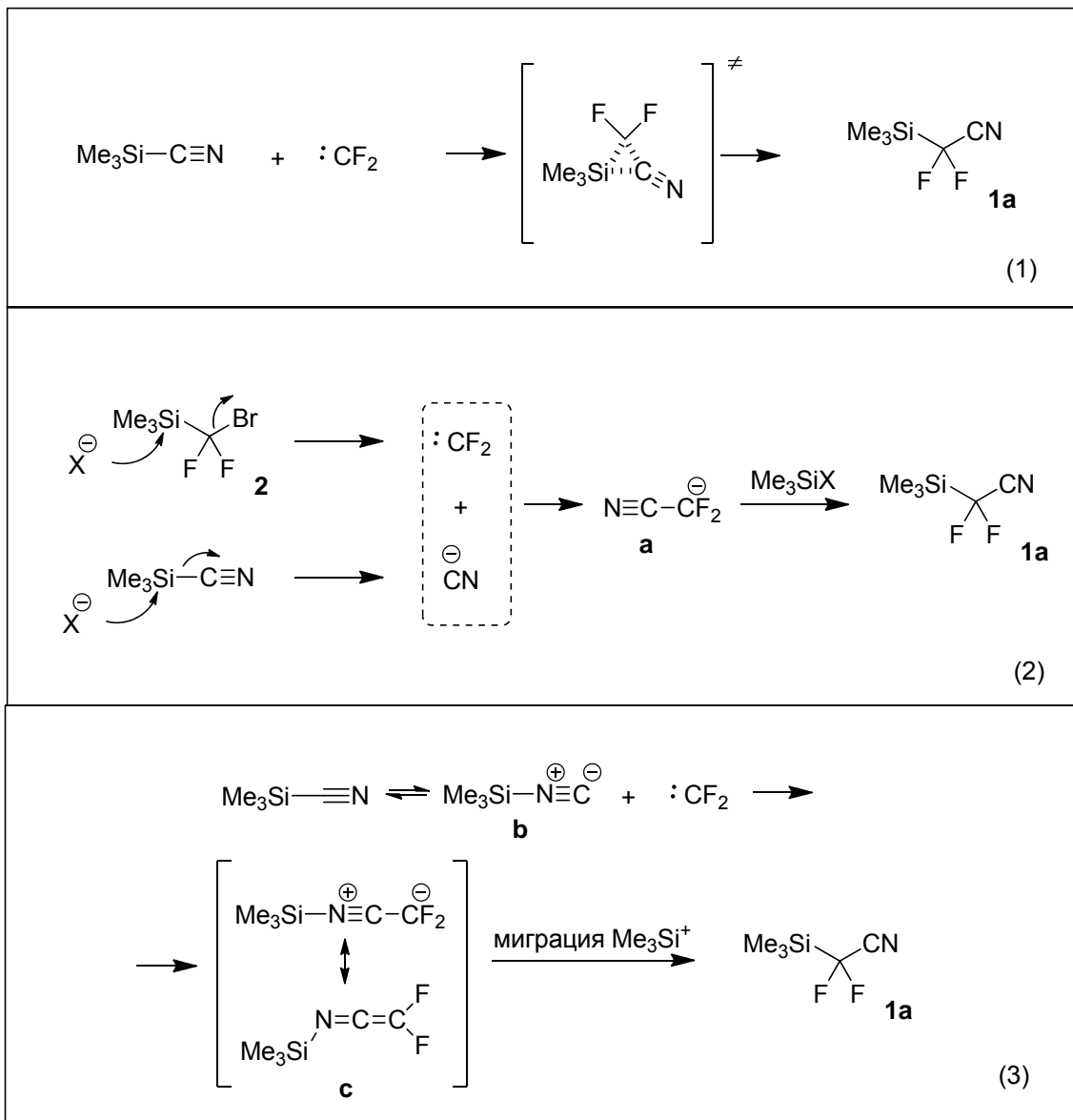
Мы предполагаем несколько возможных путей реакции. Во-первых, возможно прямое внедрение дифторкарбена по связи C-Si триметилсилилцианида, протекающее через трехчленное переходное состояние (уравнение 1, Схема III.3) Также представляется разумным механизм, включающий образование цианид-аниона из триметилсилилцианида при действии Cl<sup>-</sup>. Цианид-анион затем взаимодействует с дифторкарбеном, приводя к частице **a**, которая, в свою очередь, силилируется под действием Me<sub>3</sub>SiX, давая продукт реакции **1a** (уравнение 2, Схема III.3). Данный механизм представляется нам менее вероятным, поскольку предполагает взаимодействие двух частиц (CF<sub>2</sub> и CN<sup>-</sup>), находящихся в малой концентрации в реакционной смеси. Наконец, третий возможный путь реакции основан на способности триметилсилилцианида равновесно давать изонитрильную форму **b**. При реакции **b** и дифторкарбена получается частица **c**, которая после миграции триметилсилильной группы к атому углерода приводит к силану **1a** (уравнение 2, Схема III.3). Этот последний механизм мы считаем наиболее вероятным для обнаруженной реакции.



Генерация дифторкарбена:



X = Cl, Br



**Схема III.3** Предполагаемые механизмы реакции образования (триметилсилил)дифторацетонитрила **1a**.

## III.2 Реакции нуклеофильного фторалкилирования.

### III.2.1 Нуклеофильное фторалкилирование в основных условиях.

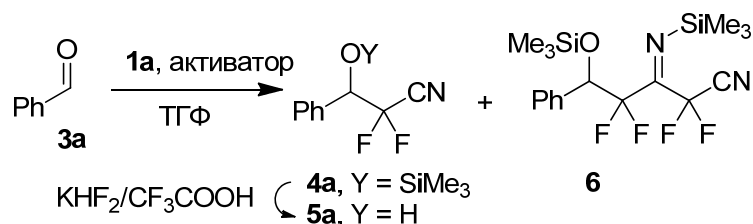
Отработав удобную методику синтеза силана **1a** в мультиграммовых количествах, мы сосредоточились на изучении его химии. Поскольку для фторкремниевых реагентов характерны реакции с карбонильными соединениями [4, 5, 180] (в том числе и реакции силанов **1b-d** [9]), мы решили изучить взаимодействие силана **1a** с альдегидами. В качестве модельного субстрата был выбран бензальдегид **3a**, который вводился в реакцию с силаном в тетрагидрофуране с использованием 10 мол% различных активаторов (см. Табл. III.1). Сильные катализаторы, такие как ТВАТ ( $\text{Bu}_4\text{NPh}_3\text{SiF}_2$ ), CsF, или  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  инициировали быструю реакцию, которая, к нашему большому сожалению, давала не только ожидаемый продукт фторалкилирования **4a**, но и значительные количества примеси **6**. Эта примесь, вероятно, получается через нуклеофильное присоединение **1a** к первичному продукту **4a**.

Нам не удалось сделать соединение **6** основным продуктом, так как увеличение количества силана **1a** в реакции приводило к сложной смеси продуктов. Соединение **6** также нельзя выделить хроматографически из-за его гидролитической неустойчивости. В лучшем случае нам удалось получить смесь соединений **4a** и **6**, содержащую 40% **6**, перегонкой реакционной смеси. Строение вещества **6** было установлено на основе анализа ЯМР спектров  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  для этой смеси.

Применение ацетатов щелочных металлов позволило уменьшить количество побочного продукта **6**, хотя при этом и требовалось большее время реакции. Оптимальным катализатором оказался ацетат лития. Реакция с ним проходила наиболее чисто и побочный продукт практически не образовывался. Для достижения полной конверсии мы брали 2 эквивалента силана **1a**, и после обработки реакционной смеси  $\text{KNH}_2$  и трифторуксусной

кислотой и колоночной хроматографии выделили спирт **5a** с выходом 82%. (опыт №9 в таблице III.1). Наконец, была разработана наиболее быстрая и дешевая методика, в которой использовали всего 1.05 эквивалентов силана **1a** при слегка повышенной температуре (50 °C). Время реакции в этом случае составляло 3 часа (опыт №10 в Таблице III.1).

**Таблица III.1** Реакция силана **1a** с бензальдегидом.



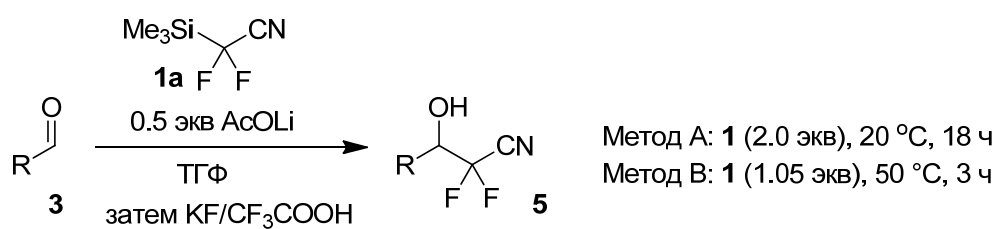
№	Активатор	<b>1a</b> , экв.	Условия	Конверсия	<b>4a</b> : <b>6</b>
1	CsF, 10%	1.3	0 °C, 1 ч	80%	11 : 1
2	ТВАТ, 10%	1.3	0 °C, 1 ч	87%	15 : 1
3	Bu <sub>4</sub> NOAc, 10%	1.3	0 °C, 1 ч	73%	14 : 1
4	AcONa, 10%	1.3	0 °C, 1 ч	18%	>30 : 1
5	AcONa, 10%	1.3	20 °C, 24 ч	96%	14 : 1
6	AcOK, 10%	1.3	20 °C, 18 ч	>98%	6 : 1
7 <sup>a</sup>	AcOK, 10%	1.3	0 °C, 2 ч	84%	5 : 1
8	AcOLi, 10%	1.3	20 °C, 24 ч	78%	>30 : 1
9	AcOLi, 50%	2.0	20 °C, 18 ч	93% (82% <sup>b</sup> )	>30 : 1
10	AcOLi, 50%	1.05	50 °C, 3 ч	95% (85% <sup>b</sup> )	>30 : 1

<sup>a</sup> Растворитель ДМФ. <sup>b</sup> Выход выделенного вещества **5a**.

В оптимальных условиях была проведена серия реакций силана **1a** с различными альдегидами (Таблица III.2). Все исследованные субстраты, включая ароматические, гетероароматические, α,β-ненасыщенные и алифатические альдегиды давали хорошие выходы продуктов. В реакции с ацетофеноном была замечена низкая конверсия (примерно 70%) и образование сложной смеси продуктов. Такой результат можно объяснить

пониженной активностью карбонильной группы наряду с протекающей побочной реакцией первичного продукта.

**Таблица III.2** Фторалкилирование альдегидов.



№	Альдегид	Метод	<b>5</b>	Выход <b>5</b> , <sup>a</sup> %
1		A	<b>5b</b>	70
2		B	<b>5b</b>	77
3		A	<b>5c</b>	75
4		B	<b>5d</b>	60
5		B	<b>5e</b>	84
6		B	<b>5f</b>	72
7		B	<b>5g</b>	73
8		A	<b>5h</b>	72
9		A	<b>5i</b>	72
10		A	<b>5j</b>	72
11		B	<b>5j</b>	70
12		A	<b>5k</b>	65
13		B	<b>5k</b>	66

<sup>a</sup> Выход выделенного вещества.

Следует обсудить механизм реакции силана **1a** с альдегидами. Логично предположить, что он подобен описанному в литературе механизму реакции реагента Руперта ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ ) с карбонильными соединениями [181, 182]. В нашем механизме, ацетат-анион атакует по триметилсилильной группе реагента **1a**, давая пятикоординационный интермедиат **d**, который реагирует с альдегидом через переходное состояние **e** с образованием алкоголята **f**. Анион **f** может сам взаимодействовать с силаном **1a**, промотируя протекание каталитической реакции (Схема III.4). На выходе получается силилированный продукт **4**.

Необходимо отметить важную роль катиона лития в данной реакции. При использовании ацетатов натрия, калия и тетрабутиламмония получается много продукта двойного присоединения **6** в то время как с ацетатом лития реакция идет гораздо чище (Таблица III.1). Такой результат можно объяснить тем, что ион лития обладает значительной Льюисовской кислотностью и координируется по атому кислорода альдегидной группы, активируя её и ускоряя тем самым процесс фторалкилирования альдегида. В то же время, координация лития по нитрильной группе практически не происходит (См. главу II.2.1), таким образом, побочная реакция первичного продукта не ускоряется.

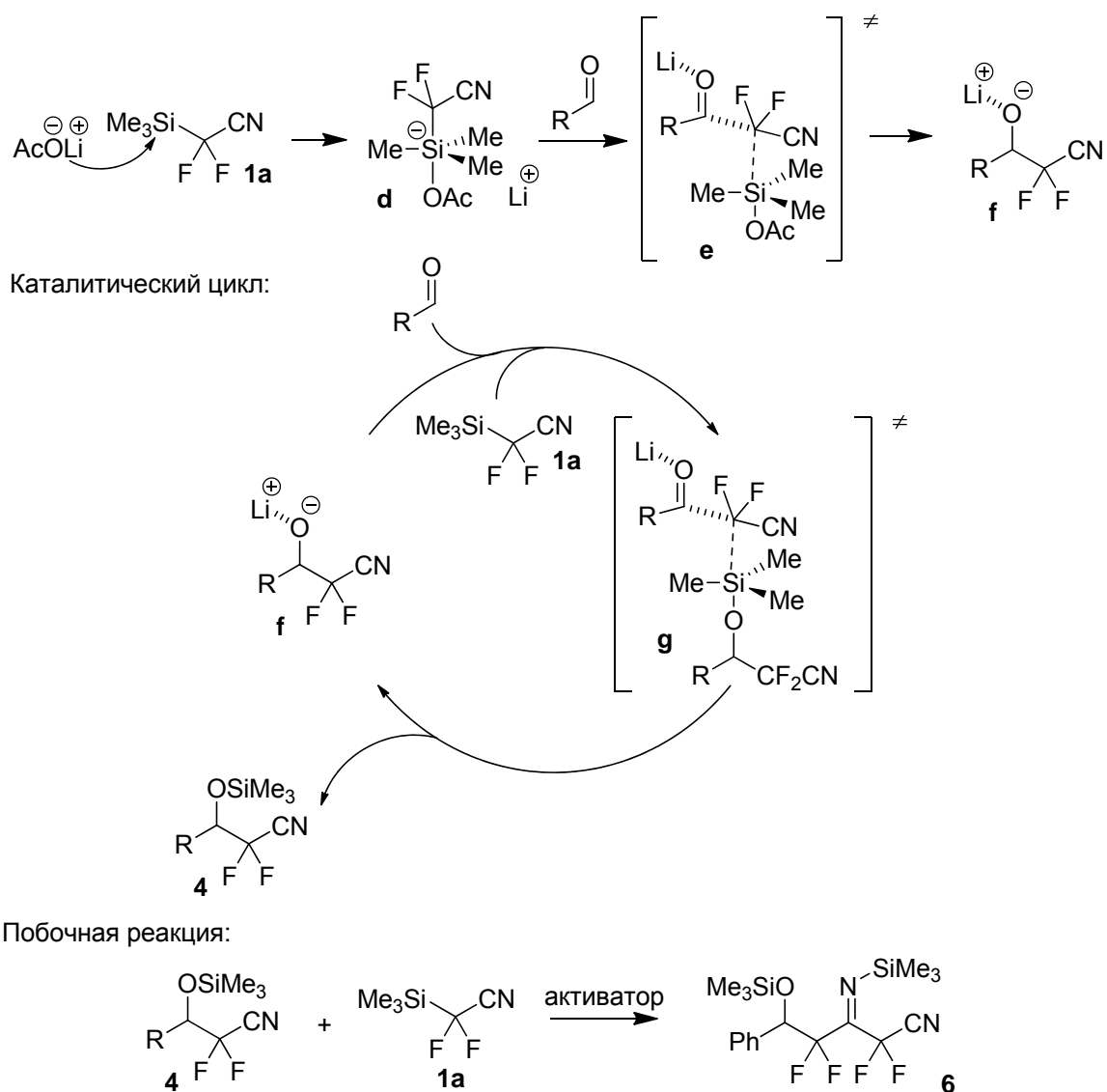
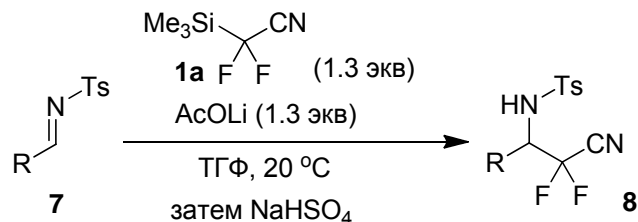


Схема III.4 Механизм реакции силана **1a** с альдегидами.

Затем мы сосредоточились на реакциях силана **1a** с субстратами, содержащими связь C=N. *N*-Тозилимины были введены в реакцию с **1a**. В этом случае для полной конверсии исходного имиона требовалось стехиометрическое количество активатора. Реакция проводилась с использованием 1.3 эквивалента силана и 1.3 эквивалента ацетата лития при комнатной температуре в течение 18-48 часов (Таблица III.3). Следует отметить, что побочные продукты последовательного присоединения силана в данном случае не были зафиксированы. Высокие выходы продуктов **8a-e** были получены из "неенолизуемых" иминов. В то же время, тозилимины, полученные из дигидрокориичного альдегида и изобутиральдегида и

содержащие кислый  $\alpha$ -протон, давали сложные смеси продуктов. *N*-Метил- и *N*-фенилимины бензальдегида абсолютно не реагировали в данных условиях.

**Таблица III.3** Реакции *N*-тозилиминов с силаном **1a**.



№	Имин	Время, ч	<b>8</b>	Выход <b>8</b> , <sup>a</sup> %
1		18	<b>8a</b>	93
2		48	<b>8b</b>	78
3		18	<b>8c</b>	91
4		18	<b>8d</b>	82
5		48	<b>8e</b>	76

<sup>a</sup> Выход выделенного вещества.

Что касается механизма реакции силана **1a** с *N*-тозилиминами (Схема III.5), то он во многом схож с механизмом, предложенным для альдегидов (Схема III.4). Однако, здесь имеются существенные отличия. Для полного протекания реакции требуется 1.3 эквивалента активатора – с меньшим количеством активатора наблюдалась неполная конверсия *N*-тозилимина. Этот факт говорит о том, что данная реакция не проходит как каталитический процесс. По-видимому, образующийся анион **i** достаточно стабилен и не активирует исходный силан **1a**. Отсутствие продуктов присоединения силана к цианогруппе также хорошо согласуется с наличием стабильного аниона **i** и объясняется трудностью сближения двух анионных частиц (**d** и **i**), взаимодействие которых может привести к побочным



продуктам. После кислотного гидролиза анион **i** превращается в продукт реакции **8**.

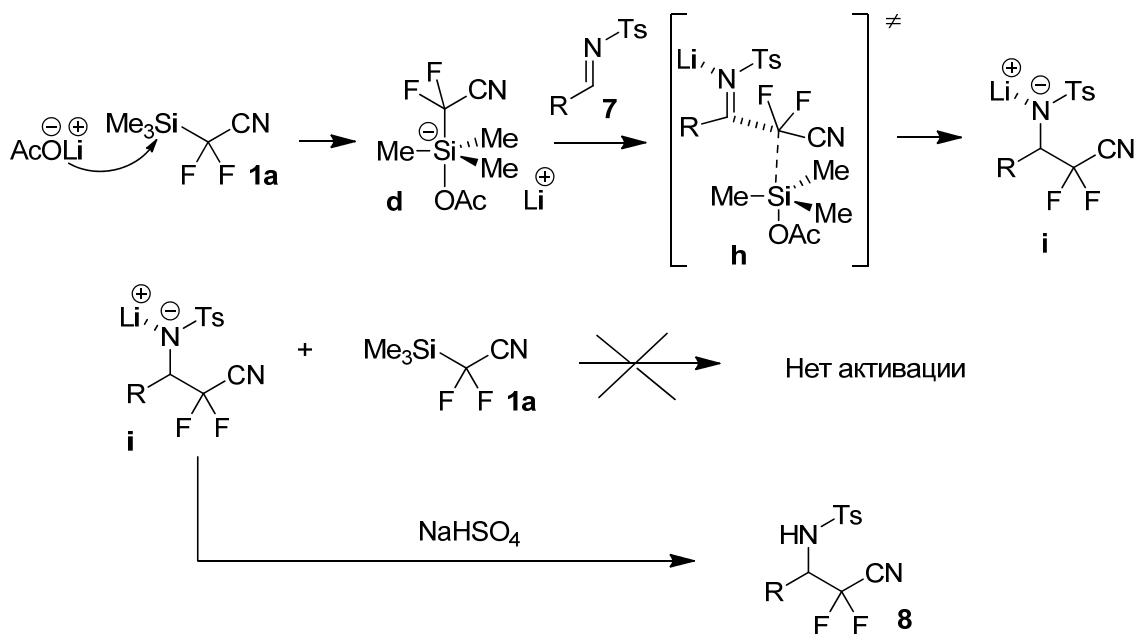
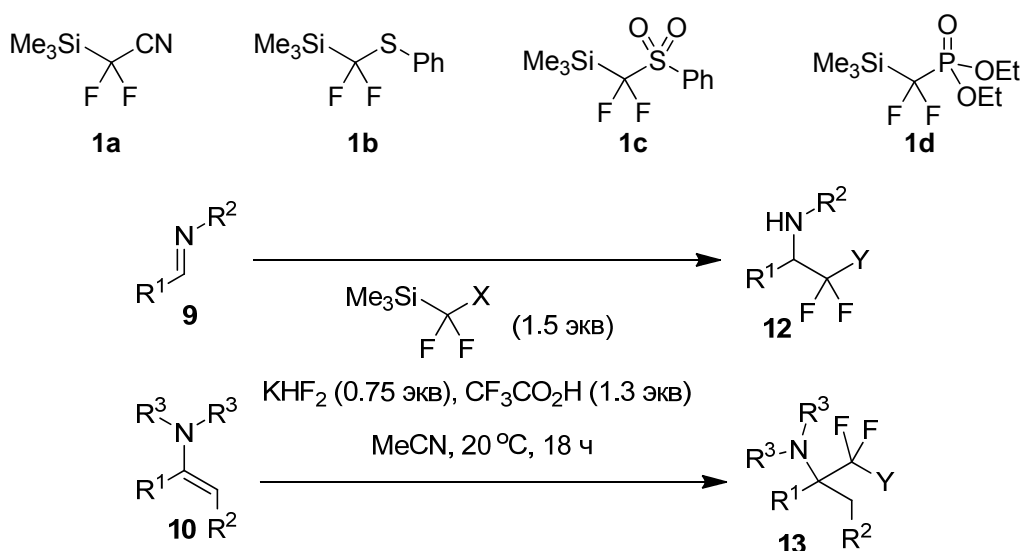


Схема III.5 Механизм реакции **1a** с *N*-тозилиминами.

### III.2.2 Нуклеофильное фторалкилирование в кислых условиях.

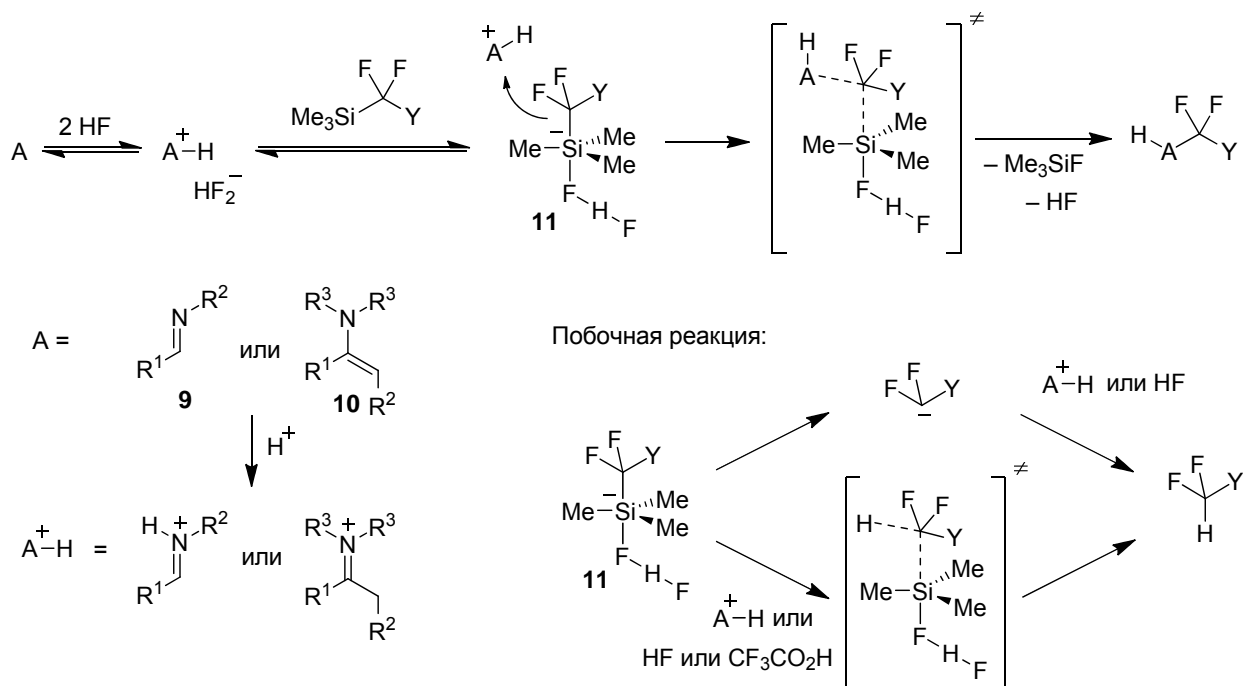
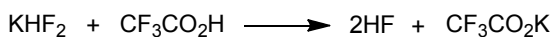
Обычно фторкремниевые реагенты проявляют нуклеофильную активность только в присутствии основных катализаторов, способных генерировать активный пятикоординационный интермедиат [4-6, 183]. Такие реакции проводятся в апротонных условиях, поскольку фторированный карбанион может легко забирать протон из среды. Недавно в нашей лаборатории было обнаружено, что *N*-алкилзамещенные имины и енамины, которые неактивны в стандартных основных условиях, могут подвергаться нуклеофильному трифторметилированию в присутствии HF [6]. Поскольку безводная HF очень опасна, в разработанной ранее методике она генерируется *in situ* при смешивании доступных и удобных реагентов –  $\text{KNH}_2$  и трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Более того, реакции можно проводить в стандартной химической посуде без заметного разрушения поверхности стекла.

Эти условия мы применили к синтезированному (триметилсилил)дифторацетонитрилу **1a**, а также к описанным  $\alpha$ -фенилтио-,  $\alpha$ -фенилсульфонил,  $\alpha$ -диэтилфосфорил замещенным кремниевым реагентам **1b–d** (Рис. III.2). Отметим, что реакции силанов **1b–d** с *N*-алкилзамещенными имидами и енаминами ранее были неизвестны.



**Рисунок III.2** Реакция кремниевых реагентов с имидами и енаминами.

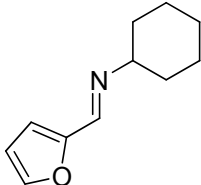
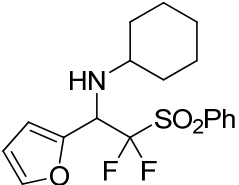
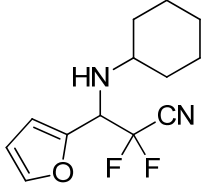
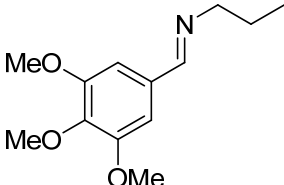
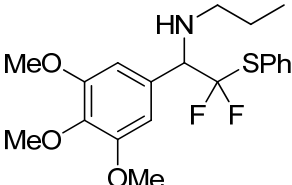
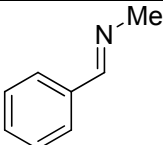
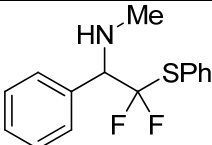
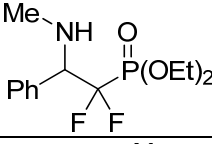
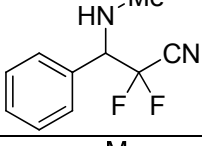
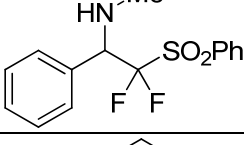
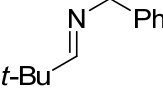
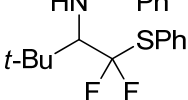
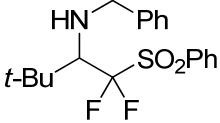
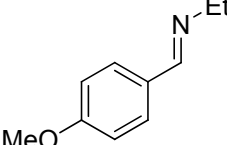
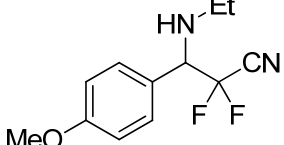
Общий механизм фторалкилирования иминов и енаминов, промотируемого HF, приведен на схеме III.6. Фтороводородная кислота генерируется *in situ* из гидродифторида калия и трифторуксусной кислоты. Взаимодействие субстрата А (имида **9** или енамина **10**) с HF приводит к равновесному образованию иминовых катионов и аниона гидродифторида. Затем гидродифторид активирует кремниевый реагент, генерируя интермедиат **11**, который реагирует с иминовыми ионами. Принято считать, что перенос фторированного карбаниона от кремния к иминовому электрофилу происходит через согласованное переходное состояние. В случае образования свободного карбаниона, он очевидно, быстро реагировал бы с избытком трифторуксусной кислоты, находящимся в системе. Тем не менее, протонирование кремниевого комплекса **11** является побочной реакцией, приводящей к необратимому распаду кремниевого реагента.



