

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор Рябухін Сергій Вікторович  
Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри  
Від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

**СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ  
ДИФЛУОРОХЛОРОАЦЕТИЛГЕТЕРОЦИКЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота  
магістра студента спеціальності  
102 Хімія  
ОП «Високі технології (Хімія та  
наноматеріали)»  
**Савченка Владислава Сергійовича**

Науковий керівник  
Завідувач кафедри  
супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор  
**Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

---

## АНОТАЦІЯ

Савченко В.С. Синтез та функціоналізація дифлуорохлороацетилгетероциклів. Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Високі технології ОП «Хімія та наноматеріали». Дипломну роботу присвячено синтезу дифлуорохлороацетилгетероциклів та їх функціоналізації. В даній роботі описана розроблена масштабована до мультиграмових кількостей методика отримання дифлуорохлороацетилгетероциклів. Знайдені оптимальні умови реакції ацилювання прямого ацилювання гетероциклів дифлуорохлороацетатом натрія, якими виявилися нагрів розчину субстрату в диметилформаміді разом з сіллю при 90 °С протягом 16 годин. В ході роботи дана процедура проведення реакції була застосована до ряду гетероциклів, що дало можливість дослідити межі застосування методики та показати подальші перспективи її розширення. На прикладі отриманих кетонів продемонстрована можливість селективного відновлення дифлуорохлороацетильної групи, як зі збереженням кетогрупи, так і зі збереженням атому хлору. Відповідні дифлуорохлоркетони вводили в реакції відновлення воднем, дитіонітом натрія та боргідридом натрія, отримавши відповідні дифлуороспирти, дифлуорокетони та дифлуорохлорспирти. Усі методики було відмасштабовано до ~25 грамових кількостей цільового продукту з одного синтетичного підходу.

**Ключові слова:** дифлуорохлороацетильна група, гетероцикли, дифлуорохлороацетат натрія, білдинг-блоки.

## ANNOTATION

The master's thesis is devoted to the synthesis of difluorochloroacetyl heterocycles and their functionalization. This work describes the developed methodology for the preparation of difluorochloroacetyl heterocycles scalable to multigram quantities. The optimal conditions for the direct acylation reaction of heterocycles with

sodium difluorochloroacetate were found, which turned out to be heating the substrate solution in dimethylformamide together with salt at 90 °C for 16 hours. In the course of the work, this reaction procedure was applied to a number of heterocycles, which made it possible to explore the limits of the technique and show further prospects for its expansion. On the example of the obtained ketones, the possibility of selective reduction of the difluorochloroacetyl group, both with the preservation of the keto group and the preservation of the chlorine atom, was demonstrated. The corresponding difluorochloro ketones were introduced into the reduction reactions with hydrogen, sodium dithionite, and sodium borohydride to give the corresponding difluorinated alcohols, difluoro ketones, and difluorochloro alcohols. All methods were scaled up to ~25 grams of the target product from a single synthetic approach.

**Key words:** difluorochloroacetyl group, heterocycles, sodium difluorochloroacetate, building blocks.

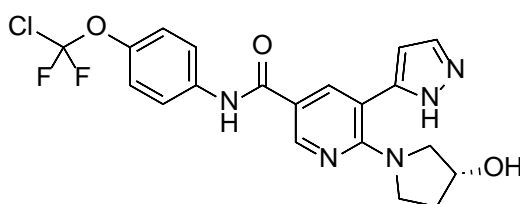
## Зміст

<b>Вступ .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Літературний огляд .....</b>	<b>7</b>
1.1. Огляд методів дифлуорохлороацильовання гетероциклів.....	7
1.2. Огляд методів функціоналізації дифлуорохлороацетилної групи .....	17
<b>2. Обговорення експериментальної частини .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Експериментальна частина .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Висновки.....</b>	<b>44</b>
<b>5. Список посилань .....</b>	<b>45</b>
<b>6. Додатки.....</b>	<b>48</b>

## ВСТУП

Органічні сполуки, що містять трифлуорметильну групу, важливі для прикладних і фундаментальних досліджень завдяки своїм унікальним структурним, хімічним, спектральним і медичним хімічним властивостям. На ринку існує величезна кількість ліків, які містять в своєму складі трифлуорметильну групу. Нещодавно почали з'являтися нові ліки, які в своєму складі мають дифлуорохлорметильну групу. Наразі до цієї групи існує великий інтерес, тому що атом хлору здатен підвищувати біологічну активність сполук.

Наприклад, Асцимініб, що продається під торговою маркою Scemblix, є препаратом, який використовується для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу із позитивною філадельфійською хромосомою. Асцимініб є інгібітором протеїнкінази [1].



**Asciminib**

Тому методи введення фармакологічно цінної CF<sub>2</sub>Cl-групи та одночасно гетероциклічних фрагментів є перспективними в синтезі нових біологічно активних сполук. А наразі таких методів відомо дуже мало і при цьому всі вони потребують дорогих реактивів, як наприклад дифлуорохлороцтового ангідриду. Ці фактори дуже сильно сповільнюють розвиток цього напрямку медичної хімії.

**Мета дослідження.** Розширити метод синтезу дифлуорохлороацетилгетероциклів на основі прямого ацилювання

гетероциклу натрієвою сіллю дифлуорохлороцтової кислоти та дослідити їхні властивості шляхом отримання функціоналізованих похідних.

**Методи дослідження:** органічний синтез, мас-спектрометрія, спектроскопія ЯМР, флеш хроматографія.

**Особистий внесок здобувача.** Систематизацію літературних даних, узагальнення та оформлення отриманих результатів, основну експериментальну роботу, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови отриманих сполук проводились особисто здобувачем. Було проведено визначення теми дослідження та обговорення результатів з науковим керівником, д. х. н., професором Рябухіним С.В.

# 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

## 1.1. Огляд методів дифлуорохлороацилювання гетероциклів

Дифлуорохлороацилювання гетероциклів за допомогою дифлуорохлороцтового ангідриду в літературі описано дуже мало, якщо наприклад порівнювати з аналогічним трифлуороцтовим ангідридом, порядка 40 прикладів проти 2000 прикладів відповідно. В першу чергу це пов'язано високою вартістю та малою розповсюдженості дифлуорохлороцтового ангідриду. Перше таке застосування описане в літературі з'явилося в 1994 році. В даній статті описано пряме дифлуорохлороацилювання конденсованого фурана, яке відбувається в дихлорметані за кімнатної температури і проходить з високим виходом 84% (Схема 2.1) [2].

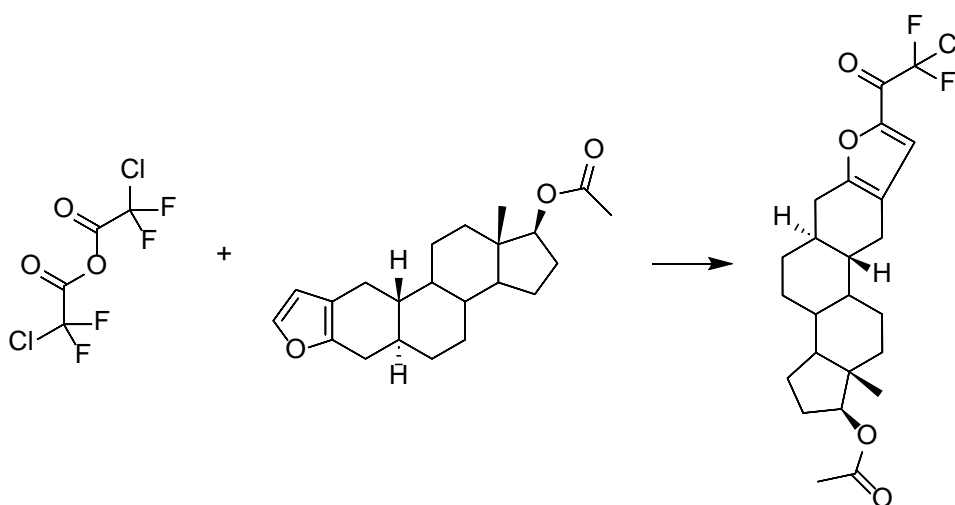


Схема 2.1

Є приклад, де в якості субстрата виступає заміщений нафталін. Реакція відбувається по 4 положенню в присутності пиридину в якості основи в хлороформі з охолодженням до 0 °С з подальшим вигріванням до кімнатної температури. Реакція може йти і по другому положенню, наприклад якщо 4 зайняте, але при цьому вже необхідне нагрівання, такий приклад також наведено в даній роботі (Схема 2.2) [3].

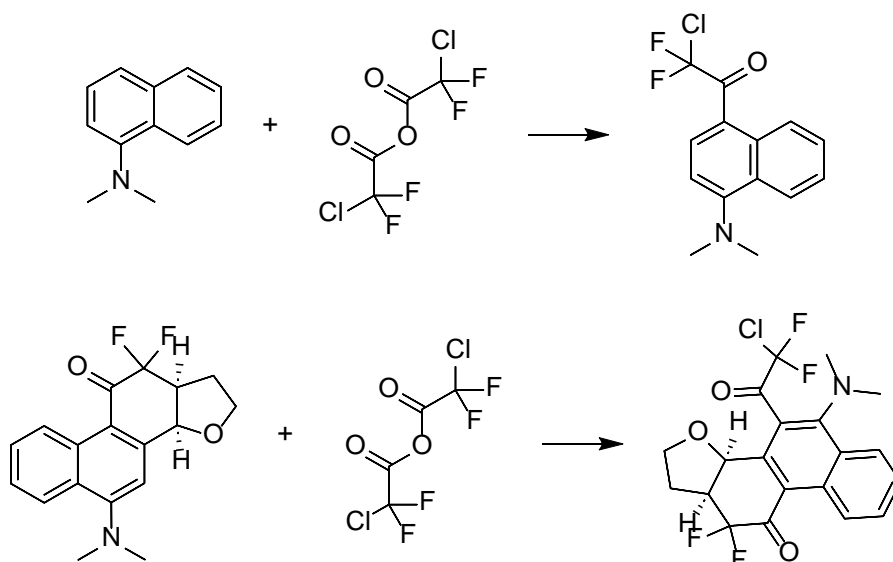


Схема 2.2

Бензімідазол також вступає в дану реакцію, але для цього потрібні вже більш жорсткі умови, а саме кип'ятіння в дихлоретані, скоріше за все це пов'язано в першу чергу з більшою електродефіцитністю гетероциклу. В даній роботі також представлений ряд з 5 різних 2-заміщених бензімідазолів, в обох випадках реакція проходить по 3 положенню. Приклади наведено на схемі 2.3 [4].

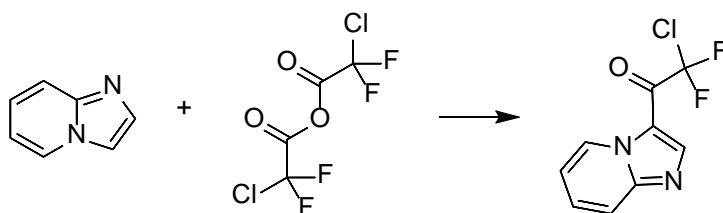


Схема 2.3

Серед більш пізніх робіт, а саме 2013 року, можна знайти приклад реакції на піримідинонах. Умови реакції досить м'які – піридин в якості основи та діоксан в якості розчинника, при цьому ацилювання відбувається без нагрівання. Відповідні дифлуорохлороацетильні похідні отримують з дуже високими виходами (Схема 2.4) [5].

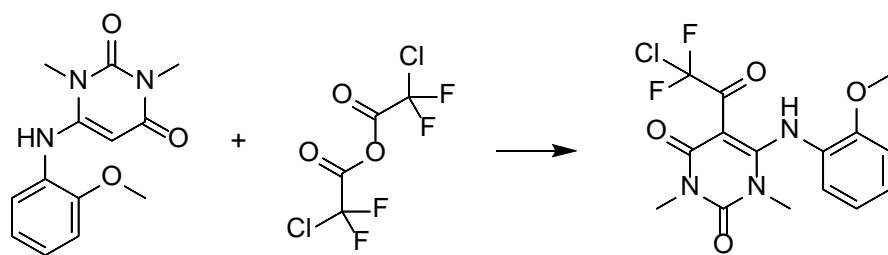


Схема 2.4

Досить цікавим є приклад ацилювання по углероду незахищеного індола. Реакція екзотермічна, потребує охолодження до 0 °С. Таким чином виявилось, що можна ввести дифлуорохлороацетильну групу в присутності вільного незахищеного кислого протону (Схема 2.5) [6].

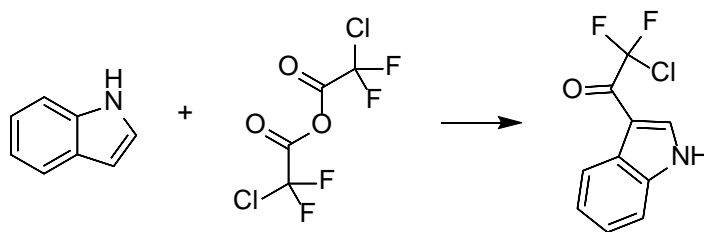


Схема 2.5

Продовженням попереднього прикладу є дифлуорохлороацилювання незахищеного пірола. В даному випадку реакція ще більш екзотермічна і потребує охолодження вже до -20 °С і протікає в дихлорметані, при цьому вихід реакції кількісний (Схема 2.6) [7].

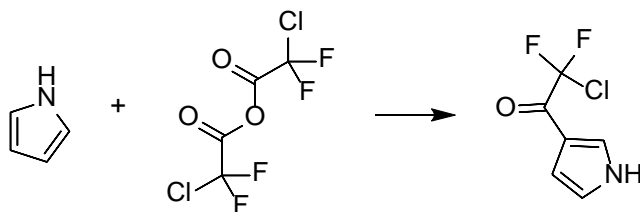


Схема 2.6

На цьому описані в літературі приклади дифлуорохлороацилювання за допомогою дифлуорохлороацетового ангідриду закінчуються. Як можна помітити, це дуже обмежена кількість гетероциклів.

Але також існують і інші способи введення дифлуорохлороацетильної групи. Наприклад, за допомогою метилдифлуорохлороацетату – метоксібромнафталін вводять в реакцію з н-бутиллітієм при  $-78^{\circ}\text{C}$ , генеруючи при цьому карбаніон, який відповідно вже вступає безпосередньо в реакцію (Схема 2.7) [8]. Треба відмітити, що не було зафіксовано побічного продукту приєднання карбаніона до дифлуорохлороацетилнафталіна, що зазвичай доволі часто можна спостерігати в реакціях подібного типу. Згодом з'явилися нові роботи, і було показано, що це працює і на багатьох заміщених бензолах.

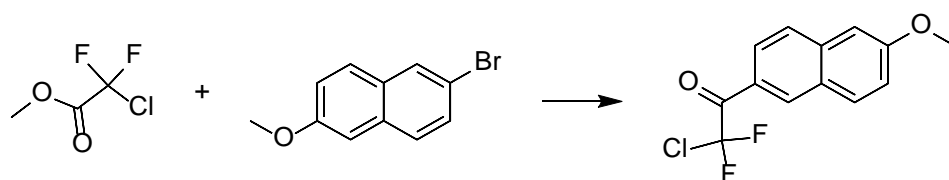


Схема 2.7

Наступний метод схожий за своєю хімічною природою, але при цьому дещо відрізняється. Спочатку генерують магнійорганіку додаванням магнію до бромбензолу за кімнатної температури, а потім вводять її безпосередньо в реакцію з етилдифлуорохлороацетатом (Схема 2.8) [9, 10].

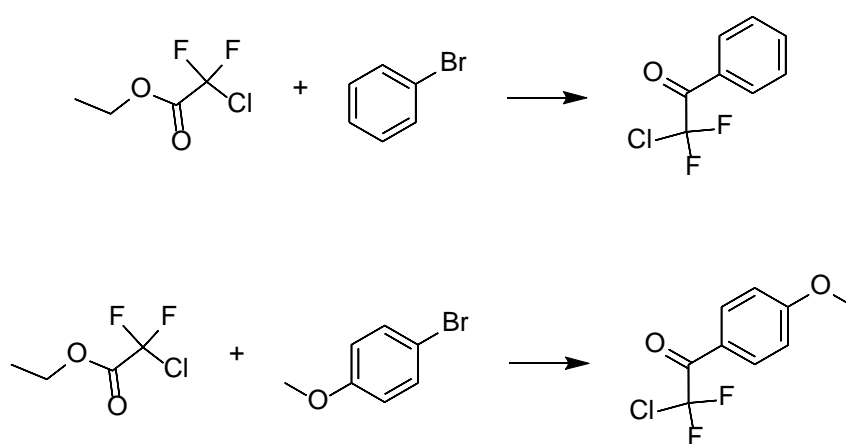


Схема 2.8

Ще одна варіація – це використовувати не ефір, а дифлуорохлороцтову кислоту з додаванням гідроксиду натрію, а генерування магнійорганіки залишається таким самим, як і в попередньому методі. Не дивлячись на те, що дифлуорохлороацетат натрію є доволі нетиповим електрофілом для такого типу реакції, вихід є дуже високим і складає 87% (Схема 2.9) [11].

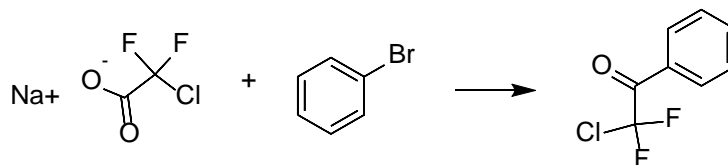


Схема 2.9

Наступна група продовжила вивчати цей підхід і розширила межі його застосування ввівши в реакцію фуран. Звісно знадобились більш жорсткі умови, а саме генерування карбаніона взаємодією з н-бутіллїтієм при 0 °С, і його взаємодією з дифлуорохлороцтовою кислотою. Такі умови генерування карбаніона цілком характерні для фурана, через його високо електронасиченість. Виходи реакції також є високими – 81% (Схема 2.10) [12].

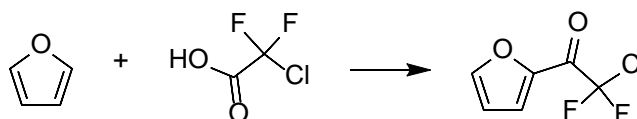


Схема 2.10

Аналогічно до раніше згаданого способу з дифлуорохлороцтовим ангідридом можна застосувати дифлуорохлороцтовий хлорангідрид. В цій роботі це перевірили на тих же самих об'єктах. Звісно умови були різними в зв'язку з різними показниками електронегативності ароматичних циклів. А саме кип'ятіння в дихлоретані для бензімідазола та реакція за кімнатної температури в хлороформі у присутності піридину в якості основи. Виходи високі і склали 91% та 75% відповідно (Схема 2.11) [13].

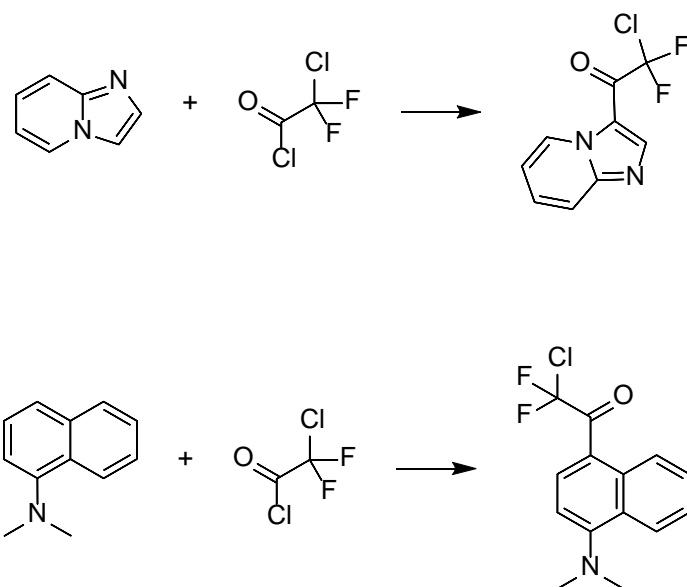


Схема 2.11

Доволі великий інтерес викликає метод описаний в 2016 році. Його суть полягає в реакція Фіделя-Крафтса між рядом індолів та дифлуорохлороцтовою кислотою, яка є комерційно доступною і відносно дешевою. В статті описано як індоли з вільною –NH- групою, так і N-алкіл, N-алілі та N-бензиліндоли. Реакція проводиться в дихлоретані при 100 °С. В випадку NH-індола та з карбоксильною групою виходи середні – 42% і 38% відповідно. Але в загальному виходи високі і лежать в діапазоні від 67% до 89% (Схема 2.12) [14].

На основі результатів цієї роботи запропоновано правдоподібний механізм реакції дифлуорохлороацетилювання (Схема 2.13). По-перше, реакція була ініційована протонуванням дифлуорохлороцтової кислоти з утворенням продукту **A** в кислих умовах. Проміжний продукт **A** піддавали дегідратації з утворенням дифлуорохлороацетильного катіону **B**. Згодом електрофільне приєднання трифторацетильного катіону **B** до 1,2-диметиліндолу **1a** дало індол-іміній йон **C**. Нарешті, депротонування від **C** дало дифлуорохлорметиліндол-3-ілкетон **2a**.

