

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

УДК 547.057:547.313.3+546.16+547.852(043.3)

ПАШКО МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ


**“ СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ ГЕМ-
ДИФТОРЦИКЛОПРОПЕНІВ ”**

102 – Хімія

Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 (М.О. Пашко)

Науковий керівник

РЯБУХІН СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

Доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Пашко М. О. Синтез та властивості заміщених гем-дифторциклопропенів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія. – ННІ Інститут високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових методів синтезу гем-дифторциклопропенів, дослідженню їхньої стабільності, реакційної здатності та вивченню можливостей використання цих сполук в якості білдинг блоків. Основними синтетичними досягненнями стали розробка ефективного методу синтезу монозаміщених дифторциклопропенів за допомогою системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ і протоколу повільного додавання, системний аналіз стабільності отриманих дифторциклопропенів, використання отриманих сполук для синтезу нових похідних 5-фторпіридазинів та дослідження механізму утворення піридазинів експериментальними і квантово-хімічними методами.

Враховуючи високу реакційну здатність дифторциклопропенів, особливий акцент було зроблено на оптимізації синтетичних методик, була досліджена можливість отримання дифторциклопропенів з різними замісниками. У ході роботи проведено синтез широкого ряду дифторциклопропенів з алкільними, органоелементними та арильними замісниками, котрі також містили різні функціональні групи (Вос-захищені аміни, спирти, ацетали, естери, тіоетери). Досліджено вплив різних замісників на ефективність циклоприєднання дифторкарбену до алкінів, визначено, що ароматичні алкіни реагують швидше, ніж аліфатичні аналоги, що пояснюється стабілізацією перехідного стану π -системою. Натомість органоелементні алкіни з об'ємними замісниками реагують повільно з не повною конверсією. Також встановлено, що у випадку ароматичних замісників з акцепторними групами утворюються домішки силільованих дифторциклопропенів в кількостях 5-15%.

Особливу увагу приділено вивченню стабільності гем-дифторциклопропенів залежно від природи замісників, температурних умов та наявності вологи. Запропоновано класифікацію отриманих сполук за рівнем стабільності:

- 1) стабільні за кімнатної температури у чистому вигляді,
- 2) леткі сполуки, стабільні за кімнатної температури, які можуть зберігатися як розчини,
- 3) нестабільні за кімнатної температури як у чистому вигляді, так і у розчині, але придатні для використання, якщо генеруються *in situ* або беруться як розчини відразу після їх приготування,
- 4) Сполуки, які можуть бути виділені у чистому вигляді, але легко розкладаються (в першу чергу через гідроліз вологою повітря) і вимагають зберігання за температури -78°C в інертній атмосфері.

Методом ЯМР спектроскопії була досліджена кінетика розкладання дифторциклопропенів в присутності TMSOTf. Встановлено, що алкілзаміщені циклопропени та арильні з акцепторними замісниками у бензольному кільці є менш стабільними порівняно з арильними, що містять донорні замісники.

Було досліджено реакцію гідролізу гем-дифторциклопропенів з утворенням циклопропенонів та похідних акрилової кислоти. Було визначено, що реакція гідролізу проходить через стадію утворення циклопропенільного катіону, стабільність якого залежить від електронних ефектів замісників. Для підтвердження механізмів розкладу застосовано квантово-хімічні розрахунки (DFT), які узгоджуються з експериментальними даними.

Два дифторциклопропени були отримані у кристалічному вигляді, для них було проведено рентгеноструктурний аналіз для визначення їхньої геометрії та порівняння її прогнозованими теоретичними моделями. Зв'язки вуглець-фтор у цих сполуках виявились трохи подовженими (1,38 Å) порівняно зі звичайними зв'язками вуглець-фтор у подібних

дифторциклопропанах (1,35 Å). Структури кількох дифторциклопропенів були досліджені методом DFT. Розрахунки також прогнозують помірне подовження зв'язків C–F, що корелює з отриманими даними рентгеноструктурного аналізу.

Друга частина роботи присвячена синтезу 5-фторпіридазинів із дифторциклопропенів шляхом [3+2]-циклоприєднання з діазосполуками, з подальшим перегрупуванням у піридазини. Також були досліджені механізм цієї реакції та можливість подальшої функціоналізації отриманих сполук шляхом заміщення атома фтору різними нуклеофілами. Запропонований підхід дозволяє значно розширити діапазон доступних похідних піридазину, котрі є перспективними будівельними блоками у фармацевтичній хімії та агрохімії.

Розглянуто основні фактори, що впливають на ефективність синтезу 5-фторпіридазинів, включаючи природу вихідних дифторциклопропенів та діазосполук, вибір розчинника, температурний режим та регіоселективність циклізації. Встановлено, що реакція дифторциклопропенів із діазооцтовими естерами протікає регіоселективно, з виходами 59–73%, тоді як використання TMS-діазометану приводить до нижчих виходів 31–35%. Важливим спостереженням стало те, що захисні TMS-групи легко знімаються в реакційному середовищі через присутність іонів фтору, що дозволяє отримувати цільові речовини без захисних груп.

Механістичний аналіз циклізації було проведено за допомогою квантово-хімічного моделювання (DFT-розрахунки). Встановлено, що найнижчий енергетичний бар'єр має механізм, у якому стадія [3+2]-циклоприєднання є кінетично контрольованою, а подальше перегрупування супроводжується міграцією протона та елімінуванням HF. Досліджено також вплив основного середовища на швидкість реакції та запропоновано пояснення регіоселективності процесу.

Окремо було досліджено функціоналізацію отриманих фторпіридазинів. Заміщення фтору на амін чи спирт у м'яких основних умовах з подальшим

гідролізом естерної групи дозволило одержати ряд функціоналізованих похідних піридазину, що значно розширює хімічний простір похідних піридазину, котрі можуть бути отримані. Визначено, що карбонові кислоти отриманих піридазинів легко піддаються термічному декарбоксілюванню, що забезпечує альтернативний шлях отримання піридазинів, котрі утворювались з нижчими виходами із TMS-діазометану.

Було проведено синтез неописаних раніше біциклічних 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти та гідрохлориду 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти, в мультиграмових кількостях, які є потенційно важливими блоками для медичної хімії. Для підтвердження будови були використані додаткові ЯМР-методи, зокрема аналіз ЯЕО трет-бутильних груп і НМВС-кореляції, що однозначно засвідчили отримання цільового продукту, а не ізомерного похідного.

Ключові слова: гем-дифторциклопропени, дифторкарбен, дослідження стабільності, механістичні дослідження, 5-фторпіридазини, функціоналізація, будівельні блоки

SUMMARY

Pashko M. O. Synthesis and properties of substituted gem-difluorocyclopropenes. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Thesis for Doctor of Philosophy by 102 speciality – Chemistry. Educational Scientific Institute of High Technologies Kyiv Taras Shevchenko National University, Kyiv, 2025.

This dissertation is devoted to the development of new methods for the synthesis of gem-difluorocyclopropenes, investigation of their stability, reactivity, and exploration of their potential as building blocks. The main synthetic achievements include the creation of an efficient approach for the preparation of monosubstituted difluorocyclopropenes using the $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ system with a slow addition protocol, a systematic analysis of the stability of the obtained difluorocyclopropenes, the application of these compounds for the synthesis of novel 5-fluoropyridazine derivatives, and mechanistic studies of pyridazine formation using both experimental and quantum chemical (DFT) methods.

Given the high reactivity of difluorocyclopropenes, special attention was paid to the optimization of synthetic methodologies, including the feasibility of preparing difluorocyclopropenes bearing various substituents. A broad range of difluorocyclopropenes with alkyl, organoelement, and aryl substituents containing different functional groups (Boc-protected amines, alcohols, acetals, esters, thioethers) was synthesized. The influence of various substituents on the efficiency of difluorocarbene cycloaddition to alkynes was studied, revealing that aromatic alkynes react faster than their aliphatic analogues, which is explained by stabilization of the transition state via the π -system. In contrast, organoelement alkynes with bulky substituents react more slowly and with incomplete conversion. It was also established that aromatic substituents with electron-withdrawing groups result in the formation of silylated difluorocyclopropene impurities in amounts of 5–15%.

Special emphasis was placed on studying the stability of gem-difluorocyclopropenes depending on the nature of substituents, temperature, and moisture. A classification of the obtained compounds according to their stability was proposed:

- 1) compounds stable at room temperature in pure form,
- 2) volatile compounds stable at room temperature that can be stored as solutions,
- 3) unstable compounds at room temperature both in pure form and in solution but suitable for use if generated in situ or used as solutions immediately after preparation,
- 4) compounds that can be isolated in pure form but are prone to rapid decomposition (mainly due to hydrolysis by atmospheric moisture) and require storage at -78°C under an inert atmosphere.

The kinetics of difluorocyclopropene decomposition in the presence of TMSOTf was studied by NMR spectroscopy. It was found that alkyl-substituted and aryl-substituted cyclopropenes with electron-withdrawing groups on the benzene ring are less stable compared to aryl analogues containing electron-donating substituents.

The hydrolysis reaction of gem-difluorocyclopropenes leading to cyclopropenones and acrylate derivatives was investigated. It was determined that the hydrolysis proceeds via the formation of a cyclopropenyl cation, whose stability depends on the electronic effects of substituents. To confirm the proposed degradation mechanisms, quantum chemical calculations (DFT) were performed, which are in good agreement with the experimental data.

Two difluorocyclopropenes were isolated in crystalline form, and X-ray structural analysis was performed to determine their geometry and compare it with theoretical models. The C–F bonds in these compounds were found to be slightly elongated (1.38 Å) compared to typical C–F bonds in similar difluorocyclopropanes

(1.35 Å). The structures of several difluorocyclopropenes were also studied by DFT calculations, which predict moderate elongation of the C–F bonds, correlating with the X-ray data.

The second part of this work focuses on the synthesis of 5-fluoropyridazines from difluorocyclopropenes via [3+2] cycloaddition with diazo compounds, followed by rearrangement to pyridazines. The reaction mechanism and the possibilities for further functionalization of the obtained compounds through nucleophilic substitution of the fluorine atom were also explored. The proposed approach significantly expands the range of available pyridazine derivatives, which are promising building blocks in pharmaceutical and agrochemical chemistry.

Key factors influencing the efficiency of 5-fluoropyridazine synthesis were considered, including the nature of the starting difluorocyclopropenes and diazo compounds, choice of solvent, temperature regime, and regioselectivity of cyclization. It was established that the reaction of difluorocyclopropenes with diazoacetic esters proceeds regioselectively with yields of 59–73%, whereas the use of TMS-diazomethane gives lower yields of 31–35%. Importantly, it was observed that TMS-protective groups are easily removed in the reaction medium due to the presence of fluoride ions, enabling isolation of the target products in deprotected form.

A mechanistic analysis of the cyclization was carried out using quantum chemical modeling (DFT calculations). It was shown that the lowest energy pathway involves a kinetically controlled [3+2] cycloaddition step, followed by proton migration and HF elimination. The influence of basic conditions on the reaction rate was studied, and an explanation for the observed regioselectivity was proposed.

The functionalization of the obtained fluoropyridazines was separately investigated. Substitution of the fluorine atom by amines or alcohols under mild basic conditions, followed by ester hydrolysis, afforded a series of functionalized pyridazine derivatives, significantly expanding the chemical diversity of accessible pyridazines. It was shown that the carboxylic acids of the obtained pyridazines

readily undergo thermal decarboxylation, providing an alternative route to pyridazines that are otherwise formed in lower yields from TMS-diazomethane.

Previously unreported bicyclic compounds, 7,8-dihydro-6H-pyrano[3,2-c]pyridazine-3-carboxylic acid and 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-c]pyridazine-3-carboxylic acid hydrochloride, were synthesized on a multigram scale and identified as potentially valuable building blocks for medicinal chemistry. To confirm their structure, additional NMR techniques were used, including NOE analysis of tert-butyl groups and HMBC correlations, which unequivocally established the formation of the target product rather than its isomer.

Keywords: gem-difluorocyclopropenes, difluorocarbene, stability studies, mechanistic studies, 5-fluoropyridazines, functionalization, building blocks

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових журналах

Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Andrii S. Poturai, Denys A. Kvasha, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Sergiy Suikov, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, and Yurii L. Yagupolskii (2021). Monosubstituted 3,3-Difluorocyclopropenes as BenchStable Reagents: Scope and Limitations. *European Journal of Organic Chemistry*, Volume 2021, Issue 47. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100921>

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, аналіз отриманих результатів та встановлення будови сполук.

Статті у вітчизняних фахових журналах

M. O. Pashko, S. V. Ryabukhin. Hydrolysis of Difluorocyclopropenes: the Role of the Cyclopropenyl Cation and the Effects of Substituents. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* 2025, 23 (1). <https://doi.org/10.24959/ophcj.25.324913>

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, аналіз отриманих результатів та встановлення будови сполук.

Статті у електронних виданнях

Pavel S. Nosik, Denys A. Kvasha, Mykola O. Pashko, Alexander B. Rozhenko, Dmytro M. Volochnyuk, Serhiy V. Ryabukhin. 3,3-Difluorocyclopropenes as Synthons for Substituted Pyridazines. [10.26434/chemrxiv-2025-9s63f](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-9s63f)

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, аналіз отриманих результатів та встановлення будови сполук.

Тези доповідей на конференціях

1. Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Andrii S. Poturai, Denys A. Kvasha, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Sergiy Suikov, Dmitriy M.

Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, Yurii L. Yagupolskii. Monosubstituted 3,3-Difluorocyclopropenes as Bench-Stable Reagents. ACS Spring 2022, San Diego, USA - March 20–24, 2022.

2. Pavel S. Nosik, Denys A. Kvasha, Mykola O. Pashko, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Yurii L. Yagupolskii, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin. Bench-Stable 3,3-Difluorocyclopropenes in [3+2] Cycloaddition Reaction with Diazo Acetic Ester. ACS Fall 2022, Chicago, USA - August 21–25, 2022. DOI: 10.1021/scimeetings.2c01136

3. Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Olexander Ye. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Dmytro M. Volochnyuk, and Serhiy V. Ryabukhin. Advances in difluorocyclopropanation and its application in the synthesis of novel pyridazine derivatives for medicinal chemistry. BOSS XVIII (Liège, Belgium - June 30-July 5, 2024)

4. Микола О. Пашко, Павло С. Носик, Дмитро М. Волочнюк, Сергій В. Рябухін. Синтез і властивості монозаміщених дифторциклопропенів. XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 10-12 жовтня 2023 р., м. Харків.

5. Микола О. Пашко, Павло С. Носік, Олександр Є. Пашенко, Олександр Б. Роженко, Дмитро М. Волочнюк, Сергій В. Рябухін. Дослідження реакції дифтороциклопропанування та її використання у синтезі нових похідних піридазину для медичної хімії. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ЗМІСТ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИФЛУРОЦИКЛОПРОПЕНІВ (Літературний огляд)	22
1.1. Огляд властивостей циклопропенів.....	22
1.2. Методи генерації дифторкарбену.....	25
1.3. Отримання дифторциклопропенів	35
1.4. Реакційна здатність дифторциклопропенів.....	39
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ДИФТОРЦИКЛОПРОПЕНІВ ЗА ДОПОМОГОЮ СИСТЕМИ TMSCF ₃ -NaI, ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ТА СТАБІЛЬНОСТІ ОТРИМАНИХ СПОЛУК	47
2.1. Синтез монозаміщених дифторциклопропенів	47
2.2. Дослідження стабільності дифторциклопропенів	52
2.3. Дослідження будови дифторциклопропенів	58
2.4. Дослідження гідролізу дифторциклопропенів	61
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ФТОРПІРИДАЗИНІВ З ДИФТОРЦИКЛОПРОПЕНІВ ТА ДІАЗОЕСТЕРІВ	64
3.1. Синтез фторпіридазинів з діазооцтового естеру	64
3.2. Функціоналізація фторпіридазинів.....	66
3.3. Теоретичні розрахунки механізму реакції	66

РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ФТОРПІРИДАЗИНІВ.....	73
4.1. Заміщення фтору на нуклеофіли.....	73
4.2. Синтез біциклічних похідних фторпіридазинів	74
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	79
5.1. Загальна частина.....	79
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2	80
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3	111
5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4	114
ВИСНОВКИ.....	125
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	127
ДОДАТКИ	135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac – ацетил

Bn – бензил

Boc – трет-бутоксикарбоніл (tert-butoxycarbonyl)

cat. – каталізатор

DCM – дихлорометан

DFT – density functional theory (теорія функціоналу щільності)

DIPEA – N,N-діізопропілетиламін

DMF – диметилформаїд

DMSO – диметилсульфоксид

Et – етил

EA – етил ацетат

год. – години

i-Pr – ізопропіл

к.т. – кімнатна температура

LDA – літій діізопропіламід

Me – метил

MTBE – метил-трет-бутиловий етер

ppm – мільйонна частка

Ph – феніл

rt – room temperature (кімнатна температура)

TBAF – тетрабутиламоній флуорид

TBAG – тетрабутиламонійтрифенілдіфторсилікат

TEA – триетиламін

Tf – трифліл, трифторметансульфоніл

THF – тетрагідрофуран

TMS – триметилсиліл

TMSCF₃ – триметилсилілтрифторметан

TMSOTf – триметилсилілтрифлат

Ts – тозил

t-Bu – трет-бутил

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ТШХ – тонкошарова хроматографія

атм. – атмосфера

хв. – хвилини

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми.

Завдяки своїм структурним та електронним властивостям дифторциклопропени є унікальними напруженими карбоциклічними сполуками, що мають високу реакційну здатність та широкі можливості для функціоналізації. Незважаючи на це, дослідження цих сполук залишаються обмеженими через їхню нестабільність та складність синтезу. До недавнього часу методи отримання гем-дифторциклопропенів часто вимагали жорстких умов, використання токсичних реагентів або мали низьку селективність, що значно звужує їхнє застосування в органічному синтезі. Водночас, їх не визначена стабільність значно ускладнює практичне використання та зберігання. На сьогодні в літературі відсутні систематичні дослідження стабільності дифторциклопропенів, що є критично важливим для їх застосування у синтетичних процесах.

У цьому контексті розробка ефективних методів синтезу, визначення стабільності та вивчення реакційної здатності дифторциклопропенів є надзвичайно актуальним завданням. Впровадження "протоколу повільного додавання" при використанні системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ дозволяє значно розширити діапазон доступних похідних. Іншою важливою проблемою є обмежена визначеність доступних методів функціоналізації дифторциклопропенів, в першу чергу можливість їх використання у синтезі 5-фторпіридазинів. Синтез фторовмісних гетероциклічних сполук є одним із ключових напрямків сучасної органічної хімії, оскільки введення фтору в молекулу може суттєво змінювати її фізико-хімічні та біологічні властивості.

Також було проведено синтез неописаних біциклічних 7,8-дигідро-6*H*-пірано[3,2-*c*]піридазин-3-карбонової кислоти та гідрохлориду 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-*c*]піридазин-3-карбонової кислоти, в мультиграмових кількостях. можливість проведення реакцій циклізації дифторциклопропенів із діазокетонами. Оскільки кінетика і механізм таких реакцій залишалися

невідомими, у цій роботі здійснено їхнє системне дослідження з використанням DFT-розрахунків для пояснення механізмів утворення продуктів. Ще одним важливим аспектом є можливість подальшої функціоналізації отриманих фторпіридазинів. Наявність атома фтору в положенні С5 дозволяє здійснювати селективні реакції нуклеофільного заміщення, що відкриває можливості для модифікації молекул.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідницьких тем кафедри супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка №20БФ07-01 «Методологія отримання та використання інтермедіатів органічного синтезу на основі каталітичних процесів за участю промислових газів» та 23БФ07-01 «Розширення синтетично доступного хімічного простору органічних речовин для сучасного пошуку нових лікарських засобів»

Мета і завдання дослідження.

Метою даного дослідження є введення в арсенал сучасної органічної хімії заміщених гем-дифторциклопропенів, як стійких до зберігання та ефективних інтермедіатів для органічного синтезу.

Завдання дослідження:

- Розробити ефективну методологію синтезу гем-дифторциклопропенів з використанням системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ та протестувати можливість її застосування для широкого спектра алкінів.
- Дослідити стабільність отриманих дифторциклопропенів, визначити вплив природи замісників на їхню стійкість та визначити можливі умови зберігання отриманих сполук.

- Використати отримані дифторциклопропени у реакції [3+2]-циклоприєднання із діазосполуками, визначити вплив природи вихідних реагентів на проходження реакції.

- Дослідити механізми розкладу дифторциклопропенів та утворення піридазинових похідних на основі квантово-хімічного моделювання (DFT-розрахунки), визначити ключові закономірності цих процесів.

- Дослідити можливості функціоналізації отриманих 5-фторпіридазинів.

Об'єкт дослідження:

Функціоналізовані похідні гем-дифторциклопропенів, 5-фторпіридазини.

Предмет дослідження:

Реакція дифторциклопропенування, стабільність отриманих сполук, реакція [3+2]-циклоприєднання, функціоналізація отриманих піридазинів, механізм розкладу дифторциклопропенів та механізм циклізації у 5-фторпіридазин.

Методи дослідження:

Органічний синтез, інструментальні методи визначення структури синтезованих сполук (спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз), квантово-хімічні розрахунки (DFT M06-2X/aug-cc-pVTZ, MP2).

Наукова новизна отриманих результатів.

Розроблено новий метод синтезу гем-дифторциклопропенів, що ґрунтується на використанні системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ з використанням протоколу повільного додавання, який дозволив значно розширити діапазон придатних для реакції субстратів. Вперше проведено систематичний аналіз стабільності дифторциклопропенів залежно від природи замісників та умов зберігання.

Запропоновано класифікацію сполук за стабільністю, що дозволяє прогнозувати їхню придатність для довготривалого використання.

Вперше оцінено реакційну здатність гем-дифторциклопропенів у різних типах хімічних перетворень, зокрема циклоприєднання та гідроліз. Запропоновано та реалізовано методику синтезу 5-фторпіридазинів шляхом [3+2]-циклоприєднання дифторциклопропенів із діазоестерами. Вивчено механізм утворення піридазинів за допомогою DFT-розрахунків, підтверджено кінетичний контроль реакції та з'ясовано основні фактори, що визначають селективність процесу.

Вперше досліджено можливості функціоналізації отриманих піридазинів, зокрема нуклеофільне заміщення фтору, декарбоксілювання та відновлення карбонільної групи, що дозволяє значно розширити спектр доступних похідних. Вперше проведено синтез неописаних біциклічних 7,8-дигідро-6*H*-пірано[3,2-*c*]піридазин-3-карбонової кислоти та гідрохлориду 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-*c*]піридазин-3-карбонової кислоти.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено ефективну методику синтезу гем-дифторциклопропенів із використанням системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ та протоколу повільного додавання. Оптимізація умов реакції забезпечила підвищення виходів цільових продуктів та можливість масштабування процесу. Досліджено стабільність синтезованих дифторциклопропенів у різних умовах зберігання, що дало змогу розробити класифікацію цих сполук за рівнем стабільності. Отримані результати дозволяють прогнозувати можливість їхнього використання у лабораторній практиці та промислових синтетичних процесах.

Реалізовано новий метод синтезу 5-фторпіридазинів шляхом [3+2]-циклоприєднання дифторциклопропенів із діазосполуками, що відкриває перспективи для використання цього методу у синтезі будівельних блоків для фармацевтичної хімії. Розширено можливості функціоналізації отриманих піридазинів шляхом заміщення атома фтору різними нуклеофілами. Проведено

квантово-хімічне моделювання (DFT-розрахунки) механізму утворення піридазинів, що дозволило визначити основні енергетичні бар'єри реакції та пояснити спостережувану регіоселективність процесу.

Апробація матеріалів дисертації.

Результати досліджень представлено на науково-практичних конференціях: ACS Spring 2022, (San Diego, USA - March 20–24, 2022), ACS Fall 2022 (Chicago, USA - August 21–25, 2022), BOSS XVIII (Liège, Belgium - June 30-July 5, 2024), XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (10-12 жовтня 2023 р., Харків), XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (16-20 вересня 2024 р., Ужгород)

Публікації за темою дисертації.

Опубліковано 1 статтю у провідному міжнародному фаховому журналі та 1 статтю в українському фаховому журналі, 1 статтю в електронному виданні ChemRxiv, а також 5 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Особистий внесок здобувача.

Безпосередньо автором здійснено: літературний пошук за темою дисертації, повний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук. Постановку завдання, обговорення та узагальнення результатів дослідження проведено разом з науковим керівником, д.х.н., проф. Рябухіним С.В., на окремих етапах з к.х.н. Носиком П.С. та д.х.н., проф. Волочнюком Д.М. Вивчення стабільності дифторциклопропенового циклу відбувалося при консультативній підтримці д.х.н., проф. Ягупольського Ю.Л. Систематизація та оформлення результатів зроблено разом к.х.н. Пащенкою О.Є. Деякі етапи синтетичної роботи зроблено у співробітництві з Квашею Д.А. та Потураєм А.С. Квантово-хімічні розрахунки та кінетичні ЯМР дослідження зроблені у співробітництві з д.х.н. Роженко О.Б. та к.х.н. Суйковим С.Ю. Використані в дисертації результати, ідеї

та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання та використані для підкріплення ідей здобувача.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 136 сторінках і складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел. Робота містить 49 рисунків, 11 таблиць та 27 схем.

Перший розділ (літературний огляд) присвячений аналізу методів синтезу гем-дифторциклопропенів, їхніх фізико-хімічних властивостей та реакційної здатності. Описано основні методи генерації дифторкарбену та особливості його взаємодії з алканами і алкінами. Розглянуто можливості використання гем-дифторциклопропенів для синтезу.

В другому розділі детально описано методи синтезу гем-дифторциклопропенів із використанням системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ та протоколу повільного додавання. Досліджено вплив різних замісників на стабільність сполук та визначено оптимальні умови для їхнього зберігання. Запропоновано класифікацію сполук за рівнем стабільності. Досліджено шляхи розкладання дифторциклопропенів та їх гідроліз.

Третій розділ присвячений синтезу 5-фторпіридазинів з діазоестерів та діазометану шляхом [3+2]-циклоприєднання гем-дифторциклопропенів з подальшим перегрупуванням. Досліджено механізм утворення піридазинів із використанням DFT-розрахунків.

Четвертий розділ описує методи функціоналізації синтезованих фторпіридазинів та одержання їх біциклічних похідних. Оптимізовано умови реакції та визначено закономірності проходження реакції в залежності від природи замісників. Продемонстровано, що розроблені методика дають змогу отримувати цільові сполуки у мультиграмових.

П'ятий розділ містить детальний опис методик синтезу, фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих сполук.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИФЛУРОЦИКЛОПРОПЕНІВ (Літературний огляд)

1.1. Огляд властивостей циклопропенів

Органічні молекули з аномальними геометричними та енергетичними параметрами, такі як напружені сполуки з малими циклами (три- або чотиричленними), завжди привертала увагу хіміків через їх незвичайні властивості. Вони мають довжини зв'язків, валентні та торсійні кути, які значно відхиляються від стандартних значень, що робить їх хімічно активними та здатними вступати в реакції, не характерні для їх ненапружених аналогів.

Циклопропени є найменшими ненасиченими карбоциклами. Вони привернули значну увагу дослідників, оскільки входять до складу деяких природних жирних кислот, зокрема мальвальної та стрекулинової кислот [1]. Крім того, синтетичні похідні циклопропенів демонструють широкий спектр біологічної активності[2-5]. Синтез кільця циклопропену тривалий час був складним завданням, тільки у 1922 році Дем'янов[6] уперше успішно ізолював похідні циклопропенів. Проте більш об'ємне дослідження хімії циклопропенів почалося лише у 1950-х роках, коли були розроблені надійні методи їх синтезу.

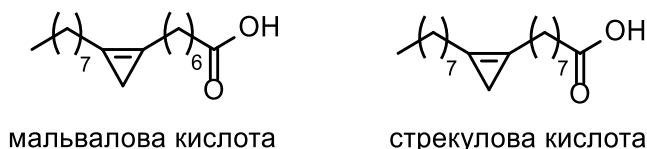


Рисунок 1.1. Природні речовини з циклопропеновим фрагментом

У огляді [7] були описані результати дослідження хімічних властивостей циклопропенів. Було показано, що циклопропени демонструють унікальну реакційну здатність у порівнянні з алкенами, алленами та алкінами, завдяки чому вони можуть служити ефективними реагентами для побудови складних молекул.

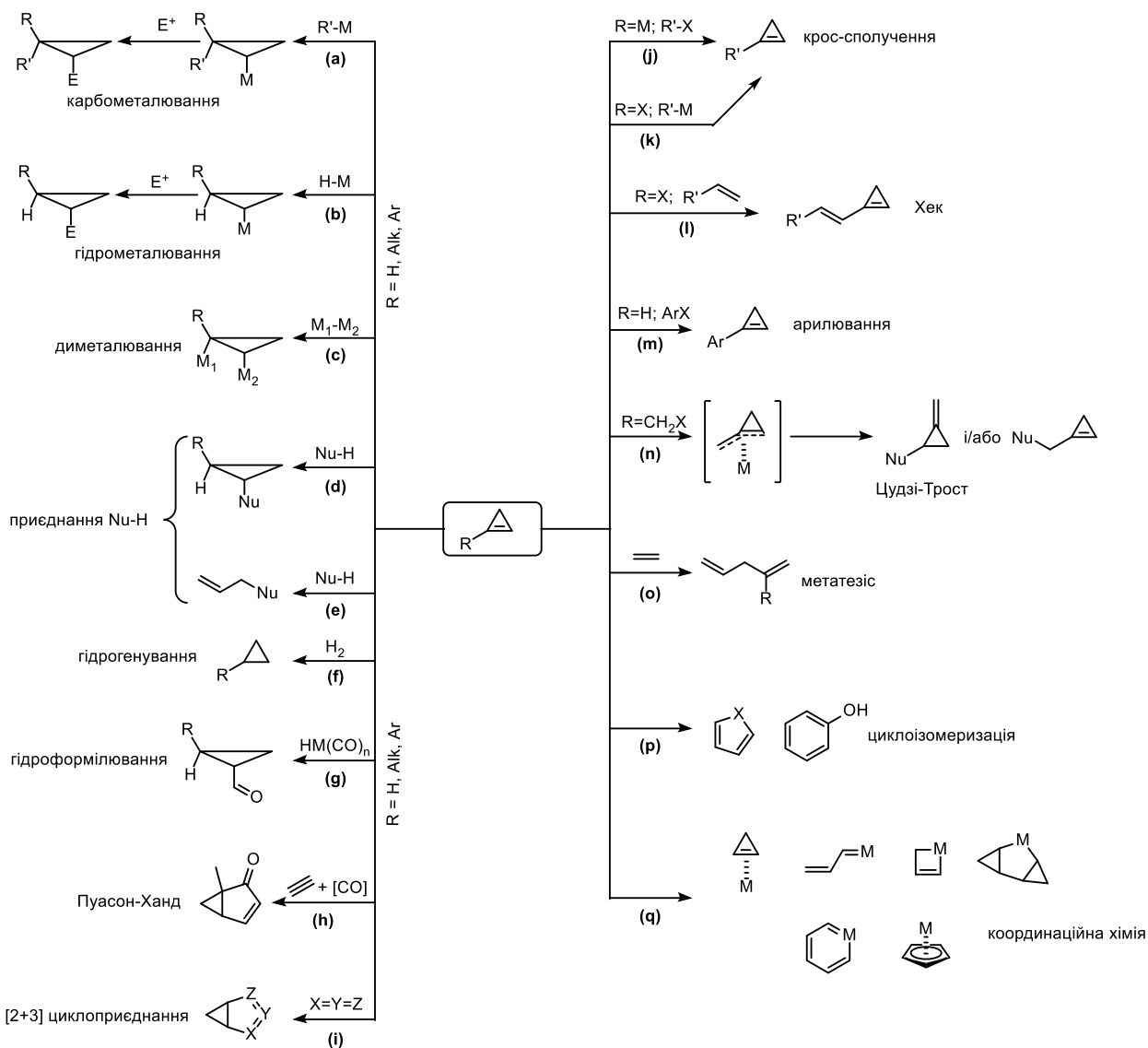


Схема 1.1. Характерні реакції циклопропенів

Характерні реакції циклопропенів наведені на схемі 1.1. Найпоширеніший тип реакцій включає каталізоване перехідними металами приєднання до подвійного зв'язку циклопропену, яке може відбуватися як з розкриттям циклу, так і без нього. До них належать наступні: реакції карбо- [8-10], гідро- та диметалювання [11] (а-с), приєднання пронуклеофілів на основі вуглецю, азоту та кисню (d, e) [12], реакції каталітичного гідрування [13-15] та гідроформілювання [16-18] (f, g), реакція Паусона-Ханд [19-21] (h) і [2 + 3] циклоприєднання [22] (i). Інший важливий тип перетворення включає формальні реакції заміщення, які протікають із збереженням малого циклу та напруженого подвійного зв'язку. Приклади цих реакцій заміщення включають

реакції перехресного сполучення, в яких циклопропен може служити як нуклеофільним [23] (j), так і електрофільним [24] (k) компонентом, реакція Хека [25, 26] (l), електрофільне арилування [27, 28] (m) і реакція Цудзі-Троста [29] (n). Подібно до всіх циклічних олефінів, циклопропени можуть вступати в реакцію метатезису з розкриттям кільця [30] (o). Різноманітні типи циклоізомеризації [31, 32] (p), а також утворення стехіометричних комплексів з перехідними металами [33] (q) є двома іншими дуже важливими типами перетворень, характерними для циклопропенів.

Унікальна реакційна здатність циклопропенів була використана в роботі [34] для подвійного біортогонального та ортогонального метаболічного маркування ДНК. У дослідженні автори розробили пару модифікованих 2'-дезоксинуклеозидів, які дозволяють одночасно та безперешкодно застосовувати дві біортогональні реакції: реакцію Дільса-Альдера з оберненою електронною вимогою (IEDDA) та фотоклік-реакцію з утворенням нітрилімінів, як зображено на схемі 1.2. Результати дослідження демонструють, що циклопропени можуть бути ефективно використані для одночасного маркування кількох молекул ДНК у клітинному середовищі без необхідності застосування токсичних мідних каталізаторів.

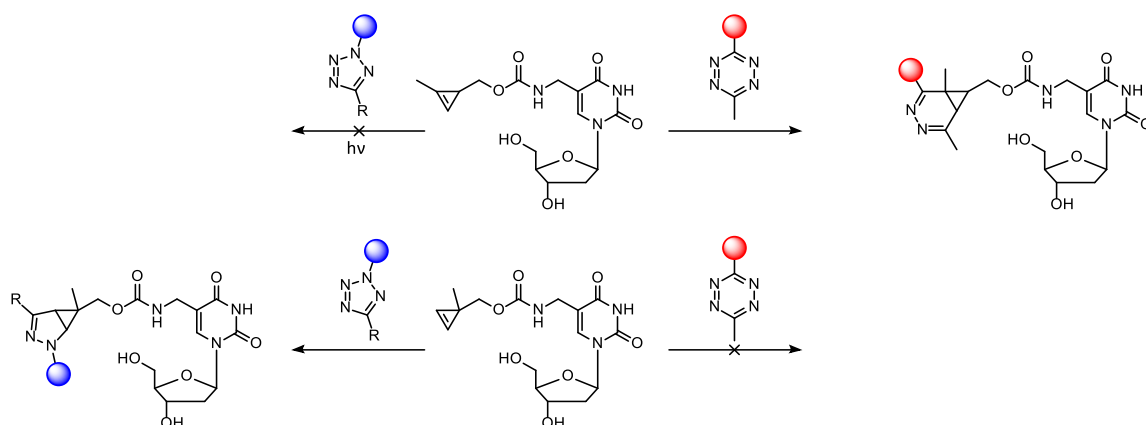


Схема 1.2. Подвійне біортогональне та ортогональне метаболічне мічення ДНК з використанням двох ізомерних метилциклопропенів.

1.2. Методи генерації дифторкарбену

Методи отримання дифторкарбену відомі з другої половини ХХ століття. Його низька реакційна здатність в реакціях з кратними зв'язками під час циклопропанування призводить до побічних реакцій з нуклеофілами, що обмежує вибір вихідних субстратів. Наприклад, спроби отримати дифторкарбен з хлор- або бромдифторметану за допомогою алкоксидів або бутилітію приводили до дифторметилування основ, а цільові продукти утворювалися лише у слідових кількостях [35,36]. Враховуючи це, найбільш сприятливими умовами для реакцій дифторкарбену з кратними зв'язками є повільне генерування карбену у невеликих стаціонарних концентраціях, за високих температур (>70 °C) і бажано без застосування основ.

На рисунку 1.2 представлено реагенти для генерації дифторкарбену. Реагенти, котрі були описані до 2000 року, можна назвати реагентами «першого покоління», оскільки вони дозволяли проводити реакції для досить обмеженого кола субстратів та/або були дуже токсичними, дорогими, нестабільними речовинами.

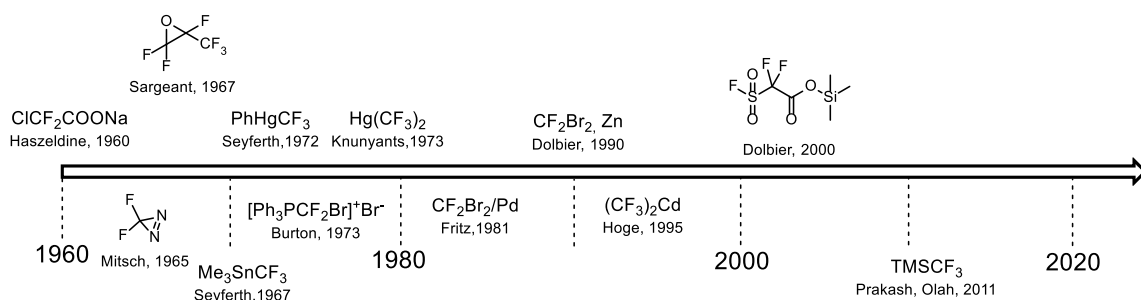


Рисунок 1.2. Реагенти для генерації :CF₂

Вперше синтез дифторциклопропану шляхом реакції олефіну з дифторкарбеном був описаний у 1960 році Р. Хасельді [37]. У цьому дослідженні хлордифторацетат натрію кип'ятили з циклогексеном у диглімі протягом 30 годин під зворотним холодильником. За температури 125-140 °C ClCF₂CO₂Na піддавався декарбоксілюванню, а утворений ClCF₂⁻ аніон втрачав хлорид-аніон, вивільняючи дифторкарбен, як показано на схемі 1.3.

Вивільнений дифторкарбен взаємодіяв із циклогексеном, утворюючи дифторноркорнан (1.3). Загальний вихід продукту склав 22%.

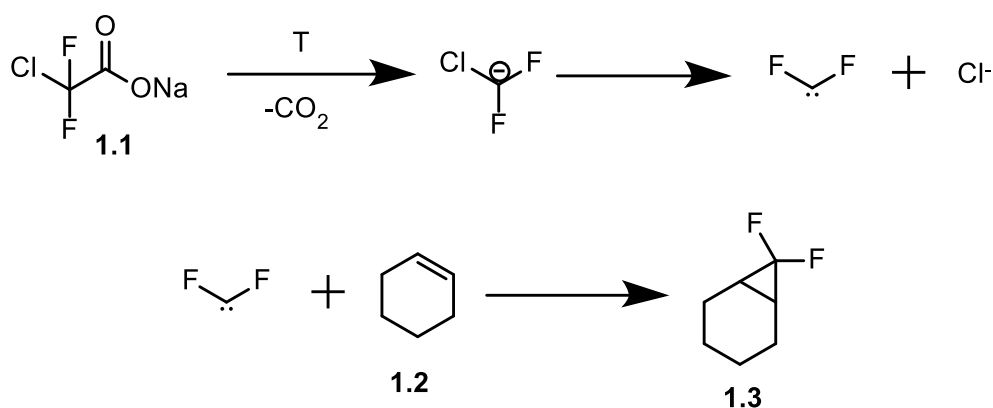


Схема 1.3. Перша описана реакція дифторкарбену с подвійним зв'язком

Серед обмежень цього методу варто відзначити потребу у значному надлишку $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (5–10 еквівалентів), необхідність використання високої температури для розкладу (180–190 °С), а також гігроскопічність реагенту. Водночас, завдяки простоті виконання реакції та низькій вартості вихідних сполук, цей підхід у певних випадках виявляється доволі ефективним для циклопропанування і досі інколи застосовується.

У дослідженні [38] було представлено більш ефективний метод отримання дифторкарбену за допомогою бромдифтороцетату натрію ($\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$) для синтезу гем-дифторциклопропанів в більш м'яких умовах, як зображено на рисунку 1.3. Цей метод дозволив ефективно генерувати дифторкарбен за нижчих температур (120–150 °С) без необхідності великого надлишку реагенту. У реакції з 1,1-дифенілетиленом отримано 99% цільового продукту при використанні $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (2 екв.) за 150 °С протягом 20 хв. Зменшення температури до 120 °С знижує вихід до 76%, що все одно є досить гарним результатом.

Інші алкени, як із ароматичними, так і з аліфатичними замісниками, також успішно вступали в реакцію з високими виходами, причому електронно-акцепторні групи практично не впливали на ефективність процесу.

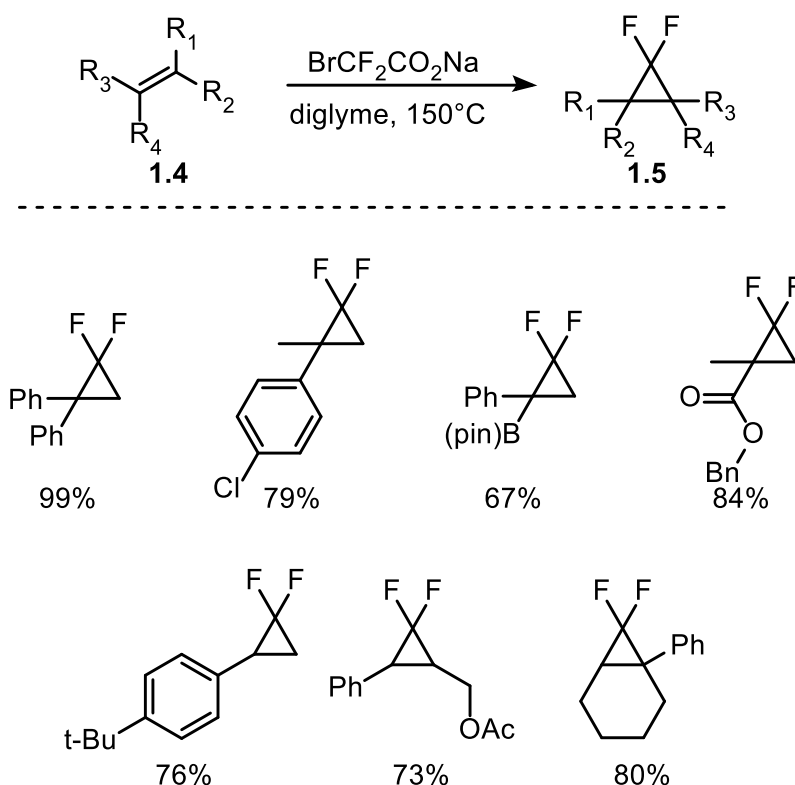


Рисунок 1.3. Дифторциклопропани отримані за допомогою $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$

Дифторкарбен в цих умовах також взаємодіяв з алкінами, утворюючи гем-дифторциклопропени (схема 1.4).