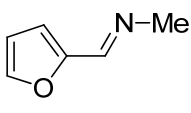
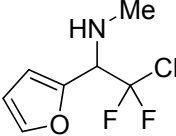
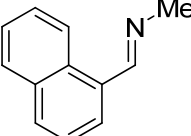
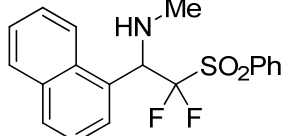
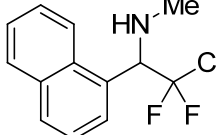
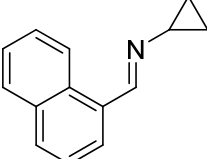
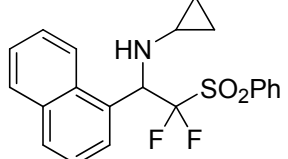
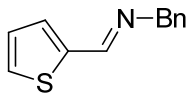
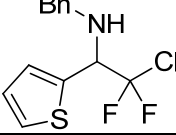
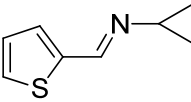
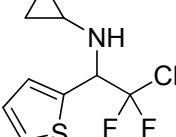
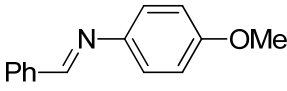
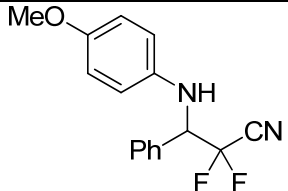
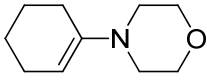
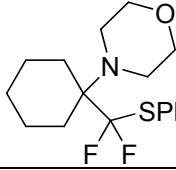
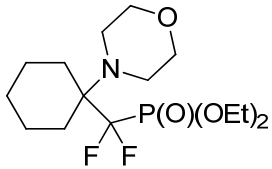
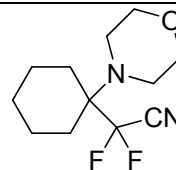
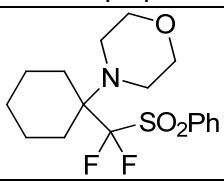
**Схема III.6** Механизм реакции фторалкилирования в кислой среде.

В качестве субстратов для реакции нуклеофильного фторалкилирования были выбраны соединения, которые нельзя профторалкилировать по стандартной методике катализа "голыми" фторид или ацетат анионами [4-6]. Это имины **9**, имеющие у атома азота алкильный или бензильный заместитель, и енамины **10**. Были изучены их реакции с (триметилсилил)дифторацетонитрилом, а также фенилтио-, фенилсульфонил- и диэтилфосфорилзамещенными силанами (реагенты **1a**, **1b**, **1c** и **1d**). Результаты приведены в таблице III.4.

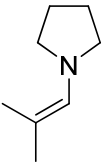
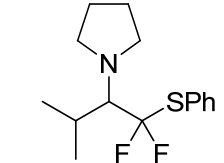
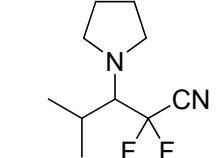
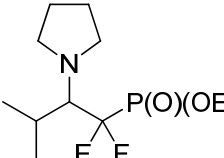
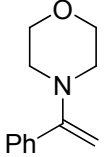
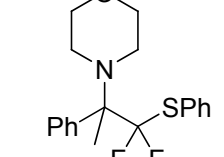
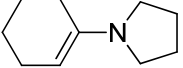
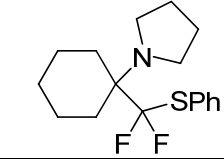
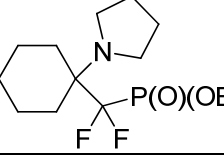
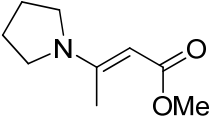
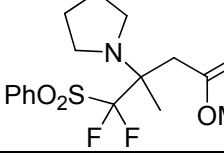
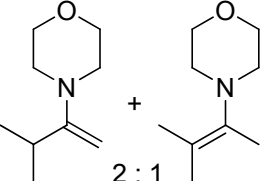
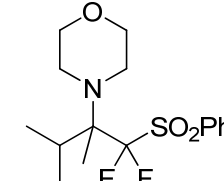
**Таблица III.4.** Реакции иминов и энаминов с кремниевыми реагентами.

№	Субстрат		Силан	Продукт		Выход <sup>a</sup> , (%)
1		<b>9a</b>	<b>1a</b>		<b>12a</b>	82
2		<b>9a</b>	<b>1c</b>		<b>12b</b>	85
3		<b>9b</b>	<b>1b</b>		<b>12c</b>	71
4		<b>9c</b>	<b>1a</b>		<b>12d</b>	66
5		<b>9c</b>	<b>1b</b>		<b>12e</b>	72
6		<b>9c</b>	<b>1c</b>		<b>12f</b>	77
7		<b>9c</b>	<b>1d</b>		<b>12g</b>	30
8		<b>9d</b>	<b>1b</b>		<b>12h</b>	60
9		<b>9d</b>	<b>1c</b>		<b>12i</b>	70
10		<b>9e</b>	<b>1a</b>		<b>12j</b>	72

**Таблица III.4.** (продолжение)

11		<b>9f</b>	<b>1a</b>		<b>12k</b>	67
12		<b>9g</b>	<b>1a</b>		<b>12l</b>	74
13		<b>9g</b>	<b>1c</b>		<b>12m</b>	75
14		<b>9h</b>	<b>1c</b>		<b>12n</b>	73
15		<b>9i</b>	<b>1a</b>		<b>12o</b>	77
16		<b>9j</b>	<b>1a</b>		<b>12p</b>	78
17		<b>9k</b>	<b>1a</b>		<b>12q</b>	68
18		<b>10a</b>	<b>1a</b>		<b>13a</b>	95
19		<b>10a</b>	<b>1b</b>		<b>13b</b>	85
20 <sup>b</sup>		<b>10a</b>	<b>1c</b>		<b>13c</b>	85
21		<b>10a</b>	<b>1d</b>		<b>13d</b>	71

**Таблица III.4.** (продолжение)

22		<b>10b</b>	<b>1a</b>		<b>13e</b>	82
23 <sup>b</sup>		<b>10b</b>	<b>1b</b>		<b>13f</b>	79
24		<b>10b</b>	<b>1d</b>		<b>13g</b>	78
25		<b>10c</b>	<b>1b</b>		<b>13h</b>	81
26		<b>10d</b>	<b>1b</b>		<b>13i</b>	90
27		<b>10d</b>	<b>1d</b>		<b>13j</b>	84
28		<b>10e</b>	<b>1c</b>		<b>13k</b>	87
29		<b>10f</b>	<b>1c</b>		<b>13l</b>	78

<sup>a</sup>Выход выделенного вещества

<sup>b</sup>Реакция енаминов с силаном **1a** проводилась в модифицированных условиях: 2 часа, температура от -20 до 0 °С.

Реакции были проведены в стандартных условиях – 18 часов при комнатной температуре с использованием 1.5 эквивалента кремниевого реагента и 1.5 эквивалента HF. Реакции силана **1a** с енаминами проводились в модифицированных условиях: время реакции составляло 2 часа при

медленном повышении температуры от -20 до 0 °С. Как следует из полученных результатов, реагенты **1a** и **1c** дают повышенные выходы продуктов по сравнению с сульфидным реагентом **1b**. Это можно объяснить большей восприимчивостью этих силанов к основной активации благодаря большему акцепторному эффекту фенилсульфонильной и нитрильной группы по сравнению с фенилсульфидной. Енамины **10a-f** давали высокие выходы продуктов во всех изученных случаях. Конечно, енамины, в сущности, более активны, чем имины, поскольку в кислых условиях они легче образуют иминиевые катионы. Фторалкилирование с фосфорным реагентом **1d** было исследовано в реакции с имином **9c** в стандартных условиях, и ожидаемый продукт **12e** образовался с выходом всего 30 % (№5 в таблице III.4) Низкий выход может быть связан с конкурирующим процессом протодесилилирования исходного силана. Попытки увеличить выход были безуспешны. А вот енамины **10a**, **10b** и **10d** хорошо реагировали с силаном **1d**, давая продукты **13c**, **13g** и **13j** соответственно с хорошими выходами.

Было интересно оценить стабильность реагентов **1a-1d** в присутствии фтороводородной кислоты (Схема III.7). В типичном эксперименте силан добавляли при комнатной температуре к гомогенному раствору  $\text{KHF}_2$  и  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в дейтероацетонитриле. За разложением силанов следили с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ . Протодесилилирование сульфонилсилана **1c** с образованием  $\text{CHF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$  происходило достаточно быстро, и конверсия 90% была достигнута за 5 часов. Силаны **1b** и **1d** реагировали гораздо медленнее и через 24 часа наблюдалось их разложение примерно на 30%. Силан **1a** разлагался удивительно быстро. Через 1 минуту сохранилось всего 5% исходного вещества **1a**. В то время как единственным путем реакции силанов **1a**, **1c** и **1d** было протодесилилирование, приводящее к продуктам типа  $\text{CHF}_2\text{Y}$ , разложение фенилтиозамещенного силана **1b** протекало более сложно и приводило к образованию 6% продукта протодесилилирования ( $\text{CHF}_2\text{SPh}$ ) и других неидентифицируемых примесей. Строго говоря, стабильность реагентов **1a-d** не коррелирует с

эффективностью реакции фторалкилирования. К примеру, фосфонат **3d** разлагается медленно, но, к сожалению, его реакция с имином **9c** идет с плохим выходом (Таблица III.4, №7). Подобный результат можно объяснить, тем, что протодесилилирование пятикоординационного кремниевого интермедиата из силана **1d** происходит быстрее, чем взаимодействие с иминовым катионом (побочная реакция на Схеме III.3). В то же время, силан **1a** разлагается очень быстро, но реагирует с имидами и енамими, давая хорошие выходы. Чем ниже устойчивость кремниевого интермедиата, тем выше его активность, поэтому основываясь только на скорости распада кремниевого реагента нельзя судить об эффективности процесса фторалкилирования. К тому же разница в реакционной способности силанов **1b** и **1d** по отношению к имидам может возникать из-за большего стерического эффекта фосфонатной группы по сравнению с тиофенильной, что вполне согласуется с предложенным механизмом взаимодействия пятикоординационного интермедиата с иминовым электрофилом.

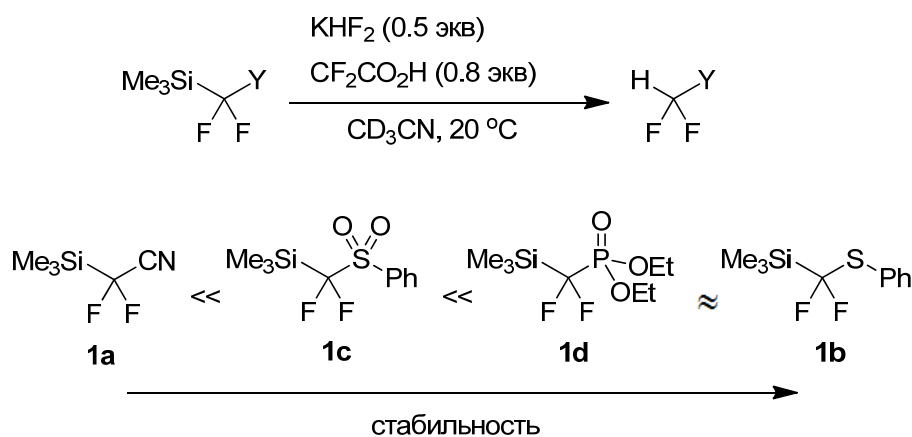


Схема III.7. Стабильность силанов в присутствии HF.

Мы показали, что фторкремниевые реагенты **1a-1c**, можно эффективно применять для нуклеофильного фторалкилирования иминов и енаминов в кислой среде. Фосфорилдифторметилсилан **1d** хорошо работает только на более реакционноспособных енаминах.



### III.3 Синтез фторированных пиримидинов на основе (триметилсилил)дифторацетонитрила.

Среди различных классов фторированных гетероциклов пиримидиноны и пиримидиндионы наиболее важны, так как они проявляют противораковую, антивирусную и фунгицидную активность [184-188, 15]. Первыми успешными лекарствами данного типа были фторированные урацил и цитозин (Рис. III.3) и их многочисленные аналоги. Общепринятым подходом к синтезу моно- и дифторированных пиримидинов является электрофильное фторирование исходных гетероциклов с использованием элементарного фтора или фторирующих реагентов с N-F или O-F связями [189-194]. Альтернативный метод получения дифторзамещенных пиримидинов (дигидроурацилов), описанный в литературе, состоит в построении гетероциклического кольца из ациклических фторированных предшественников [195], но этот метод осуществлён только на ограниченном числе примеров.

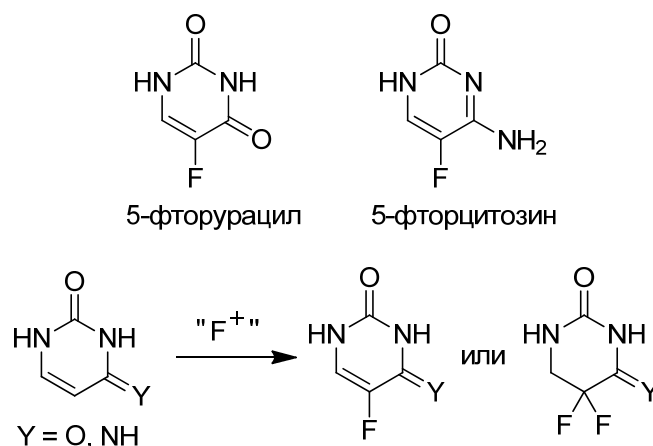
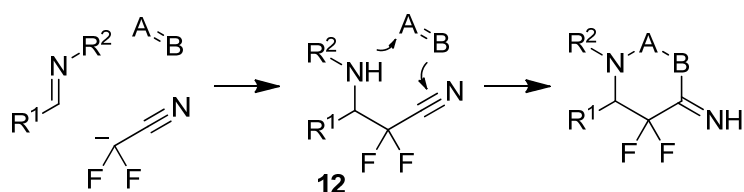


Рисунок III.3 Фторированные пиримидиноны.

Мы предлагаем общий подход к созданию фторированных шестичленных гетероциклов, основанный на сочетании трех компонентов – иминов, аниона дифторацетонитрила и реагента A=B (Схема III.8). В настоящей работе была описана реакция иминов с

(триметилсилил)дифторацетонитрилом, приводящая к продуктам **12**. Эти соединения содержат нуклеофильную аминогруппу и электрофильную нитрильную группу, и реакция данной 1,4-диполярной системы с подходящим субстратом типа A=B должна приводить к образованию гетероциклических молекул.

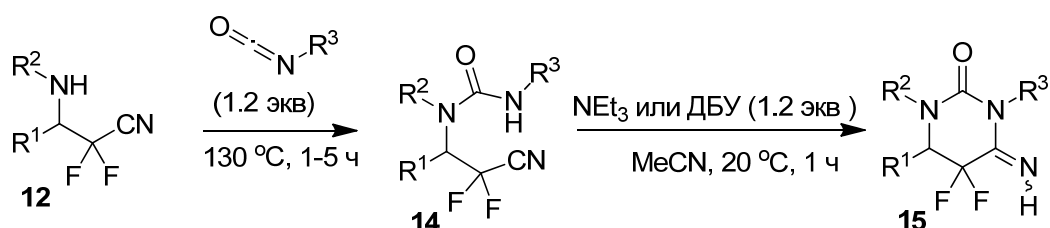


**Схема III.8** Подход к шестичленным гетероциклам.

Вначале были исследованы реакции аминов **12** с изоцианатами (Таблица III.5). Из-за наличия атомов фтора и цианогруппы, нуклеофильность аминов **12** сильно понижена по сравнению с обычными *N,N*-диалкиламинами. По этой причине, для протекания реакции с изоцианатами необходимы достаточно жесткие условия: нагревание при 130 °С без растворителя. Мочевины **14** были получены с отличными выходами и хорошей чистотой, кроме мочевины **14d**, которая содержала 10% гетероцикла **15d**. Циклизация мочевины **14a-d** в иминопирролидиноны **15a-d** происходит легко и количественно в присутствии триэтиламина (1.2 экв) при комнатной температуре. Однако, мочевина **14e**, содержащая *N*-пропильный заместитель, не циклизовалась в стандартных условиях, и для получения продукта **15e** было необходимо более сильное основание – 1,8-диазобициклоундец-7-ен (ДБУ). В растворе соединения **15** существуют как смесь геометрических изомеров по двойной связи C=N, в то время как рентгеноструктурный анализ отдельного кристалла гетероцикла **15a** показал наличие лишь одного изомера (Рис. III.4). При растворении кристалла, содержащего индивидуальный структурный изомер, в дейтерохлороформе, ЯМР спектр <sup>19</sup>F показал образование смеси изомеров. Этот факт говорит о

том, что инверсия неподеленной пары атома азота во фрагменте C=N–H имеет невысокий энергетический барьер. Таким образом, положение равновесия между изомерами может меняться в зависимости от среды.

**Таблица III.5.** Реакции 3-амино-2,2-дифторпропионитрилов с изоцианатами.

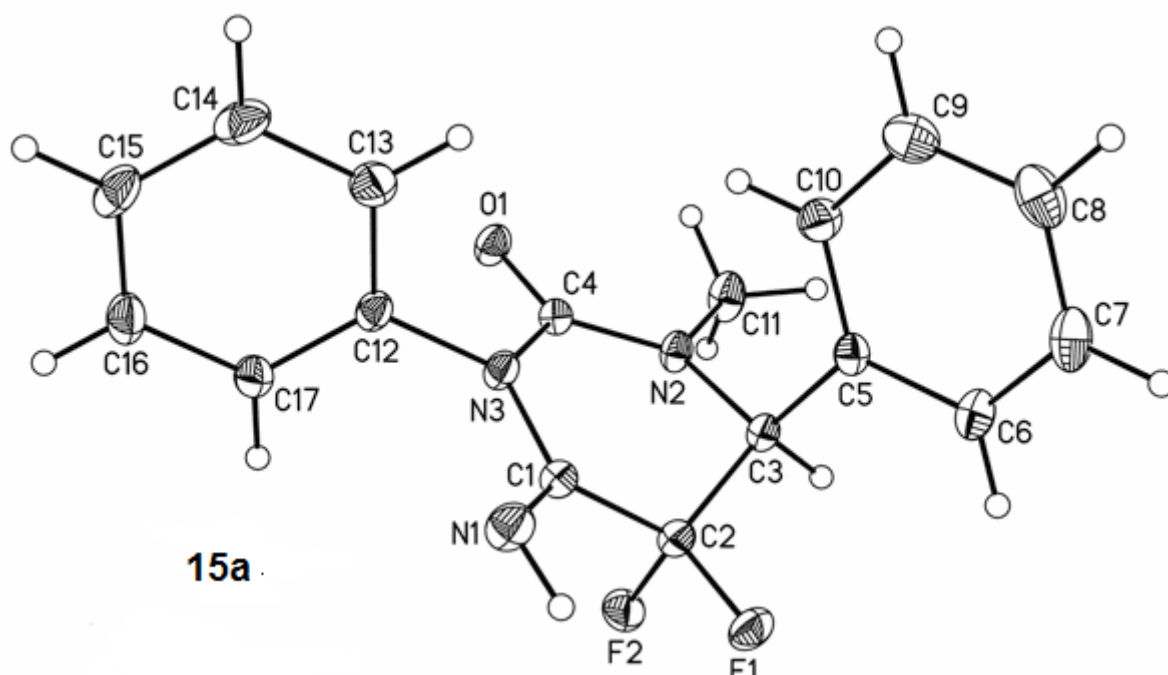


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	12	14	Время 12→14 , ч	Выход д 14, <sup>a</sup> %	15	Основание	Выход 15, <sup>a</sup> %
Ph	Me	Ph	12f	14a	3	95	15a	NEt <sub>3</sub>	95
Ph	Me	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12f	14b	1	95	15b	NEt <sub>3</sub>	97
	Bn	Ph	12o	14c	3	83	15c	NEt <sub>3</sub>	98
	Bn	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12o	14d <sup>b</sup>	3	80 <sup>b</sup>	15d	NEt <sub>3</sub>	99
Ph	Me	Pr	12f	14e <sup>c</sup>	5	93	15e	ДБУ	78

<sup>a</sup> Выход выделенного вещества.

<sup>b</sup> Дополнительно образовалось примерно 10% гетероцикла **15d**.

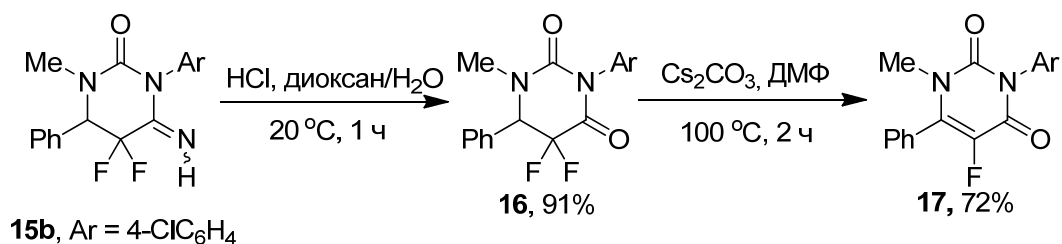
<sup>c</sup> Использовалось 3 эквивалента PrNCO.



**15a**

**Рисунок III.4.** Молекулярная структура соединения **15a**. Все атомы кроме водорода представлены в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%. Данные рентгеноструктурного анализа доступны через интернет в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC-934724) по адресу: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

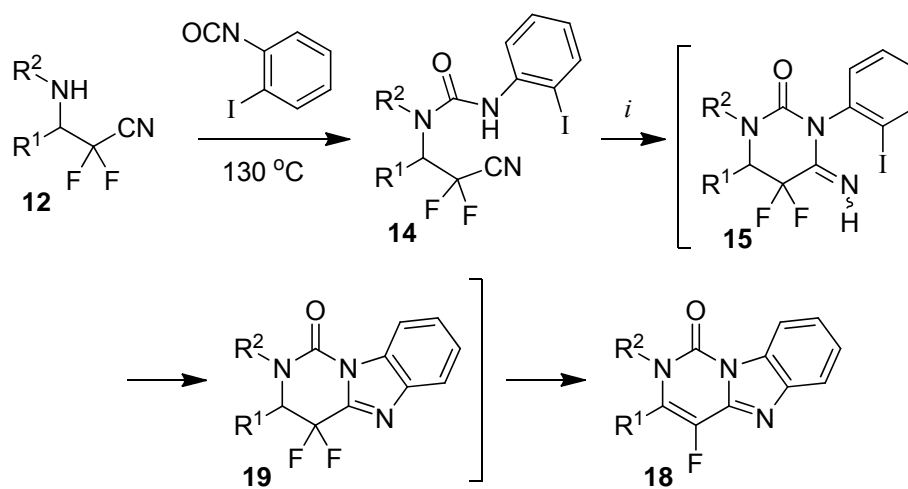
Возможность синтеза фторурацилов была показана на примере превращений иминопиримидинона **15b**. Так, иминогруппу в **15b** гидролизовали в кислых условиях и получили дион **16**, из которого отщепляли HF действием карбоната цезия. В результате был получен замещенный 5-фторурацил **17** (Схема III.9).





**Схема III.9.** Синтез фторурацила **17**.

Представленная методология также оказалась полезна для построения более сложных фторированных гетероциклов. Для дальнейшей функционализации нами была использована N-H группа иминопиримидинов **15**. Так, использование арилизоцианата, содержащего атом йода в *орто*-положении, приводит к мочевинам **14** (Таблица III.6). Было обнаружено, что нагревание иод-замещенных мочевины **14** при 90 °С в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и каталитических количеств CuI и пролина [196] приводит к монофторированным 4-фторпиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онам **18** с хорошими выходами. Реакция, по-видимому, происходит как медь-катализируемая циклизация иминопиримидинов **15**, а образующийся интермедиат **19** в основных условиях реакции отщепляет HF. В подтверждение данного механизма мы смогли выделить дифторированный гетероцикл **19e**, проведя медь-катализируемое сочетание при 50 °С. Структура гетероцикла **18a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рисунок III.5). Таким образом, мы показали, что по нашей методике можно легко получать фторзамещенные пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-оны. [197-200].

Таблица III.6 Синтез гетероциклов 18.

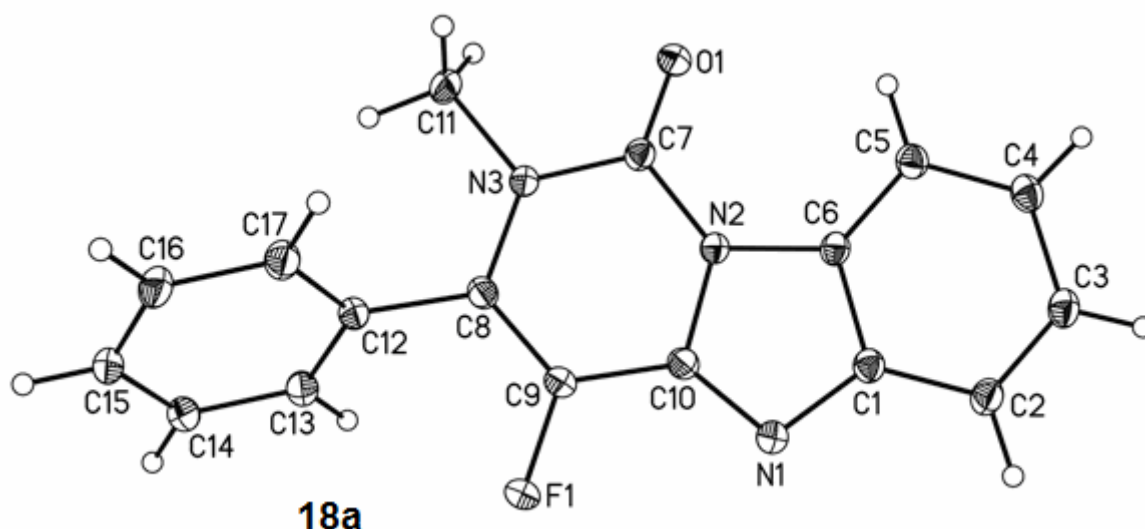


*i*: 10% CuI, 10% пролин  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 экв), ДМФ, 90 °С, 2 ч

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	12	14	Время 12→14, ч	Выход 14, <sup>a</sup> %	18	Выход 18, <sup>a</sup> %
Ph	Me	12f	14f	2	94	18a	81
	Bn	12o	14g	5	67	18b	80
	Me	12k	14h	2	96	18c	77
1-нафтил	Me	12m	14i	2	95	18d	79
4- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	12q	14j	3	92	18e <sup>b</sup>	75

<sup>a</sup> Выход выделенного вещества.

<sup>b</sup> Время реакции 5 часов.



**Рисунок III.5.** Молекулярная структура соединения **18a**. Все атомы кроме водорода представлены в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%. Данные рентгеноструктурного анализа доступны через интернет в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC-934723) по адресу: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Таким образом, был предложен удобный метод сборки дифторированных иминопиримидинонов из изоцианатов и вторичных аминов, полученных из иминов и (триметилсилил)дифторацетонитрила. Эта методология может быть применена для синтеза как производных 5-фторурацила, так и для построения сложных фторзамещенных гетероциклов.

В продолжение развития подхода, представленного на схеме III.8, мы предложили использовать в качестве реагента А=В циануксусную кислоту (Схема III.10). Соединения **20**, образующиеся после стадии ацилирования, претерпевают циклизацию (реакция Торпа–Циглера), приводя к фторзамещенным 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онам **21**. Следует отметить, что 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-оновый фрагмент представляет интерес для получения биологически активных соединений [201]. Построение дигидропиридиноновой системы, не содержащей фторов,

конденсацией цианозамещенных амидов цианоуксусной кислоты было описано в литературе [202]. Однако известные методы получения 5,5-дифторированных 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов весьма сложны [203-206]. Кроме того, такие 5,5-дифтор-замещенные гетероциклы, содержащие 4-амино-группу, в литературе не описаны.

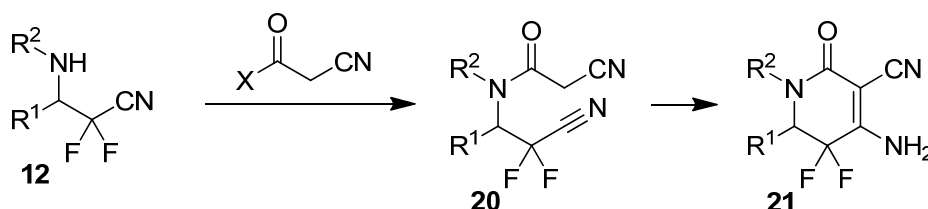


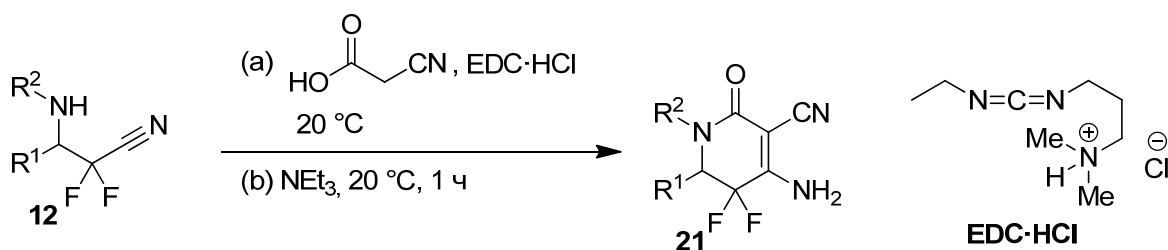
Схема III.10

Ацилирование иминов **12** проводили при действии цианоуксусной кислотой в присутствии гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl) в хлористом метиле в течение времени, приведенного в таблице III.7. Затем в реакционную массу добавляли триэтиламин, выдерживали 1 час, и после водной обработки и хроматографической очистки получали продукты **21**. Необходимость использования гидрохлорида EDC в реакции ацилирования вместо более дешевого аналога – дициклогексилкарбодиимида (DCC) обусловлена трудностью отделения продуктов реакции от дициклогексилмочевины, в то время как мочевины, образующаяся из EDC легко отмывается водной соляной кислотой.

Скорость ацилирования иминов **12** зависит от стерического эффекта группы R<sup>2</sup>, а стадия образования цикла протекает быстро вне зависимости от характера заместителей. В случае наименее стерически затрудненной метильной группы (соединения **12f**, **12k**) ацилирование завершается за 18 ч, в то время как в случае бензильного или циклогексильного заместителей (соединения **12o**, **12b**) даже после выдержки в течение семи дней выходы целевых продуктов невысоки.