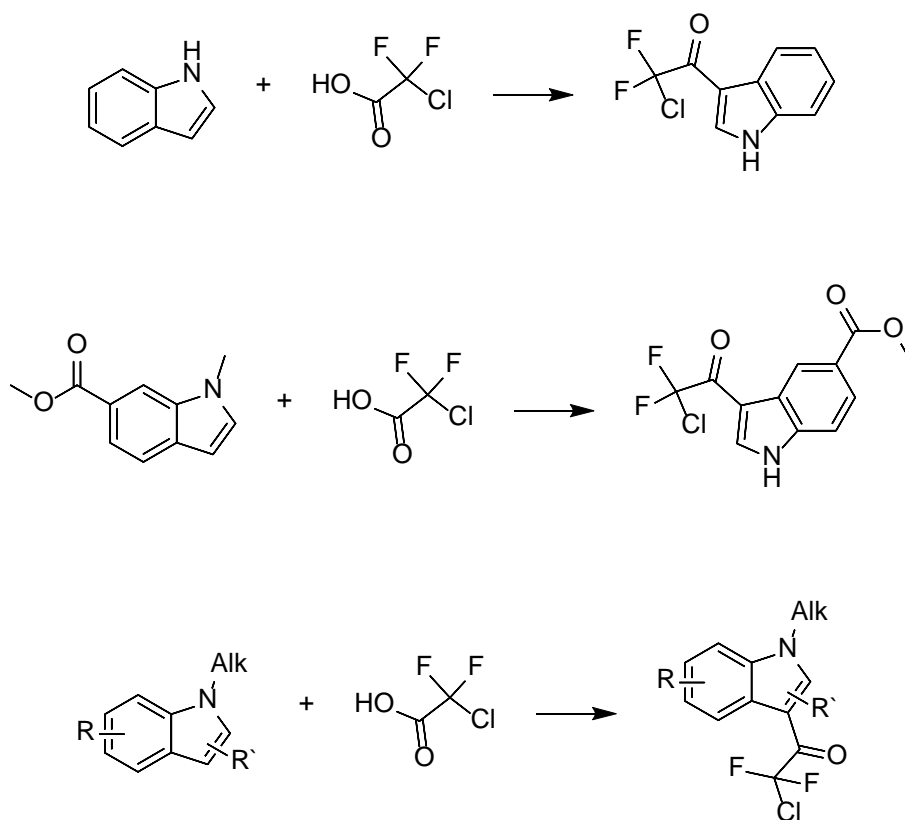


Схема 2.12

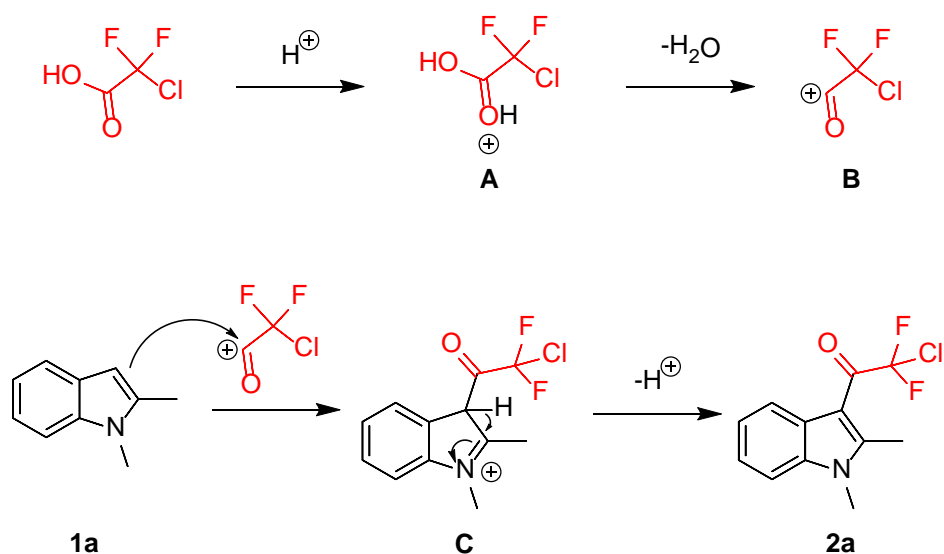


Схема 2.13

Також великий потенціал несе в собі метод, в якому в якості дифлуорохлороацильюючого агента виступає дифлуорохлороацетат натрію. Реакція проходить в диметилформаміді при 90 °С, при цьому

використовують 5 еквівалентів дифлуорохлороацетату натрію. Таким чином було отримано цілий ряд заміщених індолів з високими виходами (Схема 2.14) [15].

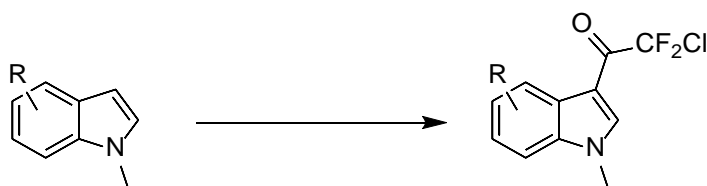


Схема 2.14

Цей метод більш толерантний до функціональних груп, через те, що немає необхідності використовувати дифлуорохлороцтову кислоту, тим самим створюючи кисле середовище, в якому при нагріванні можуть псуватися доволі багато функціональних груп. Тому враховуючи це і комерційну доступність та дешевизну дифлуорохлороацетату натрію, цей метод має великий потенціал. Запропонований механізм реакції було наведено в статті. При нагріванні утворюється діфлуоркарбен, який реагує з другою молекулою солі, утворюючи діфлуорметиловий естер, який є гарним ацилюючим агентом, тому він вступає в реакцію ацилювання індола (Схема 2.15).

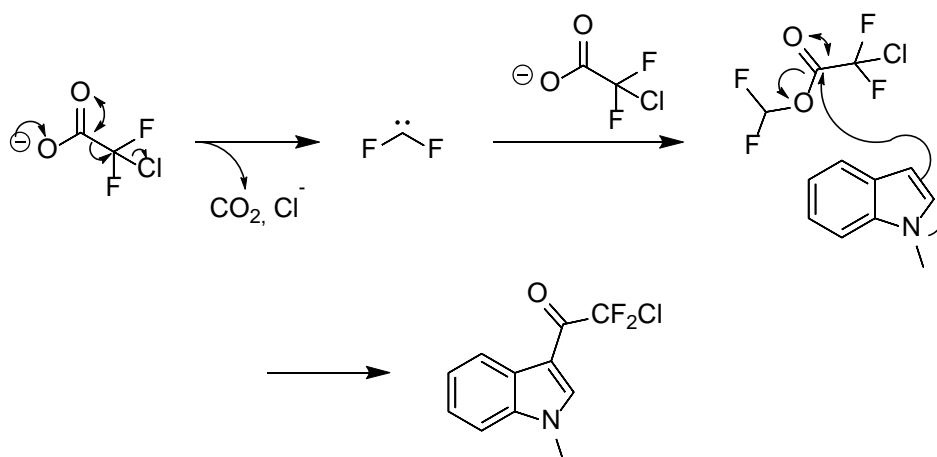


Схема 2.15

Альтернативним підходом до введення дифлуорохлорметильної групи в гетероцикли є попереднє отримання аліфатичної сполуки, що містить

дифлуорохлороацетильну групу і з якою можна провести гетероциклізацію. Наприклад, якщо обробити етилвінілкетон дифлуорохлороцтовим ангідридом або дифлуорохлороцтовим хлорангідридом в дихлорметані у присутності піридину в якості основи, то можна отримати ненасичений спряжений кетон (Схема 2.16) [16, 17].

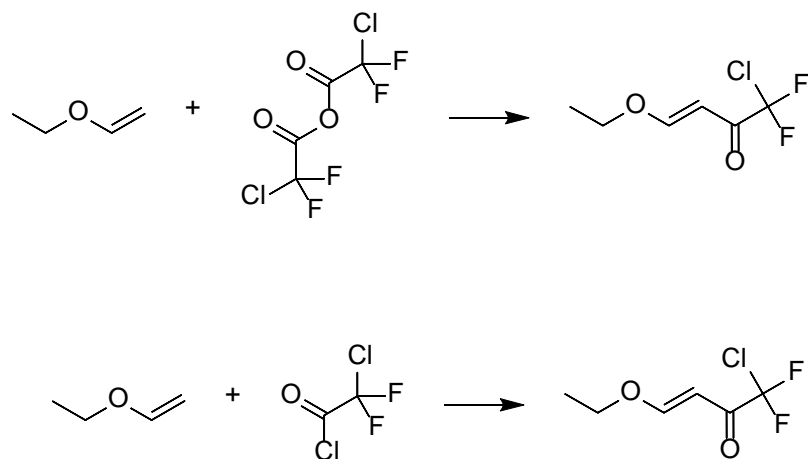


Схема 2.16

Цей ненасичений спряжений кетон можна доволі широко застосувати, ввівши його в реакції з певними синтонами, можна отримати різноманітні дифлуорохлорметильновмісні гетероцикли. Наприклад, зібрати піридиновий цикл, реакція починається з нагрівання до 100 °С в толуолі і потім відбувається гетероциклізація в диметилформаміді з додаванням амоній ацетату за кімнатної температури (Схема 2.17).

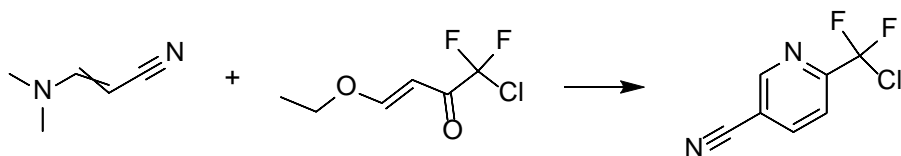


Схема 2.17

Також можлива взаємодія з амідинами з утворенням піримідинів. Реакція потребує жорстких умов і не сильно розповсюдженого розчинника, а саме

нагрівання при 140 °С в 5,5-диметил-1,3-циклогексадієні. Але реакція проходить з гарними виходом 71% (Схема 2.18) [18].

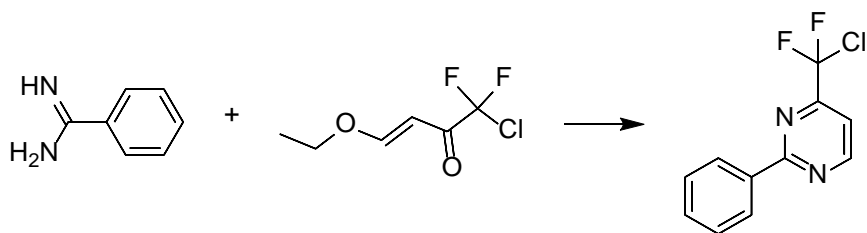


Схема 2.18

В цій же роботі проводили гетероциклізацію з гідразином, отримуючи піразол. Реакція проходила за кімнатної температури в присутності оцтової кислоти з хорошим виходом 79% (Схема 2.19) [18].

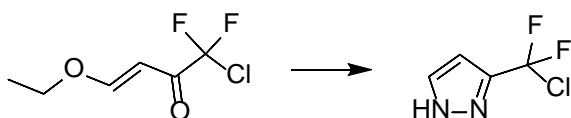


Схема 2.19

Такий тип реакції не обмежується гетероциклами, тому також можливо зібрати бензолне кільце ввівши його в реакцію з дисіліловим етером у присутності кислоти Льюїса тетрачлориду титану при -78 °С, з непоганим виходом 50% (Схема 2.20) [19].

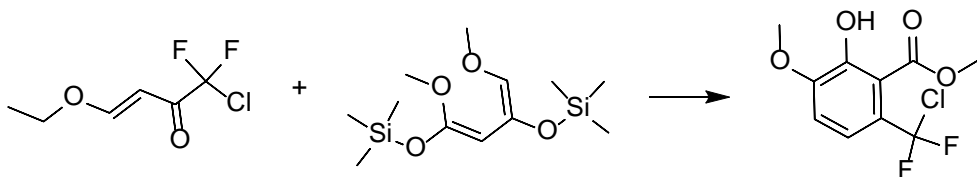


Схема 2.20

Був отриманий ряд конденсованих дифлуорохлорметильновмісних бензімідазолів в ацетонітрилі за кімнатної температури з високими виходами (Схема 2.21) [20].

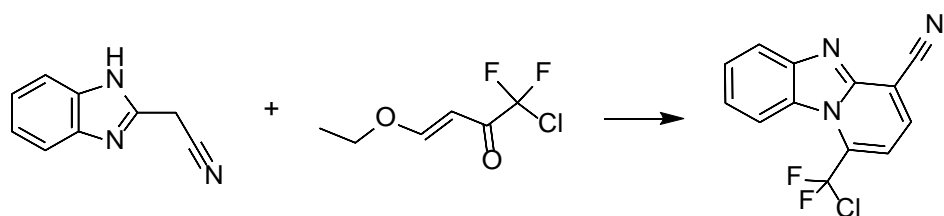


Схема 2.21

Таким чином цей підхід виявився доволі універсальним, дозволивши отримати різноманітні дифлуорохлорметильновмісні гетероцикли. Насправді цей список далеко не обмежений цими сполуками і його можна збільшувати підбираючи необхідні субстрати для гетероциклізацій. Тому дешевий спосіб, який дозволяє масштабувати отримання дифлуорохлороацетилвінілетилового етеру був би дуже актуальним і сприяв би розвитку цього напрямку.

## 1.2. Огляд методів функціоналізації дифлуорохлороацетилної групи

Окрім отримання фармакологічно цінних дифлуорохлорметильновмісних сполук цю групу можна функціоналізувати отримавши не менш цінні і корисні похідні. Атом хлору в такій групі є досить реакційноздатним. Наприклад його можна видалити отримавши дифлуорометильну групу. При цьому кетогрупу можна зберегти, використавши дітроніт натрія у присутності гідрокарбонату натрія, нагріваючи водно-диметилформагідним розчин до 65 °С, отримуюючи дифлуороацетильна групи з гарним виходом 72% (Схема 2.22) [21].

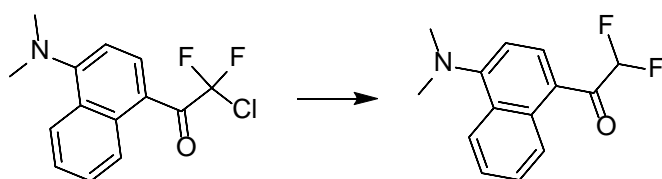


Схема 2.22

Також кетогрупу можна відновити за допомогою боргідриду натрію, при цьому зберігши атом хлору. Реакція проходила в 1,4-діоксані з гарним виходом 80% (Схема 2.23) [22]. Цей метод є корисним тому, що існує доволі обмежений набір способів отримати таку групу.

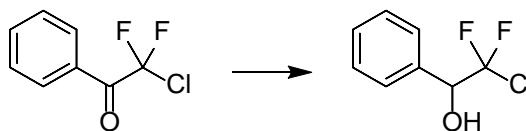


Схема 2.23

Дифлуорохлороацетильну групу можна ввести в реакцію Віттіга або ж в її модифікації. Наприклад, з триметилсилілдифлуорохлорметаном додаючи трифенілфосфін в реакційну суміш в тетрагідрофурані і нагріваючи до кипіння, генеруючи фосфорний ілід *in situ*. Реакція давала гарний вихід 79% (Схема 2.24) [23].

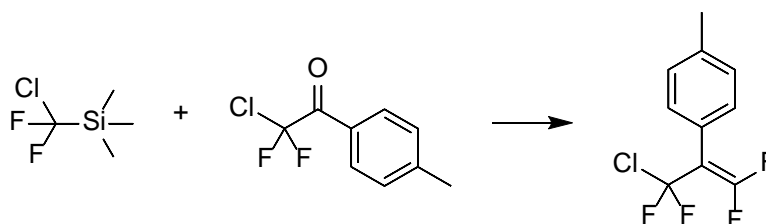


Схема 2.24

Можна створювати новий С-С зв'язок на місці атому хлору різними способами. Наприклад, реакцією з альдегідом в присутності діетилового комплексу борані, хлорида міді та цинкового порошку в тетрагідрофурані при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Виход високий і склав 82% (Схема 2.25) [24].

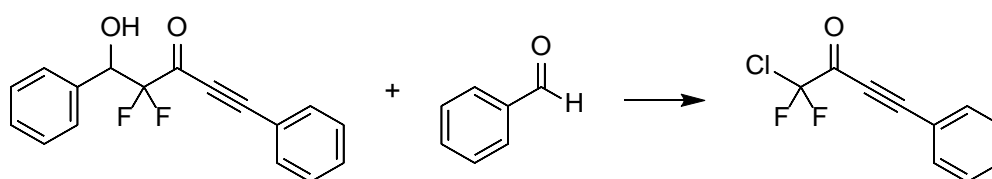


Схема 2.25

Атом хлору можна навіть замінити на інші галогени. Додавши цинковий порошок, генерують цинкорганіку в ацетонітрилі за кімнатної температури, котра при додаванні розчину йода дає дифлуоройодацетильну похідну з сумарним виходом за дві стадії в 70% (Схема 2.26) [25].

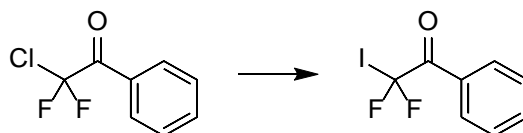


Схема 2.26

Доволі неочевидним є використання дифлуорохлороацетилбензолу в якості дифлуорометилуючого агенту. В цій роботі реакція проводилась в водно-ацетонітрильному розчині з гідроксидом натрію. Запропоноване пояснення заключається в тому, що гідроксид аніон нуклеофільно виштовхує CF<sub>2</sub>Cl-аніон, котрий генерує дифлуорокарбен, реакція закінчується його взаємодією з бензімідазолом. Реакція протестована на широкому ряді бензімідазолів (Схема 2.27), а також на ряді фенолів (Схема 2.28) і в усіх випадках реакції мали гарні виходи [26].

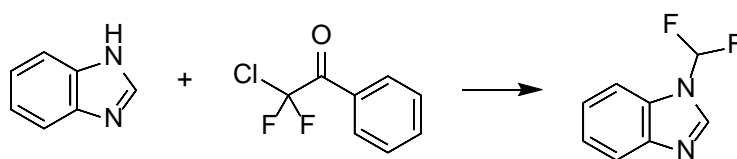


Схема 2.27

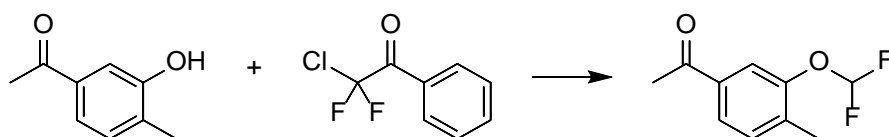


Схема 2.28

## 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

Дана наукова робота присвячена оптимізації та розширенню методу синтезу дифлуорохлороацетилгетероциклів на основі прямого ацилювання гетероциклу натрієвою сіллю дифлуорохлороцтової кислоти, а також подальшої функціоналізації отриманих сполук (Схема 3.1).

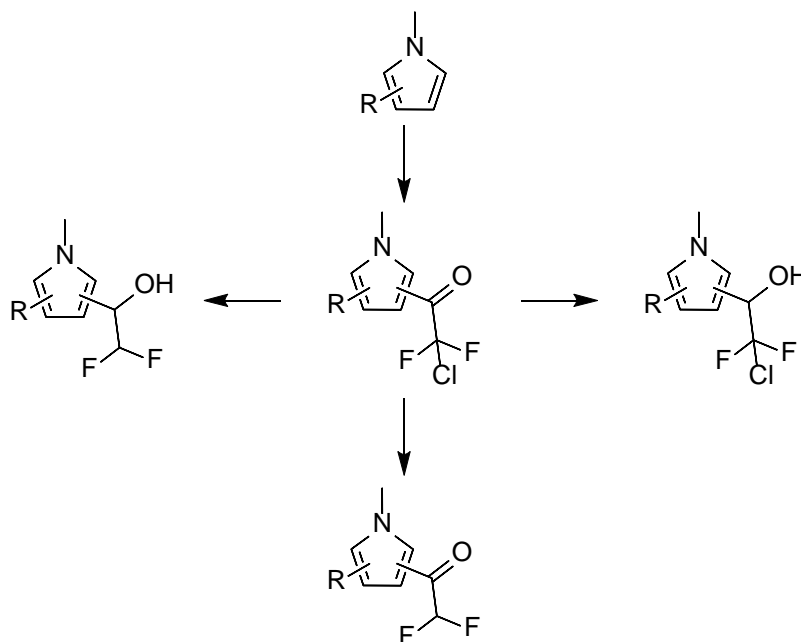


Схема 3.1

Даний метод вже був згаданий в літературному огляді [15]. В якості дифлуорохлороацилюючого агента виступає дифлуорохлороацетат натрію. Реакція проходить в диметилформаміді при 90 °С, при цьому використовують 5 еквівалентів дифлуорохлороацетату натрію. Таким чином було отримано цілий ряд заміщених індолів з високими виходами (Схема 3.2).

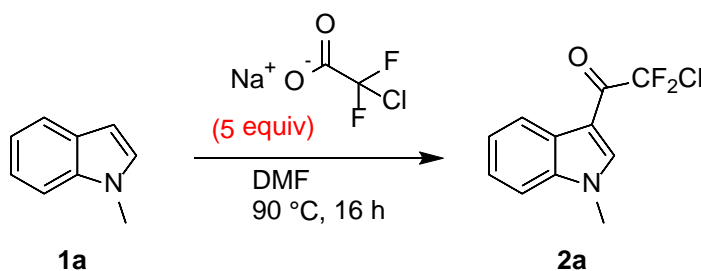


Схема 3.2

Виходячи з механізму (Схема 3.3) стає зрозуміло, що необхідно мінімум 2 еквівалента дифлуорохлороацетата натрію. В роботі брали 5 еквівалентів, задля покращення виходу. При цьому загрузки біли міліграмовими, а очистку проводили за допомогою флеш хроматографії.