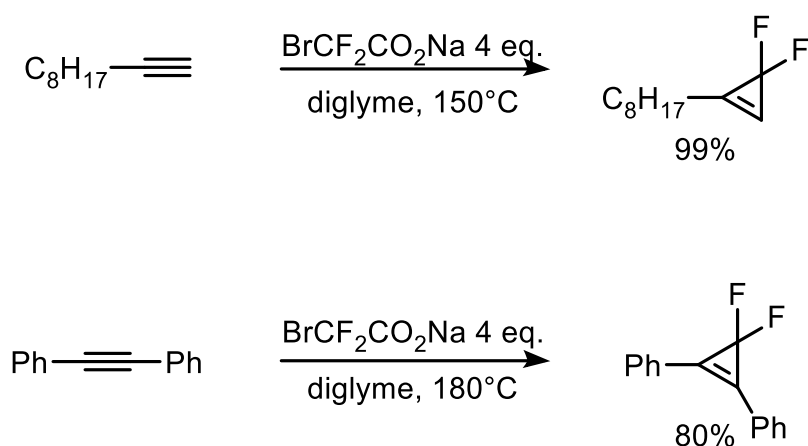


Схема 1.4. Дифторциклопропени отримані за допомогою $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$

У статті [39] для генерації дифторкарбену був запропонований реагент Сейферта, феніл(трифторметил)гідраргірум (PhHgCF_3). Реакцію проводили у бензолі з йодидом натрію при температурі $80-85^\circ\text{C}$. В цих умовах утворений дифторкарбен реагував з олефінами з утворенням гем-дифторциклопропанів. Цей процес тривав близько 15 годин.

Перевагами методу були доволі високі виходи, у більшості випадків від 67% до 95%, та м'які умови (температура 80-85°C без необхідності використання жорстких основ). Великим недоліком цього методу була токсичність сполук ртуті, що ускладнює роботу, тому зараз цей метод не використовують. Отримані цим методом речовини зображені на рисунку 1.4.

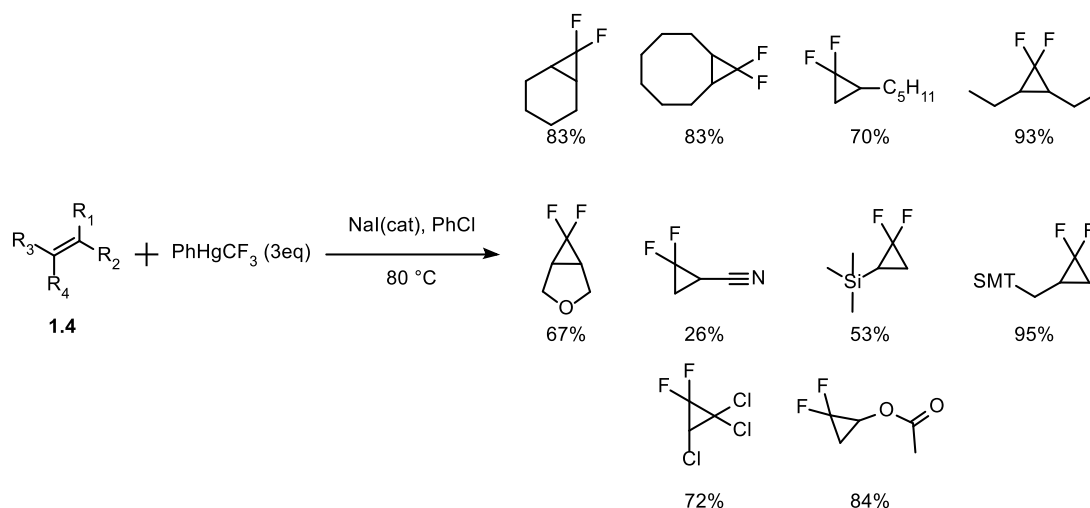


Рисунок 1.4. Дифторциклопропани отримані за допомогою реагенту Сейферта

У статті (40) описано отримання дифторкарбену з біс(трифторметил)кадмію ((CF₃)₂Cd), який отримували при -40°C шляхом реакції діетилкадмію з трифторметилйодидом (CF₃I). (CF₃)₂Cd розкладається вже за температури -5°C, що дозволяє проводити реакції за низьких температур. Недоліками методу є нестабільність (CF₃)₂Cd, він може вибухнути при нагріванні до кімнатної температури та швидко окиснюється на повітрі. Окрім цього біс(трифторметил)кадмій показав малу ефективність в реакціях з електронно-збідненими алкенами.

Окрім описаних вище реагентів, джерелами дифторкарбену можуть бути й інші металорганічні сполуки, у яких метал зв'язаний із трифторметильною групою. До таких реагентів належать Me₃SnCF₃ [41], CF₃GeI₃ [42], Fe(CO)₄CF₃I [43], As(CF₃)₃ [44] та інші. Зазвичай ці сполуки застосовуються в умовах піролізу за досить високих температур (100–200 °C). Ще одним широко застосовуваним раніше джерелом дифторкарбену є гексафторпропіленоксид

(HFPO) [45]. HFPO зазнає піролізу і служить газоподібним джерелом дифторкарбену за температури $>180^{\circ}\text{C}$ (схема 1.5). Оскільки HFPO – газ, а його застосування вимагає високих температур і тиску, то воно пов'язане з технічними складнощами, такими як необхідність проведення перетворення в автоклаві або спеціалізованій лабораторній посуді.

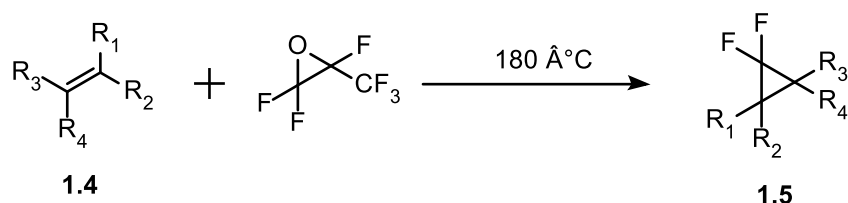


Схема 1.5. Отримання дифторциклопропанів за допомогою HFPO

На початку ХХІ сторіччя почали з'являтися реагенти «нового покоління» (рисунок 1.5) для генерації дифторкарбену, які підходять для великого кола субстратів та як правило не мають токсичних чи комерційно недоступних речовин.

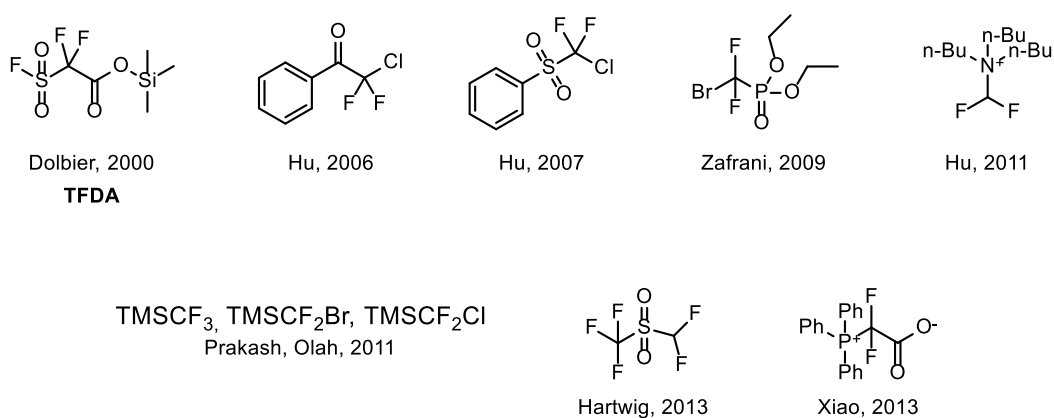


Рисунок 1.5. Реагенти «нового покоління» для генерації $:\text{CF}_2$

У 2000 році дослідні групи Долб'єра та Чена повідомили про перше застосування триметилсиліл-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (TFDA) для генерації дифторкарбену [47] в реакціях дифторметилування спиртів та тіолів. У роботі було [46] описано його використання як реагент для дифторциклопропанування. Синтез TFDA здійснювався шляхом реакції фторсульфонілдифтороцтової кислоти з хлоридом триметилсилану. Генерація $:\text{CF}_2$ відбувається за температур понад 100°C у присутності каталітичних

кількостей фторид-аніону. Побічними продуктами реакції є CO₂, SO₂ та триметилсиланфторид, які легко видаляються з реакційної суміші.

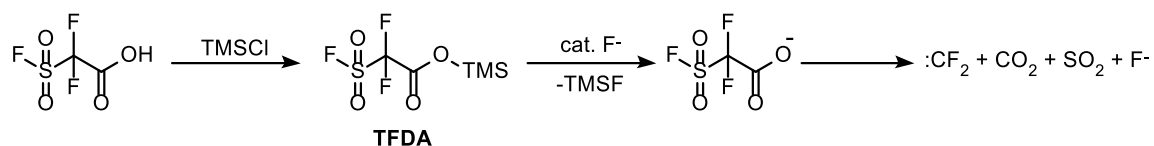


Схема 1.6. Синтез TFDA та подальша генерація дифторкарбену при каталізі аніонами фтору

В цій роботі TFDA вводили в реакцію з різними алкенами, результати наведені у таблиці 1.1.

Алкен	Екв TFDA	T (°C)	Розчинник	Вихід (%)
1-Октен	2	110	Метилбензоат	24
1-Октен	2	110	Без розчинника	0
транс-1-Фенілпропен	2	120	Метилбензоат	91
Етил циннамат	2	120	Метилбензоат	63
Цинамілбензоат	2,5	120	Метилбензоат	94
Бутил акрилат	1,5	105	Метилбензоат	73
Алліл бензоат	2	105	Без розчинника	78
Алліл п-нітробензоат	2	97	Без розчинника	49
3-Бутеніл бензоат	1,5	105	Без розчинника	89
4-Пентеніл бензоат	1,5	105	Без розчинника	86
транс-2-Бутеніл бензоат	2	120	Без розчинника	76
3-Бутен-2-іл бензоат	2	120	Без розчинника	66
транс-Стильбен	2	105	3-Пентанон	36

1-Пентил-1-гексеніл ацетат	1,5	120	Бутил ацетат	92
----------------------------	-----	-----	--------------	----

Таблиця 1.1. Результати реакції алкенів з TFDA

У 2011-ому році була описана нова методика генерації дифторкарбену [48], заснована на розкладанні $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$ при каталізі н-бутилтетранітратом амонію хлориду ($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$). Цей підхід також дозволив отримувати гем-дифторциклопропани з відповідних алкенів (рисунок 1.6). Реакцію проводили за температури 110°C використовуючи 3 еквіваленти реагенту.

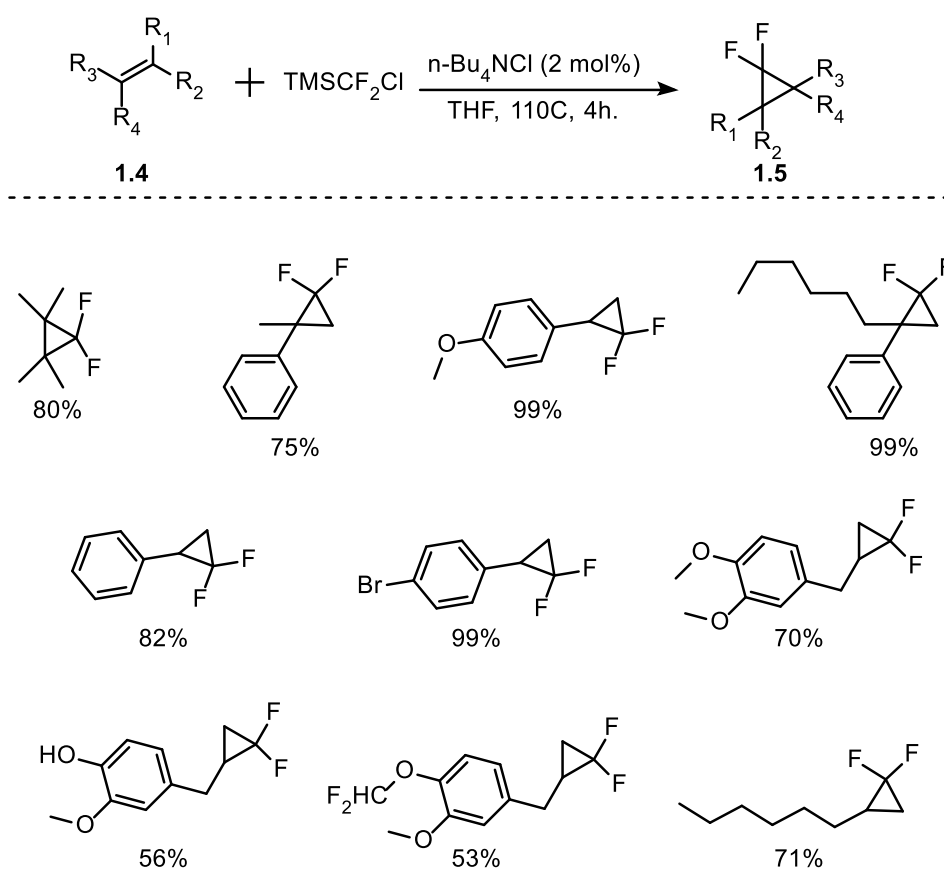


Рисунок 1.6. Дифторциклопропани отримані за допомогою $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$

В цьому ж році Пракашом і Олахом було описано [49] метод генерації дифторкарбену із застосуванням триметилсилілтрифторметану (TMSCF_3), відомого також як реагент Рупперта–Пракаша. Цей реагент виявився ефективним джерелом дифторкарбену при низьких температурах. Генерація дифторкарбену відбувається у присутності ініціаторів, таких як тетрабутиламонійтрифенілдіфторсилікат (ТВАТ) або йодид натрію (NaI), за

температур у діапазоні від -50°C до 110°C . Основний механізм процесу полягає у розщепленні зв'язку $\text{Si}-\text{CF}_3$ з утворенням дифторкарбену і триметилфторсилану. Було отримано ряд дифторциклопропанів та арильними й алкільними замісниками, які зображені на рисунку 1.7. В статті зазначалось що дифторциклопропени не були стабільними на повітрі й з часом псувались. Перевагами цього методу стала відсутність токсичних речовин та доступність TMSCF_3 .

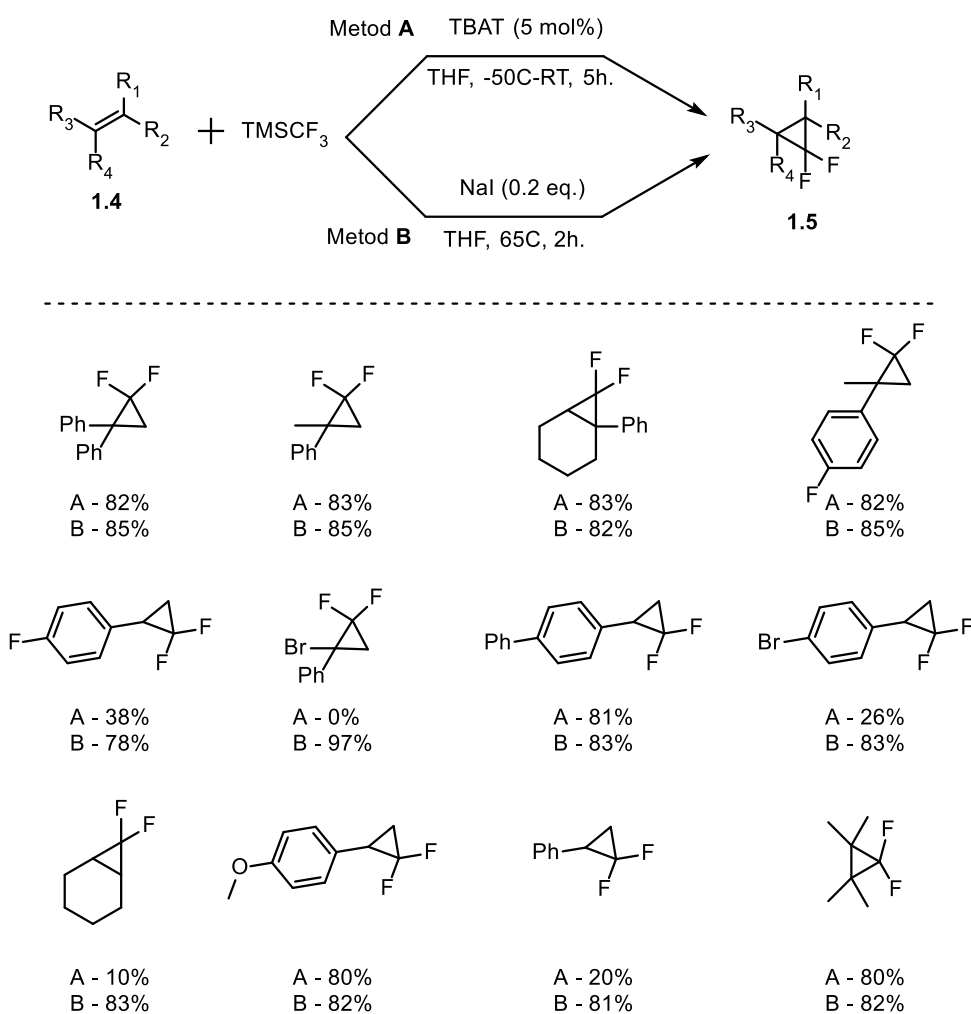


Рисунок 1.7. Дифторциклопропани отримані за допомогою TMSCF_3 .

У роботі [50] була описана методика генерації дифторкарбену за допомогою системи $\text{CF}_3\text{SiMe}_3\text{-NaI}$ використовуючи протокол «повільного додавання», що дозволило ефективно здійснити дифторциклопропанування великого кола алкенів, зокрема електронно-дефіцитних субстратів. Протокол повільного додавання передбачає поступове введення TMSCF_3 зі швидкістю

0,2 моль на годину до реакційної суміші, яка містить субстрат та йодид натрію. Такий підхід дозволяє запобігти надмірному утворенню дифторкарбену, який може вступати в побічні реакції. Наприклад, при реакції з α,β -ненасиченими естерами було отримано гем-дифторциклопропани з виходами 75–92%. Було також показано, що реакція може масштабуватися до 100 г без зниження ефективності процесу. Було встановлено, що електронозбагачені субстрати реагують швидше, ніж електронозбідненні. Так, стирен реагував з утворенням гем-дифторциклопропану з виходом 96%, тоді як метилциннамат показав лише 37% виходу навіть при використанні подвійної кількості йодиду натрію та TMSCF_3 . Також була продемонстрована можливість проведення реакції у присутності різноманітних функціональних груп, включаючи естери, аміни та спирти. Було встановлено, що спирти можуть утворювати відповідні силільні етери без необхідності попереднього захисту гідроксильних груп, що значно спрощує процедуру синтезу. Деякі результати синтезу дифторциклопропанів приведені на рисунку 1.8.

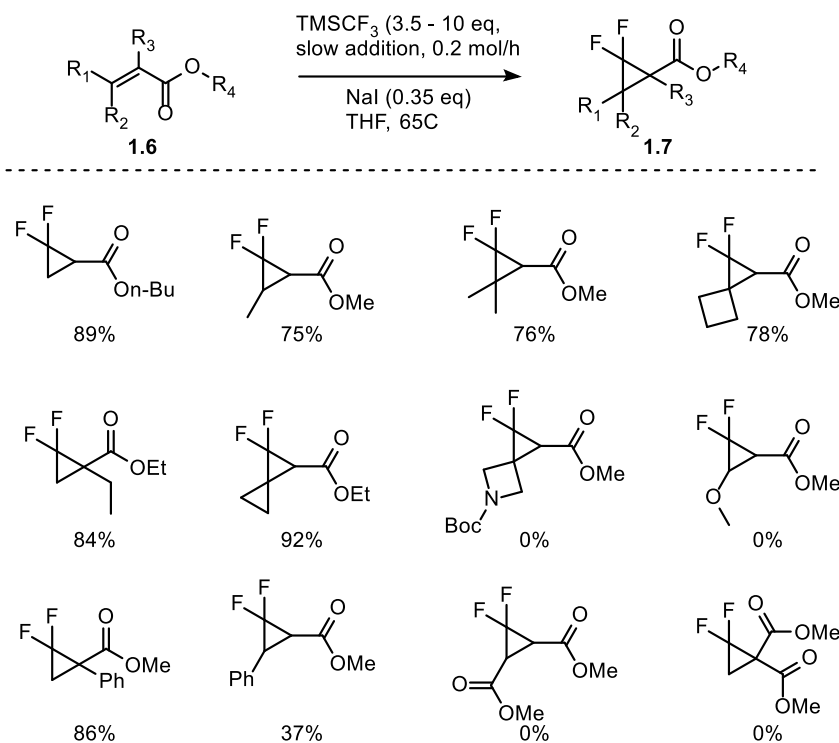


Рисунок 1.8. Дифторциклопропани отримані за допомогою системи TMSCF_3 - NaI і протоколу повільного додавання.

Також були досліджені [51] механізм та кінетика генерації дифторкарбену з використанням TMSCF_3 у присутності йодиду натрію або ТВАТ. Автори провели детальний аналіз реакції за допомогою спектроскопії ^{19}F ЯМР, кінетичних ізотопних ефектів (КІЕ), розрахунків методом функціоналу щільності (DFT) та дослідження впливу різних інгібіторів. Механізм генерації дифторкарбену зображений на схемі 1.7 і включає утворення аніонної форми CF_3^- через взаємодію TMSCF_3 з NaI у середовищі ТГФ. CF_3^- -аніон взаємодіє з TMSCF_3 , утворюючи перехідний силіконатний комплекс **1.9**, який розпадається з виділенням дифторкарбену та аніону **1.10**. В експерименті зафіксовано значний вплив температури на швидкість реакції, зниження температури суттєво уповільнює процес.

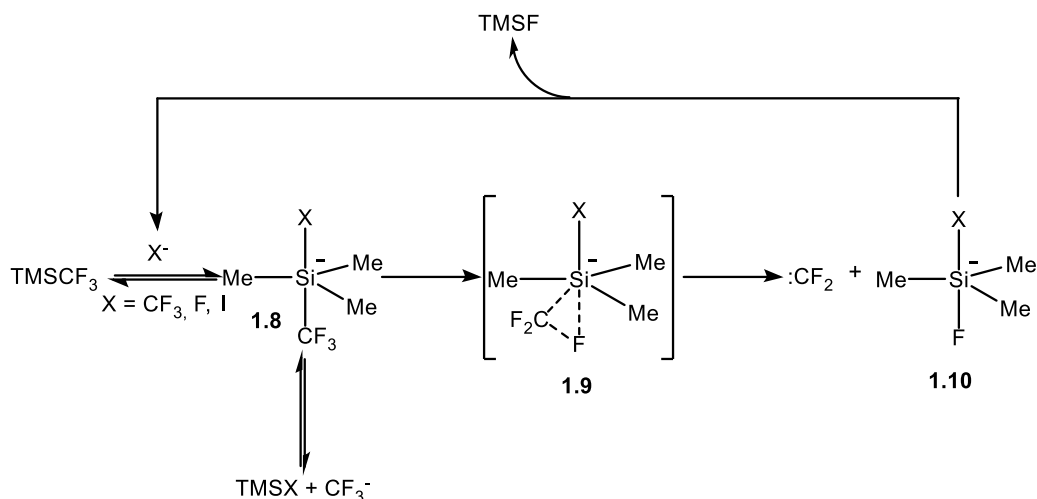


Схема 1.7. Механізм генерації дифторкарбену з TMSCF_3

Під час досліджень було виявлено відмінності у кінетиці реакції при використанні різних каталізаторів. Система ТВАТ демонструє автогальмування через накопичення побічних перфторалкенів, таких як TFE та перфторциклопропен. Водночас NaI проявляє ефект автоакселерації, коли на пізніх стадіях реакції спостерігається різке зростання швидкості генерації дифторкарбену. Причиною цього є утворення нестабільних проміжних продуктів, які каталізують подальший розпад силіконатного комплексу.

Під дією каталізатора при розкладанні TMSCF_3 окрім дифторкарбену також утворюються побічні продукти, їх будова зображена на рисунку 1.9.

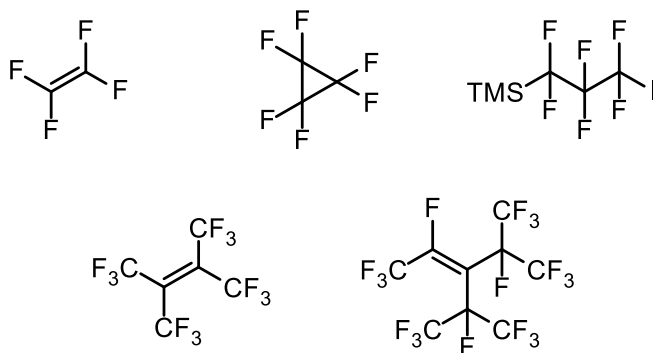


Рисунок 1.9. Утворення побічних продуктів при генерації дифторкарбену з TMSCF_3

Введення реагенту зі швидкістю 0,1 моль/год дозволяє уникнути надмірного накопичення $:\text{CF}_2$ і знижує кількість побічних продуктів. Зокрема, при дифторциклопропануванні стирену з використанням повільного додавання вихід продукту збільшився з 64% до 92%. Аналогічно, при реакції з бензальдегідом ефективність процесу зросла на 30% завдяки підтриманню низької концентрації активного інтермедіату.

Визначено, що електронозбагачені субстрати взаємодіють значно швидше, ніж електронозбіднені, що пояснюється механізмом утворення $:\text{CF}_2$ через α -елімінування на атомі силіцію.

1.3. Отримання дифторциклопропенів

Перше дослідження, присвячене синтезу дифторциклопропенів, з'явилося у науковій літературі в 1991 році [52]. У ньому описано синтез дифторциклопропенів шляхом [1+2] циклоприєднання дифторкарбену до ацетиленів, отримані сполуки зображені на рисунку 1.10. Генерація дифторкарбену відбувалася за методом Бертона через дисоціацію (трифенілфосфоніо) дифторометаніду $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]^+\text{Br}^-$. У дослідженні були синтезовані шість сполук з алкільними та арильними замісниками в кількостях 1-2 грами. Виходи цілових продуктів склали від 46 до 80%. Отримані

гемінальні дифторциклопропени демонстрували стабільність у безводних умовах, але при контакті з водою швидко перетворювалися на циклопропенони.

Була виявлена здатність термінальних дифторциклопропенів до швидкого ізотопного обміну в умовах лужного каталізу. При розчиненні сполук у дейтерометанолі з додаванням метилату натрію атоми водню у кільці швидко замінювалися на дейтерій, що свідчить про високу кислотність цих сполук, яка, за оцінками авторів, перевищує кислотність термінальних ацетиленів.

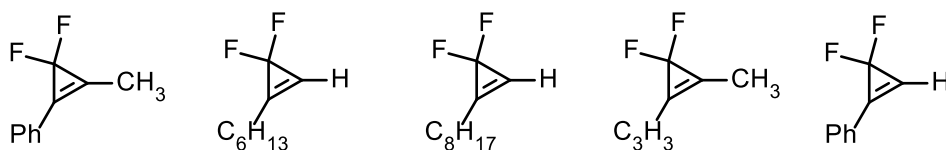
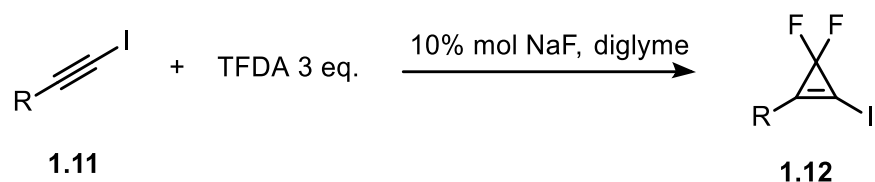


Рисунок 1.10. Перші синтезовані дифторциклопропени

В роботах [53] та [54] для синтезу дифторциклопропенів використовували систему TFDA-NaF при температурі 120 °С, що дозволило розширити коло субстратів - були отримані речовини з естерною, захищеною спиртовою групами та галогеном у заміснику. У випадку фенілацетилену продукт виявився нестабільним і швидко розкладався навіть за кімнатної температури, проте детального дослідження стабільності отриманих сполук не робили.

У роботі [53] представлено результати дослідження синтезу 3,3-дифтор-1-йодоциклопропенів та їх реакційні властивості. Було з'ясовано, що замісники з електроноакцепторними властивостями у бензольному кільці підвищували стабільність отриманих сполук, тоді як електронодонорні групи сприяли зниженню стабільності. Такі сполуки виявилися стабільними за кімнатної температури протягом кількох годин і значно довше при зберіганні в розчині в холодильнику. Отримані сполуки приведені у таблиці 1.2.



R	Температура (°C)	Час (год)	Вихід (%)
C ₆ H ₅	118	1	82
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	124	1	73
4-CH ₃ C ₆ H ₄	118	2	74
4-ClC ₆ H ₄	124	1,5	79
CH ₃ (CH ₂) ₄	120	1	77
CH ₃ (CH ₂) ₉	120	1	75
C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂	120	1	71
3-CF ₃ C ₆ H ₄	122	0,5	73
4-BrC ₆ H ₄	112	1	72
4-O ₂ NC ₆ H ₄	120	1	70
CH ₃ (CH ₂) ₅	117	1	69

Таблиця 1.2. Отримання дифторциклопропенів з TFDA-NaF

У статті [55] описано синтез дифторциклопропенів використовуючи Me₃SiCF₂Cl за каталізу хлорид-іонами (n-Bu₄NCl) у толуолі за температури 110 °C. Були отримані сполуки приведені на рисунку 1.11.

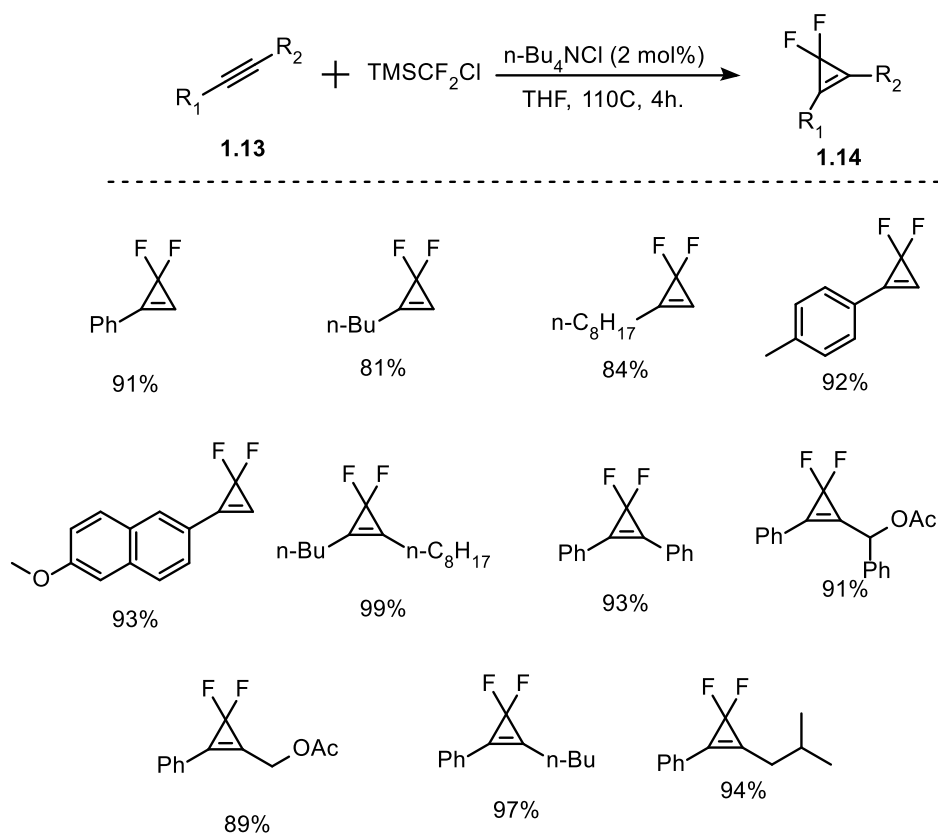


Рисунок 1.11. Дифторциклопропени отримані за допомогою $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$

У статті [55] також описано процес синтезу дифторциклопропенів у проточному режимі. Генерація дифторкарбену здійснювалась через взаємодію TMSCF_3 з йодидом натрію у ТГФ при температурі $120\text{ }^\circ\text{C}$. Було отримано циклопропени, наведені на рисунку 1.12. Проте використання проточного реактора накладає певні обмеження на використання цього методу в синтетичній практиці через необхідність спеціалізованого обладнання та складність масштабування реакції. В роботі також була відмічена можливість гідролізу дифторциклопропенів до циклопропенонів в присутності вологи повітря.

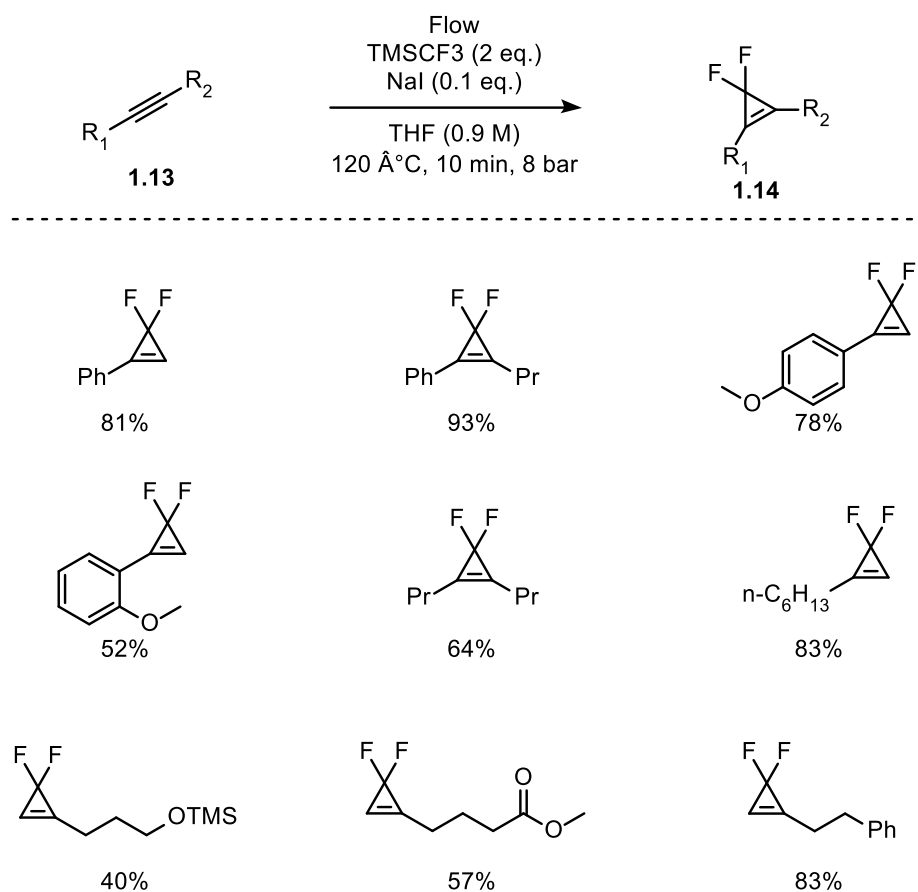


Рисунок 1.12. Дифторциклопропени отримані за допомогою системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ у проточному реакторі

1.4. Реакційна здатність дифторциклопропенів

Одна із специфічних реакцій для дифторциклопропенів – гідроліз до циклопропенонів, зображений на схемі 1.8.

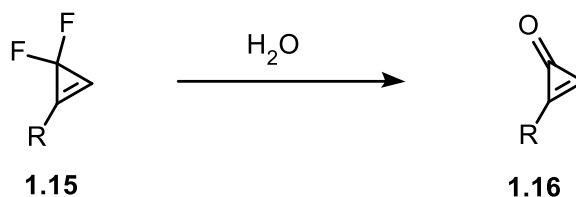


Схема 1.8. Реакція гідролізу дифторциклопропенів з отриманням циклопропенонів

У статті [56] описано процес синтезу циклопропенонів з функціоналізованих алкінів з гідроксиметильними замісниками. Спочатку проводили реакцію алкінів з дифторкарбеном з використанням TMSCF_3 у присутності йодиду калію. Отримані дифторциклопропени в дуже м'яких

умовах піддавали гідролізу в кислому середовищі у метанолі, внаслідок чого утворювалися відповідні гідроксиметилциклопропенони. Отримані циклопропенони були введені у подальші трансформації. У статті описано отримання понад 20 циклопропенонів із різними замісниками. Найвищі виходи (до 92%) спостерігали при використанні аліфатичних алкінів з гідроксиметильним замісником. Натомість для арилзаміщених алкінів виходи коливалися від 60% до 78%, що автори пов'язували з електронною природою арильних замісників. Отримані сполуки приведені на рисунку 1.13.

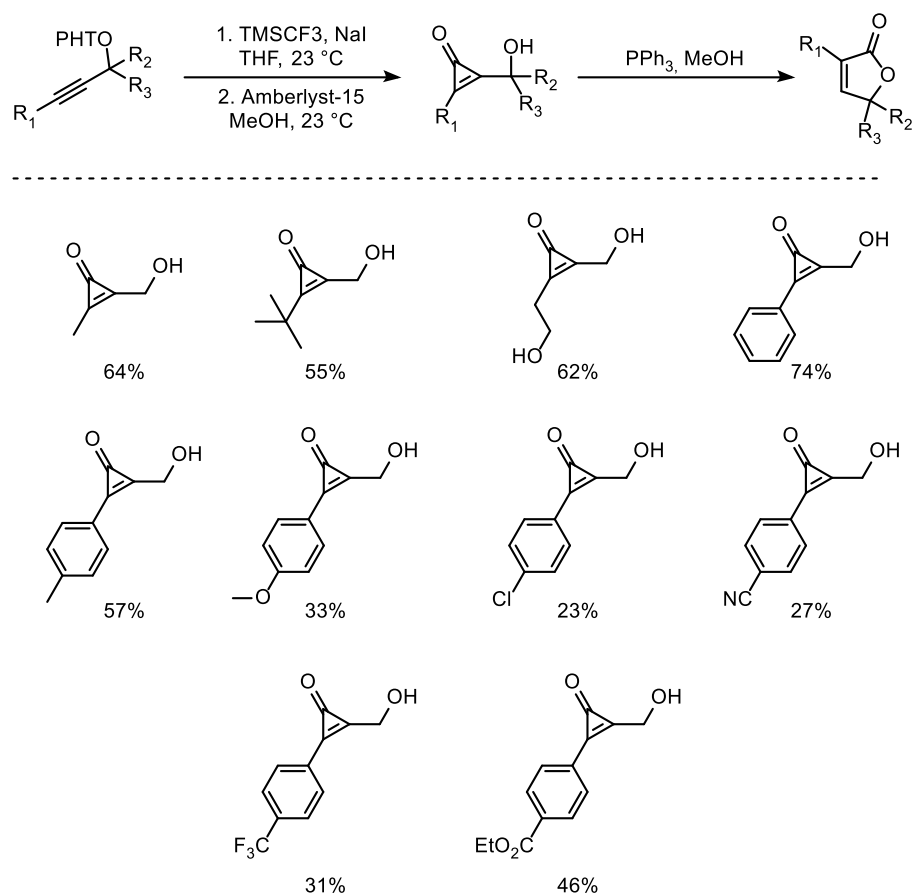


Рисунок 1.13. Циклопропенони отримані у роботі [56].

Гідроліз до циклопропенону став ключовою стадією в синтезі (+)-лінеаріфоліанону [57] (схема 1.9), природного сесквітерпеноїду, виділеного із рослини *Inula linearifolia*. Реакцію проводили в кислому середовищі у вологому ТГФ.

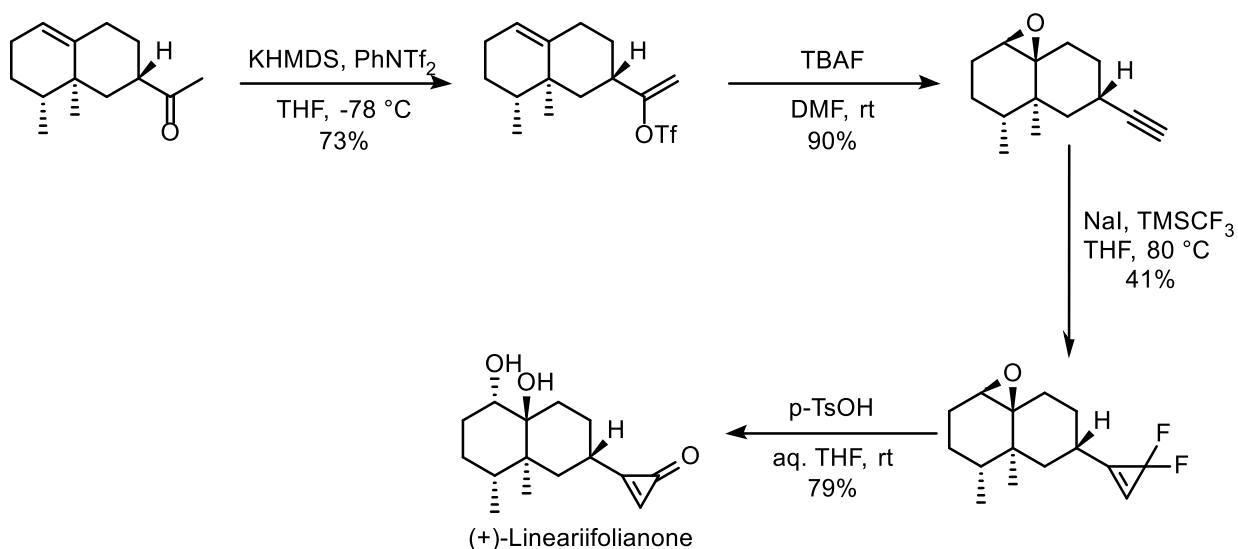


Схема 1.9. Синтез (+)-лінеаріфоліанону

У статті [58] було досліджено можливість використання 3,3-дифтор-1,2-діарилциклопропенів (CrFluors) як реагентів для фторування спиртів. Автори відзначають, що традиційні реагенти для фторування часто мають недоліки, такі як термічна нестабільність, жорсткі умови реакції або необхідність використання додаткових джерел фторид-іонів. Натомість використання 3,3-дифторциклопропенів як активаторів дозволило провести фторування в більш м'яких умовах і з вищою селективністю. CrFluors працюють через механізм утворення проміжного алкоксициклопропенілієвого катіону, з якого при нуклеофільному заміщенні атомом фтору утворюється циклопропенон та фторована речовина (рисунок 1.14). Особливістю цього реагенту було те, що при фторуванні 1,2- і 1,3-діолів реакція йде з утворенням монофторованих продуктів через утворення циклопропенонових ацеталів. Нижче наведені отримані у статті сполуки.

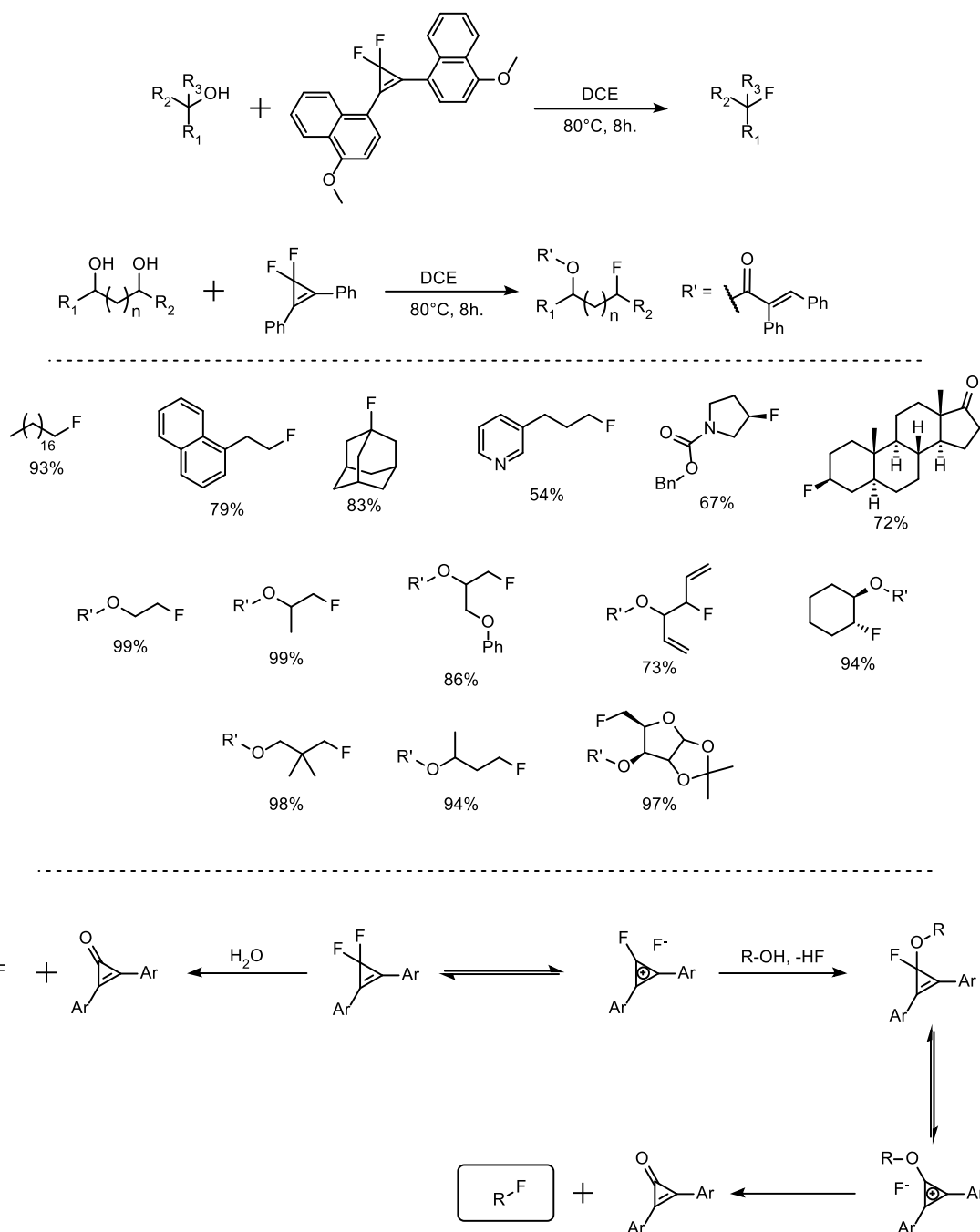


Рисунок 1.14. Фторування за допомогою CpFluors

В іншій роботі [59] CpFluors використовували для отримання фторангідридів фторуванням карбонових кислот. Було показано, що CpFluors можуть перетворювати широкий спектр карбонових кислот, включаючи арильні, алкільні, алкенільні та алкінільні кислоти, на відповідні фторангідриди. Найвищі виходи отримано для нафтилових та бензойних кислот із електронодонорними групами, тоді як для електроноакцепторних замісників виходи були дещо нижчими. Результати приведені на рисунку 1.15.