**Таблица III.7**



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>12</b>	Время	<b>21</b>	Выход <b>21</b> , <sup>a</sup> %
Ph	Me	<b>12f</b>	18 ч	<b>21a</b>	95
2-фурил	Me	<b>12k</b>	18 ч	<b>21b</b>	97
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>12q</b>	48 ч	<b>21c</b>	93
2-тиенил	Bn	<b>12o</b>	7 дней	<b>21d</b>	43
2-фурил	циклогексил	<b>12b</b>	7 дней	<b>21e</b>	16

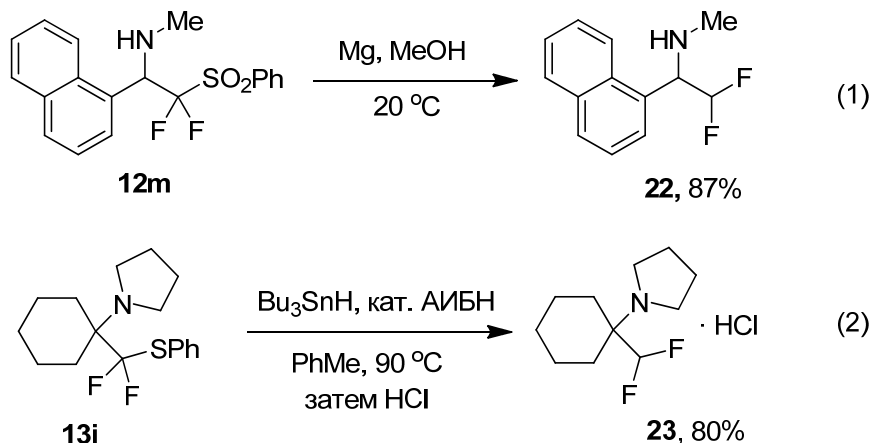
<sup>a</sup>Выход выделенного вещества.

Таким образом, нами предложен простой способ получения фторированных 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов по реакции цианодифторметил-замещенных аминов с циануксусной кислотой. Метод наиболее эффективен при использовании аминов, содержащих на атоме азота неразветвленную алкильную группу.

### III.4 Другие превращения продуктов реакции фторкремниевых реагентов с электрофилами.

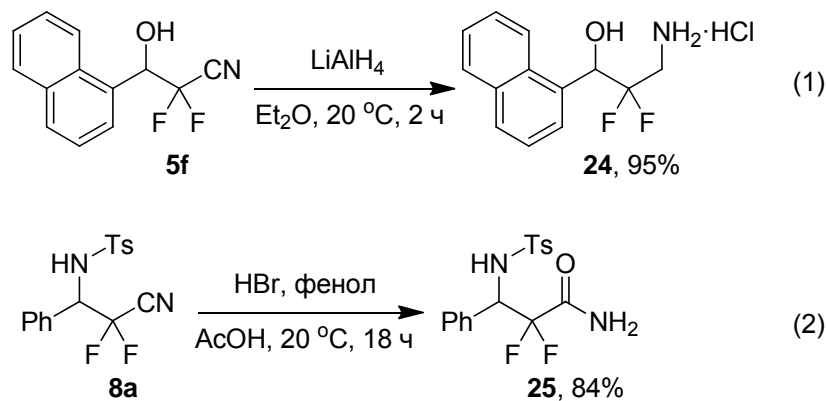
Для демонстрации возможностей синтетического использования полученных продуктов мы провели десульфирование сульфидной и сульфонильной групп (Схема III.11). Так, сульфонильный фрагмент был удален из продукта **12m** под действием металлического магния в метаноле [207], при этом получался α-дифторметилзамещенный амин **22**. Фенилтиогруппа удалялась из продукта **13i** в радикальных условиях с

использованием трибутилоловогидрида и азобисизобутиронитрила (АИБН) [208], в результате после кислотной обработки был выделен кристаллический гидрохлорид амина **23**.



**Схема III.11** Реакции десульфирования.

Восстановление нитрильной группы продукта **5f** алюмогидридом лития позволило выделить амин **24** в форме гидрохлорида. Мы также пытались получить продукты со свободной аминогруппой восстановительным снятием тозилльной группы с атома азота соединения **8a** при действии бромоводородной кислоты в присутствии фенола. К сожалению, даже при комнатной температуре гидратация электрофильной цианогруппы происходит быстрее снятия тозилльной защиты, что приводит в амиду **25**. Снять *o*-метоксифенильную группу с азота в продукте **12q** под действием церийаммонийнитрата также не удалось, реакция приводила к сложной смеси продуктов.



**Схема III.12** Превращения нитрильной группы первичных продуктов.

## IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

### Общие экспериментальные процедуры:

Все реакции были проведены в атмосфере аргона. Тетрагидрофуран перегоняли над  $\text{LiAlH}_4$  и хранили в герметичном сосуде над натрием. Ацетонитрил перегоняли над  $\text{CaH}_2$  и хранили над молекулярными ситами  $4\text{\AA}$ . ДМФ перегоняли в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранили над молекулярными ситами  $4\text{\AA}$ . Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (230-400 mesh).  $\text{CDCl}_3$  перегоняли над  $\text{CaH}_2$ . Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) указаны в Герцах (Гц). ЯМР спектры регистрировали на приборах Bruker AM-300 и Bruker AM-200. ИК спектры регистрировали на приборе «Bruker-alpha». Элементный анализ проводили на приборе KarloErba 1106. Масс спектры высокого разрешения (HRMS) снимали с использованием ионизации электрораспылением (ESI) и времяпролетного масс-анализатора (TOF). Для аналитической хроматографии использовались покрытые силикагелем пластинки F-254, которые проявлялись под УФ излучением и/или в подкисленном водном растворе  $\text{KMnO}_4$ . Для случаев перегонки малых количеств веществ указана температура бани.

Регистрацию спектров ЯМР проводили Стручкова М. И. и Беляков П. А. (ИОХ РАН). Рентгеноструктурный анализ выполнили Корлюков А. А. и Архипов Д. Е. (ИНЭОС РАН).

### Дифторметил(триметил)силан

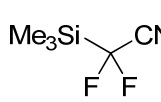
Был получен по литературной методике [175].  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектры совпали с литературными данными [175].

### (Бромдифторметил)триметилсилан (2)

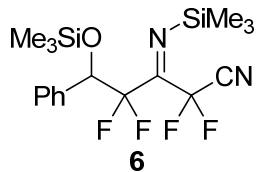
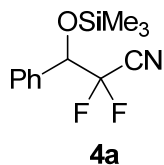
$\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}(\text{Br})(\text{F})_2$  В колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой добавили  $\text{NaBr}$  (10.8 г, 105 ммоль), 30% водную  $\text{H}_2\text{O}_2$  (14.2 г, 125 ммоль) и разбавили водой (7 мл). Смесь охладили до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  на ледяной бане и по каплям прибавили концентрированную серную кислоту (6.7 мл, 125 ммоль). Охлаждающую баню убрали и добавили  $\text{TMSCHF}_2$  (12.4 г, 100

ммоль) к образовавшейся коричневой смеси. Колбу поместили на водяную баню при 40 °С и перемешивали при данной температуре при облучении лампой накаливания (75 Вт) до тех пор, пока суспензия по большей части не обесцветилась (приблизительно 1 час). Верхний слой отделили, профильтровали через MgSO<sub>4</sub> и перегнали. Т.кип. 106–108 °С. Выход: 16.2 г (80%), бесцветная жидкость. <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F ЯМР спектры совпали с литературными данными [230].

**(Триметилсилил)дифторацетонитрил (1a).**

 Смесь Me<sub>3</sub>SiCN (3.96 г, 40 ммоль), силана **2** (8.12 г, 40 ммоль), VnNEt<sub>3</sub>Cl (372 мг, 2 ммоль) и бензонитрила (15 мл) выдерживали при 110 °С в течении 80 минут. Затем смесь охладили до 0 °С и по каплям прибавили окись стирола (5.5 мл, 48 ммоль), после чего выдержали ещё 1 час при комнатной температуре. Колбу поместили в баню комнатной температуры и летучие компоненты отогнали в вакууме (1 Торр), собирая продукт в холодную ловушку (–100 °С). Собранную жидкость профильтровали через плотную вату и фракционно перегнали с дефлегматором при атмосферном давлении. Т.кип. 106–108 °С. Выход: 4.76 г (80%), бесцветная жидкость. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 0.34 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –5.8 (т, *J* = 1.5), 113.3 (т, *J* = 37.1), 116.4 (т, *J* = 264.9). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –115.4 (с, 2F). Вычислено для C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NSi (149.21): С, 40.25; Н, 6.08; N, 9.39. Найдено: С, 40.50; Н, 6.13; N, 9.62.

**Смесь соединений 4a и 6 (соотношение 1.6 : 1).**



Сухой ацетат калия (220 мг, 2.25 ммоль) добавили к раствору бензальдегида (159 мг, 1.5 ммоль) и силана **1a** (514 мг, 3.45 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и реакцию перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Летучие компоненты упарили в вакууме (температура бани не превышала 25 °С), остаток разбавили гексаном (10 мл) и профильтровали через вату. Фильтрат упарили в вакууме, остаток перегнали в коротком воротничке 85–100 °С

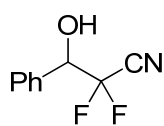
(температура бани)/0.078 Торр и получили 200 мг смеси **4a** и **6** в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.09 (с, 9H), 0.20 (с, 14H), 0.36 (с, 9H), 4.99 (т, 2H,  $J = 8.5$ ), 5.14 (дд, 1H,  $J = 17.8, 5.9$ ), 7.39–7.57 (м, 13H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -0.34, -0.26, 0.1 (уш), 75.3 (дддд,  $J = 32.2, 24.8, 2.9, 1.0$ ), 75.6 (дд,  $J = 27.6, 25.9$ ), 105.3 (т,  $J = 254.8$ ), 111.0 (т,  $J = 259.6$ ), 111.1 (тм,  $J = 44.1$ ), 111.4 (т,  $J = 44.9$ ), 116.1 (ддт,  $J = 259.1, 250.5, 2.0$ ), 127.7, 128.17, 128.24, 128.5, 129.1, 129.7, 134.0 (дд,  $J = 3.5$ ), 135.4 (д,  $J = 1.7$ ), 151.5 (дддд,  $J = 56.4, 34.5, 28.4$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -89.6 (ддд, 1F,  $J = 308.4, 17.8, 8.5$ ), -92.5 (дт,  $J = 308.4, 8.5$ ), -98.2 (дд,  $J = 284.0, 8.5$ ), -102.9 (дд,  $J = 284.0, 8.5$ ), -104.7 (ддд,  $J = 260.3, 17.8, 8.5$ ), -114.1 (дм,  $J = 260.3$ ).

### **Реакция силана **1a** с альдегидами **3**. Общая методика.**

**Метод А.** Сухой ацетат лития (17 мг, 0.25 ммоль) прибавили к раствору альдегида **3** (0.5 ммоль) и силана **1a** (149 мг, 1.0 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 0 °С, и реакцию перемешивали 18 часов при комнатной температуре. При обработке, летучие компоненты упарили в вакууме (температура бани не превышала 25 °С). Остаток растворили в ацетонитриле (1 мл) и обработали  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (77 мкл, 1.0 ммоль) и  $\text{KNF}_2$  (47 мг, 0.6 ммоль), затем перемешивали 30 минут. Смесь разбавили водой (5 мл), проэкстрагировали метилтретбутиловым эфиром (3×3 мл). Органическую фазу высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарили, сырой продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

**Метод В.** Сухой ацетат лития (17 мг, 0.25 ммоль) прибавили к раствору альдегида **3** (0.5 ммоль) и силана **1a** (78 мг, 0.525 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при комнатной температуре и реакционную массу перемешивали 3 часа при 50 °С. Обработку производили аналогично Методу А.

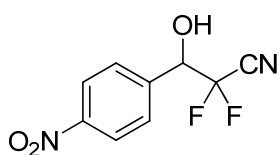
### 3-Гидрокси-3-фенил-2,2-дифторпропаннитрил (5a).



Метод А, 78 мг, выход: 84%. Метод В, 77 мг, выход: 85%.

Масло.  $R_f$  0.31 (гексан/EtOAc 5 : 1). Т.кип. 100–105 °С (температура бани)/0.091 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.98–3.06 (уш, 1H), 5.04 (т, 1H,  $J = 8.6$ ), 7.43–7.56 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 74.9 (т,  $J = 26.2$ ), 110.7 (т,  $J = 249.3$ ), 111.0 (т,  $J = 44.6$ ), 127.5, 128.9, 130.2, 132.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –99.4 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.6), –102.5 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.6). Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$  (183.15): С, 59.02; Н, 3.85; N, 7.65. Найдено: С, 58.83; Н, 3.65; N, 7.54.

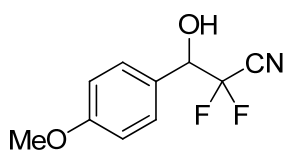
### 3-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-2,2-дифторпропаннитрил (5b).



Метод А, 80 мг, выход: 70%. Метод В. 88 мг, выход: 77%.

Бледно желтые кристаллы. Т.пл. 87–89 °С (гексан).  $R_f$  0.20 (гексан/EtOAc 3 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.37–3.47 (уш, 1H), 5.24 (т, 1H,  $J = 8.4$ ), 7.74 (д, 2H,  $J = 8.6$ ), 8.31 (д, 2H,  $J = 8.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 73.9 (т,  $J = 27.1$ ), 110.3 (т,  $J = 250.5$ ), 110.4 (т,  $J = 44.3$ ), 123.9, 128.7, 139.3, 149.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –99.2 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.4), –102.6 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.4). Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$  (228.15): С, 47.38; Н, 2.65; N, 12.28. Найдено: С, 47.60; Н, 2.66; N, 12.35.

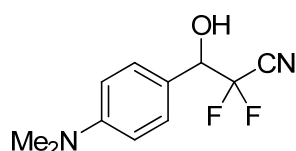
### 3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2,2-дифторпропаннитрил (5c).



Метод А, 80 мг, выход: 75%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.32

(гексан/EtOAc 3 : 1). Т.кип. 110–120 °С (температура бани)/0.015 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.04–3.10 (уш, 1H), 3.84 (с, 3H), 4.98 (т, 1H,  $J = 8.6$ ), 6.96 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.43 (д, 2H,  $J = 8.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 55.3, 74.5 (т,  $J = 26.8$ ), 110.8 (т,  $J = 249.0$ ), 111.1 (т,  $J = 44.6$ ), 114.3, 124.7, 128.8, 160.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –99.6 (дд, 1F,  $J = 288.2$ , 8.6), –102.5 (дд, 1F,  $J = 288.2$ , 8.6). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$  (213.18): С, 56.34; Н, 4.26; N, 6.57. Найдено: С, 56.23; Н, 4.21; N, 6.51.

### 3-Гидрокси-3-[4-(Диметиламино)фенил]-2,2-дифтор-пропионитрил (5d)



Метод В, 68 мг, выход: 60%. Оранжевые кристаллы.

Т.пл. 56–58 °С (гексан/EtOAc 10 : 1).  $R_f$  0.28

(гексан/EtOAc 2 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.99

(с, 6H), 3.15–3.39 (уш, 1H), 4.87 (т, 1H,  $J = 8.7$ ), 6.75 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.33 (д,

2H,  $J = 8.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 40.3, 74.7 (т,  $J = 26.8$ ), 110.9 (т,  $J =$

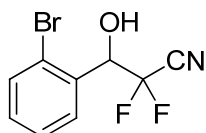
249.0), 111.4 (т,  $J = 44.9$ ), 112.3, 120.0 (д,  $J = 3.6$ ), 128.4, 151.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282

МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -99.4 (дд, 1F,  $J = 288.2$ , 8.7), -102.3 (дд, 1F,  $J = 288.2$ , 8.7).

HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  ( $M + H$ ): 227.0990. Найдено:

227.0991.

### 3-(2-Бромфенил)-3-гидрокси-2,2-дифторпропионитрил (5e).



Метод В, 110 мг, выход: 84%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.35

(гексан/EtOAc 5 : 1). Т.кип. 110–125 °С (температура

бани)/0.095 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.02–3.10 (уш,

1H), 5.70 (т, 1H,  $J = 7.6$ ), 7.26–7.37 (м, 1H), 7.40–7.50 (м, 1H), 7.60–7.68 (м,

1H), 7.71–7.79 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 73.0 (т,  $J = 27.0$ ), 110.8 (т,

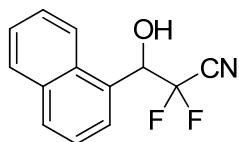
$J = 250.2$ ), 111.0 (т,  $J = 44.3$ ), 124.1, 128.1, 129.3, 131.5, 132.5 (д,  $J = 3.5$ ),

133.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -98.2 (дд, 1F,  $J = 291.4$ , 7.6), -102.5 (дд,

1F,  $J = 291.4$ , 7.6). Вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NO}$  (262.05): С, 41.25; Н, 2.31; N,

5.35. Найдено: С, 41.24; Н, 2.24; N, 5.41.

### 3-Гидрокси-3-(1-нафтил)-2,2-дифторпропионитрил (5f).



Метод В, 84 мг, выход: 72%. Бесцветные кристаллы. Т.пл.

72–73 °С (гексан).  $R_f$  0.28 (гексан/EtOAc 5 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300

МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.08 (д, 1H,  $J = 4.0$ ), 5.86–6.00 (м, 1H),

7.51–7.64 (м), 7.88–8.02 (м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 70.5 (т,  $J = 27.4$ ),

111.1 (т,  $J = 44.6$ ), 111.6 (т,  $J = 250.5$ ), 122.4 (д,  $J = 2.9$ ), 125.2, 125.9, 126.1,

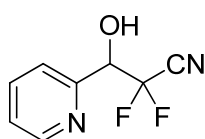
127.0, 128.8 (д,  $J = 3.5$ ), 129.1, 130.7, 131.1, 133.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

$\delta$ : -96.4 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.5), -101.0 (дд, 1F,  $J = 288.2$ , 6.4). Вычислено для

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$  (233.21): С, 66.95; Н, 3.89; N, 6.01. Найдено: С, 66.81; Н, 3.88; N,

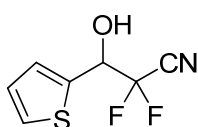
5.96.

### 3-Гидрокси-3-пиридин-2-ил-2,2-дифторпропионитрил (5g).



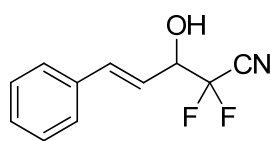
Метод В, 67 мг, выход: 73%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 56–61 °С (гексан).  $R_f$  0.23 (гексан/EtOAc 2 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5.05 (т, 1H,  $J = 8.2$ ), 5.63–5.82 (уш, 1H), 7.39–7.53(м, 2H), 7.80–7.89 (м, 1H), 8.66–8.71 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 72.7 (т,  $J = 26.8$ ), 110.7 (т,  $J = 250.8$ ), 110.8 (т,  $J = 44.3$ ), 123.1, 125.0, 137.5, 148.7, 149.7 (д,  $J = 5.2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –98.8 (дд, 1F,  $J = 292.5$ , 8.2), –103.2 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 8.2). Вычислено для  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  (184.14): С, 52.18; Н, 3.28; N, 15.21. Найдено: С, 52.39; Н, 3.31; N, 15.32.

### 3-Гидрокси-3-тиен-2-ил-2,2-дифторпропионитрил (5h).



Метод А, 68 мг, выход: 72%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.27 (гексан/EtOAc 5 : 1). Т.кип. 80–100 °С (температура бани)/0.075 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.04–3.19 (уш, 1H), 5.25–5.39 (м, 1H), 7.05–7.19 (уш, 1H), 7.23–7.35 (уш, 1H), 7.42–7.52 (уш, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 71.6 (т,  $J = 27.9$ ), 110.0 (т,  $J = 249.9$ ), 110.8 (т,  $J = 44.6$ ), 127.4, 127.8, 127.9, 134.7 (д,  $J = 3.4$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –99.9 (д, 1F,  $J = 288.2$ ), –102.4 (д, 1F,  $J = 288.2$ ). Вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_2\text{NOS}$  (189.19): С, 44.44; Н, 2.66; N, 7.40. Найдено: С, 44.21; Н, 2.55; N, 7.27.

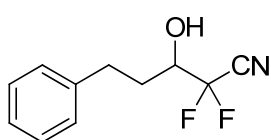
### (4E)-3-Гидрокси-5-фенил-2,2-дифторпент-4-еннитрил (5i).



Метод А, 75 мг, выход: 72%. Бесцветное масло. Хроматографию проводили при –30 °С.  $R_f$  0.29 (гексан/EtOAc 5 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.80–2.98 (уш, 1H), 4.68 (кв, 1H,  $J = 7.4$ ), 6.19 (дд, 1H,  $J = 15.8$ , 7.4), 6.95 (д, 1H,  $J = 15.8$ ), 7.34–7.51 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 73.7 (т,  $J = 26.8$ ), 110.7 (т,  $J = 249.6$ ), 111.2 (т,  $J = 44.3$ ), 119.1 (дд,  $J = 3.5$ , 1.7), 127.0, 128.8, 129.1, 135.0, 137.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –100.9 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 7.4), –103.7 (дд, 1F,  $J = 290.3$ , 7.4). Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$  (209.19): С, 63.16; Н, 4.34; N, 6.70. Найдено: С, 63.08; Н, 4.45; N, 6.81.

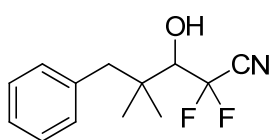


### 3-Гидрокси-5-фенил-2,2-дифторпентаннитрил (5j).



Метод А, 76 мг, выход: 72%. Метод В, 74 мг, Выход: 70%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.25 (гексан/ЕtОAc 10 : 1). Т.кип. 90–100 °С (температура бани)/0.051 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.91–2.25 (м, 2H), 2.41–2.58 (м, 1H), 2.72–2.88 (м, 1H), 2.92–3.10 (м, 1H), 3.84–4.08 (м, 1H), 7.20–7.42 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 30.7, 30.8 (дд,  $J = 2.3, 1.2$ ), 71.8 (дд,  $J = 26.5, 25.3$ ), 111.2 (т,  $J = 44.6$ ), 111.5 (т,  $J = 247.9$ ), 126.6, 128.4, 128.7, 139.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –101.7 (дд, 1F,  $J = 294.6, 10.6$ ), –104.5 (дд, 1F,  $J = 292.5, 8.5$ ). Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$  (211.21): С, 62.55; Н, 5.25; N, 6.63. Найдено: С, 62.57; Н, 5.31; N, 6.61.

### 3-Гидрокси-4,4-диметил-5-фенил-2,2-дифторпентаннитрил (5k).



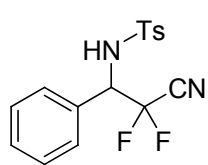
Метод А, 78 мг, выход 65%. Метод В, 79 мг, выход: 66%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.26 (гексан/ЕtОAc 5 : 1). Т.кип. 90–100 °С (температура бани)/0.078 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.11 (с, 3H), 1.18 (с, 3H), 2.64 (д, 1H,  $J = 13.2$ ), 2.75 (д, 1H,  $J = 6.6$ ), 2.92 (д, 1H,  $J = 13.2$ ), 3.70 (тд, 1H,  $J = 10.8, 6.2$ ), 7.16–7.45 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 22.6, 23.3 (дд,  $J = 2.3, 4.0$ ), 38.1, 45.9, 76.7 (т,  $J = 23.9$ ), 112.2 (дд,  $J = 253.9, 247.0$ ), 112.3 (т,  $J = 44.6$ ), 126.6, 128.2, 130.7, 136.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –91.1 (дд, 1F,  $J = 296.7, 10.6$ ), –98.6 (дд, 1F,  $J = 296.7, 10.6$ ). Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$  (239.26): С, 65.26; Н, 6.32; N, 5.85. Найдено: С, 65.21; Н, 6.38; N, 5.68.

### Реакция силана **1a** с *N*-тозилиминами **7**. Общая методика.

Сухой ацетат лития (43 мг, 0.65 ммоль) прибавили к раствору *N*-тозилимина **7** (0.5 ммоль) и силана **1a** (97 мг, 0.65 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 25 °С и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение времени, указанного в Таблице III.3. Смесь обработали насыщенным водным раствором  $\text{NaHSO}_4$  (1 мл) и перемешивали в течение ещё 30 минут, затем разбавили водой (5 мл) и проэкстрагировали метилтретбутиловым эфиром

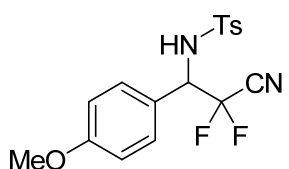
(3×3 мл). Органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили, сырой продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

***N*-(1-фенилэтил-2,2-дифтор-2-циано)-4-метилбензолсульфамид (8a).**



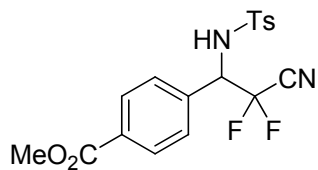
156 мг, выход: 93%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 166–168 °С (гексан/EtOAc 10 : 1). R<sub>f</sub> 0.29 (гексан/EtOAc 3 : 1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.35 (с, 3H), 4.96 (кв, 1H, *J* = 11.0), 6.27 (д, 1H, *J* = 11.0), 7.11–7.36 (м, 7H), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.2). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 21.4, 61.6 (т, *J* = 25.6), 109.5 (т, *J* = 251.0), 111.0 (т, *J* = 44.6), 127.0, 128.1, 129.0, 129.6, 129.8, 130.3, 136.6, 144.1. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –97.6 (дд, 1F, *J* = 287.2, 11.0), –99.1 (дд, 1F, *J* = 287.2, 11.0). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (336.36): C, 57.13; H, 4.20; N, 8.33. Найдено: C, 57.04; H, 4.20; N, 8.20.

***N*-[1-(4-метоксифенил)-2,2-дифтор-2-цианоэтил]-4-метилбензолсульфамид (8b).**



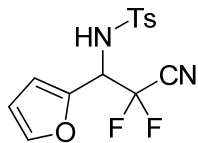
143 мг, выход: 78%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 136–137 °С (гексан/EtOAc 10 : 1). R<sub>f</sub> 0.30 (гексан/EtOAc 2 : 1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.37 (с, 3H), 3.77 (с, 1H), 4.90 (тд, 1H, *J* = 11.7, 9.7), 6.15 (д, 1H, *J* = 9.7), 6.77 (д, 2H, *J* = 8.8), 7.11 (д, 2H, *J* = 8.4), 7.17 (д, 2H, *J* = 8.2), 7.63 (д, 2H, *J* = 8.4). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 21.4, 55.3, 61.1 (т, *J* = 25.6), 109.6 (т, *J* = 251.1), 111.1 (т, *J* = 44.6), 114.5, 122.2, 127.0, 129.4, 129.6, 136.7, 144.0, 160.7. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –98.5 (м, 2F). HRMS (ESI): Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa (M+Na): 389.0742, C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SK (M+K): 405.0481. Найдено: 389.0734 (M+Na), 405.0473 (M+K).

**Метил-4-(1-{{(4-метилфенил)сульфонил}амино}-2,2-дифтор-2-цианоэтил)бензоат (8с).**



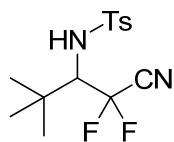
179 мг, выход: 91%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 175–176 °С (гексан/EtOAc 10 : 1).  $R_f$  0.37 (гексан/EtOAc 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.33 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 5.06 (дт, 1H,  $J = 13.0, 10.2$ ), 6.69 (д, 1H  $J = 10.2$ ), 7.13 (д, 2H,  $J = 8.3$ ), 7.30 (д, 2H,  $J = 8.3$ ), 7.62 (д, 2H,  $J = 8.3$ ), 7.91 (д, 2H,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.3, 52.4, 61.3 (т,  $J = 25.6$ ), 109.2 (т,  $J = 251.2$ ), 110.7 (т,  $J = 44.7$ ), 126.9, 128.3, 129.7, 130.1, 131.4, 134.8, 136.3, 144.4, 166.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -97.2 (дд, 1F,  $J = 288.2, 10.2$ ), -99.5 (дд, 1F,  $J = 288.2, 14.8$ ). Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (394.39): С, 54.82; Н, 4.09; N, 7.10. Найдено: С, 54.72; Н, 4.07; N, 7.16.

**N-[2,2-дифтор-1-(2-фурил)-2-цианоэтил]-4-метилбензолсульфамид (8d).**



134 мг, выход: 82%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 147–150 °С (гексан/EtOAc 10 : 1).  $R_f$  0.25 (гексан/EtOAc 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.39 (с, 3H), 5.12 (кв, 1H,  $J = 10.3$ ), 6.00 (д, 1H,  $J = 10.3$ ), 6.27 (уш, 1H), 6.31–6.37 (м, 1H), 7.23 (д, 2H,  $J = 8.1$ ), 7.31 (уш, 1H), 7.69 (д, 2H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 55.7 (т,  $J = 27.7$ ), 108.4 (т,  $J = 252.0$ ), 110.9, 111.6, 127.0, 129.7, 136.5, 143.0, 144.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -97.7 (дд, 1F,  $J = 286.1, 10.3$ ), -99.0 (дд, 1F,  $J = 286.1, 10.3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (326.32): С, 51.53; Н, 3.71; N, 8.58. Найдено: С, 51.38; Н, 3.80; N, 8.50.

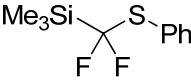
**N-(3,3-Диметилбутан-2-ил-1,1-дифтор-1-циано)-4-метилбензолсульфамид (8e).**



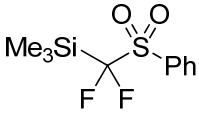
120 мг, выход: 76%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 157–159 °С (гексан).  $R_f$  0.27 (гексан/EtOAc 5 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.11 (с, 9H), 2.43 (с, 3H), 3.86 (дт, 1H,  $J = 13.2, 9.5$ ), 5.24–5.39 (м, 1H), 7.30 (д, 2H,  $J = 8.3$ ), 7.78 (д, 2H,  $J = 8.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 27.4, 34.5, 65.0 (т,  $J = 23.6$ ), 111.0 (т,  $J = 251.6$ ), 112.0 (т,  $J = 44.9$ ), 126.9, 129.6, 138.0, 143.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -89.4 (дд, 1F,  $J = 292.5$ ,

13.2),  $-92.5$  (дд, 1F,  $J = 292.5, 10.1$ ). Вычислено для  $C_{14}H_{18}F_2N_2O_2S$  (316.37): C, 53.15; H, 5.73; N, 8.85. Найдено: C, 53.14; H, 5.74; N, 8.79.