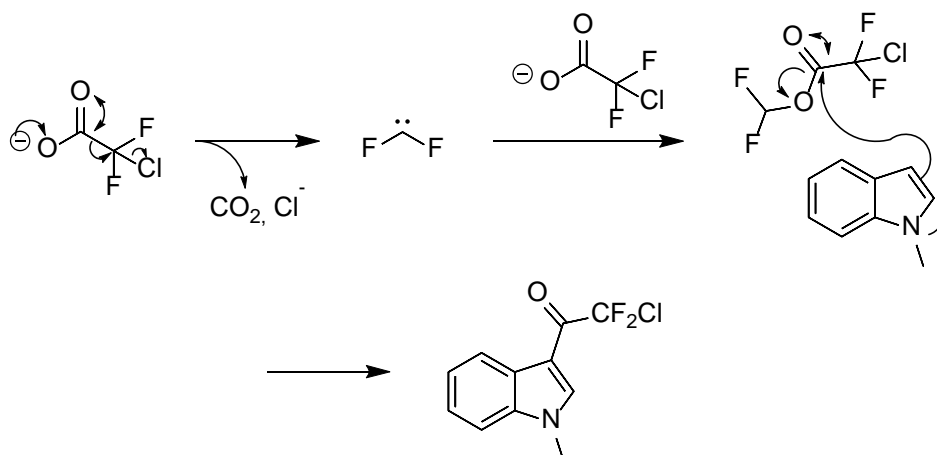


Схема 3.3

Нас зацікавив цей метод і ми вирішили його вдосконалити. Для початку ми повторили описану методику на 1г **1a** і вона спрацювала. Наступним кроком було масштабування на 20г метиліндола, але ми зіштовхнулися з проблемою – надмірною кількістю смоли, котра ускладнює виділення. Тоді було вирішено оптимізувати методику і взяти вдвічі менше дифлуорохлороацетата натрію, тобто 2,5 еквіваленту. Це дало гарний результат, вихід реакції був високим 90% і небажаних смол стало значно менше. Після цього було ще одне масштабування на 50г і результат був так само добрим. При чому в обох випадках не знадобилась очистка, чистий продукт випадав в осад при виливанні на воду, таким чином було оптимізовано методику.

Була поставлена задача визначити межі застосування даного методу. Ми спиралися на нашу іншу минулу роботу по фосфорилування гетероциклів [27] і вирішили перевірити ті самі субстрати, які підходили для

фосфорилювання. Найкращі результати показав пірол. Сполуку **2b** було отримано після очистки за допомогою вакуумної перегонки з гарним виходам 65% і відмасштабовано до 80 г за одну загрузку (Схема 3.4).

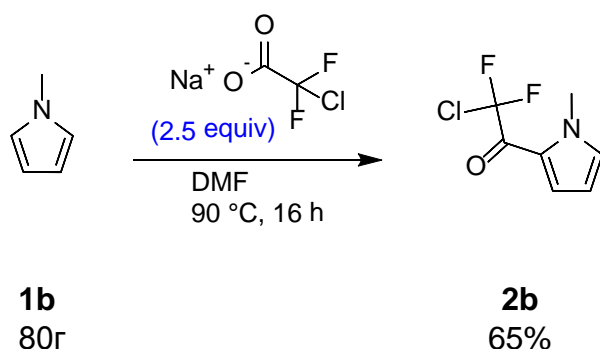


Схема 3.4

Аналогічно гарно реакція спрацювала на триметилпіролі **1c**. Сполуку **2c** було отримано з гарним виходам 70% і відмасштабовано до 80 г за одну загрузку (Схема 3.5).

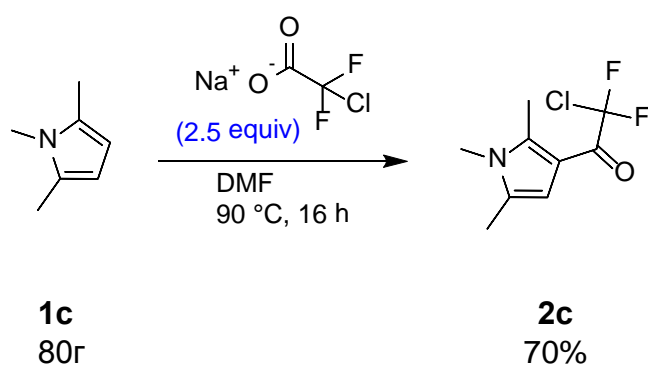


Схема 3.5

А ось вже випадку третбутилпірола **1e**, ситуація була не настільки гарною. Реакція не доходила до кінця, при виділенні залишався вихідний третбутилпірол. Практично повному проходженню реакція сприяла спроба, в котрій використали все ж таки 5 еквівалентів дифлуорохлороацетата натрію, загрузка реакції при цьому склала 25г, але навіть не дивлячись на те, що вихідної матерії не залишалось, вихід сполуки **2e** всеодно був дуже низьким і після очистки за допомогою вакуумної перегонки склав всього 10%. (Схема 3.6).

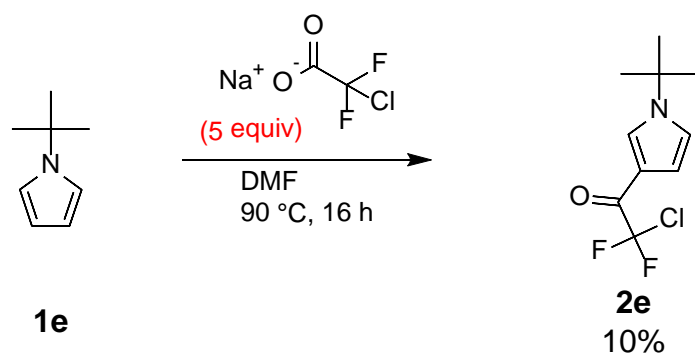


Схема 3.6

Наступним субстратом був індолізін **1d**. Вихід **2d** був також низьким – 8%. Скоріше за все одна з причин такого низького виходу – погана стабільність самого циклу, індолізін через певний час починає псуватися навіть при зберіганні в морозильній камері. (Схема 3.7).

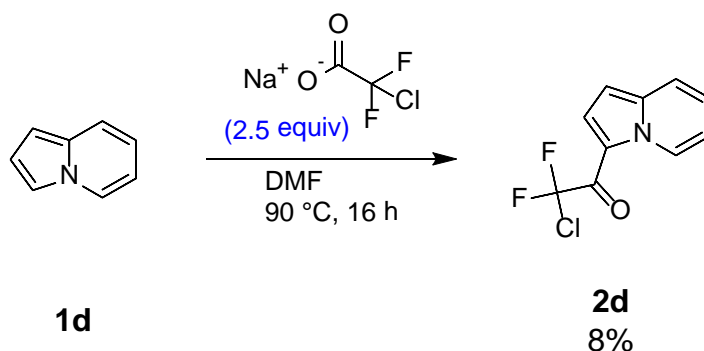
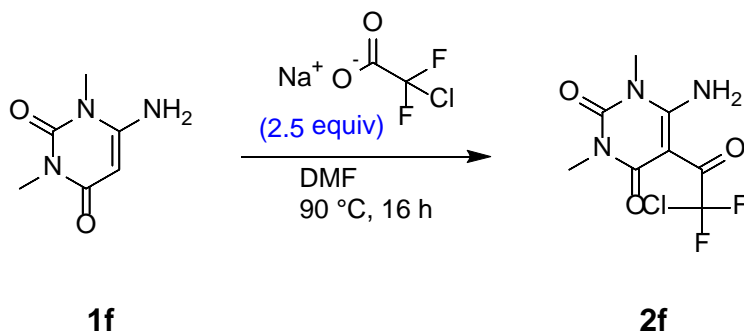


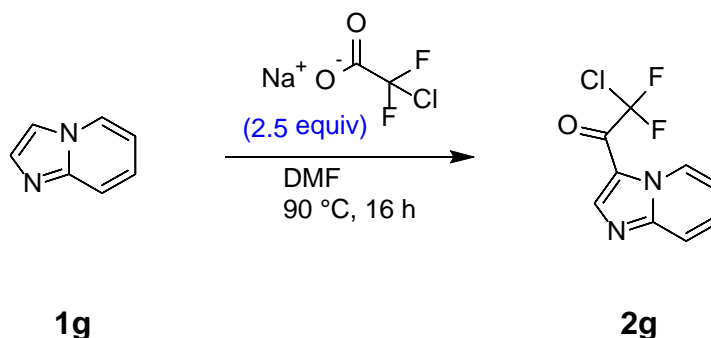
Схема 3.7

В випадку піримідинона **1f** при виділенні в отриманій суміші хоча і було зафіксовано доволі багато в відсотковому співвідношенні за допомогою LCMS аналізу молекулярний іон  $[M+H]$  продукту **2f**, але при спробі очистки флеш хроматографією бажаний продукт не було отримано. Експеримент був переставлений вдруге, але результат був однаковий. Ймовірно продукт **2f** нестабільний і псується при очистці на силікагелі (Схема 3.8).



### Схема 3.8

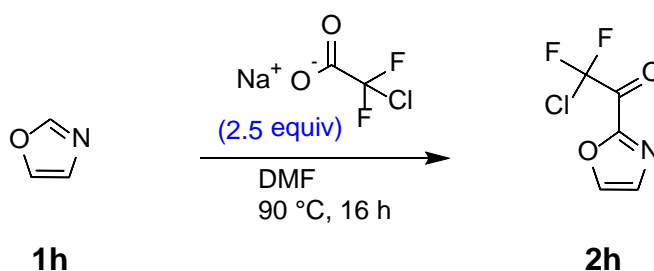
Бензімідазол **1g** після виділення реакції дав суміш речовин, серед яких було зафіксовано за допомогою LCMS аналізу молекулярний іон  $[M+H]$  продукту **2g**, але його було дуже мало, менше 5%. А все інше – це суміш речовин, які ймовірно утворилися внаслідок побічних реакцій і структуру яких не було встановлено (Схема 3.9).



### Схема 3.9

Також був ряд невдалих спроб через різні причини, але продуктів реакції зафіксовано не було. Далі буде детально розглянуті ці випадки.

Оксазол **1h** був введений в реакцію, але замість очікуваного продукту **2h**, було отримано, грязну суміш речовин невизначеного складу. Скоріше за все оксазол доволі лабільний гетероцикл і в умовах реакції відбувається його деструкція (Схема 3.10).



### Схема 3.10

Схожа ситуація була і випадку реакції з метилімідазолом **1h**, ні ЯМР спектроскопією, ні мас-спектроскопією не було зафіксовано необхідного продукту **2h**. Можливо відбулась аналогічна до оксазола деструкція, або ж імідазольний цикл не підходить для цієї реакції в таких в умовах за своїми показниками електронегативності (Схема 3.11).

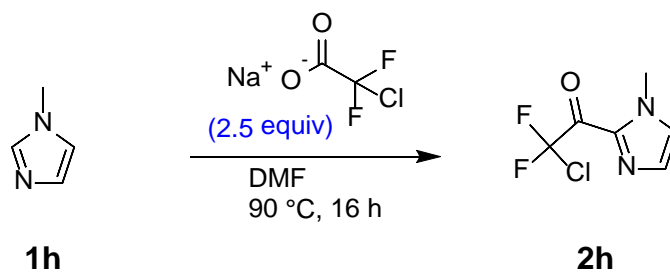


Схема 3.11

Метилфуран **1j** не приніс бажаного результату. Виділена реакційна суміш здебільшого містила одну речовину, це точно був не продукт **2j** і не вихідна речовина **1j**, але на жаль встановити точно структурну формулу не вдалось (Схема 3.12).

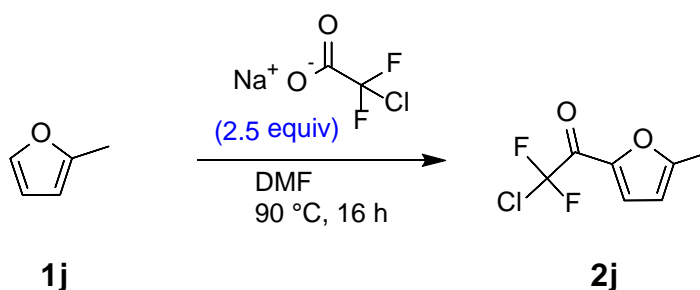


Схема 3.12

Обробка метилпіразола **1k** не призвела до утворення сполуки **2k** (Схема 3.13).

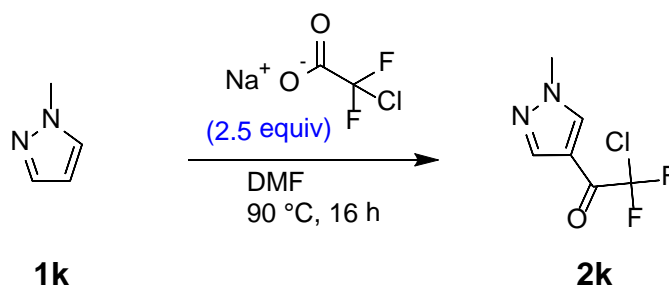


Схема 3.13

Після введення в реакцію ацилювання бензфурана **1l**, було виділено чисту вихідну речовину. По всій видимості бензфурановий цикл стабільний в умовах даної реакції, але при цьому недостатньо реакційноздатний (Схема 3.14).

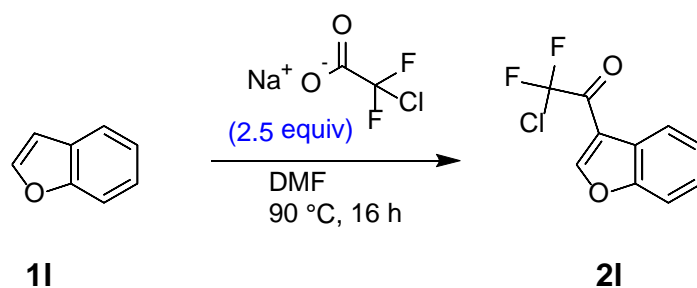


Схема 3.14

Наявність метилу в другому положенні бензфурана **1m** не змінила ситуації і результат був такий самий, було виділено чисту вихідну речовину **1m** (Схема 3.15).

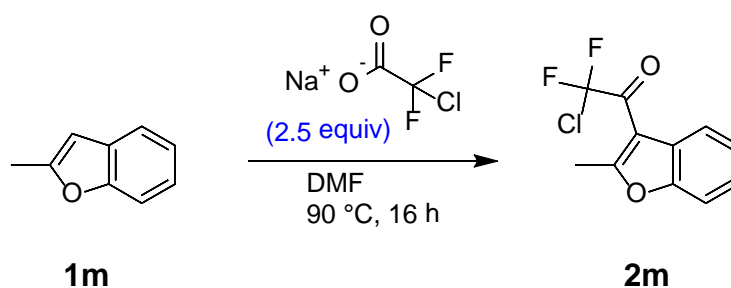


Схема 3.15

Реакція з диметилбензолом **1n** пройшла не так, як очікувалось. Було отримано суміш невизначених речовин (Схема 3.16).

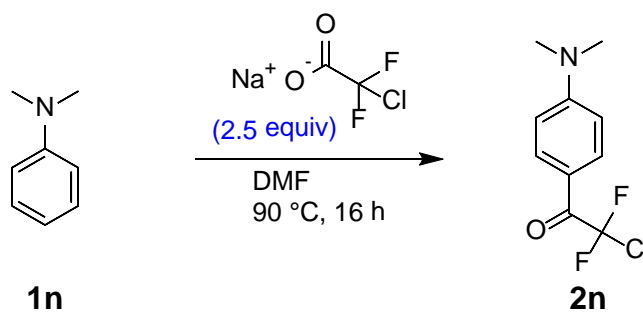


Схема 3.16

Сполука **1o** після реакції була виділена в першопочатковому вигляді (Схема 3.17).

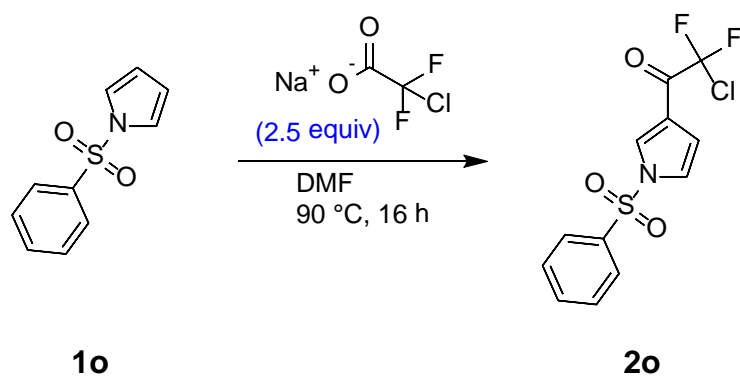


Схема 3.17

Також були субстрати, що призвели до неочікуваних результатів. Наприклад, В реакції з амінометилпіразолом **1p** замість очікуваної сполуки **2p**, вийшов побічний продукт, структура якого було передбачена за допомогою ЯМР спектроскопії на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  та мас-спектроскопії. Цей побічний продукт є наслідком того, що реакція пройшла по аміногрупі і додатково відбувалось дифлуорометилування по тій же аміногрупі (Схема 3.18).

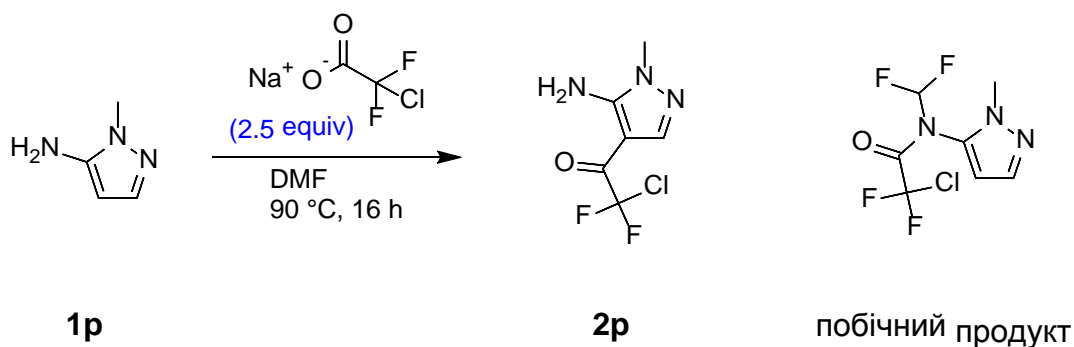


Схема 3.18

До ще одного не передбачуваного результату призвела реакція з речовиною **1q**, замість очікуваної сполуки **2q** утворився побічний продукт, який був очищений за допомогою флеш хроматографії для встановлення за допомогою ЯМР спектроскопії на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  та мас-спектроскопії. Його структура являє собою наслідок зняття метильної групи в метоксі групі та дифлуорометилування по атому азота (Схема 3.19).

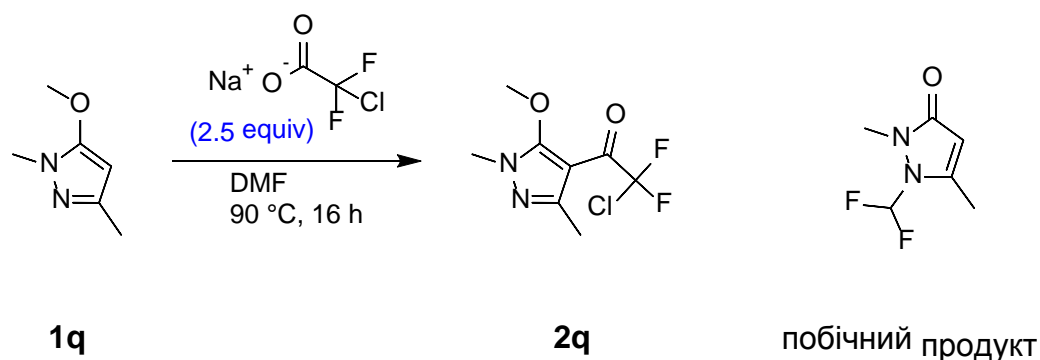


Схема 3.19

Як згадувалось вже в літературному огляді є альтернативний підхід введення дифлуорохлорметильної групи в гетероцикли, а саме попереднє отримання аліфатичної сполуки, що містить дифлуорохлороацетильну групу і з якою можна провести гетероциклізацію.

Тому ми вирішили спробувати застосувати наш метод з бутилвініловим етером **1s**, відповідний продукт **2s** був отриманий з непоганим виходом 40% (Схема 3.20).

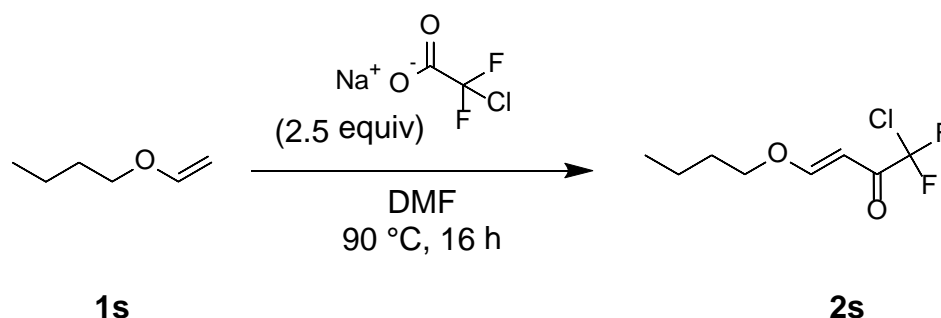


Схема 3.20

А також ми спробували ще і етилвініловий етер **1r**, внаслідок чого було отримано необхідну сполуку **2r**. Ця реакція була масштабована до 25г з виходом в 25%. Зниження виходу ймовірно пов'язано з більшою летучістю етилвінілового етера в порівнянні з бутилвініловим етером, внаслідок чого частина його могла частково випаровуватися під час реакції не дивлячись на потужне водне охолодження, яке було застосоване (Схема 3.21).