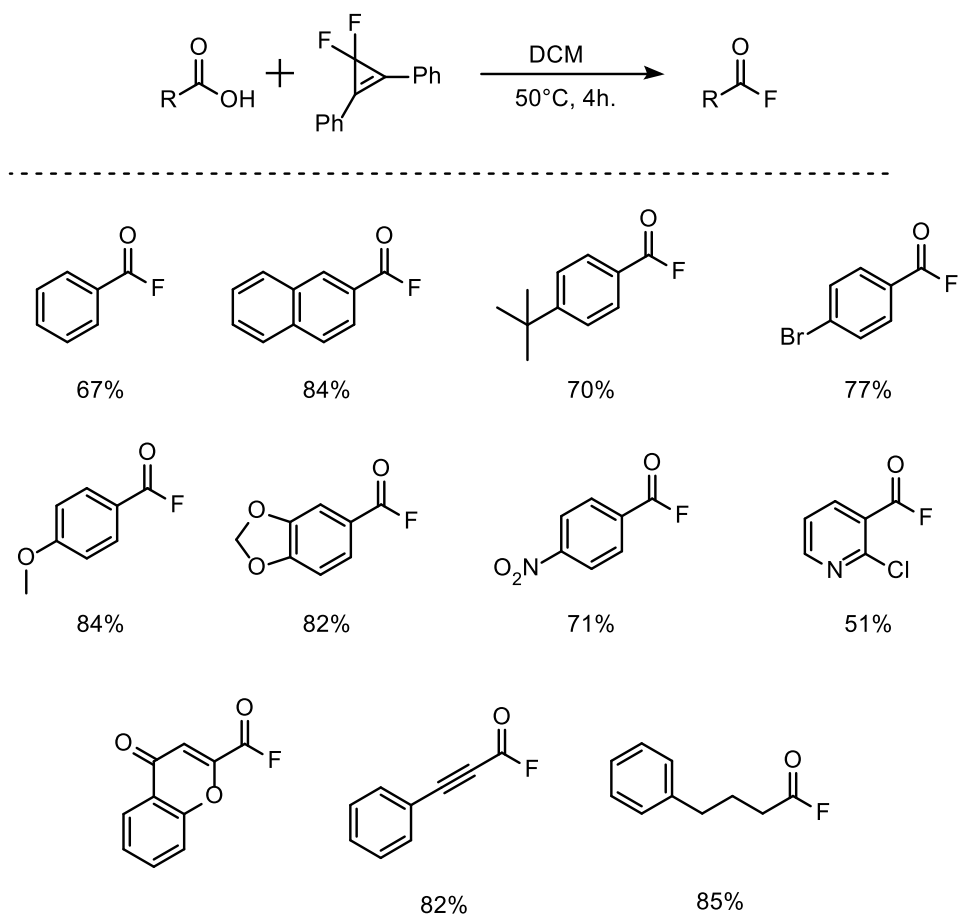


Рисунок 1.15. Синтез фторангідридів за допомогою CrFluors

Іншим типом реакцій, характерним для дифторциклопропенів, є приєднання до подвійного зв'язку. У статті [60] було досліджено реакції приєднання нуклеofilів з подальшим розкриттям циклу і утворенням сполук типу 1.18 і 1.19 як зображено на схемі 1.10.

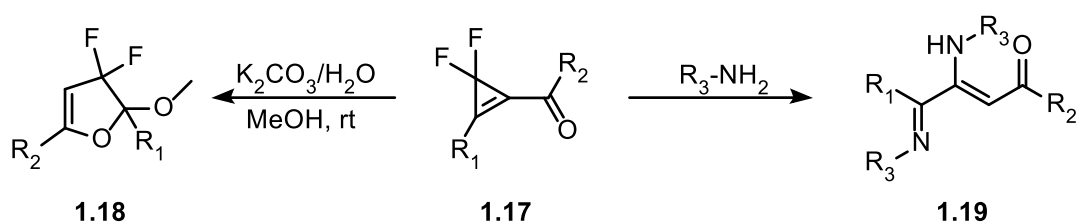


Схема 1.10. Реакції приєднання нуклеofilів до дифторциклопропенів

А у роботі [61] повідомляється про метод синтезу гем-дифторциклопропілстананів через гідростанілювання гем-дифторциклопропенів та їх унікальну реакцію розкриття кільця, що приводить до утворення β-фторалільних спиртів, як зображено на схемі 1.11. Відомо

також про приєднання борорганічних та кремній-органічних [62] речовин до подвійного зв'язку дифторциклопропенів.

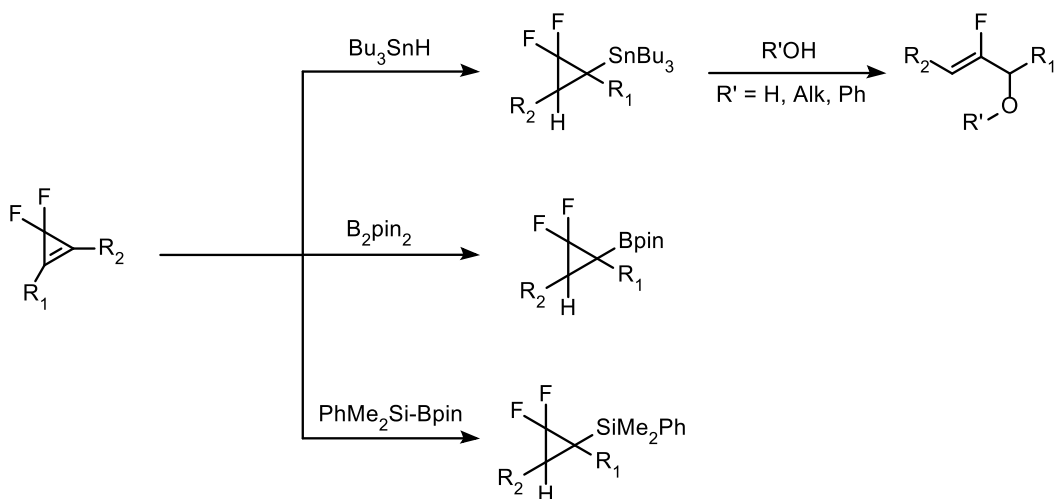


Схема 1.11. Реакції приєднання до дифторциклопропенів

Цікавий новий підхід до розкриття кільця гем-дифторциклопропенів описаний в роботі [63], який проходить через приєднання нуклеofilів з подальшим розкриттям тричленного циклу і утворенням 2-фторопропеналів та 2-фторбута-1,3-дієнів, як зображено на рисунку 1.16. Раніше отримання таких сполук вимагало жорстких умов або використання дорогих каталізаторів, однак запропонований метод дозволяє здійснити процес у м'яких умовах із застосуванням простих нуклеofilів та води.

Було встановлено, що субстрати з електронодонорними групами дають високі виходи, тоді як електроноакцепторні замісники, зменшують вихід реакції, що може бути пов'язане зі стабілізацією проміжного циклопропенілієвого катіону. Проте, навіть у випадках, коли реакція відбувалася з меншими виходами, кінцеві продукти утворювалися з високою регіо- та стереоселективністю, що є перевагою цього методу.

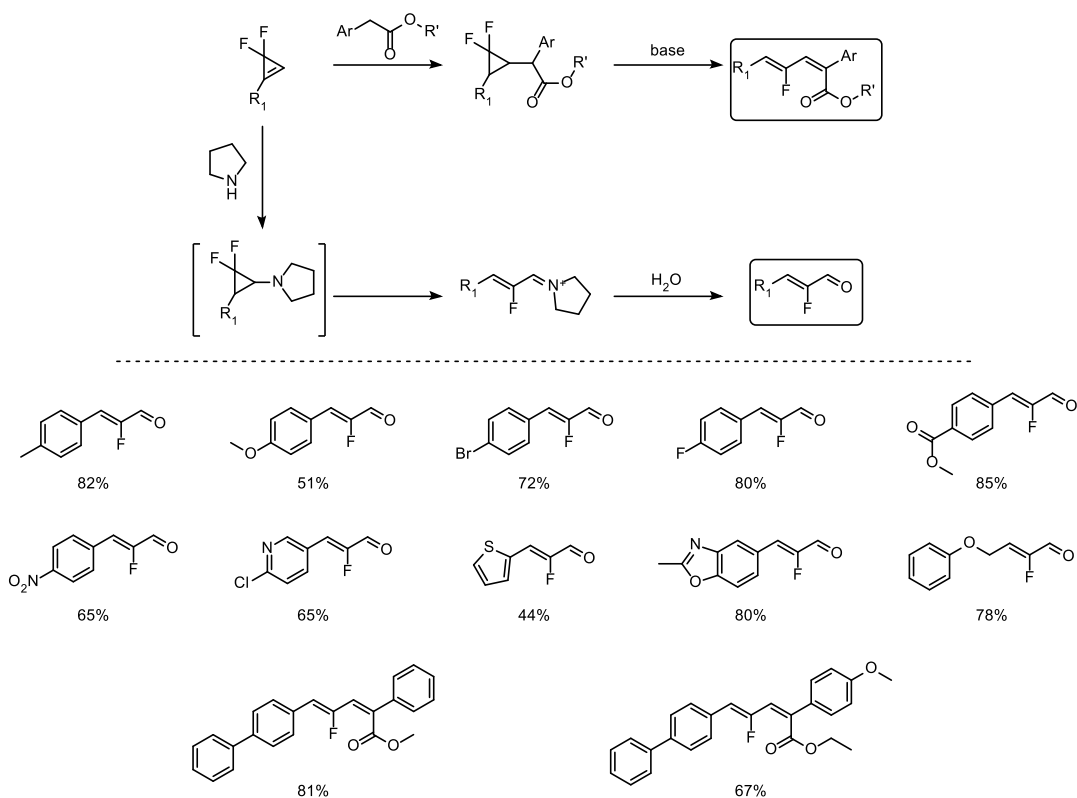


Рисунок 1.16. Реакції приєднання нуклеofilів з розкриттям дифторциклопропенів

Ще одним типом реакцій дифторциклопропенів є циклопроеднання по подвійному зв'язку з утворенням піридазинів, піридинів [64] та 2Н-азепін-2-онів [65, 66] (схема 1.12).

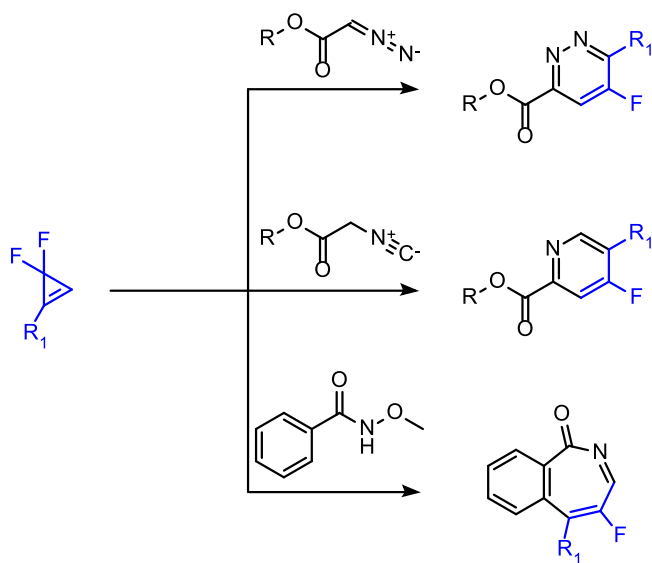


Схема 1.12. Реакції дифторциклопропенів з утворенням похідних піридазинів, піридинів та 2Н-азепін-2-онів

Наприклад в роботі [67] описаний метод синтезу 5-фторпіридазинів шляхом послідовного [2+1]/[3+2]-циклоприєднання між термінальним алкіном, дифторкарбенем і діазооцтовим естером. Механізм циклізації у піридазин зображено на схемі 1.13.

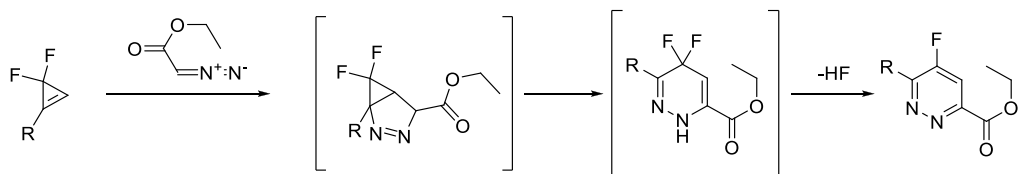


Схема 1.13. Механізм утворення піридазинів

В роботі зазначено, що метод був ефективний для різноманітних алкінів, включаючи як електронозбагачені, так і електронодефіцитні системи. Найкращі виходи отримані для арильних алкінів із електронодонорними замісниками, тоді як електронодефіцитні похідні демонстрували помірні виходи через побічні реакції. Умови проведення реакції та отримані продукти приведені на рисунку 1.17.

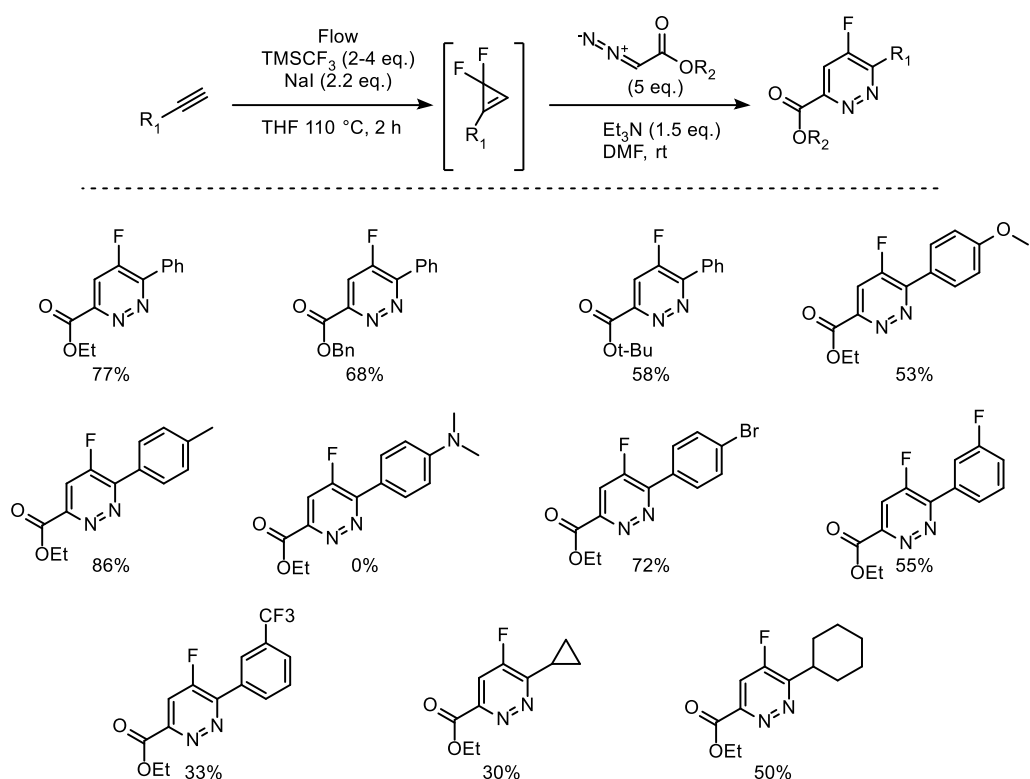


Рисунок 1.17. Отримані 5-фторпіридазини

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ДИФТОРЦИКЛОПРОПЕНІВ ЗА ДОПОМОГОЮ СИСТЕМИ $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$, ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ТА СТАБІЛЬНОСТІ ОТРИМАНИХ СПОЛУК

2.1. Синтез монозаміщених дифторциклопропенів

Незважаючи на значний прогрес у хімії гем-дифтороциклопропенів, багато питань залишаються без відповіді. Проблеми, які значно обмежують застосування будь-яких типів реагентів, — це стабільність та термін зберігання цих речовин. У більшості літературних джерел 3,3-дифтороциклопропени генеруються *in situ* або готуються безпосередньо перед використанням. Варто зазначити, що дифтороциклопропени, загалом, вважаються «крихкими» сполуками, і оцінка їх терміну зберігання не обговорювалася широко в літературі.[68] Однак тенденція до спонтанного розкладання була відзначена для гем-дифторованого циклопропену в основоположній роботі Чена: «Бажаний продукт ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{H}$) був отриманий з виходом 65%. Однак він швидко темніє і врешті-решт втрачає фтор при зберіганні на повітрі за кімнатної температури».[69] Інформація про стабільність, термін зберігання та умови зберігання реагентів є ключовим фактором при прийнятті рішення про те, чи підходять ці сполуки як будівельні блоки[70-75]. Одним з ключових завдань нашого дослідження було визначення стабільності та умов зберігання гем-дифтороциклопропенів в залежності від замісників, визначення та пояснення певних закономірностей у стабільності сполук, можливість їх прогнозування.

Для синтезу монозаміщених дифторциклопропенів ми використовували модифікований протокол Пракаша–Ху,[49] описаний у наших попередніх роботах.[50] Як вже зазначалося в літературному огляді, вибір "протоколу повільного додавання" дозволив значно покращити ефективність та розширити субстратну різноманітність реакцій дифтороциклопропанування, що дало змогу значно розширити хімічний простір молекул із гем-

дифтороциклопропановим фрагментом.[55] Ми вирішили протестувати цей протокол у реакціях дифтороциклопропенування, використовуючи різноманітний набір комерційно доступних термінальних алкінів із різними функціональними групами (рисунок 2.1): Вос-захищені вторинні аміни (2.1a – 2.4a), фталемід-захищені первинні аміни (2.5a), спирти (2.6a – 2.8a), сполуки з активним галогеном або мезилатами (2.9a – 2.11a), естери, ацеталь-захищені альдегіди (2.19a та 2.20a) та органоелементні (Si, Sn, B) молекули (2.15a та 2.21a – 2.24a). Додатково, до списку були додані низькомолекулярні та стерично ускладнені алкіни без функціональних груп (2.12a – 2.14a). Ми також використовували різноманітний набір ароматичних сполук, що охоплюють всі можливі типи заміщення кільця та замісників, що варіюються від електронодонорних до електроноакцепторних (2.25a – 2.37a). Також були протестовані гетероциклічні субстрати (2.38a – 2.41a). Усі введені в реакцію алкіни зображені на рисунку 2.1

Початковий скринінг субстратів був проведений за допомогою "протоколу повільного додавання", який включав нагрівання субстрату з 0,3 еквівалентами NaI в THF до температури кипіння розчинника та подальшому повільному додаванні 3 еквівалентів TMSCF₃. Процедура виявилася придатною для більшості алкінів, за винятком субстратів, виділених червоним кольором на рисунку 2.1. У випадку фталемід-захищеного первинного аміну, метил пент-4-іноату 2.18a, 3,3-діетоксипроп-1-іну 2.19a, BPin-алкіну 2.24a та 2-етинілтіофену 2.38a не спостерігалось утворення бажаного продукту за використаних умов. Для 3-бромпроп-1-іну 2.9a та метил бут-3-іноату 2.17a у реакційних сумішах були виявлені лише продукти ізомеризації алкіну до аллену.

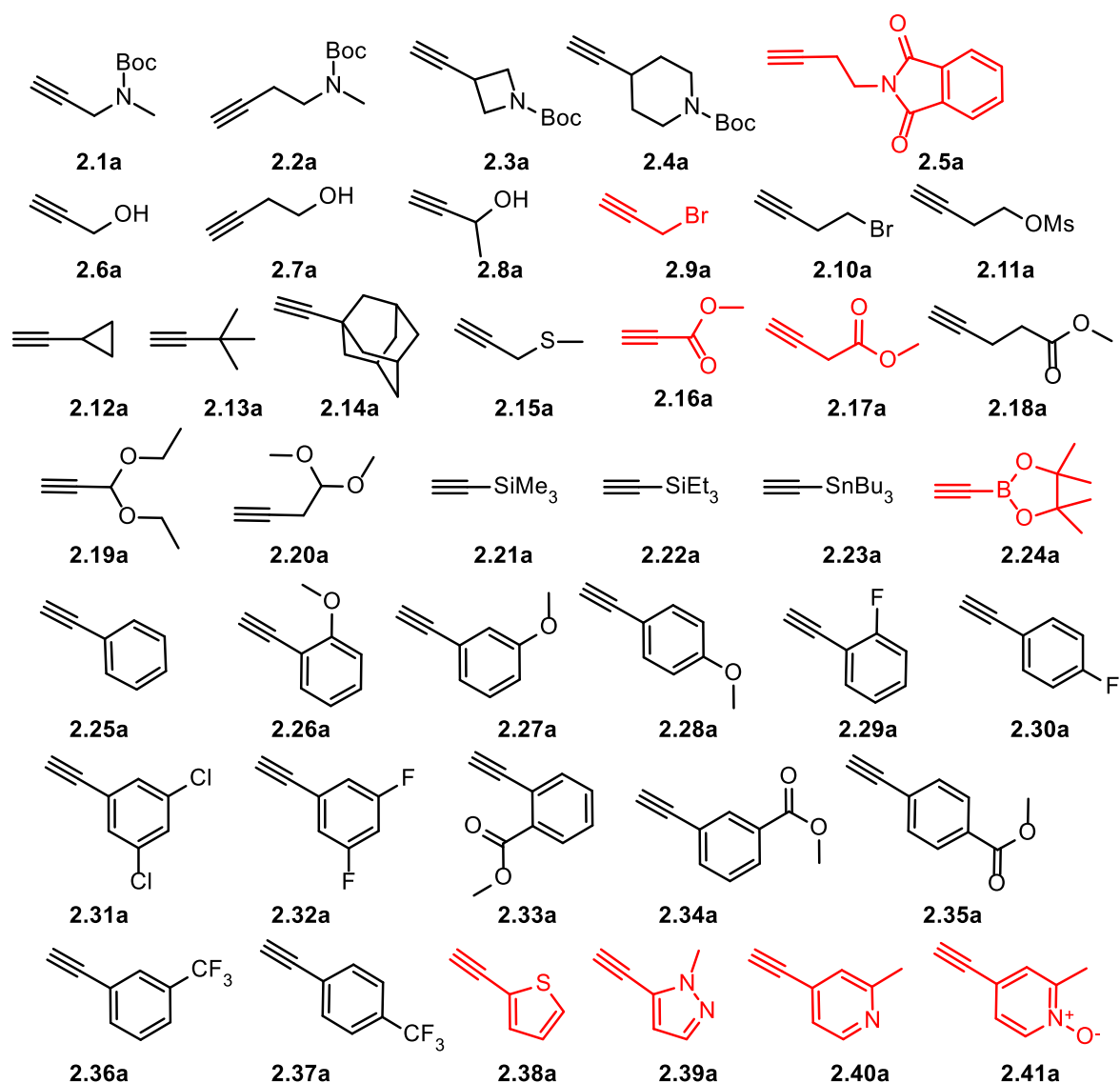


Рисунок 2.1. Набір субстратів для дифторциклопропеування з $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$

Метил пропіолат 2.16a в умовах реакції дав лише продукти C-силілювання термінального алкіну, не утворюючи помітних кількостей дифтороциклопропенів. Піразоліл-заміщений алкін 2.39a призвів до утворення складної суміші, у якій були ідентифіковані C-силільований алкін, продукт його дифтороциклопропенування та вихідна сполука. Сліди C-силільованих дифтороциклопропенів спостерігалися у всіх випадках арілалкінів із електроноакцепторними групами (EWG) у ароматичному кільці, а саме фтором та карбоксиметильною групою. Алкіни з гетероциклічними замісниками, зокрема піридином та N-оксидом піридину (2.40a та 2.41a), виявилися нестабільними в умовах реакції, що призводило до їх полімеризації.

Для розширення спектра активних субстратів ми протестували модифікацію умов реакції шляхом додавання тетраметиламонійфториду (TMAF) як джерела фторид-іонів, здатних каталізувати реакцію дифторциклопропенування. У результаті вдалося провести реакцію для раніше неактивних субстратів, таких як метил пент-4-іноат (2.18a) та 3,3-діетоксипроп-1-ін (2.19a), що демонструє покращену ефективність процесу у присутності фторид-іонів. За подібних умов VPin-ацетилен 2.24a та 2-етинілтіофен 2.38a дали суміші бажаних продуктів із C-силільованими алкінами та C-силільованими дифтороциклопропенами, котрі не вдалося розділити. Слід зазначити, що використання лише TMAF як реагенту (без NaI) у реакції з 2.24a та 2.38a призвело до утворення виключно відповідних C-силільованих алкінів, що може свідчити про специфічні каталітичні властивості суміші TMAF та NaI.

Отримані дифторциклопропени наведені на рисунку 2.2. Алкіл-заміщені алкіни із функцією Вос-захищеного вторинного аміну (2.1a – 2.4a) дали відповідні дифтороциклопропени (2.1b – 2.4b) з високими виходами. Середній оптимальний час додавання TMSCF_3 у цьому випадку становив близько 18 годин. Однак похідна азетидину (2.3a) не зазнала повного перетворення за 18 годин, і додаткові 3 екв. TMSCF_3 були додані до реакційної суміші протягом додаткових 6 годин. При наявності в молекулі незахищених гідроксильних груп спочатку відбувалося їх силілювання, і реакції зі спиртами призвели до утворення відповідних -OTMS похідних бажаних дифтороциклопропенів (2.6b – 2.8b) з відмінними виходами. У випадку метил 4-пентиноату (2.18a) був застосований модифікований протокол із TMAF, що дало цільовий продукт з виходом 90%. Найпростіші алкіни без функціональних груп (2.12a – 2.14a) також легко реагують, хоча низькомолекулярні дифтороциклопропени (2.12b та 2.13b) виявилися надзвичайно летючими, що ускладнило виділення продуктів, проте їх можна було використовувати як розчини в THF. А речовина 2.21b була перегнана з реакційної суміші при атмосферному тиску, в результаті чого було отримано

60% (за масою) розчин сполуки у ТГФ, концентрація була визначена з ПМР спектру.

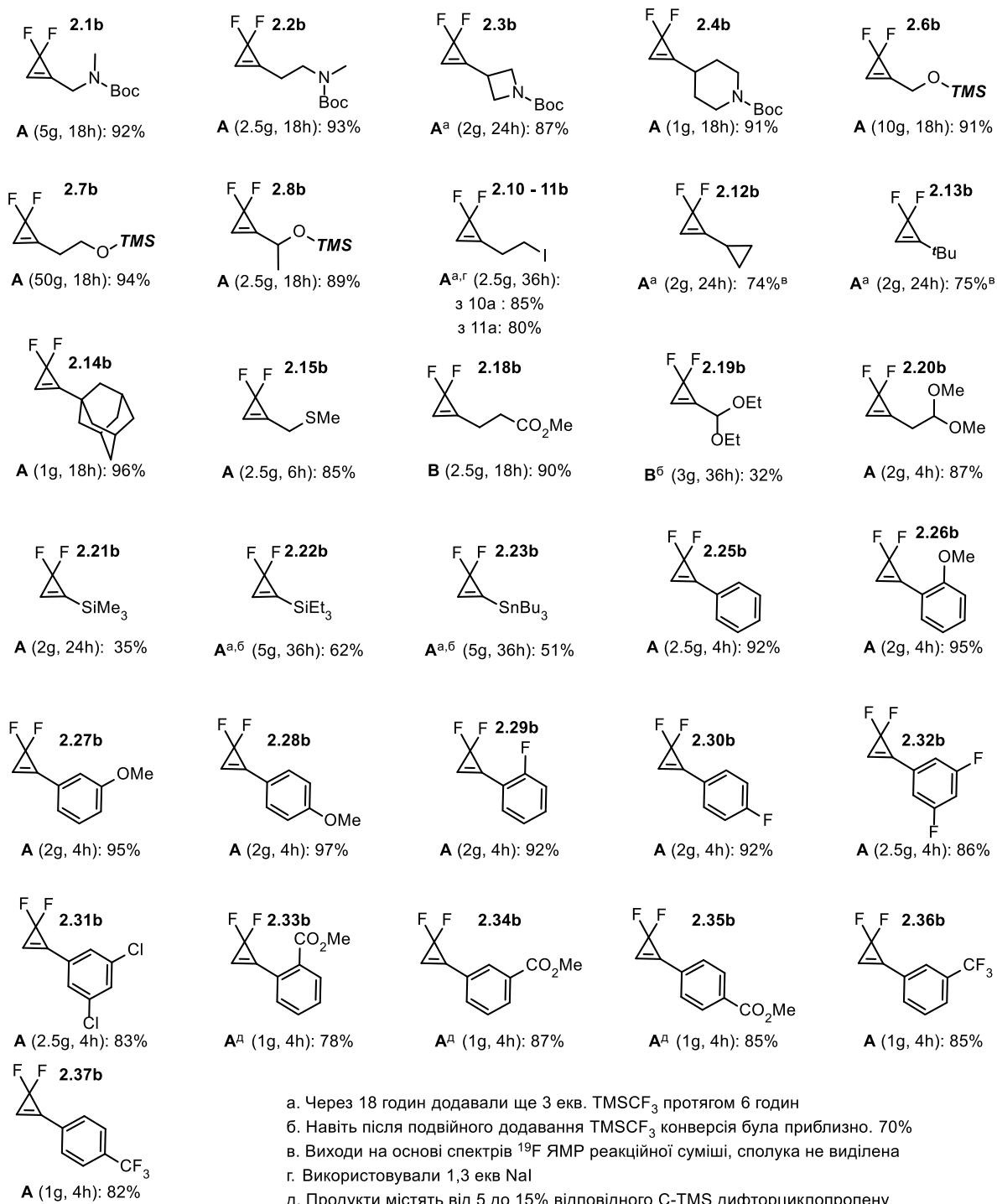
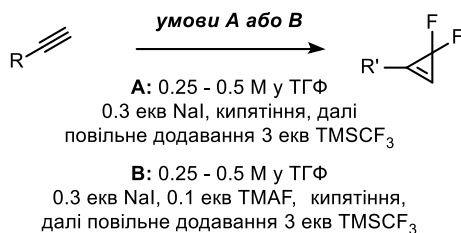


Рисунок 2.2. Отримані дифторциклопропени

Алкіни з більшими насиченими замісниками, включаючи стерично ускладнену похідну адамантану 2.14a, давали бажані продукти з виходами від хороших до відмінних. Однак стерично ускладнені органоелементні алкіни (2.21a – 2.23a) виявили знижену реакційну здатність, і прикапування додаткової порції TMSCF_3 з продовженням часу реакції не покращило конверсію. У реакціях з ускладненими субстратами додавання 9 еквівалентів TMSCF_3 призвело до конверсії лише 60-70%. Деякі продукти, наприклад SiEt_3 -заміщена похідна 2.22b, могли бути очищені шляхом фракційної перегонки. Реакція 3,3-діетоксипроп-1-іну 2.19a почалася лише у присутності TMAF , і після 3 циклів додавання TMSCF_3 конверсія була задовільною, але також накопичувалася C-силільована похідна. Менш ускладнений субстрат з ацетальною групою, 4,4-диметоксибут-1-ін 2.20a, показав хорошу реакційну здатність, однак чистий продукт був нестабільним за кімнатної температури. Подібна проблема зі стабільністю спостерігалася для продуктів реакції з $-\text{SiMe}$ групою (2.15b) та для бромо- та мезил-похідних 2.10b та 2.11b. Також у випадку бромо- та мезил-похідних 2.10b та 2.11b в умовах проведення реакції відбувалося заміщення галогену та мезилату на йод, при використанні 1,3 еквівалентів йодиду натрію були отримані відповідні йодалкільні дифторциклопропени. Арил-заміщені алкіни показали кращу реакційну здатність порівняно з алкіл-заміщеними субстратами. У випадку арілалкінів "повільне додавання" протягом 4 годин було достатнім для кількісного перетворення на бажаний продукт. Ароматичні субстрати (2.25a – 2.37b) реагують плавно, даючи дифторциклопропени з хорошими та відмінними виходами. Варто зазначити, що у випадку сполук із EWG у ароматичному кільці (наприклад, бензойні ефіри 2.33b – 2.35b) утворювалися 5-15% C-силільованих дифтороциклопропенів як побічні продукти.

2.2. Дослідження стабільності дифторциклопропенів

Маючи описані вище експериментальні данні, ми спробували зробити деякі висновки щодо стабільності дифторциклопропенів. На основі

стабільності дифтороциклопропенів як вихідних речовин для синтезу, їх можна розділити на чотири основні категорії (рисунок 2.3):

1. Сполуки, стабільні за кімнатної температури у чистому вигляді, які можуть використовуватися як стабільні реагенти.

2. Леткі сполуки, стабільні за кімнатної температури, які можуть зберігатися як розчини

3. Сполуки, нестабільні за кімнатної температури як у чистому вигляді, так і у розчині, але придатні для використання, якщо генеруються *in situ* або беруться як розчини відразу після їх приготування.

4. Сполуки, які можуть бути виділені у чистому вигляді, але легко розкладаються (в першу чергу через гідроліз) за кімнатних умов і вимагають зберігання при -78°C в інертній атмосфері.

Сполуки 2.1b, 2.3b, 2.4b та 2.6b зберігалися в чистому вигляді у холодильнику ($+4^{\circ}\text{C}$) більше року та залишилися незмінними при аналізі їхніх ПМР спектрів.

Також була перевірена можливість хроматографічного очищення дифторциклопропенів. Ароматичні похідні, хоч і утворювали продукти з досить високою чистотою (80-95%), були нестабільними в умовах рідинної хроматографії на силікагелі. Хроматографічне очищення сполук із групи (4) призводило до значних втрат (до 50% для сполук із донорними замісниками) навіть при швидкому пропусканні через силікагель із гексаном в якості елюенту. На противагу цьому, аліфатичні продукти, зокрема похідна адамантану 2.14b, показали стабільність в умовах рідинної хроматографії без значних втрат речовини при очистці, продукти 2.4b, 2.14b, 2.18b були почищені з високими виходами та отримані з високою чистотою.

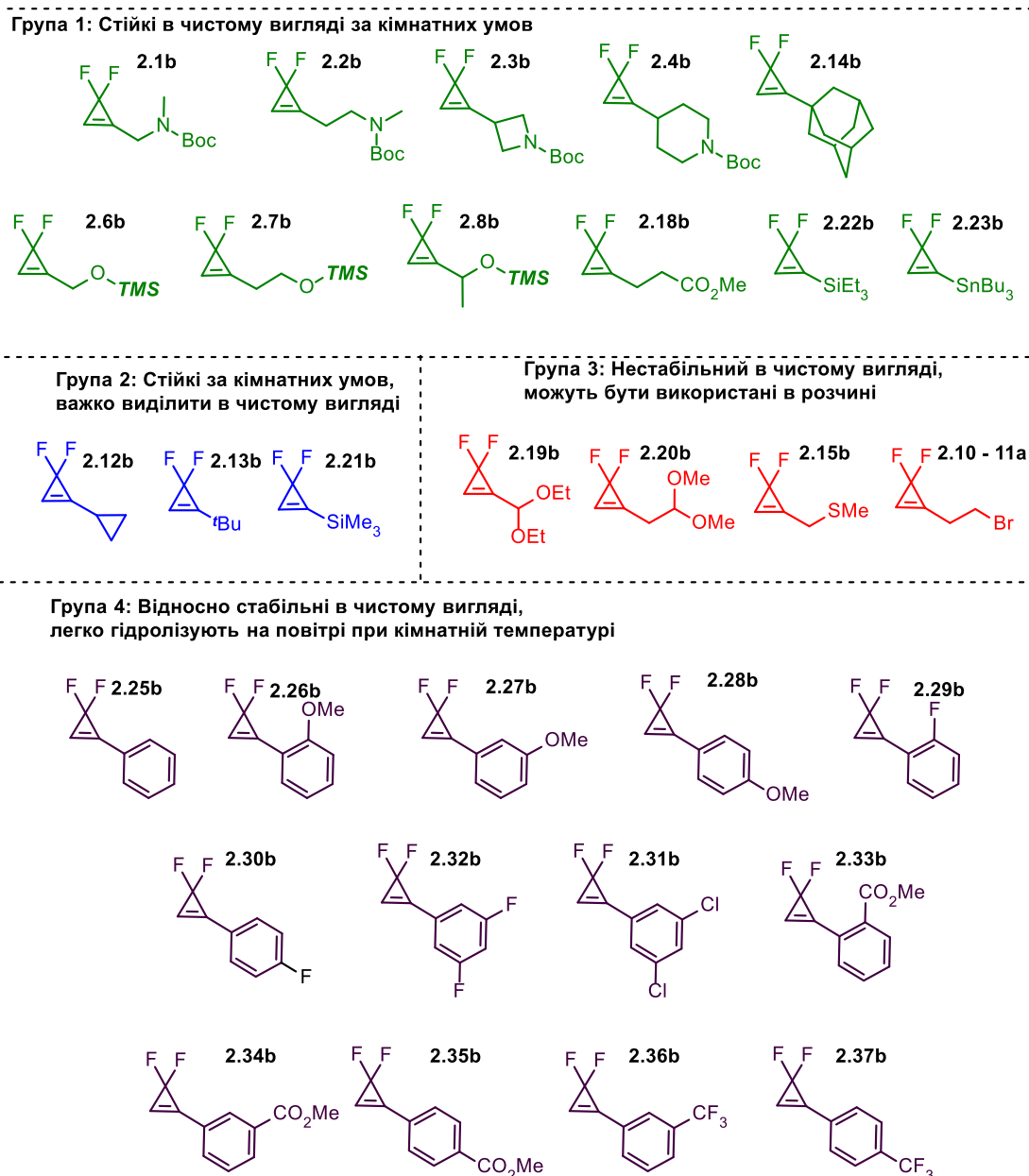


Рисунок 2.3. Групи дифторциклопропенів за стабільністю

Випадково ми натрапили на інший експериментальний доказ стабільності дифторциклопропенів з насиченими функціоналізованими алкільними замісниками. Алікування дибокаміаку сполукою 2.44 у присутності карбонату калію несподівано призвело до елімінування HBr з утворенням продукту 2.45, який також був очищений хроматографічно. Сполука 2.44 була отримана за наведеною схемою 2.1. У кристалічній структурі 2.45 зв'язки C-F подовжені, аналогічно до сполуки 2.14b, що буде більш детально розглянуто в наступному підрозділі, присвяченому дослідженню будови дифторциклопропенів.

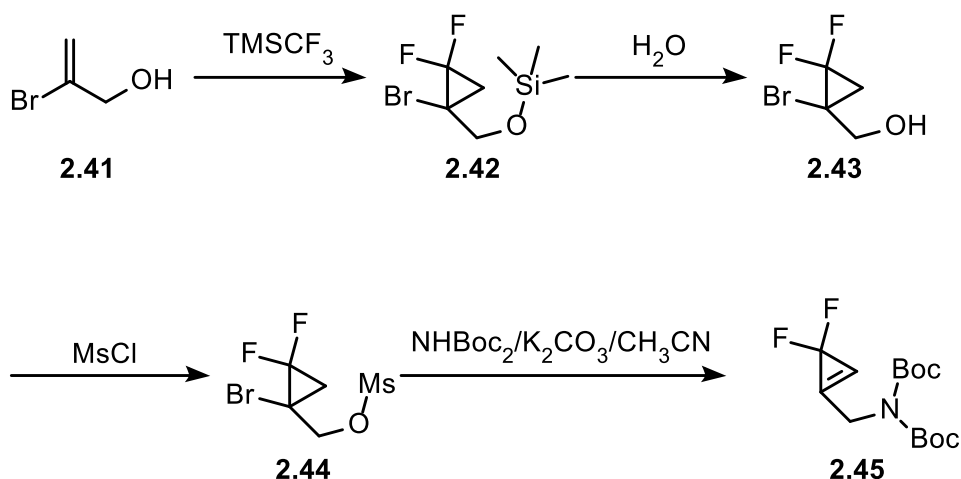


Схема 2.1. Отримання N,N-ди-Вос-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)метанаміну

Ми прагнули детальніше розглянути механізм розкладу дифторциклопропенів. Краще розуміння шляхів їх деградації дозволить точніше прогнозувати терміни зберігання речовин та оптимальні умови їх зберігання. Відомо, що гем-дифторциклопропени є гідролітично нестабільними,[57] і здатні утворювати циклопропенони. Тому ми припустили, що їх загальна стабільність може корелювати зі стабільністю відповідних фторциклопропенільних катіонів, котрі додатково стабілізуються через ароматичність катіону дифторциклопропенілію. Раніше фторметоксициклопропенільні катіони 2.48, 2.49, 2.50 були отримані з протионом гексафторантимонату в середовищі SO₂ при -78 °C (схема 2.4) і досліджені методом ЯМР-спектроскопії.[76] Хоча зазвичай солі гексафторантимонію залишаються стабільними до вологи навіть при підвищених температурах (до 90 °C), продукт реакції дифторциклопропену з пентафторидом сурми при взаємодії з вологою повітря за кімнатної температури призводив до вибухового розкладу.

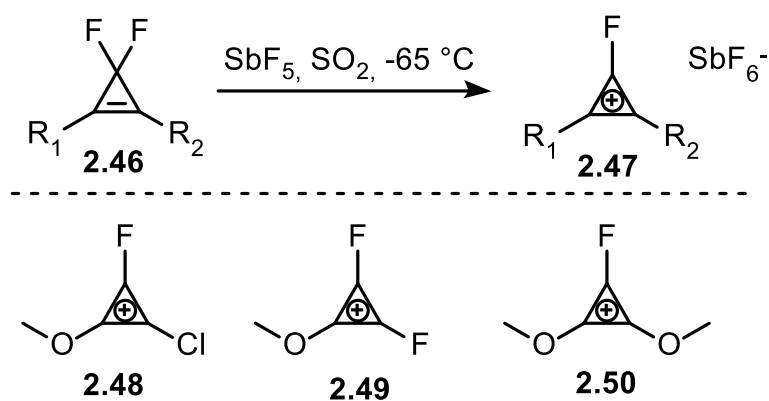


Рисунок 2.4. Описані сполуки з циклопропенільним катіоном

У цьому дослідженні ми взяли сполуки з категорій (1) та (4) і розпочали кінетичне дослідження їхнього розкладу методом ЯМР у присутності триметилсиліл трифлата (TMSOTf) як більш м'якого агента абстрагування фтору. Ми вибрали адамантанове похідне 2.14b із категорії (1), оскільки це кристалічна тверда речовина з дослідженою структурою, що довела свою стабільність при зберіганні в стандартних умовах протягом тривалого часу. Також ми взяли широкий спектр речовин з категорії (4), котрий містив фенільне похідне (2.25b), електроноакцепторні (2.31b, 2.32b, 2.36b і 2.37b) та електронодонорні (2.27b, 2.28b) похідні. Дифторциклопропени для цього дослідження були синтезовані за нашою стандартною методикою. Реакційні суміші швидко промивали гексаном через тонкий шар силікагелю для видалення будь-яких полярних домішок. Оскільки більшість сполук не витримує тривалого контакту з силікагелем, тонка хроматографічна очистка для серії сполук була неможливою.