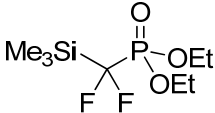
**[(Фенилтио)дифторметил]триметилсилан (1b).**

 Получен по литературной методике [209].

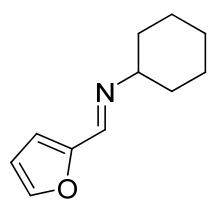
**[(Фенилсульфонил)дифторметил]триметилсилан (1c).**

 Получен из  $PhSO_2CF_2Br$  [210] по модифицированной литературной методике. *n*-Бутиллитий (13.2 мл, 2.5 М раствор в гексане, 33.1 ммоль) был прибавлен по каплям к раствору  $PhSO_2CF_2Br$  (5.0 г, 18.2 ммоль) и  $Me_3SiCl$  (4.7 мл, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при  $-100$  °С, затем эту смесь перемешивали 1 час при  $-70$  °С. Далее реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и упарили летучие вещества на роторном испарителе. Остаток разбавили гексаном (20 мл), отфильтровали выпавший осадок и промыли его небольшим количеством гексана. Сырой продукт, полученный после упаривания гексана, перегнали в вакууме и собрали 3.8 г **1c** (Выход 78%). Т.кип.  $114-115$  °С/2 Торр. ЯМР спектры совпали с литературными данными [211].

**Диэтил[(триметилсилил)дифторметил]фосфонат (1d).**

 Магниевые стружки (486 мг, 20 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл), и  $Me_3SiCl$  (5.37 мл, 40 ммоль) поместили в колбу Шлэнка, полученную смесь охладили до  $-100$  °С. Затем добавили диэтил(бромдифторметил)фосфонат [212] (2.52 г, 10 ммоль) и смесь перемешивали 1 час при  $-78$  °С. Температуру повышали до  $-25$  °С в течение 3 часов, затем оставили смесь перемешиваться на ночь при  $-25$  °С. Летучие вещества упарили на роторе, к остатку прибавили 20 мл воды и 10 мл смеси эфир/гексан (1:1). Водную фазу экстрагировали смесью эфир/гексан (1:1, 3×5 мл) и объединенную органическую фазу высушили над  $MgSO_4$ . Растворитель упарили, остаток перегнали в вакууме и получили 2.0 г соединения **1d** (Выход: 77%). Т.кип.  $56-57$  °С/1 Торр. ЯМР спектры совпали с литературными данными [12].

***N*-(Фуран-2-илметил)циклогексиламин (9a).**

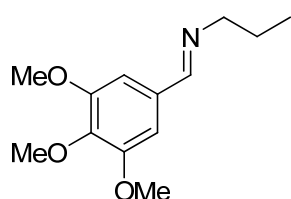


Получен по литературной методике [213].

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.04–1.36 (м, 3H), 1.40–1.82 (м, 7H), 2.92–3.14 (м, 1H), 6.30–6.40 (м, 1H), 6.53–6.67 (м, 1H), 7.35–7.46 (м, 1H), 7.98–8.07 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

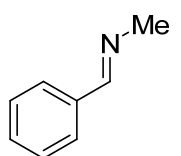
$\delta$ : 24.6, 25.3, 34.1, 69.8, 111.2, 113.3, 144.1, 147.0, 151.5.

**Пропил-(3,4,5-триметоксибензилиден)амин (9b).**



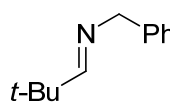
Получен по литературной методике [214]

***N*-бензилиденметиламин (9c).**



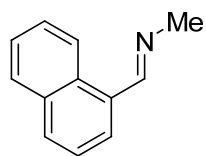
Получен по литературной методике [215]  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [216].

***N*-(2,2-Диметилпропилиден)-1-бензиламин (9d).**



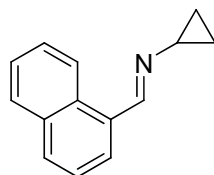
Получен по литературной методике [217].  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [218].

***N*-[1-Нафтилметил]метиламин (9g).**



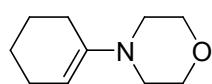
Получен по литературной методике [215]  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [219].

***N*-Нафтаген-1-ил-циклопропиламин (9h).**



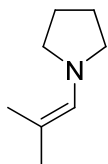
Получен по литературной методике [214].

#### 4-Циклогекс-1-ен-1-илморфолин (10a).



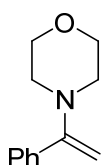
Получен по литературной методике [220].  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [221].

#### 1-(2-Метилпроп-1-ен-1-ил)пирролидин (10b).



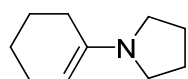
Получен по литературной методике [222]. ЯМР спектры совпали с литературными данными [223].

#### 4-(1-Фенилвинил)морфолин (10c).



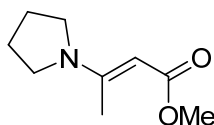
Получен по литературной методике [224].  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [225].

#### 1-Циклогекс-1-ен-1-илпирролидин (10d).



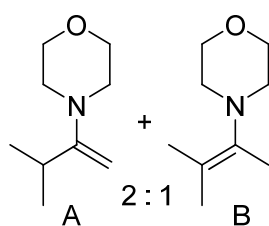
Получен по литературной методике [220].  $^1\text{H}$  ЯМР спектр совпал с литературными данными [226].

#### Метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноат (10e).



Получен по литературной методике [227]. ЯМР спектры совпали с литературными данными [228].

**Енамин 10f.** Смесь 4-(1-изопропилвинил)морфолина (10f-A) и 4-(1,2-диметилпроп-1-енил)морфолина (10f-B), соотношение А : В = 2 : 1.



Раствор  $\text{TiCl}_4$  (8.55 г, 45 ммоль) в гексане (10 мл) добавили по каплям к раствору морфолина (24.8 г, 285 ммоль) в гексане (100 мл) при 0 °С. Затем добавили раствор изопропилметилкетона (4.3 г, 50 ммоль) в гексане (20 мл), и смесь кипятили 1 час, после чего охладили до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровали и промыли небольшим количеством гексана, фильтрат упарили, сырой продукт перегнали в вакууме и получили 5.4 г (Выход: 70%) смеси енаминов (10f-A и 10f-B, 2 : 1). Т.кип. 90–92 °С/35 Торр. Продукт содержал примерно 10% неопределенных примесей.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : изомер 10f-A, 1.07 (д, 6H,  $J = 6.6$ ), 2.38 (септ, 1H,  $J = 6.6$ ), 3.87 (с, 1H), 4.00 (с, 1H), 2.73–2.93 (м, 4H); изомер 10f-

**В**, 1.6 (с, 6H), 1.73 (с, 3H), 2.48–2.61 (м, 4H). Оба изомера, 3.60–3.78 (м).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9.6, 18.7, 19.4, 22.4, 29.3, 48.9, 50.2, 66.9, 67.4, 84.9, 122.0, 137.5, 162.5.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры совпали с литературными данными для смеси региоизомеров [229]

### **Фторалкилирование иминов и енаминов (общая методика)**

Трифторуксусную кислоту (48 мкл, 0.625 ммоль) прибавили к раствору субстрата (0.5 ммоль) и  $\text{KHF}_2$  (29 мг, 0.375 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл) при 0 °С, и полученную суспензию перемешивали 5 минут. Затем добавили кремниевый реагент (0.75 ммоль), убрали охлаждающую баню и смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре. При обработке, по каплям добавили насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 мл), смесь перемешивали ещё 2 минуты, затем разбавили водой (7 мл) и экстрагировали смесью эфир/гексан (1 : 1, 3×4 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упарили в вакууме. Сырой продукт очищали одним из следующих методов.

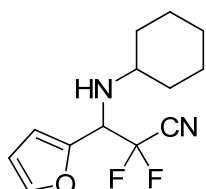
**Метод А.** Колоночная хроматография на силикагеле.

**Метод В.** К раствору сырого продукта в диэтиловом эфире (2 мл) по каплям добавили раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (150 мкл, 4 М, 0.6 ммоль), при этом выпал осадок гидрохлорида амина. Растворитель декантировали и соль промыли эфиром (2×1 мл). Остаток обработали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 мл), водную фазу экстрагировали смесью эфир/гексан (1 : 1, 3×3 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упарили в вакууме. Остаток растворили в эфире, содержащем 0.5 об % триэтиламина и пропустили через 1 см силикагеля. После упаривания растворителя получили аналитически чистый продукт.

**Метод С.** К раствору сырого продукта в диэтиловом эфире (2 мл) по каплям добавили концентрированную соляную кислоту (1 мл). Смесь разбавили водой (3 мл) и сильно встряхнули. Водную фазу промыли смесью эфир/гексан (1 : 1, 10×1.5 мл) и затем по каплям добавили насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до щелочной реакции среды. Водную фазу

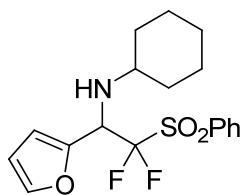
экстрагировали смесью эфир/гексан (1 : 1, 3×6 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили в вакууме. Остаток растворили в эфире, содержащем 0.5 об % триэтиламина и пропустили через 1 см силикагеля. После упаривания растворителя получили аналитически чистый продукт.

### 2,2-Дифтор-3-(2-фурил)-3-(циклогексиламино)пропионитрил (12a).



Очищен методом А. Выход 1.353 г (82%). Масло. Т.кип. 63–65 °С/0.18 Торр. Хроматография гексан/EtOAc (20 : 1). R<sub>f</sub> 0.54  $n_D^{20}$  1.4729. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.07–1.33 (м, 5 Н); 1.51–1.84 (м, 5Н,); 1.85–1.97 (м, 1Н,); 2.46–2.60 (уш., 1Н,); 4.23–4.37 (м, 1Н); 6.41–6.48 (м, 2Н); 7.46–7.51 (м, 1Н,). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 24.3; 24.6; 25.8; 32.8; 33.9; 54.9; 57.9 (т,  $J = 25.4$ ); 110.1; 110.68; 110.74 (т,  $J = 249.9$ ); 112.1 (т,  $J = 44.9$ ); 143.5; 147.3. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>): –102.0 (дд, 1F,  $J = 281.9, 14.8$ ), –95.4 (дд, 1F,  $J = 281.9, 7.5$ ). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (254.28): С, 61.41; Н, 6.34; N, 11.02. Найдено: С, 61.49; Н, 6.27; N, 11.09.

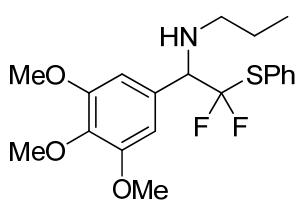
### N-[2-(Фенилсульфонил)-2,2-дифтор-1-(2-фурил)этил]циклогексанамин (12b).



Очищен методом А. 157 мг, Выход: 85% Т.пл. 106–108 °С. Хроматография гексан/EtOAc 10 : 1. R<sub>f</sub> 0.25 (гексан/EtOAc 10 : 1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.00–1.30 (м, 5Н), 1.45–1.82 (м, 5Н), 1.82–2.05 (м, 1Н), 2.30–2.52 (м, 1Н), 4.85 (дд, 1Н,  $J = 20.9, 6.6$ ), 6.28–6.50 (м, 2Н), 7.42 (уш, 1Н), 7.57 (т, 2Н,  $J = 7.7$ ) 7.71 (т, 1Н,  $J = 7.7$ ), 7.99 (д, 2Н,  $J = 7.7$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (50 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 24.4, 24.7, 25.8, 32.2, 33.9, 53.9 (дд,  $J = 23.4, 19.2$ ), 54.4, 110.2, 110.5, 121.4 (дд,  $J = 296.0, 290.3$ ), 128.9, 130.5, 134.3, 134.8, 143.1, 148.3. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –112.5 (дд, 1F,  $J = 234.2, 20.9$ ), –101.7 (дд, 1F,  $J = 234.2, 6.6$ ). Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S (369.43): С, 58.52; Н, 5.73; N, 3.79. Найдено: С, 58.69; Н, 5.79; N, 3.76.

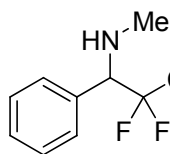


***N*-[2-(Фенилтио)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-2,2-дифторэтил]-*N*-пропиламин (12с).**



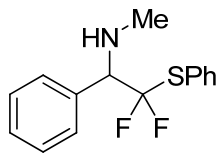
Очищен методом А. 141 мг, Выход: 71%. Хроматография гексан/EtOAc 5 : 1.  $R_f$  0.27 (гексан/EtOAc 5 : 1). Масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.92 (т, 3H,  $J = 7.3$ ), 1.39–1.61 (м, 2H), 1.77 (уш, 1H), 2.52 (т, 2H,  $J = 6.9$ ), 3.85 (с, 9H), 4.08 (дд, 1H,  $J = 12.3, 7.5$ ), 6.67 (с, 2H), 7.20–7.43 (м, 3H), 7.56 (д, 2H,  $J = 6.4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 11.5, 22.9, 49.4, 56.0, 60.6, 68.5 (дд,  $J = 24.3, 23.3$ ), 105.9, 126.6, 128.7, 129.4, 129.8 (т,  $J = 284.2$ ), 131.2 (д,  $J = 1.4$ ), 136.0, 138.0, 152.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –80.9 (дд, 1F,  $J = 206.6, 12.3$ ), –76.8 (дд, 1F,  $J = 206.6, 7.5$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  (397.48): С, 60.43; Н, 6.34; N, 3.52. Найдено: С, 60.55; Н, 6.40; N, 3.40.

**3-(Метиламино)-3-фенил-2,2-дифторпропионитрил (12d).**



Очищен методом А. 65 мг, Выход: 66%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.32 (гексан/EtOAc 20 : 1). Т.кип. 111–125 °С (температура бани)/9 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.67–1.81 (уш, 1H), 2.47 (с, 3H), 4.05 (т, 1H,  $J = 9.7$ ), 7.42–7.48 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.6, 68.6 (т,  $J = 23.9$ ), 111.88 (т,  $J = 44.9$ ), 111.91 (т,  $J = 248.5$ ), 128.6, 128.9, 129.7, 132.7 (д,  $J = 3.5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –95.4 (дд, 1F,  $J = 288.2, 9.7$ ), –99.0 (дд, 1F,  $J = 288.2, 9.7$ ). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2$  (196.20): С, 61.22; Н, 5.14; N, 14.28. Найдено: С, 61.03; Н, 5.03; N, 14.05.

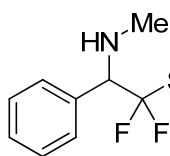
***N*-[1-Фенил-2-(фенилтио)-2,2-дифторэтил]-*N*-метиламин (12е).**



Очищен методом А. 101 мг, Выход: 72%. Хроматография гексан/EtOAc 15 : 1.  $R_f$  0.30 (гексан/EtOAc 15 : 1). Масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.94 (уш, 1H), 2.43 (с, 3H), 4.11 (дд, 1H,  $J = 12.3, 8.3$ ), 7.30–7.52 (м, 8H), 7.56–7.68 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.5, 70.3 (дд,  $J = 24.8, 23.2$ ), 126.9 (т,  $J = 1.9$ ), 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 129.5, 129.8 (т,  $J = 283.9$ ), 135.2, 136.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –81.3 (дд, 1F,  $J = 207.7, 12.3$ ), –77.1 (дд, 1F,  $J = 207.7, 8.3$ ). Рассчитано для

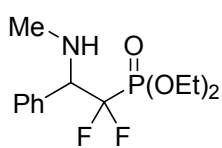
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NS (279.35): C, 64.49; H, 5.41; N, 5.01. Найдено: C, 64.48; H, 5.46; N, 4.90.

***N*-[1-Фенил-2-(фенилсульфонил)-2,2-Дифторэтил]-*N*-метиламин (12f).**



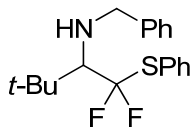
Очищен методом А. 120 мг, Выход: 77%. Хроматография гексан/EtOAc 5 : 1. R<sub>f</sub> 0.44 (гексан/EtOAc 5 : 1). Масло. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.00 (с, 1H), 2.36 (с, 3H), 4.54 (дд, 1H, *J* = 20.2, 5.9), 7.26–7.46 (м, 5H), 7.55 (т, 2H, *J* = 7.7) 7.68 (т, 1H, *J* = 7.7), 7.98 (д, 2H, *J* = 7.7). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 34.0, 64.1 (дд, *J* = 23.0, 17.9), 121.7 (дд, *J* = 295.0, 287.9), 128.4, 128.87, 128.91, 128.94, 130.5, 133.7, 134.9. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -114.7 (дд, 1F, *J* = 237.4, 20.2), -100.4 (дд, 1F, *J* = 237.4, 5.9). Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (311.35): C, 57.86; H, 4.86; N, 4.50. Найдено: C, 57.81; H, 5.02; N, 4.32.

**Диэтил[2-(метиламино)-2-фенил-1,1-дифторэтил]фосфонат (12g).**



Очищен методом В. Для окончательной очистки, продукт хроматографировали через 1 см силикагеля, элюируя эфиром, содержащим 0.5 об. % триэтиламина. 46 мг, Выход: 30%. Т.пл. 42–44 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.22–1.37 (м, 6H), 1.84 (с, 1H), 2.34 (с, 3H), 4.01–4.33 (м, 5H), 7.30–7.45 (м, 5H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.2 (д, *J* = 3.5), 16.3(д, *J* = 3.5), 34.2, 64.1 (д, *J* = 6.9), 64.5 (д, *J* = 6.9), 66.4 (ддд, *J* = 15.6, 19.0, 23.3), 119.5 (тд, *J* = 267.2, 210.2), 128.3, 128.4, 129.2, 134.6 (м). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -122.0 (ддд, 1F, *J* = 302.3, 104.8, 19.1), -112.2 (ддд, 1F, *J* = 302.3, 101.9, 10.6). <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.18 (дд, *J* = 101.9, 104.8). Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>P (307.27): C, 50.81; H, 6.56; N, 4.56. Найдено: C, 50.60; H, 6.32; N, 4.30.

***N*-Бензил-*N*-{1-[дифтор(фенилтио)метил]-2,2-диметилпропил}амин (12h).**

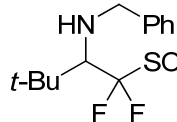


Очищен методом А. 101 мг, Выход: 60%. Хроматография гексан/EtOAc 30 : 1. R<sub>f</sub> 0.26 (гексан/EtOAc 30 : 1) Масло. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.18 (с, 9H), 1.55 (с, 1H), 2.97 (дд, 1H, *J* = 16.9, 6.9), 4.00 (д, 1H, *J* = 12.4), 4.30 (д, 1H, *J* = 12.4), 7.30–7.60 (м, 8H), 7.65–7.78 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 27.9 (т, *J* = 2.6), 36.1, 56.0, 71.5

(т,  $J = 22.3$ ), 127.2, 127.9 (д,  $J = 2.6$ ), 128.36, 128.38, 128.8, 129.3, 133.8 (дд,  $J = 292.5, 289.6$ ), 136.4, 140.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -75.8 (дд, 1F,  $J = 201.3, 16.9$ ), -65.6 (дд, 1F,  $J = 201.3, 6.9$ ). HRMS (ESI): Рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NS}$  ( $M+H$ ): 336.1592. Найдено: 336.1590.

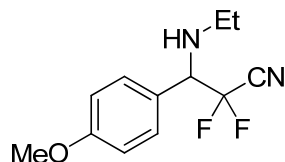
***N*-Бензил-*N*-{2,2-диметил-1-**

**[дифтор(фенилсульфонил)метил]пропил}амин (12i).**



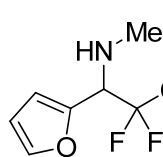
Очищен методом А. Выход: 70%. Хроматография гексан/EtOAc 10 : 1.  $R_f$  0.33 (гексан/EtOAc 10:1 ). Т.пл. 62–63 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.11 (с, 9H), 1.49 (уш, 1H), 3.47 (дд, 1H,  $J = 27.5, 3.2$ ), 3.92 (д, 1H,  $J = 11.5$ ), 4.39 (д, 1H,  $J = 11.5$ ), 7.18–7.42 (м, 3H) 7.49 (д, 2H,  $J = 6.8$ ), 7.60 (т, 2H,  $J = 7.7$ ) 7.74 (т, 1H,  $J = 7.7$ ), 7.95 (д, 2H,  $J = 7.7$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 27.6 (дд,  $J = 3.6, 1.4$ ), 37.6 (д,  $J = 2.1$ ), 55.2, 64.4 (дд,  $J = 19.9, 17.7$ ), 125.3 (дд,  $J = 300.2, 298.1$ ), 127.1, 128.3, 128.5, 129.1, 130.5 (д,  $J = 1.4$ ), 134.3, 134.7, 140.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -110.8 (дд, 1F,  $J = 229.9, 27.5$ ), -91.9 (д, 1F,  $J = 229.9$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$  (367.45): С, 62.10; Н, 6.31; N, 3.81. Найдено: С, 62.02; Н, 6.44; N, 3.72.

**3-(4-Метоксифенил)-2,2-дифтор-3-(этиламино)-пропионитрил (12j).**



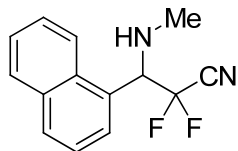
Очищен методом А. Выход: 1.73 г (7.2 ммоль, 72%). Бесцветное масло. Т.кип. 112–120 °С (температура бани)/0.8 Торр. Хроматография (гексан/EtOAc 20:1 → 10/1),  $R_f$  0.45 (гексан/EtOAc 10:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (т, 3H,  $J = 7.3$ ), 1.54 (с, 1H), 2.61–2.77 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 4.10 (т, 1H,  $J = 10.1$ ), 6.96 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.37 (д, 2H,  $J = 8.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.1, 42.1, 55.2, 66.0 (т,  $J = 24.2$ ), 112.0 (т,  $J = 45.5$ ), 112.1 (т,  $J = 248.2$ ), 114.3, 125.0 (д,  $J = 3.5$ ), 129.7, 160.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -99.2 (дд,  $J = 286.1, 10.1$ ), -95.7 (дд,  $J = 286.1, 10.1$ ). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ : С, 59.99; Н, 5.87; N, 11.66. Найдено: С, 60.02; Н, 5.81; N, 11.77.

### 3-(Метиламино)-2,2-дифтор-3-(2-фурил)-пропионитрил (12k).



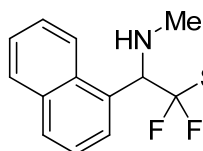
Очищен методом А. Выход: 1.24 г, (6.7 ммоль, 67%).  
Бесцветное масло . Т.кип. 94–101 °С (температура бани)/12  
Торр. Хроматография (гексан/EtOAc 20:1 → 10:1),  $R_f$  0.44  
(гексан/EtOAc 10/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (с, 1H), 2.50 (с, 3H),  
4.13 (дд, 1H,  $J = 12.6, 8.3$ ), 6.42–6.45 (м, 1H), 6.49–6.52 (м, 1H), 7.47–7.50 (м,  
1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.7, 62.4 (дд,  $J = 24.8, 25.8$ ), 110.6 (т,  $J =$   
249.9), 110.65, 110.72, 111.8 (т,  $J = 44.9$ ), 143.7, 146.2 (д,  $J = 3.5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282  
МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –100.2 (дд,  $J = 286.1, 12.6$ ), –95.9 (дд,  $J = 286.1, 8.3$ ).  
Вычислено для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  (186.16): С, 51.61; Н, 4.33; N, 15.05. Найдено: С,  
51.75; Н, 4.39; N, 15.19.

### 3-(Метиламино)-3-(1-нафтил)-2,2-дифторпропионитрил (12l).



Очищен методом А. Выход: 1.82 г (7.4 ммоль, 74%).  
Бесцветное масло . Т.кип. 140–145 °С (температура  
бани)/0.25 Торр. Хроматография (гексан/EtOAc 10/1 → 5:1),  
 $R_f$  0.38 (гексан/EtOAc 10:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (с, 1H), 2.54 (с,  
3H), 5.08 (т, 1H,  $J = 9.3$ ), 7.54–7.71 (м, 3H), 7.84–7.91 (м, 1H), 7.94–8.01 (м,  
2H), 8.11–8.18 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.9, 62.6 (т,  $J = 25.3$ ),  
112.0 (т,  $J = 44.9$ ), 112.7 (т,  $J = 249.9$ ), 122.4, 125.3, 125.5, 126.0, 126.8, 128.9  
(д,  $J = 3.5$ ), 129.1, 130.0, 132.4, 133.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –97.4 (дд,  $J$   
 $= 288.2, 9.3$ ), –92.8 (дд,  $J = 288.2, 9.3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2$ : С, 68.28; Н,  
4.91; N, 11.38. Найдено: С, 68.27; Н, 4.80; N, 11.28.

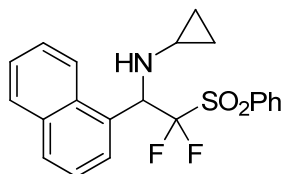
### N-Метил-1-(нафтален-1-ил)-2-(фенилсульфонил)-2,2-дифторэтиламин (12m).



Очищен методом В. 136 мг, выход: 75%. Т.пл. 116–118  
°С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.24 (уш, 1H), 2.39 (с,  
3H), 5.60 (д, 1H,  $J = 22.9$ ), 7.48–7.66 (м, 5H), 7.67–7.81 (м,  
2H), 7.84–7.95 (м, 2H), 8.02 (д, 2H,  $J = 7.3$ ), 8.15–8.26 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75  
МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.2, 58.2 (уш), 122.0 (дд,  $J = 297.1, 287.9$ ), 122.8, 125.2, 125.7,  
126.2, 126.6, 128.9, 129.0, 129.4, 129.7, 130.6, 132.9, 133.7, 133.8, 135.0.  $^{19}\text{F}$

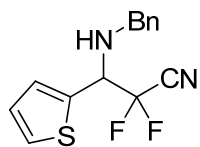
ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -116.1 (уш д, 1F, *J* = 224.7), -99.3 (д, 1F, *J* = 224.7).  
Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (361.41): С, 63.14; Н, 4.74; N, 3.88. Найдено: С,  
63.00; Н, 4.66; N, 3.72.

***N*-[1-(1-нафтил)-2-(фенилсульфонил)-2,2-дифторэтил]циклопропиламин (12n).**



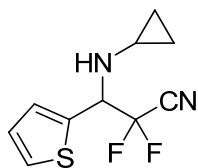
Очищен методом А. 141 мг, выход: 73%. Хроматография  
гексан/EtOAc 5:1. R<sub>f</sub> 0.22 (гексан/EtOAc 5:1 ) Т.пл. 113–  
115 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 0.30–0.55 (м, 3H),  
0.62–0.75 (м, 1H), 1.95–2.10 (м, 1H), 2.56 (д, 1H, *J* = 8.7), 5.65–5.95 (м, 1H),  
7.43–7.78 (м, 7H), 7.89 (т, 2H, *J* = 8.0), 7.95–8.03 (м, 2H), 8.19–8.27 (м, 1H). <sup>13</sup>C  
ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 6.0, 7.2, 28.8, 56.5 (уш), 122.4 (дд, *J* = 294.2, 291.4)  
122.9, 125.2, 125.8, 126.8, 128.8, 129.0, 129.3, 130.5, 131.0, 132.7, 133.8, 134.4,  
134.8. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: -115.1 (уш д, 1F, *J* = 239.5), -99.5 (д, 1F,  
*J* = 239.5). Рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (387.44): С, 65.10; Н, 4.94; N, 3.62.  
Найдено: С, 65.28; Н, 4.99; N, 3.57.

**3-(Бензиламино)-3-тиен-2-ил-2,2-дифторпропионитрил (12o).**



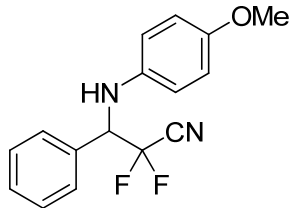
Выход: 2.14 г (7.7 ммоль, 77%). Бесцветные кристаллы. Т.пл.  
27–28 °С. Т.кип. 123–130 °С (температура бани)/0.2 Торр.  
Хроматография (гексан/EtOAc 20/1 → 15/1), R<sub>f</sub> 0.30  
(гексан/EtOAc 20/1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.16 (с, 1H), 3.89 (д, 1H, *J* =  
13.2), 4.09 (д, 1H, *J* = 13.2), 4.52 (дд, 1H, *J* = 12.6, 7.9), 7.15–7.22 (м, 1H), 7.23–  
7.29 (м, 1H), 7.40–7.52 (м, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 50.9, 60.8 (т, *J* =  
25.4), 110.9 (т, *J* = 248.8), 111.8 (т, *J* = 45.3), 127.0, 127.2, 127.5, 128.2, 128.3,  
128.5, 135.0 (д, *J* = 2.2), 138.1. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -94.8 (дд, *J* =  
286.1, 7.9), -100.2 (дд, *J* = 286.1, 12.6). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S: С, 60.42;  
Н, 4.35; N, 10.07. Найдено: С, 60.69; Н, 4.14; N, 10.28.

### 3-Тиен-2-ил-2,2-дифтор-3-(циклопропиламино)-пропионитрил (12p).



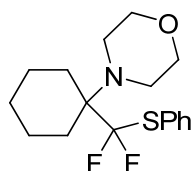
Очищен методом А. 89 мг, Выход: 78% Бесцветное масло.  $R_f$  0.33 (гексан/EtOAc 40 : 1). Т.кип. 98–105 °С (температура бани)/0.67 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.47–0.66 (м, 4H), 2.17–2.41 (м, 2H), 4.51 (ддд, 1H,  $J = 16.7, 9.5, 7.5$ ), 7.10 (дд, 1H,  $J = 5.1, 3.8$ ), 7.19 (д, 1H,  $J = 3.8$ ), 7.41 (д, 1H,  $J = 5.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6.9, 7.1, 29.3, 62.7 (т,  $J = 25.6$ ), 110.8 (т,  $J = 249.6$ ), 112.0 (т,  $J = 44.9$ ), 126.7, 127.3, 127.6, 136.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –94.8 (дд, 1F,  $J = 286.1, 7.5$ ), –102.1 (дд, 1F,  $J = 284.0, 16.7$ ). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}$  (228.26): С, 52.62; Н, 4.42; N, 12.27. Найдено: С, 52.54; Н, 4.46; N, 12.17.