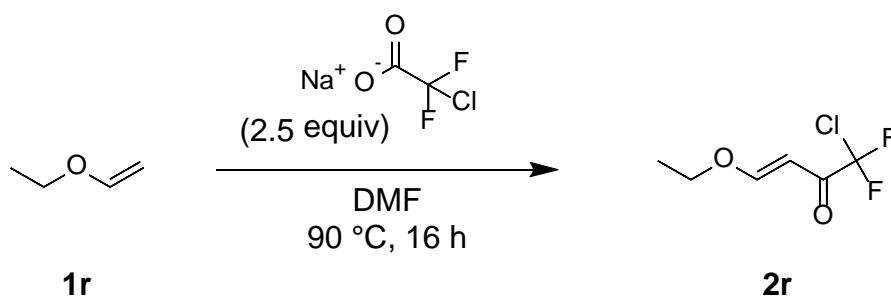


Схема 3.21

Окрім отримання дифлуорохлороацетилвмісних сполук була проведена їх функціоналізація. Всі наступні реакції була масштабовано до 25+ грамових загрузок.

В сполуці **2a** була відновлена кетогрупа з одночасним видаленням хлора за допомогою водню у присутності каталізатора та основи з отриманням сполуки **3a** з гарним виходом 70% (Схема 3.22).

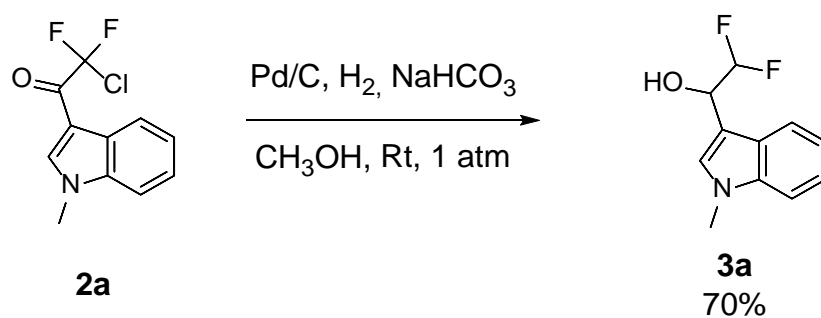


Схема 3.22

Також видалення атому хлору з збереженням кетогрупи за допомогою дітйоніта натрія та соди з отриманням кетона **4a** з високим виходом 95% (Схема 3.23).

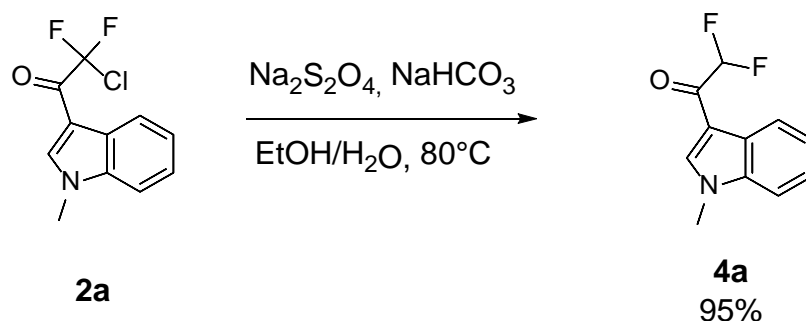


Схема 3.23

І відновлення кетогрупи з збереженням атому хлору за допомогою боргідріда натрія з отриманням спирта **5a** з високим виходом 95% (Схема 3.24).

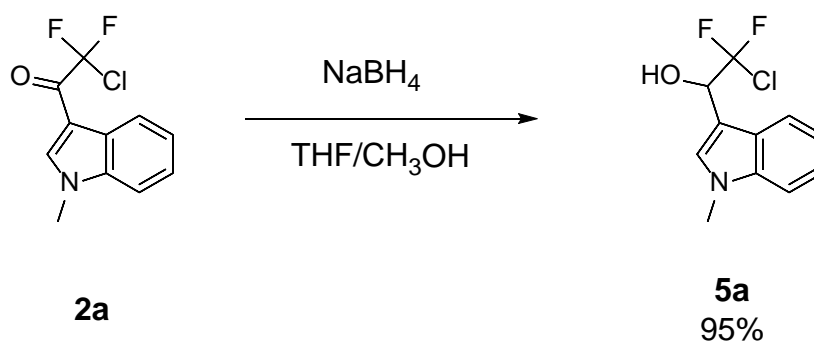


Схема 3.24

Аналогічні перетворення були зроблені із сполукою **2b**, отримавши при цьому сполуки **3b**, **4b**, **5b** з високими виходами (Схема 3.25).

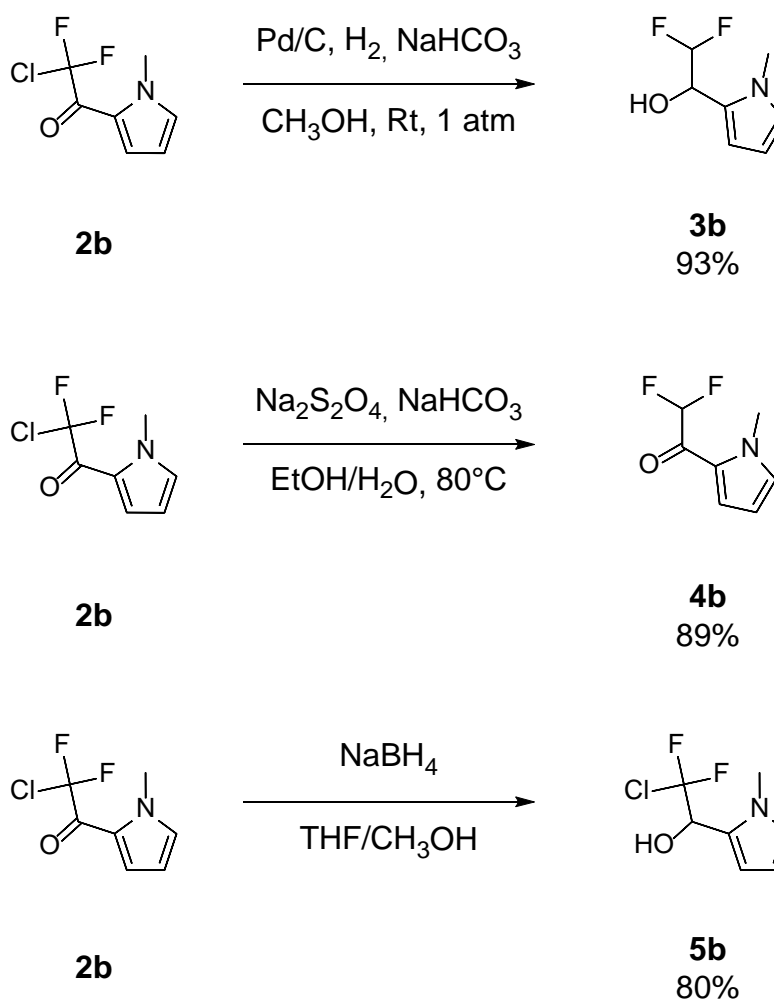


Схема 3.25

Схожим чином відбулося в випадку сполуки **2c**, яка також були введена в дані реакції отримавши при цьому сполуки **3c**, **4c**, **5c** з високими виходами (Схема 3.26).

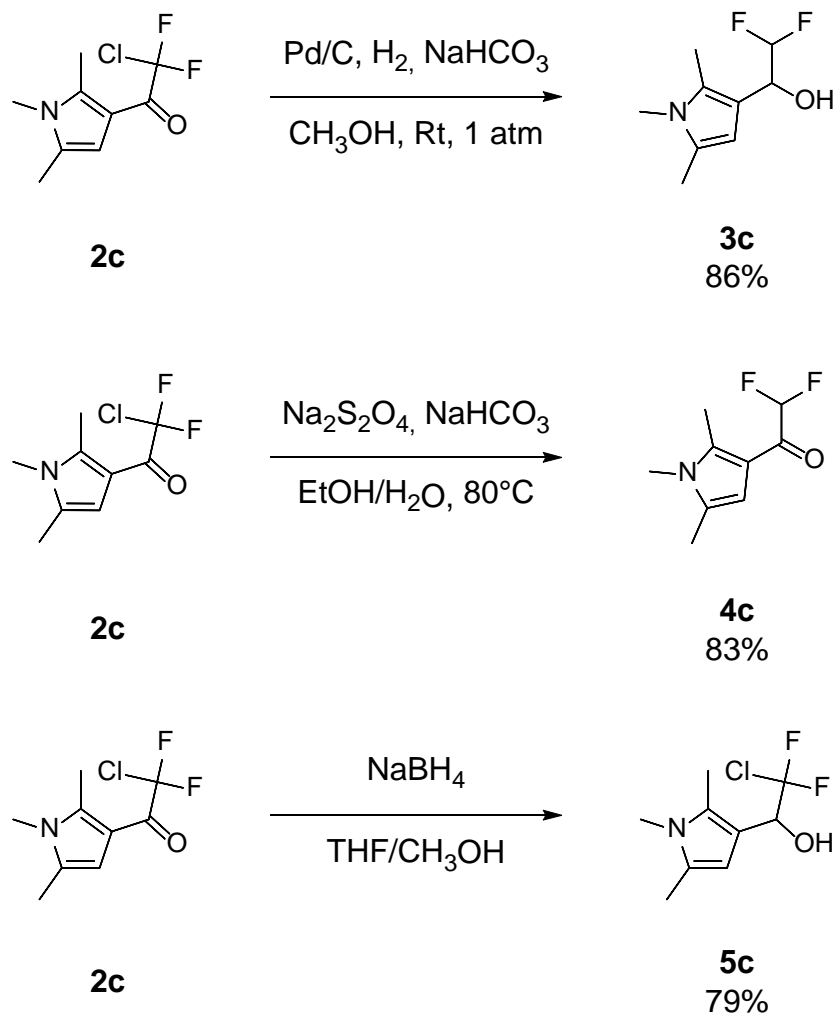
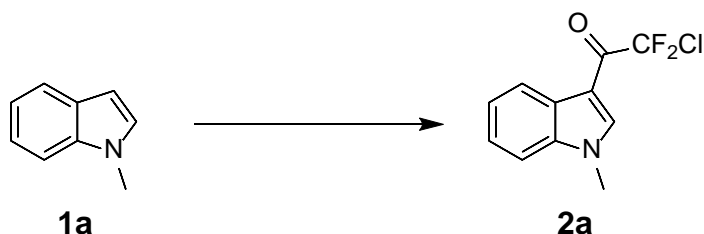


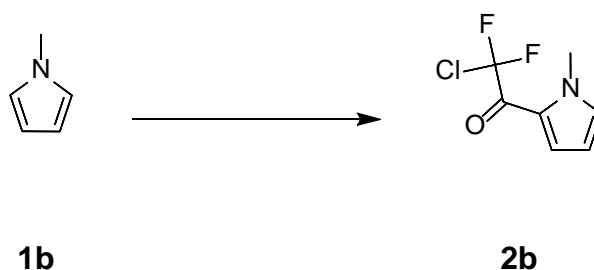
Схема 3.26

### 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

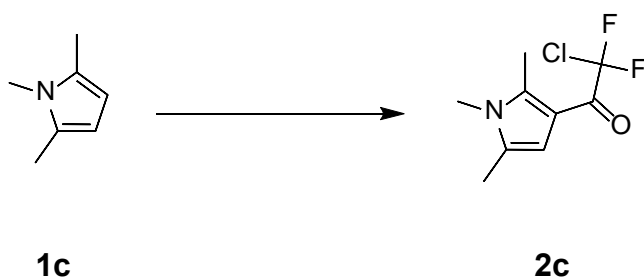


Сполуку **1a** (50 г, 0.381 моль) розчинили в ДМФА (500 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (145.3 г, 0.953 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С

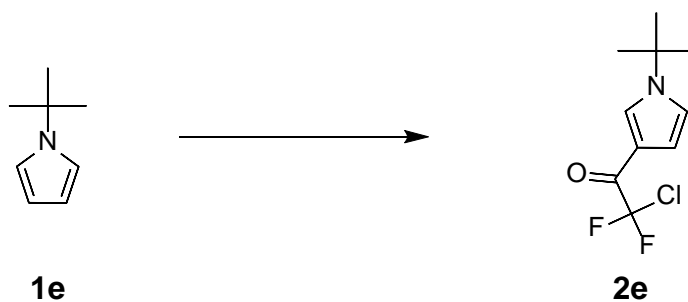
протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворений осад відфільтрували та промили холодною водою 3 рази. Після чого осад розчинили в етилацетаті (1000 мл) і цей розчин посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши сполуку **2a** (83.55 г, вихід 90%) у вигляді коричневого порошку. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 3.92 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 61.03. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 244.5.



Сполуку **1b** (80 г, 0.986 моль) розчинили в ДМФА (800 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (376.08 г, 2.466 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x100 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перегнали під вакуумом отримавши сполуку **2b** (124.13 г, вихід 65%) у вигляді жовтої рідини. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 – 6.22 (m, 1H), 3.98 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -59.70. GCMS: 193.6.

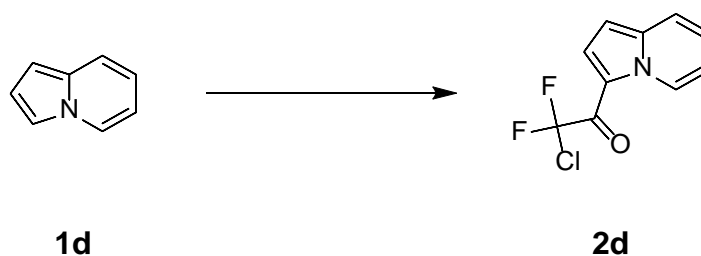


Сполуку **1c** (80 г, 0.733 моль) розчинили в ДМФА (800 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (279.3 г, 1.832 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворений осад відфільтрували та промили холодною водою 3 рази. Після чого осад розчинили в етилацетаті (1000 мл) і цей розчин посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши сполуку **2c** (113.64 г, вихід 70%) у вигляді коричневого порошку. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.38 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -61.38. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 222.6.

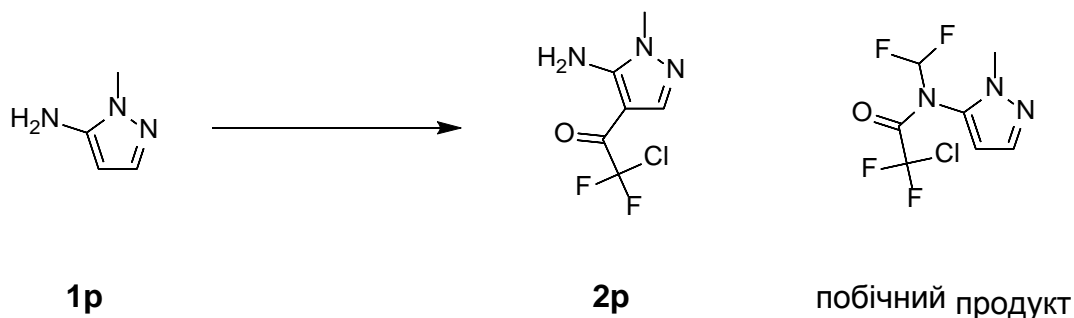


Сполуку **1e** (25.6 г, 0.208 моль) розчинили в ДМФА (250 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (158.44 г, 1.039 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промили

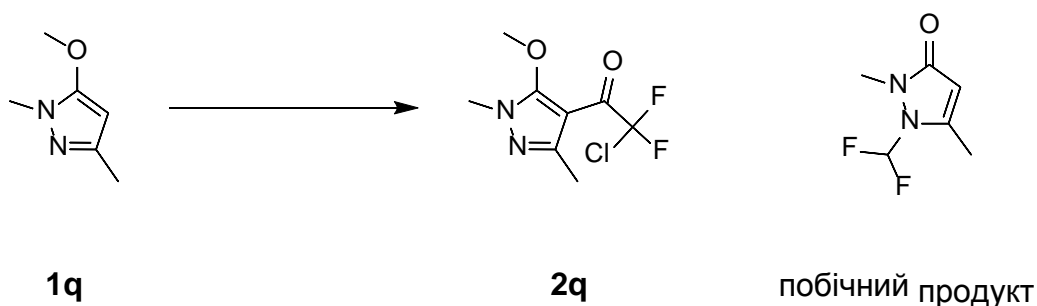
насиченим водним NaCl (5x100 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перегнали під вакуумом отримавши сполуку **2e** (4.9 г, вихід 10%) у вигляді жовтої рідини. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.68 – 7.61 (m, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.73 (dq, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.33. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 236.0.



Сполуку **1d** (1 г, 0.0085 моль) розчинили в ДМФА (10 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (6.51 г, 0.043 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x10 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши сполуку **2d** (0.157 г, вихід 8%) у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -58.67. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 230.0.

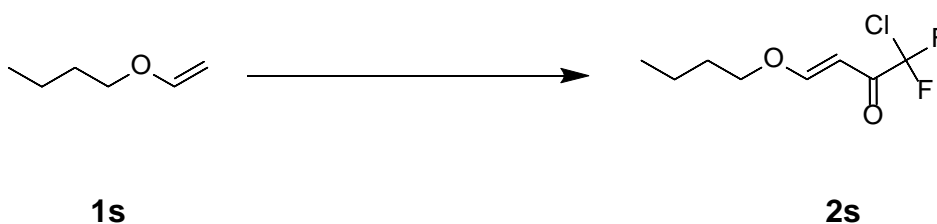


Сполуку **1d** (1 г, 0.0103 моль) розчинили в ДМФА (10 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (7.85 г, 0.0515 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x10 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши побічний продукт (0.1 г).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.97 (t,  $J = 56.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). LCMS:  $[\text{M}+\text{H}^+] = 260.2$ .

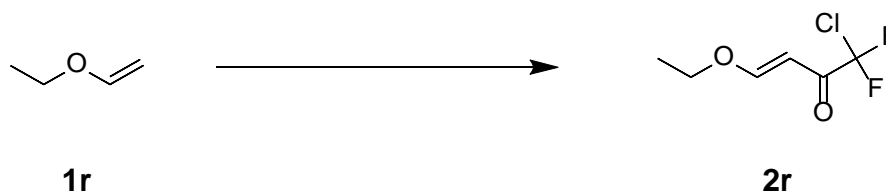


Сполуку **1q** (0.5 г, 0.0039 моль) розчинили в ДМФА (10 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (3.02 г, 0.02 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш

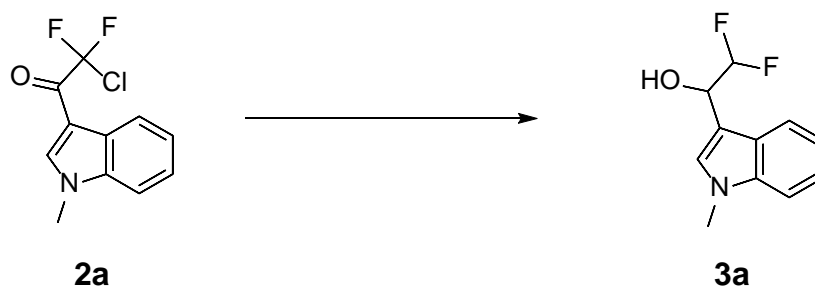
води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x10 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши сполуку **2d** (0.157 г, вихід 8%) у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.84 – 6.37 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -102.66. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}^+] = 163.1$ .



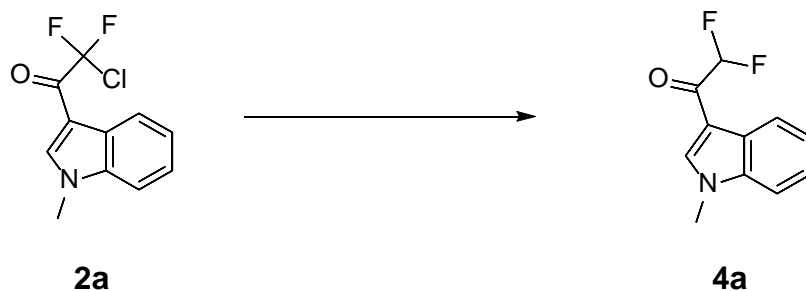
Сполуку **1s** (0.5 г, 0.005 моль) розчинили в ДМФА (10 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (3.81 г, 0.025 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x50 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x10 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С, отримавши сполуку **2s** (0.424 г, вихід 40%) у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.90 (t, 3H); 1.35 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 4.20 (t, 2H); 6.04 (d, 1H); 8.10 (d, 1H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -66.84.



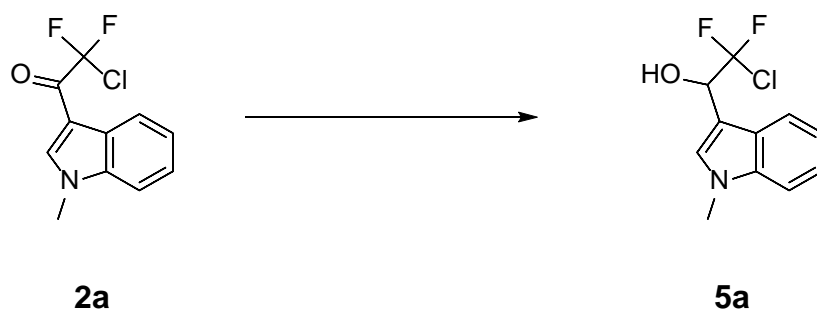
Сполуку **1r** (30.5 г, 0.423 моль) розчинили в ДМФА (300 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці присипали дифлуорохлороацетат натрія (161.28 г, 1.058 моль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та вилили на суміш води з льодом. Утворену суміш проекстрагували МТБЕ (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним NaCl (5x100 мл), посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перегнали під вакуумом отримавши сполуку **2r** (19.5 г, вихід 25%) у вигляді безбарвної рідини. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.96 – 7.87 (m, 1H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.25.