Кінетичні експерименти проводилися в стандартних умовах (атмосферний тиск, 20 °C) у стандартних ЯМР-трубках у діоксані з додаванням 2 еквівалентів фторобензолу як внутрішнього стандарту. 5 мг тестової сполуки поміщали у пробірки, додавали 575 мкл діоксану, 10 мкл TMSOTf (у великому надлишку) та 2 еквіваленти фторобензолу. Пробірка запаювалася парафільмом і поміщалася у магніт (300 МГц), після чого серія ^{19}F -спектрів записувалася протягом 14 годин із поступовим збільшенням

інтервалів між вимірами від 1 хвилини до 1 години. Використання більш полярних розчинників, таких як DCM і THF, призводило до майже миттєвого розкладання, тому ці розчинники були непридатними для реєстрації кінетичних даних. Це ще раз підтверджує гіпотезу, що розкладання гем-дифторциклопропенів може відбуватися через карбокатионні проміжні сполуки.

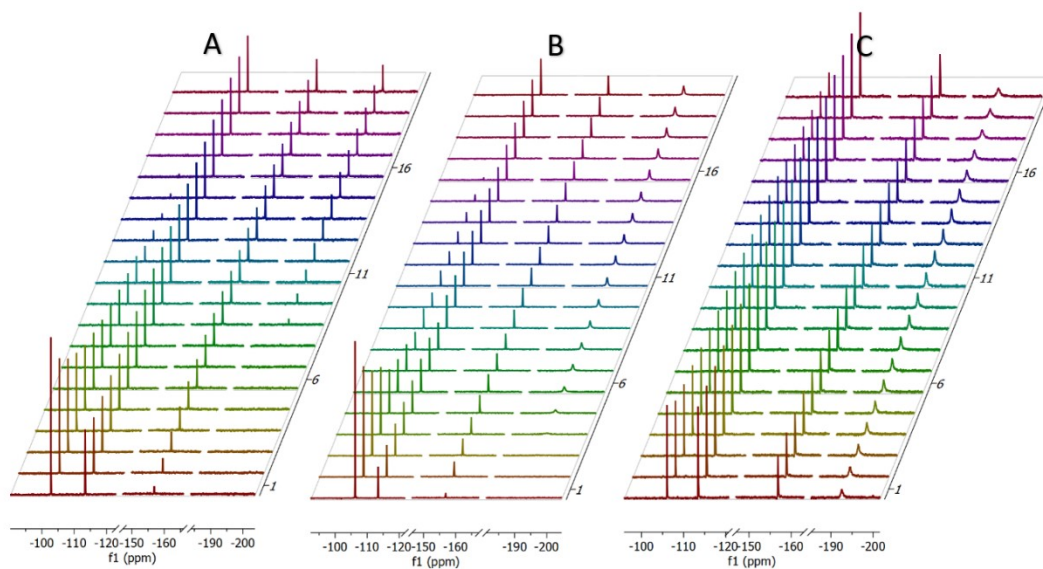


Рисунок 2.5. Накладені кінетичні графіки ЯМР для 2.14b (A), 2.25b (B) і 2.28b (C).

Накладені ПМР-спектри для демонстрації стабільності субстратів наведені на рисунку 2.5. За використаних умов не було виявлено сигналів, що могли б відповідати дифторциклопропенільним катіонам, також не були виділені можливі продукти. У всіх випадках чітко спостерігався сигнал, що відповідає SiMe_3F , і поступове згасання сигналу циклопропенового CF_2 . Для адамантанового похідного 2.14b і фенільзаміщеної сполуки 2.25b були зафіксовані сигнали, що відповідали функціональній групі $\text{Csp}^3\text{-F}$ на -193,0 м.ч. (рисунок 2.5, A, B).

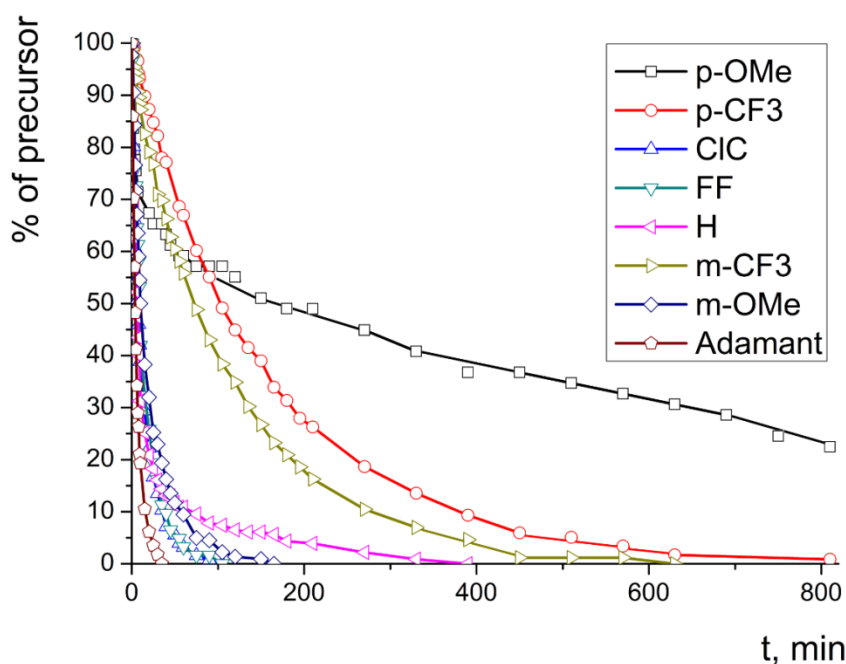


Рисунок 2.6. Розкладання дифторциклопропенів у присутності TMSOTf.

Нормалізовані криві щодо референсного сигналу (фторобензолу) показані на рисунку 2.6. Неочікувано, кінетичні дані демонструють зворотну залежність між фактичним терміном зберігання в умовах експерименту та гідролітичною стабільністю сполук. За винятком CF₃-заміщених сполук, адамантанове похідне 2.14b та субстрати з електронноакцепторними або електрононейтральними замісниками повністю деградували під дією триметилсиліл трифлату упродовж 1–6 годин. Натомість для електроннозбагаченої p-метокси-заміщеної сполуки 2.28b повна деградація не була досягнута навіть після 14 годин.

2.3. Дослідження будови дифторциклопропенів

Оскільки похідна адамантану 2.14b та речовина 2.45 утворювали стабільні монокристали на повітрі, ми підтвердили їх структуру за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рисунок 2.7). Зв'язки вуглець-фтор у цих сполуках виявились трохи подовженими (1,38 Å) порівняно зі звичайними зв'язками вуглець-фтор у подібних дифторциклопропанах (1,35 Å).

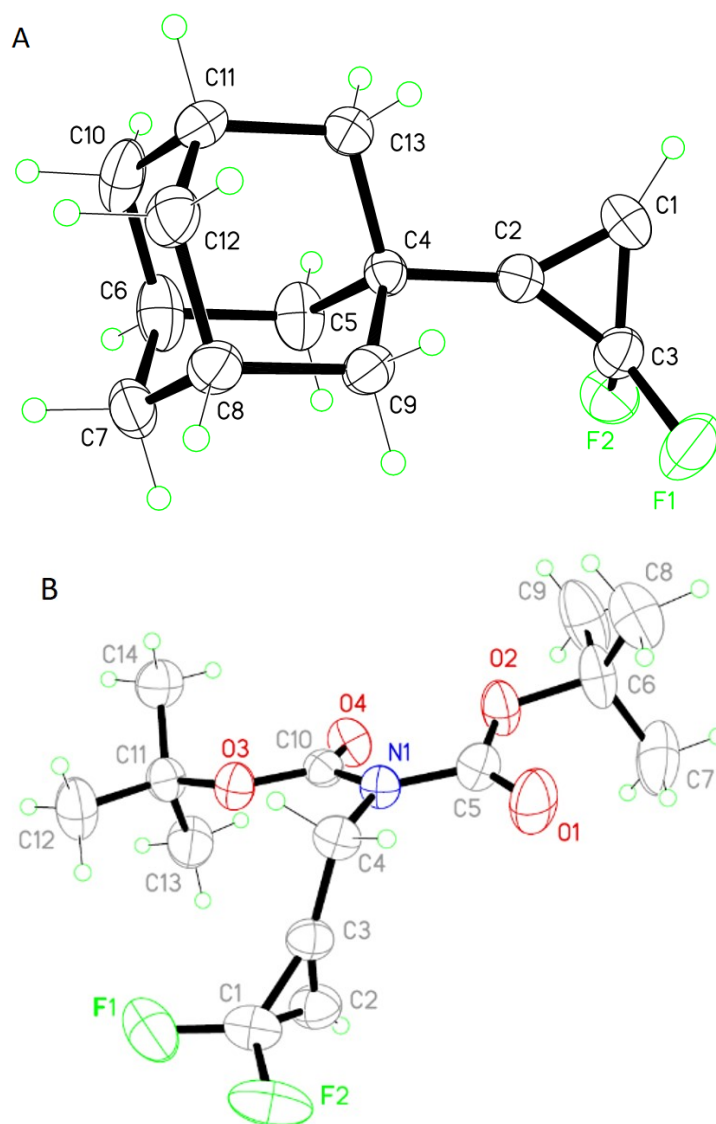


Рисунок 2.7. Структура 2.14b (A) і 2.45 (B) отримана методом рентгеноструктурного аналізу.

Структури кількох дифторциклопропенів були досліджені методом DFT. Оптимізовані структури сполук 2.14b, 2.28b і 2.37b наведені на рисунку 2.8. Розрахунки прогнозують помірне подовження зв'язків C–F: вони знаходяться в межах 1,38–1,39 Å (див. таблицю 2.1), що лише трохи перевищує значення, передбачене для насиченого 1,1-дифторциклопропану, розраховане на тому ж рівні апроксимації (1,366 Å). Таким чином, досліджувана серія дифторциклопропенів не демонструє помітної схильності до спонтанного розриву зв'язку C–F, як це могло б бути запропоновано за даними рентгеноструктурного аналізу.

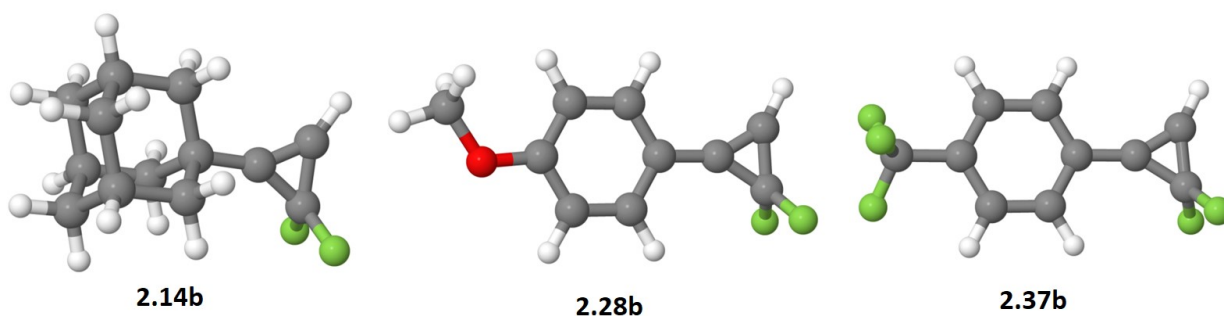


Рисунок 2.8. Представлення рівноважних (RI-PBE/TZVP) структур сполук 2.14b, 2.28b та 2.37b. Кольорове кодування атомів: С: сірий, Н: білий, О: червоний, F: зелений.

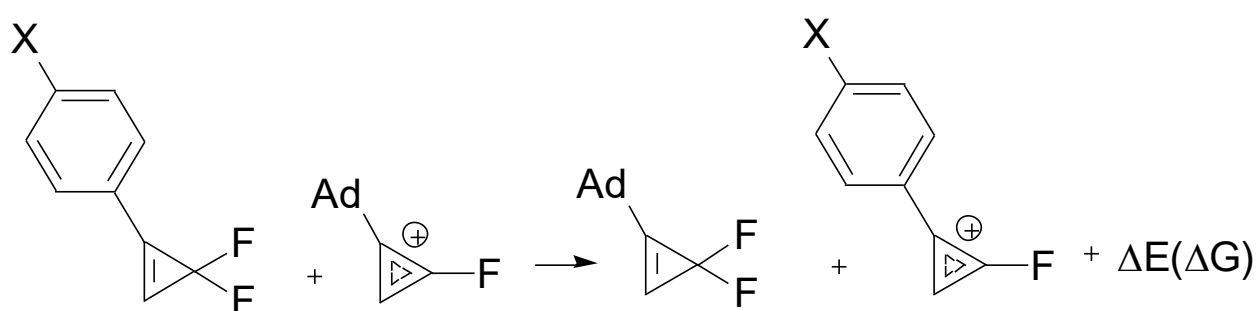


Схема 2.2. Ізодезмічна реакція, котру використовували для оцінки стабільності фторциклопропенільних катіонів

Таблиця 2.1. Розрахована (RI-PBE/TZVP) довжина зв'язку (Å) для сполук 2.14b, 2.25b, 2.28b, 2.31b та 2.37b та енергії реакції (схема 2.2) (ΔE та ΔG , ккал/моль⁻¹) для відповідних циклопропенільних катіонів 14b⁺, 25b⁺, 28b⁺, 31b⁺ та 37b⁺. а. Розраховано на рівні наближення COSMO-RI-VP86/сс-рVTZ//RI-PBE/TZVP. б. Розраховано на рівні наближення COSMO-RI-VP86/сс-рVTZ//RI-PBE/TZVP. с. Зв'язки, що відповідають зв'язкам у вихідних дифторциклопропенах.

Compound	l(C-F)	l(C=C)	l(C-C)	ΔE	ΔG	$\Delta G(\text{COSMO})^a$
2.14b	1.387 (1.402) ^b	1.332 (1.335) ^b	1.443, 1.454 (1.435, 1.446) ^b	-	-	-
2.25b	1.384	1.336	1.443, 1.454	-	-	-
2.28b	1.387 (1.402) ^b	1.338 (1.342) ^b	1.441, 1.453 (1.432, 1.445) ^b	-	-	-

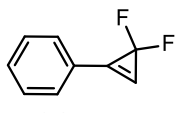
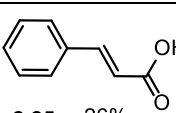
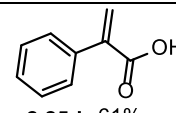
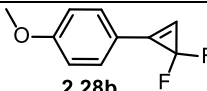
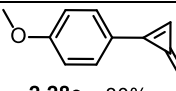
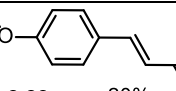
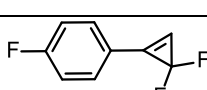
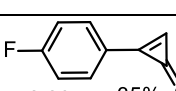
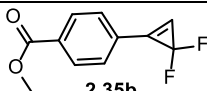
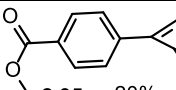
2.31b	1.381	1.335	1.446, 1.454	-	-	-
2.37b	1.382	1.335	1.446, 1.454	-	-	-
2.14b+^c	1.283	1.409	1.351, 1.384	0.00	0.00	0.00
2.25b+^c	1.284	1.418	1.344, 1.389	-0.57	-0.01	-0.67
2.28b+^c	1.288	1.429	1.338, 1.394	-9.04	-8.51	-7.09
2.31b+^c	1.282	1.415	1.346, 1.388	6.64	7.20	4.45
2.37b+^c	1.282	1.416	1.345, 1.388	6.04	6.33	3.87
2.38^c	1.366	1.551	1.479	-	-	-

2.4. Дослідження гідролізу дифторциклопропенів

Як було зазначено вище, очищення дифтороциклопропенів із ароматичними фрагментами призводить до низьких хроматографічних виходів. У зв'язку з цим ми вирішили вивчити їх гідролітичну стабільність та продукти їх розкладання. Ми взяли набір сполук, що містять як електронодонорні, так і електроноакцепторні замісники, і піддали їх дії атмосферної вологи в DCM, щоб оцінити їх стабільність в цих умовах. Також ми дослідили стабільність речовин в розчині DCM у присутності силікагелю, та в розчині DCM у присутності протонного розчинника (метанолу). Результати цих експериментів узагальнені в таблиці 2.2. Найбільш "донорна" сполука 2.28b легко реагувала з атмосферою вологою, утворюючи очікуваний циклопропенон 2.28e та продукт розкриття циклопропену — похідну акрилової кислоти 2.28c. Незаміщений феніл-дифтороциклопропен 2.25b показав подібну реакційну здатність, утворюючи складну суміш на повітрі в DCM та продукти розкриття циклу 2.25c та 2.25d у співвідношенні 1:2 в DCM із силікагелем. Сполуки 2.30b та 2.35b залишалися стабільними на повітрі та показали лише сліди продуктів розкладання у присутності SiO₂ в DCM, однак вони обидві зазнали гідролізу в суміші DCM/MeOH, даючи очікувані кетони з виходами 35% та 20% відповідно. Ці результати підтверджують наше спостереження, що, хоча загалом менш стабільні порівняно з аліфатичними сполуками, ароматичні

дифтороциклопропени з EWG можуть бути використані в лабораторних умовах та можуть зберігатися як стабільні реагенти.

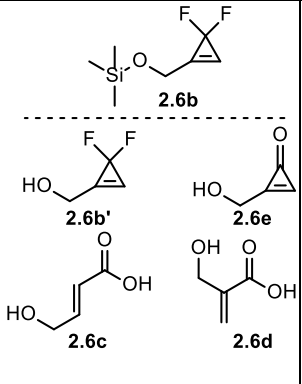
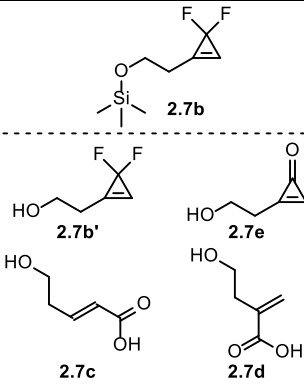
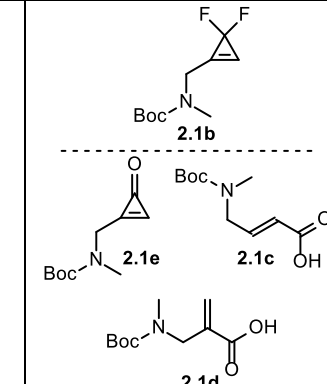
Таблиця 2.2. Дослідження гідролітичної стабільності ароматичних гем-дифторциклопропенів

Сполука	Умови		Результат
 2.25b	DCM/повітря	18 h	Комплексна суміш
	DCM/SiO ₂	18 h	 2.25c 26%  2.25d 61%
 2.28b	DCM/ повітря	18 h	 2.28e 80%  2.28c 20%
 2.30b	DCM/ повітря	18 h	стабільна
	DCM-MeOH (1:1)	18 h	 2.30e 35% + вихідна речовина
 2.35b	DCM/ повітря	18 h	стабільна
	DCM-MeOH (1:1)	18 h	 2.35e 20% + вихідна речовина

Також ми вирішили дослідити гідроліз дифторциклопропенів з алкільними замісниками, результати для досліджених речовин приведені в таблиці 2.3.

В класичних умовах лужного гідролізу 7 і 8 відбувалась деградація речовини. Найкращі результати були отримані при використанні силікагелю для зв'язування фтороводню. Гідроліз починав йти в умовах MeOH-H₂O(10:1) SiO₂, 18 h, але в цих умовах також йшла побічна реакція розкриття циклопропенонів до акрилатів, з часом в реакційній суміші залишався тільки продукт повного гідролізу.

Таблиця 2.3. Дослідження гідролітичної стабільності алкільних гем-дифторциклопропенів

			
1) DCM/SiO ₂ /Air, 18h	2.6b	2.7	2.1b
2) DCM/SiO ₂ /H ₂ O(5 eq.), 18h	2.6b (70%), 2.6b' (30%)	2.7b (75%), 2.7b' (25%)	2.1b
3) DCM-MeOH(2:1) SiO ₂ , 18h	2.6b	2.7b	2.1b
4) MeOH-H ₂ O(10:1) SiO ₂ , 18 h	2.6b' (60%), 2.6e (25%), 2.6c (15%)	2.7b' (40%), 2.7e (45%), 2.7c (12%), 2.7d (3%)	2.1b (55%), 2.1e (35%), 2.1c (20%)
5) MeOH-H ₂ O(10:1) SiO ₂ , 72 h	2.6c (95%), 2.6d (5%)	2.7c (72%), 2.7d (28%)	2.1c (84%), 2.1d (16%)
6) MeOH-H ₂ O(5:1) SiO ₂ , 60C 18 h	2.6c (95%), 2.6d (5%)	2.7c 72%), 2.7d (28%)	2.1c (85%), 2.1d (15%)
7) MeOH /K ₂ CO ₃	компл. суміш	компл. суміш	компл. суміш
8) MeOH /NaOH	компл. суміш	компл. суміш	компл. суміш

Дифторциклопропени з алкільними замісниками вступали в реакцію при більш жорстких умовах ніж речовини з ароматичними замісниками, що може бути пояснено меншою стабілізацією циклопропенілієвого катіону. У випадку речовин з TMS захищеними спиртами в умовах гідролізу спочатку знімалася захисна група. Слід зазначити що в результаті розкриття циклопропенону водою утворювався переважно один регіоізомер, інший регіоізомер утворювався в кількостях до 30%, що було визначено за допомогою ЯМР. Такі результати дають можливість отримання монозаміщених циклопропенонів, але вихід зменшується через їх розриття до похідних акрилової кислоти в умовах гідролізу.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ФТОРПІРИДАЗИНІВ З ДИФТОРЦИКЛОПРОПЕНІВ ТА ДІАЗОЕСТЕРІВ

3.1. Синтез фторпіридазинів з діазооцтового естеру

Ще однією з цілей нашого дослідження було визначити можливість застосування дифторциклопропенів в якості інтермедіатів для синтезу фторпіридазинів. Піридазини поступово стають важливими будівельними блоками у фармацевтичній хімії та агрохімії. [77-79 **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**] Розробка нових ефективних методів синтезу похідних піридазину, придатних для масштабування, є актуальним завданням сучасного органічного синтезу. В роботі [80] була описана взаємодія діазосполук із циклопропенами з отриманням широкого спектру заміщених піридазинів. Таким чином можна отримати 5-фторпіридазини, якщо використовувати як вихідні речовини 3,3-дифторциклопропени (схема 3.1).[81]

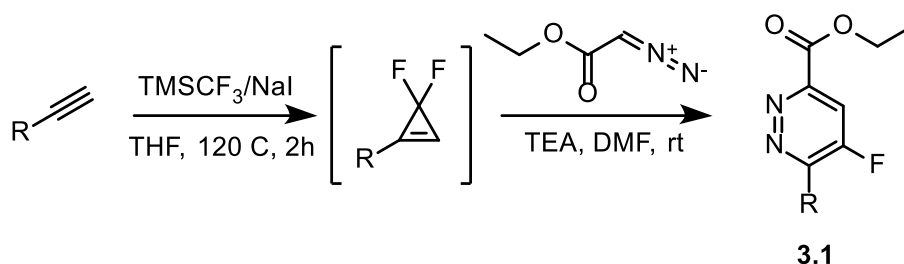


Схема 3.1. Отримання 5-фторпіридазинів

На думку авторів, механізм такої циклізації включає проміжне утворення продукту [3+2]-циклопрієднання з подальшим перегрупуванням яке призводить до розширенням циклу, в результаті чого утворюється шестичленний проміжний продукт. Після елімінування HF утворюються піридазини 3.1 (схема 3.2), придатні для подальшої модифікації шляхом нуклеофільного заміщення рухомого атома фтору.

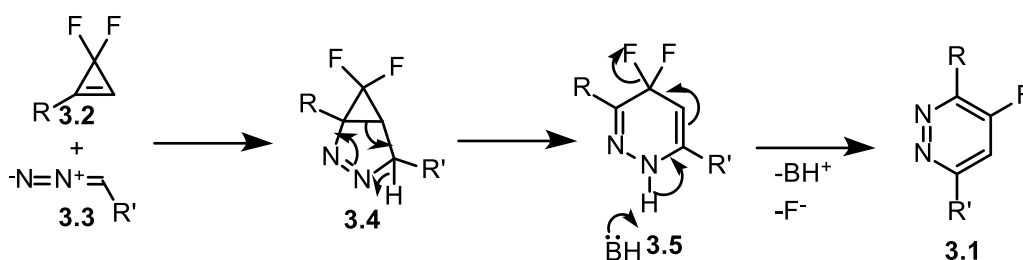
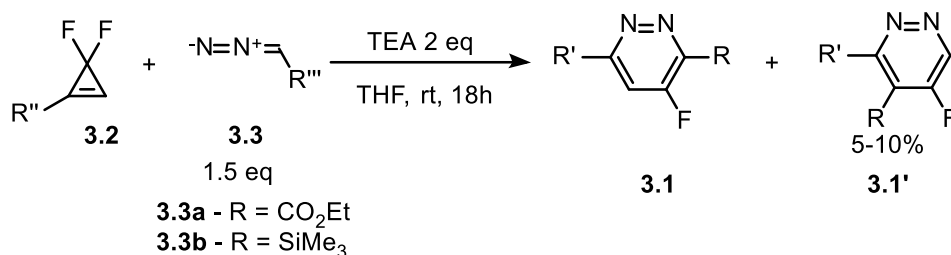


Схема 3.2. Механізм циклізації дифторциклопропенів з діазосполуками

Проте в роботі [81] автори використовували генеровані *in situ* переважно арилзаміщені 3,3-дифторциклопропени для синтезу 5-фторзаміщених піридазинів. Оскільки ми вже отримали широку серію заміщених 3,3-дифторциклопропенів, проаналізували їх стабільність і охарактеризували значну кількість речовин, придатних для виділення в чистому вигляді та подальшого тривалого зберігання, то була поставлена задача розширити діапазон доступних 5-фторзаміщених піридазинів з використанням попередньо отриманих стабільних 3,3-дифторциклопропенів як вихідних речовин. Крім діазооцтових естерів, які використовувалися як єдина вихідна сполука в попередній роботі [81], ми спробували ввести в реакцію циклізації інший синтетично доступний діазометан $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$. Оскільки фактори, що визначають регіоселективність циклоприєднання, і запропонований загальний механізм ще не вивчені детально, вони потребували серйозної теоретичної перевірки. Запропонований раніше механізм включав міграцію протона через тричленний перехідний стан, який іноді вимагає високої енергії активації. [82, 83] Для цієї мети були проведені квантово-хімічні (DFT) розрахунки для детального дослідження всіх стадій реакції.

Циклізація проводилася в ТГФ з помірним або високим виходом (див. Таблицю 3.1). Реакція проходила регіоселективно з утворенням лише невеликих кількостей регіоізомеру 3.1' (5-10% в залежності від субстрату). Для TMS-захищених спиртів, TMS-дифторциклопропену та TMS-діазометану в умовах реакції з піридазину знімалася триметилсилильна група, що може бути пов'язано з присутністю в реакційній суміші іонів фтору. Виходи для діазооцтового естеру в більшості випадків становили 59-73%, для TMS-діазометану спостерігалися менші виходи (31-35%). Усі продукти були очищені колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи систему хлороформ-метанол як елюент. Реакцію було можливо легко масштабувати, і 5-фторзаміщені піридазини були отримані в кількостях до 5-20 грамів.

Таблиця 3.1 Отримані 5-фторпіридазини



Продукт	R''	Діазо- сполука	R	R'	вихід
3.1a	-CH ₂ OSiMe ₃	3.3a	-CH ₂ OH	-COOEt	73 %
3.1b	-CH ₂ OSiMe ₃	3.3b	-CH ₂ OH	H	31 %
3.1c	CH ₂ CH ₂ OSiMe ₃	3.3a	-CH ₂ CH ₂ OH	-COOEt	65 %
3.1d	-CH ₂ N(Me)Boc	3.3a	- CH ₂ N(Me)Boc	-COOEt	59%
3.1e	-CH ₂ N(Me)Boc	3.3b	- CH ₂ N(Me)Boc	H	35%
3.1f	-SiMe ₃	3.3a	H	-COOEt	28 %
3.1g	сус-Pr	3.3a	сус-Pr	-COOEt	68 %

3.2. Функціоналізація фторпіридазинів

3.3. Теоретичні розрахунки механізму реакції

Реакцію [3+2]-циклоприєднання було змодельовано з використанням 3,3-дифтор-1-метилциклопроп-1-ену як вихідного матеріалу. Метильна група в субстраті імітувала дію алкільних, арильних і триметилсилильних замісників, використаних в експерименті. Спостережувана в експерименті регіоселективність утворення 5-фторзаміщених піридазинів, очевидно, забезпечується кінетичним контролем реакції на стадії [3+2]-циклоприєднання (схема 3.5).[84-86]

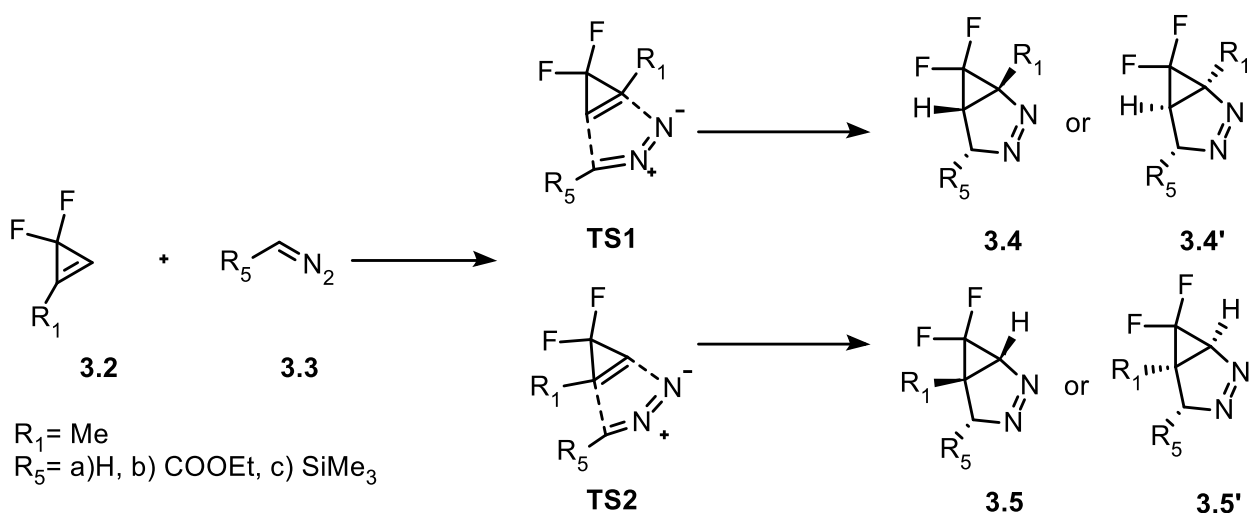


Схема 3.3. Можливі шляхи циклізації дифторциклопропенів з діазосполуками

Найменша енергія активації характерна для структури перехідного стану TS1, яка характеризується протилежним розташуванням замісників та екзо-конфігурацією продукту (схема 3.3, структура 3.4). Прогнозована енергія активації для реакції становить $33,9 \text{ ккал/моль}^{-1}$ на рівнях апроксимації COSMO//RIJK-M06/def2-TZVP (схема 3.3, структура перехідного стану TS1) (значення енергії, використані в тексті нижче, пов'язані зі згаданим рівнем апроксимації, якщо інше не вказано). Відповідні значення вільної енергії Гіббса для утворення продукту циклізації 3.4 (рисунок 3.1, b) становлять $-15,4 \text{ ккал/моль}^{-1}$. Відповідна енергія активації реакції 3.2 з вихідним діазометаном 3.3a значно нижча (Схема 3.3, перехідний стан TS1, $\Delta G^\ddagger 26,2 \text{ ккал*моль}^{-1}$). Отже, реакція з CH_2N_2 проходить швидше та за м'якших умов, ніж реакція з 3.3b. Розрахунки передбачають вищу стабільність відповідного продукту (Схема 3.3, 3.4-a, $\Delta G -25,8 \text{ ккал/моль}^{-1}$).

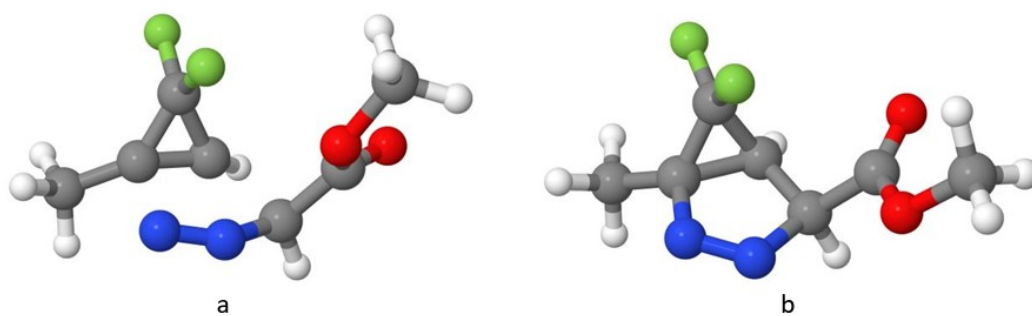


Рисунок 3.1. Рівноважні структури (RIJK-M06/def2-TZVP) перехідного стану TS1-b (а) і біциклу 3.4-b (б) (кольорове кодування атомів: сірий - вуглець; білий - водень; синій - азот; зелений - фтор).

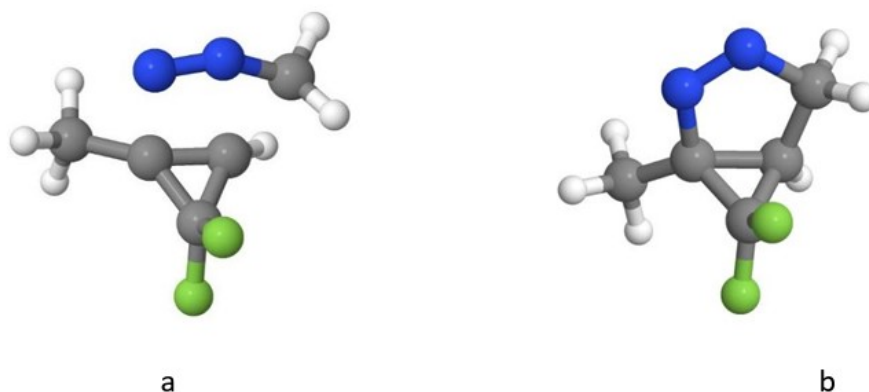


Рисунок 3.2. Рівноважні структури (RIJK-M06/def2-TZVP) перехідного стану TS1-a (а) і біциклу 3.4-a (б).

Безпосереднє перетворення біциклічної структури в шестичленну похідну є малоімовірним, оскільки відповідна дисоціація зв'язку HC-CMe в тричленному циклі потребує високої енергії активації: розрахункові значення ΔG для TS3 становлять 24,7 і 31,4 ккал/моль⁻¹ по відношенню до 3.4. Крім того, це перетворення призводить не до циклічного продукту 3.7, а до ациклічної ненасиченої діазосполуки 3.6 (схема 3.4). Як зазначають автори [81], міграція протона від вуглецю до сусіднього атома нітрогену відбуватиметься з одночасним перетворенням біциклічного аддукту 3.4 у шестичленний цикл 3.7 (схема 3.4). Однак така міграція часто вимагає подолання високих бар'єрів активації.[82, 83] Дійсно, відносна енергія для відповідних структур TS4 є досить високою (31,4 ккал/моль⁻¹, якщо значення енергії пов'язане із сумами

енергій 3.2 і 3.3, або 46,7 ккал/моль⁻¹ відносно аддукту 3.5). Тому такий шлях реакції за відсутності каталізатора виглядає менш імовірним.

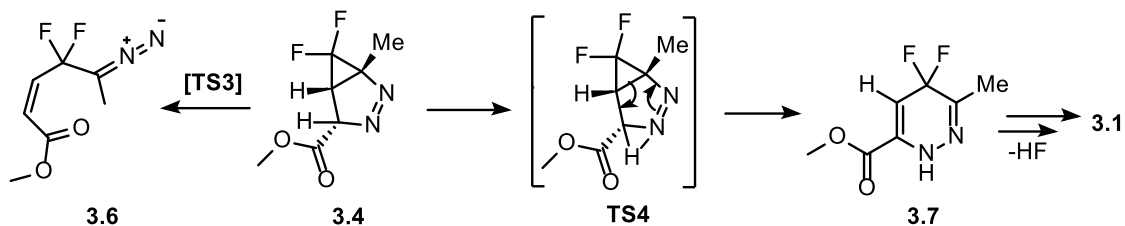


Схема 3.4. Змодельований механізм циклізації

Наявність у реакційній суміші триетиламіну як основи дозволяє розглядати депротонування 3.4 до аніону 3.8 (схема 3.5) як подальший можливий етап розвитку реакції, причому 3.8 може бути стабілізований сусідньою електроноакцепторною естерною групою. Розрахована вільна енергія Гіббса реакції депротонування 3.5 з модельним аміном (NMe₃) надзвичайно висока в газовій фазі (104,9 ккал/моль⁻¹ відносно 3.5), але зменшується до 18,3 ккал/моль⁻¹, якщо врахувати вплив розчинника (THF). Отже, утворення аніону 3.9 як проміжного продукту також можна розглядати у перебігу реакції. Утворений аніон ізомеризується майже без бар'єру (1,0 ккал/моль⁻¹ відносно 3.8) до шестичленної структури 3.9, яка після елімінації фторид-аніону перетворюється на продукт 3.1.

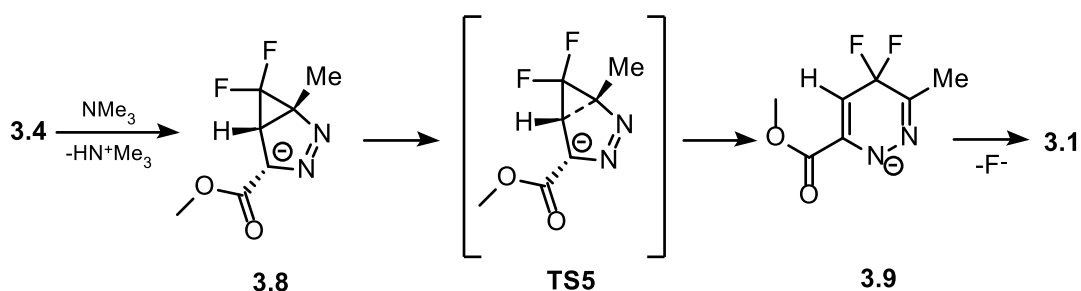


Схема 3.5. Змодельований механізм циклізації в присутності NMe₃

У синхронному варіанті процесу депротонування-міграції протона СН у присутності триметиламіну (схема 3.6) прогнозована вільна енергія Гіббса для аддукту 3.10 є позитивною (8,6 ккал/моль⁻¹ відносно відокремленого 3.4 і NMe₃), а енергія активації цього процесу ще більше зменшується (ΔG 8,9

ккал/моль⁻¹ відносно 3.10). У результаті відбувається не тільки міграція протона, а й синхронне перетворення біциклічної структури в 3.10 в 6-членний аддукт 3.11.

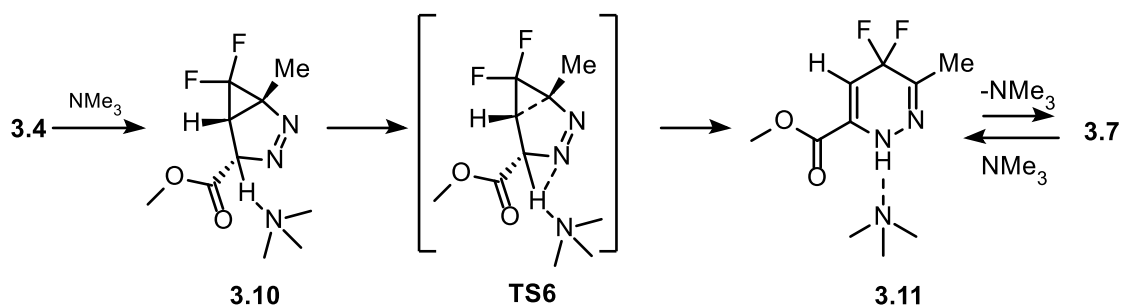


Схема 3.6. Змодельований синхронний механізм циклізації

На перший погляд, остання стадія реакції здається очевидною і тривіальною: депротонування 3.7 і подальше відщеплення фторид-аніона. Проте наші розрахунки показують, що відщеплення протона молекулою триметиламіну не відбувається, оскільки аддукт 3.13 (схема 3.7) не є локальним мінімумом на поверхні потенціальної енергії, а 3.11 більш стабільний, ніж відокремлений цикл 3.7 і молекула триметиламіну. У той же час катіон триметиламонію відриває один з аніонів фтору від 3.11 спонтанно і без будь-якого активаційного бар'єру. Катіон триметиламонію регенерує шляхом синхронного елімінування протона N-H молекулою NMe₃, утворюючи кінцевий продукт 3.1. Оскільки додавання Me₃N до 3.7 (схема 3.6) супроводжується практично нульовими значеннями ΔG, альтернативно сполука 3.7 може взаємодіяти з катіоном триметиламонію з елімінуванням аніону фтору. Отриманий катіон потім безбар'єрно взаємодіє з триметиламіном з відщепленням протона, утворюючи продукт 3.1.

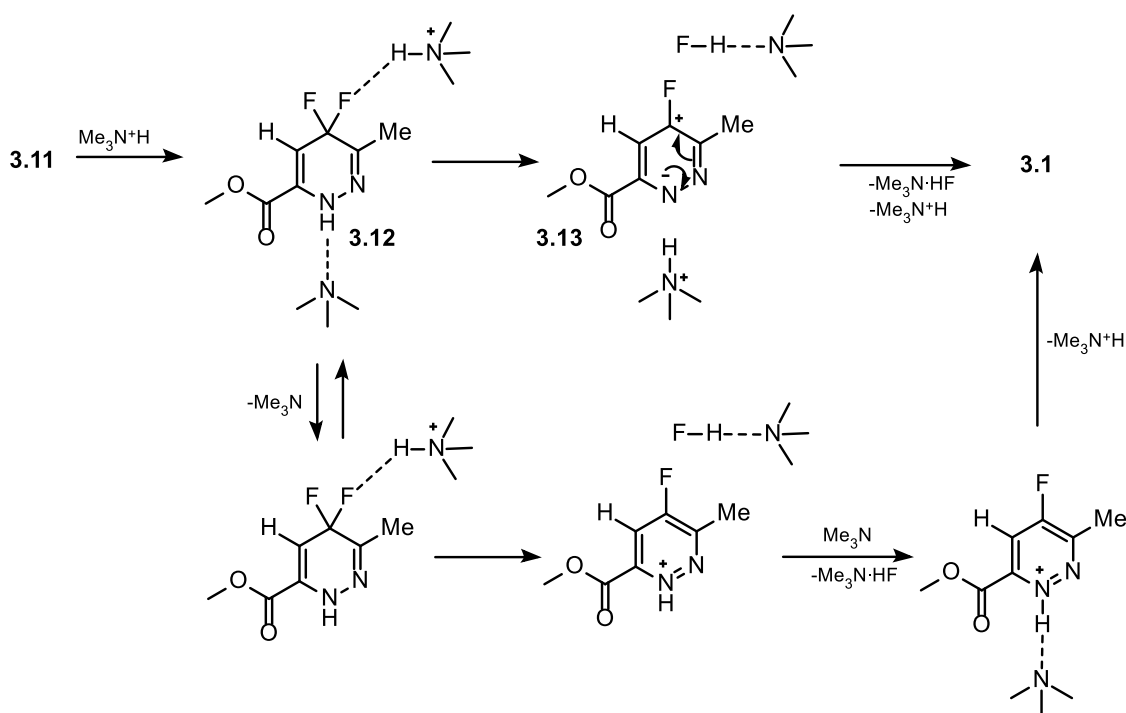


Схема 3.7. Змодельований механізм циклізації в присутності NMe_3

Незважаючи на ідентичні продукти реакції, перебіг взаємодії триметилсилілідіазометану з 3,3-дифторциклопропеном, ймовірно, буде дещо іншим. Спочатку, подібно до описаного вище механізму, відбувається реакція [3+2]-циклоприєднання. На відміну від діазооцтового естеру, енергії перехідних станів TS1 і TS1' (рис. 3.3) дуже близькі ($29,1$ і $29,5$ ккал/моль⁻¹) і значно нижчі, ніж енергія активації, передбачена для TS2. Структура TS2' взагалі не може бути локалізована, ймовірно, через несприятливу взаємодію близько розташованих замісників. Тому утворення ізомерів 3.5 і 3.5' виглядає малоімовірним. З іншого боку, можливе утворення екзо- та ендоеізомерів із розташуванням замісників біля сусідніх атомів вуглецю (схема 3.8, структура 3.14).