### 3-[(4-Метоксифенил)амино]-3-фенил-2,2-дифторпропионитрил (12q).



Очищен методом А. 98 мг, Выход: 68%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.35 (гексан/EtOAc 10 : 1). Т.кип. 140–145 °С (температура бани)/0.109 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.76 (с, 3H), 4.17 (д, 1H,  $J = 8.5$ ), 4.89 (дт, 1H,  $J = 13.2, 8.5$ ), 6.70–6.78 (м, 2H), 6.78–6.85 (м, 2H), 7.41–7.55 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 55.5, 64.1 (т,  $J = 24.5$ ), 111.0 (т,  $J = 251.2$ ), 111.9 (т,  $J = 45.2$ ), 114.8, 116.7, 128.1, 129.0, 129.6, 132.6, 138.7, 153.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –96.0 (дд, 1F,  $J = 287.5, 8.5$ ), –100.5 (дд, 1F,  $J = 287.5, 13.2$ ). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  (288.29): С, 66.66; Н, 4.89; N, 9.72. Найдено: С, 66.85; Н, 4.82; N, 9.72.

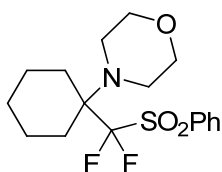
### 4-{1-[(Фенилтио)дифторметил]циклогексил}морфолин (13b).



Очищен методом А. 139 мг, Выход: 85%. Т.пл. 68–70 °С. Хроматография гексан/EtOAc/ $\text{NEt}_3$  20 : 1 : 0.005.  $R_f$  0.2 (гексан/EtOAc 20 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.18–1.41 (м, 1H), 1.43–1.85 (м, 7H), 2.00–2.20 (м, 2H), 2.94 (уш, 4H), 3.67 (уш, 4H), 7.30–7.50 (м, 3H), 7.56–7.68 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.6, 25.9, 28.8, 46.9, 64.6 (т,  $J = 18.5$ ), 68.5, 126.7 (т,  $J = 1.1$ ), 128.8, 129.5, 134.8 (т,  $J = 294.4$ ), 136.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –76.6 (с, 2F). Рассчитано для

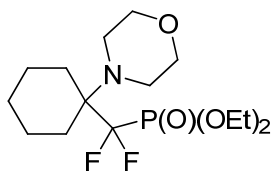
C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NOS (327.43): C, 62.36; H, 7.08; N, 4.28. Найдено: C, 62.55; H, 7.09; N, 4.08.

**4-{1-[(Фенилсульфонил)дифторметил]циклогексил}морфолин (13c).**



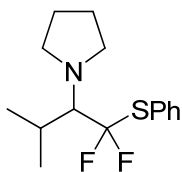
Очищен методом В. 153 мг, Выход: 85%. Т.пл. 167–169 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.20–1.84 (м, 6H), 1.95–2.35 (м, 4H), 2.60–3.11 (уш, 4H), 3.34–3.91 (уш, 4H), 7.60 (т, 2H, *J* = 7.7), 7.74 (т, 1H, *J* = 7.7), 7.95 (д, 2H, *J* = 7.7). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 20.2, 25.5, 28.5 (т, *J* = 3.0), 46.8 (т, *J* = 2.8), 64.9 (т, *J* = 16.9), 68.3, 126.8 (т, *J* = 300.5), 129.0, 130.6, 134.5, 134.8. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –101.7 (с, 2F). Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S (359.43): C, 56.81; H, 6.45; N, 3.90. Найдено: C, 56.97; H, 6.35; N, 3.75.

**Диэтил[(1-морфолиноциклогексил)дифторметил]фосфонат (13d).**



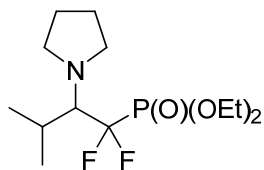
Очищен методом В. 126 мг, Выход: 71%. Т.пл. 57–60 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.19–1.80 (м, 14H), 1.92–2.08 (м, 2H), 2.93 (уш, 4H), 3.62 (уш, 4H), 4.16–4.31 (м, 4H). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.4 (д, *J* = 5.4), 20.3, 25.7, 28.0 (т, *J* = 3.3), 47.1 (т, *J* = 3.0), 62.7 (кв, *J* = 16.7), 64.4 (д, *J* = 7.5), 68.6, 126.9 (тд, *J* = 271.2, 191.9). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –112.4 (д, *J* = 108.2). <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 6.05 (т, *J* = 108.2). Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>P (355.36): C, 50.70; H, 7.94; N, 3.94. Найдено: C, 50.76; H, 8.03; N, 3.77.

**1-{2-Метил-1-[дифтор(фенилтио)метил]пропил}пирролидин (13f).**



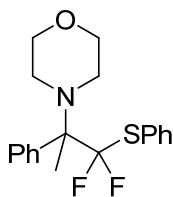
Очищен методом С. 113 мг, Выход: 79%. Масло. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.04 (д, 3H, *J* = 6.9), 1.11 (дд, 3H, *J* = 6.4, 4.1), 1.79–1.94 (м, 4H), 2.20–2.40 (м, 1H), 2.94–3.20 (м, 5H), 7.33–7.50 (м, 3H), 7.62–7.73 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: 20.1 (дд, *J* = 5.8, 1.2), 21.1, 25.0, 27.5, 49.0, 69.7 (т, *J* = 23.6), 128.6, 128.9, 129.6, 134.7 (т, *J* = 293.7), 135.9. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ: –75.7 (дд, 1F, *J* = 197.1, 17.0), –66.6 (уш д, 1F, *J* = 197.1). Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NS (285.40): C, 63.13; H, 7.42; N, 4.91. Найдено: C, 63.03; H, 7.37; N, 4.82.

**Диэтил(3-метил-2-пирролидин-1-ил-1,1-дифторбутил)фосфонат (13g).**



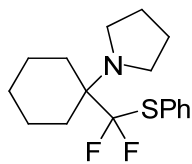
Очищен методом С. 122 мг, Выход: 78%. Масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.95 (д, 3H,  $J = 6.9$ ), 1.03 (дд, 3H,  $J = 6.4, 4.6$ ), 1.26–1.37 (м, 6H), 1.63–1.76 (м, 4H), 2.14–2.30 (м, 1H), 2.75–3.00 (м, 4H), 3.10 (дт, 1H,  $J = 29.3, 7.6$ ), 4.06–4.28 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 16.3 (т,  $J = 6.1$ ), 20.1 (дд,  $J = 7.5, 1.2$ ), 21.6, 24.5, 26.0 (дт,  $J = 6.9, 2.3$ ), 48.8, 63.6 (м), 64.9 (ддд,  $J = 11.5, 20.7, 23.6$ ), 124.0 (ддд,  $J = 277.5, 274.7, 218.8$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -121.0 (ддд, 1F,  $J = 297.8, 108.3, 29.3$ ), -97.4 (дд, 1F,  $J = 297.8, 108.3$ ).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.71 (дд,  $J = 110.4, 106.3$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_3\text{P}$  (313.32): С, 49.83; Н, 8.36; N, 4.47. Найдено: С, 49.71; Н, 8.23; N, 4.44.

**4-[1-Метил-1-фенил-2-(фенилсульфонил)-2,2-дифторэтил]морфолин (13h).**



Очищен методом А. 155 мг, выход: 81%. Хроматография гексан/ $\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$  5:1:0.005.  $R_f$  0.29 (гексан/ $\text{EtOAc}$  5:1). Т.пл. 93–95 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.91 (с, 3H), 2.45–2.83 (м, 4H), 3.56–3.85 (м, 4H), 7.29–7.44 (м, 3H), 7.45–7.59 (т, 2H,  $J = 7.8$ ), 7.60–7.77 (м, 3H), 7.77–7.92 (д, 2H,  $J = 7.8$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.7, 47.7 (д,  $J = 2.9$ ), 67.3, 68.5 (дд,  $J = 18.4, 15.6$ ), 124.4 (дд,  $J = 308.6, 302.3$ ), 127.9, 128.4, 128.9, 129.0, 130.2, 134.4, 134.8, 137.4 (д,  $J = 4.6$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : -101.4 (д, 1F,  $J = 231.0$ ), -92.3 (д, 1F,  $J = 231.0$ ). HRMS (ESI): Рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NNaO}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ): 404.1102 Найдено: 404.1106.

**1-{1-[(Фенилтио)дифторметил]циклогексил}пирролидин (13i).**



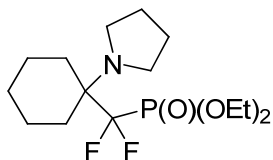
Очищен методом С. 140 мг, выход: 90%. Т.пл. 46–48 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.10–1.30 (м, 1H), 1.35–1.81 (м, 11H), 1.96–2.12 (м, 2H), 2.90–3.10 (м, 4H), 7.30–7.46 (м, 3H), 7.50–7.68 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 24.9, 25.6, 29.9 (т,  $J = 1.6$ ), 45.1 (т,  $J = 1.9$ ), 63.4 (т,  $J = 16.9$ ), 127.4, 128.7, 129.3, 136.0 (т,  $J = 296.3$ ),



136.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-76.1$  (с, 2F). Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NS}$  (311.43): С, 65.56; Н, 7.44; N, 4.50. Найдено: С, 65.67; Н, 7.50; N, 4.64.

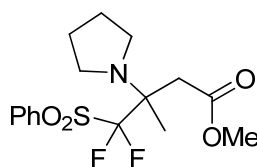
Диэтил

**[1-(пирролидин-1-ил)циклогексил]дифторметилфосфонат (13j).**



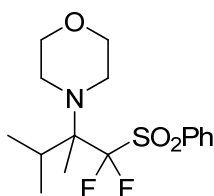
Очищен методом С. 143 мг, выход: 84%. Масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.08–1.74 (м, 18H), 1.91–2.07 (м, 2H), 2.87–3.04 (м, 4H), 4.13–4.28 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 16.2 (д,  $J = 6.1$ ), 21.1, 24.8, 25.4, 28.9 (т,  $J = 3.6$ ), 44.9 (т,  $J = 2.8$ , 61.5 (дт,  $J = 17.7$ , 15.5), 64.0 (д,  $J = 7.2$ ), 126.4 (дт,  $J = 273.7$ , 191.8).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-112.2$  (д, 2F,  $J = 110.3$ ).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.13 (т,  $J = 110.3$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{NO}_3\text{P}$  (339.36): С, 53.09; Н, 8.32; N, 4.13. Найдено: С, 52.99; Н, 8.34; N, 4.13.

**Метил-3-метил-3-пирролидин-1-ил-4-(фенилсульфонил)-4,4-дифторбутаноат (13k).**



Очищен методом С. 157 мг, выход: 87%. Масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.52–1.68 (м, 4H), 1.82 (с, 3H), 2.72 (д, 1H,  $J = 13.7$ ), 2.78–2.88 (м, 2H), 2.93–3.08 (м, 3H), 3.64 (с, 3H), 7.55 (т, 2H,  $J = 7.6$ ), 7.68 (т, 1H,  $J = 7.6$ ), 7.94 (д, 2H,  $J = 7.6$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 20.1 (дд,  $J = 3.9$ , 2.2), 24.1, 37.6 (д,  $J = 5.0$ ), 46.4 (т,  $J = 2.2$ ), 51.5, 63.4 (дд,  $J = 19.3$ , 17.7), 125.0 (дд,  $J = 305.7$ , 303.0), 128.9, 130.2, 134.6, 135.0, 170.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-103.8$  (д, 1F,  $J = 237.4$ ),  $-97.8$  (д, 1F,  $J = 237.4$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$  (361.40): С, 53.17; Н, 5.86; N, 3.88. Найдено: С, 53.20; Н, 5.83; N, 3.84.

**4-{1,2-Диметилпропил-1-[(фенилсульфонил)дифторметил]}морфолин (13l).**



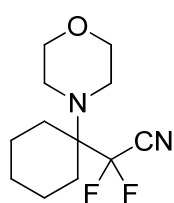
Очищен методом В. 136 мг, выход: 78% Т.пл. 105–107 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.84 (дд, 3H,  $J = 6.4$ , 4.1), 0.94 (д, 3H,  $J = 6.9$ ), 1.77 (д, 3H,  $J = 3.7$ ), 2.52–2.69 (м, 1H), 2.90–

3.13 (м, 4H), 3.67–3.8 (м, 2H), 3.86–3.98 (м, 2H), 7.53–7.62 (м, 2H), 7.64–7.73 (м, 1H), 7.93 (д, 2H,  $J = 7.78$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 12.2 (дд,  $J = 3.8, 5.5$ ), 17.8, 17.9 (д,  $J = 1.1$ ), 30.0 (дд,  $J = 1.7, 3.9$ ), 47.6, 67.3, 68.0 (т,  $J = 18.5$ ), 126.4 (т,  $J = 311.5$ ), 128.8, 129.9 (д,  $J = 2.2$ ), 134.0, 136.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-102.2$  (д, 1F,  $J = 228.9$ ),  $-79.6$  (д, 1F,  $J = 228.9$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  (347.42): С, 55.31; Н, 6.67; N, 4.03. Найдено: С, 55.10; Н, 6.74; N, 3.98.

### Реакция силана **1a** с енаминами **10**. Общая методика.

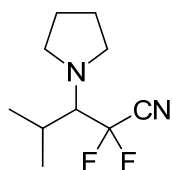
Трифторуксусную кислоту (48 мкл, 0.625 ммоль) прибавили к смеси енамина **10** (0.5 ммоль) и  $\text{KNHF}_2$  (29 мг, 0.375 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл) при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , и суспензию перемешивали 5 минут. Затем добавили силан **1a** (112 мг, 0.75 ммоль), охлаждающую ацетоновую баню заменили на ледяную и реакцию перемешивали 1 час при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , и ещё 1 час при комнатной температуре. При обработке, по каплям добавили насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 мл), смесь перемешивали ещё 2 минуты, затем разбавили водой (7 мл) и экстрагировали смесью эфир/гексан (1 : 1,  $3 \times 4$  мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упарили в вакууме. Продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

### (1-Морфолин-4-илциклогексил)дифторацетонитрил (**13a**).



116 мг, выход: 95%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.43 (гексан/EtOAc 20 : 1). Т.кип.  $95\text{--}103\text{ }^\circ\text{C}$  (температура бани)/0.106 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.20–1.93 (м, 8H), 2.01–2.18 (м, 2H,  $J = 9.2$ ), 2.88–3.09 (уш, 4H), 3.60–3.84 (уш, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 19.9, 25.4, 27.3, 46.6, 62.6 (т,  $J = 19.0$ ), 68.3, 112.7 (т,  $J = 45.5$ ), 116.1 (т,  $J = 258.1$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $-98.1$  (с, 2F). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  (244.28): С, 59.00; Н, 7.43; N, 11.47. Найдено: С, 58.93; Н, 7.53; N, 11.34.

#### 4-Метил-3-пирролидин-1-ил-2,2-дифторпентаннитрил (13e).

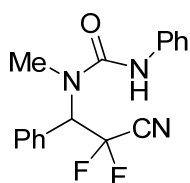


83 мг, выход: 82%. Бесцветное масло.  $R_f$  0.64 (гексан/EtOAc 20 : 1). Т.кип. 90–100 °С (температура бани)/9 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.97–1.16 (м, 6H), 1.72–1.90 (м, 4H), 2.12–2.29 (м, 1H), 2.86–3.10 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 19.6 (дд,  $J = 2.3, 4.6$ ), 21.1, 24.8, 26.9, 49.0, 68.3 (т,  $J = 22.2$ ), 113.5 (т,  $J = 44.9$ ), 114.4 (дд,  $J = 255.7, 258.0$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : –85.8 (д, 1F,  $J = 288.2$ ), –98.2 (дд, 1F,  $J = 288.2, 19.1$ ). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$  (202.24): C, 59.39; H, 7.97; N, 13.85. Найдено: C, 59.14; H, 7.75; N, 13.72.

#### Реакция аминов 12d, 12o, 12k, 12l, 12q с арилизоцианатами (Общая методика).

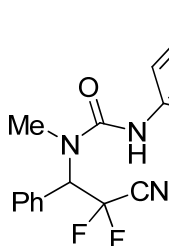
Смесь амина **12** (1 ммоль) и изоцианата (1.2 ммоль) выдерживали при 130 °С в течение указанного времени (3 часа для **14a,c,d,j**; 1 час для **14b**; 2 часа для **14f,h,i**; 5 часов для **14g**). После охлаждения продукт выделили колоночной хроматографией. (гексан/EtOAc).

#### *N*-(1-Фенилэтил-2,2-дифтор-2-циано)-*N*-метил-*N'*-фенилмочевина (14a).



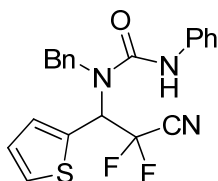
Выход: 300 мг (0.95 ммоль, 95%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 128–130 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 5/1),  $R_f$  0.43 (гексан/EtOAc 5/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.88 (с, 3H), 6.56 (дд, 1H,  $J = 13.9, 16.5$ ), 6.85 (с, 1H), 7.07–7.15 (м, 1H), 7.27–7.36 (м, 2H), 7.40–7.51 (м, 7H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.8, 59.5 (дд,  $J = 23.0, 25.1$ ), 110.9 (дд,  $J = 251.1, 253.1$ ), 111.8 (т,  $J = 44.4$ ), 120.8, 124.0, 128.6 (т,  $J = 1.7$ ), 128.8, 129.1, 129.2, 130.8, 138.1, 155.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.4 (дд,  $J = 292.5, 16.5$ ), –93.2 (дд,  $J = 292.5, 13.9$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ : C, 64.75; H, 4.79; N, 13.33. Найдено: C, 64.87; H, 4.68; N, 13.31.

***N*-метил-*N*-(1-фенил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)-*N'*-(4-Хлорфенил)мочевина (14b).**



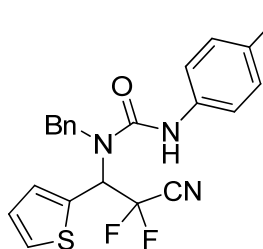
Выход: 332 мг (0.95 ммоль, 95%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 141–144 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.44 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.88 (с, 3H), 6.50 (дд, 1H,  $J = 16.7, 13.1$ ), 6.82 (с, 1H), 7.25 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.36 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.41–7.51 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.9, 59.6 (т,  $J = 23.6$ ), 110.8 (т,  $J = 252.3$ ), 111.8 (т,  $J = 44.4$ ), 122.0, 128.6, 128.9, 129.1, 129.2, 129.3, 130.6, 136.7, 155.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.5 (дд,  $J = 292.5, 16.7$ ), –93.5 (дд,  $J = 292.5, 13.1$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ : С, 58.38; Н, 4.03; N, 12.01. Найдено: С, 58.43; Н, 4.06; N, 12.10.

***N*-Бензил-*N*-(1-тиен-2-ил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)-*N'*-фенилмочевина (14c).**



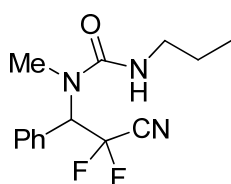
Выход: 330 мг (0.83 ммоль, 83%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 109–113 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 4/1),  $R_f$  0.25 (гексан/EtOAc 4/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.71 (с, 2H), 6.60 (уш, 1H), 7.02–7.53 (м, 14H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 48.4, 56.4 (т,  $J = 24.2$ ), 110.2 (т,  $J = 252.2$ ), 111.5 (т,  $J = 44.3$ ), 120.1, 123.8, 126.2, 127.4, 128.0, 128.4, 128.7, 129.4, 129.9, 131.4, 135.6, 137.8, 155.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.9 (дд,  $J = 286.1, 14.8$ ), –94.8 (дд,  $J = 286.1, 14.8$ ). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$  (M + H): 398.1133. Найдено: 398.1133.

***N*-Бензил-*N*-(1-тиен-2-ил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)-*N'*-(4-хлорфенил)мочевина (**14d**).**



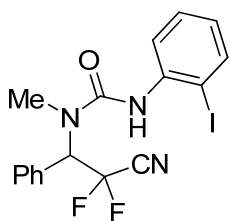
Выход: 388 мг (0.90 ммоль) смесь **14d** и **15d** (примерно 9 : 1), которая содержит 80% **14d**. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 112–114 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.44 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.68 (с, 2H), 6.55 (уш, 1H), 6.92–7.57 (м, 13H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 48.3, 56.5 (т,  $J = 24.2$ ), 110.1 (т,  $J = 252.2$ ), 111.5 (т,  $J = 43.8$ ), 121.3, 126.2, 127.5, 128.0, 128.4, 128.6, 128.8, 129.4, 129.9, 131.2, 135.4, 136.4, 155.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.9 (дд,  $J = 287.2$ , 14.8), –94.8 (дд,  $J = 287.2$ , 14.8). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$  ( $M + H$ ): 432.0738. Найдено: 432.0743.

***N*-Метил-*N'*-пропил-*N*-(1-фенил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)мочевина (**14e**).**



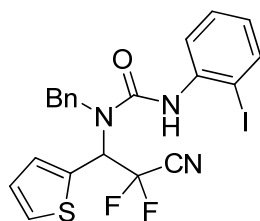
Смесь амина **12d** (196 мг, 1 ммоль) и пропилизоцианата (255 мг, 3 ммоль) выдержали при 130 °С в течение 5 часов в плотно закрученной специальной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры избыток изоцианата упарили в вакууме и остаток очистили колоночной хроматографией. Выход: 261 мг (0.93 ммоль, 93%). Бесцветное масло. Хроматография (гексан/EtOAc 5/1 → 3/1),  $R_f$  0.22 (гексан/EtOAc 5/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (т, 3H,  $J = 7.3$ ), 1.48–1.62 (м, 2H), 2.72 (с, 3H), 3.17–3.31 (м, 2H), 5.10 (т, 1H,  $J = 4.8$ ), 6.48 (дд, 1H,  $J = 17.5$ , 12.8), 7.34–7.43 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.0, 23.1, 30.1, 42.9, 59.5 (дд,  $J = 22.5$ , 24.8), 111.1 (дд,  $J = 251.1$ , 253.4), 111.8 (т,  $J = 44.9$ ), 128.4, 128.80, 128.83, 131.1, 158.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.9 (дд,  $J = 290.3$ , 17.5), –92.9 (дд,  $J = 290.3$ , 12.8). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{ONa}$  ( $M + \text{Na}$ ): 304.1237. Найдено: 304.1232.

***N'*-(2-Иодфенил)-*N*-метил-*N*-(1-фенил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)мочевина (14f).**



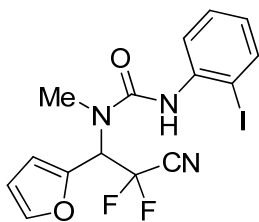
Выход: 415 мг (94%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 118–120 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.22 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.03 (с, 3H), 6.59 (т, 1H,  $J = 15.3$ ), 6.84 (т, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.12 (с, 1H), 7.30–7.56 (м, 6H), 7.78 (д, 1H,  $J = 7.3$ ), 8.22 (д, 1H,  $J = 7.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.1, 59.5 (т,  $J = 24.2$ ), 90.6, 110.7 (дд,  $J = 250.9, 259.0$ ), 111.7 (т,  $J = 44.4$ ), 121.6, 125.4, 128.6 (т,  $J = 1.7$ ), 129.15, 129.20, 129.26, 130.7, 138.5, 138.6, 155.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.2 (дд,  $J = 292.5, 15.3$ ), –93.4 (дд,  $J = 292.5, 15.3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}$ : С, 46.28; Н, 3.20; N, 9.52. Найдено: С, 46.26; Н, 3.12; N, 9.53.

***N*-Бензил-*N'*-(2-иодфенил)-*N*-(1-тиен-2-ил-2,2-дифтор-2-цианоэтил)мочевина (14g).**



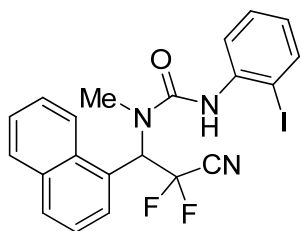
Выход: 350 мг (67%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 27–28 °С. Хроматография (гексан/EtOAc 10/1 → 5/1),  $R_f$  0.17 (гексан/EtOAc 5/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.81 (с, 2H), 6.74–6.83 (м, 1H), 6.88 (с, 1H), 7.00–7.17 (м, 2H), 7.22–7.50 (м, 8H), 7.63–7.69 (м, 1H), 8.05–8.11 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 48.3, 56.6 (т,  $J = 24.2$ ), 89.7, 110.0 (т,  $J = 252.2$ ), 111.5 (т,  $J = 44.3$ ), 122.2, 125.3, 126.2, 127.3, 128.0, 128.1, 128.8, 129.1, 130.0, 131.0, 135.0, 138.6, 138.9, 155.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.8 (дд,  $J = 288.2, 14.8$ ), –94.6 (дд,  $J = 288.2, 14.8$ ). Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_3\text{OS}$ : С, 48.20; Н, 3.08; N, 8.03. Найдено: С, 48.35; Н, 3.18; N, 7.94.

***N'*-(2-Иодфенил)-*N*-метил-*N*-[2,2-дифтор-1-(2-фурил)-2-цианоэтил]мочевина (14h).**



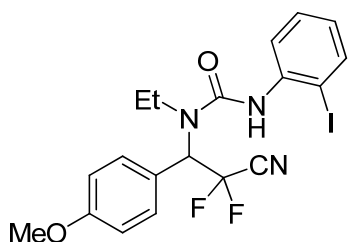
Выход: 414 мг (96%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 91–93 °С (гексан). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.20 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (с, 3H), 6.43–6.73 (м, 3H), 6.84 (т, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.08–7.18 (уш, 1H), 7.37 (т, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.50–7.60 (уш, 1H), 7.78 (д, 1H,  $J = 7.3$ ), 8.21 (д, 1H,  $J = 7.3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.3, 55.1 (т,  $J = 25.3$ ), 90.3, 109.4 (т,  $J = 252.2$ ), 110.7, 111.4 (т,  $J = 43.8$ ), 112.5, 121.4, 125.3, 129.3, 138.5, 138.6, 143.6, 144.2, 154.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –96.8 (дд,  $J = 290.3, 13.3$ ), –95.4 (дд,  $J = 290.3, 13.3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$ : С, 41.78; Н, 2.81; N, 9.75. Найдено: С, 41.87; Н, 2.77; N, 9.71.

***N'*-(2-Иодфенил)-*N*-метил-*N*-[1-(1-нафтил)-2,2-дифтор-2-цианоэтил]мочевина (14i).**



Выход: 466 мг (95%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 132–134 °С (гексан/EtOAc 1/1). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1 → 1/1),  $R_f$  0.25 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (с, 3H), 6.88 (т, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.06 (уш, 1H), 7.18 (дд, 1H,  $J = 16.1, 13.6$ ), 7.44 (т, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.54–7.67 (м, 3H), 7.79 (д, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.88 (д, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.91–8.03 (м, 2H), 8.14 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 8.33 (д, 1H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.8, 56.8 (т,  $J = 23.0$ ), 90.6, 111.2 (дд,  $J = 250.5, 253.4$ ), 112.0 (т,  $J = 43.8$ ), 121.8, 123.0, 124.7, 125.4, 126.6, 127.0 (уш), 128.0, 129.1, 129.4, 130.7, 131.7, 134.1, 138.6, 138.8, 154.8.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –95.9 (дд,  $J = 290.3, 16.1$ ), –93.2 (дд,  $J = 290.3, 13.6$ ). Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}$ : С, 51.34; Н, 3.28; N, 8.55. Найдено: С, 51.18; Н, 3.19; N, 8.58.

**N'-(2-Иодфенил)-N-[1-(4-метоксифенил)-2,2-дифтор-2-цианоэтил]-N-этилмочевина (14j).**

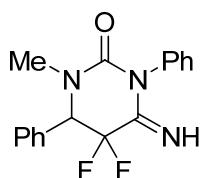


Выход: 446 мг (0.92 ммоль, 92%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 46–49 °С (Et<sub>2</sub>O). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1), R<sub>f</sub> 0.30 (гексан/EtOAc 3/1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (т, 3H, J = 6.6), 3.41–3.51 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 6.51 (т, 1H, J = 15.5), 6.82 (т, 1H, J = 7.3), 6.98 (д, 2H, J = 8.4), 7.12 (с, 1H), 7.36 (т, 1H, J = 7.3), 7.47 (д, 2H, J = 8.4), 7.77 (д, 1H, J = 8.1), 8.27 (д, 1H, J = 8.1). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.2, 38.9, 55.1, 59.2 (т, J = 24.2), 89.9, 110.8 (т, J = 251.1), 111.8 (т, J = 43.8), 114.5, 121.4, 122.8, 125.0, 129.1, 130.4, 138.5, 138.8, 154.5, 160.1. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: –94.7 (д, 2F, J = 15.5). Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 47.03; H, 3.74; N, 8.66. Найдено: C, 46.94; H, 3.84; N, 8.58.

**Синтез гетероциклов 15a-d (Общая методика).**

К раствору мочевины **14a-d** (0.5 ммоль) в ацетонитриле прибавили триэтиламин (825 мкл, 0.6 ммоль) при 0 °С и смесь выдержали 1 час при комнатной температуре. Растворитель упарили и остаток пропустили через тонкий слой силикагеля (1 см), промывая этилацетатом. Элюент упарили и продукт высушили в вакууме.

**4-Имино-1-метил-3,6-дифенил-5,5-дифтортетрагидропиримидин-2(1H)-он (15a).**

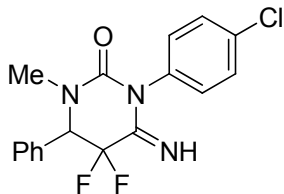


Выход: 150 мг (0.48 ммоль, 95%). Смесь изомеров 1.8/1. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 179–181 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.13 (с, 3H), 4.81–4.93 (м, 1H), 7.23–7.63 (м, 10H), 8.22–8.32 (br). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.1, 64.5 (дд, J = 26.5, 28.6), 109.2 (дд, J = 246.7, 242.9, основной), 110.9 (дд, J = 251.0, 242.7, минорный), 127.28, 127.30, 128.4, 128.6, 129.09, 129.14, 129.19, 129.50, 129.58, 129.7, 130.1, 130.7, 130.8, 130.9, 133.9, 136.3, 150.9 (минорный), 151.4 (дд, J = 27.6, 24.8, минорный), 151.7 (основной), 155.6 (дд, J = 32.1, 26.1, основной). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: –119.0 (д, J = 260.7, минорный), –117.7 (д, J = 256.4,



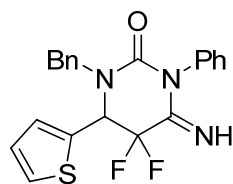
основной),  $-98.5$  (дд,  $J = 260.7, 12.7$ , минорный),  $-98.1$  (дд,  $J = 254.3, 12.7$ , основной). Вычислено для  $C_{17}H_{15}F_2N_3O$ : C, 64.75; H, 4.79; N, 13.33. Найдено: C, 64.77; H, 4.86; N, 13.33.