Сполуку **2a** (25 г, 0.103 моль) розчинили в метанолі (250 мл). До цього розчину присипали гідрокарбонат натрія (8.62 г, 0.103 моль) та Pd/C 10%(2.5 г). Реакційну суміш інтенсивно перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин в атмосфері водню (1 атм) в автоклаві. Після цього реакційну, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **3a** (15.12 г, вихід 70%) у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.00 (td, J = 56.2, 4.3 Hz, 1H), 5.14 (ddd, J = 11.6, 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -124.90, -125.64, -125.98, -126.71. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 212.1.

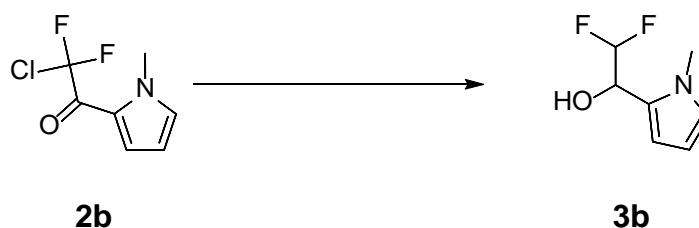


Сполуку **2a** (25 г, 0.103 моль) розчинили в суміші етанолу (500 мл) та води (250 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні присипали гідрокарбонат натрія (17.24 г, 0.205 моль) та дітїоніт натрія (35.74 г, 0.205 моль). Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної і етанол упарили у вакуумі при 45 °С. Утворену суміш проекстрагували етилацетатом (2x500 мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С отримавши сполуку **4a** (20.4 г, вихід 95%) у вигляді коричневого порошку. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.42 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 6.12 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -124.0. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 210.0.



Сполуку **2a** (23 г, 0.944 моль) розчинили в суміші метанола (50 мл) та тетрагідрофурану (200 мл). Реакційну суміш охолодили до 0 °С за допомогою льодяно-спиртової бані та при цій температурі при інтенсивному перемішуванні порціями присипали боргідрид натрія (3.57 г, 0.0944 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури

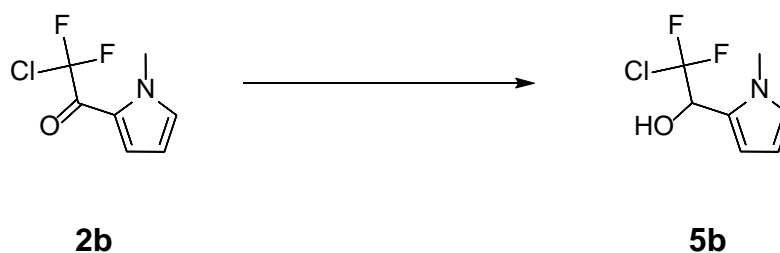
протягом 16 годин в колбі оснащеною рахівником бульбашок. Після цього реакційну суміш охолодили до 0 °С і закапали воду (10.2 г, 0.567 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, потім упарили у вакуумі при 45 °С. Утворений залишок залили етилацетатом (500 мл), відфільтрували утворений осад, а фільтрат посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **5a** (20.4 г, вихід 95%) у вигляді оранжевого порошку. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 5.39 (td, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.5, -63.9, -64.6, -65.0. LCMS: [M+H<sup>+</sup>] = 246.7.



Сполуку **2b** (25 г, 0.129 моль) розчинили в метанолі (250 мл). До цього розчину присипали гідрокарбонат натрія (16.27 г, 0.194 моль) та Pd/C 10%(2.5 г). Реакційну суміш інтенсивно перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин в атмосфері водню (1 атм) в автоклаві. Після цього реакційну, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **3b** (19.36 г, вихід 93%) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.68 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.22 (m, 1H), 6.19 – 5.81 (m, 2H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.10 (s, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -125.48, -126.23, -128.15, -128.90. GCMS: 161.2.

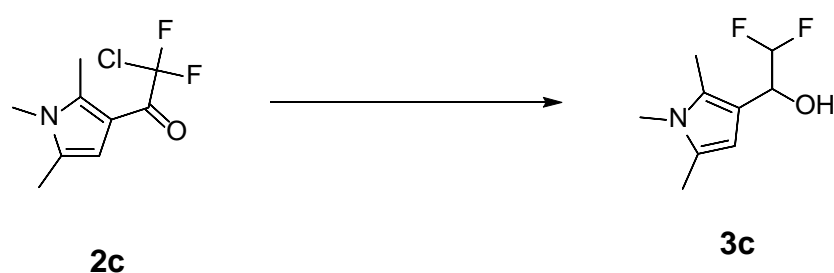


Сполуку **2b** (30 г, 0.155 моль) розчинили в суміші етанолу (600 мл) та води (300 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні присипали гідрокарбонат натрія (26.03 г, 0.31 моль) та дітїоніт натрія (53.96 г, 0.31 моль). Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної і етанол упарили у вакуумі при 45 °С. Утворену суміш проекстрагували етилацетатом (2x500 мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С отримавши сполуку **4b** (21.94 г, вихід 89%) у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.18 (dq, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 – 5.94 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -121.97. GCMS: 159.1.

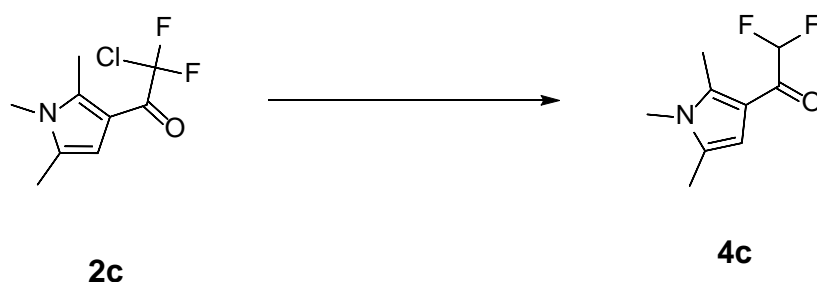


Сполуку **2b** (24 г, 0.124 моль) розчинили в суміші метанола (50 мл) та тетрагідрофурану (200 мл). Реакційну суміш охолодили до 0 °С за допомогою льодяно-спиртової бані та при цій температурі при інтенсивному перемішуванні порціями присипали боргїдрид натрія (4.69 г, 0.124 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин в колбі оснащеною рахівником бульбашок. Після цього реакційну суміш охолодили до 0 °С і закапали воду (13.39г, 0.744 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1

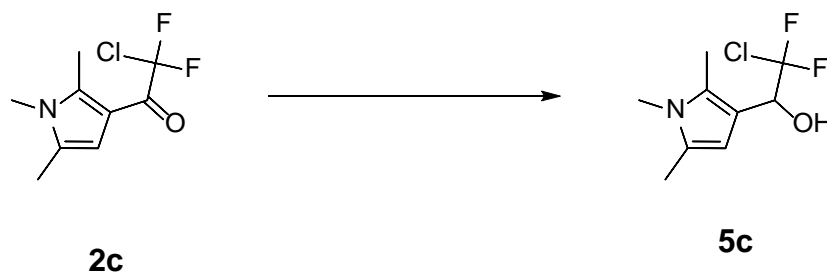
години, потім упарили у вакуумі при 45 °С. Утворений залишок залили етилацетатом (500 мл), відфільтрували утворений осад, а фільтрат посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **5b** (19.4 г, вихід 80%) у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  6.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.15 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -63.97, -64.00. GCMS: 195.6.



Сполуку **2c** (30 г, 0.136 моль) розчинили в метанолі (300 мл). До цього розчину присипали гідрокарбонат натрія (17.06 г, 0.203 моль) та Pd/C 10%(3 г). Реакційну суміш інтенсивно перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин в атмосфері водню (1 атм) в автоклаві. Після цього реакційну, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **3c** (22.03 г, вихід 86%) у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  5.96 – 5.57 (m, 2H), 4.72 – 4.67 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.05 (s, 1H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -126.52, -127.26, -127.54, -128.28. GCMS: 189.2.



Сполуку **2c** (33 г, 0.149 моль) розчинили в суміші етанол (600 мл) та води (300 мл). До цього розчину при інтенсивному перемішуванні присипали гідрокарбонат натрія (12.51 г, 0.149 моль) та дітїоніт натрія (25.93 г, 0.149 моль). Реакційну суміш перемішували за температури 80 °С протягом 16 годин в колбі оснащеною повітряним холодильником та рахівником бульбашок. Спостерігалось інтенсивне газовиділення вуглекислого газу. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної і етанол упарили у вакуумі при 45 °С. Утворену суміш проекстрагували етилацетатом (2x500 мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С отримавши сполуку **4c** (23.14 г, вихід 83%) у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 6.36 (s, 1H), 6.17 – 5.85 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -123.37. GCMS: 187.2.



Сполуку **2c** (25 г, 0.113 моль) розчинили в суміші метанола (50 мл) та тетрагідрофурана (200 мл). Реакційну суміш охолодили до 0 °С за допомогою льодяно-спиртової бані та при цій температурі при інтенсивному перемішуванні порціями присипали боргідрид натрія (4.26 г, 0.113 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин в колбі оснащеною рахівником бульбашок. Після цього реакційну суміш охолодили до 0 °С і закапали воду (12.18 г, 0.68 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, потім упарили у вакуумі при 45 °С. Утворений залишок залили етилацетатом (500 мл), відфільтрували утворений осад, а фільтрат посушили над безводним сульфатом натрія, відфільтрували, а розчинник упарили у вакуумі при 45 °С. Отриманий залишок перекристалізували з МТБЕ, отримавши сполуку **5c** (19.9 г, вихід 79%) у вигляді коричневого порошку. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.95 (s, 1H), 4.93 (t, J = 9.0

Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.18 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.73, -62.15, -62.27, -62.69. GCMS: 223.7.

#### **4. ВИСНОВКИ**

- Розроблена масштабована до мультиграмових кількостей методика.
- Розширено межі застосування методики на похідні піролу та продемонстровано перспективи подальшого розширення.
- Продемонстрована можливість селективного відновлення дифлуорохлороацетильної групи, як зі збереженням кетогрупи, так і зі збереженням атому хлору.
- Розроблена перспективна методологія для синтезу дифлуорохлороацетилвінілетилового етеру.

## 5. СПИСОК ПОСИЛАНЬ

- [1] Breccia, M. , Colafigli, G. , Scalzulli, E. , and Martelli, M. Asciminib: an investigational agent for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2021, 1–9.
- [2] Kumar, V. , McCloskey, P. , and Bell, M. R. Novel method for the preparation of monofluoroacetyl and difluoroacetylfuran derivatives. *Tetrahedron Letters* 1994, 35, 833–834.
- [3] Hapiot, P. and Médebielle, M. Electrochemically induced free-radical tandem cyclisation of chlorodifluoromethylated ketones. *Journal of Fluorine Chemistry* 2001, 107, 285–300.
- [4] Burkholder, C. , Dolbier, W. R. , Médebielle, M. , and Ait-Mohand, S. Synthesis and electron-transfer reactions of some 3-difluoroacetylated imidazo[1,2- a ]pyridine derivatives. *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 3077–3080.
- [5] Dudkin, S. , Iaroshenko, V. O. , Sosnovskikh, V. Ya. , Tolmachev, A. A. , Villinger, A. , and Langer, P. Synthesis and reactivity of 5-polyfluoroalkyl-5-deazaalloxazines. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2013, 11, 5351.
- [6] Adouama, C. , Keyrouz, R. , Pilet, G. , Monnereau, C. , Gueyrard, D. , Noël, T. , and Médebielle, M. Access to cyclic gem-difluoroacyl scaffolds via electrochemical and visible light photocatalytic radical tandem cyclization of heteroaryl chlorodifluoromethyl ketones. *Chemical Communications* 2017, 53, 5653–5656.
- [7] Julliard, P.-G. , Pascal, S. , Siri, O. , Cortés-Arriagada, D. , Sanhueza, L. , and Canard, G. Functionalized porphyrins from meso-poly-halogeno-alkyl-dipyrrromethanes: synthesis and characterization. *Comptes Rendus. Chimie* 2021, 24, 27–45.
- [8] Lin, G. , Liu, H.-C. , Wu, F.-C. , and Chen, S.-J. Synthesis of Aryl  $\alpha,\alpha$ -Difluoroalkyl Ketones as Potent Inhibitors of Cholesterol Esterase. *Journal of the Chinese Chemical Society* 1994, 41, 103–108.
- [9] Kodama, Y. , Yamane, H. , Okumura, M. , Shiro, M. , and Taguchi, T. Lewis acid catalyzed aldol-type reaction of 1,1-difluorovinyl methyl ether derivatives. *Tetrahedron* 1995, 51, 12217–12228.
- [10] Kitazume, T. , Asai, M. , Tsukamoto, T. , and Yamazaki, T. A microbially-based approach for the synthesis of chiral secondary alcohols bearing the difluoromethyl or chlorodifluoromethyl group. *Journal of Fluorine Chemistry* 1992, 56, 271–284.

- [11] Brinker, U. H. and Weber, J. Evidence for a Stepwise Addition of Carbenes to Strained Double Bonds: Reactions of Dihalocarbenes with Cyclopropenes. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1997, 36, 1623–1626.
- [12] Chung, W. J. , Higashiya, S. , and Welch, J. T. The indium-mediated Reformatsky reactions of 2,2-difluoro-2-halo-1-furan-2-yl ethanones in aqueous media. *Journal of Fluorine Chemistry* 2001, 112, 343–347.
- [13] Burkholder, C. , Dolbier, W. R. , Me'debielle, M. , and Ndedi, A. Tetrakis(dimethylamino)ethylene (TDAE) as a useful reductant of some chlorodifluoromethylated ketones. A new approach for the synthesis of  $\alpha,\alpha$ -difluoroketone derivatives. *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 8853–8856.
- [14] Yao, S.-J. , Ren, Z.-H. , Wang, Y.-Y. , and Guan, Z.-H. Friedel–Crafts Fluoroacetylation of Indoles with Fluorinated Acetic Acids for the Synthesis of Fluoromethyl Indol-3-yl Ketones under Catalyst- and Additive-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* 2016, 81, 4226–4234.
- [15] Williams, T. J. and Greaney, M. F. Mild Chlorodifluoroacylation of Indoles via Self-Activation of Sodium Chlorodifluoroacetate. *Organic Letters* 2014, 16, 4024–4027.
- [16] Taguchi, T. , Kodama, Y. , and Kanazawa, M. Synthetic approach to 4-deoxy-4,4-difluoropyranosides via cycloaddition of 2,4-dialkoxy-1,1-difluoro-1,3-dienes with aldehydes. *Carbohydrate Research* 1993, 249, 243–252.
- [17] Desrosiers, J.-N. , Kelly, C. B. , Fandrick, D. R. , Nummy, L. , Campbell, S. J. , Wei, X. , Sarvestani, M. , Lee, H. , Sienkiewicz, A. , Sanyal, S. , Zeng, X. , Grinberg, N. , Ma, S. , Song, J. J. , and Senanayake, C. H. A Scalable and Regioselective Synthesis of 2-Difluoromethyl Pyridines from Commodity Chemicals. *Organic Letters* 2014, 16, 1724–1727.
- [18] Iaroshenko, V. O. , Specowius, V. , Vlach, K. , Vilches-Herrera, M. , Ostrovskiy, D. , Mkrtchyan, S. , Villinger, A. , and Langer, P. A general strategy for the synthesis of difluoromethyl-containing pyrazoles, pyridines and pyrimidines. *Tetrahedron* 2011, 67, 5663–5677.
- [19] Langer, P. , Lubbe, M. , and Mamat, C. Regioselective Synthesis of Rare 3-Halomethylphenols Based on Formal [3+3] Cyclizations of 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes. *Synlett* 2008, 2008, 1684–1686.
- [20] Gerus, I. , Haufe, G. , Tolmachova, N. , Vdovenko, S. , and Kirzhner, Y. Synthesis of New Polyfluoroalkyl-Containing Pyrones, Pyridones and

Pyrido[1,2-a]benzazoles from Fluorinated  $\beta$ -Alkoxyenones. *Synthesis* 2007, 2007, 3797–3806.

[21] Dolbier, W. R. , Médebielle, M. , and Ait-Mohand, S. Single electron transfer approaches to the practical synthesis of aromatic and heterocyclic-CF<sub>2</sub>H derivatives. *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 4811–4814.

[22] Koch, H. F. , Tumas, W. , and Knoll, R. Proton-transfer reactions. II. Effects of internal return on reactivity difference between alkoxide-promoted eliminations in tert-butyl alcohol and ethyl alcohol. *Journal of the American Chemical Society* 1981, 103, 5423–5429.

[23] Wang, F. , Li, L. , Ni, C. , and Hu, J. Deoxygenative gem-difluoroolefination of carbonyl compounds with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane and triphenylphosphine. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 2014, 10, 344–351.

[24] Kuroboshi, M. and Ishihara, T. An Efficient and General Method for the Reformatsky-Type Reaction of Chlorodifluoromethyl Ketones with Carbonyl Compounds Giving  $\alpha,\alpha$ -Difluoro- $\beta$ -hydroxy Ketones. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 1990, 63, 428–437.

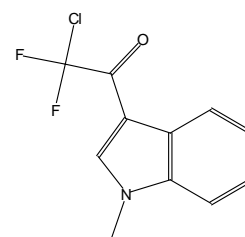
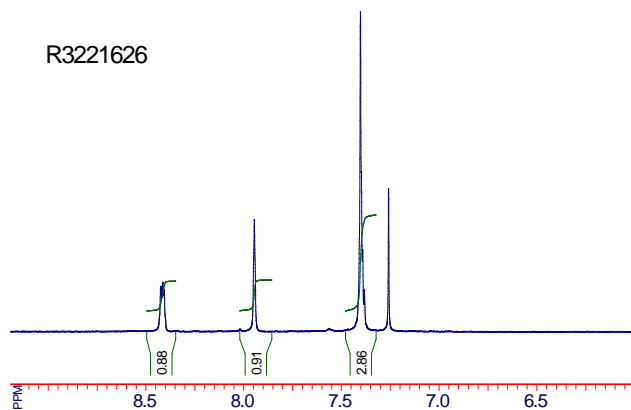
[25] Qiu, Z.-M. and Burton, D. J. Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Difluoro-Functionalized Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* 1995, 60, 5570–5578.

[26] Chen, X.-P. , Han, J. , Hu, Y.-J. , Li, Y.-F. , Wang, X.-C. , Ran, J.-X. , Wang, Z.-H. , and Wu, F.-H. Study on the mild, rapid and selective difluorocarbene-mediated triclassification of iododifluoroacetophenone with secondary amines and tree model for product classification. *Tetrahedron* 2021, 78, 131762.