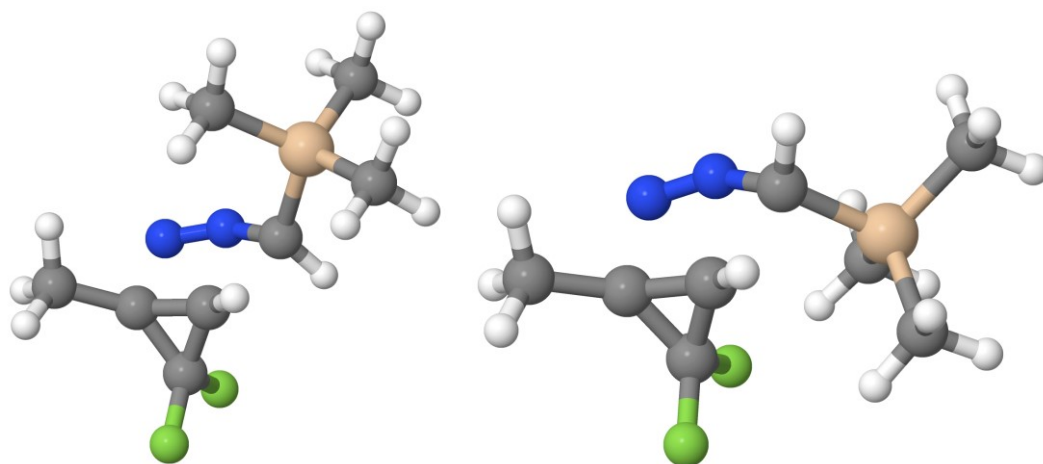


Рисунок 3.3. Рівноважні структури (RIJK-M06/def2-TZVP) перехідного стану TS1 (ліворуч) і TS1' (праворуч) (кольорове кодування: сірий - вуглець; білий - водень; синій - азот; зелений - фтор; кремовий - кремній).

На відміну від процесу переносу протона, міграція триметилсилильної групи від атома вуглецю до сусіднього атома азоту через структуру перехідного стану TS7 вимагає невеликої енергії активації (18,9 і 16,1 ккал/моль⁻¹ для екзо- та ендоізомерів відповідно) і, отже, може відбуватися без каталізу. Одночасно відбувається розрив внутрішнього С-С зв'язку в біциклі з утворенням структури 3.15. Остання, у свою чергу, може піддаватися гідролізу і перетворюватися на 3.7. Іншим шляхом перебігу реакції є взаємодія триметилсилильної групи з фторид-аніоном з наступним відщепленням Me₃SiF. Потім катіон Me₃NH⁺ відтягує фторид-аніон, який може атакувати наступну молекулу 3.15.

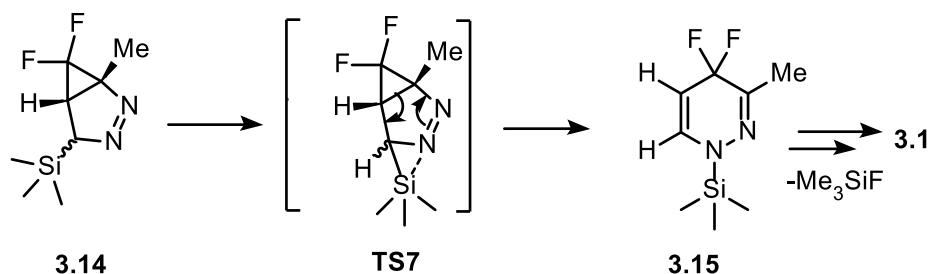


Схема 3.8. Змодельований механізм циклізації для TMS-діазометану

РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ФТОРПІРИДАЗИНІВ

4.1. Заміщення фтору на нуклеофіли

Однією з наших задач було дослідження можливості подальшої функціоналізації отриманих піридазинів. Атом фтору в 5-му положенні піридазину доволі легко може бути заміщений на різні нуклеофіли. Зааміщенням фтору на диметиламін та метанол в основних умовах були отримані естери 4.3-4.5, з яких далі в умовах лужного або кислого гідролізу були отримані кислоти 4.6-4.7 з метокси та диметиламіногрупами, що зображено на схемі 4.1. Така можливість функціоналізації дозволяє отримати широкий спектр будівельних блоків на основі синтезованих фторпіридазинів.

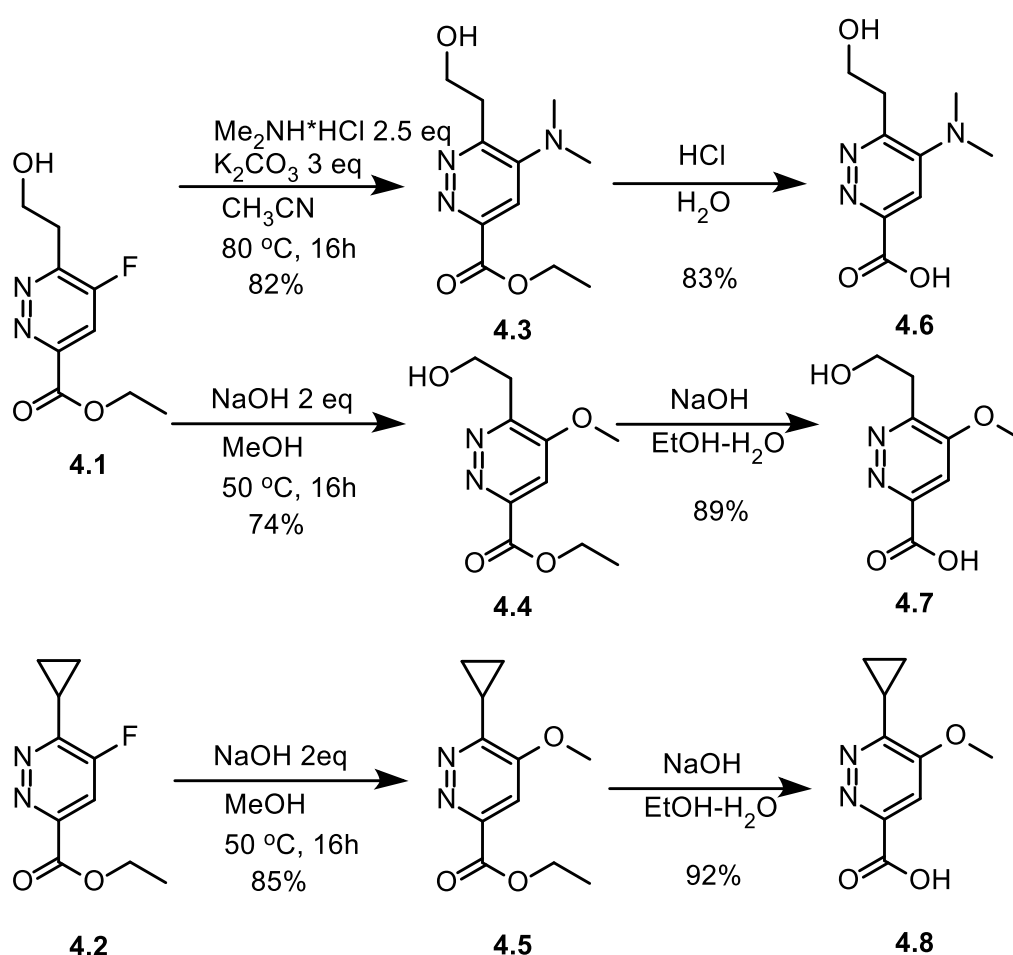


Схема 4.1. Функціоналізація 5-фторпіридазинів

Синтезовані карбонові кислоти легко декарбоксілюються при нагріванні в діоксані. Таким чином, речовини 4.9 та 4.10 було отримано за схемою 4.2.

Така схема може бути альтернативою циклізації дифторциклопропенів з ТМС-діазометаном з більшим загальним виходом.

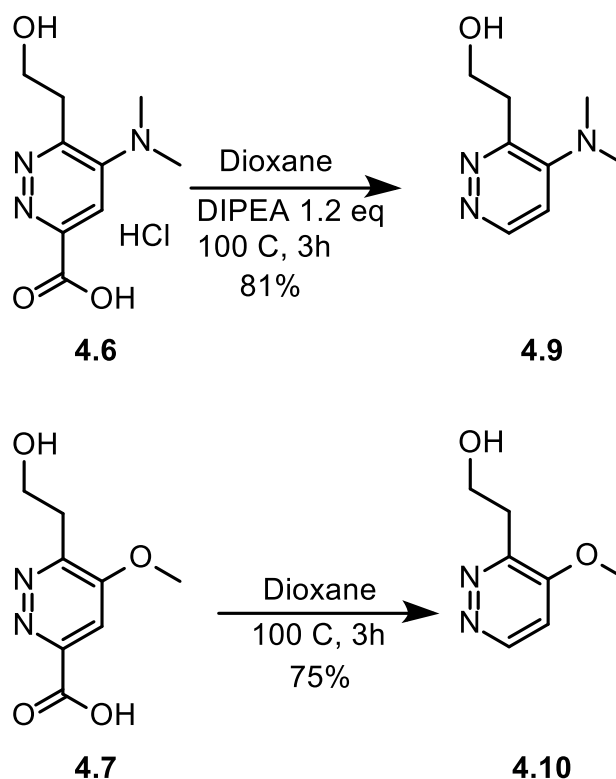


Схема 4.2. Декарбоксілювання піридазинових кислот

4.2. Синтез біциклічних похідних фторпіридазинів.

Враховуючи наведені вище перетворення нами було вирішено дослідити можливість синтезу неописаних раніше біциклічних речовин - 7,8-дигідро-6*H*-пірано[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти (4.11) та 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-с]піридазин-3-карбонової кислоти (4.12), які є потенційно важливими блоками для медичної хімії. А також перевірити можливість отримання цих сполук в мультиграмових кількостях

Їх ретросинтетичний аналіз можна звести до сполук 4.13 та 4.14, відповідно. Сполука 4.13 є доступною в значних кількостях, а синтез 4.14 не складає жодних труднощів та може здійснюватися зі сполуки 4.15, яка є доволі доступною.

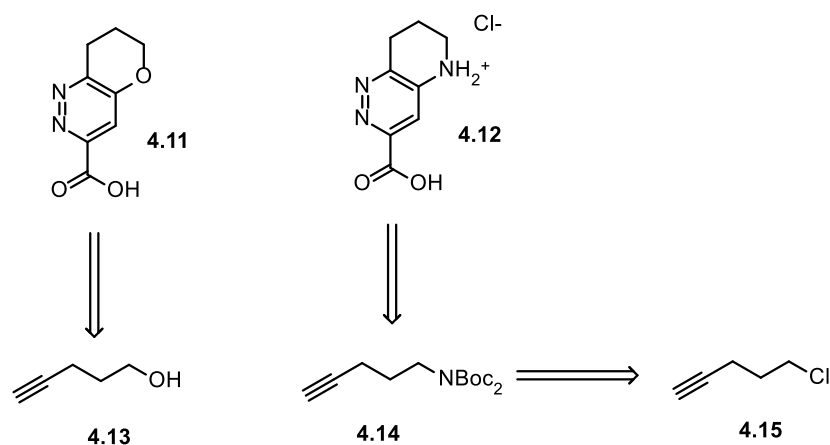


Схема 4.3. Ретросинтетичний аналіз циклічних похідних 4.11 та 4.12.

В результаті, синтез сполуки 4.11 було проведено за наступною схемою:



Схема 4.4. Схема синтезу циклічної похідної 4.11.

Певною мірою несподіваним, хоча і логічно зрозумілим результатом стало отримання в результаті гетероциклізації 4.16 суміші сполук 4.17 та 4.18, порівняно з результатом для перетворення 4.17-4.18. Утворення значної кількості 4.18 в результаті даного перетворення дозволило уникнути провального перетворення 4.17-4.18, яке не вдалось провести з отриманням адекватної кількості продукту, навіть за значного розведення реакційної суміші (на 1г 4.17 використовувалось до 250 мл розчиннику) у зв'язку з серйозним засмоленням реакційної суміші. Подальше перетворення 4.18 в 4.11 проходило без проблем з отриманням кінцевої сполуки. Таким чином, вдалось масштабувати перетворення з отриманням 7г кінцевої кислоти 4.11 з 20 г вихідного алкіну 4.13, навіть з урахуванням того, що вихід сполуки 4.17 склав 36% і її не вдалось перетворити в кінцевий продукт.

Сполуку 4.12 було синтезовано за наступною схемою:

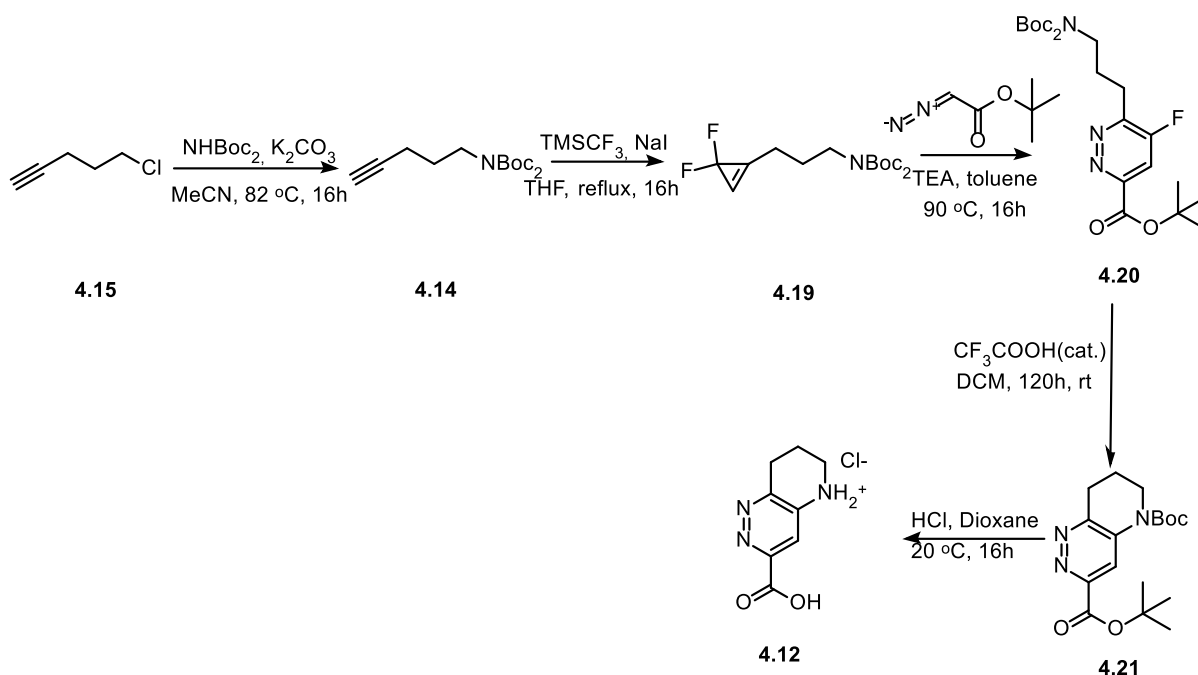


Схема 4.5. Схема синтезу циклічної похідної 4.12.

Її отримання супроводжувалось певними труднощами, особливо на етапі перетворення 4.20 в 4.21. Так, було проведено значну кількість перетворень з метою отримання кінцевої сполуки, серед яких лише незначна кількість дозволяла отримати продукт з виходами, які дозволяли б отримати граміві кількості 4.21. Так, найкращим методом виявилась обробка надзвичайно розведеною трифтороцтовою кислотою в дихлорометані і подальше перемішування реакційної суміші протягом 120 годин. Таким чином, вдалося досягти показника виходу в 12% після проведення хроматографічної очистки. Також було проведено перетворення за таких умов:

Таблиця 4.1 Результати проведення перетворення 4.20 в 4.21 за різних умов.

Умови	Результат
Бромід цинку (0,1 екв), дихлорометан, 16 годин, кТ	Осмолення реакційної суміші, слідові кількості низькомолекулярних продуктів (надалі – результат А)

Триметилсилілбромід (1 екв, 0,5 екв, 0,1екв), ТГФ, 16 годин, кт	Результат А
Триметилсилілідид (0,1 екв.)	Результат А
Триметилсиліл трифторметилсульфонат (0,1екв), діоксан, 16 годин, кт	Результат А
Трифлат купруму (II) (1 екв.), дихлорометан, 16 годин, кт	Результат А
Трифлат купруму (II) (0,1 екв.), дихлорометан, 16 годин, кт	Вихідна сполука з незначним осмоленням (надалі – результат Б)
о-ксилол, 140 °С, 16 годин	Вихідна сполук без змін
Бромід алюмінію (0,1 екв), дихлорометан, 16 годин, кт	Результат Б
BF ₃ *Et ₂ O(0.1 екв), МТБЕ, 16 годин, кт	Результат Б
НВF ₄ (0,1екв), МТБЕ, 16 годин, кт	Результат Б

Отримані результати свідчать про те, що дане перетворення можливо потребує модифікацій для досягнення більш високих виходів. Подальше перетворення 4.21 в 4.12 проходило без проблем з отриманням кінцевої сполуки. Не дивлячись на значні проблеми з перетворенням 4.20 в 4.21 та низькі виходи, карбонову кислоту 4.12 вдалося отримати в кількості 1.82 г, що є доволі прийнятною кількістю для цілей медичної хімії на перших етапах пошуку нових лікарських засобів.

Будову всіх отриманих сполук було підтверджено методами ¹H, ¹³C та наявності атому флуору ¹⁹F ЯМР спектроскопії, чистоту отриманих сполук було перевірено методом LCMS з використанням ES-API методу йонізації. Для підтвердження утворення 4.21 сполуку було досліджено іншими методами ЯМР-спектроскопії. В першу чергу перевірялась можливість утворення ізомерного продукту. Так, спостерігався ЯЕО обох трет-бутильних груп на атомі Гідрогену піридазинового кільця, а також ЯЕО трет-бутильного залишку

Вос-захисту на альфа-метиленовій групі. За допомогою НМВС було встановлено кореляції бета-метиленової ланки з атомом Карбону з хімічним зсувом на 153,6 м.ч., що дозволяє з впевненістю стверджувати про утворення саме такого продукту, а не ізомерного, в якому хімічний зсув відповідного атому Карбону спостерігався би в більш сильному полі.

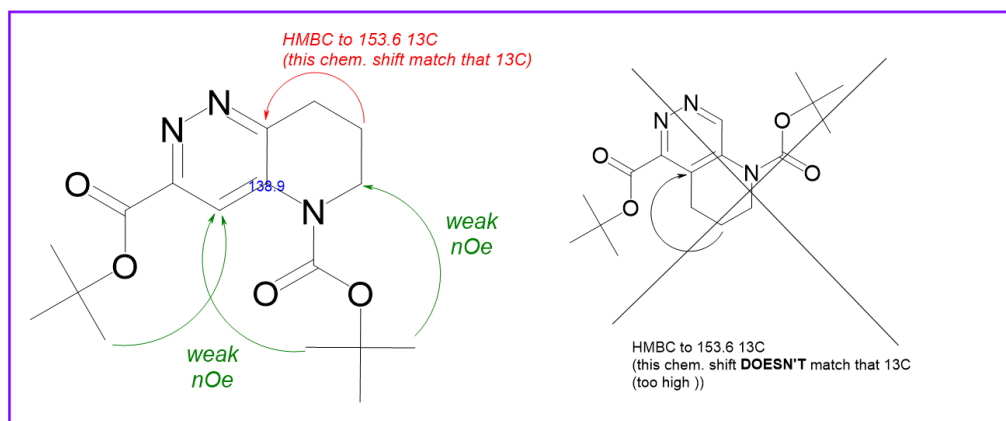


Рисунок 4.1. Доведення структури сполуки 4.21 методами ЯМР-спектроскопії.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна частина

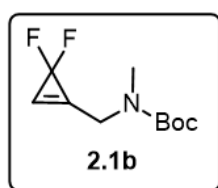
Усі вихідні сполуки, каталізатори, розчинники та допоміжні реагенти були отримані з комерційних джерел, якщо не зазначено інше. Очищення розчинників здійснювали за допомогою стандартних методик. У процесі концентрування розчинів у вакуумі температура водяної бані підтримувалася в межах 35–45°C. Температури плавлення визначали на приладі MPA100 OptiMelt без подальшого коригування. Колонкову хроматографію виконували із застосуванням силікагелю Kieselgel Merck 60 або модифікованого силікагелю C18 як стаціонарної фази. Спектри ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР було зареєстровано на ЯМР спектрометрах Agilent ProPulse 600 (за 151 МГц для ^{13}C ЯМР), Bruker 170 Avance 500 (за 500 МГц для ^1H ЯМР, за 126 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, за 375 МГц для $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$), Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ^1H ЯМР, за 101 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР). Хімічні зсуви наведені в м.ч., у шкалі δ відносно залишкових піків ЯМР розчинників при 7.26 та 77.16 м.ч. для ^1H та ^{13}C (CDCl_3), 2.5 та 39.52 (DMSO-d_6). Як внутрішній стандарт також використовували C_6F_6 (^{19}F). Константи спіну-спінової взаємодії (J) наведені у Гц. Експерименти з проведення рентгеноструктурного аналізу було проведено на базі Інституту органічної хімії НАН України. Мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна (APCI) або електроспрей (ES) іонізація за атмосферного тиску) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) було записано за допомогою спектрометра Agilent Infinity 1260 UHPLC поєднаного з аналізатором 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Аналітичну ТШХ було проведено з використанням пластин Silufol–UV254. Рентгеноструктурні дослідження проведено на дифрактометрі Bruker Smart Apex II з використанням Мо-К опромінення ($\lambda = 0.71078 \text{ \AA}$). Відповідно до одержаних спектроскопічних та хроматографічних даних чистота всіх синтезованих сполук була не нижче 95% (якщо не вказано інше). Експериментальна частина

містить всі методики одержання цільових (та за необхідності проміжних) сполук, а також їх фізичні характеристики та спектральні дані

5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

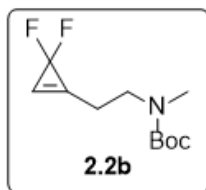
Загальна процедура отримання дифторциклопропенів з алкінів.

Йодид натрію (0,3 екв.) (умова А), або тетраметиламонійфторид (0,1 екв.)(умова В), або йодид натрію (0,3 екв.) і тетраметиламонійфторид (0,1 екв.)(умова С), або йодид натрію (1,3 екв.) (умова D) додали до розчину алкіна (1 екв.) в безводному ТГФ (0,8 мл/ммоль алкіну) в атмосфері аргону і нагрівали до температури кипіння. Триметил(трифторметил)силан (3 екв.) додавали по краплях протягом 3-4 год. Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі; конверсію детектували за допомогою ^1H ЯМР. Через 24 години якщо не була досягнена 100%-ва конверсія продукту, то прикапували ще триметил(трифторметил)силан (3 екв.) і реакційну суміш кип'ятили протягом ночі. Після завершення реакції розчинник випарювали і залишок затирали дихлорметаном, фільтрували від неорганіки і випарювали, отримуючи продукт чистотою 85-95%з виходами 75-95%. Для очистки в деяких випадках продукт розчиняли у системі МТБЕ-гексан і фільтрували через силікагель. Речовини 5 і 3б чистили за допомогою перегонки при пониженому тиску.



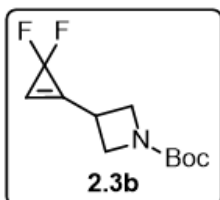
Трет-бутил ((3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)метил)(метил)карбамат.

5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 92%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.24. (t, $J= 2.4\text{Hz}$, 1 H), 3.87(d, $J= 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.04(s, 3H), 1.42 (m, 9 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 156.01, 129.8 (t, $J= 9.4\text{Hz}$), 115.2 (t, $J= 9.7\text{Hz}$), 102.5 (t, $J= 287.4\text{Hz}$), 80.1, 49.2, 34.19, 27.64. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.45 (s). GCMS (EI): $m/z= 192.2$ ($[\text{M}]^+$).



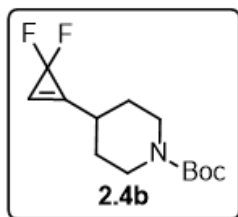
Трет-бутил (2-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)етил)(метил)карбамат.

2.5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 93%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26. (s, 1 H), 3.45(d, $J= 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.82(s, 3H), 2.69(d, $J= 7.8\text{Hz}$, 2H), 1.4(s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 155.4, 138.1 (t, $J= 8.8\text{Hz}$), 114.78 (t, $J= 9.7\text{Hz}$), 102.33 (t, $J= 268.3\text{Hz}$), 69.96, 62.74, 43.18, 29.9, 28.12. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.34 (s). GCMS (EI): $m/z= 233.1$ ($[\text{M}]^+$).



Трет-бутил 3-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)азетидин-1-карбоксилат.

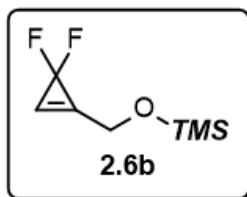
2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 87%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.19. (s, 1 H), 4.1-3.9(m, 4H), 3.13(m, 1H), 1.42(s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126MHz) δ 154.1, 136.8 (t, $J= 8.9\text{Hz}$), 113.5 (t, $J= 9.1\text{Hz}$), 102.6 (t, $J= 272\text{Hz}$), 79.9, 45.9, 42.03, 28.4. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -104.6 (s). GCMS (EI): $m/z= 231.4$ ($[\text{M}]^+$).



Трет-бутил 4-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)пiперидин-1-карбоксилат.

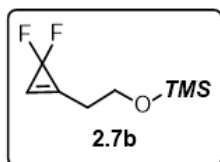
1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 91%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21. (s, 1 H), 3.75(m, 2H), 3.06(dd, $J= 19.4\text{Hz}$, $J= 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.76(m, 1H), 1.84(dt, $J= 18.2\text{Hz}$, $J= 4.8\text{Hz}$, 2H), 1.54(m, 1H), 1.39 (s, 9 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 154.6, 139.8 (t, $J= 8.2\text{Hz}$), 116.77 (t, $J= 9.4\text{Hz}$), 102.47 (t, $J= 270.3\text{Hz}$), 79.62, 42.41, 31.58, 28.95, 28.33. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.6 (s). GCMS (EI): $m/z= 259.3$ ($[\text{M}]^+$).

((3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)метокси)триметилсилан.



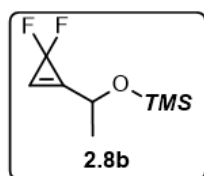
76 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 91%. Сполука була перегнана при тиску 20 мбар та температурі 65С, після перегонки одержали речовину у вигляді безбарвної рідини. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32. (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 0.15 (m, 9 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 137.9 (t, $J= 11.3\text{Hz}$), 117.58 (t, $J= 11.9\text{Hz}$), 102.15 (t, $J= 270.9\text{Hz}$), 55.97, 1.42. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.16 (s). GCMS (EI): $m/z= 178.2$ ($[\text{M}]^+$).

(2-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)етокси)триметилсилан.

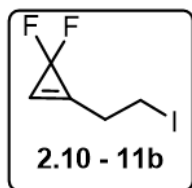


53 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 94%. Сполука була перегнана при тиску 5 мбар та температурі 62С, після перегонки одержали речовину у вигляді безбарвної рідини. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27. (m, 1 H), 3.81 (t, $J= 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J= 5.5\text{Hz}$, 2H), 0.11 (m, 9 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 135.8 (t, $J= 11.9\text{Hz}$), 118.08 (t, $J= 11.3\text{Hz}$), 102.4 (t, $J= 267\text{Hz}$), 59.03, 27.47, 0.75. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -104.66 (s). GCMS (EI): $m/z= 192.3$ ($[\text{M}]^+$).

(1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)етокси)триметилсилан.



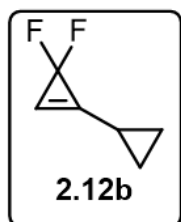
2.5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 89%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.18. (m, 1 H), 4.36(q, $J= 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.27(d, $J= 7.5\text{Hz}$, 3H), 0.21 (m, 9 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 137.5 (t, $J= 10.8\text{Hz}$), 119.1 (t, $J= 10.7\text{Hz}$), 102.1 (t, $J= 275.3\text{Hz}$), 63.13, 25.3, 0.42. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.45 (s). GCMS (EI): $m/z= 192.2$ ($[\text{M}]^+$).



3,3-дифтор-1-(2-йодоетил)циклопроп-1-ен.

2,5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова D), вихід склав 85% для алкіну 10.а і 80% для алкіну 11.а. Сполука була одержана у вигляді темно-коричневої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29. (s, 1 H), 3.13(t, $J= 6.2\text{Hz}$ 2H), 2.5(t, $J= 6.3\text{Hz}$ 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

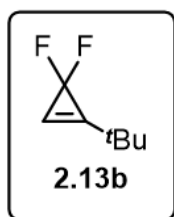
126MHz) δ 129.3 (t, $J= 11.7\text{Hz}$), 120.2 (t, $J= 11.5\text{Hz}$), 104.4 (t, $J= 289.3\text{Hz}$), 35.9, 6.5. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -104.4 (s). GCMS (EI): $m/z= 230$ ($[\text{M}]^+$).



3,3-дифтор-[1,1'-бі(циклопропан)]-1-ен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 74%. Сполука була отримана у вигляді жовтого розчину у ТГФ. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -101.2 (s).

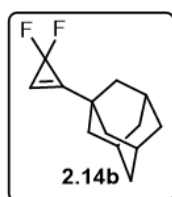
GCMS (EI): $m/z= 116$ ($[\text{M}]^+$).



1-(трет-бутил)-3,3-дифторциклопроп-1-ен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 75%. Сполука була отримана у вигляді жовтого розчину у ТГФ. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -100.9 (s).

GCMS (EI): $m/z= 132.2$ ($[\text{M}]^+$).



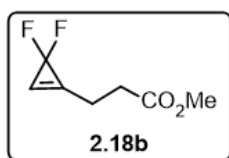
(1s,3s)-1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)адамантан.

1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 96%. Сполука була одержана у вигляді жовтих кристалів. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.24 (s, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 4H), 1.81 – 1.69 (m, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.42 (t, $J= 12.1$ Hz), 120.02 (t, $J= 12.2$ Hz), 99.72 (t, $J= 268.0$ Hz), 43.75, 35.91, 29.58. ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -124.73. GCMS (EI): $m/z= 210.2$ ($[\text{M}]^+$).

((3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)метил)(метил)сульфан.

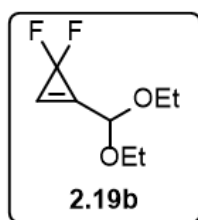


2,5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова D), вихід склав 85%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38. (s, 1 H), 3.5 (s, 2 H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 134.95 (t, $J= 10.8\text{Hz}$), 118.24 (t, $J= 10.3\text{Hz}$), 102.11 (t, $J= 259.5\text{Hz}$), 67.6, 25.3. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -103.89 (s). GCMS (EI): $m/z= 136.1$ ($[\text{M}]^+$).



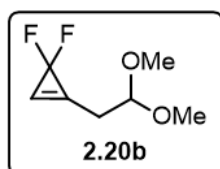
Метил 3-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)пропаноат.

2,5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова С), вихід склав 90%. Сполука була одержана у вигляді жовтої рідини. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21. (m, 1 H), 3.62 (s, 3H), 2.75(m, 2H), 2.58(t, $J= 9.1\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 171.79, 136.7 (t, $J= 11.3\text{Hz}$), 117.8 (t, $J= 11\text{Hz}$), 102.3 (t, $J= 265\text{Hz}$), 51.7, 30.56, 19.25. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -104.6 (s). GCMS (EI): $m/z= 162.3$ ($[\text{M}]^+$).



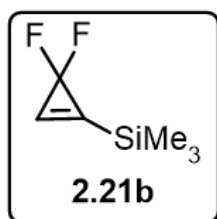
1-(діетоксиметил)-3,3-дифторциклопроп-1-ен.

3 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова С), вихід склав 32%. Сполука була одержана у вигляді жовтої рідини. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.17 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.63 (dq, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 2H), 3.44 (dq, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 131.00 (t, $J = 11,4$ Hz), 117.35 (t, $J = 11,8$ Hz), 100.09 (t, $J = 271.0$ Hz), 98.78, 63.95, 15.12. ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -125.73. GCMS (EI): $m/z= 178.1$ ($[\text{M}]^+$).



1-(2,2-диметоксиетил)-3,3-дифторциклопроп-1-ен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова С), вихід склав 87%. Сполука була одержана у вигляді жовтої рідини. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29. (s, 1 H), 4.6(t, $J= 7.9\text{Hz}$, 2H), 3.32(s, 6H), 2.76(m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 133.8 (t, $J= 11.3\text{Hz}$), 118.68 (t, $J= 11.9\text{Hz}$), 102 (t, $J= 273\text{Hz}$), 101.23, 53.24, 28.1. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -104.61 (s). GCMS (EI): $m/z= 164.1$ ($[\text{M}]^+$).



(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)триметилсилан.

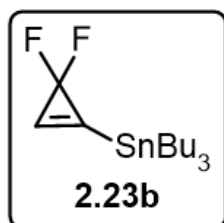
21 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 35%. Сполука була перегнана при атмосферному тиску та температурі 97С, після перегонки одержали 60% розчин за масою речовини у вигляді безбарвної рідини. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.15 (s, 1H), 0.16 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz,

Chloroform-*d*) δ 134.26 (t, $J=10.2$ Hz), 114.57 (t, $J=11.8$ Hz), 91.89 (t, $J=268.0$ Hz), 2.35. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -101.1 (s). GCMS (EI): $m/z=148.1$ ($[\text{M}]^+$).



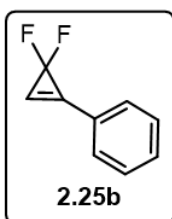
(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)триетилсилан.

5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 62%, речовина містила 30% домішки вихідної сполуки 2.21а. Сполука була одержана у вигляді жовтої рідини. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.15 (s, 1H), 1.18 (t, $J=6.5$ Hz, 9H), 0.84, (q, $J=6.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 134.45 (t, $J=10.2$ Hz), 114.78 (t, $J=11.9$ Hz), 91.89 (t, $J=269.7$ Hz), 15.22 2.37. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -101.1 (s). GCMS (EI): $m/z=148.1$ ($[\text{M}]^+$).



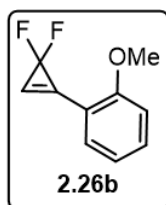
Трибутил(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)станан.

5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 62%, речовина містила 25% домішки вихідної сполуки 2.23а. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.88 (s, 1H), 2.30 (t, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.50 – 1.26 (m, 12H), 0.88 (t, $J=7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.69 (t, $J=11.0$ Hz), 119.90 (t, $J=12.3$ Hz), 93.76 (t, $J=268.0$ Hz), 30.32, 27.24, 13.71, 11.58. ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -121.45. GCMS (EI): $m/z=365.1$ ($[\text{M}]^+$).



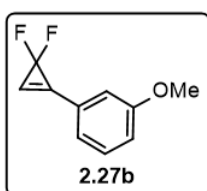
(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)бензен.

2.5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 92%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.65. (m, 2H), 7.48. (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 134 (t, $J=11.2$ Hz), 131.65, 130.12, 129.08, 123.38, 113.51 (t, $J=11.6$ Hz), 101.8 (t, $J=268$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -106.87 (s). GCMS (EI): $m/z=152$ ($[\text{M}]^+$).



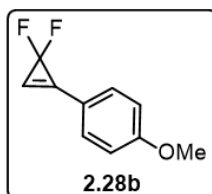
1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-2-метоксибензен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 95%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56. (d, $J= 8.4\text{Hz}$, 1 H), 7.46. (t, $J= 8.2\text{Hz}$, 1 H), 7.41. (s, 1 H), 7.02. (t, $J= 8.2\text{Hz}$, 1 H), 6.96. (d, $J= 8.4\text{Hz}$, 1 H), 3.91 (s, 3H), $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 127MHz) δ 155.8, 133.47, 131.94, 130.05 (t, $J= 10.8\text{Hz}$), 120.58, 113.73 (t, $J= 11.4\text{Hz}$), 111.14, 101.32 (t, $J= 332\text{Hz}$), 54.9. $^{19}\text{FNMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -105.22 (s). GCMS (EI): $m/z= 182.2$ ($[\text{M}]^+$).



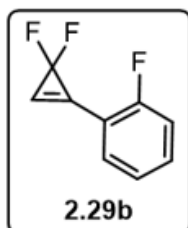
1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-4-метоксибензен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 95%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.47. (s, 1 H), 7.4. (t, $J= 4.8\text{Hz}$, 1 H), 7.27. (d, $J= 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.17. (s, 1 H), 7.06. (d, $J= 4.7\text{Hz}$, 1 H), 3.86 (s, 3H), $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 127MHz) δ 159.6, 134.04 (t, $J= 11.1\text{Hz}$), 130.11, 124.41, 122.51, 117.85, 114.7, 113.76 (t, $J= 11.6\text{Hz}$), 101.74 (t, $J= 270\text{Hz}$), 55.35. $^{19}\text{FNMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -105.22 (s). GCMS (EI): $m/z= 182.3$ ($[\text{M}]^+$).



1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-3-метоксибензен.

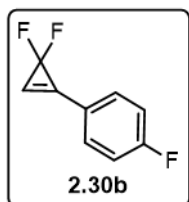
2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 97%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.8. (d, $J= 11.8\text{Hz}$, 2H), 7.26. (s, 1H), 6.96. (d, $J= 11.8\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 127MHz) δ 162.2, 133.19 (t, $J= 11.2\text{Hz}$), 131.94, 115.9, 114.52, 110.3 (t, $J= 11.4\text{Hz}$), 102.03 (t, $J= 285\text{Hz}$), 55.4. $^{19}\text{FNMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -106.8 (s). GCMS (EI): $m/z= 182.2$ ($[\text{M}]^+$).



1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-2-фторбензен.

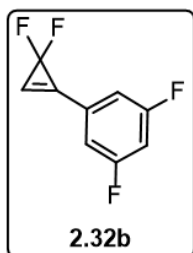
2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 92%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 7H), 6.82 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.35

(d, $J = 254.0$ Hz), 130.84 (d, $J = 11.3$ Hz), 127.46 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.10 (d, $J = 8.0$ Hz), 126.01 (d, $J = 3.0$ Hz), 118.15 (d, $J = 12.0$ Hz), 116.86 (dt, $J = 11.9, 4.0$ Hz), 116.13 (t, $J = 32.0$ Hz), 96.98 (td, $J = 268.1, 4.0$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -119.46, -124.73. GCMS (EI): $m/z = 170.2$ ($[\text{M}]^+$).



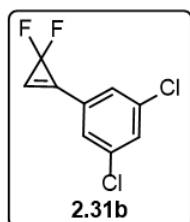
1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-4-фторбензен.

2 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 92%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.23 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 163.90 (d, $J = 250.8$ Hz), 129.15 (t, $J = 10.4$ Hz), 127.38 (d, $J = 8.7$ Hz), 127.02 (d, $J = 3.2$ Hz), 116.61 (d, $J = 21.7$ Hz), 113.71 (t, $J = 12.2$ Hz), 97.25 (t, $J = 274.3$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -110.08, -123.56. GCMS (EI): $m/z = 170.2$ ($[\text{M}]^+$).



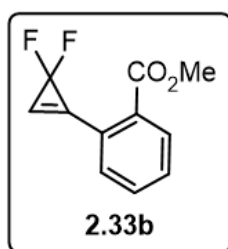
1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-3,5-дифторбензен.

2.5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 86%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 162.08 (dd, $J = 249.1, 9.3$ Hz), 133.14, 128.36 (t, $J = 11.1$ Hz), 114.20 (t, $J = 11.6$ Hz), 107.73 (d, $J = 19.7$ Hz), 105.66 (t, $J = 19.6$ Hz), 97.95 (t, $J = 275.5$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -110.12, -123.87. GCMS (EI): $m/z = 188.1$ ($[\text{M}]^+$).



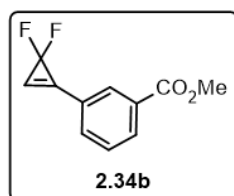
1,3-дихлор-5-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)бензен.

2.5 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 83%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.34 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 134.62, 132.88, 131.45, 127.73 (t, $J = 12.1$ Hz), 123.31, 114.17 (t, $J = 11.5$ Hz), 96.33 (t, $J = 271.6$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -122.91. GCMS (EI): $m/z = 221.1$ ($[\text{M}]^+$).



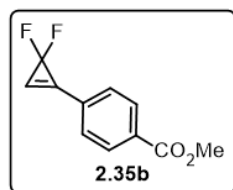
Метил 2-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)бензоат.

1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 78%. Сполука була одержана у вигляді помаранчевої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05. (d, $J=$ 8.2Hz, 1 H), 7.71. (d, $J=$ 8.3Hz, 1 H), 7.65. (s, 1 H), 7.61. (t, $J=$ 8.4Hz, 1 H), 7.54. (t, $J=$ 8.2Hz, 1 H), 3.95 (s, 3H), . ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 167.41, 135.43, 134.55, 131.97, 129.18 (t, $J=$ 10.9Hz), 128.7, 127.51, 123.63, 118.73 (t, $J=$ 11.4Hz), 102.4 (t, $J=$ 332Hz), 53.8. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -105.22 (s). GCMS (EI): $m/z=$ 210.1($[\text{M}]^+$).



Метил 3-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)бензоат.

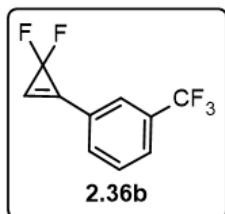
1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 87%. Сполука була одержана у вигляді помаранчевої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23. (s, 1 H), 8.08. (d, $J=$ 4.5Hz, 1 H), 7.74. (d, $J=$ 4.7Hz, 1H), 7.52. (s, 1 H), 7.49. (t, $J=$ 4.6Hz, 1 H), 3.89 (s, 3H), . ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 166.43, 130.79, 130.24, 130.07, 129.05, 129.2, 129.1 (t, $J=$ 11.3Hz), 125.9, 114.2 (t, $J=$ 11.4Hz), 101.5 (t, $J=$ 275Hz), 55.35. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -105.22 (s). GCMS (EI): $m/z=$ 210.2($[\text{M}]^+$).



метил 4-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)бензоат.

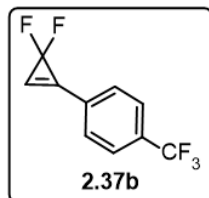
1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 85%. Сполука була одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08. (d, $J=$ 11.2Hz, 2H), 7.66. (d, $J=$ 11.2Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.9 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 167.5, 134.01, 132.7, 129.3 (t, $J=$ 10.5Hz), 125.28, 113.74 (t, $J=$ 11Hz), 101.3 (t, $J=$ 279Hz), 52.8. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -106.8 (s). GCMS (EI): $m/z=$ 210.2($[\text{M}]^+$).

1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-3-(трифторметил)бензол.