**6-Имино-3-метил-4-фенил-5,5-дифтор-1-(4-хлорфенил)-тетрагидропиримидин-2(1H)-он (15b).**



Выход: 170 мг (0.49 ммоль, 97%). Смесь изомеров 3.4/1. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 164–166 °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.13 (с, 3H), 4.84 (уш д, 1H,  $J = 12.5$ ), 7.18–7.58 (м, 9H), 8.22–8.37 (уш).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 35.18 (основной), 35.22 (минорный), 64.4 (дд,  $J = 26.5, 28.8$ ), 109.1 (дд,  $J = 246.5, 243.0$ ) (основной), 110.8 (дд,  $J = 251.1, 243.0$ , минорный), 127.2, 129.2, 129.3, 129.4, 129.7, 129.8, 130.1, 130.4, 130.53, 130.56, 130.62, 130.7, 132.4, 134.3, 134.8, 135.6, 150.7 (минорный), 151.1 (дд,  $J = 27.6, 25.3$ , минорный), 151.5 (основной), 155.4 (дд,  $J = 32.3, 26.5$ , основной).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :  $-119.1$  (д,  $J = 261.2$ , минорный),  $-117.8$  (д,  $J = 256.4$ , основной),  $-98.6$  (дд,  $J = 261.2, 12.5$ , минорный),  $-98.2$  (дд,  $J = 256.4, 12.5$ , основной). HRMS (ESI) Вычислено для  $C_{17}H_{15}ClF_2N_3O$  (M + H): 350.0866. Найдено: 350.0863.

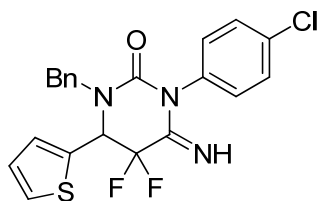
**1-Бензил-4-имино-6-тиен-2-ил-3-фенил-5,5-дифтор-тетрагидропиримидин-2(1H)-он (15c).**



Выход: 195 мг (0.49 ммоль, 98%). Смесь изомеров 1.6/1. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 142–144 °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.98–4.16 (м, 1H), 4.96–5.09 (м, 1H), 5.44–5.54 (м, 1H), 7.06–7.18 (м, 2H), 7.33–7.64 (м, 11H), 8.36–8.42 (уш).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 49.9 (основной), 50.0 (минорный), 57.3 (дд,  $J = 30.5, 28.5$ ), 57.8 (т,  $J = 29.6$ ), 108.7 (дд,  $J = 247.9, 243.0$ , основной), 110.4 (дд,  $J = 251.1, 243.6$ , минорный), 127.2, 127.5, 127.61, 127.63, 128.17, 128.20, 128.3, 128.5, 128.58, 128.60, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 129.29, 129.32, 129.7, 130.3, 133.7 (д,  $J = 7.5$ ), 134.02 (д,  $J = 7.5$ ), 134.03 (д,  $J = 1.1$ ), 135.0, 135.1, 136.4 (д,  $J = 1.2$ ), 150.5 (минорный), 151.1 (дд,  $J = 27.4, 24.5$ , минорный), 151.5 (основной), 155.5 (дд,

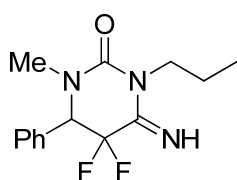
$J = 32.2, 25.9$ , основной).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-118.7$  (д,  $J = 259.7$ , минорный),  $-117.3$  (д,  $J = 255.4$ , основной),  $-101.32$  (дд,  $J = 259.7, 10.6$ , минорный),  $-100.9$  (дд,  $J = 255.4, 10.6$ , основной). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): 398.1133. Найдено: 398.1126.

**1-Бензил-4-имино-6-тиен-2-ил-5,5-дифтор-3-(4-хлорфенил)-тетрагидропиримидин-2(1H)-он (15d).**



Выход: 213 мг (0.49 ммоль, 99%). Смесь изомеров 3/1. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 112–114 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98–4.14 (м, 1H), 4.95–5.09 (м, 1H), 5.37–5.50 (м, 1H), 7.04–7.16 (м, 2H), 7.24–7.61 (м, 10H), 8.37–8.45 (уш).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 50.0 (основной), 50.1 (минорный), 57.3 (дд,  $J = 30.5, 28.5$ , основной), 57.8 (т,  $J = 29.2$ , минорный), 108.7 (дд,  $J = 248.2, 243.3$ , основной), 110.3 (дд,  $J = 251.5, 244.6$ , минорный), 127.3, 127.6, 127.70, 127.73, 128.3, 128.6, 128.7, 128.9, 129.6, 130.2, 130.6, 130.7, 132.5, 134.6, 133.6 (д,  $J = 7.5$ ), 133.9 (д,  $J = 8.1$ ), 134.83, 134.85, 135.0, 135.8, 150.3 (минорный), 150.9 (дд,  $J = 27.6, 24.2$ , минорный), 151.3 (основной), 155.4 (дд,  $J = 32.8, 26.5$ , основной).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-118.7$  (д,  $J = 260.7$ , минорный),  $-117.3$  (д,  $J = 256.4$ , основной),  $-101.4$  (дд,  $J = 260.7, 10.6$ , минорный),  $-100.9$  (дд,  $J = 256.4, 10.6$ , основной). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OSNa}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ ): 454.0563. Найдено: 454.0558.

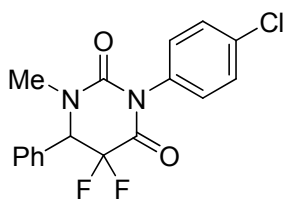
**4-Имино-1-метил-3-пропил-6-фенил-5,5-дифлортетрагидропиримидин-2(1H)-он (15e).**



К раствору мочевины **14e** (141 мг, 0.5 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) прибавили ДБУ (91 мг, 0.6 ммоль) при 0 °С, и смесь выдержали 1 час при комнатной температуре. Затем добавили HCl (5 мл, 0.5M водный раствор), и раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×3 мл). Объединенную органическую фазу высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарили, и продукт очистили колоночной хроматографией. Выход: 110 мг (0.39 ммоль, 78%). Смесь изомеров 1.1/1. Бесцветное масло.  $R_f$  0.51 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (т, 3H,  $J = 7.7$ ),

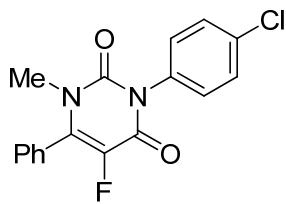
1.60–1.78 (м, 2H), 3.03 (с) and 3.08 (с) (3H), 3.75–4.08 (м, 2H), 4.66 (дд,  $J = 13.0, 2.9$ ) и 4.73 (дд,  $J = 14.7, 3.8$ ) (1H), 7.11–7.20 (м, 2H), 7.35–7.44 (м, 3H), 8.06–8.24 (уш).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.0, 11.10, 20.6, 21.3, 35.1, 35.2, 43.4, 44.3, 64.4 (д,  $J = 27.1$ ), 64.8 (дд,  $J = 26.5, 2.6$ ), 108.7 (дд,  $J = 251.1, 247.0$ ), 109.1 (дд,  $J = 246.3, 241.7$ ), 127.3 (д,  $J = 1.6$ ), 127.4 (д,  $J = 1.6$ ), 129.1, 129.2, 129.6, 129.8, 131.0 (д,  $J = 6.6$ ), 151.3, 151.9, 154.5 (т,  $J = 28.2$ ), 159.6 (т,  $J = 30.3$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –120.4 (д,  $J = 272.4$ ), –117.5 (д,  $J = 255.4$ ), –102.1 (дд,  $J = 272.4, 14.7$ ), –97.6 (дд,  $J = 255.4, 13.0$ ). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$  (M + H): 282.1412. Найдено: 282.1415.

**1-Метил-6-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,5-дифтордигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (16).**



К раствору гетероцикла **15b** (175 мг, 0.5 ммоль) в диоксане (1 мл) прибавили HCl (300 мкл, 3M водный раствор) и реакционную массу перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем прибавили насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенную органическую фазу высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упарили. Получившийся остаток промыли смесью гексан/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2/1, 3 мл) и высушили в вакууме. Выход: 160 мг (0.46 ммоль, 91%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 149–151 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15 (с, 3H), 4.90 (дд, 1H,  $J = 13.9, 3.7$ ), 7.13–7.22 (м, 2H), 7.37–7.38 (м, 2H), 7.42–7.56 (м, 5H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 35.4, 64.5 (дд,  $J = 27.1, 25.6$ ), 109.0 (дд,  $J = 252.8, 247.9$ ), 127.2 (д,  $J = 1.7$ ), 129.39, 129.47, 129.5, 129.6, 130.1, 132.4, 135.1, 151.0, 159.4 (дд,  $J = 30.9, 29.9$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –120.3 (д,  $J = 273.4$ ), –102.8 (дд,  $J = 273.4, 13.9$ ). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (M + H): 351.0706. Найдено: 351.0706.

**1-Метил-6-фенил-5-фтор-3-(4-хлорфенил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (17).**

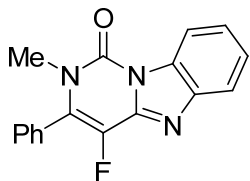


К раствору гетероцикла **16** (105 мг, 0.3 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) прибавили Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 0.36 ммоль) и реакционную массу перемешивали 2 часа при 100 °С. Смесь охладили, разбавили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и водой (3 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенную органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили и остаток очистили колоночной хроматографией. (гексан/EtOAc, 1/1). Выход: 71 мг (0.21 ммоль, 72%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 232–234 °С (гексан/EtOAc, 3/1), R<sub>f</sub> 0.33 (гексан/EtOAc 1/1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.20 (с, 3H), 7.19–7.34 (м, 2H), 7.38–7.68 (м, 7H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 34.3, 127.1 (д, *J* = 1.7), 128.6 (д, *J* = 2.3), 129.3, 129.6, 129.7, 130.8, 133.0 (д, *J* = 1.1), 135.0, 137.6 (д, *J* = 232.1), 140.0 (д, *J* = 25.6), 150.5, 156.7 (д, *J* = 26.5). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: –161.2 (с). HRMS (ESI) Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H): 331.0644. Найдено: 331.0646.

**Синтез гетероциклов 18 (Общая методика).**

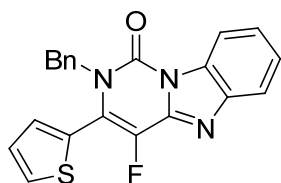
К раствору мочевины **14f-j** (0.5 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) прибавили L-пролин (6.0 мг, 0.05 ммоль), CuI (10 мг, 0.05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (489 мг, 1.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 90 °С в течение времени, указанного в Таблице III.6. Смесь охладили, разбавили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенную органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили, и продукт очистили колоночной хроматографией (гексан/EtOAc).

## 2-Метил-3-фенил 4-фторпиримидо[1,6-а]бензимидазол-1(2H)-он (18a).



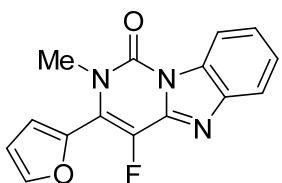
Выход: 119 мг (0.41 ммоль, 81%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 212–214 °С (гексан/EtOAc 10/1). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.32 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.34 (с, 3H), 7.40–7.62 (м, 7H), 7.88 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 8.45 (д, 1H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.9, 115.1, 119.7, 124.1, 126.0, 127.7, 129.2, 129.4 (д,  $J = 2.3$ ), 130.4, 130.5, 132.8 (д,  $J = 26.5$ ), 136.2 (д,  $J = 235.0$ ), 141.8 (д,  $J = 30.0$ ), 144.1, 146.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –160.9 (с). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$ : С, 69.62; Н, 4.12; N, 14.33. Найдено: С, 69.44; Н, 4.09; N, 14.37.

## 2-Бензил-3-тиен-2-ил-4-фторпиримидо[1,6-а]бензимидазол-1(2H)-он (18b).



Выход: 150 мг (0.40 ммоль, 80%). Желтые кристаллы. Т.пл. 221–223 °С (гексан/EtOAc 10/1). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1 → 1/1),  $R_f$  0.38 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.23 (с, 2H), 7.00–7.10 (м, 3H), 7.11–7.16 (м, 1H), 7.23–7.31 (м, 3H), 7.45–7.64 (м, 3H), 7.94 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 8.50 (д, 1H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 49.1, 115.4, 119.9, 124.5, 125.98 (д,  $J = 1.7$ ), 126.04 (д,  $J = 25.3$ ), 126.2, 126.6, 124.5, 127.7, 128.6, 129.9, 130.7, 131.8 (д,  $J = 1.7$ ), 136.2, 137.8 (д,  $J = 238.4$ ), 141.2 (д,  $J = 28.8$ ), 144.2, 146.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : –154.1 (с). Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{OS}$ : С, 67.18; Н, 3.76; N, 11.19. Найдено: С, 67.31; Н, 3.85; N, 11.24.

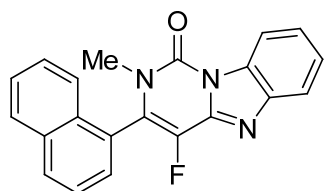
## 2-Метил-4-фтор-3-(2-фурил)пиримидо[1,6-а]бензимидазол-1(2H)-он (18с).



Выход: 110 мг (0.39 ммоль, 77%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 177–179 °С (гексан/EtOAc 10/1). Хроматография (гексан/EtOAc 3/1),  $R_f$  0.39 (гексан/EtOAc 3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.50 (с, 3H), 6.62 (уш, 1H), 6.91 (уш, 1H), 7.37–7.53 (м, 2H), 7.68 (уш, 1H), 7.84 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 8.38 (д, 2H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.0, 111.8, 115.1, 116.2 (д,  $J = 5.8$ ), 119.7, 123.2 (д,  $J = 23.0$ ), 124.3,

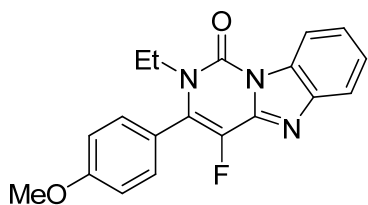
126.0, 130.4, 137.1 (д,  $J = 241.9$ ), 139.4 (д,  $J = 3.5$ ), 141.2 (д,  $J = 28.8$ ), 144.1, 144.9 (д,  $J = 1.7$ ), 146.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-156.8$  (s). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$ : С, 63.60; Н, 3.56; N, 14.83. Найдено: С, 63.49; Н, 3.56; N, 14.94.

**2-Метил-3-(1-нафтил)-4-фторпиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он (18d).**



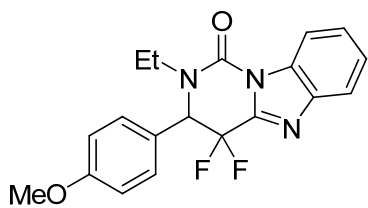
Выход: 136 мг (0.40 ммоль, 79%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 181–183 °С (гексан/ $\text{CHCl}_3$  10/1). Хроматография (гексан/ $\text{EtOAc}$  3/1  $\rightarrow$  1/1),  $R_f$  0.40 (гексан/ $\text{EtOAc}$  3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.21 (с, 3H), 7.41–7.71 (м, 7H), 7.88–8.09 (м, 2H), 8.47–8.54 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.0, 115.1, 119.7, 123.8, 124.2, 124.9, 125.3, 126.0, 126.8, 127.8, 128.6 (д,  $J = 2.3$ ), 128.8, 130.5, 131.0, 131.1, 131.3 (д,  $J = 26.5$ ), 133.6, 136.8 (д,  $J = 234.9$ ), 141.7 (д,  $J = 29.4$ ), 144.1, 146.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-158.7$  (с). Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ : С, 73.46; Н, 4.11; N, 12.24. Найдено: С, 73.54; Н, 4.09; N, 12.21.

**3-(4-Метоксифенил)-4-фтор-2-этилпиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он (18e).**



Выход: 126 мг (0.37 ммоль, 75%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 185–187 °С (гексан/ $\text{EtOAc}$  10/1). Хроматография (гексан/ $\text{EtOAc}$  5/1  $\rightarrow$  3/1),  $R_f$  0.42 (гексан/ $\text{EtOAc}$  3/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (т, 3H,  $J = 7.0$ ), 3.82–3.94 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 7.05 (д, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.31–7.53 (м, 4H), 7.83 (д, 1H,  $J = 8.1$ ), 8.41 (д, 1H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.0, 41.2, 55.3, 114.5, 115.1, 119.3, 119.5, 123.8, 125.8, 130.4, 130.8 (д,  $J = 2.3$ ), 132.5 (д,  $J = 26.5$ ), 136.3 (д,  $J = 232.6$ ), 141.7 (д,  $J = 29.9$ ), 144.0, 146.2, 160.9.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $-160.0$  (s). HRMS (ESI) Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$  (M + H): 338.1299. Найдено: 338.1289.

### 3-(4-Метоксифенил)-4,4-дифтор-2-этил-3,4-дигидропиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-он (19).



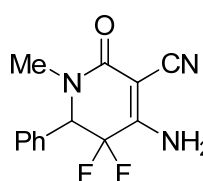
К раствору мочевины **14j** (243 мг, 0.5 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) прибавили триэтиламин (825 мкл, 0.6 ммоль) при 0 °С и смесь выдержали 1 час при комнатной температуре. Колбу охладили до 0 °С, и прибавили раствор HCl в диоксане (440 мкл, 1.7M). Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром и фильтрат упарили. Остаток растворили в диметилформамиде (1 мл), затем добавили L-пролин (30 мг, 0.25 ммоль), CuI (10 мг, 0.05 ммоль), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (489 мг, 1.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали 3 часа при 50 °С, затем охладили, разбавили водой (5 мл) и проэкстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенную органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили, и продукт очистили колоночной хроматографией (гексан/EtOAc, 5/1). Выход: 121 мг (0.34 ммоль, 68%). Бесцветное масло. R<sub>f</sub> 0.36 (гексан/EtOAc 5/1). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (т, 3H, J = 7.0), 3.12–3.26 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 4.00–4.15 (м, 1H), 4.99 (дд, 1H, J = 12.8, 3.4), 6.80 (д, 2H, J = 8.8), 7.01 (д, 2H, J = 8.8), 7.43 (т, 1H, J = 7.7), 7.52 (т, 1H, J = 7.7), 7.84 (д, 1H, J = 7.7), 8.35 (д, 1H, J = 7.7). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.8, 42.1, 55.2, 65.7 (дд, J = 29.4, 26.8), 111.3 (дд, J = 247.3, 241.6), 114.6, 114.9, 121.2, 122.5 (д, J = 7.2), 125.1, 126.6, 128.7 (д, J = 1.4), 131.8, 142.1 (дд, J = 32.3, 29.7), 142.4, 147.4, 160.5. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: -120.5 (д, J = 269.2), -88.4 (дд, J = 269.2, 12.8). HRMS (ESI) Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M + H): 358.1362. Найдено: 358.1357.

### Синтез гетероциклов **21** (общая методика).

К раствору амина **12** (0.3 ммоль) в сухом хлористом метиле (1 мл) прибавили циануксусную кислоту (31 мг, 0.36 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (69 мг, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение времени, указанного в Таблице III.7. Затем добавили триэтиламин (104 мкл, 0.75 ммоль), реакционную смесь выдержали 1 час при комнатной

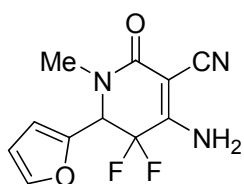
температуре. В реакционную смесь добавили водную соляную кислоту (5 мл, 1М), экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), объединенную органическую фазу высушили над сульфатом натрия, растворитель упарили. Сырой продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле.

**4-Амино-1-метил-2-оксо-6-фенил-5,5-дифтор-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (21a).**



Выход 75 мг (95%). Т.пл. 225–228 °С (разл.) (гексан/EtOAc, 1 : 1). Хроматография гексан/EtOAc (3 : 1 → 1 : 1).  $R_f$  0.38 (гексан/EtOAc, 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц, DMSO- $d_6$ ): 2.80 (с, 3 H, Me); 5.35 (дд, 1 H,  $J = 15.0, 4.0$ , CHN); 7.18–7.28 (м, 2H, Ph); 7.38–7.52 (м, 3H, Ph), 8.44 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ ): 32.6; 64.3 (т,  $J = 28.2$ ); 75.2 (т,  $J = 6.1$ ); 113.2 (дд,  $J = 249.9, 246.0$ ); 115.1 (т,  $J = 2.8$ ), 128.0; 128.9, 129.2, 131.5 (д,  $J = 8.8$ ), 154.8 (т,  $J = 23.4$ ); 161.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ ): –117.2 (дд, 1 F,  $J = 264.9, 4.0$ ); –91.6 (дд, 1 F,  $J = 264.9, 15.0$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1626 (C=O), 2221 (CN), 3172 (N–H), 3325 (N–H). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (263.24): C, 59.31; H, 4.21; N, 15.96. Найдено: C, 59.21; H, 4.04; N, 15.94.

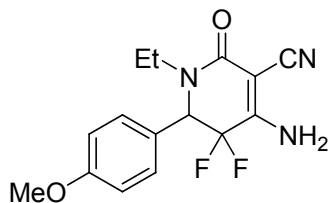
**4-Амино-1-метил-2-оксо-5,5-дифтор-6-(фуран-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (21b).**



Выход 74 мг (97%). Т.пл. 193–197 °С (гексан/EtOAc, 1 : 1). Хроматография гексан/EtOAc (1 : 1 → 1 : 2).  $R_f$  0.24 (гексан/EtOAc, 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): 2.80 (с, 3H); 5.47 (дд, 1H,  $J = 12.7, 4.0$ ); 6.47–6.51 (м, 2H), 7.72–7.75 (м, 1H); 8.50 (уш.с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц, DMSO- $d_6$ ): 32.4; 58.9 (дд,  $J = 31.2, 28.4$ ); 75.3 (т,  $J = 5.7$ ); 110.9; 111.4; 112.5 (дд,  $J = 249.8, 247.0$ ), 115.3 (т,  $J = 2.8$ ), 144.6; 145.4 (д,  $J = 9.9$ ); 155.1 (т,  $J = 24.8$ ); 161.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ ): –117.3 (дд, 1F  $J = 267.0, 4.0$ ); –95.4 (дд, 1F,  $J = 267.0, 12.7$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1630 (C=O), 2224 (CN), 3202 (N–H), 3350 (N–H). Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (253.20): C, 52.18; H, 3.58; N, 16.60. Найдено: C, 52.13; H, 3.70; N, 16.63.

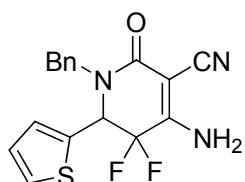


**4-Амино-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-5,5-дифтор-1-этил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (21c).**



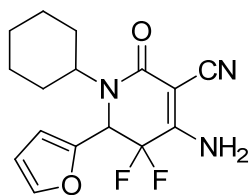
Выход 86 мг (93%). Т.пл. 187–189 °С (гексан/EtOAc, 1 : 1). Хроматография гексан/EtOAc (3 : 1 → 1 : 1).  $R_f$  0.28 (гексан/EtOAc, 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): 0.96 (т, 3H,  $J = 7.2$ , Me); 2.73–2.88 (м, 1H); 3.63–3.78 (м, 1H); 3.75 (с, 3H); 5.27 (дд, 1H,  $J = 14.4$ , 4.5); 7.00 (д, 2H,  $J = 8.8$ ); 7.20 (д, 2H,  $J = 8.8$ ); 8.38 (уш.с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц, DMSO- $d_6$ ): 12.9; 39.8; 55.2; 61.6 (т,  $J = 28.4$ ), 75.1 (т,  $J = 5.7$ ); 113.4 (дд,  $J = 248.4$ , 245.6); 114.2; 115.3 (т,  $J = 2.8$ ); 123.9 (д,  $J = 8.5$ ); 129.4, 154.9 (т,  $J = 24.8$ ); 159.8; 160.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ ): –118.3 (дд, 1F  $J = 260.7$ , 4.5); –92.5 (дд, 1F,  $J = 260.7$ , 14.4). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1620 (C=O), 2219 (CN), 3207 (N–H), 3348 (N–H). Вычислено :  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (307.30): C, 58.63; H, 4.92; N, 13.67. Найдено: C, 58.56; H, 4.87; N, 13.68.

**4-Амино-1-бензил-2-оксо-6-тиен-2-ил-5,5-дифтор-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (21d).**



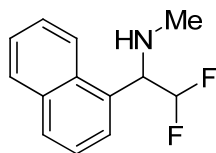
Выход 45 мг (43%). Т.пл. 85–89 °С ( $\text{CHCl}_3$ ). Хроматография гексан/EtOAc (3 : 1 → 1 : 1).  $R_f$  0.40 (гексан/EtOAc, 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): 3.90 (д, 1H,  $J = 14.9$ ); 5.02 (д, 1H,  $J = 14.9$ ); 5.54 (дд, 1H,  $J = 12.7$ , 3.9); 7.03–7.08 (м, 1H); 7.18–7.36 (м, 6H); 7.59–7.63 (м, 1H); 8.65 (уш.с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ ): 47.6; 59.2 (т,  $J = 29.9$ ); 75.1 (т,  $J = 6.1$ ); 112.8 (дд,  $J = 250.5$ , 247.1); 115.0 (т,  $J = 2.2$ ); 127.1; 127.2; 127.5; 128.1; 128.3; 130.0; 134.5 (д,  $J = 10.0$ ); 136.8; 154.9 (т,  $J = 24.9$ ); 160.5.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ ): –117.6 (дд, 1F  $J = 260.7$ , 3.9); –95.3 (дд, 1F,  $J = 260.7$ , 12.7). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1622 (C=O), 2223 (CN), 3153 (N–H), 3293 (N–H). HRMS (ESI): Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$  (M + H): 346.0820. Найдено: 346.0814.

**4-Амино-2-оксо-5,5-дифтор-6-(фуран-2-ил)-1-циклогексил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (21e).**



Выход 15 мг (16%). Т.пл. 239–241 °С (гексан/EtOAc 3 : 1).  
Хроматография гексан/EtOAc (3 : 1 → 1 : 1).  $R_f$  0.45  
(гексан/EtOAc, 1 : 1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): 0.93–1.80 (м, 9H); 4.11–4.24 (м, 1H); 5.46 (дд, 1H,  $J = 12.2, 3.5$ ); 6.45–6.50 (м, 2H); 7.69–7.71 (м, 1H); 8.36 (уш.с, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ ): 24.7; 25.3; 25.4; 29.2; 29.4; 53.0; 53.3 (т,  $J = 30.4$ ), 75.7 (т,  $J = 6.1$ ); 110.5, 110.9; 112.6 (дд,  $J = 251.0, 248.8$ ), 115.4 (т,  $J = 2.8$ ); 143.9; 147.2 (д,  $J = 11.1$ ); 154.3 (т,  $J = 24.9$ ); 160.2.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ ): –119.3 (дд, 1F,  $J = 260.7, 3.5$ ); –96.7 (дд, 1F,  $J = 260.7, 12.2$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1622 (C=O), 2225 (CN), 3162 (N–H), 3326 (N–H). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (321.32): C, 59.81; H, 5.33; N, 13.08. Найдено : C, 59.80; H, 5.55; N, 12.86.

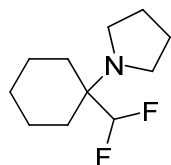
***N*-[1-(1-нафтил)-2,2-дифторэтил]-*N*-метиламин (22).**



К магниевым стружкам (243 мг, 10 ммоль) в метаноле  
прибавили дибромэтан (2 мкл), и суспензию перемешивали  
несколько минут до начала медленного выделения водорода.  
Затем добавили раствор амина **121** (98 мг, 0.5 ммоль) в метаноле (3 мл) и  
реакционную массу перемешивали 1 час при комнатной температуре. Далее,  
добавили дополнительную порцию магния (243 мг, 10 ммоль) и смесь  
перемешивали ещё 1 час. Растворитель упарили, остаток обработали  
насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), экстрагировали эфиром (3×3  
мл), органическую фазу высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упарили, сырой  
продукт перегнали в коротком воротничке и получили 96 мг (Выход: 87%)  
амина **22** в виде бесцветного масла. Т.кип. 106–115 °С (Температура  
бани)/0.35 Торр.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.81 (уш, 1H), 2.44 (с, 3H), 4.75  
(тд, 1H,  $J = 10.9, 5.7$ ), 6.03 (тд, 1H,  $J = 56.8, 5.7$ ), 7.48–7.63 (м, 3H), 7.69 (д, 1H,  
 $J = 7.3$ ), 7.83–7.95 (м, 2H), 8.26 (д, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.5, 62.4  
(т,  $J = 21.6$ ), 117.3 (дд,  $J = 246.2, 245.1$ ), 122.9, 125.4, 125.65, 125.69, 126.4,  
128.9, 129.0, 131.7 (дд,  $J = 4.6, 3.0$ ), 132.3, 134.0.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :

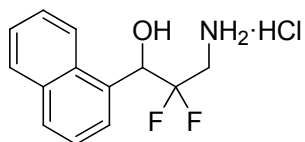
-124.5 (ддд, 1F,  $J = 280.8, 56.8, 10.9$ ), -122.6 (ддд, 1F,  $J = 280.8, 56.8, 5.7$ ).  
Рассчитано для  $C_{13}H_{13}F_2N$  (221.25): C, 70.57; H, 5.92; N, 6.33. Найдено: C, 70.71; H, 6.01; N, 6.24.