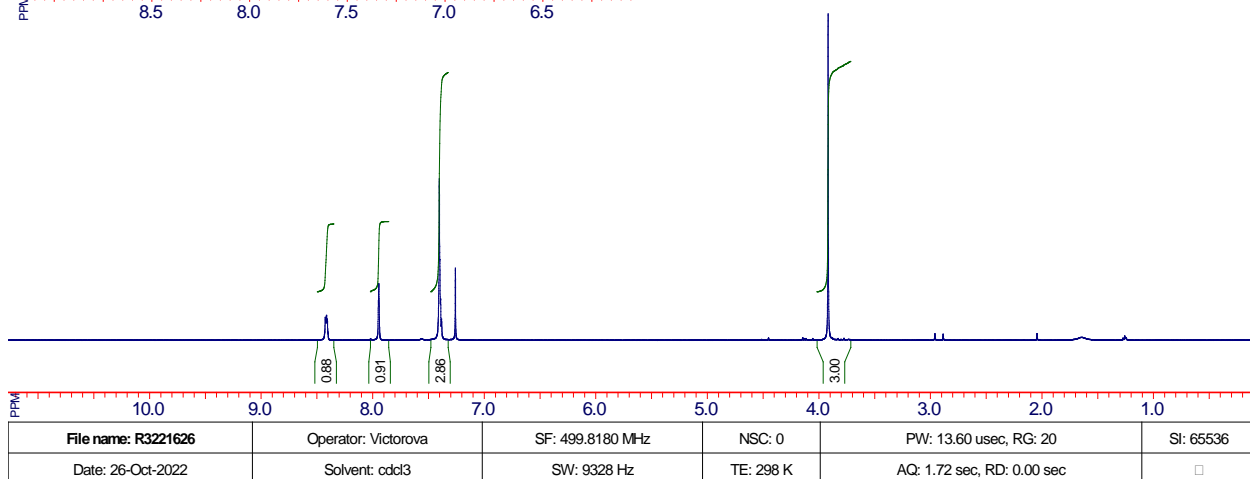
[27] Tolmachev, A. A.; Yurchenko, A. A.; Kozlov, E. S. [*Journal of general chemistry of the USSR*, 1991, vol. 61, # 6.2, p. 1354 - 1355][*Zhurnal Obshchei Khimii*, 1991, vol. 61, # 6, p. 1480 - 1481]

## 6. ДОДАТКИ

R3221626



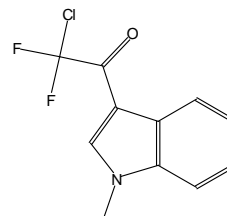
R3221626 C11H8ClF2NO 243.64



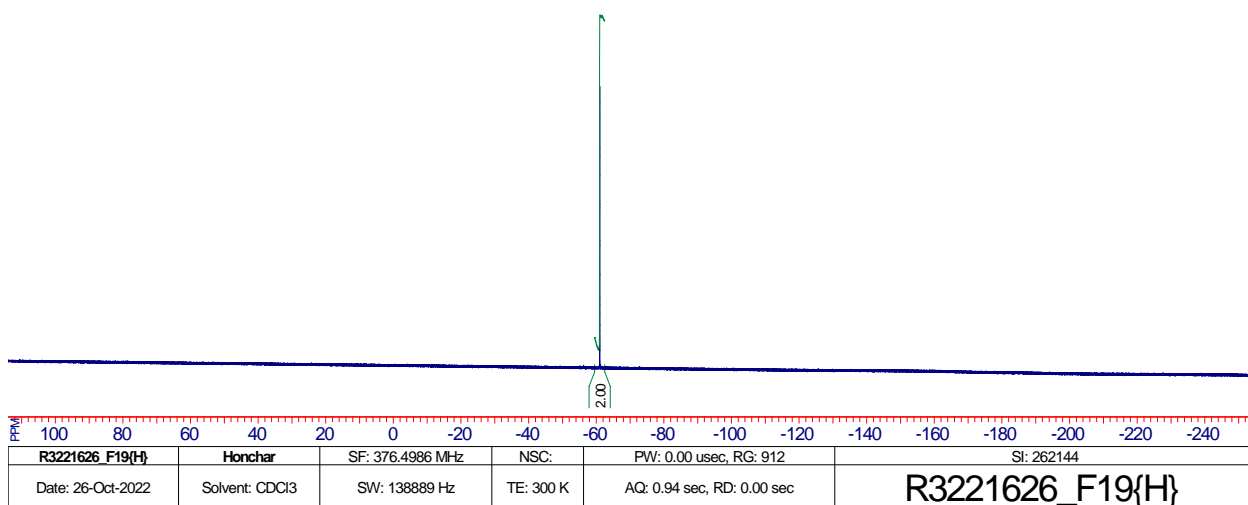
PPM

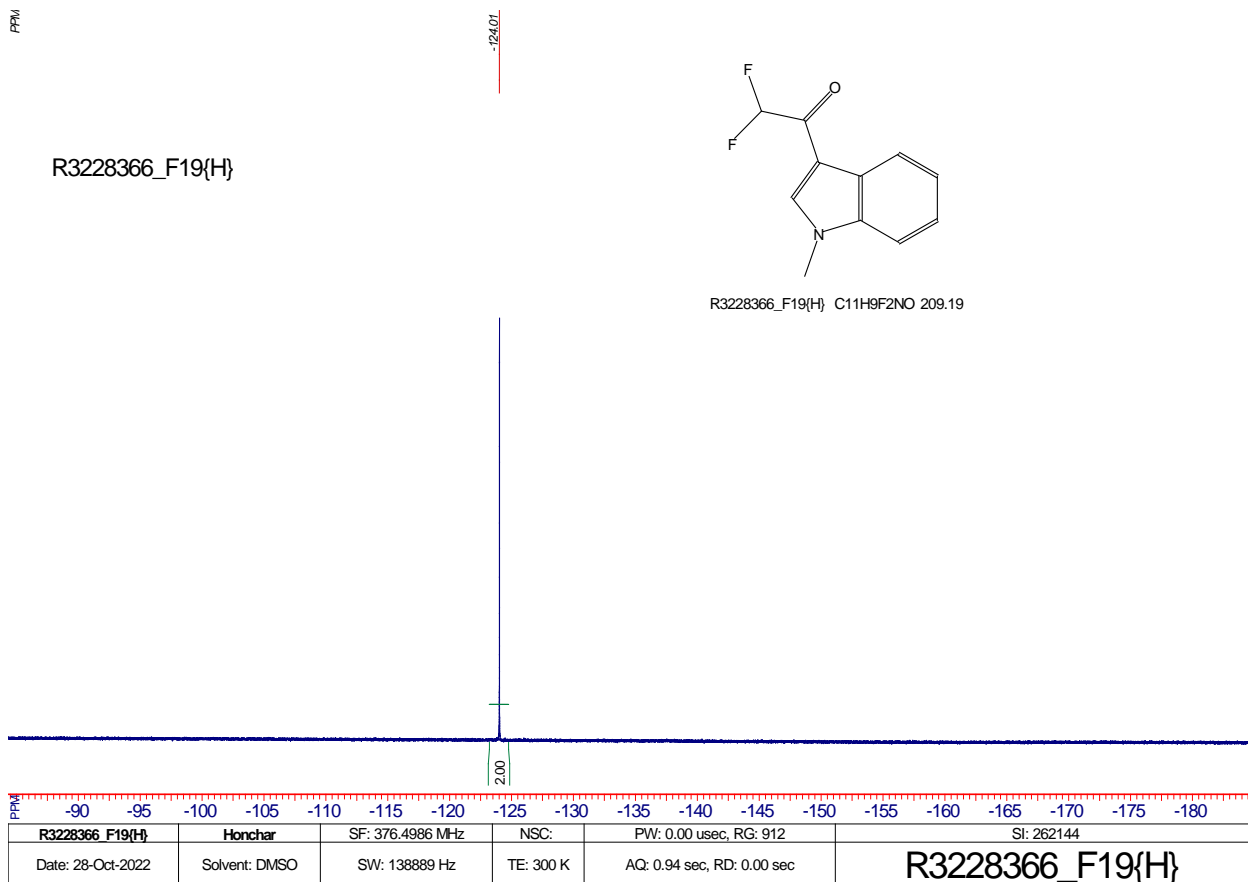
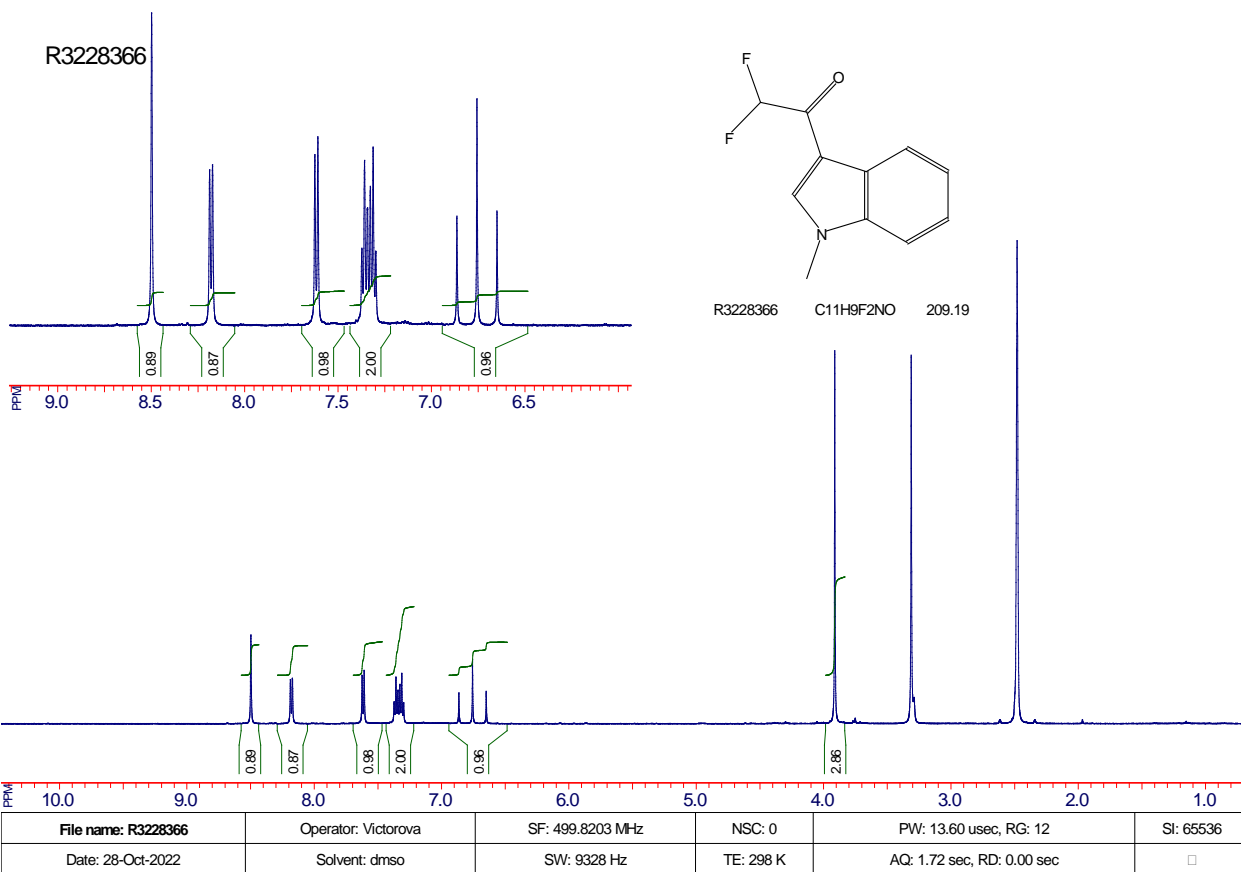
R3221626\_F19{H}

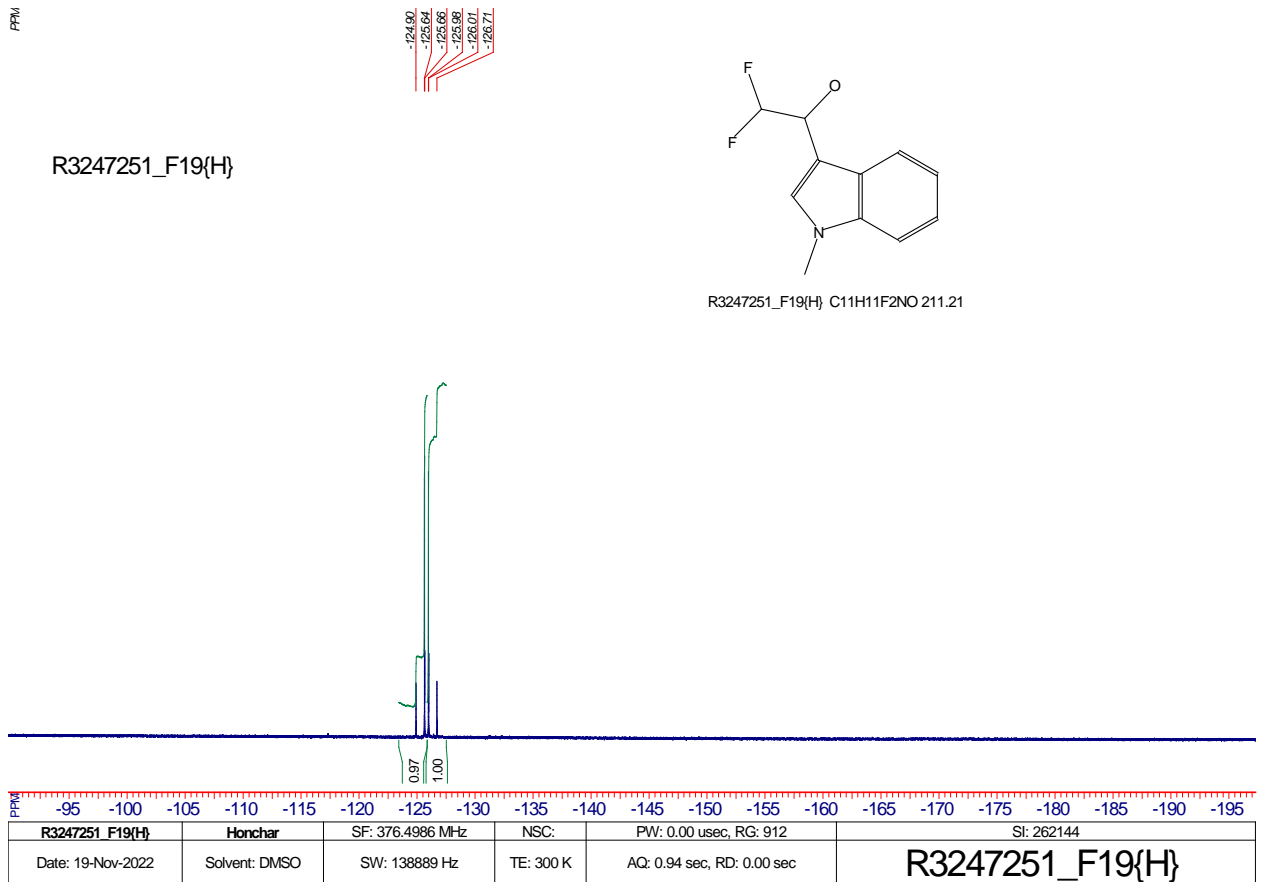
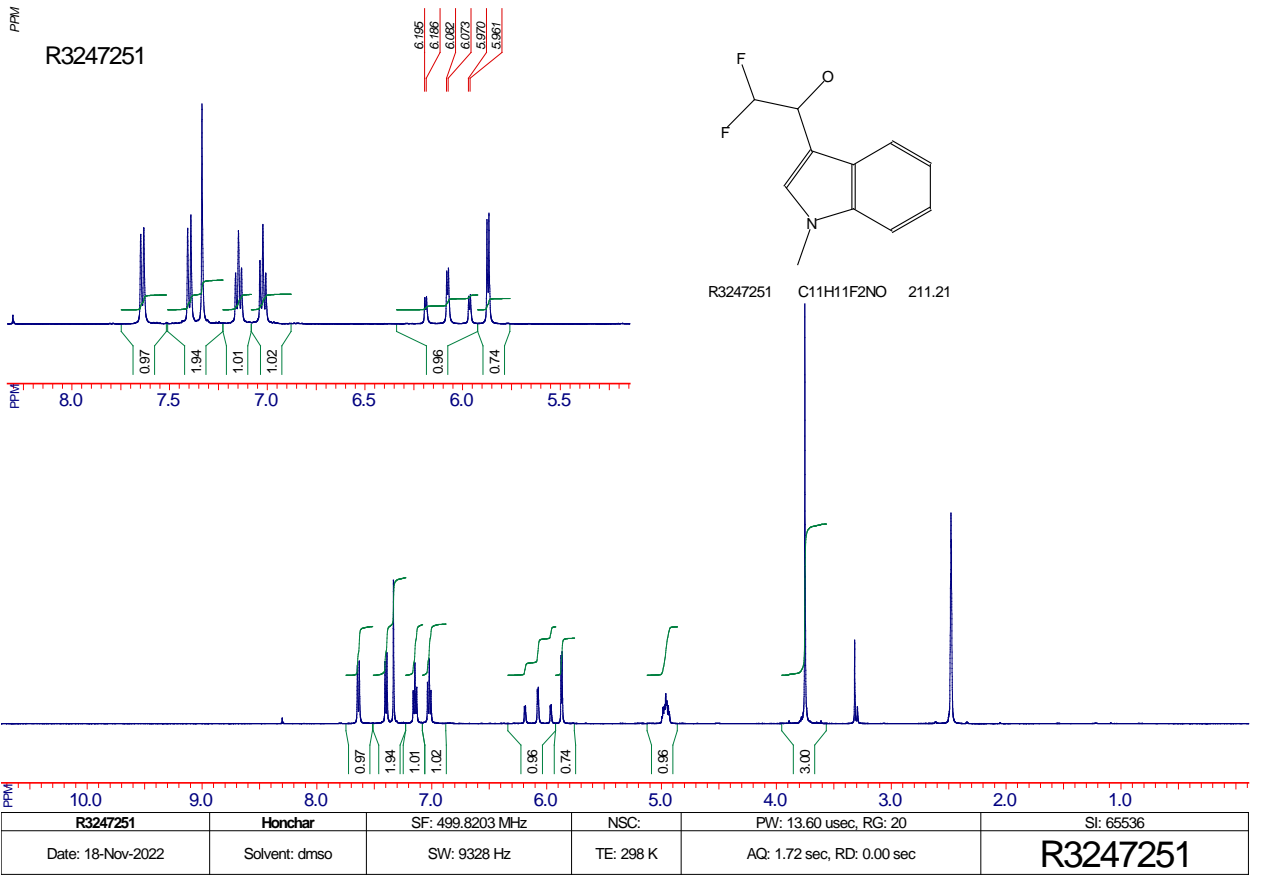
-61.03



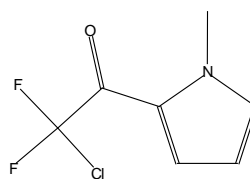
R3221626\_F19{H} C11H8ClF2NO 243.64



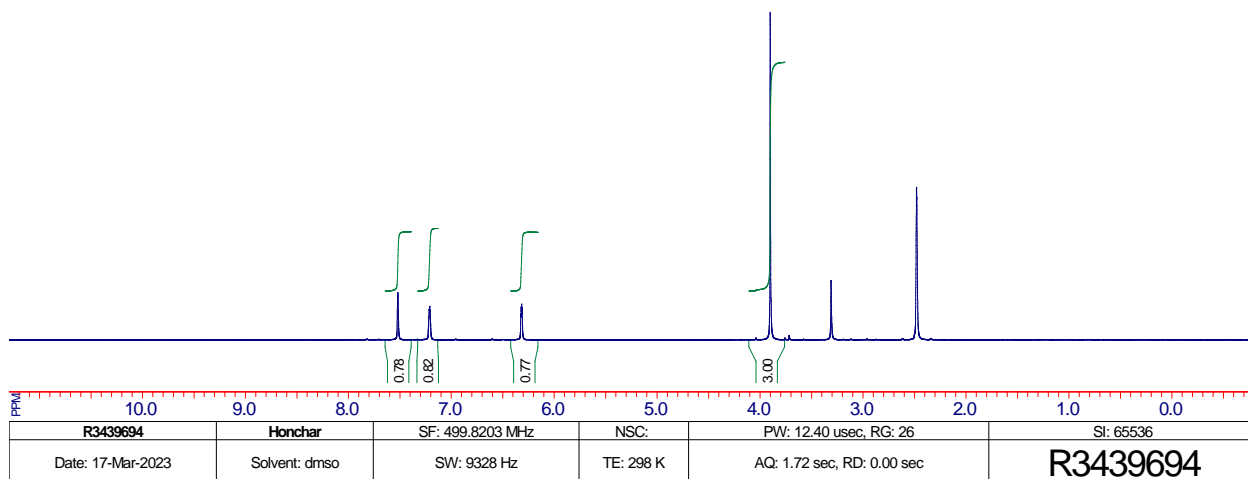




R3439694



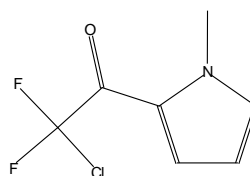
R3439694 C7H6ClF2NO 193.58



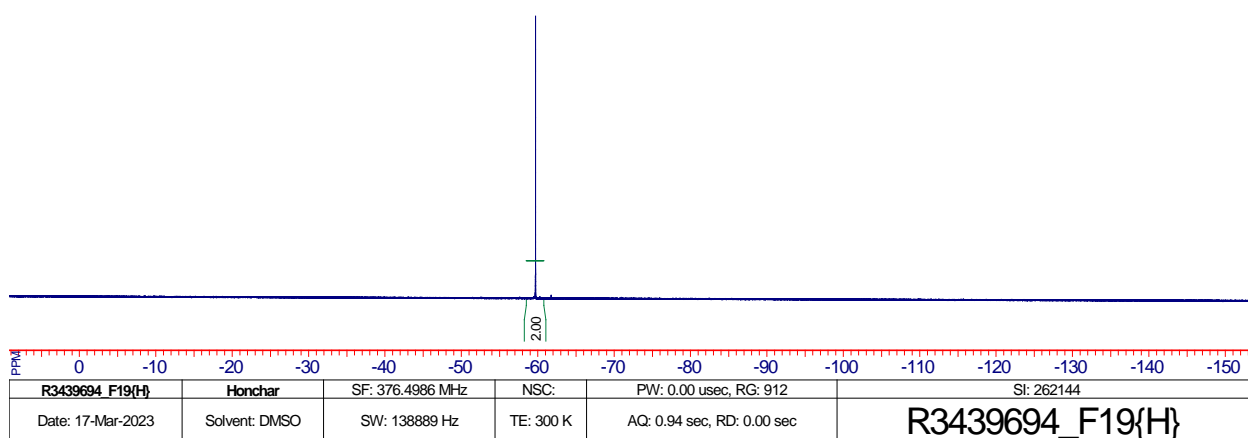
PPM

-59.70

R3439694\_F19{H}



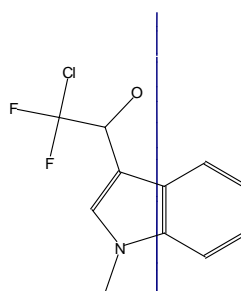
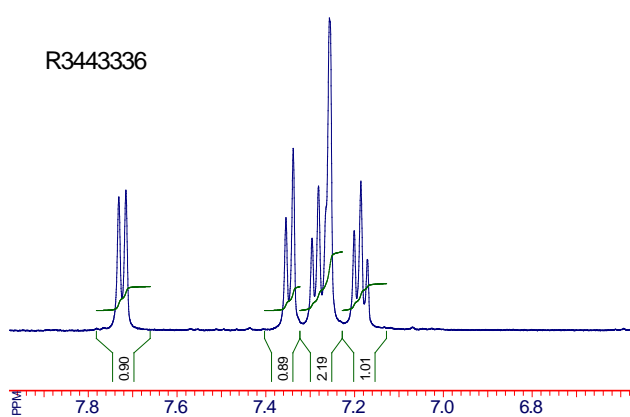
R3439694\_F19{H} C7H6ClF2NO 193.58



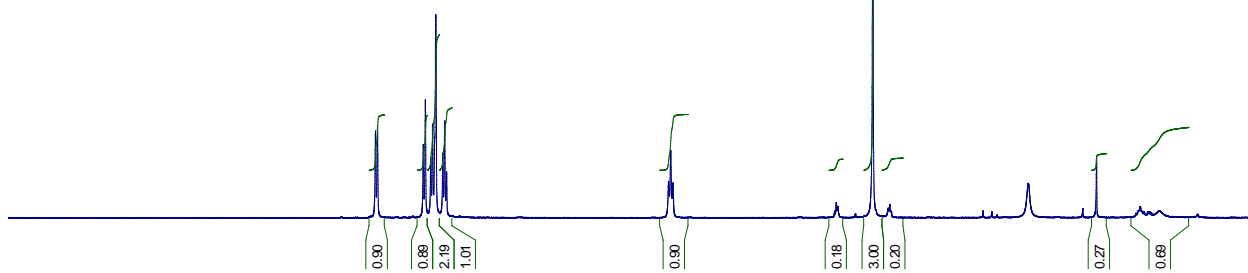
PPM

2.00

R3443336



R3443336 C11H10ClF2NO 245.66

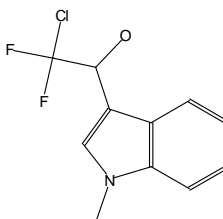


File name: R3443336	Operator: Victorova	SF: 499.8180 MHz	NSC: 0	PW: 12.40 usec, RG: 14	SI: 65536
Date: 21-Mar-2023	Solvent: cdd3	SW: 9328 Hz	TE: 298 K	AQ: 1.72 sec, RD: 0.00 sec	

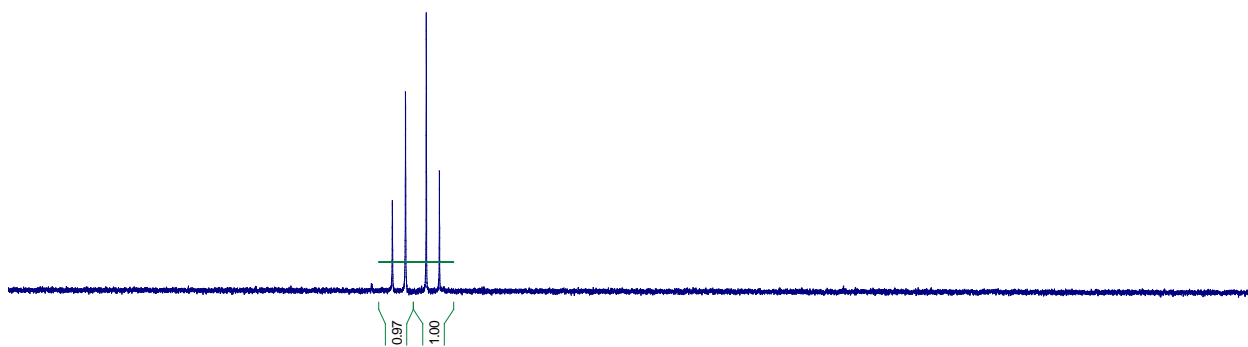
PPM

-63.51  
-63.94  
-64.62  
-65.06

R3443336\_F19{H}

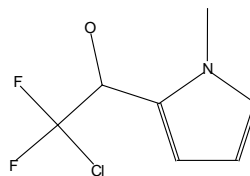


R3443336\_F19{H}C11H10ClF2NO245.66

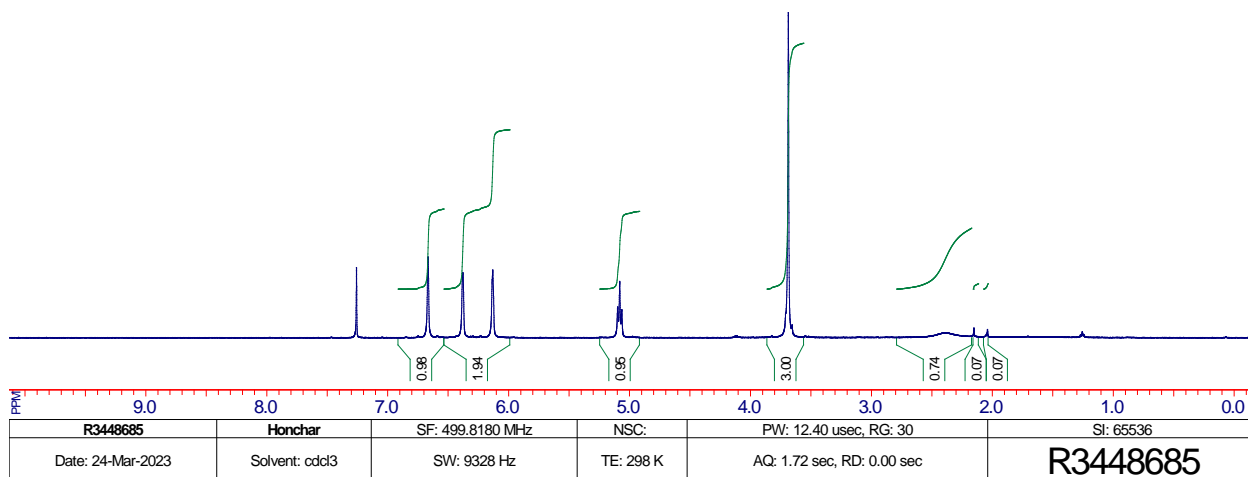


R3443336 F19{H}	Honchar	SF: 376.4986 MHz	NSC:	PW: 0.00 usec, RG: 912	SI: 262144
Date: 21-Mar-2023	Solvent: CDCl3	SW: 138889 Hz	TE: 300 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	R3443336_F19{H}

R3448685



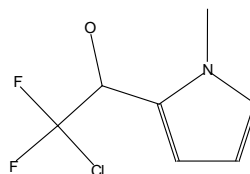
R3448685 C7H8ClF2NO 195.60



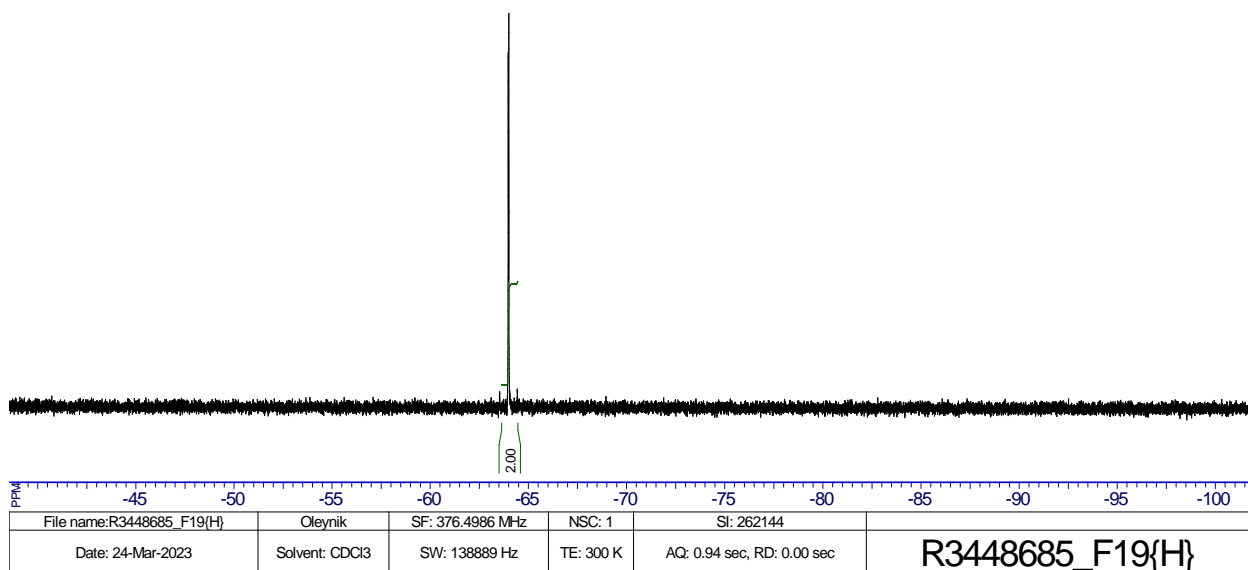
PPM

-63.97  
-64.00

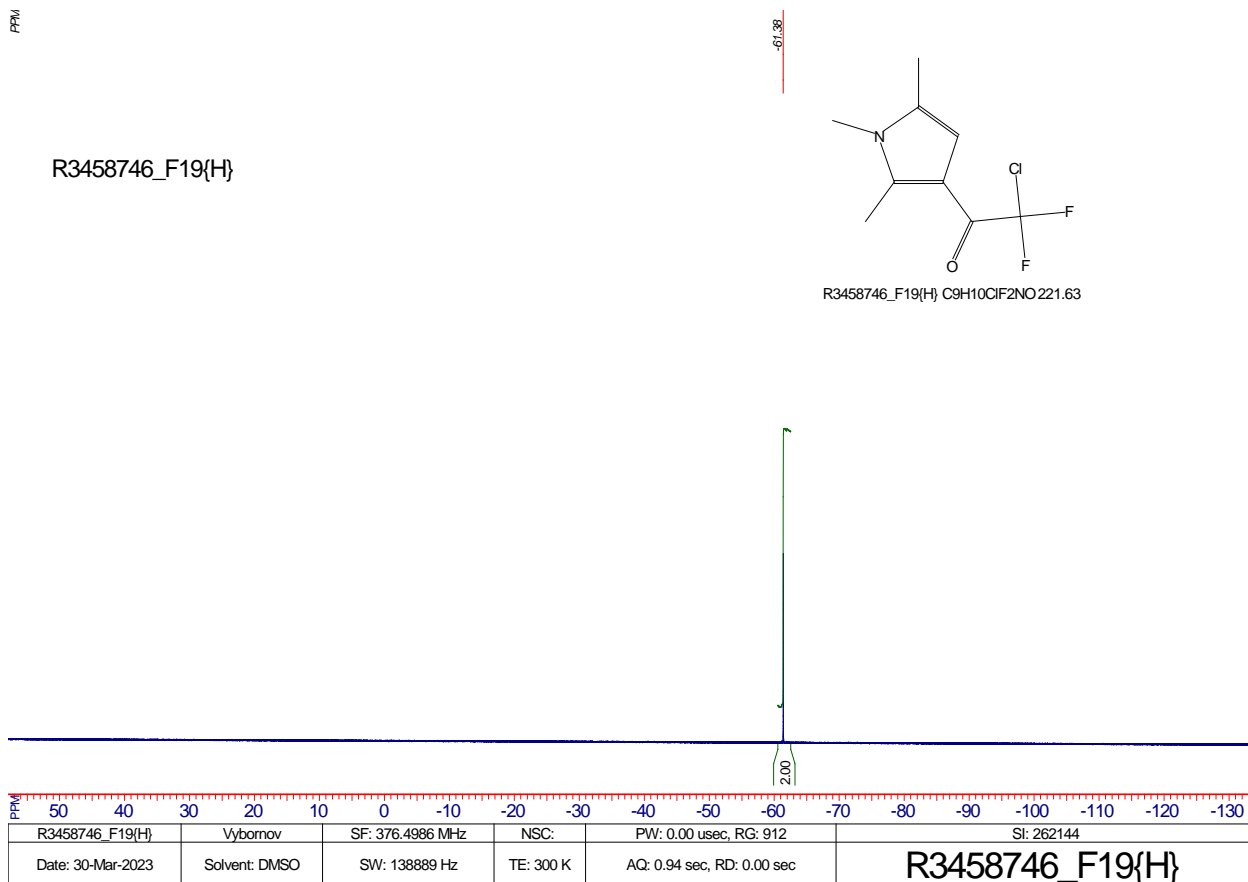
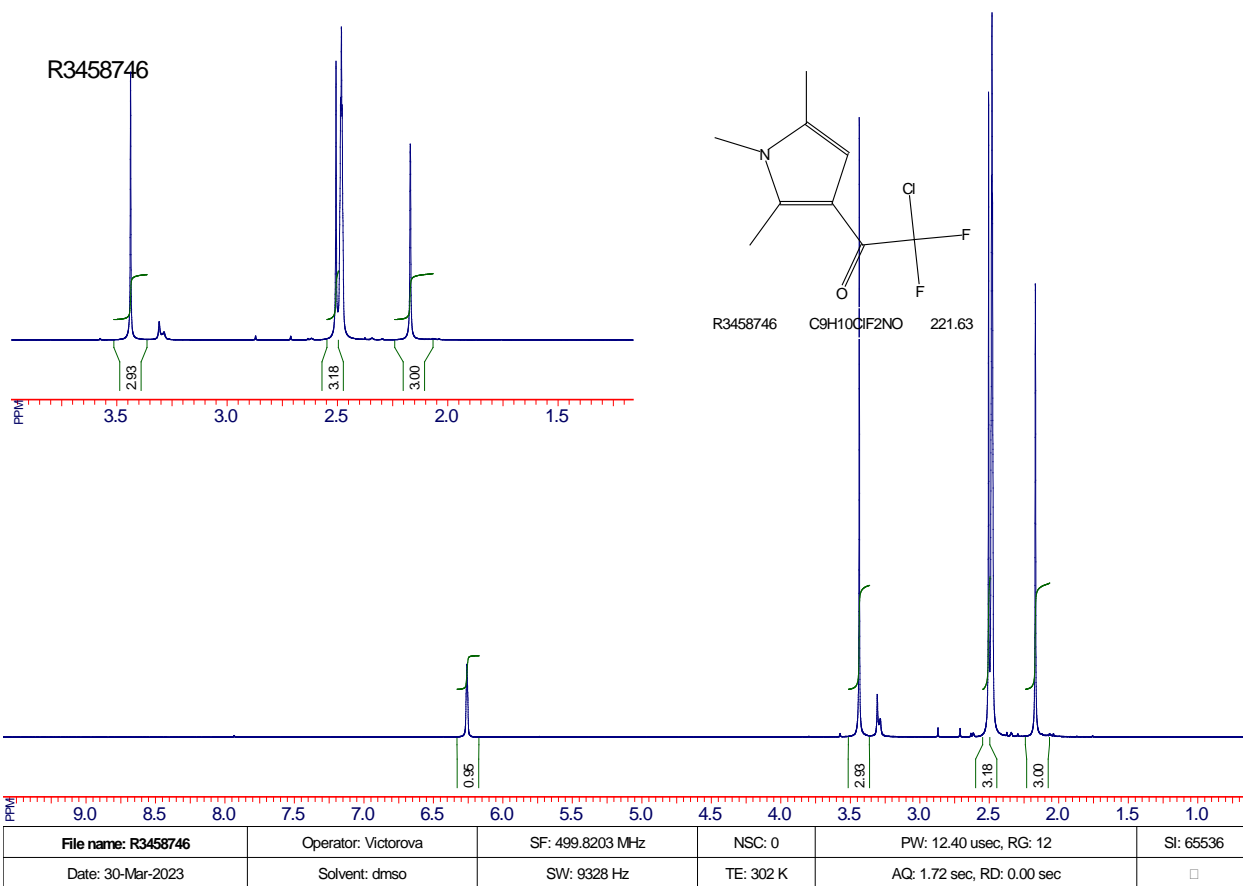
R3448685\_F19{H}

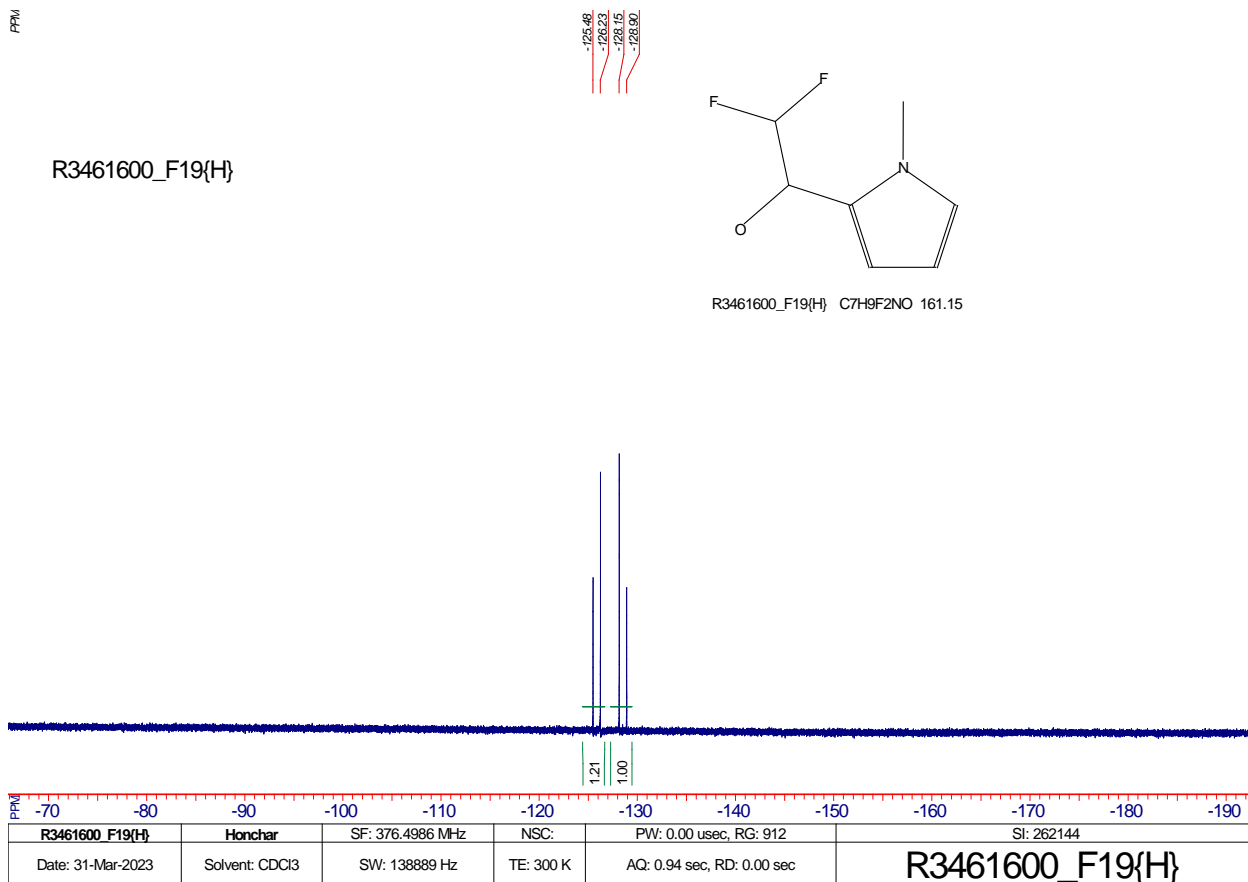
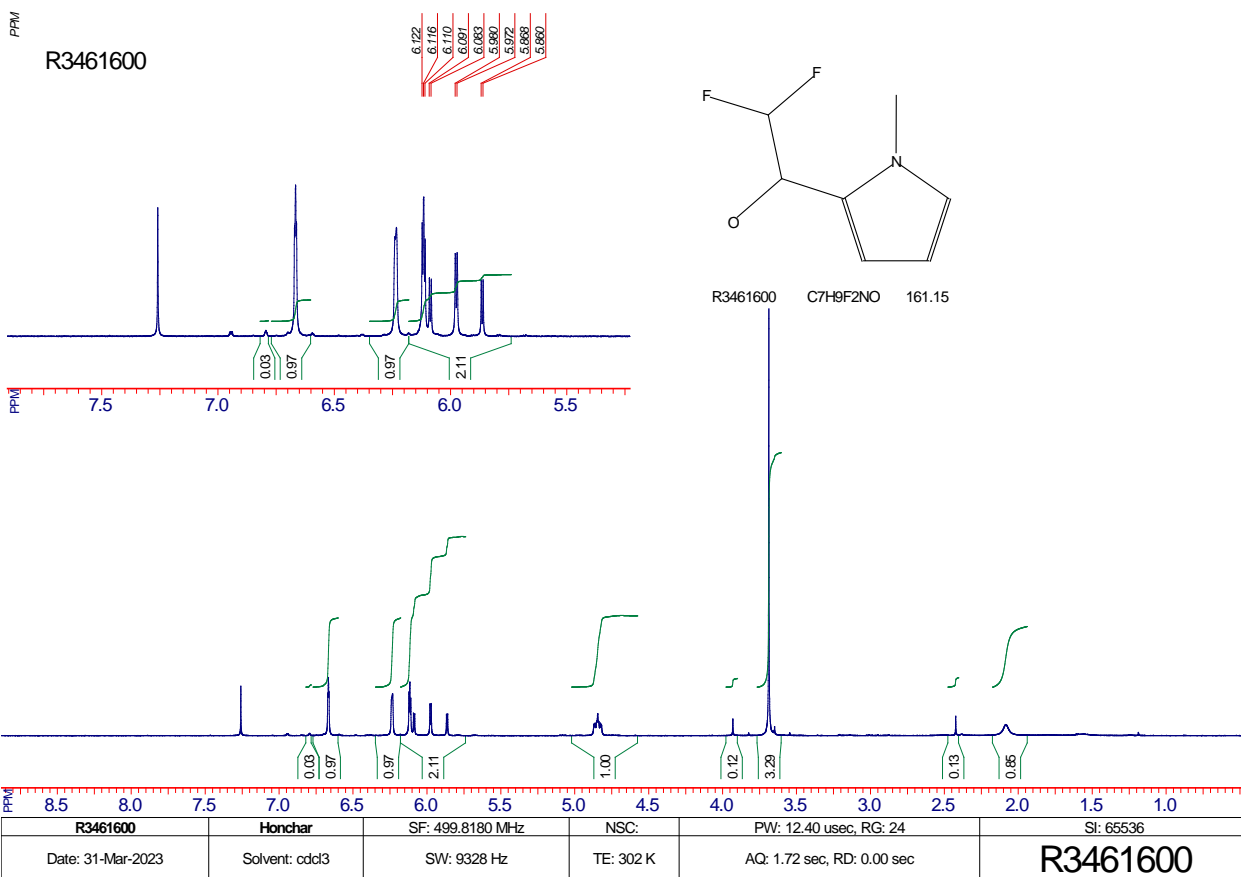


R3448685\_F19{H} C7H8ClF2NO 195.60

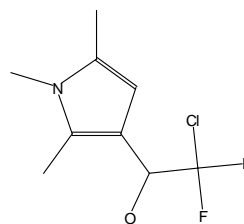


PPM

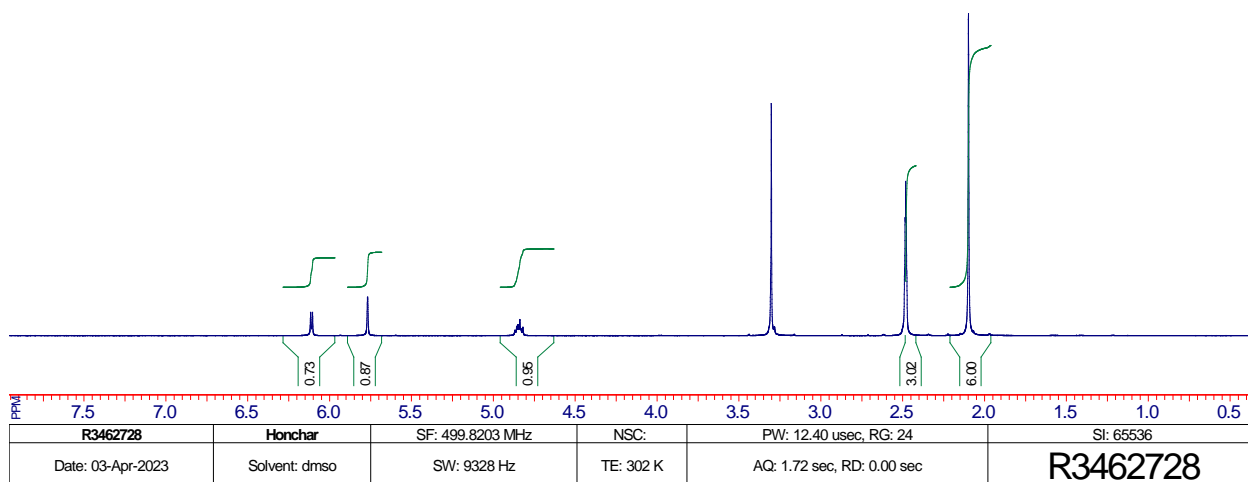




R3462728

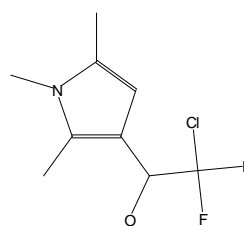


R3462728 C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>NO 223.65

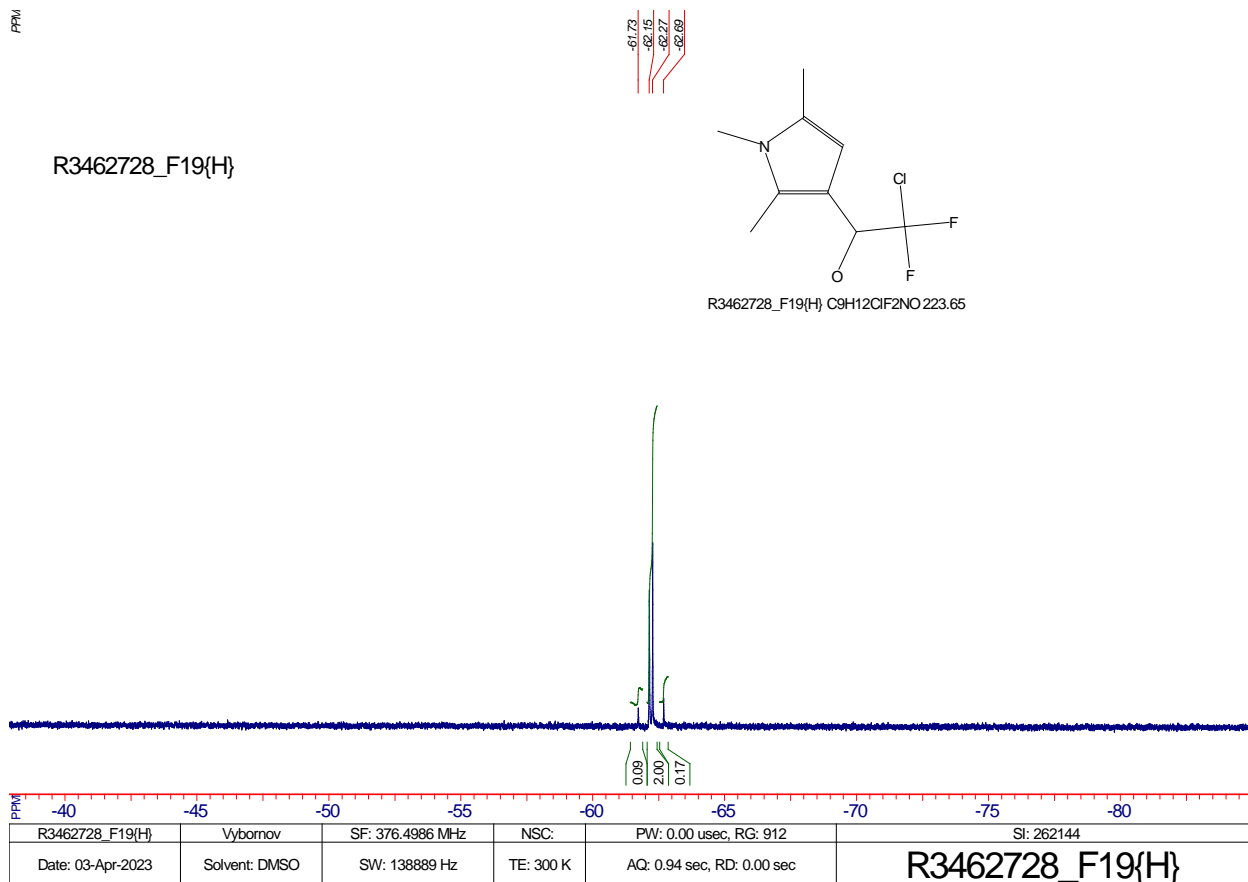


PPM

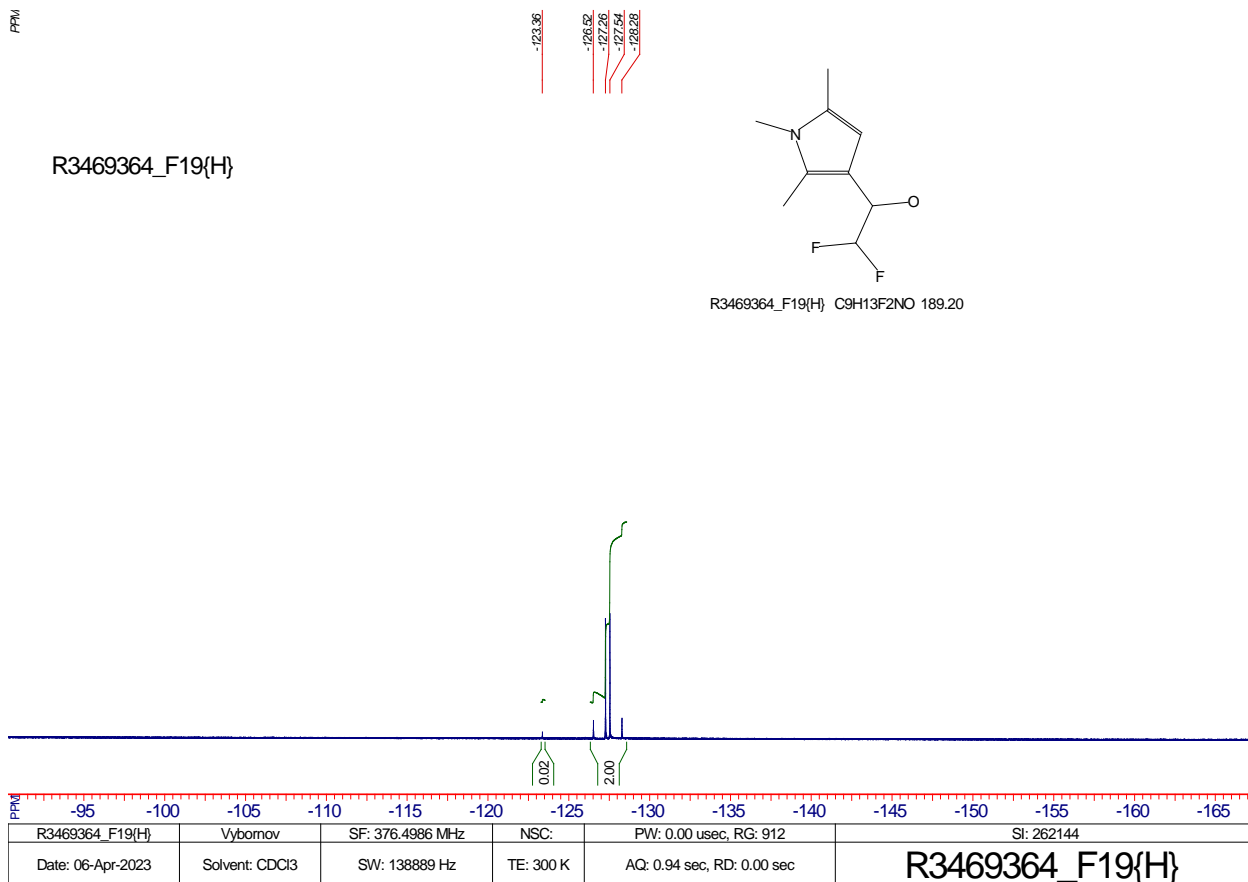
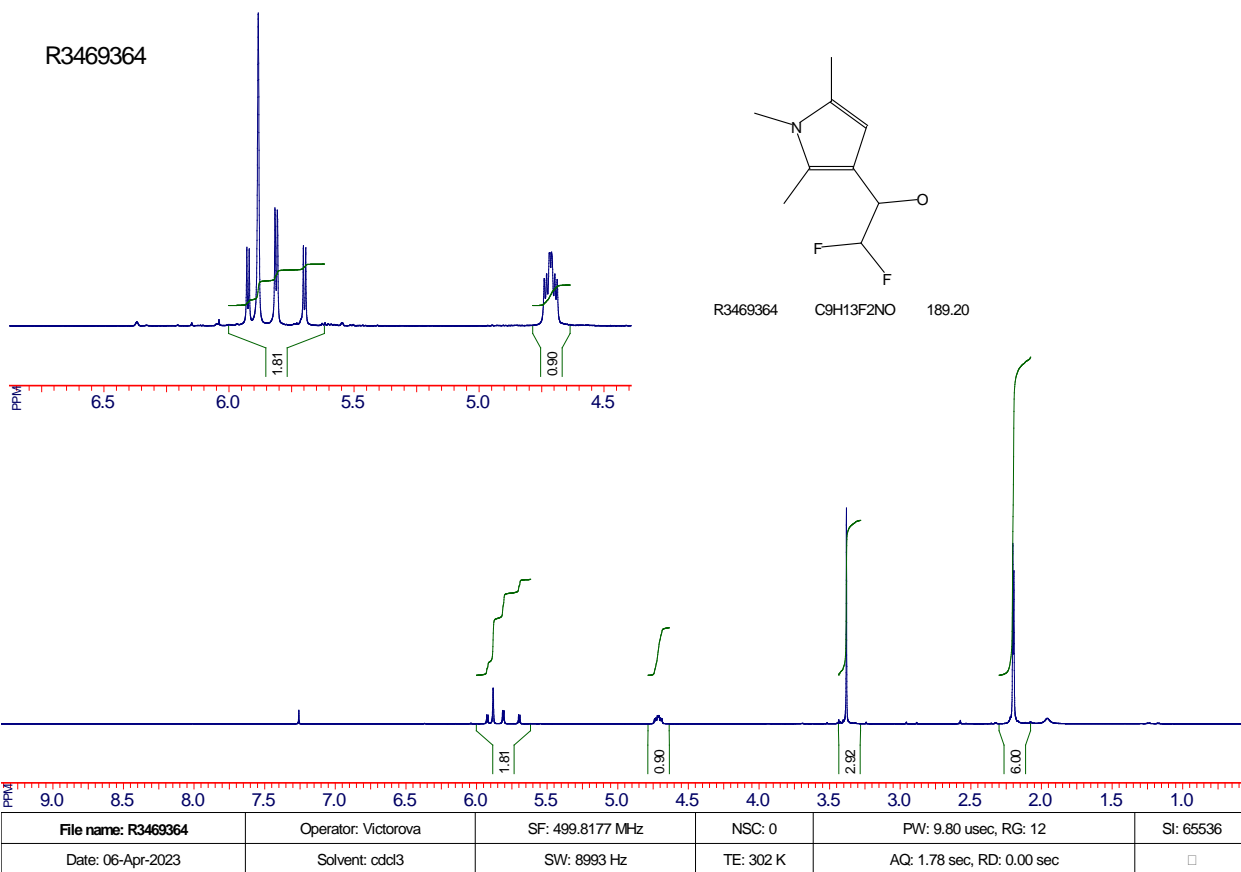
R3462728\_F19{H}

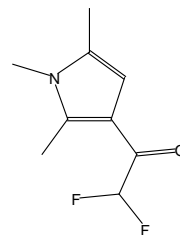
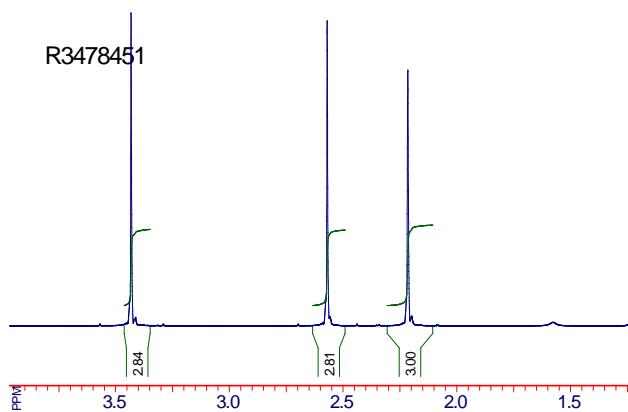


R3462728\_F19{H} C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>NO 223.65

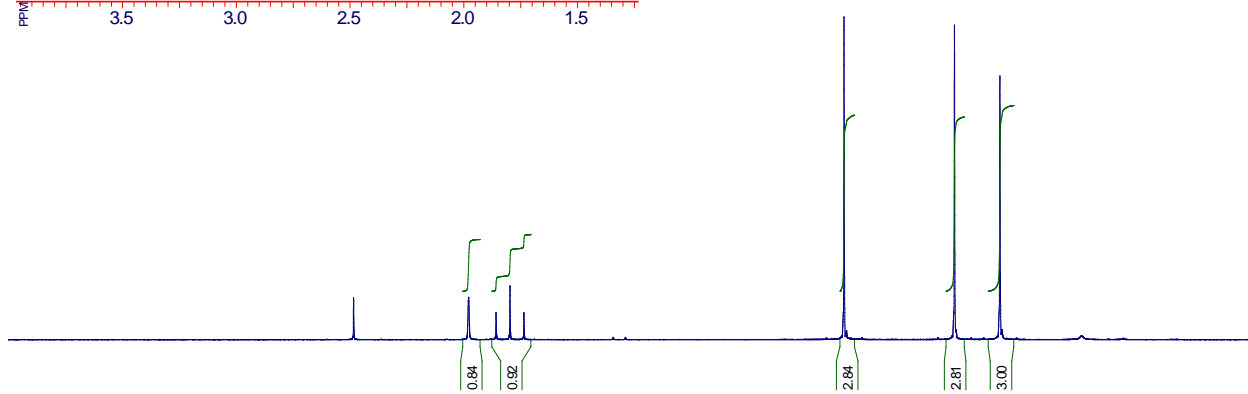


PPM





R3478451 C9H11F2NO 187.19

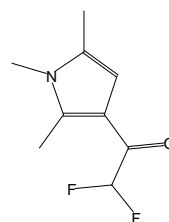


File name: R3478451	Operator: Victorova	SF: 499.8177 MHz	NSC: 0	PW: 9.80 usec, RG: 28	SI: 65536
Date: 11-Apr-2023	Solvent: cdd3	SW: 8993 Hz	TE: 302 K	AQ: 1.78 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

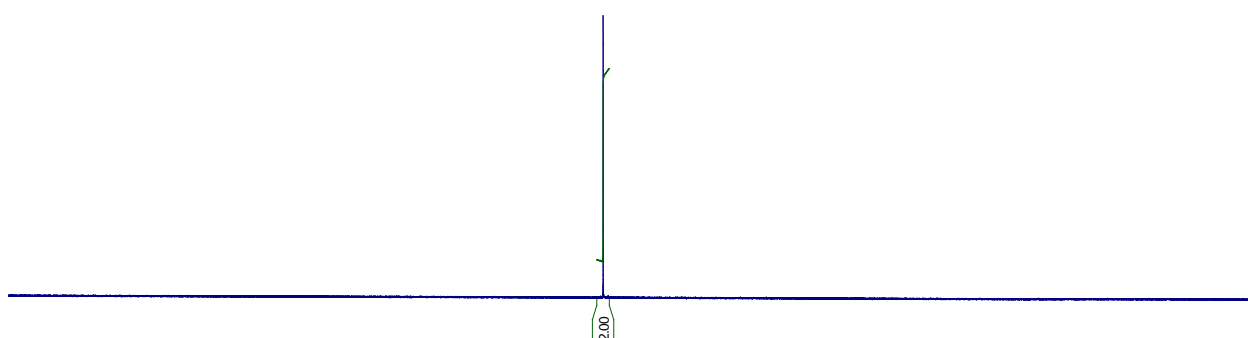
PPM

-123.37

R3478451\_F19{H}



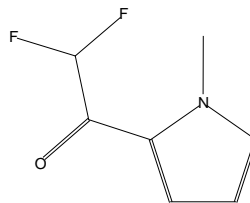
R3478451\_F19{H} C9H11F2NO 187.19



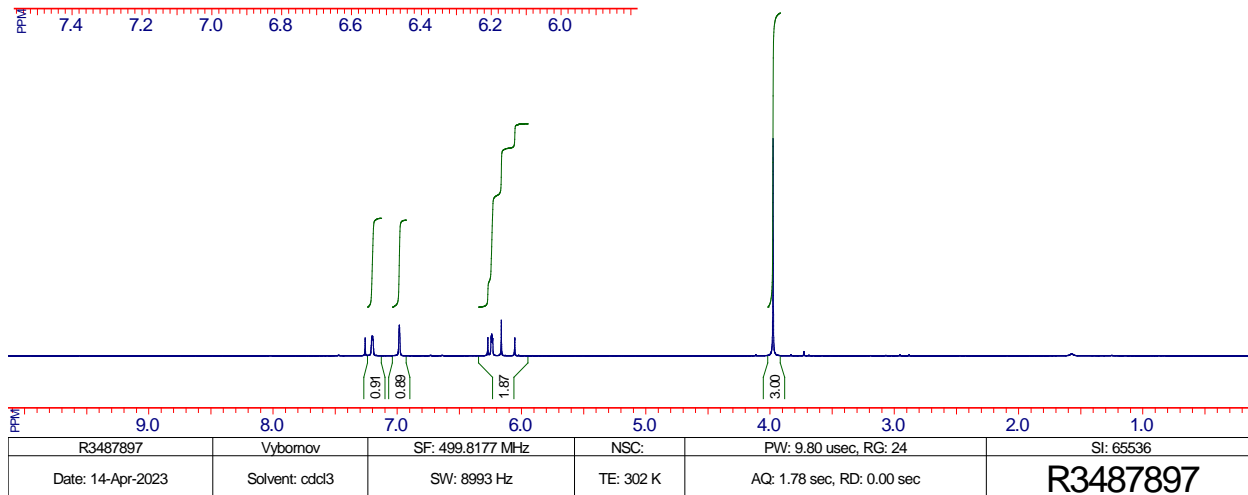
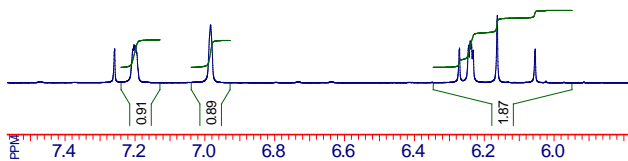
R3478451_F19{H}	Vybomov	SF: 376.4986 MHz	NSC:	PW: 0.00 usec, RG: 912	SI: 262144
Date: 11-Apr-2023	Solvent: CDCl3	SW: 138889 Hz	TE: 300 K	AQ: 0.94 sec, RD: 0.00 sec	<b>R3478451_F19{H}</b>

PPM

R3487897

6.271  
6.163  
6.055

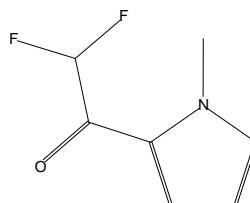
R3487897 C7H7F2NO 159.14



PPM

R3487897\_F19{H}

-72.97



R3487897\_F19{H} C7H7F2NO 159.14