1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 85%. Сполука була одержана у вигляді помаранчевої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.16 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 133.65 (q, $J = 11.7$ Hz), 129.38 (d, $J = 2.1$ Hz), 128.86 (d, $J = 31.7$ Hz), 128.70 – 128.52 (m), 125.64 (t, $J = 2.0$ Hz), 125.11 (q, $J = 4.0$ Hz), 123.87 (q, $J = 269.9$ Hz), 122.90 – 122.65 (m), 114.30 (t, $J = 32.1$ Hz), 96.95 (t, $J = 274.4$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -68.83, -123.44. GCMS (EI): $m/z = 220.0$ ($[\text{M}]^+$).

1-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)-4-(трифторметил)бензол.



1 г речовини було отримано за загальною процедурою (умова А), вихід склав 82%. Сполука була одержана у вигляді помаранчевої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 133.81 (q, $J = 14.1$ Hz), 131.32 (t, $J = 4.7$ Hz), 129.31 (t, $J = 32.4$ Hz), 126.96 (q, $J = 4.3$ Hz), 125.94 (q, $J = 2.1$ Hz), 123.85 (q, $J = 269.7$ Hz), 113.71 (t, $J = 12.8$ Hz), 97.25 (t, $J = 271.4$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.07, -124.73. GCMS (EI): $m/z = 220.0$ ($[\text{M}]^+$).

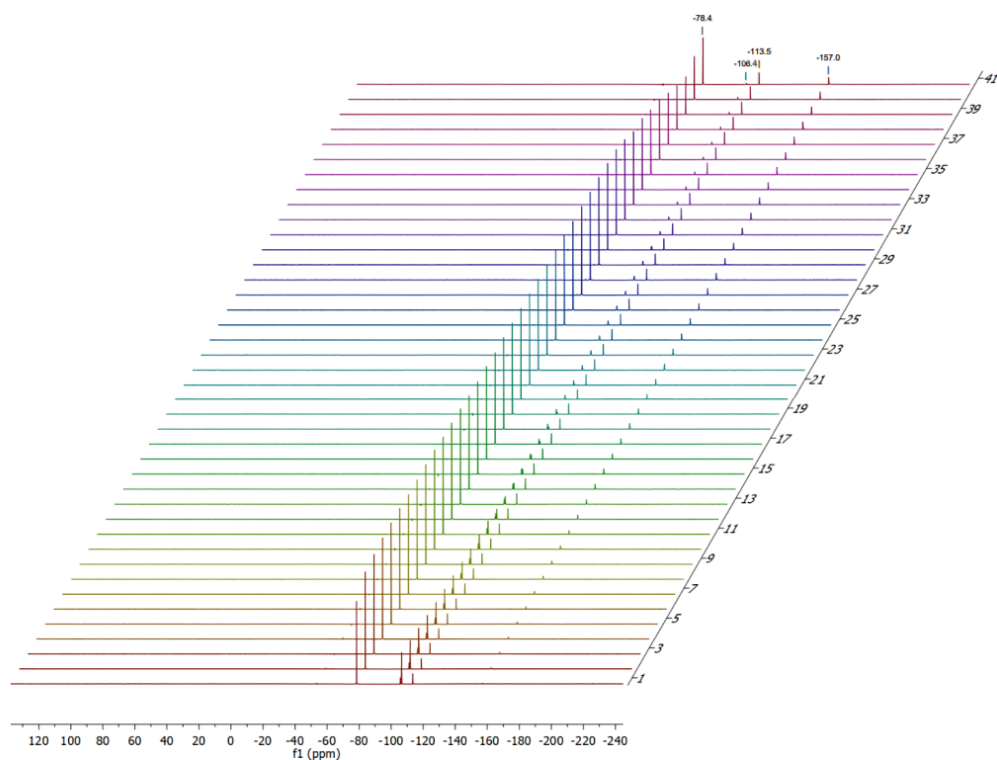


Рисунок 5.1. Накладений ^{19}F ЯМР кінетичний графік для сполуки 2.31b (часовий масштаб 0–840 хвилин). Спектри записані на приладі 400 МГц за умов навколишнього середовища.

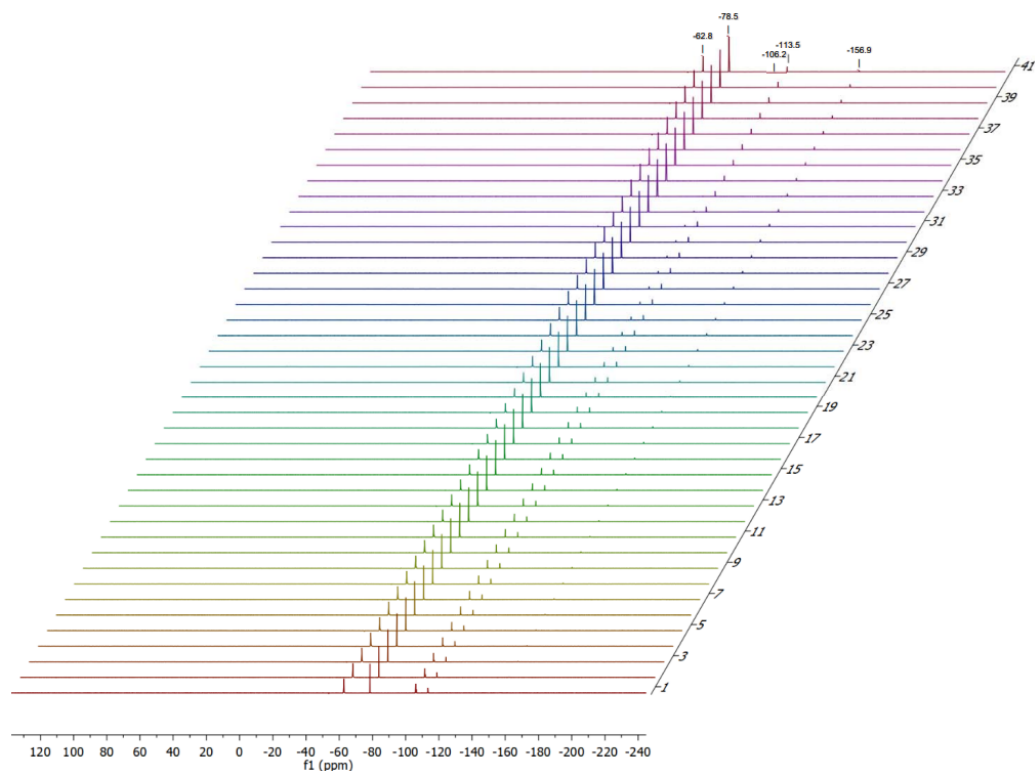


Рисунок 5.2. Накладений ^{19}F ЯМР кінетичний графік для сполуки 2.36b (часовий масштаб 0–840 хвилин).

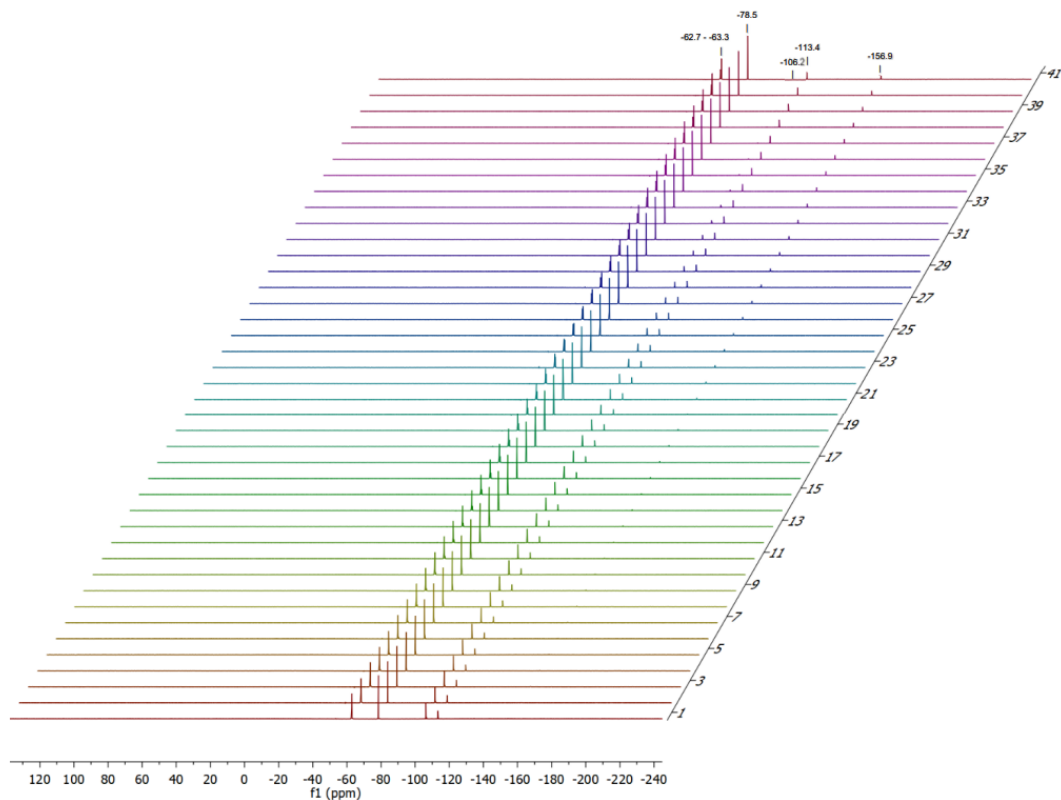


Рисунок 5.3. Накладений ^{19}F ЯМР кінетичний графік для сполуки 37b (часовий масштаб 0–840 хвилин).

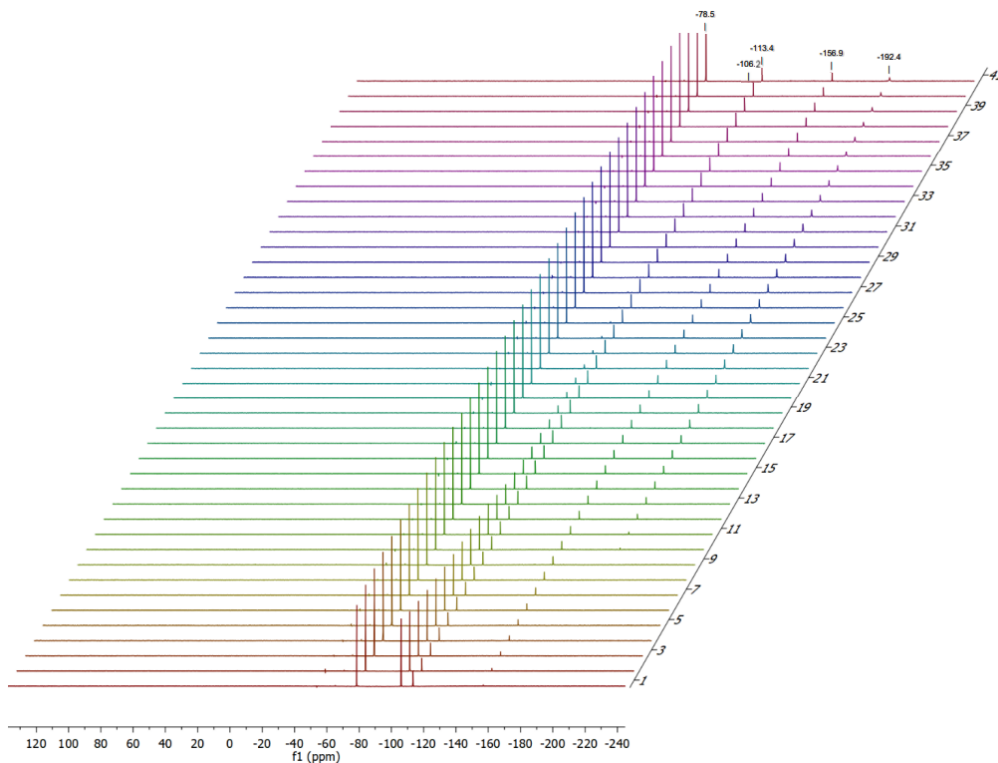


Рисунок 5.4. Складений ^{19}F ЯМР кінетичний графік для сполуки 27b (часовий масштаб 0–840 хвилин).

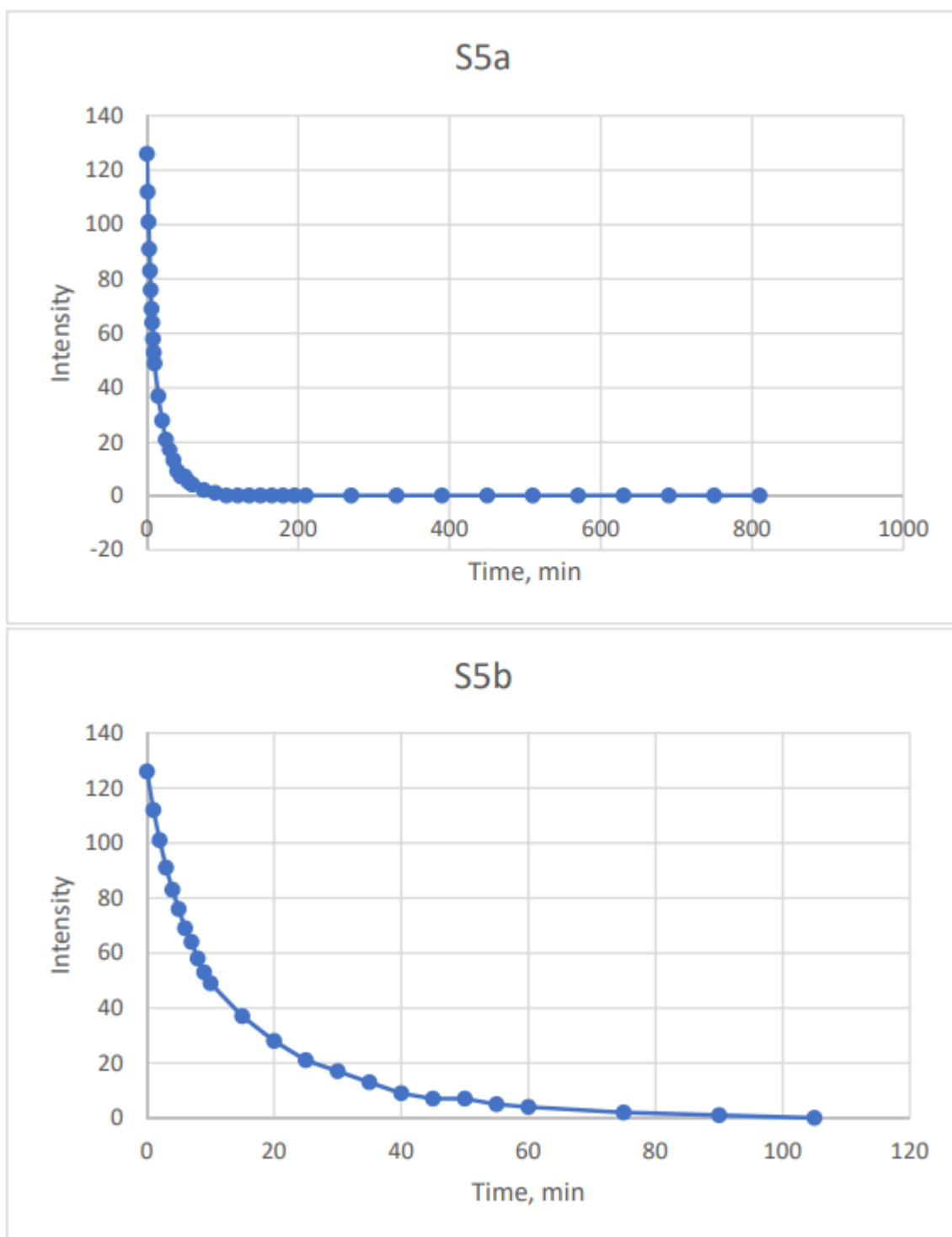


Рисунок 5.5. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S5a) та шкалою 0–120 хвилин (S5b) для 2.31b.

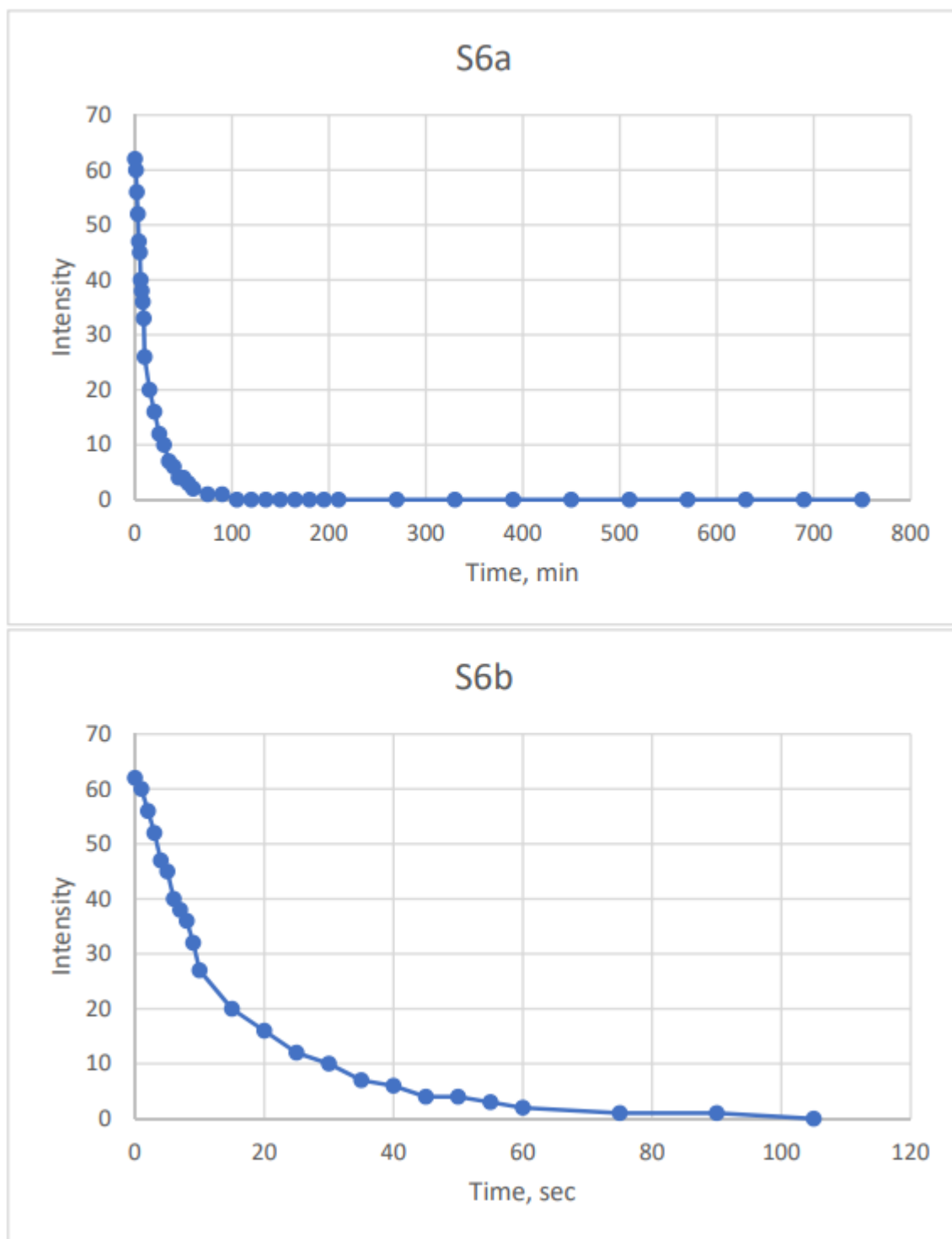


Рисунок 5.6. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S6a) та шкалою 0–120 хвилин (S6b) для 2.32b.

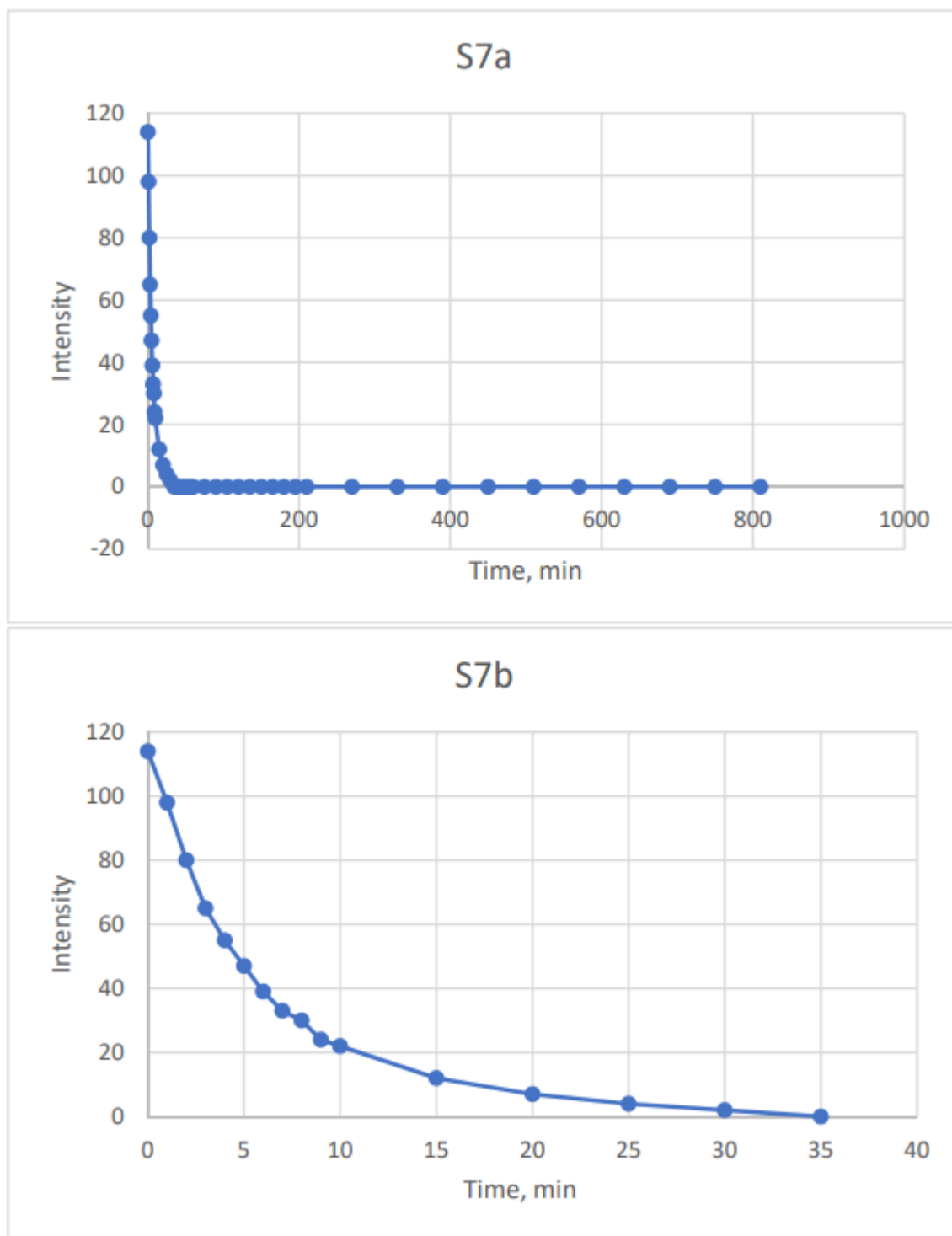


Рисунок 5.7. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S7a) та шкалою 0–120 хвилин (S7b) для 2.14b.

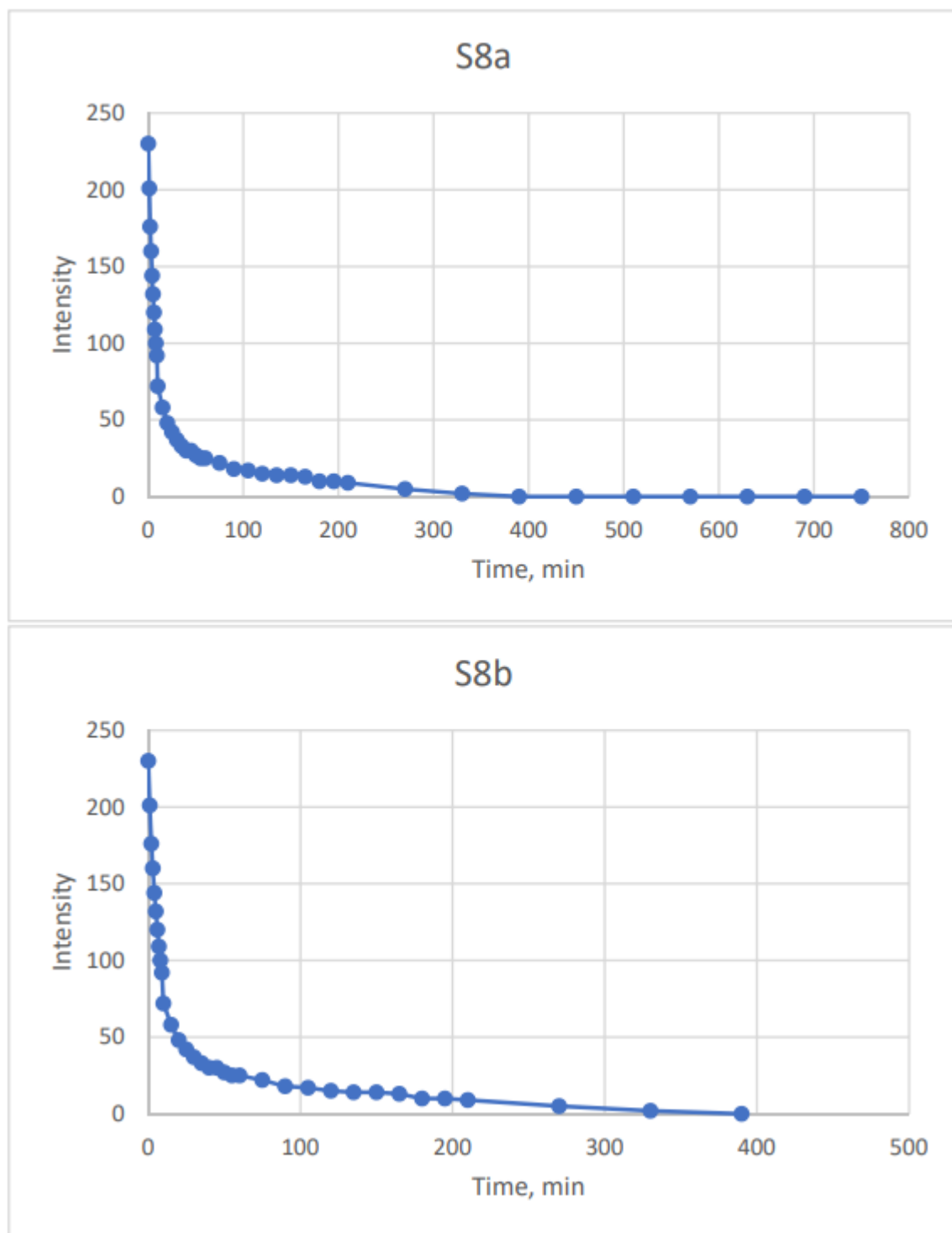


Рисунок 5.8. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S8a) та шкалою 0–120 хвилин (S8b) для 2.25b.

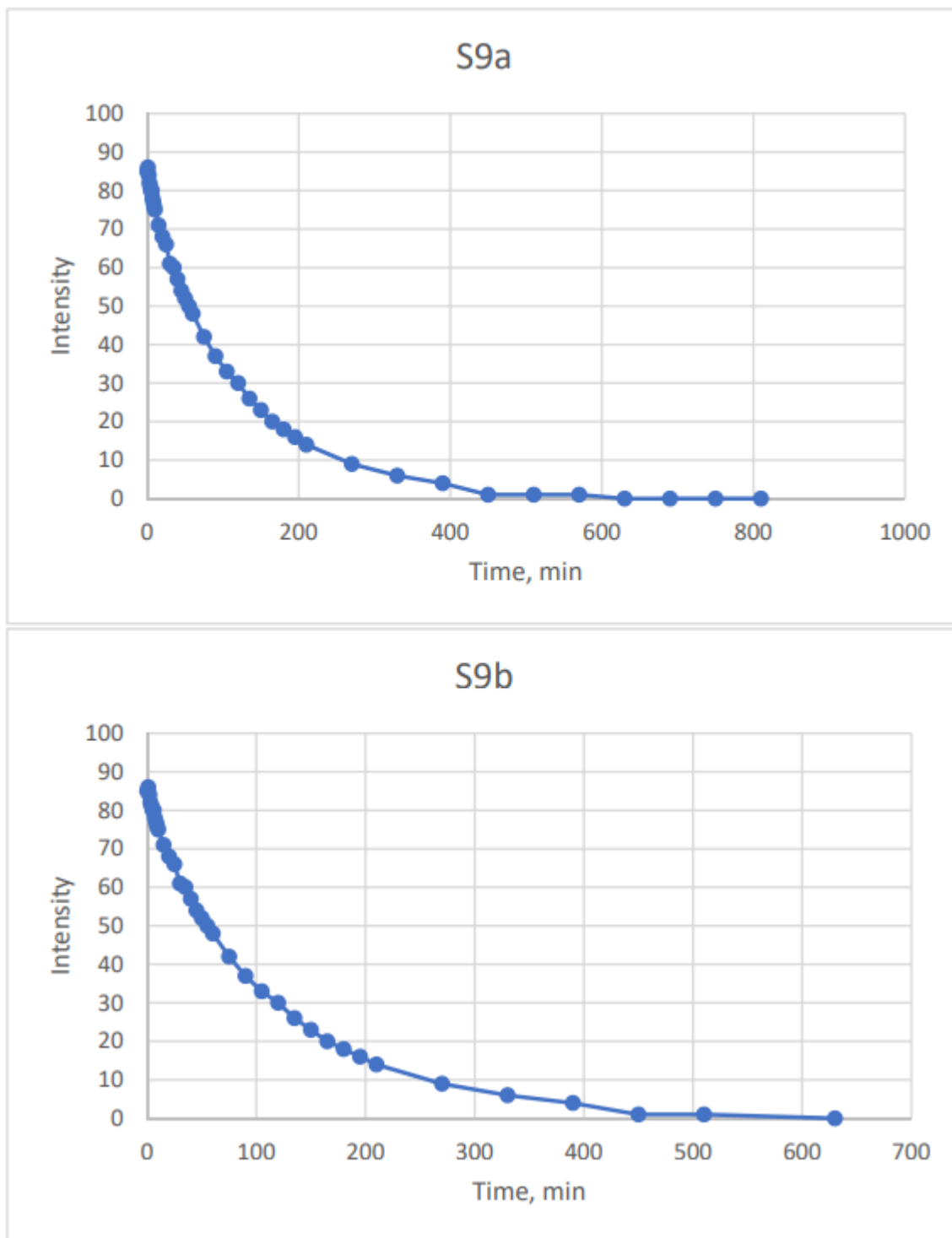


Рисунок 5.9. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S9a) та шкалою 0–120 хвилин (S9b) для 2.36b.

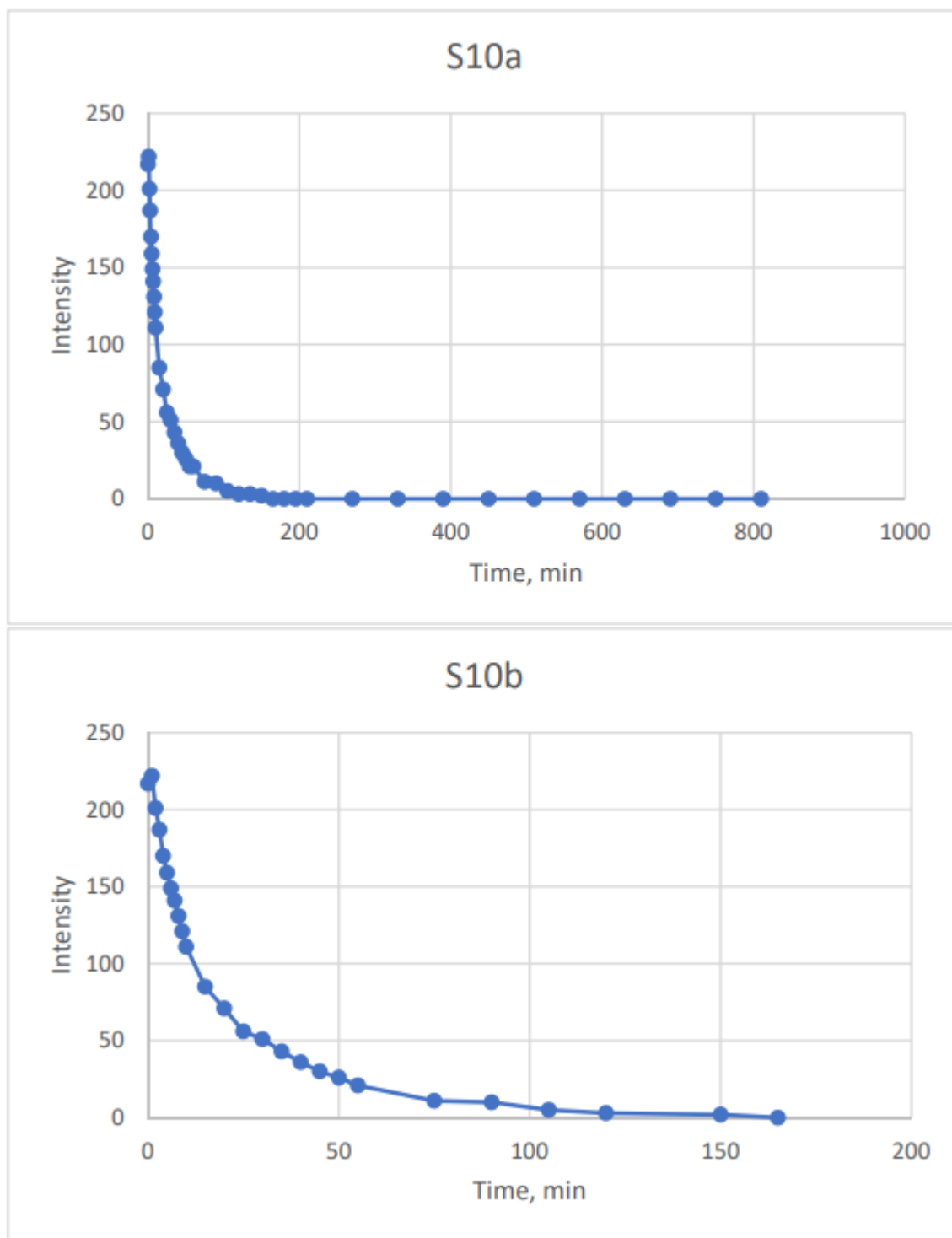


Рисунок 5.10. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S10a) та шкалою 0–120 хвилин (S10b) для 2.27б.

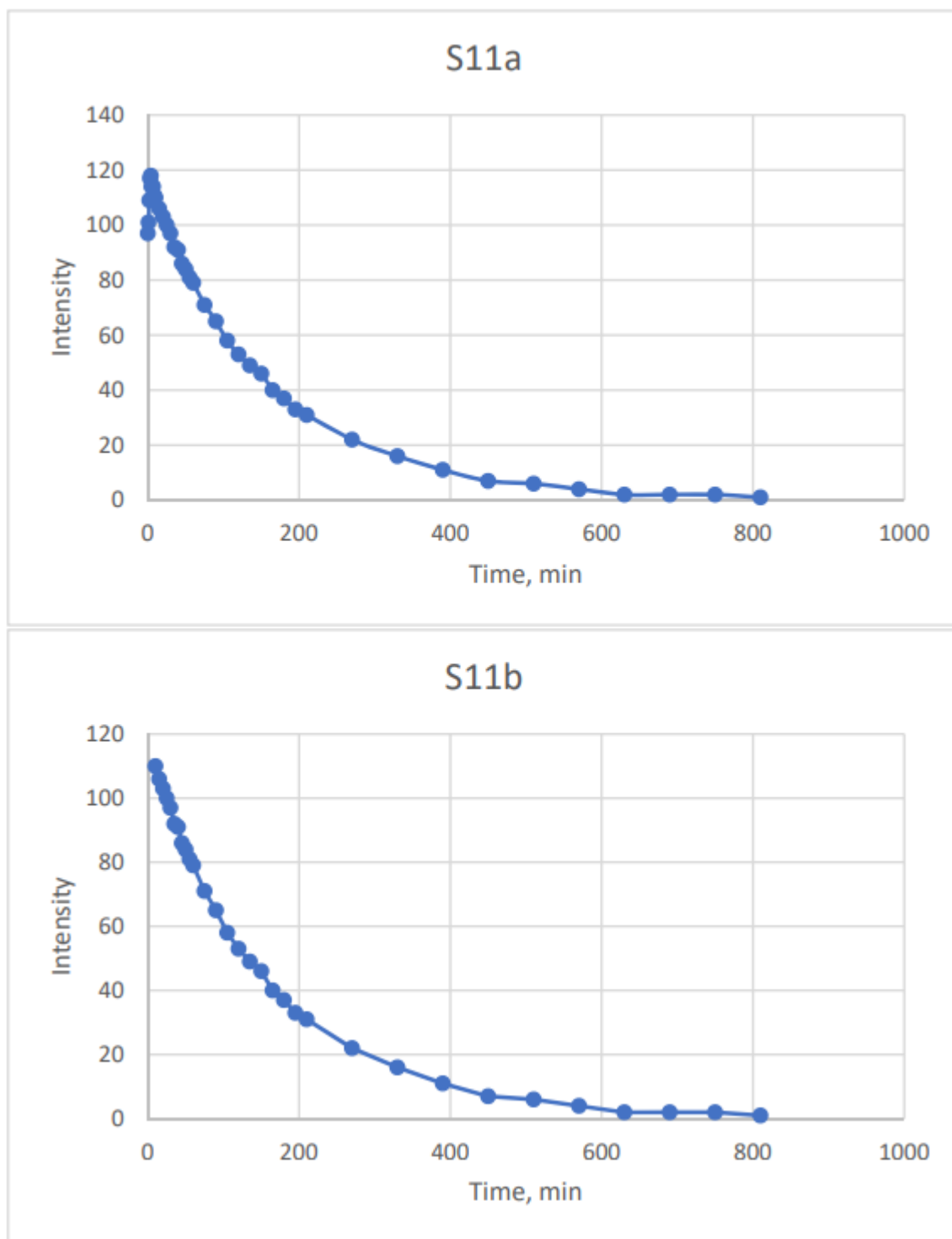


Рисунок 5.11. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S11a) та шкалою 0–120 хвилин (S11b) для 2.37b.

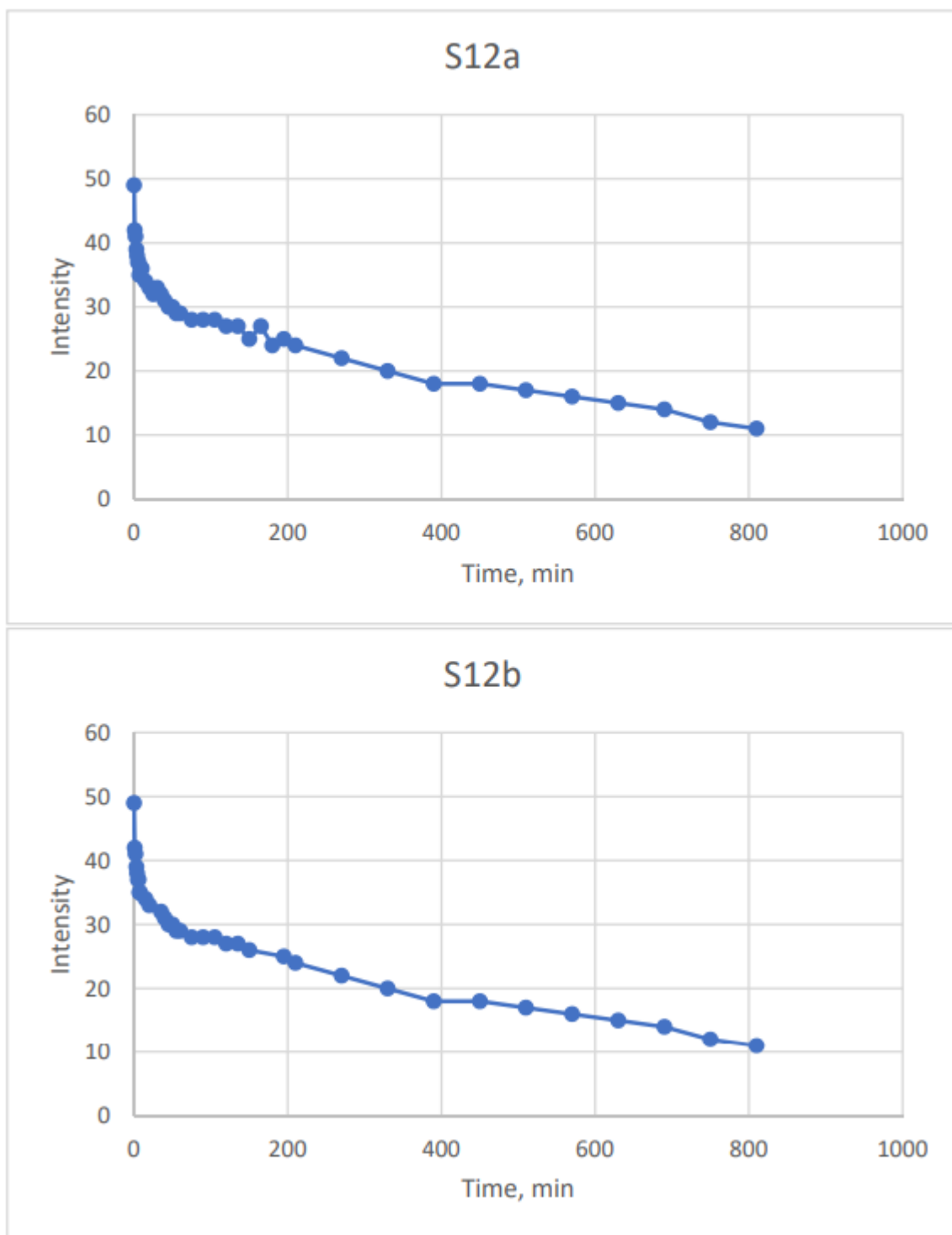
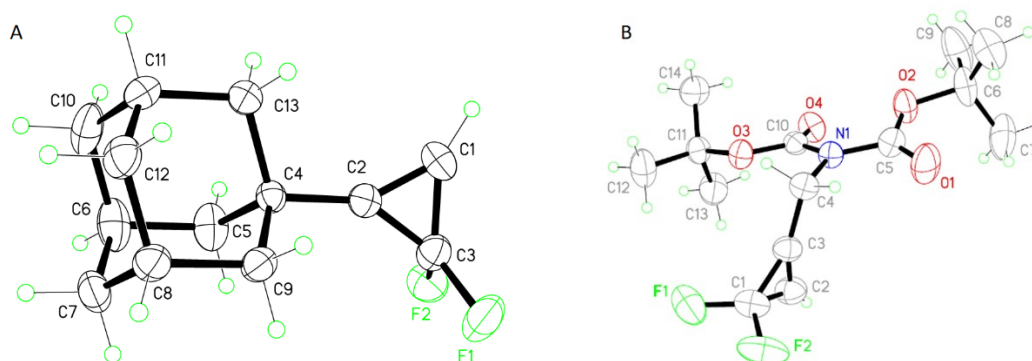


Рисунок 5.12. Згасання сигналу гем-дифторциклопропену (інтегральна інтенсивність від часу, хв) за шкалою 0–1000 хвилин (S12a) та шкалою 0–120 хвилин (S12b) для 2.28b.

Встановлення структури методом рентгеноструктурного аналізу.

Усі кристалографічні вимірювання для цього дисертаційного дослідження були виконані на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, що працює в режимах сканування θ і ω . Дані про інтенсивність збирали за допомогою випромінювання Mo-K α ($\lambda = 0,71078$ Å). Кристали розміщували на скловолокно і розміщували на дифрактометрі. Структури були встановлені прямими методами та уточнені повноматричним методом найменших квадратів з використанням пакету програм Bruker SHELXTL [276]. Неводневі атоми уточнювали анізотропно. Усі атоми водню CH були розміщені в розрахованих положеннях і уточнені як модель «їзди» з $U_{iso}(H)=1,2U_{eq}(CH, CH_2)$ і $U_{iso}(H)=1,5U_{eq}(CH_3)$. Рентгенівські кристалографічні дані для сполук 2.14b (A) і 2.45 (B) наведено в таблицях 5.1 – 5.3.