### 1-[1-(Дифторметил)циклогексил]пирролидин гидрохлорид (**23**).



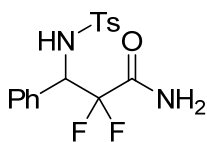
Раствор амина **13i** (156 мг, 0.5 ммоль),  $Bu_3SnH$  (202 мкл, 0.75 ммоль), и азобисизобутиронитрила (5 мг) в толуоле (3 мл) выдержали 2 часа при 90 °С. Затем добавили ещё порцию азобисизобутиронитрила (5 мг) и выдержали реакционную смесь еще 3 часа при 90 °С. Затем смесь охладили до комнатной температуры, обработали концентрированной соляной кислотой (1 мл) и интенсивно перемешивали 5 минут. Органическую фазу отделили, водный слой промыли смесью эфир/пентан (1 : 1, 1 мл). Далее водную фазу обработали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  до основной реакции и экстрагировали смесью эфир/пентан (1 : 1, 3×2 мл). Объединенную органическую фазу профильтровали через  $Na_2SO_4$ , пентан упарили при атмосферном давлении до объема 2 мл, после чего добавили раствор HCl в диоксане (150 мкл, 4 M раствор). Осадок отфильтровали, промыли смесью эфир/пентан (1 : 1) высушили и получили 96 мг (Выход: 80%) гидрохлорида амина **23**. Т.пл. 168–171 °С.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 1.24–2.36 (м, 14H), 3.35 (уш м), 3.61 (уш м), 6.24 (т, 1H,  $J = 51.9$ ), 12.25 (уш, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 23.45, 23.48, 28.6 (т,  $J = 3.2$ ), 49.0 (т,  $J = 3.7$ ), 64.5 (т,  $J = 16.7$ ), 115.6 (т,  $J = 249.9$ ).  $^{19}F$  ЯМР (121 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : -128.4 (д,  $J = 51.9$ ). Рассчитано для  $C_{11}H_{20}F_2NCl$  (239.73): C, 55.11; H, 8.41; N, 5.84. Найдено: C, 55.17; H, 8.50; N, 5.86.

### 3-Амино-1-(1-нафтил)-2,2-дифторпропан-1-ол гидрохлорид (24).



Раствор нитрила **5f** (117 мг, 0.5 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (1 мл) добавили по каплям к суспензии LiAlH<sub>4</sub> (34 мг, 0.85 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (1 мл) при 0 °С, и реакцию перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Смесь охладили до 0 °С, и последовательно добавили воду (40 мкл), NaOH (30 мкл, 20% водный раствор) и снова воду (140 мкл) (Такая процедура необходима для образования кристаллического осадка гидроксиалюмината натрия, который легко отделить). Осадок отфильтровали, промыли эфиром (3×1 мл) и фильтрат обработали раствором HCl в диоксане (314 мкл, 1.74 М, 0.55 ммоль). Выпавший гидрохлорид амина отфильтровали, промыли эфиром (1 мл) и высушили в вакууме. 130 мг. Выход: 95%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 216–220 °С (разл). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ: 3.58–3.87 (м, 2H), 4.72–5.35 (уш, 3H), 6.00 (дд, 1H, *J* = 14.6, 7.0), 7.45–7.60 (м, 3H), 7.85–7.95 (м, 3H), 8.23 (д, 1H, *J* = 8.4). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ: 42.5 (т, *J* = 26.2), 70.6 (дд, *J* = 29.4, 25.3), 121.6 (дд, *J* = 250.5, 247.0), 124.7 (т, *J* = 2.3), 126.1, 126.6, 127.2, 127.3, 129.7, 130.3, 132.9, 133.8 (д, *J* = 2.3), 135.0. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ: –111.5 (ддт, 1F, *J* = 252.2, 23.3, 7.0), –117.4 (дддд, 1F, *J* = 252.2, 23.3, 14.6, 8.5). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO (273.71): C, 57.05; H, 5.16; N, 5.12. Найдено: C, 57.10; H, 5.20; N, 5.13.

### 3-[[4-Метилфенил]сульфонил]амино}-3-фенил-2,2-дифторпропиоамид (25).



Раствор нитрила **8a** (168 мг, 0.5 ммоль) и фенола (94 мг, 1 ммоль) в 33% HBr/AcOH (1.5 г) перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Затем смесь вылили в Et<sub>2</sub>O (10 мл), и осадок отфильтровали. Собранный твердый продукт растворили в минимальном количестве кипящего метанола (примерно 5 мл), охладили до комнатной температуры и по каплям добавили Et<sub>2</sub>O (примерно 10 мл). Выпавший осадок отфильтровали и высушили в вакууме.

149 мг. Выход: 84%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 260–265 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ : 2.21 (с, 3H), 3.77–3.85 (уш, 3H), 5.05 (т, 1H,  $J = 14.7$ ), 7.04–7.23 (м, 7H), 7.43 (д, 2H,  $J = 8.1$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ : 20.8, 58.5 (т,  $J = 24.6$ ), 115.1 (т,  $J = 258.5$ ), 126.3, 127.9, 128.2, 128.6, 129.0, 132.7, 137.9, 142.5, 164.1 (т,  $J = 27.9$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ : –112.1 (м, 2F). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (354.37): С, 54.23; Н, 4.55; N, 7.91. Найдено: С, 54.18; Н, 4.57; N, 7.83.

## V. ВЫВОДЫ.

1. Синтезирован новый функционализированный фторкремниевый реагент – триметилсилил(дифтор)ацетонитрил.
2. Разработан метод нуклеофильного дифторцианометилирования альдегидов и N-тозилиминов с использованием триметилсилил(дифтор)-ацетонитрила в основных условиях.
3. Исследованы реакции функционализированных фторкремниевых реагентов с N-алкил- N-бензилиминами и енаминами, и показано, что эти процессы протекают в кислых условиях — при действии системы гидродифторид калия/трифторуксусная кислота.
4. Предложен новый подход к получению фторированных шестичленных гетероциклических соединений, основанный на сочетании трех компонентов — дифторцианометильного карбаниона, иминов и субстратов с электрофильной двойной связью.
5. Предложен метод получения фторзамещенных гетероциклических соединений — 4-иминотетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов, и пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онов и 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов. Разработанные методы основываются на сочетании продуктов цианодифторметилирования иминов с изоцианатами и циануксусной кислотой.

## VI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Müller K., Faeh C., Diederich F. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition // *Science*. – 2007. – V. 317. – №. 5846. – P. 1881-1886.
2. Purser S., Moore P. R., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – V. 37. – №. 2. – P. 320-330.
3. Ojima I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* // Ed. Blackwell: Oxford, U.K., – 2009.
4. Prakash G. K. S., Yudin A. K. Perfluoroalkylation with organosilicon reagents // *Chem. Rev.* – 1997. – V. 97. – №. 3. – P. 757-786.
5. Singh R. P., Shreeve J. M. Nucleophilic trifluoromethylation reactions of organic compounds with (trifluoromethyl)trimethylsilane // *Tetrahedron*. – 2000. – V. 56. – №. 39. – P. 7613-7632.
6. Dilman A. D., Levin V. V. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – №. 5. – P. 831-841.
7. Médebielle M., Dolbier Jr W. R. Nucleophilic difluoromethylation and trifluoromethylation using tetrakis(dimethylamino)ethylene (TDAE) reagent // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – №. 10. – P. 930-942.
8. Langlois B. R., Billard T., Roussel S. Nucleophilic trifluoromethylation: Some recent reagents and their stereoselective aspects // *J. Fluorine Chem.* – 2005. – V. 126. – №. 2. – P. 173-179.
9. Uneyama K. Functionalized fluoroalkyl and alkenyl silanes: Preparations, reactions, and synthetic applications // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – №. 7. – P. 550-576.
10. Prakash G. K. S., Hu J. Selective Fluoroalkylations with Fluorinated Sulfones, Sulfoxides, and Sulfides // *Acc. Chem. Res.* – 2007. – V. 40. – №. 10. – P. 921-930.
11. Ni C., Hu J. Selective Nucleophilic Fluoroalkylations Facilitated by Removable Activation Groups // *Synlett*. – 2011. – V. 2011. – №. 06. – P. 770-782.

- 12 Alexandrova A. V., Beier P. Nucleophilic difluoromethylation of aldehydes and ketones using diethyl difluoro(trimethylsilyl)methylphosphonate // *J. Fluorine Chem.* – 2009. – V. 130. – №. 5. – P. 493-500.
- 13 Obayashi M., Kondo K. An improved procedure for the synthesis of 1,1-difluoro-2-hydroxyalkylphosphonates // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23. – №. 22. – P. 2327-2328.
- 14 Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* // Wiley-VCH. Weinheim. – 2008.
- 15 Ed. Petrov V. A. *Fluorinated Heterocyclic Compounds* // John Wiley & Sons. Hoboken. – 2009.
- 16 Nakajima N., Saito M., Ubukata M. Activated dimethyl sulfoxide dehydration of amide and its application to one-pot preparation of benzyl-type perfluoroimidates // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – №. 18. – P. 3561-3577.
- 17 Swarts F. Sur des nitriles des acides fluor- et difluoracetiques // *Bull. Classe Sci. Acad. Roy. Belg.* – 1922. – V. 8. – P. 364-365.
- 18 Sander M. Zur herstellung von Perfluoralkylisocyanaten und 1,1-Dihydroperfluoralkylisocyanaten // *Monatsh. Chem.* – 1964. – V. 95. – №. 2. – P. 609-616.
- 19 Gilman H., Jones R. G. 2,2,2-Trifluoroethylamine and 2,2,2-Trifluorodiazaoethane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1943. – V. 65. – №. 8. – P. 1458-1460.
- 20 Rauscher W. H., Tucker H. The Synthesis of Ethyl Adipamate and 2-Keto-6, 6-dihydroperfluorohexamethylenimine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – V. 76. – №. 13. – P. 3599-3601.
- 21 Соколов С. В., Мазалова З. И., Мазалов С. А. Некоторые новые перфторированные кислоты и их производные // *Журн. общ. химии.* – 1965. – Т. 35. – №. 10. – С. 1774-1778.



- 22 Kim Y. K. Synthesis of monobromoperfluoroalkancarboxylic acids and derivatives // J. Org. Chem. – 1967. – V. 32. – №. 11. – P. 3673-3675.
- 23 Hung M. H., Long L., Yang Z. Y. New and Efficient Syntheses of  $\alpha$ -Iodo- $\alpha$ ,  $\alpha$ -Difluoro- and  $\beta$ -Iodo- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -Tetrafluorocarboxylic Acid Derivatives as Useful Building Blocks for Making Functional Fluoro Compounds // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – №. 1. – P. 198-201.
- 24 Volkov N. D., Nazaretian V. P., Yagupolskii L. M. Halogeno and pseudohalogeno difluoromethanesulfonylfluorides // J. Fluorine Chem. – 1997. – V. 84. – №. 2. – P. 135-139.
- 25 Fustero S. Catalán S., Piera J., Sanz-Cervera J. F., Fernández B., Aceña, J. L. Synthesis and Biological Evaluation of New Bicyclic Fluorinated Uracils through Ring-Closing Metathesis // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – №. 10. – P. 4010-4013.
- 26 McBee E., Wiseman P., Bachman G. Perfluoro dibasic acids and derivatives // Ind. Eng. Chem. – 1947. – V. 39. – №. 3. – P. 415-417.
- 27 Soloski E. J., Tamborski C., Psarras T. Synthesis of perfluoro(polyether) difunctional compounds // J. Fluorine Chem. – 1978. – V. 11. – №. 6. – P. 601-612.
- 28 Губанов В. А., Туманова А. В., Долгопольский И. М. Некоторые реакции перфторметил-3,3-дигидроперфтораллилового эфира // Журн. общ. химии. – 1965. – Т. 35. – №. 10. – С. 754-755.
- 29 Stump E. C., Oliver W. H., Padgett C. D. Synthesis of esters of  $\omega$ -nitroso perfluorinated carboxylic acids // J. Org. Chem. – 1968. – V. 33. – №. 5. – P. 2102-2104.
- 30 Мазалова З. И., Соколов С. В., Мазалов С. А. Реакция олеума с  $\omega, \omega, \omega$ -трихлорпентафторазоалканами // Журн. общ. химии. – 1966. – Т. 36. – С. 164-165.
- 31 Kim Y. K., Grindahl G. A., Grinwald J. R., Pierce O. R. Preparation of  $\alpha, \omega$ -ditriazinylperfluoroalkane derivatives // J. Heterocycl. Chem. – 1974. – V. 11. – №. 4. – P. 563-568.

- 32 Мазалова З. И., Мазалов С. А., Соколов С. В. Реакция некоторых производных  $\omega,\omega,\omega$ -трихлоргексафторвалериановой кислоты с медью // Журн. общ. химии. – 1966. – Т. 36. – С. 1511.
- 33 Parker M. H. A convenient preparation of trifluoroacetonitrile: Application to the synthesis of a novel pyrimidinone building block // Synth. Commun. – 2004. – V. 34. – №. 5. – P. 903-907.
- 34 Campagna F., Casini G., Carotti A. A convenient synthesis of nitriles from primary amides under mild conditions // Tetrahedron Lett. – 1977. – V. 18. – №. 21. – P. 1813-1815.
- 35 Crawford M. J., Thomas M., Klapötke T. M., Radies H. Synthesis and characterization of perfluorinated nitriles and the corresponding sodium 5-perfluoroalkyltetrazolate salts // J. Fluorine Chem. – 2008. – V. 129. – №. 12. – P. 1199-1205.
- 36 Chambers R. D., Hutchinson J. Elemental fluorine. Part 9: Catalysis of the direct fluorination of 2-substituted carbonyl compounds // J. Fluorine Chem. – 1998. – V. 92. – №. 1. – P. 45-52.
- 37 Ягупольский Л. М., Белинская Р. В. Синтез фенилдифторуксусной кислоты и её производных // Журн. общ. химии. – 1958. – Т. 28. – С. 772-775.
- 38 Ridge D. N., Hanifin J. W., Harten L. A., Johnson B. D., Menschik J., Nicolau G., Watts D. E. Potential antiarthritic agents. 2. Benzoylacetonitriles and beta-aminocinnamonitriles // J. Med. Chem. – 1979. – V. 22. – №. 11. – P. 1385-1389.
- 39 Бардин В. В., Фурин Г. Г., Якобсон Г. Г. Ароматические фторпроизводные. ХСVIII. Гептафторфенилуксусная кислота. Получение и некоторые свойства // Журн. орг. химии. – 1984. – Т. 20. – №. 3. – С. 567-573.
- 40 Kotoris C. C., Chen M. J., Taylor S. D. Preparation of Benzylic  $\alpha, \alpha$ -Difluoronitriles, -tetrazoles, and -sulfonates via Electrophilic Fluorination // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – №. 22. – P. 8052-8057.

- 41 Peng W, Shreeve J. M. Convenient fluorination of nitro and nitrile compounds with Selectfluor // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – №. 29. – P. 4905-4909.
- 42 Hagele G., Haas A. Fluorination of 2-oxo-ethane derivatives with diethylaminosulfur trifluoride (DAST) // *J. Fluorine Chem.* – 1996. – V. 76. – №. 1. – P. 15-19.
- 43 Fukuhara T., Hara S. Desulfurizing Difluorination Reaction of Benzyl Sulfides Using  $IF_5$  // *Synlett.* – 2009. – V. 2001. – №. 2. – P. 198-200.
- 44 Konno A., Fuchigami T. Electrolytic Partial Fluorination of Organic Compounds. 23.1 Regioselective Anodic Difluorination of Sulfides Using Novel Fluorine Source  $Et_4NF \cdot 4HF$  // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – №. 24. – P. 8579-8581.
- 45 Laurent E., Marquet B., Tardivel R., Thiebault H. Nouvelle methode de preparation de cetonnes, ester et nitrile benzyliques  $\alpha$ -fluoride ou  $\alpha,\alpha$ -difluores // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – №. 21. – P. 2359-2362.
- 46 Mitsch R. A. Organic Fluoronitrogens. II. The Reductive Defluorination Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – V. 87. – №. 2. – P. 328-333.
- 47 Mitsch R. A., Neuvar E. W. Fluorocarbon difluoramines and nitriles // *J. Org. Chem.* – 1968. – V. 33. – №. 9. – P. 3675-3678.
- 48 Дяткин Б. Л., Макаров К. Н., Кнуняц И. Л. Синтез производных дифторамино-дифторуксусной кислоты // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1968. – №. 3. – С. 657-658.
- 49 Krespan C. G., Van-Catledge F. A., Smart B. E. Generation and capture of functionalized fluorocarbanions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106. – №. 19. – P. 5544-5546.
- 50 Thoai N., Rubinstein M., Wakselman C. Reaction des organomagnesiens fluores avec les cyanates. Preparation de nitriles perfluores // *J. Fluorine Chem.* – 1982. – V. 20. – №. 2. – P. 271-276.
- 51 Яровенко Н. Н., Моторный С. П., Киренская Л. И., Васильева А. С. О взаимодействии галогенангидридов фторированных карбоновых и

- тиокарбоновых кислот с азидом натрия // Журн. общ. химии. – 1957. – Т. 27. – С. 2243-2246.
- 52 Chatt J., Richards R. L., Newman D. J. Reactions of boron, titanium, and tin halides with fluorinated nitriles // J. Chem. Soc. A. – 1968. – P. 126-128.
- 53 Schrobilgen G. J. The fluoro (perfluoroalkylnitrile) noble-gas (II) cations,  $R_FCN-NgF^+$  ( $Ng = Kr$  or  $Xe$ ;  $R_F = CF_3, C_2F_5, n-C_3F_7$ ), and the fluoro (trifluoro-s-triazine) xenon (II) cation,  $s-C_3F_3N_2N-XeF^+$ ; novel noble gas-nitrogen bonds // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1988. – №. 22. – P. 1506-1508.
- 54 Minkwitz R., Meckstroth W. Darstellung der Halogennitrilium - Salze  $XCNH^+MF_6^-$  ( $X = Cl, Br, I$ ;  $M = As, Sb$ ) und der Trifluoracetnitrilium - Salze  $CF_3CNH^+MF_6^-$  // Z. Anorg. Allg. Chem. – 1992. – V. 617. – №. 11. – P. 143-147.
- 55 Bland W. J., Kemmitt R. D. W., Moore R. D. A  $\pi$ -bonded trifluoroacetonitrile complex of platinum (0) // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1973. – №. 12. – P. 1292-1295.
- 56 Bland W. J. Kemmitt R. D. W., Nowell I. W., Russell D. R. The reaction of trifluoroacetonitrile with tetrakis(triphenylphosphine)platinum (0): X-ray analysis of one of the products and the preparation of  $(Ph_3P)_2Pt(CF_3CN)$  // Chem. Commun. – 1968. – №. 17. – P. 1065-1066.
- 57 King R. B., Pannell K. H. Organonitrogen derivatives of metal carbonyls. IV. The reaction between  $\delta$ -methyl-,  $\pi$ -cyclopentadienyliron dicarbonyl and trifluoroacetonitrile // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – V. 90. – №. 15. – P. 3984-3987.
- 58 Bottrill M. Goddard R., Green M., Hughes R. P., Lloyd M. K., Taylor S. H., Woodward P. Reactions of co-ordinated ligands. Part X. Reactions of trifluoroacetonitrile with  $\pi$ -allylic complexes of iridium (I) and with dicarbonyl(cyclopentadienyl)methyliron: the molecular and crystal structure of carbonyl  $(\eta\text{-cyclopentadienyl})\text{-1-}[(1-$

- iminotrifluoroethyl)imino] trifluoroethyl- $\omega$ -iron // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1975. – №. 12. – P. 1150-1155.
- 59 Robinson V. Taylor G. E., Woodward P., Bruce M. I., Wallis R. C. Cyclopentadienyl-ruthenium and-osmium chemistry. Part 14. The reaction between chloro (cyclopentadienyl) bis (triphenylphosphine)-ruthenium and trifluoroacetonitrile: crystal structure of  $[\text{RuNHC}(\text{CF}_3)\text{NC}(\text{CF}_3)\text{NH}\{\text{P}(\text{OMe})_3\}(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)]$  // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1981. – №. 5. – P. 1169-1173.
- 60 Chatt J., Leigh G. J., Thankarajan N. Solid-state interaction of anions and the interaction of solvents with cations of the type  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{X}\equiv\text{Y})]2^+$  // J. Chem. Soc. A. – 1971. – P. 3168-3173.
- 61 Goodman J. T., Rauchfuss T. B. Addition of Nitriles to Metal Sulfides: Possible Insight into the Metal Sulfide Catalyzed Hydrogenation of Nitriles and Dinitrogen // Angew. Chem. Int. Ed. – 1997. – V. 36. – №. 19. – P. 2083-2085.
- 62 Thomas J. L. Reduction of new  $\pi$ -bound molybdenocene-nitrile complexes via isolatable iminium intermediates // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – V. 97. – №. 20. – P. 5943-5944.
- 63 Diel B. N. Deardorff P. J., Zelenski C. M., Incarvito C., Liable-Sands L., Rheingold A. M. Carbon-carbon bond formation in the reductive coupling of trifluoroacetonitrile and pentafluorobenzonitrile-synthetic routes to new perfluoroalkyl-and perfluoroaryl-substituted  $\alpha$ -diimines: versatile synthons for heterocycle synthesis // Inorg. Chim. Acta. – 2004. – V. 357. – №. 13. – P. 3902-3910.
- 64 Karipides A. The structure of calcium methanedisulfonate trihydrate // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 1981. – V. 37. – №. 12. – P. 2232-2234.
- 65 Jones R. G. Aliphatic Ketones and Amines Containing the Trifluoromethyl Group // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V. 70. – №. 1. – P. 143-144.

- 66 Moore L. O. Haloalkyldihydrotriazines // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – №. 12. – P. 3910-3914.
- 67 Вовк М. В., Больбут А. В., Лебедь П. С., Мельниченко Н. В. Синтез 2-арил-2,4,6-трис(трифторметил)-1,2-дигидро-1,3,5-триазинов при взаимодействии арилмагнийбромидов с трифторацетонитрилом // *Журн. орг. химии.* – 2007. – Т. 43. – №. 6. – С. 929-930.
- 68 McBee E. T., Pierce O. R., Meyer D. D. The Reactions of Perfluoronitriles with Grignard Reagents // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – №. 4. – P. 917-919.
- 69 Barnhardt R. G., McEwen W. E. Scope and mechanism of the reaction of alkylidenephosphoranes with nitriles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – №. 26. – P. 7009-7014.
- 70 Ciganek E. Iminophosphoranes from the reaction of ylides with nitriles // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – №. 11. – P. 3631-3636.
- 71 Trabelsi H., Rouvier E., Cambon A. Reaction du carboéthoxyméthylènetriphénylphosphorane sur les F-nitriles: une nouvelle voie d'accès aux  $\beta$ -cétoesters perfluoroalkyles // *J. Fluorine Chem.* – 1986. – V. 31. – №. 3. – P. 351-355.
- 72 Trabelsi H. et al. Réactivité des iminophosphoranes F-alkylés: Synthèse de F-alkyl  $\beta$ -dicétones // *J. Fluorine Chem.* – 1986. – V. 34. – №. 2. – P. 265-269.
- 73 Palacios F., Alonso C., Rubiales G., Villegas, M. Regioselective synthesis of fluoroalkyl pyridine derivatives from 3-fluoroalkyl substituted 2-aza-1,3-butadienes // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – №. 21. – P. 4031-4034.
- 74 Palacios F., Alonso C., Rubiales G., Villegas M. Aza-Wittig reaction of fluoroalkylated *N*-vinylic phosphazenes with carbonyl compounds. Usefulness of 2-azadienes for the preparation of fluoroalkyl pyridine derivatives // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – №. 11. – P. 2779-2794.

- 75 Palacios F., Alonso C., Rodríguez M., Martínez de Marigorta E., Rubiales G. Preparation of 3-(Fluoroalkyl)-2-azadienes and Its Application in the Synthesis of (Fluoroalkyl)isoquinoline and pyridine Derivatives // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – V. 2005. – №. 9. – P. 1795-1804.
- 76 Gellerman G. Pariente N., Paz Z., Shnaiderman A., Yarden O. Synthesis and Antifungal Activity of  $\beta$ -Trifluoroalkyl Aminovinyl Ketone Derivatives // J. Agric. Food. Chem. – 2009. – V. 57. – №. 18. – P. 8303-8307.
- 77 Josey A. D. The Preparation of 1-Amino-1-fluoroalkylethylenes by the Addition of Active Methylene Compounds to Fluoroalkyl Cyanides // J. Org. Chem. – 1964. – V. 29. – №. 3. – P. 707-710.
- 78 Айзикович А. Я., Коротаев В. Ю., Сагайдак В. А. Синтез  $\alpha$ -нитроалкил- и  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -перфторалкиламинов восстановлением продуктов конденсации перфторалкилнитрилов с карбанионами в системе  $\text{NaBH}_4\text{-CH}_3\text{COOH}$  // Журн. орг. химии. – 1998. – Т. 34. – №. 6. – С. 832-835.
- 79 Айзикович А. Я., Пашкевич К. И., Горшков В. В., Рудая М. Н., Постовский И. Я. О строении и динамических превращениях фторсодержащих  $\beta$ -аминовинилкетонов // Журн. общ. химии. – 1980. – Т. 50. – №. 8. – С. 1866-1871.
- 80 Дорохов В. А., Комков А. В., Васильев Л. С., Азаревич О. Г., Гордеев М. Ф. Синтез функциональных производных трифторметилпиримидинов из ацетилацетона, трифторацетонитрила и арилизоцианатов // Изв. АН. Сер. хим. – 1991. – №. 11. – С. 2639-2642.
- 81 Сосновский В. Я., Овсянников И. С. Конденсация трихлор- и трифторацетонитрилов с мезитилоксидом и арилиденацетонами // Журн. орг. химии. – 1993. – Т. 29. – №. 2. – С. 259-264.

- 82 Сосновский В. Я. Конденсация трихлор- и трифторацетонитрилов с 4-ациламино-4-метилпентан-2-онами // Журн. орг. химии. – 1998. –Т. 34. – №. 6. – С. 829-831.
- 83 Сосновский В. Я., Мельников М. Ю. Конденсация нитрилов полифторкарбоновых кислот с 4-гидрокси-3,3-диметил-2-бутаноном и 1-ацетил-1-гидроксиметилциклогексаном // Журн. орг. химии. – 1998. –Т. 34. – №. 2. – С. 303-306.
- 84 Сосновский В. Я., Мельников М. Ю., Куценко В. А. Изомеризация продуктов конденсации 1-ацетилциклогексанола с трифторацетонитрилом // Изв. АН. Сер. хим. – 1996.– №. 7. – С. 1866-1867.
- 85 Palacios F., Pascual S., Oyarzabal J., Ochoa de Retana A. M. Fluoroalkyl  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines. Valuable Synthetic Intermediates from Primary Fluorinated Enamine Phosphonates // Org. Lett.– 2002. – V. 4. – №. 5. – P. 769-772.
- 86 Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Pascual S., Oyarzabal J. Preparation of fluoroalkyl imines, amines, enamines, ketones,  $\alpha$ -amino carbonyls, and  $\alpha$ -amino acids from primary enamine phosphonates // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – №. 25. – P. 8767-8774.
- 87 Maryanoff B. E., Reitz A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects // Chem. Rev. – 1989. – V. 89. – №. 4. – P. 863-927.
- 88 Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Pascual S., López de Munain R. A simple route to novel 2,5-dihydro-1,5,2-diazaphosphinines from primary enamine phosphonates // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – №. 34. – P. 5917-5919.
- 89 Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Pascual S., López de Munain R., Oyarzabal J., Ezpeleta J. M. Synthesis of novel 2,5-dihydro-1,5,2-



- diazaphosphinines from primary enamine phosphonates and from alkyl phosphonates // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – №. 5. – P. 1087-1094.
- 90 Lazukina L. A., Kukhar V. P. Addition of Trimethylsilyl Cyanide to the C≡N Bond of Nitriles // *Synthesis*. – 1979. – V. 1979. – №. 09. – P. 747-748.
- 91 Fustero S., Piera J., Sanz-Cervera J. F., Catalán S., Ramirez de Arellano C. A versatile synthesis of fluorinated uracils in solution and on solid-phase // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – №. 9. – P. 1417-1420.
- 92 Fustero S., Catalán S., Sánchez-Roselló M., Simón-Fuentes A., del Pozo C. Tandem Asymmetric Michael Reaction– Intramolecular Michael Addition. An Easy Entry to Chiral Fluorinated 1,4-Dihydropyridines // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – №. 15. – P. 3484-3487.
- 93 Fustero S., Sanz-Cervera J. F., Mérida S., Román R., Villanova S., Ramírez de Arellano C. An efficient synthesis of uracil derivatives from 2-alkyl- $\Delta^2$ -oxazolines and nitriles // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – №. 9. – P. 836-847.
- 94 Fustero S., Piera J., Sanz-Cervera J. F., Román, R., Brodsky B. H., Sánchez-Roselló M., Ramírez de Arellano C. New fluorinated 1,3-vinyllogous amidines as versatile intermediates: synthesis of fluorinated pyrimidin-2-(1*H*)-ones // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62. – №. 7. – P. 1444-1451.
- 95 Roger R., Neilson D. G. The Chemistry of Imidates // *Chem. Rev.* – 1961. – V. 61. – №. 2. – P. 179-211.
- 96 Brown H. C., Wetzel C. R. Reactions of Perfluoroalkyl Nitriles. V. Synthesis of Perfluoroacyl Imidates 1 // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – №. 11. – P. 3724-3728.
- 97 Durrell W. S., Young J. A., Dresdner R. D. Fluorocarbon Nitrogen Compounds. IX. The Reaction of Nitriles with Carboxylic Acids 1 // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – №. 3. – P. 831-833.

- 98 Бойко В. И., Самарай Л. И., Мельниченко Н. В., Пироженко В. В., Гордеев А. Д., Сойфер Г. Б. Синтез и некоторые свойства 2-амино-1,3-диоксоланов и 2-амино-1,3-бензодиоксаланов // Журн. общ. химии. – 1996. – Т. 66. – №. 10. – С. 1715-1719.
- 99 Nakajima N., Saito M., Kudo M., Ubukata M. Allyl, epoxy and glycosyl perfluoroimidates. One-pot preparation and reaction // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – №. 18. – P. 3579-3588.
- 100 Overman L. E. Allylic and propargylic imidic esters in organic synthesis // Acc. Chem. Res. – 1980. – V. 13. – №. 7. – P. 218-224.
- 101 Hatakeyama S., Matsumoto H., Fukuyama H., Mukugi Y., Irie, H. Et<sub>2</sub>AlCl-Catalyzed Cyclization of Epoxytrichloroacetimidates for the Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Serines // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – №. 7. – P. 2275-2279.
- 102 Schmidt R. R. New Methods for the Synthesis of Glycosides and Oligosaccharides—Are There Alternatives to the Koenigs-Knorr Method? // Angew. Chem. Int. Ed. – 1986. – V. 25. – №. 3. – P. 212-235.
- 103 Reilly W., Brown H. Notes-Reactions of the Perfluoronitriles. II. Syntheses of 2,4,6-tris(Perfluoroalkyl)-1,3,5-Triazines // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – №. 6. – P. 698-700.
- 104 Grivas J. C., Taurins A. Further studies on the reaction between halogen-substituted nitriles and amines // Can. J. Chem. – 1961. – V. 39. – №. 4. – P. 761-764.
- 105 Paciorek K. J. L., Nakahara J. H., Kratzer R. H. Reactions of perfluoronitriles. I. Interactions with aniline // J. Fluorine Chem. – 1985. – V. 30. – №. 3. – P. 241-250.
- 106 Kamper C. S., Woodburn M. N-Substituted Trifluoroacetamidines // J. Chem. Eng. Data. – 1963. – V. 8. – №. 2. – P. 231-232.
- 107 Lautenschlaeger F. The reaction of aziridine with perhalogenated nitriles // J. Heterocycl. Chem. – 1970. – V. 7. – №. 6. – P. 1283-1288.

- 108 Johnson R. N., Woodburn H. M. The Reaction of Trifluoroacetonitrile with Aliphatic Diamines 1,2 // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27. – №. 11. – P. 3958-3962.
- 109 Кнунянц И. Л., Красуская М. П. Производные перфторкарбоновых кислот // Изв. АН. Сер. хим. – 1963. – С. 190-192.
- 110 Brown H. C., Wetzel C. R. Reactions of Perfluoroalkyl Nitriles. VII. Perfluoroacyl Amidoximes and 3,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,2,4-oxadiazoles 1 // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30. – №. 11. – P. 3734-3738.
- 111 Кнунянц И. Л., Красуская М. П., Дельцова Д. П. Полидифторметиленис-1,2,4-оксадиазолы // Изв. АН. Сер. хим. – 1966.– №. 3. – С. 577-579.
- 112 Штепанек А. С., Точилкина Л. М., Кирсанов Фосфазогидриды // Журн. общ. химии. – 1965. – Т. 45.– С. 2117-2119.
- 113 Brown H. C., Pilipovich D. Reactions of the Perfluoroalkylnitriles. III. Perfluoroalkylhydrazidines and Perfluoroalkyl-N-aminotriazoles // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – V. 82. – №. 17. – P. 4700-4703.
- 114 Reilly W. L., Brown H. C. Reactions of Perfluoronitriles. I. Synthesis of Derivatives of Perfluoroamidines, N-Substituted Perfluoroamidines and Perfluorothioamides // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – V. 78. – №. 23. – P. 6032-6034.
- 115 Brown H. C., Pater R. Preparation and Reactions of Perfluoroalkylthioimidates. Alkyl Perfluoroalkyldithiocarboxylates and Perfluoroalkylorthoithiocarboxylates1 // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27. – №. 8. – P. 2858-2863.
- 116 Rassukana Y. V., Kolotylo M. V., Sinitsa O. A., Pirozhenko V. V.; Onys'ko P. P.  $\alpha$ -Iminotrifluoroethylphosphonates: The First Representatives of N-H Imidoyl Phosphonates // Synthesis. – 2007. – V. 2007. – №. 17. – P. 2627-2630.
- 117 Rassukana Y. V., Yelenich I. P., Onys'ko P. P., Synytsya A. D. Fluorinated N-H Imidoyl Phosphonates: Novel Synthones for the

- Preparation of Biorelevant  $\alpha$ -Aminophosphonic Acid Derivatives // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2013. – V. 188. – №. 1-3. – P. 192-194.
- 118 Hoesch K. Eine neue Synthese aromatischer Ketone. I. Darstellung einiger Phenol-ketone // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1915. – V. 48. – №. 1. – P. 1122-1133.
- 119 Smith M. B., March J. March's Advanced Organic Chemistry, 6th ed. // Wiley: NY, – 2007. – pp. 732–733.
- 120 Ruske W., Olah G.A., Friedel-Crafts and Related Reactions // Ed.; Interscience: New York. – 1964. – V. 3. – pp 383–497.
- 121 Whalley W. B. Organic fluoro-compounds. Part IV. The Hoesch reaction with trifluoromethyl and trichloromethyl cyanides // J. Chem. Soc. – 1951. – P. 665-671.
- 122 Whalley W. B. Organic fluoro-compounds. Part VII. Some 2-trihalogencoumarones // J. Chem. Soc. – 1953. – P. 3479-3483.
- 123 Whalley W. B. Organic Fluoro-compounds. Part VIII. Some Indole Derivatives // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 1651-1653.
- 124 Raja E. K., Klumpp D. A. Fluoro-substituted ketones from nitriles using acidic and basic reaction conditions // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – №. 40. – P. 5170-5172.
- 125 McBee E., Wiseman P., Bachman G. Perfluoro dibasic acids and derivatives // Ind. Eng. Chem. – 1947. – V. 39. – №. 3. – P. 415-417.
- 126 Henne A. L., Pelley R. L., Alm R. M. The Preparation of Trifluorinated Aldehydes // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – V. 72. – №. 8. – P. 3370-3371.
- 127 Ellzey Jr S. E., Wittman III J. S., Connick Jr W. J. Reduction of Polyfluoroalkyl Nitriles with Sodium Borohydride // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30. – №. 11. – P. 3945-3946.
- 128 Gothelf K. V., Jørgensen K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions // Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – №. 2. – P. 863-910.

- 129 Finnegan W. G., Henry R. A., Lofquist R. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – №. 15. – P. 3908-3911.
- 130 Фокин А. В., Студнев Ю. Н., Рапкин А. И., Комаров В. А., Вереникин О. В., Потарина Т. М. Синтез и некоторые свойства 5-динитрофторметил- и 5-нитродифторметилтетразолов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1981. – №. 7. – С. 1592-1595.
- 131 Carpenter W. R. The formation of tetrazoles by the condensation of organic azides with nitriles // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27. – №. 6. – P. 2085-2088.
- 132 Ziolo R. F., Thich J. A., Dori Z. Chemistry of azido complexes of Group Ib metals // *Inorg. Chem.* – 1972. – V. 11. – №. 3. – P. 626-631.
- 133 Beck W., Fehlhammer W. P., Bock H., Bauder M. Zur Reaktoin von Azido-Metallverbindungen: Tetrazolato-Metallkomplexe // *Chem. Ber.* – 1969. – V. 102. – №. 11. – P. 3637-3646.
- 134 Busetto L., Palazzi A., Ros R. Preparation and reactivity of some new azido-bridged complexes of Pd (II) and Pt (II) // *Inorg. Chim. Acta.* – 1975. – V. 13. – P. 233-238.
- 135 Kreutzer P. H., Weis J. C., Bock H., Erbe J., Beck, W. Cycloadditionsreaktionen am Azidliganden von Phosphan-Komplexen von Palladium (II), Platin (II) und Iridium (I) // *Chem. Ber.* – 1983. – V. 116. – 7. – P. 2691-2707.
- 136 Rigby W., Bailey P. M., McCleverty J. A., Maitlis P. M. Pentamethylcyclopentadienyl-rhodium and-iridium complexes. Part 19. Preparation and reactions of azido-, cyanato-, thiocyanato-, nitrito-, and nitrate-rhodium complexes // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1979. – №. 2. – P. 371-381.
- 137 Kotoris C. C., Chen M. J., Taylor S. D. Novel phosphate mimetics for the design of non-peptidyl inhibitors of protein tyrosine phosphatases // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – V. 8. – №. 22. – P. 3275-3280.

- 138 Chen M. J., Taylor S. D. Synthesis of estrone-3-sulfate analogues bearing novel non-hydrolyzable sulfate mimetics // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – №. 22. – P. 4149-4152.
- 139 Kobayashi Y., Kumadaki I., Kobayashi E. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Trifluoroacetonitrile with Heterocyclic Ylides // *Heterocycles.* – 1981. – V. 15. – №. 2. – P. 1223-1225.
- 140 Brace N. O. Some approaches to the synthesis of fluorinated alcohols and esters. II. Use of F-alkyl iodides for the synthesis of F-alkyl alkanols // *J. Fluorine Chem.* – 1982. – V. 20. – №. 3. – P. 313-327.
- 141 Banks R. E., Thomson J. Reaction of pyridinium *t*-butoxycarbonylmethylide with trifluoroacetonitrile // *J. Fluorine Chem.* – 1983. – V. 22. – №. 6. – P. 589-592.
- 142 Banks R. E., Pritchard R. G., Thomson J. Fluorocarbon derivatives of nitrogen. Part 13. Reaction of perfluoroalkanenitriles with pyridinium alkoxy carbonylmethylides: synthesis of perfluoroalkylated imidazo[1, 2-*a*]pyridines (1-azaindolizines). X-Ray molecular structure of pyridinium 4,5-dihydro-4-oxo-2,6-bis(trifluoromethyl) pyrimidin-5-ylide // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1986. – P. 1769-1776.
- 143 Banks R. E., Suad N. M. Synthesis of indolizines from pyridinium(trifluoroacetyl)methylide and fluorinated dipolarophiles // *J. Fluorine Chem.* – 1986. – V. 34. – №. 2. – P. 275-279.
- 144 Banks R. E., Khaffaff S. N. Fluorocarbon derivatives of nitrogen. Part 18. Synthesis of fluorinated indolizines through reactions of pyridinium ethoxycarbonylmethylide or pyridinium phenacylide with perfluoropropene, perfluorobut-2-yne and 3,3,3-trifluoropropyne // *J. Fluorine Chem.* – 1991. – V. 51. – №. 3. – P. 407-418.
- 145 Derstine C. W., Smith D. N., Katzenellenbogen J. A. Trifluoromethyl-substituted imidazolines: Novel precursors of trifluoromethyl ketones amenable to peptide synthesis // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – №. 35. – P. 8485-8486.

- 146 Derstine C. W., Smith D. N., Katzenellenbogen J. A. Trifluoromethyl-substituted  $\Delta^3$ -imidazolines: Synthesis and reactivity // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – №. 25. – P. 4359-4362.
- 147 Jarvie J. M. S., Fitzgerald W. E., Janz G. J. 2-Trifluoromethylpyridine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – №. 5. – P. 978-979.
- 148 Janz G., De Crescente M. Notes-Gas Phase Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridines // *J. Org. Chem.* – 1958. – V. 23. – №. 5. – P. 765-767.
- 149 Anderson L. P., Feast W. J., Musgrave W. K. R. A synthesis of 2-substituted tetrafluoropyridines // *Chem. Commun.* – 1968. – №. 22. – P. 1433.
- 150 Anderson L. P., Feast W. J., Musgrave W. K. R. Diels–Alder reactions of polyfluorocyclohexa-1,3-dienes. Part II. Addition of nitriles to perfluorocyclohexa-1,3-diene. A route to 2-substituted tetrafluoropyridines // *J. Chem. Soc. C.* – 1969. – №. 19. – P. 2559-2564.
- 151 Janz G. J., Monahan A. R. Synthesis of pyridines from butadiene and cyanogen-like molecules // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – №. 3. – P. 569-571.
- 152 Junge H., Oehme G. Hetero Diels-Alder reaction between 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and perfluorooctanonitrile under high pressure // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – №. 37. – P. 11027-11032.
- 153 Varela J. A., Saá C. Construction of pyridine rings by metal-mediated [2+2+2] cycloaddition // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – №. 9. – P. 3787-3802.
- 154 Tanaka K., Hara H., Nishida G., Hirano M. Synthesis of Perfluoroalkylated Benzenes and Pyridines through Cationic Rh (I)/Modified BINAP-Catalyzed Chemo- and Regioselective [2+2+2] Cycloaddition // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – №. 10. – P. 1907-1910.
- 155 Dao P., Jarray R., Le Coq J., Lietha D., Loukaci A., Lepelletier Y., Chen H. Synthesis of novel diarylamino-1,3,5-triazine derivatives as FAK

- inhibitors with anti-angiogenic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – №. 16. – P. 4552-4556.
- 156 Dao P., Garbay C., Chen H. High yielding microwave-assisted synthesis of tri-substituted 1,3,5-triazines using Pd-catalyzed aryl and heteroarylamination // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – №. 20. – P. 3856-3860.
- 157 Naritomi M., Murofushi H., Nakashima N. Dopants for a Perfluorinated Graded Index Polymer Optical Fiber // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – V. 77. – №. 11. – P. 2121-2128.
- 158 Kratzer R. H. et al. Phospha-s-triazines. III. Syntheses and properties of 1,3-bis(diarylphospha)-5-perfluoroaliphatic-2,4,6-triazines // *J. Fluorine Chem.* – 1979. – V. 13. – №. 3. – P. 189-198.
- 159 Kratzer R. H., Paciorek K. J. L., Kaufman J., Ito T. I. Phospha-s-triazines. I. Syntheses and properties of mono (diarylphospha)-s-triazines // *J. Fluorine Chem.* – 1977. – V. 10. – №. 3. – P. 231-240.
- 160 Grindahl G. A., Bajzer W. X., Pierce O. R. Preparation and coupling of some alpha-haloperfluoromethyl-s-triazines // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – №. 3. – P. 603-607.
- 161 McBee E., Pierce O., Bolt R. (Perhaloalkyl) triazines // *Ind. Eng. Chem.* – 1947. – V. 39. – №. 3. – P. 391-392.
- 162 Reilly W., Brown H. Notes-Reactions of the Perfluoronitriles. II. Syntheses of 2,4,6-tris(Perfluoroalkyl)-1,3,5-Triazines // *J. Org. Chem.* – 1957. – V. 22. – №. 6. – P. 698-700.
- 163 Bissell E., Spenger R. Notes: Fluorine-Containing Nitrogen Compounds. II. Trimerization of Trifluoroacetonitrile // *J. Org. Chem.* – 1959. – V. 24. – №. 8. – P. 1147-1148.
- 164 Yang Z. Y. Preparation of highly fluorinated cyclopropanes and ring-opening reactions with halogens // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – №. 11. – P. 4410-4416.



- 165 Young J. A., Dressler R. L. Fluorocarbon nitrogen compounds. XI. Functionally active perfluoroalkyl-substituted s-triazines // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – №. 7. – P. 2237-2241.
- 166 Croft T. S., Snyder C. F. Fluoroalkyl-s-triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1973. – V. 10. – №. 6. – P. 943-946.
- 167 Kim Y. K., Pierce O. R. Preparation and synthetic utility of omega-vinyl perfluoroalkanecarboxylates // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – №. 3. – P. 602-605.
- 168 Brown H. C., Cheng M. T. Synthesis of perfluoroallyl-substituted 1,3,5-triazines // *J. Chem. Eng. Data.* – 1968. – V. 13. – №. 4. – P. 560-561.
- 169 Шмелькова Т. К., Игнатенко А. В., Круковский С. П., Пономаренко В. А. Синтез фторсодержащих замещенных 1,3,5-триазинов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1989. – №. 4. – С. 928-933.
- 170 Kim Y. K., Grindahl G. A., Greenwald J. R., Pierce O. R. Preparation of  $\alpha,\omega$ -ditriazinylperfluoroalkane derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1974. – V. 11. – №. 4. – P. 563-568.
- 171 Ильин В. В., Славинская О. В., Устенко М. Ю., Пономаренко В. А. Гетероароматизация замещенных ароматических амидинов в реакции с нитрилом перфторгексанкарбоновой кислоты // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1989. – №. 5. – С. 1194-1195.
- 172 Ильин В. В., Ким А. Ч.-В., Игнатенко А. В., Пономаренко В. А. Реакция бис-(N,N-диметил)-терефталамида с имидатами перфторгексанкарбоновой кислоты // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1989. – №. 5. – С. 1191-1193.
- 173 Paciorek K. J. L., Ito T. I., Kratzer R. H. Phospha-s-triazines. V. Synthesis of dumbbell compounds // *J. Fluorine Chem.* – 1980. – V. 15. – №. 4. – P. 327-331.
- 174 Paciorek K. J. L., Ito T. I., Nakahara J. H., Harris D. H., Kratzer R. H. Phospha-s-triazines. VII. Phenyl-bridged phospha-s-triazines // *J. Fluorine Chem.* – 1983. – V. 22. – №. 2. – P. 185-198.

- 175 Тютюнов А. А., Бойко В. Э., Игумнов С. М. Необычная реакция (трифторметил)триметилсилана с боргидридом натрия // Фторные заметки. – 2011. – Т. 74. – Р. 1-3.
- 176 Podgoršek A., Stavber S.; Zupan M., Iskra J. Free radical bromination by the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–HBr system on water // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – №. 40. – P. 7245-7247.
- 177 Podgorsek A.; Stavber S.; Zupan M.; Iskra J. Bromination of ketones with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–HBr “on water” // Green Chem. – 2007. – V. 9. – №. 11. – P. 1212-1218.
- 178 Kricheldorf, H. R.; Mörber, G.; Regel, W. Syntheses of Alkyl Bromides from Ethers and Bromotrimethylsilane // Synthesis. – 1981. – V. 1981. – №. 5. – P. 383-384.
- 179 Wang F., Zhang W., Zhu J., Li H., Huang K.-W., Hu J. Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of gem-difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – №. 8. – P. 2411-2413.
- 180 Prakash G. K. S., Panja C., Vaghoo H., Surampudi V., Kultyshev R., Mandal M., Olah G. A. Facile Synthesis of TMS-Protected Trifluoromethylated Alcohols Using Trifluoromethyltrimethylsilane (TMSCF<sub>3</sub>) and Various Nucleophilic Catalysts in DMF // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – №. 18. – P. 6806-6813.
- 181 Maggiorosa N., Tyrre W., Naumann D., Kirij N. V., Yagupolskii Y. L. [Me<sub>3</sub>Si(CF<sub>3</sub>)F]<sup>-</sup> and [Me<sub>3</sub>Si(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: Reactive Intermediates in Fluoride-Initiated Trifluoromethylation with Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> – An NMR Study // Angew. Chem. Int. Ed. – 1999. – V. 38. – №. 15. – P. 2252-2253.
- 182 Kolomeitsev A., Movchun V., Rusanov E., Bissky G., Lork E., Röschenthaler G. V., Kirsch P. Different fluoride anion sources and (trifluoromethyl)trimethylsilane: molecular structure of tris(dimethylamino)sulfonium bis(trifluoromethyl)trimethylsilicate, the

- first isolated pentacoordinate silicon species with five Si–C bonds // *Chem. Commun.* – 1999. – №. 11. – P. 1017-1018.
- 183 Mizuta S., Shibata N., Ogawa S., Fujimoto H., Nakamura S., Toru T. Lewis acid-catalyzed tri- and difluoromethylation reactions of aldehydes // *Chem. Commun.* – 2006. – №. 24. – P. 2575-2577.
- 184 Begue J.-P., Bonnet-Delpon D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* // Wiley-VCH. Weinheim. – 2008.
- 185 Ozaki S. Synthesis and antitumor activity of 5-fluorouracil derivatives // *Med. Res. Rev.* – 1996. – V. 16. – №. 1. – P. 51-86.
- 186 De Bono J. S., Twelves C. J. The oral fluorinated pyrimidines // *Investigational New Drugs.* – 2001. – V. 19. – №. 1. – P. 41-59.
- 187 Fustero S., Sanz-Cervera J.F., Simon-Fuentes A., Roman R., Catalan S., Murguoa M. Fluorinated Heterocycles // *American Chemical Society.* – 2009. – pp. 182-209.
- 188 Fustero S., Piera J., Sanz-Cervera J. F., Catalán S., Ramirez de Arellano C. A versatile synthesis of fluorinated uracils in solution and on solid-phase // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – №. 9. – P. 1417-1420.
- 189 Robins M. J., Naik S. R. Nucleic acid related compounds. III. Facile synthesis of 5-fluorouracil bases and nucleosides by direct fluorination // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93. – №. 20. – P. 5277-5278.
- 190 Hesse R. H., Barton D. H. R., Toh H. T., Pechet M. M. Convenient synthesis of 5-fluorouracil // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. – №. 2. – P. 329-330.
- 191 Visser G. W. M., Boele S., Van Halteren B. W., Knops G. H. J. N., Herscheid J. D. M., Brinkman G. A., Hoekstra A. Mechanism and stereochemistry of the fluorination of uracil and cytosine using fluorine and acetyl hypofluorite // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – №. 9. – P. 1466-1471.
- 192 Stavber S., Zupan M. Mild fluorination of uracil derivatives by caesium fluoroxysulphate // *Tetrahedron.* – 1990. – V. 46. – №. 8. – P. 3093-3100.

- 193 Lal G. S., Pastore W., Pesaresi R. A Convenient Synthesis of 5-Fluoropyrimidines Using 1-(Chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane Bis(tetrafluoroborate)-SELECTFLUOR Reagent // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – №. 22. – P. 7340-7342.
- 194 Erian A. W. Recent trends in the Chemistry of fluorinated five and six - membered heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – V. 38. – №. 4. – P. 793-808.
- 195 Olimpieri F., Fustero S., Volonterio A., Zanda M. A Mild, Efficient Synthesis of gem-Difluorodihydrouracils // *Synthesis.* – 2010. – V. 2010. – №. 04. – P. 651-660.
- 196 Ma D., Cai Q. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – №. 11. – P. 1450-1460.
- 197 Takagi K., Aotsuka T., Morita H., Okamoto Y. Synthesis of pyrimidino[4,5-b][1,5]benzodiazepin-2-ones and pyrimidino[1,6-a]benzimidazol-1-ones from 4-ethoxycarbonylamino-1H-1,5-benzodiazpine-3-carbonitrile via 4-(2-aminoanilino)pyrimidin-2(1H)-one-5-carbonitriles // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – V. 23. – №. 5. – P. 1443-1449.
- 198 Molina P., Alajarín M., Vidal A. New methodology for the preparation of quinazoline derivatives via tandem aza-wittig/heterocumulene-mediated annulation. Synthesis of 4(3H)-quinazolinones, benzimidazo[1,2-c]quinazolines, quinazolino[3,2-a]quinazolines and benzothiazolo[3,2-c]quinazolines // *Tetrahedron.* – 1989. – V. 45. – №. 13. – P. 4263-4286.
- 199 Zhao X., Shi D. Q. Synthesis of imidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-ones and benzimidazo[1,2-c]quinazolin-6(5H)-ones with the aid of low-valent titanium reagent // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 47. – №. 3. – P. 524-527.
- 200 Linhart I., Mikes P., Frantik E., Mraz J. DNA adducts formed from p-benzoquinone, an electrophilic metabolite of benzene, are extensively

- metabolized in vivo // *Chemical Research in Toxicology*. – 2011. – V. 24. – №. 3. – P. 383-391.
- 201 Fisyuk A. S., Bundel Y. G. 5,6-Dihydropyridin-2(1H)-ones and 5,6-dihydropyridine-2(1H)-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1999. – V. 35. – №. 2. – P. 125-145.
- 202 Debenham J. S., Madsen-Duggan C. B., Walsh T. F., Wang J., Tong X., Doss G. A., Lao J., Fong T. M., Schaeffer M.-T., Xiao J. C., Huang C. R. R. C., Shen C.-P., Feng Y., Marsh D. J., Stribling D. S., Shearman L. P., Strack A. M., MacIntyre D. E., Van der Ploeg L. H. T., Goulet M. T. Synthesis of functionalized 1,8-naphthyridinones and their evaluation as novel, orally active CB1 receptor inverse agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – №. 3. – P. 681-685.
- 203 Niida A., Tomita K., Mizumoto M., Tanigaki H., Terada T., Oishi S., Otaka A., Inui K., Fujii N. Unequivocal synthesis of (Z)-alkene and (E)-fluoroalkene dipeptide isosteres to probe structural requirements of the peptide transporter PEPT1 // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – №. 4. – P. 613-616.
- 204 Niida A., Mizumoto M., Narumi T., Inokuchi E., Oishi S., Ohno H., Otaka A., Kitaura K., Fujii N. Synthesis of (Z)-alkene and (E)-fluoroalkene-containing diketopiperazine mimetics utilizing organocopper-mediated reduction-alkylation and diastereoselectivity examination using DFT calculations // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – №. 11. – P. 4118-4129.
- 205 Peng W., Zhao J., He P., Zhu S. Nucleophilic addition of ethyl 3-bromodifluoromethyl-3-benzyloxyacrylate to imines: An effective entry to novel gem-difluorinated amino esters and their derivatives // *Synlett.* – 2006. – V. 2006. – №. 02. – P. 296-300.
- 206 Yue X., Qiu X., Qing F. Metal-mediated gem-Difluoroallylation of N-Acylhydrazones: Highly Efficient Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Difluorohomoallylic Amines // *Chin. J. Chem.* – 2009. – V. 27. – №. 1. – P. 141-150.

- 207 Brown A. C., Carpino L. A. Magnesium in methanol: substitute for sodium amalgam in desulfonylation reactions // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – №. 10. – P. 1749-1750.
- 208 Li Y., Hu J. Stereoselective Difluoromethylenation Using  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{SPh}$ : Synthesis of Chiral 2,4-Disubstituted 3,3-Difluoropyrrolidines // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – №. 14. – P. 2489-2492.
- 209 Toulgoat F., Langlois B. R., Medebielle M., Sanchez J. Y. An efficient preparation of new sulfonyl fluorides and lithium sulfonates // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – №. 24. – P. 9046-9052.
- 210 Burton D. J., Wiemers D. M. Synthesis of bromodifluoromethyl phenyl sulfide, sulfoxide and sulfone // *J. Fluorine Chem.* – 1981. – V. 18. – №. 4. – P. 573-582.
- 211 Zhu J., Wang F., Huang W., Zhao Y., Ye W., Hu J. Copper-mediated fluoroalkylation reactions with [(phenylsulfonyl)-difluoromethyl]trimethylsilane: synthesis of  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2$ -containing allenes and alkynes // *Synlett.* – 2011. – V. 2011. – №. 07. – P. 899-902.
- 212 Waschbüsch R., Samadi M., Savignac P. A useful magnesium reagent for the preparation of 1,1-difluoro-2-hydroxyphosphonates from diethyl bromodifluoromethylphosphonate via a metal-halogen exchange reaction // *J. Organomet. Chem.* – 1997. – V. 529. – №. 1. – P. 267-278.
- 213 Murali R., Surya Prakash Rao H., Scheeren H. W. Intra-molecular Diels–Alder reactions of citraconamic acids from furfurylamines and citraconic anhydride: effects of substitution in the furan ring on regioselectivity // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – №. 15. – P. 3165-3174.
- 214 Levin V. V., Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Nucleophilic trifluoromethylation of imines under acidic conditions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008. – №. 31. – P. 5226-5230.
- 215 Baldrige A., Kowalik J., Tolbert L. M. Efficient synthesis of new 4-arylideneimidazolin-5-ones related to the GFP chromophore by 2+3

- cyclocondensation of arylideneimines with imidate ylides // *Synthesis*. – 2010. – №. 14. – P. 2424-2436.
- 216 Baldrige A., Samanta S. R., Jayaraj N., Ramamurthy V., Tolbert L. M. Activation of fluorescent protein chromophores by encapsulation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – №. 5. – P. 1498-1499.
- 217 Lopez R. M., Fu G. C. A mild, convenient, and inexpensive method for converting imines into amines: Tin-catalyzed reduction with polymethylhydrosiloxane (PMHS) // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – №. 48. – P. 16349-16354.
- 218 Joly G. D., Jacobsen E. N. Thiourea-catalyzed enantioselective hydrophosphonylation of imines: practical access to enantiomerically enriched  $\alpha$ -amino phosphonic acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – №. 13. – P. 4102-4103.
- 219 Tanabe Y., Yamamoto H., Murakami M., Yanagi K., Kubota Y., Okumura H., Sanemitsu Y., Suzukamo G., Tanabe Y. Synthetic study of the highly potent and selective anti-platelet activating factor thiazolidin-4-one agents and related compounds // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1995. – №. 7. – P. 935-947.
- 220 Hünig S., Lücke E., Brenninger W. 1-Morpholino-1-cyclohexene // *Org. Synth.* – 1961. – V 41. – P. 65-66.
- 221 Darwish I. S., Patel C., Miller M. J. Synthesis of the antifungal agent norneoenactin A // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – №. 22. – P. 6072-6075.
- 222 Chan Y., Epstein W. W. 4,4-Dimethyl-2-cyclohexen-1-one // *Org. Synth.* – 1973. – V 53. – P. 48-51.
- 223 Dilman A. D., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A., Tartakovsky V. A. Fluorocyanation of enamines // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – №. 15. – P. 5367-5370.

- 224 Carlson R., Nilsson Å. Improved Titanium Tetrachloride Procedure for Enamine Synthesis. II. Scope of the Reaction // *Acta Chemica. Scand. B.* – 1984. – V. 38. – P. 49-53.
- 225 Venkat Reddy C. R., Uргаonkar S., Verkade J. G. A Highly Effective Catalyst System for the Pd-Catalyzed Amination of Vinyl Bromides and Chlorides // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – №. 20. – P. 4427-4430.
- 226 Tenora L., Buchlovic M., Man S., Potacek M. A new and facile synthesis of methyl 3-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxylate // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – №. 3. – P. 401-403.
- 227 Carlsson S., Lawesson S. O. Enamine chemistry – XXV: Reduction of enamines by  $\text{LiAlH}_4$  and  $\text{NaBH}_4$ . Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes // *Tetrahedron.* – 1982. – V. 38. – №. 3. – P. 413-417.
- 228 Hebbache H., Hank Z., Bruneau C., Renaud J.-L. Hydrogenation of  $\beta$ -N-substituted and  $\beta$ -N,N-disubstituted enamino esters in the presence of iridium (I) catalyst // *Synthesis.* – 2009. – №. 15. – P. 2627-2633.
- 229 White W. A., Weingarten H. A versatile new enamine synthesis // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – №. 1. – P. 213-214.
- 230 Yudin A. K., Prakash G. S., Deffieux D., Bradley M., Bau R., Olah G. A. Preparation of and Fluoroalkylation with (Chlorodifluoromethyl)-trimethylsilane, Difluorobis(trimethylsilyl)methane, and 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – №. 7. – P. 1572-1581.



## Список сокращений.

АИБН	азобисизобутиронитрил
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФ	диметилформаид
НМП	<i>N</i> -метилпирролидон
ТГФ	тетрагидрофуран
экв.	эквивалент
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
DCC	дициклогексилкарбодиимид
HMDS	гексаметилдисилазид
ТВАТ	трифенилдифторсиликат
	тетрабутиламмония