Параметр	Значення для 2.45	Значення для 2.14b
Брутто-формула	C ₁₄ H ₂₁ F ₂ NO ₄	C ₁₃ H ₁₆ F ₂
Молекулярна маса	305.32	210,26
Кристалічна система	monoclinic	orthorhombic
Просторова група	P 21/c	Pbca
a (Å)	21.515(6)	10,985
b (Å)	6.4299(18)	10,9262
c (Å)	12.026(3)	17,945
α (°)	90	90
β (°)	103.624(7)	90

γ (°)	90	90
V (Å ³)	1616.9(8)	2153,8
Z	4	8
D _x (г/см ³)	1.254	1,297
μ (мм ⁻¹)	0.106	0,097
F(000)	648	896
Розмір кристалу (мм)	0.150 × 0.200 × 0.450	0.030 × 0.260 × 0.550
Колір кристалу	colourless	colourless
Температура (К)	173(2)	123
θ_{\max} (°)	25.242	26,322
Refl. collected/with I > 2 σ (I)	3388 / 1777	12290/1312
R _{int}	0.0624	0,0942
Заповненість	0.995	0,995
R1 (I > 2 σ (I))	0.0629	0,0602
wR(on F ²) (I > 2 σ (I))	0.1188	0,1158
R1 (all data)	0.1352	0,1126
wR(on F ²) (all data)	0.1406	0,1351
GOF(on F ²)	1.017	1,022
Data/restraints/parameters	196 / 0 / 3388	2194/0/140
$\Delta\rho$ min/max(e/Å ³)	0.200 / -0.215	0.232/-0.216

Таблиця 5.1. кристалографічні дані для сполук 2.14b і 2.45.

2.45			2.14b		
Атом 1	Атом 2	Довжина зв'язку (Å)	Атом 1	Атом 2	Довжина зв'язку (Å)
F1	C1	1.378(3)	C1	C2	1.308(4)
F2	C1	1.374(3)	C1	C3	1.417(4)
O1	C5	1.202(3)	C2	C3	1.434(3)
O2	C5	1.329(3)	C2	C4	1.487(3)

O2	C6	1.487(3)	C3	F1	1.377(3)
O3	C10	1.339(3)	C3	F2	1.381(3)
O3	C11	1.482(3)	C4	C13	1.530(3)
O4	C10	1.198(3)	C4	C9	1.538(3)
N1	C5	1.399(3)	C4	C5	1.541(3)
N1	C10	1.400(3)	C5	C6	1.539(3)
N1	C4	1.476(3)	C6	C7	1.526(4)
C1	C2	1.414(4)	C6	C10	1.527(4)
C1	C3	1.420(4)	C7	C8	1.521(4)
C2	C3	1.303(3)	C8	C12	1.518(3)
C3	C4	1.476(3)	C8	C9	1.529(3)
C6	C7	1.512(4)	C10	C11	1.524(4)
C6	C8	1.521(4)	C11	C12	1.526(4)
C6	C9	1.522(4)	C11	C13	1.530(3)
C11	C12	1.512(4)			
C11	C14	1.520(4)			
C11	C13	1.521(3)			

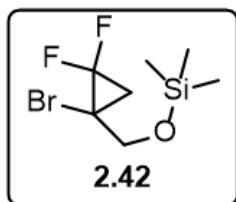
Таблиця 5.2. кристалографічні дані довжин зв'язків для сполук 2.14b і 2.45.

2.45				2.14b			
Атом 1	Атом 2	Атом 3	Кут (°)	Атом 1	Атом 2	Атом 3	Кут (°)
C5	O2	C6	120.9(2)	C2	C1	C3	63,36
C10	O3	C11	120.70(18)	C1	C2	C3	62,02
C5	N1	C10	124.9(2)	C1	C2	C4	150
C5	N1	C4	115.9(2)	C3	C2	C4	148
C10	N1	C4	119.1(2)	F1	C3	F2	103,65
F2	C1	F1	103.3(2)	F1	C3	C1	123,6
F2	C1	C2	124.3(3)	F2	C3	C1	123,2

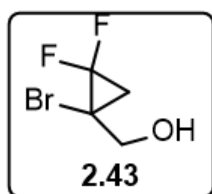
F1	C1	C2	122.6(2)	F1	C3	C2	123,2
F2	C1	C3	124.0(3)	F2	C3	C2	123,3
F1	C1	C3	122.9(2)	C1	C3	C2	54,62
C2	C1	C3	54.75(17)	C2	C4	C13	110,54
C3	C2	C1	62.89(19)	C2	C4	C9	108,79
C2	C3	C1	62.36(19)	C13	C4	C9	109,4
C2	C3	C4	148.4(2)	C2	C4	C5	110
C1	C3	C4	149.1(2)	C13	C4	C5	109,2
C3	C4	N1	111.35(19)	C9	C4	C5	108,9
O1	C5	O2	126.5(3)	C6	C5	C4	109,3
O1	C5	N1	121.8(3)	C7	C6	C10	110
O2	C5	N1	111.7(2)	C7	C6	C5	109,1
O2	C6	C7	109.9(3)	C10	C6	C5	109,4
O2	C6	C8	110.0(2)	C8	C7	C6	109,4
C7	C6	C8	112.6(3)	C12	C8	C7	109,5
O2	C6	C9	101.5(2)	C12	C8	C9	109,6
C7	C6	C9	111.7(3)	C7	C8	C9	109,7
C8	C6	C9	110.7(3)	C8	C9	C4	109,46
O4	C10	O3	125.6(2)	C11	C10	C6	109,4
O4	C10	N1	126.0(2)	C10	C11	C12	109,2
O3	C10	N1	108.4(2)	C10	C11	C13	109,5
O3	C11	C12	102.06(19)	C12	C11	C13	109,7
O3	C11	C14	109.7(2)	C8	C12	C11	110
C12	C11	C13	110.5(2)	C11	C13	C4	109,69
O3	C11	C13	110.1(2)				
C12	C11	C13	110.8(2)				
C14	C11	C13	113.1(2)				

Таблиця 5.3. кристалографічні дані кутів між атомами для сполук 2.14б і 2.45.

((1-бром-2,2-дифторциклопропіл)метокси)триметилсилан.



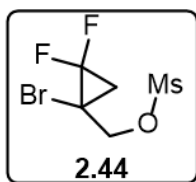
Йодид натрію (3.3 г, 0.022 моль, 0.3 екв.) додали до розчину **2.41** (10 г, 0.074 моль, 1 екв.) в безводному ТГФ (100 мл) в атмосфері аргону і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння. Триметил(трифторметил)сілан (31.3 г, 0.22 моль, 3 екв.) додавали по краплях протягом 3-4 год. Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі; конверсію детектували за допомогою ^1H ЯМР. Після завершення реакції розчинник випарювали і залишок зтирали дихлорметаном, фільтрували від неорганіки і випарювали, отримуючи 16.8 г **2.43** (вихід 88%). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.42 – 3.96 (m, 2H), 1.89 – 1.34 (m, 1H), 0.17 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 100.92 (t, $J = 267.7$ Hz), 65.41, 49.07 (t, $J = 16.7$ Hz), 31.94 (t, $J = 22.3$ Hz), -0.29. ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -137.85. GCMS (EI): $m/z = 136, 138$ ($[\text{M}]^+$).



(1-бром-2,2-дифторциклопропіл)метанол.

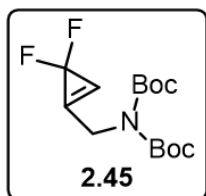
До розчину **2.42** (15 г, 0.058 моль, 1 екв.) у метанолі (150 мл) при кімнатній температурі додають водний розчин HCl (1M., 87 мл, 0.087 моль, 1.5 екв.) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Метанол упарювали при зниженому тиску, потім залишок розбавляли водою та екстрагували продукт МТБЕ. Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, потім сушили (Na_2SO_4), фільтрували і упарювали на роторному випаровувачі при зниженому тиску отримуючи 10.2 г **2.43** (вихід 94%). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.43 (s, 1H), 4.03 (ddd, $J = 91.4, 11.4, 7.0$ Hz, 2H), 3.03 (s 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 101.72 (t, $J = 267.1$ Hz), 64.71, 48.68 (t, $J = 24.8$ Hz), 32.59 (t, $J = 27.1$ Hz). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -135.42. . GCMS (EI): $m/z = 186, 187$ ($[\text{M}]^+$).

(1-бром-2,2-дифторциклопропіл)метил метансульфонат.



До розчину 10 г **2.43** (0.054 моль, 1 екв.) з Et₃N (8.2 г, 0.081 моль, 1.5 екв) і DMAР (328 мг, 2.7 ммоль, 0.05 екв) у 110 мл CH₂Cl₂ при 0°С додавали метансульфонілхлорид (6.74 г, 0.059 моль, 1.1 екв). Отриману суміш суспензії коричневого кольору перемішували при температурі від 0°С до кімнатної температури протягом ночі. Потім до реакційної суміші додавали розчин NaHCO₃ (200 мл) і екстрагували двічі CH₂Cl₂ (100 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, упарювали на роторному випаровувачі при зниженому тиску отримуючи, отримуючи 13.4 г **2.44** (вихід 94%). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.41 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 101.43 (t, *J* = 267.2 Hz), 70.87, 47.05 (t, *J* = 23.4 Hz), 37.54, 32.64 (t, *J* = 22.5 Hz). ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -134.27. GCMS (EI): *m/z* = 264, 266 ([M]⁺).

Трет-бутил (трет-бутоксикарбоніл)((3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)метил)карбамат.



10 г (0.038 моль, 1 екв) **2.44** розчиняли в ацетонітрилі (100 мл) і добавляли дибокаміак (9 г, 0.042 моль, 1.1 екв) та карбонат калію (10.4 г, 0.075 моль, 2 екв). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі 60°С, а потім охолоджували до кімнатної температури з подальшою фільтрацією. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, а потім залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (елюент Гексан-МТБЕ від 10:1 до 4:1), отримуюючи 7.14 г **2.45** (вихід 62%). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.18 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.47 (s, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 152.63, 126.20 (t, *J* = 11.7 Hz), 117.12 (t, *J* = 12.6 Hz), 102.97 (t, *J* = 269.8 Hz), 81.12, 42.19, 27.96. ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -126.11.

Методики гідролізу дифторциклопропенів.

1) *DCM/SiO₂/Air, 18h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в дихлорметані (20 мл/г) і додавали SiO₂ (5 екв), перемішували у відкритій колбі протягом 18 годин за кімнатної температури. Потім реакційну суміш фільтрували та упарювали отримуючи сирий продукт.

2) *DCM/SiO₂/H₂O(5 eq.), 18h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в дихлорметані (20 мл/г), додавали SiO₂ (5 екв) та воду (5 екв) і перемішували протягом 18 годин за кімнатної температури. Потім реакційну суміш фільтрували, сушили над сульфатом натрію та упарювали отримуючи сирий продукт.

3) *DCM- MeOH(2:1) SiO₂, 18h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в суміші дихлорметан-метанол 2 до 1 (20 мл/г), додавали SiO₂ (5 екв) та перемішували протягом 18 годин за кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали воду та двічі екстрагували дихлорметаном, органічний шар сушили над сульфатом натрію та упарювали отримуючи сирий продукт.

4) *MeOH-H₂O(10:1) SiO₂, 18-72 h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в суміші метанол-вода 10 до 1 (20 мл/г), додавали SiO₂ (5 екв) та перемішували протягом 18 (або 72) годин за кімнатної температури. Потім метанол упарювали, до реакційної суміші додавали воду та двічі екстрагували дихлорметаном, органічний шар сушили над сульфатом натрію та упарювали отримуючи сирий продукт.

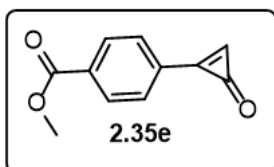
6) *MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 60C, 18 h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в суміші метанол-вода 5 до 1 (20 мл/г), додавали SiO₂ (5 екв) та перемішували протягом 18 годин при температурі 60C. Потім реакційну суміш охолоджували, метанол упарювали, додавали воду та двічі екстрагували дихлорметаном, органічний шар сушили над сульфатом натрію та упарювали отримуючи сирий продукт.

7) *MeOH/K₂CO₃ або NaOH.* Дифторциклопропен (1 екв.) розчиняли в метанолі (20 мл/г), додавали K₂CO₃/NaOH (2 екв.) і реакційну суміш

перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім метанол випарювали, додавали воду, потім суміш підкислювали гідросульфатом натрію до рН 3 і екстрагували двічі дихлорметаном, органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали отримуючи сирий продукт.

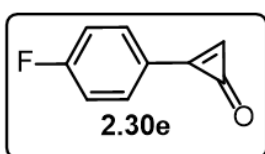
8) *DCM-MeOH(1:1) SiO₂, 18h.* Дифторциклопропен (1 екв) розчиняли в суміші дихлорметан-метанол 1 до 1 (20 мл/г), додавали SiO₂ (5 екв) та перемішували протягом 18 годин за кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали воду та двічі екстрагували дихлорметаном, органічний шар сушили над сульфатом натрію та упарювали отримуючи сирий продукт.

метил 4-(3-оксоциклопроп-1-ен-1-іл)бензоат.



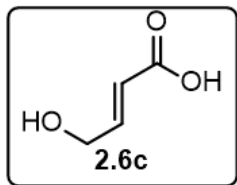
Речовина була отримана за умов DCM-MeOH(1:1) SiO₂, 18h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-МТБЕ від 4:1 до 2:1), отримано 0.52 г, вихід 31%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.25 (s, 1H), 7.69 (m, 4H), 3.71 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.43, 168.19, 142.54, 137.53, 133.25, 130.15, 127.06, 126.63, 52.15. GCMS (EI): *m/z*= 188.1 ([M]⁺).

2-(4-фторфеніл)циклопроп-2-ен-1-он.



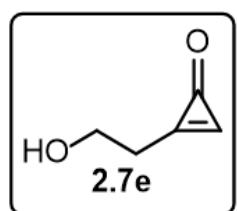
Речовина була отримана за умов DCM-MeOH(1:1) SiO₂, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-МТБЕ від 6:1 до 2:1), отримано 0.44 г, вихід 22%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.61, 162.13 (d, *J* = 250.7 Hz), 142.30, 130.85 (d, *J* = 3.4 Hz), 129.26 (d, *J* = 7.6 Hz), 127.15, 115.23 (d, *J* = 17.1 Hz). ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -110.18. GCMS (EI): *m/z*= 148.1 ([M]⁺).

***(E)*-4-гідроксибут-2-єнова кислота.**



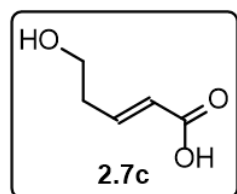
Речовина була отримана за умов MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 60C, 18 h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюєнт – CHCl₃-EA від 4:1 до 1:1), отримано 2.8 г, вихід 88%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.84 (s, 1H), 6.83 (dt, *J* = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.22 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.64, 137.76, 120.02, 62.20. GCMS (EI): *m/z* = 102.0 ([M]⁺).

***2*-(2-гідроксіетил)циклопроп-2-єн-1-он.**



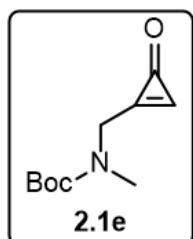
Речовина була отримана за умов MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 18 h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюєнт – Гексан-МТБЕ від 2:1 до 1:2), отримано 11.8 г, вихід 54%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 184.53, 150.67, 144.77, 59.79, 32.65. GCMS (EI): *m/z* = 98.1 ([M]⁺).

***(E)*-2-метилгепта-1,3-дієн.**



Речовина була отримана за умов MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 60C, 18 h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюєнт – CHCl₃-EA від 4:1 до 1:1), отримано 5.5 г, вихід 84%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.88 (s, 1H), 6.90 (dt, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 5.76 (dq, *J* = 15.2, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.79, 144.34, 122.72, 61.58, 35.36. GCMS (EI): *m/z* = 116.0 ([M]⁺).

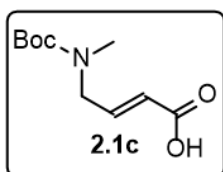
***трет*-бутилметил((3-оксоциклопроп-1-єн-1-іл)метил)карбамат.**



Речовина була отримана за умов MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 18 h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюєнт – Гексан-МТБЕ від 2:1 до 1:2), отримано 1.1 г, вихід 41%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 (s, 1H), 3.78 – 3.81 (m,

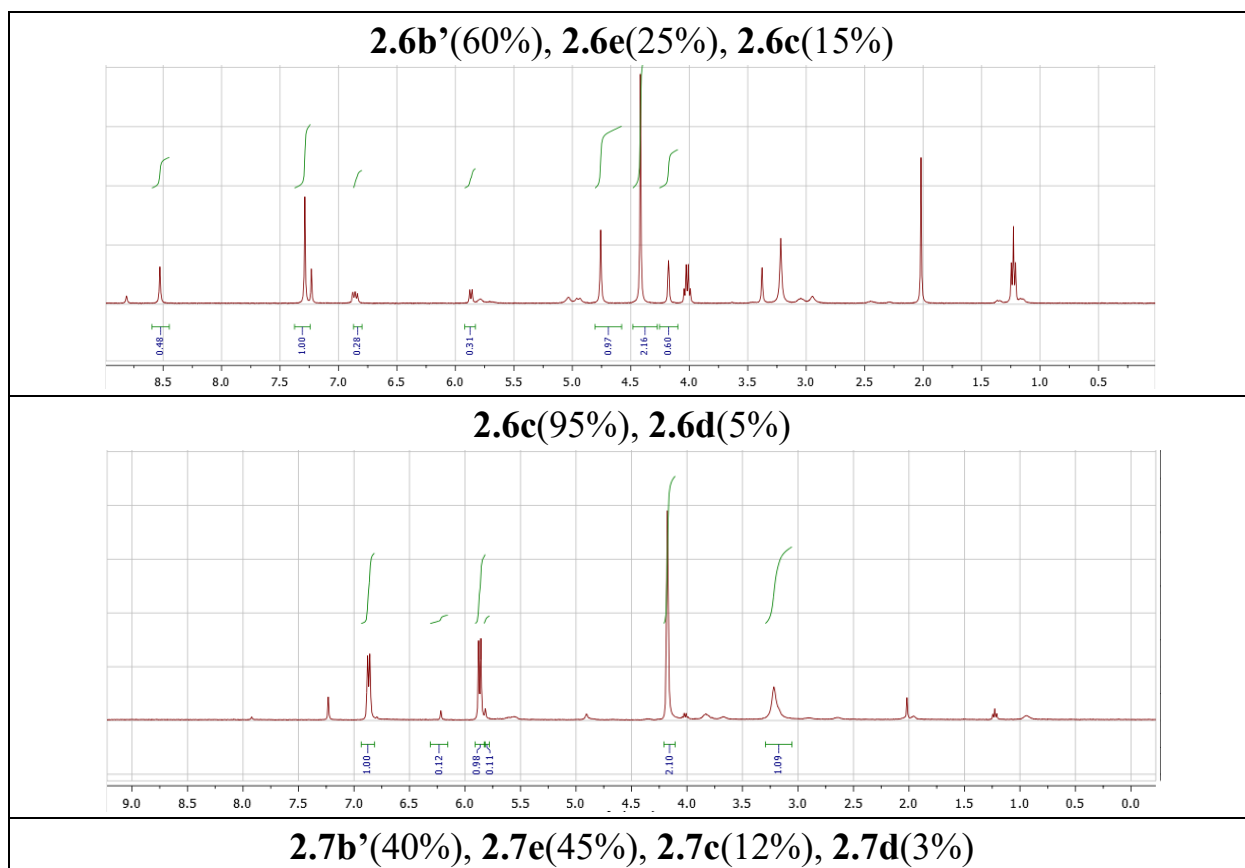
2H), 3.03 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 182.51, 155.77, 147.97, 133.32, 80.06, 49.65, 34.19, 27.12. LCMS: $m/z=198.2$ ($[\text{M} + 1]^+$).

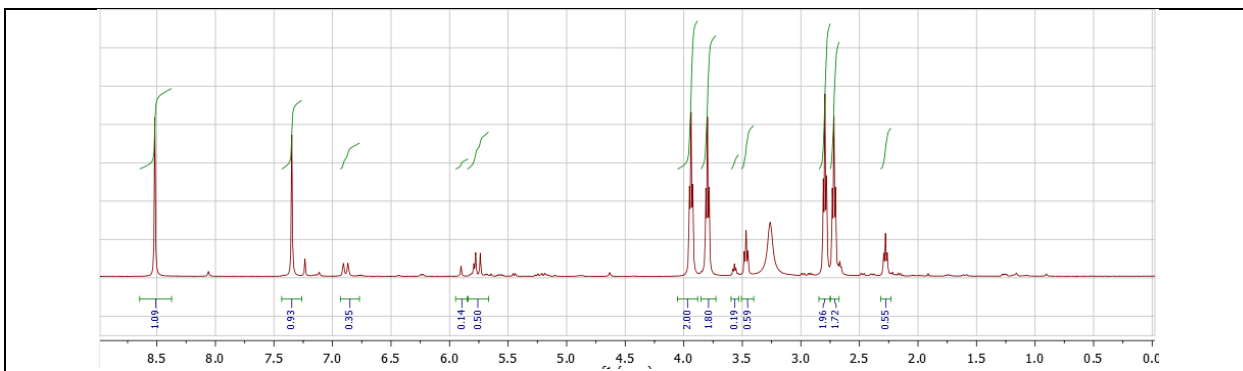
(E)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)бут-2-єнова кислота.



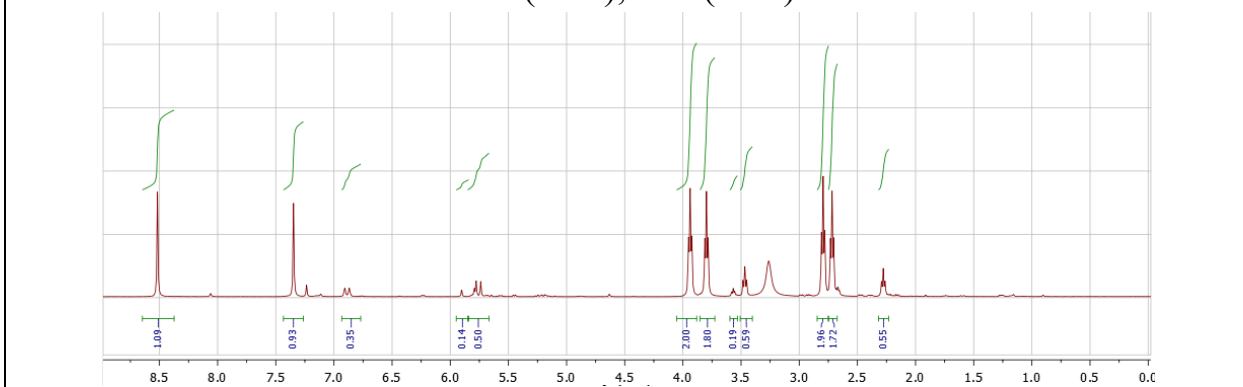
Речовина була отримана за умов MeOH-H₂O(5:1) SiO₂, 60С, 18 h, очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – CHCl₃-EA від 10:1 до 4:1), отримано 1.8 г, вихід 76%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.20 (s, 1H), 6.81 (dt, $J=15.2$, 3.8 Hz, 1H), 5.78 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.91, 156.11, 143.31, 124.12, 80.15, 49.75, 33.74, 27.64. LCMS: $m/z=216.2$ ($[\text{M} + 1]^+$).

Таблиця 5.4. Спектри сумішей продуктів гідролізу

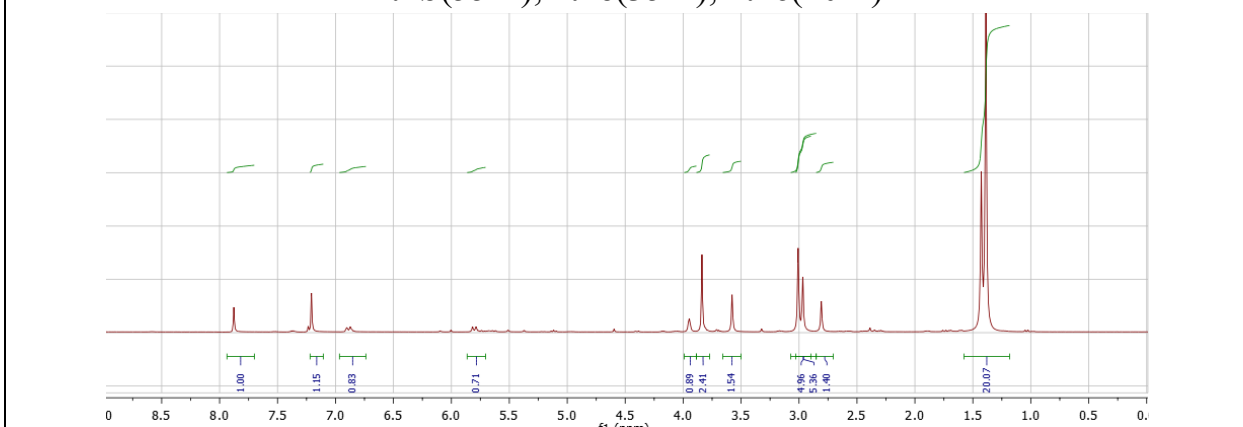




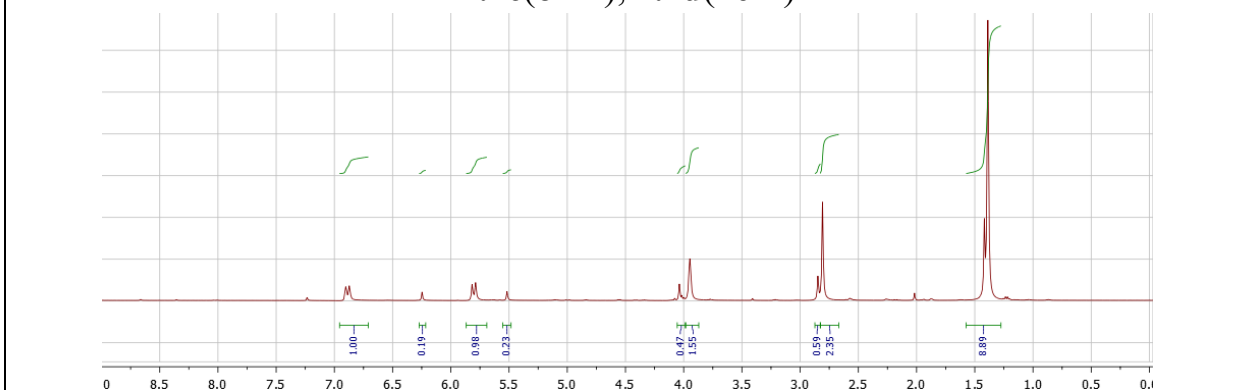
2.7c(72%), 2.7d(28%)



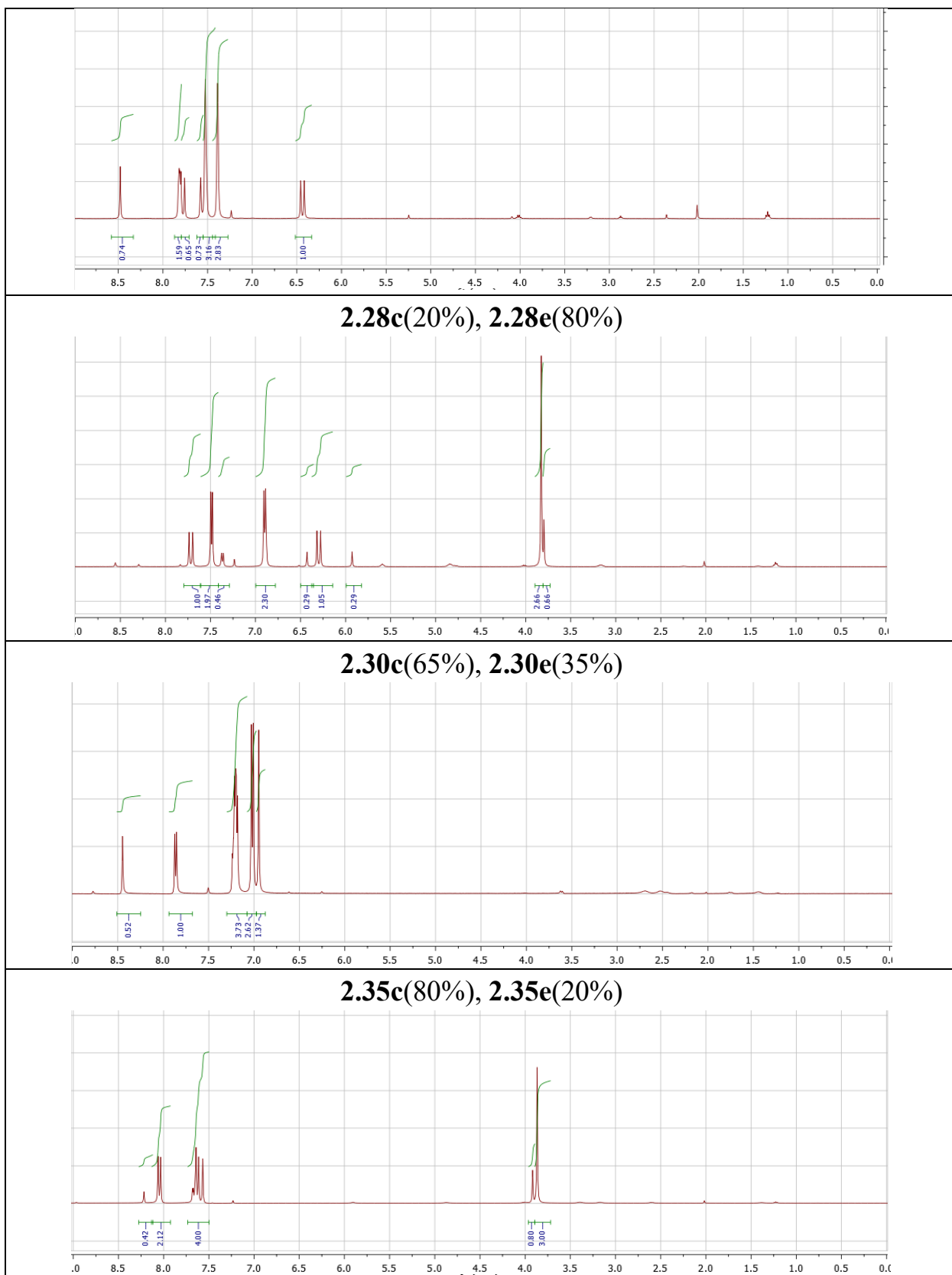
2.1b(55%), 2.1e(35%), 2.1c(20%)



2.1c(84%), 2.1d(16%)



2.25c(26%), 2.25d(61%)



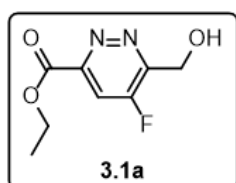
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3

Загальний спосіб одержання фторпіридазинів з 2,2-дифторциклопропенів (3.2) і етилдіазаоцетату (3.3a). 3.2 (1 екв.) (або його розчин у ТГФ для летких сполук) розчиняли в толуолі (12 мл/г) і додавали

триетиламін (1,2 екв.) і 3а (1,5 екв.). Суміш перемішували при 90 С протягом ночі. Перетворення продукту контролювали за допомогою спектрів ¹⁹F ЯМР. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар силікагелю і силікагель промивали етилацетатом. Розчинник випарювали з отриманням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі в системі гексан-етилацетат.

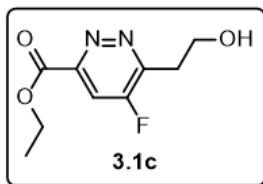
Загальний спосіб одержання фторпіридазинів з 2,2-дифторциклопропенів (3.2) і триметилсилілдiazометану (3.3б). 3.2 (1 екв.) (або його розчин у ТГФ у випадку летких сполук) розчиняли в толуолі (12 мл/г) і додавали триетиламін (1,2 екв.) і 3.3b (2 екв.) у вигляді розчину в діетиловому ефірі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Перетворення продукту контролювали за допомогою спектрів ¹⁹F ЯМР. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар силікагелю і силікагель промивали сумішшю метанолу та хлороформу. Розчинники випарювали, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі в системі хлороформ-метанол.

Етил 6-циклопропіл-5-фторпіридазин-3-карбоксилат.



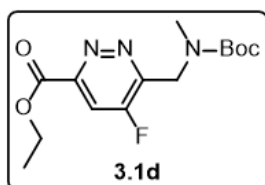
28 г речовини було отримано за загальною процедурою, вихід склав 73%. Сполука була очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-ЕА від 3:1 до 1:2) і одержана у вигляді жовтих кристалів. ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72. (d, J= 10Hz, 1H), 4.51. (q, J= 5.3Hz, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.48 (m, 5H), 1.25 (m, 2H). ¹³CNMR (CDCl₃, 127MHz) δ 165.5, 161.3 (d, J= 245Hz), 148.3 (d, J= 20Hz), 147.7 (d, J= 7.2Hz), 117.2 (d, J= 19Hz), 61.36, 45.6, 26.7, 10.2. ¹⁹FNMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -120.2. LCMS (ESI): m/z = 211 ([M+H]⁺).

Етил 5-фтор-6-(2-гідроксіетил)піридазин-3-карбоксилат.



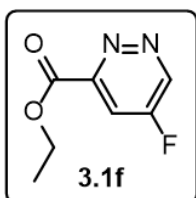
33 г речовини було отримано за загальною процедурою, вихід склав 65%. Сполука була почищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-ЕА від 3:1 до 1:2) і одержана у вигляді жовтих кристалів. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75. (d, $J= 21\text{Hz}$, 1H), 4.45. (q, $J= 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.35(bs, 1 H), 3.1(t, $J= 5.1\text{Hz}$, 2H), 1.35(t, $J= 5.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 163.48, 160.1 (d, $J= 252\text{Hz}$), 149.5(d, $J= 21\text{Hz}$), 148.3(d, $J= 7.5\text{Hz}$), 117.2(d, $J= 18.8\text{Hz}$), 61.17, 57.2, 31.2, 14.77. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -121.2. LCMS (ESI): $m/z= 215$ ([M+H] $^+$).

Етил 6-(((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)метил)-5-фторпіридазин-3-карбоксилат.



17 г речовини було отримано за загальною процедурою, вихід склав 59%. Сполука була почищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-ЕА від 8:1 до 2:1) і одержана у вигляді білих кристалів. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88. (d, $J= 19\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.38. (q, $J= 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9 H), 1.36(t, $J= 5.6\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 127MHz) δ 163, 159.2(d, $J= 248\text{Hz}$), 154.7, 148.7(d, $J= 20.5\text{Hz}$), 147.3(d, $J= 7\text{Hz}$), 116.6(d, $J= 15.5\text{Hz}$), 80.25, 61.46, 48.51, 33.64, 27.3, 14.77. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -122.3. LCMS (ESI): $m/z= 314.4$ ([M+H] $^+$).

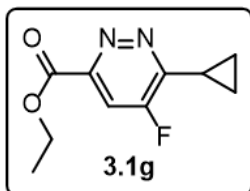
Етил 5-фторпіридазин-3-карбоксилат.



7.4 г речовини було отримано за загальною процедурою, вихід склав 28%. Сполука була почищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-ЕА від 10:1 до 4:1) і одержана у вигляді жовтої олії. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.75 (dd, $J = 8.5$, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dt, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.85 – 162.26

(m), 160.63, 146.48 (d, $J = 8.0$ Hz), 140.98 (d, $J = 20.0$ Hz), 117.19 (d, $J = 20.0$ Hz), 61.25, 14.38. ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -123.85. m/z : 171.1 (M+H) $^{+}$

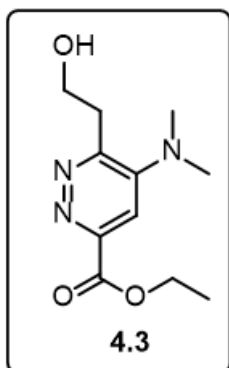
Етил 6-циклопропіл-5-фторпіридазин-3-карбоксилат.



31 г речовини було отримано за загальною процедурою, вихід склав 68%. Сполука була почищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент – Гексан-ЕА від 8:1 до 3:1) і одержана у вигляді жовтих кристалів. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72. (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.51. (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.48 (m, 5H), 1.25 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 127 MHz) δ 165.5, 161.3 (d, $J = 245$ Hz), 148.3 (d, $J = 20$ Hz), 147.7 (d, $J = 7.2$ Hz), 117.2 (d, $J = 19$ Hz), 61.36, 45.6, 26.7, 10.2. ^{19}F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -120.2. LCMS (ESI): $m/z = 211$ ([M+H] $^{+}$).

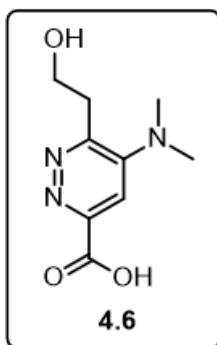
5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4

Етил 5-(диметиламіно)-6-(2-гідроксіетил)піридазин-3-карбоксилат.



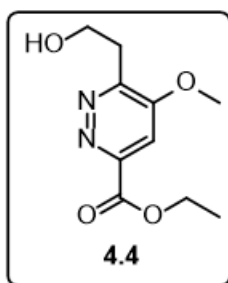
Сполуку 4.1 (15 г, 0,065 моль, 1 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (225 мл) і додавали гідрохлорид диметиламіну (13,3 г, 0,163 моль, 2,5 екв.) та карбонат калію (27,1 г, 0,196 моль, 3 екв.). Суміш перемішували при температурі 50С протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували від неорганічних речовин. Розчинник випарювали, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням хлороформу, метанолу 30:1 >>20:1. систему як елюент. Вихід 12,7 г (82 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.84 (s, 1H), 4.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.97 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 163.34, 153.05, 148.26, 147.70, 108.32, 61.23, 60.77, 43.89, 36.19, 14.38. m/z : 240.2 (M+H) $^{+}$

5-(диметиламіно)-6-(2-гідроксіетил)піридазин-3-карбонова кислота.



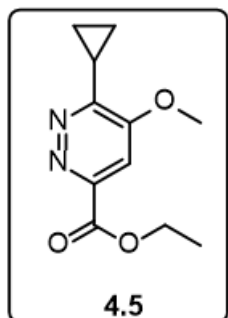
Сполуку 4.3 (25 г, 0,105 моль, 1 екв.) розчиняли в 2 М соляній кислоті (500 мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім воду випарювали і отриманий продукт розтирали з ацетонітрилом з отриманням 3.1 і у формі гідрохлориду. Вихід 21,5 г (83 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 2.97 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 164.81, 152.61, 148.27, 147.36, 109.64, 61.01, 44.63, 36.74. m/z : 212.1 (M+H)⁺

Етил 6-(2-гідроксіетил)-5-метоксипіридазин-3-карбоксилат.



Сполуку 4.1 (16,7 г, 0,078 моль, 1 екв.) розчиняли в метанолі (300 мл) і додавали гідроксид натрію (19,6 г, 0,234 моль, 3 екв.). Суміш перемішували при 50С протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар силікагелю, силікагель промивали метанолом. Розчинник випарювали, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи систему хлороформ/метанол 10:1 >>7:1 як елюент. Вихід 12,2 г (74 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.33, 158.27, 152.09, 148.74, 109.21, 61.45, 60.15, 56.15, 33.05, 14.38. m/z : 227.1 (M+H)⁺

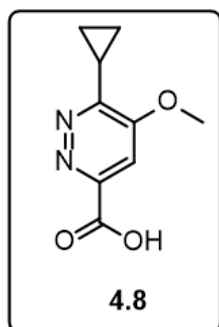
Етил 6-циклопропіл-5-метоксипіридазин-3-карбоксилат.



Сполуку 4.2 (37,8 г, 0,18 моль, 1 екв.) розчиняли в метанолі (600 мл) і додавали гідроксид натрію (30,25 г, 0,36 моль, 2 екв.). Суміш перемішували при 50С протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар силікагелю, силікагель промивали метанолом. Розчинник випарювали, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи систему хлороформ/метанол

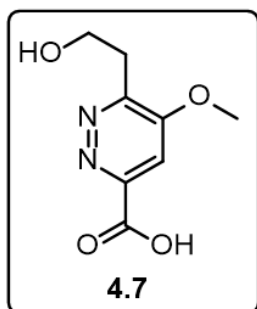
15:1 >> 10:1 як елюент. Вихід 31,8 г (85 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 (s, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.03 (p, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.28, 157.39, 153.41, 146.14, 109.67, 61.45, 56.16, 14.38, 12.23, 7.99. m/z : 223.2 (M+H)⁺

6-циклопропіл-5-метоксипіридазин-3-карбонова кислота.



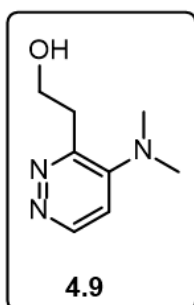
До розчину простих ефірів 4.4 або 4.5 (1 екв.) в етанолі (10 мл/г) додавали концентрований розчин NaOH (2 екв.) у воді. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім випарювали і отриманий твердий залишок розчиняли у воді (10 мл/г). Розчин промивають CH_2Cl_2 і підкислюють гідросульфатом натрію до pH = 3-4. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і розчинник випарювали. Вихід: 3.1к 8,5 г (89 %), 3.1м 9,1 г (92 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (p, $J = 5.7$ Hz, 1H), 0.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.68, 155.93, 154.12, 146.71, 109.51, 56.15, 12.23, 7.97. m/z : 195.3 (M+H)⁺

6-(2-гідроксіетил)-5-метоксипіридазин-3-карбонова кислота.



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.68 (s, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 164.73, 157.32, 151.13, 148.90, 109.12, 60.15, 56.14, 33.05. m/z : 199.1 (M+H)⁺

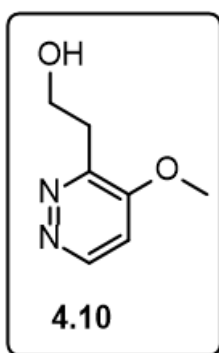
2-(4-(диметиламіно)піридазин-3-іл)етан-1-ол.



Сполуку 4.6*HCl (25 г, 0,1 моль, 1 екв.) розчиняли в діоксані (500 мл) і додавали DIPEA (15,6 г, 0,12 моль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом двох годин до повного виділення газу, потім охолоджували до кімнатної температури і випарювали.

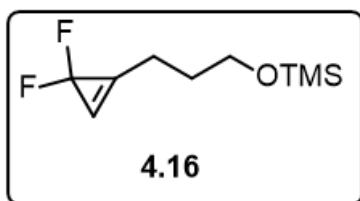
Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи систему хлороформ/метанол 15:1 >>10:1 як елюент. Вихід 12,5 г (75 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 7.2$, 2H), 3.64 (s, 1H), 2.95 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 151.93, 149.33, 147.70, 105.65, 60.07, 43.64, 36.09. m/z: 168.2 (M+H)⁺

2-(4-метоксипіридазин-3-іл)етан-1-ол.



Сполуку 4.7 (2 г, 0,01 моль, 1 екв.) розчиняли в діоксані (20 мл) і перемішували зі зворотним холодильником протягом двох годин до повного виділення газу, потім охолоджували до кімнатної температури і випарювали. Неочищений продукт розтирали з МТБЕ. Вихід 1,27 г (81 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 6.9, 6.5$ Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 5H), 3.60 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.80, 149.52, 139.16, 108.13, 60.18, 54.96, 33.02. m/z: 155.1 (M+H)⁺

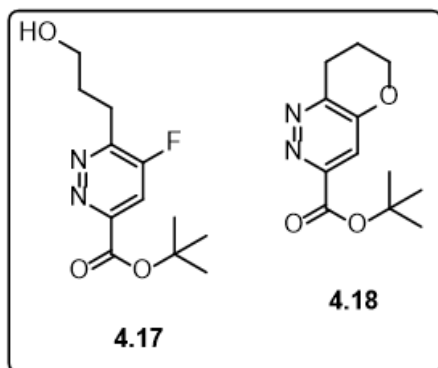
(3-(3,3-диторциклопроп-1-ен-1-іл)пропокси)триметилсилан.



Пент-4-ин-1ол 20г (4.13) (0,2378моль) розчинили в сухому ТГФ (250мл) та додали 53,42г(0,3564моль) безводного йодиду натрію. До отриманої суміші, при кип'ятінні повільно вкрапували 101,35г (0,7128моль) триметил(триторметил)силану. Остаточне проходження реакції контролювали методом ^1H -ЯМР спектроскопії, за необхідності додаючи реагент Руперта-Пракаша до зникнення сигналу вихідного алкіну. Після цього, розчинник було обережно відігнано при пониженому тиску, не дозволяючи розчиннику повністю випаруватись. До отриманої суміші додали дихлорометан(250мл) і отриманий розчин зфільтрували від осаду. Осад додатково промили 50 мл дихлорометану. Дихлорометан було обережно відігнано при пониженому тиску, не дозволяючи

розчиннику повністю випаруватись, з отриманням 45,0г (0,2181 моль, вихід 91,71%) продукту (4.16) у вигляді темно-коричневої рідини. Отриману речовину одразу ж використовували для наступної стадії. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.3 – 7.1 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (q, 2H), 0.0 (s, 9H).

Отримання трет-бутил 5-фтор-6-(3-гідроксипропіл)піридазин-3-карбоксилату (4.17) та трет-бутил 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-с]піридазин-3-карбоксилату (4.18).

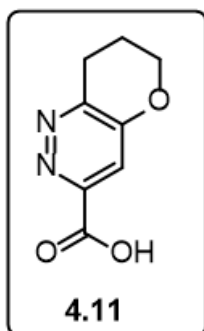


Отриманий з попередньої стадії (3-(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)пропокс)триметилсилан (4.16) 45,0г (0,2181 моль) розчинили в сухому толуені (450мл) та додали 93г(0,6543 моль) трет-бутил

діазооцтового естеру та 33,2г (0,328моль) триетиламіну. Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 16 годин. Після цього, реакційну суміш було зконцентровано за зниженого тиску, а отримане масло очищене методом рідинної хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту систему гексан:етилацетат=1:4. В результаті було отримано 20,0г (0,078моль, вихід – 35,78%) трет-бутил 5-фтор-6-(3-гідроксипропіл)піридазин-3-карбоксилату (4.17) у вигляді темно-коричневої рідини, яка з часом перетворюється на кристали та 9,5г (0,04моль, вихід – 18,43%) трет-бутил 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2с]піридазин-3-карбоксилату (4.18) у вигляді безбарвних кристалів. Спектральні дані для 4.17: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.7 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.7 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.2 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.0 (br.s, 1H), 2.1 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.6 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.0 (d), 159.9, 157.0 (d, $J = 10.5$ Hz), 153.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 113.2 (d, $J = 15.2$ Hz), 83.9, 61.5, 30.3, 28.0, 26.4. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -117.7. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257,0$ Спектральні дані для 4.18: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.2 (s, 1H), 4.2 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.0 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.0 (q, 2H), 1.5 (s, 9H). ^{13}C NMR (126

MHz, Chloroform-*d*) δ 162.9, 154.6, 152.0, 151.0, 113.1, 82.7, 67.5, 27.9, 26.0, 21.1.
[M+H]⁺=237,2.

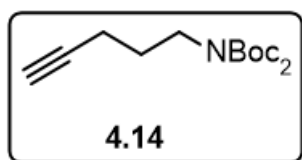
7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-с]піридазин-3-карбонова кислота.



9,5 г (0,04 моль) трет-бутил 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2с]піридазин-3-карбоксилату (4.18) розчинили в 50 мл сухого діоксану та додали при інтенсивному перемішуванні 50 мл 4М розчин хлороводню в діоксані. Отриману суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Потім, розчинник було випарено, а до сухого залишку додано 100 мл МТБЕ.

Отриману суміш перемішували близько 10 хв та зфільтровано. Осад на фільтрі промили додатково 50 мл МТБЕ та висушили отримавши 7г (0,03885моль, вихід – 97,14%) 7,8-дигідро-6H-пірано[3,2с]піридазин-3-карбонова кислоти (4.11) у вигляді білих кристалів. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.3 (br.s, 1H), 7.5 – 7.4 (s, 1H), 4.4 – 4.3 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 2.1 (p, 2H). [M+H]⁺=181,2.

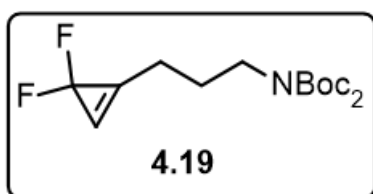
Ди-трет-бутил пент-4-ин-1-илімідодикарбонат.



50г (0,4875 моль) 5-хлорпент-1-ину (4.15) розчинили в 700 мл сухого ацетонітрилу та додали 103,2г (0,4750 моль) біс-трет-бутоксикарбоніламоніаку

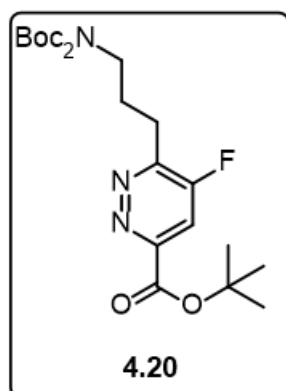
та 138,2г (1 моль) карбонату калію. Отриману суміш кип'ятили протягом 16 годин, після чого розчинник було відігнано за низького тиску. Отриману суміш хроматографували на силікагелі використовуючи як елюент систему гексан:етилацетат=14:1. В результаті, було отримано 110,0г (0,388 моль, вихід – 79,62%) продукту (4.14) у вигляді жовтої рухомої рідини. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.8 – 3.5 (m, 2H), 2.2 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.9 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.8 (dq, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 2H), 1.5 (s, 17H).

Ди-трет-бутил [3(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)пропіл] імідодикарбонат.



110г ди-трет-бутил пент-4-ин-1-ілімідодикарбонату (4.14) (0,388моль) розчинили в 1200мл сухого ТГФ та додали 139,16г безводного йодиду натрію (0,9284 моль). До отриманої суміші, при кип'ятінні повільно вкрапували 312,83г (2,2 моль) триметил(трифторметил)силану. Остаточне проходження реакції контролювали методом ¹H-ЯМР спектроскопії, за необхідності додаючи реагент Руперта-Пракаша до зникнення сигналу вихідного алкіну. Після цього, розчинник було обережно відігнуто при пониженому тиску, не дозволяючи розчиннику повністю випаруватись. До отриманої суміші додали дихлорометан(1200мл) і отриманий розчин зфільтрували від осаду. Осад додатково промили 250 мл дихлорометану. Дихлорометан було обережно відігнуто при пониженому тиску, не дозволяючи розчиннику повністю випаруватись, з отриманням 117,3г (0,352 моль, вихід 90,9%) продукту (4.19) у вигляді темно-коричневої рідини. Отриману речовину одразу ж використовували для наступної стадії. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.3 (s, 1H), 3.7 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.5 (t, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 1.9 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.5 (s, 17H).

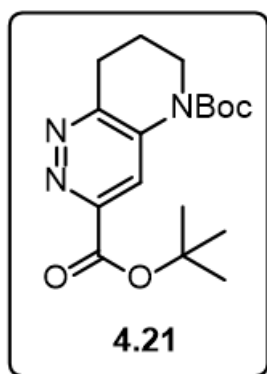
Трет-бутил 6-{3-[ди-третбутилімінодикарбонат]пропіл}-5-фторпіридазин карбоксилат.



Отриманий з попередньої стадії ди-трет-бутил [3(3,3-дифторциклопроп-1-ен-1-іл)пропіл] імідодикарбонат (4.19) 117,3г(0,352 моль) розчинили в сухому толуені (1200мл) та додали 150,11г (1,056 моль) трет-бутил діазооцтового естеру та 53,43 г (0,528моль) триетиламіну. Отриману суміш перемішували при 90 оС протягом 16 годин. Після цього, реакційну суміш було зконцентровано за зниженого тиску, а отримане масло очищене методом рідинної хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту

систему гексан:етилацетат=1:4. В результаті було отримано 95,7г (0,21моль, вихід – 59,66%) продукту (4.20) у вигляді темно-коричневої рідини. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.7 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.7 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.2 – 3.0 (m, 2H), 2.1 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.6 (s, 9H), 1.5 (s, 18H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 162.4, 160.0, 156.5, 153.9, 152.7, 113.2, 113.1, 84.0, 82.5, 45.9, 29.8, 28.2, 28.2, 27.9, 27.5, 27.1. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -118.3. [M+Na]⁺=478.0.

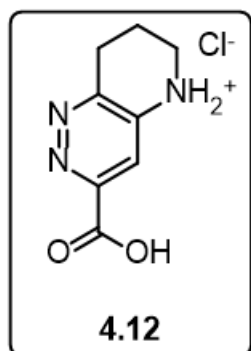
Ди-трет-бутил 7,8-дигідропіrido[3,2-с]піридазин-3,5(6H)-дикарбоксилат.



40г (0,087моль) трет-бутил 6-{3-[ди-третбутилімінодикарбонат]пропіл}-5-фторпіридазин карбоксилату (4.20) розчинили в 1000мл сухого дихлорометану і прикапали 0,45мл трифтороцтової кислоти (0,0026 моль) в атмосфері аргону. Після цього, реакційна суміш перемішувалась протягом 120 годин за

кімнатної температури. Контроль проходження реакції здійснювався методом ТШХ з інтервалом в 12-14 годин між відборами проб. Потім, реакційну суміш було зконцентровано за низького тиску, а залишок хроматографували на силікагелі з використанням етилацетату в якості елюенту. В результаті, було отримано 3,5 г (0,0104 моль вихід – 12%) продукту (4.21) у вигляді коричневих кристалів. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 11H), 1.49 (s, 11H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 163.6, 153.6, 153.0, 151.0, 138.7, 116.6, 83.1, 82.6, 45.6, 28.9, 28.1, 20.8. [M+H]⁺=336,0.

**Гідрохлорид 5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,2-с]піридазин-3-карбонової
кислоти.**



3,5 г (0,0104 моль) ди-трет-бутил 7,8-дигідропіrido[3,2-с]піридазин-3,5(6Н)-дикарбоксилату (4.21) розчинили в 10 мл сухого діоксану та додали 20 мл 4М хлороводню в діоксані. Після цього, реакційну суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Діоксан було випарено на роторному випаровувачі. До отриманої кристалічної речовини додали 10 мл МТБЕ та залишили для перемішування на близько 10 хв. Осад було відділено фільтруванням, після чого розчинено в 5 мл дистильованої води. Отриманий розчин було зконцентровано на роторному випаровувачі з отриманням 1,82г (0,0101 моль, вихід - 97,66%) продукту (4.21) у вигляді білої кристалічної сполуки. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 3.4 (t, $J = 5.9, 4.4$ Hz, 2H), 2.9 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.0 (p, $J = 5.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160.1, 149.0, 147.3, 142.1, 107.4, 40.5, 26.8, 17.9. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180,0$.

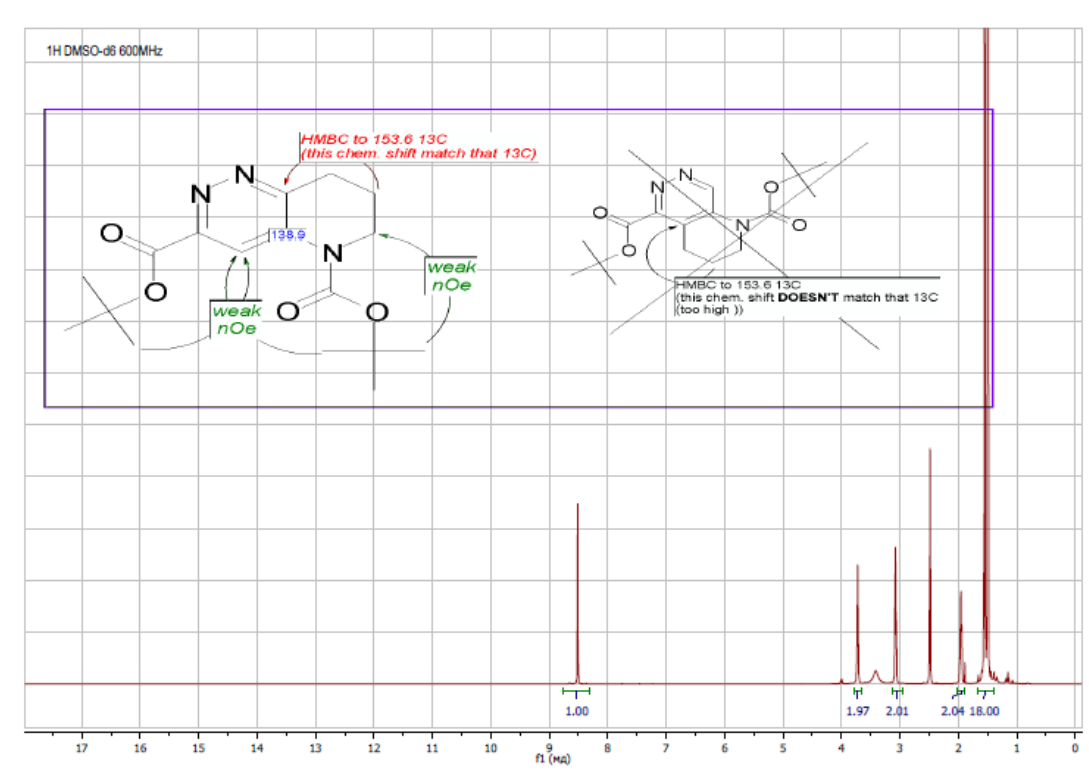


Рисунок 5.16. ^1H - ЯМР спектр сполуки 4.20 з висновком про будову.

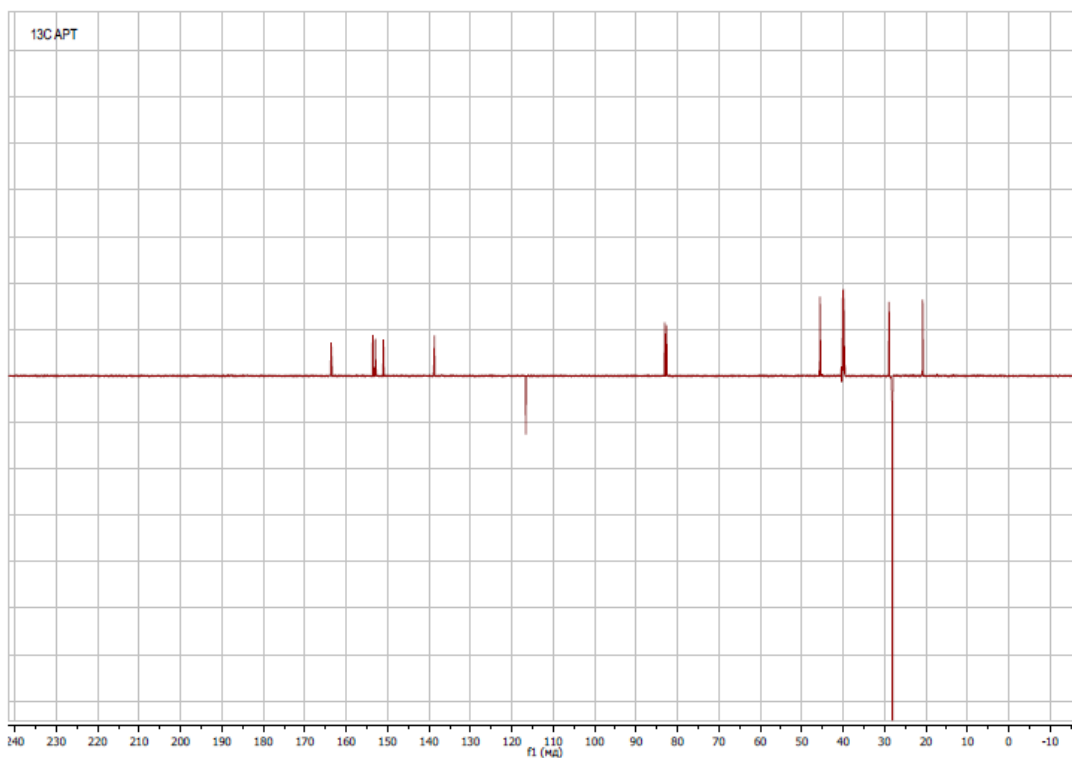


Рисунок 5.17. ^{13}C -АПТ ЯМР спектр сполуки 4.20.

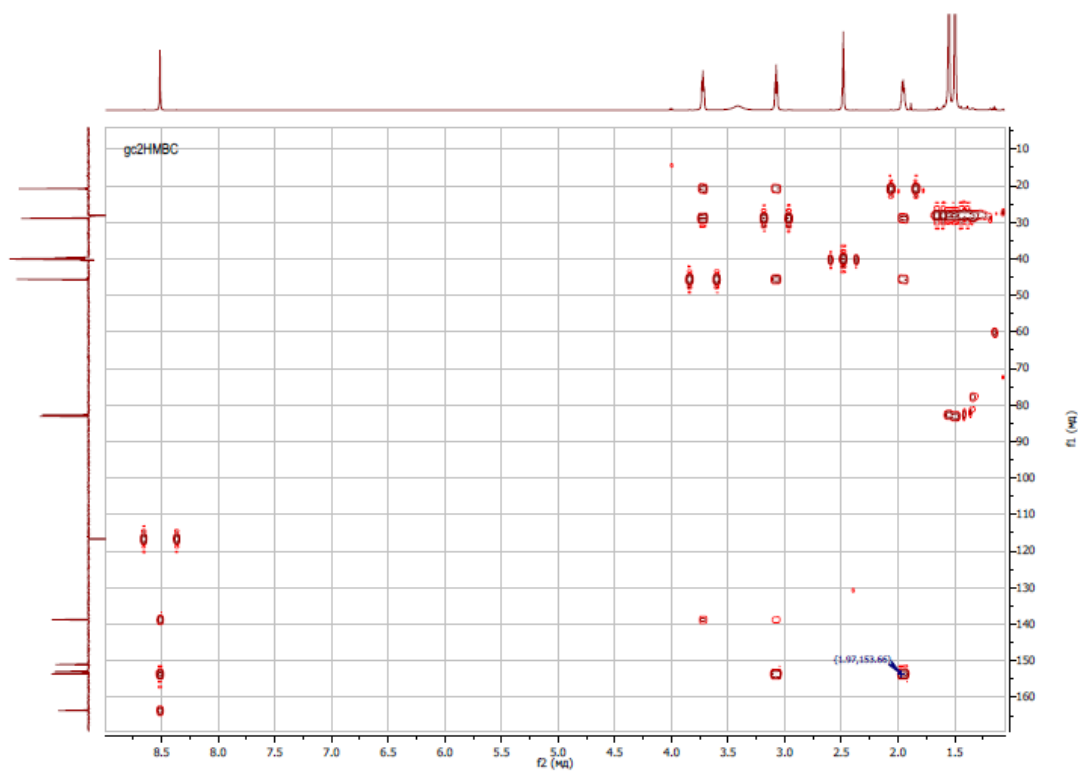


Рисунок 5.18. НМВС ЯМР спектр сполуки 4.20.

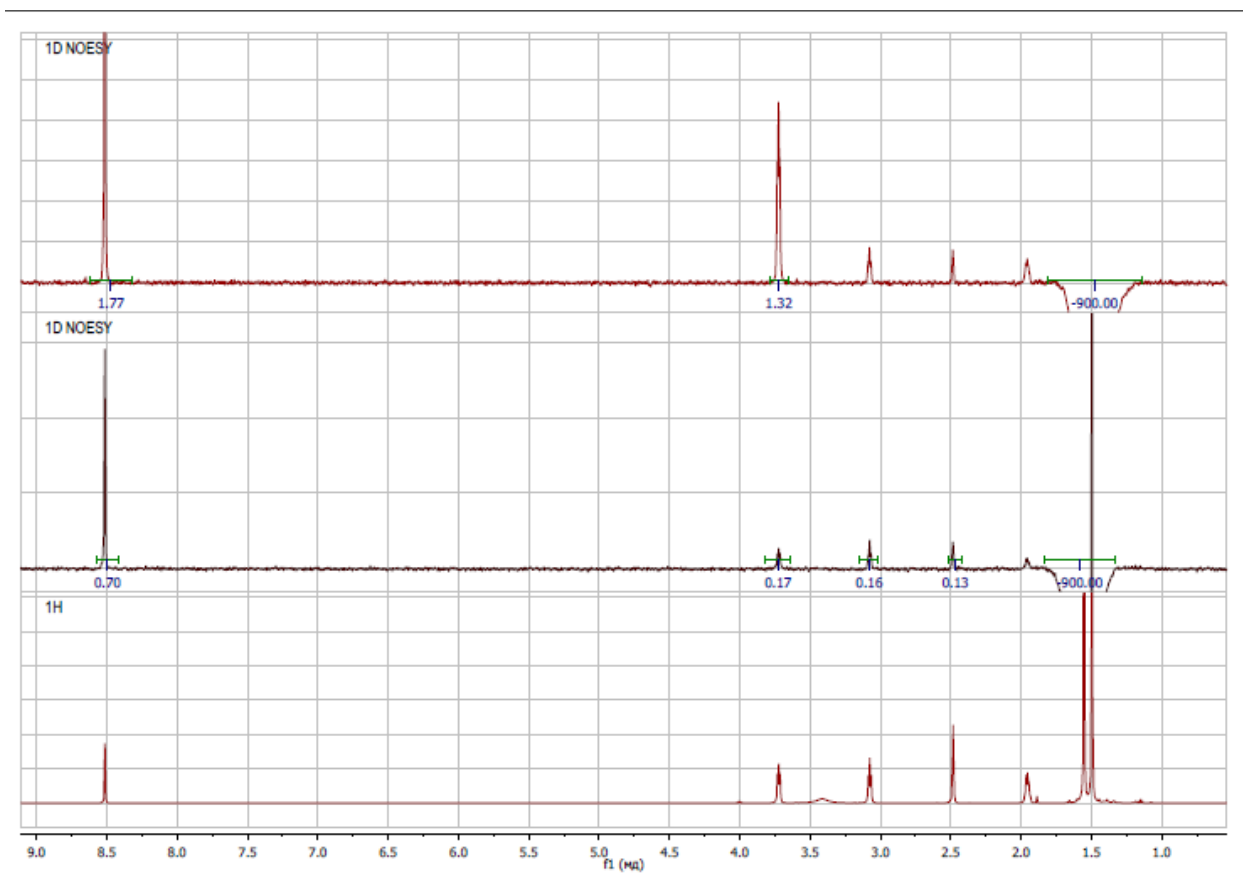


Рисунок 5.19. 1D NOESY ЯМР-дослідження сполуки 4.20.

ВИСНОВКИ

Проведено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, що полягає в розробці методики синтезу гем-дифторциклопропенів, дослідженні їхньої стабільності та подальшому використанні в реакціях [3+2]-циклоприєднання для отримання функціоналізованих 5-фторпіридазинів.

1. Розроблено ефективний метод синтезу гем-дифторциклопропенів на основі модифікованої методики повільного додавання реагенту Рупперта-Пракаша. Запропонований підхід є зручним у реалізації, толерантним до широкого спектра функціональних груп і придатним для масштабування.

2. Було синтезовано широкий спектр раніше недоступних алкіл-заміщених дифторциклопропенів. Деякі отримані сполуки виявилися стабільними при зберіганні і не демонстрували ознак деградації навіть після більш ніж річного періоду зберігання..

3. Проведено емпіричний аналіз стабільності 3,3-дифторциклопропенів, що дозволило сформулювати практичні критерії оцінки можливості їхнього зберігання у чистому вигляді, розчині або ж використання *in situ* без необхідності попередньої ізоляції.

4. Реалізовано основно-каталізовану реакцію [3+2]-циклоприєднання 3,3-дифторциклопропенів із діазосполуками, що дозволила отримати широкий спектр 5-фторпіридазинів із різноманітними замісниками. Було визначено, що реакція проходить з високою регіоселективністю, яка також була підтверджена експериментальними даними та DFT-розрахунками.

5. Встановлено механістичні особливості перебігу реакції циклізації, які включають кінетично контрольоване утворення біциклічного проміжного продукту, його основно-каталізовану протонну міграцію та розрив зв'язку C–C, що призводить до формування проміжних етил-5,5-дифтор-6-метил-2,5-дигідропіридазин-3-карбоксилатів з подальшим елімінуванням фторид-аніону.

6. Одержані 5-фторпіридазини продемонстрували високу реакційну здатність у реакціях нуклеофільного заміщення, що відкриває можливості для їхньої подальшої функціоналізації та застосування в медичній хімії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. F. S. Shenstone, J. R. Vickery, *Nature*. 1961, 190, 168-169
2. P. Kumar, W. Huang, D. Shukhman, F. M. Camarda, S. T. Laughlin, *Tet. Lett.* 2019, 60, 1476- 1480;
3. P. Kumar, T. Jiang, O. Zainul, A. N. Preston, S. Li, J. D. Farr, P. Suri, S. T. Laughlin *Tet. Lett.* 2018, 59, 3435-3438;
4. G. J. Wormer, B. K. Hansen, J. Palmfeldt, T. B. Poulsen, *Angew. Chemie., Int. Ed.* 2019, 58, 11918-11922.
5. G. Triola, G. Fabrias, A. Llebaria, *Angew. Chemie., Int. Ed.* 2001, 40, 1960-1962
6. N. Y. Demjanov, M. N. Doyarenko, *Bull. Acad. Sci. Russ.* 1922, 16, 297-320
7. Michael Rubin, Marina Rubina, and Vladimir Gevorgyan *Chem. Rev.* 2007, 107, 3117–3179
8. Biscyclopropyl titanocene: A novel reagent for the synthesis of alkylidene and vinyl cyclopropanes. Binger, P.; Buech, H. M. *Top. Curr. Chem.* 1987, 135, 77
9. Donaldson, W. A. *Adv. Met.-Org. Chem.* 1991, 2, 269.
10. A novel C-H insertion via deoxygenation of amides by a Sm/SmI₂ mixed system. Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P.; Chiu, P.; Ma, S.; Colucci, J. *Can. J. Chem.* 1995, 73, 1251.
11. Highly Diastereo- and Regioselective Transition Metal Catalyzed Additions of Metal Hydrides and Bimetallic Species to Cyclopropenes: Easy Access to Multisubstituted Cyclopropanes. Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11566
12. Molecular Orbital Insights of Transition Metal-Stabilized Carbocations. Gompper, R.; Bartmann, E. *Angew. Chem.* 1985, 97, 209
13. Rh(II)-catalyzed asymmetric cyclopropenation of propargyl derivatives; synthesis of cyclopropene- and cis-cyclopropane-amino acids. Imogai, H.; Bernardinelli, Paul Müller, Hassan Imogai. *Chim. Acta* 1998, 81, 1754

14. Barrett, A. G. M.; Tam, W. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 7673.
15. Gilligan, P. J.; Folmer, B. K.; Hartz, R. A.; Koch, S.; Nanda, K. K.; Andreuski, S.; Fitzgerald, L.; Miller, K.; Marshall, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 4093.
16. Manganese, technetium, and rhenium annual survey covering the year 1981. Nalesnik, T. E.; Orchin, M. J. *Organomet. Chem.* 1981, 222
17. Nalesnik, T. E.; Freudenberger, J. H.; Orchin, M. J. *Organomet. Chem.* 1982, 236, 95
18. Matsui, Y.; Orchin, M. J. *Organomet. Chem.* 1983, 244, 369.
19. Methylene cyclopropane as an alkene component in the Khand-Pauson reaction. Smit, V. A.; Kireev, S. L.; Nefedov, O. M.; Tarasov, V. A. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4021.
20. The virtue of methylene cyclopropane terminators in intramolecular Pauson-Khand reactions. Stolle, A.; Becker, H.; Salaun, J.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3517
21. Brase, S.; Schomenuer, S.; McGaffin, G.; Stolle, A.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 545.
22. Synthesis of Cyclopropenes via 1,2-Elimination of Bromocyclopropanes Catalyzed by Crown Ether. Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* 2006, 1221
23. Palladium-catalyzed addition of alkynes to cyclopropenes. Yin, J.; Chisholm, J. D. *Chem. Commun.* 2006, 632.
24. New Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis, Pd(0)-Catalysed Coupling of Cyclopropenylzinc Chlorides and Cyclopropenylstannanes — A New Efficient Synthesis of 1-Phenyl-, 1-Ethenyl-, and 1-Ethynyl-1-cyclopropenes. Untiedt, S.; de Meijere, A. *Chem. Ber.* 1994, 127, 1511.
25. Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane. Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9421.
26. Baird, M. S.; Al Dulayymi, J. R.; Rzepa, H. S.; Thoss, V. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 1323.

27. Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluor. Chem.* 2005, 126, 39.
28. Direct Palladium-Catalyzed Arylation of Cyclopropenes. Chuprakov, S.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3714.
29. Nuske, H.; Brase, S.; de Meijere, A. *Synlett* 2000, 1467.
30. Catalytic, Enantioselective Synthesis of 1,2-anti Diols via Asymmetric Ring Opening/Cross Metathesis. Tallarico, J. A.; Randall, M. L.; Snapper, M. L. *Tetrahedron* 1997, 53, 16511.
31. Wang, S. C.; Tantillo, D. J. *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 4386.
32. Thermal Rearrangements of Vinylcyclopropanes to Cyclopentenenes. For thermal rearrangements, see: Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* 2003
33. Cho, S. H.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2631.
34. Nicola Seul, Dennis Lamade, Petko Stoychev, Michaela Mijic, Rita T. Michenfelder, Lisa Rieger, Philipp Geng, and Hans-Achim Wagenknecht* : *Angew. Chem. Int. Ed.* 2024, 63
35. Conversion of olefins to dihalocyclopropanes with sodium hydroxide and haloforms / Robinson G.C. // *Tetrahedron Lett.* — 1965 — Vol. 6, № 22 — P. 1749–1752.
36. Methylene Derivatives as Intermediates in Polar Reactions / Hine J., Langford P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957 — Vol. 79, № 20 — P. 5497–5500.
37. Birchall, J. M.; Cross, G. E.; Haszeldine, R. N., Difluorocarbene, *Proc. Chem. Soc.*, London 1960, 81
38. Sodium bromodifluoroacetate: A difluorocarbene source for the synthesis of gem - difluorocyclopropanes / Oshiro K., Morimoto Y., Amii H. // *Synthesis (Stuttg.)*. — 2010 — Vol. 99, № 12 — P. 2080–2084.
39. Seyferth D., Hopper S.P., Halomethyl Metal Compounds. Phenyl(trifluoromethyl)mercury: A useful Difluorocarbene Transfer Agent, *J. Org. Chem.* — 1972 — Vol. 37, № 25 — P. 4070–4075.
40. Donor-free bis(trifluoromethyl) cadmium, (CF₃)₂Cd: a readily available low-temperature difluorocarbene source / Eujen R., Hoge B. // *J. Organomet. Chem.* — 1995 — Vol. 503 — P. C51–C54.

41. Perfluoroalkyl Derivatives of Tin. I. Trimethyltrifluoromethyltin / Clark H.C., Willis C.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1960 — Vol. 82, № 8 — P. 1888–1891.
42. Trifluoromethyl Compounds of Germanium / Clark H.C., Willis C.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1962 — Vol. 84, № 6 — P. 898–900.
43. Chemistry of the Metal Carbonyls. XV. Fluorocarbon Derivatives of Iron Carbonyl / King R.B., Stafford S.L., Treichel P.M., Stone F.G.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1961 — Vol. 83, № 17 — P. 3604–3608.
44. Kinetics of the pyrolysis of trimethylarsine, tris(trifluoromethyl)arsine, and related compounds / Ayscough P.B., Emeléus H.J. // J. Chem. Soc. — 1954 — P. 3381–3388
45. Fluorocyclopropanes. I. Preparation and Nuclear Magnetic Resonance Spectra / Sargeant P.B. // J. Org. Chem. — 1970 — Vol. 35, № 3 — P. 678–682.
46. Trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA): A new, highly efficient difluorocarbene reagent / Dolbier W.R., Tian F., Duan J.X., Li A.R., Ait-Mohand S., Bautista O., Buathong S., Baker J.M., Crawford J., Anselme P., Cai X.H., Modzelewska A., Koroniak H., Battiste M.A., Chen Q.Y. // J. Fluor. Chem. — 2004 — Vol. 125, № 3 — P. 459–469.
47. A Novel and Highly Efficient Synthesis of gem-Difluorocyclopropanes / Tian F., Kruger V., Bautista O., Duan J.-X., Li A.-R., Dolbier, W.R., Chen Q.-Y. // Org. Lett. — 2000 — Vol. 2, № 4 — P. 563–564.
48. 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 — Vol. 47, № 8 — P. 2411–2413.
49. F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H.S. Krishnan, P.V. Jog, S.K. Ganesh, G.K.S. Prakash, G.A. Olah, Synthesis of gem-difluorinated cyclopropanes and cyclopropenes: trifluoromethyltrimethylsilane as a difluorocarbene source, Angew. Chem. Int. Ed. 50 (2011) 7153–7157.

50. P.S. Nosik, S.V. Ryabukhin, O.O. Grygorenko, D.M. Volochnyuk, Transition metal-free gem-difluorocyclopropanation of Alkenes with CF_3SiMe_3 –NaI system: a recipe for electron-deficient substrates, *Adv. Synth. Catal.* (2018).

51. Difluorocarbene Generation from TMSCF_3 : Kinetics and Mechanism of NaI-Mediated and Si-Induced Anionic Chain Reactions Andres García-Domínguez, Thomas H. West, Johann J. Primozic, Katie M. Grant, Craig P. Johnston, Grant G. Cumming, Andrew G. Leach, and Guy C. Lloyd-Jones. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 14649–14663

52. Yves BESSARD and Manfred SCHLOSSER, *β*-DIFLUOROCYCLOPROPENES BY [1+2] CYCLOADDITION REACTIONS BETWEEN β-DIFLUOROCARBENES AND ACETYLENES HAVING TERMINAL OR INTERNAL TRIPLE BONDS, *Tetrahedron* Vol 41, No 35, pp 7323-1328.1991.

53. Wei Xu and Qing-Yun Chen, 3,3-Difluoro-1-iodocyclopropenes: A Simple Synthesis and Their Reactions, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9421-9427.

54. Xiao-Chun Hang, Wei-Peng Gu, Qing-Yun Chen, Ji-Chang Xiao, Reaction of difluorocarbene with propargyl esters and efficient synthesis of difluorocyclopropyl ketones, *Tetrahedron* 65 (2009) 6320–6324.

55. Pauline Rulliere, Patrick Cyr, and Andre B. Charette, Difluorocarbene Addition to Alkenes and Alkynes in Continuous Flow, *Org. Lett.* 2016, 18, 9, 1988–1991.

56. S. S. Nguyen, A. J. Ferreira, Z. G. Long, T. K. Heiss, R. S. Dorn, R. D. Row, J. A. Prescher, *Org. Lett.* **2019**, 21, 8695-8699.

57. K. P. Reber, I. W. Gilbert, D. A. Strassfeld, E. J. Sorensen, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5524-5534.

58. Lingchun Li, Chuanfa Ni, Fei Wang & Jinbo Hu. Deoxyfluorination of alcohols with 3,3-difluoro-1,2-diarylcyclopropenes *NATURE COMMUNICATIONS* 2016

59. Xiu Wang, Fei Wang, Fengfeng Huang, Chuanfa Ni, and Jinbo Hu. Deoxyfluorination of Carboxylic Acids with CpFluor: Access to Acyl Fluorides and Amides. *Org. Lett.* 2021, 23, 1764–1768
60. Chemistry of difluorocarbene adducts: Stereospecific synthesis of conjugated fluoroolefins and 1,3-azabutadienes from gem-difluorocyclopropenyl ketones Zhan-Ling Cheng, Qing-Yun Chen * *Journal of Fluorine Chemistry* 127 (2006) 894–900
61. T. Nihei, T. Hoshino and T. Konno* *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 3721
62. Xianghu Zhao ^a, Sixue Xu ^a, Jingjing He ^a, Yao Zhou ^a, Song Cao *Organic Chemistry Frontiers* Volume 6, Issue 14, 2019, Pages 2539-2543
63. Yimiao He ^a, Jingwen Yuan ^a, Wen-Xin Lv ^c, Peng Liu ^d, Fan Teng ^e, Qijin Mo ^a, Zihua Wu ^a, Chusheng Huang ^a, Qianwen Liu ^{a,*}, Honggen. Wang *Green Synthesis and Catalysis* 5 (2024) 14–19
64. X.J. Tang, K. Liu, Z.M. Qu, J.Y. Zhan, R.K. Zhu, F. Teng, L.L. Meng, Y.M. Huang, C.S. Huang, Y.M. He, Q. Zhu, *Chin. Chem. Lett.* 33 (2022) 2982–2986
65. H.Y. Xu, W.J. Chen, M.Y. Bian, H.T. Xu, H. Gao, T. Wang, Z. Zhou, W. Yi, *ACS Catal.* 11 (2021) 14694–14701
66. Y.M. He, L.M. Tian, X.X. Chang, Z.M. Qu, Y.M. Huang, C.S. Huang, Q. Sun, H.G. Wang, *Chin. Chem. Lett.* 33 (2022) 2987–2992
67. T. Nihei, T. Hoshino and T. Konno, An efficient approach to gem-difluorocyclopropylstannanes via highly regio- and stereoselective hydrostannylation of gem-difluorocyclopropenes and their unique ring-opening reaction to afford β -fluoroallylic alcohols, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 3721
68. Y. Bessard, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7323-7328.
69. W. Xu, Q. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9421-9427.

71. A. V. Chernykh, K. P. Melnykov, N. A. Tolmacheva, I. S. Kondratov, D. S. Radchenko, C. G. Daniliuc, D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, Y. O. Kuchkovska, O. O. Grygorenko, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8487-8496;
72. O. D. Tereshchenko, M. Y. Perebiynis, I. V. Knysh, O. V. Vasylets, A. A. Sorochenko, E. Y. Slobodyanyuk, E. B. Rusanov, O. V. Borysov, S. V. Kolotilov, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3229-3242;
73. S. Ryabukhin, K. Melnykov, D. Granat, D. Volochnyuk, O. Grygorenko, *Synthesis* **2018**, *50*, 4949-4957;
74. A. V. Chernykh, I. O. Feskov, A. V. Chernykh, C. G. Daniliuc, N. A. Tolmachova, D. M. Volochnyuk, D. S. Radchenko, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1036-1041;
75. Y. Zabolotna, D. Volochnyuk, S. Ryabukhin, D. Horvath, K. Gavrylenko, G. Marcou, Y. Moroz, O. Oksiuta, A. Varnek, *J. Theor. Comput. Chem.* **2021**.
76. B. E. Smart, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2377-2379.
77. Wermuth, C. G. Are Pyridazines Privileged Structures? *Medchemcomm* **2011**, *2* (10), 935–941.
78. Meanwell, N. A. The Pyridazine Heterocycle in Molecular Recognition and Drug Discovery. *Med. Chem. Res.* **2023**.
79. He, Z.-X.; Gong, Y.-P.; Zhang, X.; Ma, L.-Y.; Zhao, W. Pyridazine as a Privileged Structure: An Updated Review on Anticancer Activity of Pyridazine Containing Bioactive Molecules. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112946.
80. Razin, V. V.; Yakovlev, M. E.; Shataev, K. V.; Selivanov, S. I. Synthesis of Substituted Methyl Pyridazine-4-Carboxylates via Cycloaddition of Diazomethane to 2,3-Disubstituted 2-Cyclopropenecarboxylic Acids. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40* (7), 1027–1032.
81. Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. Modular, Concise, and Efficient Synthesis of Highly Functionalized 5-Fluoropyridazines by a [2 + 1]/[3 + 2]-Cycloaddition Sequence. *Org. Lett.* **2015**, *17*

(14), 3414–3417.

82. Marchenko, A.; Koidan, G.; Hurieva, A.; Vlasenko, Y.; Rozhenko, A. B.; Sotiropoulos, J.; Kostyuk, A. Transformation Routes of P V - and P III - N - Substituted Acyclic Diaminocarbenes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019 (11–12), 1621–1632.

83. Koidan, G.; Hurieva, A. N.; Rozhenko, A. B.; Manthe, U.; Spengler, T.; Zahorulko, S.; Shvydenko, T.; Kostyuk, A. Latent Carbene in Diaminomethylation of Benzenes: Mechanism and Practical Application. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (11), 7233–7244.

84. Jasiński, R.; Jasińska, E.; Dresler, E. A DFT Computational Study of the Molecular Mechanism of [3 + 2] Cycloaddition Reactions between Nitroethene and Benzonitrile N-Oxides. *J. Mol. Model.* **2017**, 23 (1), 13.

85. Chalyk, B. A.; Hrebenuk, K. V.; Fil, Y. V.; Gavrilenko, K. S.; Rozhenko, A. B.; Vashchenko, B. V.; Borysov, O. V.; Biitseva, A. V.; Lebed, P. S.; Bakanovych, I.; et al. Synthesis of 5-(Fluoroalkyl)Isoxazole Building Blocks by Regioselective Reactions of Functionalized Halogenoximes. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (24), 15877–15899.

86. Kawamura, M. Y.; Alegre-Requena, J. V.; Barbosa, T. M.; Tormena, C. F.; Paton, R. S.; Ferreira, M. A. B. Mechanistic Aspects on [3+2] Cycloaddition (32CA) Reactions of Azides to Nitroolefins: A Computational and Kinetic Study. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, 28 (69).

ДОДАТКИ

Додаток А

Список опублікованих статей.

1. Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Andrii S. Poturai, Denys A. Kvasha, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Sergiy Suikov, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, and Yurii L. Yagupolskii (2021). Monosubstituted 3,3-Difluorocyclopropenes as Bench-Stable Reagents: Scope and Limitations. *European Journal of Organic Chemistry*, Volume 2021, Issue 47. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100921>

2. M. O. Pashko, S. V. Ryabukhin. Hydrolysis of Difluorocyclopropenes: the Role of the Cyclopropenyl Cation and the Effects of Substituents. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* 2025, 23 (1). <https://doi.org/10.24959/ophcj.25.324913>

3. Pavel S. Nosik, Denys A. Kvasha, Mykola O. Pashko, Alexander B. Rozhenko, Dmytro M. Volochnyuk, Serhiy V. Ryabukhin. 3,3-Difluorocyclopropenes as Synthons for Substituted Pyridazines. [10.26434/chemrxiv-2025-9s63f](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-9s63f)

Список тез доповідей на конференціях

1. Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Andrii S. Poturai, Denys A. Kvasha, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Sergiy Suikov, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, Yurii L. Yagupolskii. Monosubstituted 3,3-Difluorocyclopropenes as Bench-Stable Reagents. ACS Spring 2022, San Diego, USA - March 20–24, 2022.

2. Pavel S. Nosik, Denys A. Kvasha, Mykola O. Pashko, Alexander E. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Yurii L. Yagupolskii, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin. Bench-Stable 3,3-Difluorocyclopropenes in [3+2] Cycloaddition Reaction with Diazo Acetic Ester. ACS Fall 2022, Chicago, USA - August 21–25, 2022. DOI: 10.1021/scimeetings.2c01136

3. Pavel S. Nosik, Mykola O. Pashko, Olexander Ye. Pashenko, Alexander B. Rozhenko, Dmytro M. Volochnyuk, and Serhiy V. Ryabukhin. Advances in difluorocyclopropanation and its application in the synthesis of novel pyridazine derivatives for medicinal chemistry. BOSS XVIII (Liège, Belgium - June 30-July 5, 2024)

4. Микола О. Пашко, Павло С. Носик, Дмитро М. Волочнюк, Сергій В. Рябухін. Синтез і властивості монозаміщених дифторциклопропенів. XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 10-12 жовтня 2023 р., м. Харків.

5. Микола О. Пашко, Павло С. Носік, Олександр Є. Пашенко, Олександр Б. Роженко, Дмитро М. Волочнюк, Сергій В. Рябухін. Дослідження реакції дифтороциклопропанування та її використання у синтезі нових похідних піридазину для медичної хімії. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород.