

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №\_\_\_\_\_ засідання кафедри

від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 р.

**Безметалеве С–Н дифторметилування імідазолів за  
реактивом Рупперта – Пракаша**

Випускна кваліфікаційна робота  
бакалавра  
студента напряму підготовки 102 Хімія  
**Дев'яткіна Андрія Васильовича**

Науковий керівник від кафедри:  
д. х. н., професор кафедри  
супрамолекулярної хімії навчально-  
наукового інституту високих  
технологій  
**Волочнюк Дмитро Михайлович**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2023 р.

## Анотація

Реакція між  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  і ТВАТ з низкою імідазолів призводить до утворення продуктів, що є результатом формального включення дифторкарбену в зв'язок С-Н у положенні С-2, також відомого як С-дифторметилування. Згідно з аналізом ЯМР, реакція, ймовірно, протікає через утворення 2-(триметилсиліл)дифторметил-заміщених проміжних сполук, які згодом піддаються повільному перетворенню в 2-дифторметил-заміщені імідазоли. Квантово-хімічні розрахунки були використані для дослідження можливих механізмів реакції, виявивши участь проміжного імідазолід-аніону, який стабілізується через взаємодію з молекулами розчинника та протиіонами.

В одному запропонованому механізмі імідазолідний аніон реагує з дифторкарбеном, не стикаючись з бар'єром активації. Отриманий аддукт потім піддається атаці з боку  $\text{CF}_2$  частини  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ . Після відщеплення аніону  $\text{CF}_3$  утворюється 2-(триметилсиліл)дифторметилзаміщений імідазол.

Альтернативний шлях реакції включає силілування імідазолід-аніону за атомом N-3 з подальшим безбар'єрним додаванням дифторкарбену за положенням С-2. Після цього відбувається 1,3-зсув групи  $\text{SiMe}_3$  від N-3 до атома вуглецю частини  $\text{CF}_2$ . Обидва запропоновані механізми не включають кроки з високими бар'єрами активації.

**Ключові слова:**  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ; ТВАТ; імідазол; С-Н зв'язок; імідазолід-аніон; силілування.

## Зміст

Вступ.....	4
Літературний огляд .....	6
Генерація дифторкарбену з $\text{TMSCF}_3$ .....	6
Генерація $\text{CF}_2$ за допомогою ТВАТ з $\text{TMSCF}_3$ . .....	8
N-дифторметилування імідазолів і бензімідазолів за допомогою Реактив Рупперта-Пракаша в нейтральних умовах .....	10
Пряме S-дифторметилування тіолів за допомогою Реактива Рупперта-Пракаша.....	13
Обговорення і результати.....	16
Синтез і ЯМР експерименти. ....	16
Квантово-хімічне дослідження ймовірних шляхів реакції.....	20
Експериментальна частина.....	26
Висновки .....	29
Список використаної літератури .....	31
Додатки.....	33

## Вступ

**Актуальність.** Загальноновизнано, що введення атомів фтору в органічні молекули істотно впливає на їхні фізико-хімічні властивості та біологічну активність. Це призвело до збільшення використання фторованих похідних на різних етапах відкриття ліків. Тому розробці методів і реагентів для синтезу фторованих сполук приділяється значна увага в сучасній органічній і медичній хімії. Серед цих реагентів триметил(трифторметил)силан ( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ ), також відомий як реактив Рупперта – Пракаша, став універсальним і ефективним інструментом для отримання різноманітних фторорганічних сполук.

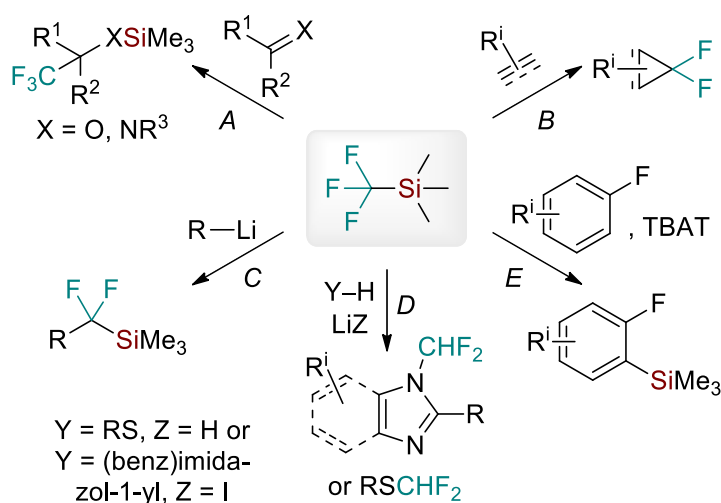
**Об'єкт дослідження** – 2-дифторметил-заміщені-1H-імідазоли

**Предмет дослідження** – методи безметалевого C–H дифторметилування імідазолів за допомогою реактиву Рупперта–Пракаша

**Методи дослідження:** органічний синтез, спектроскопія – ЯМР, мас – спектрометрія, препаративна хроматографія.

$\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  зазвичай називають джерелом трифторметилу або дифторметилуючим реагентом. Великі дослідження, проведені Ллойдом-Джонсом та його колегами, з'ясували складні внутрішні механізми, що керують активністю та селективністю реагенту Рупперта – Пракаша в цих перетвореннях. Нещодавні дослідження також продемонстрували екструзію одного атома фтору молекулою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , що дозволяє використовувати синтон  $+\text{CF}_2\text{SiMe}_3$  у силадифторметилуванні енолятів літію та інших літійорганічних форм. Крім того, повідомлялося про N-дифторметилування (бенз)імідазолів і S-дифторметилування тіолів з використанням реактиву Рупперта – Пракаша. Крім того, було описано C-силілювання (гетеро)ароматичних і субстратів за допомогою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  та активатора, такого як дифтортрифенілсилікат тетрабутиламонію (ТВАТ).

**Особистий внесок.** У цьому дослідженні ми представляємо випадкове відкриття чіткої реакційної здатності реактиву Рупперта – Пракаша, зокрема, дифторметилування С-Н імідазолів, яке сприяє ТВАТ. Незважаючи на значення групи  $\text{CHF}_2$  у відкритті ліків, вона була відносно недостатньо представлена в гетероциклічних рядах. Примітно, що з'явилося декілька методів С-Н дифторметилування гетероциклів, включаючи окислювальні, фотохімічні та/або металокаталізовані реакції з використанням дифторметилсульфінатів, (дифторметил)триметилсилану, дифтороцтової кислоти або її похідних. У межах підкладок підхід, представлений у цій роботі, пропонує масштабовану альтернативу вищезазначеним методам, яка не містить металу та міцної основи. Крім того, це дослідження поєднує методи ЯМР-спектроскопії та розрахунки DFT, щоб забезпечити подальше розуміння механістичної складності хімічних перетворень за участю  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ .



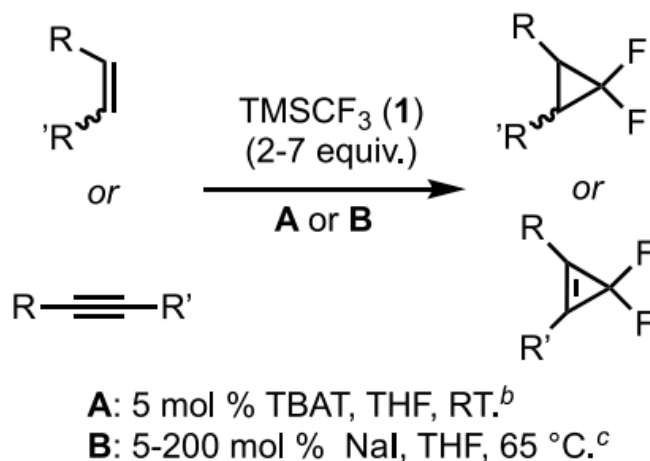
**Рис. 1.** Деякі характерні реакції реактиву Рупперта – Пракаша

**Структура та обсяг.** Дипломна робота викладена на 40 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, додатків, переліку використаних джерел (24 найменування). Перший розділ присвячений літературному огляду методів генерації дифторкарбену з  $\text{TMSCF}_3$ . Другий розділ складається з обговорення експериментальної частини та аналізу результатів. У третьому розділі описані детальні методики, використані в дипломній роботі та описані спектри отриманих речовин.

## Літературний огляд

### Генерація дифторкарбену з $\text{TMSCF}_3$ [2]

Нещодавно було підтверджено, що перенесення  $\text{CF}_3$  від  $\text{TMSCF}_3$  до кетонів і альдегідів включає вивільнення тимчасового аніоноїда  $\text{CF}_3$ , а не пряме перенесення  $\text{CF}_3$  від трифторметилсиліконату  $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{X})\text{CF}_3]^-$  ( $2_x$ ;  $\text{X} =$  алкокси,  $\text{CF}_3$ ). Представляємо комплексне дослідження механізму перенесення  $\text{CF}_2$  від  $\text{TMSCF}_3$  до алкенів і алкінів з використанням умов дифторциклопропанування Пракаша-Ху<sup>[16]</sup> (Рис. 2). Провівши широкий спектроскопічний аналіз  $^{19}\text{F}$  ЯМР, була вивчена кінетика реакції, її селективність і побічні реакції, які сприяють необхідності значного надлишку реагенту  $\text{TMSCF}_3$ . Як було зазначено в нашому дослідженні переносу  $\text{CF}_3$ , використання теорії функціоналу густини (DFT) поряд з аналізом численних проміжних продуктів і процесів було ключовим у спрямуванні та обмеженні нашого дослідження.

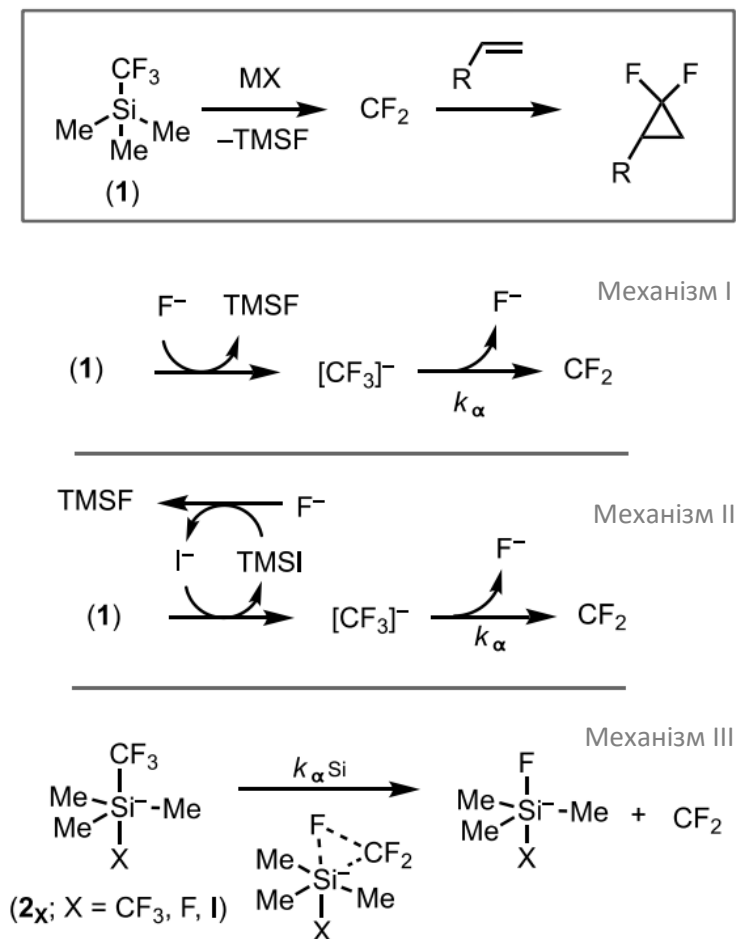


<sup>a</sup>TBAT =  $[\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{Ph}_3\text{SiF}_2]^-$ . <sup>b</sup>-50 °C to RT. <sup>c</sup>Alkyne at 110 °C.

**Рис. 2.** Пракаш-Ху<sup>[16]</sup> дифторциклопропанування

Загальним припущенням у більшості пропозицій щодо механізму фторциклопропанування Пракаша-Ху<sup>[16]</sup> є те, що процес включає утворення

вільного  $\text{CF}_2$  з  $\text{TMSCF}_3$ , який згодом додається до алкєну. Вважається, що  $\text{CF}_2$  походить від прямої втрати фториду ( $k_\alpha$ ) з тимчасового аніоноїда  $\text{CF}_3$  (механізми I і II; Рис.3). У випадках, коли немає алкєну, припускають, що  $\text{CF}_2$  спонтанно димеризується, що призводить до утворення TFE. <sup>[17]</sup> Іонам фтору приписують дві різні ролі в цих реакціях.



**Рис. 3.** Механізми I і II, запропоновані раніше для генерації  $\text{CF}_2$  із  $\text{TMSCF}_3$  та механізму III Залучення  $\alpha$ -елімінації в силіконаті ( $2_x, \text{X} = \text{CF}_3, \text{F}, \text{I}$ )

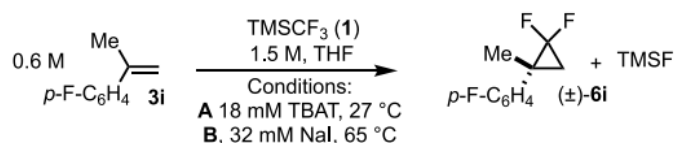
Було запропоновано, що неметалічні фториди, такі як  $[\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{Ph}_2\text{SiF}_2]^-$  (ТВАТ), ініціюють опосередковану фторидом ланцюгову реакцію (механізм I). З іншого боку, припускають, що йодиди металів, такі як  $\text{NaI}$ , витісняють аніоноїд  $\text{CF}_3$  з  $\text{TMSCF}_3$ , при цьому побічний продукт  $\text{TMSI}$  захоплює фторид, що зароджується під час генерації  $\text{CF}_2$  (механізм II), тим самим

перешкоджаючи механізму I. Цікаво, що можливість елімінації  $\alpha$  при кремній<sup>21</sup> ( $k_{\alpha Si}$ ), механізм III,  $X = CF_3, F, I$ ) широко не обговорювався, незважаючи на непряму участь силіконатів  $[Me_3Si(X)CF_3]^{-}(2_x)$  у перенесенні аніоноідів  $CF_3$ .

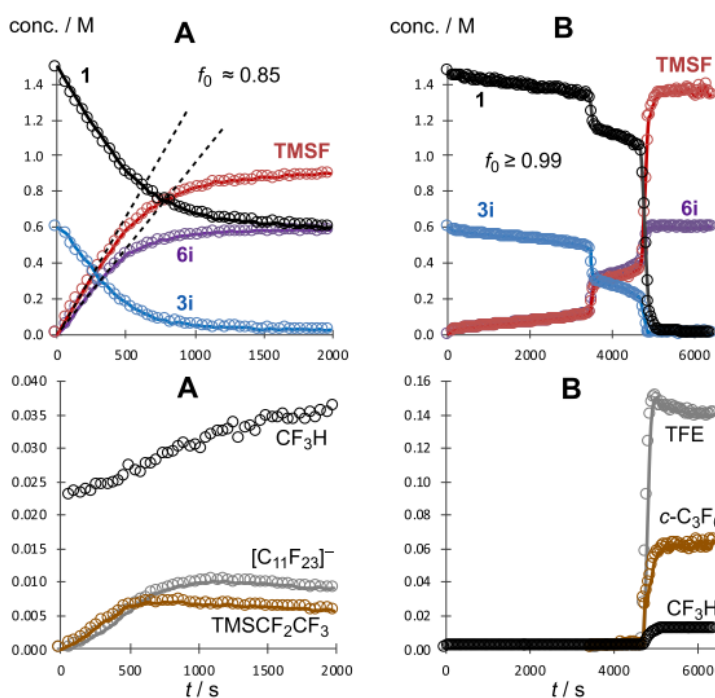
## Генерація $CF_2$ за допомогою ТВАТ з $TMSCF_3$ .<sup>[2]</sup>

Опосередковане ТВАТ утворення  $CF_2$  з  $TMSCF_3$ : Кінетика реакції між **3i** та  $TMSCF_3$ , ініційована ТВАТ у THF, була ретельно проаналізована за допомогою *in situ*  $^{19}F$  ЯМР-спектроскопії. Цей процес продемонстрував узгоджені та легко вимірні профілі концентрації часу, де  $TMSCF_3$  та **[3i]** (рис. 4). були спожиті, що призвело до генерації TMSF та **6i** (рис. 4A). Хоча зменшення  $[TMSCF_3]$  прямо відповідало збільшенню  $[TMSF]$ , утворення продукту дифторциклопропанування **[6i]** не демонструвало подібної кореляції. Інші конкуруючі побічні реакції споживали надлишок  $TMSCF_3$ , що призводило до виробництва TMSF, але не **6i** (див. нижче). Це спостереження підкреслило важливість продуктивного фракціонування ( $f = v_{6i}/v_{TMSF}$ ) як цінного параметра для механістичного аналізу.

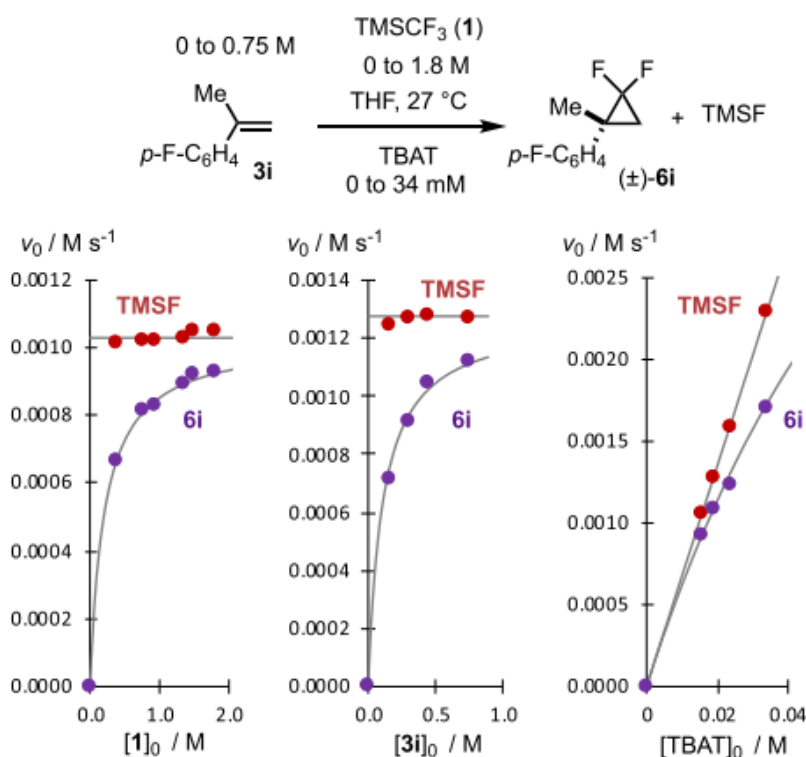
Excess  $TMSCF_3 + \mathbf{3i} \rightarrow$  excess TMSF + **6i**.  $f = v_{6i}/v_{TMSF}$ .



**Рис. 4.** Приклади реакції алкену **3i** (0,6 M) з  $TMSCF_3$  (1,5M), опосередкований ТВАТ (A, 18 мМ) і NaI (B, 32 мМ), аналізували *in situ* за допомогою  $^{19}F$  ЯМР-спектроскопії.



Фракціонування ( $f_0$ ) для умови А (рис. 5). Побічні реакції, які зменшують продуктивне фракціонування,  $f < 1$ , також сприяють інгібуванню (див. нижче), спричиняючи поступове відхилення від початкової кінетики псевдонульового порядку (рівняння 1). Аналіз силіконату  $2_{CF_3}$  проводили за допомогою ЯМР-спектроскопії  $^{19}F$  зі змінною температурою. Реакція ТВАТ зі значним надлишком  $TMSCF_3$  та алкену (**3i**) підтвердила, що ТВАТ був негайно спожитий, що призвело до кількісного утворення силіконату  $2_{CF_3}$  ( $\delta_F$  -63,0 ppm)<sup>[18]</sup> разом із  $TMSF$  ( $\delta_F$  -157,1 ppm),  $Ph_3SiF$  ( $\delta_F$  -169,7 ppm) і  $Ph_3SiCF_3$  ( $\delta_F$  -58,4 ppm). За умов, використаних для попереднього кінетичного аналізу при 300 К (рис. 5), сигнал, що відповідає  $2_{CF_3}$ , не спостерігався в спектрі ЯМР  $^{19}F$  через значне розширення лінії, викликане швидкою та ендергонічною рівновагою ( $1/K_C$ ) з 1 і відповідний аніон  $CF_3$  (рис. 6).<sup>[19]</sup>



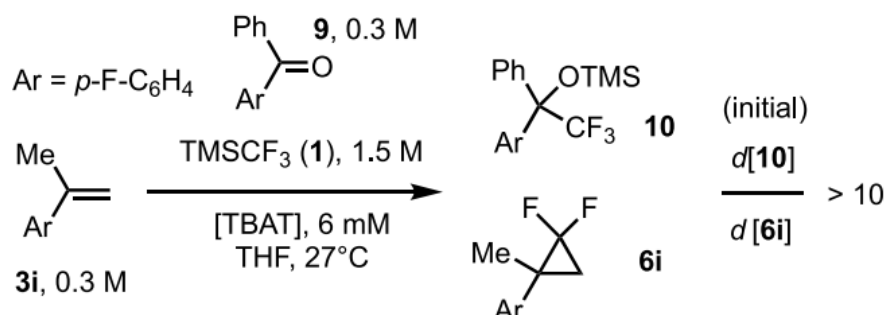
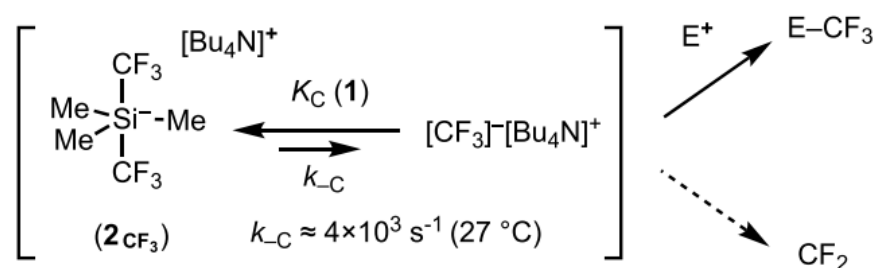
**Рис. 5.** Початкові швидкості ( $v_0/M s^{-1}$ ) генерації  $TMSF/6i$  в ТВАТ-ініційованій реакції **3i** з  $TMSCF_3$ . Кружки позначають експериментальні дані, а лінії — найкращі дані з використанням  $k_{obs} = 6,7 \times 10^{-2} s^{-1}$  і  $K_f = 8,3 M$  (рівняння 1 і 2). Умови: THF, 27 °C. Якщо не вказано інше,  $[TMSCF_3]_0 = 1,5 M$ ,  $[3i]_0 = 0,6 M$  і  $[TBAT]_0 = 0,018 M$ . Дані були отримані за

допомогою спектроскопічного аналізу  $^{19}\text{F}$  ЯМР *in situ*. Значення для  $[\text{TMSCF}_3]_0$  були скориговані для початкового споживання реагенту на сліди  $\text{H}_2\text{O}$ , як оцінено за  $[\text{CF}_3\text{H}]_0$ .

$$v_0 = \frac{-d[\mathbf{1}]}{dt} = \frac{d[\text{TMSF}]}{dt} \approx k_{\text{obs}}[\text{TBAT}]_0 \quad (1)$$

Рівняння 1 і 2.

$$\frac{d[\mathbf{6i}]}{dt} = \frac{f_0}{dt} d[\text{TMSF}]; \text{ where: } f_0 \approx \frac{1}{1 + \left( \frac{k_f[\text{TBAT}]_0}{[\mathbf{1}]_0[\mathbf{3i}]_0} \right)} \quad (2)$$



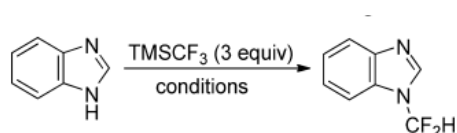
**Рис. 6.** Комплексоутворення ( $K_C$ ) аніоноїда  $\text{CF}_3$  з  $\text{TMSCF}_3$  для генерації силікону  $2_{\text{CF}_3}$  та конкуруючого генерування  $\text{CF}_2$  проти електрофільного захоплення аніоноїда  $\text{CF}_3$

## N-дифторметилування імідазолів і бензімідазолів за допомогою Реактив Рупперта-Пракаша в нейтральних умовах<sup>[24]</sup>

Існує багато описаних методів отримання 1-дифторметилімідазолів і бензімідазолів з використанням різних реагентів. Деякі з цих реагентів включають озоноруйнівний хлордифторметан, трифторацетат натрію,

метилхлордифторацетат, хлордифторметилфенілсульфон, N-тозил-S-дифторметил-S-фенілсульфоксимін, хлордифторацетат натрію та  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$ . Ху<sup>[16]</sup> та ін. продемонстрували універсальність  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$  у дифторметилуванні гетероатомних нуклеофілів. Однак, коли вони спробували використати  $\text{TMSCF}_3$  замість  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$ , вони не спостерігали жодного утворення продукту. Незважаючи на те, що  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$  є ефективним і універсальним, його обмежена комерційна доступність і дуже базові умови, необхідні для його використання, накладають певні обмеження на метод. Крім того, у їхній процедурі  $\text{TMSCF}_2\text{Br}$  отримують або з  $\text{TMSCF}_3$  за допомогою  $\text{VBr}_3$ , або з  $\text{TMSCF}_2\text{H}$  за допомогою NBS.

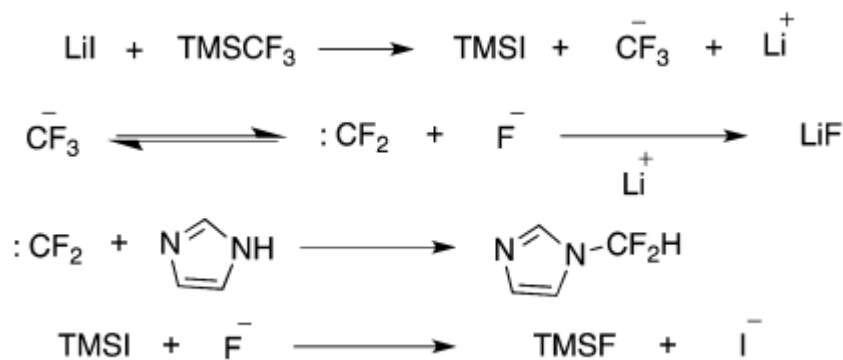
Раніше групи Ху та Пракаш<sup>[16]</sup> повідомили про утворення дифторкарбену з  $\text{TMSCF}_3$  та успішне додавання його через алкени, алкіни та зв'язки Sn-H у нейтральних умовах з використанням галогенідів металів та неметалічних фторидів ( $\text{CaI}_2$ , NaI, TBAF, TMAF) як ініціатори. У цій роботі автори повідомляють про одноетапне дифторметилування імідазолів<sup>[8]</sup> і бензімідазолів у триглімі з використанням  $\text{TMSCF}_3$  і LiI як ініціатора в нейтральних умовах. Вони вибрали 1H-бензімідазол як модельний субстрат для скринінгу реакції (рис. 7). Початкові спроби використання методів генерації та додавання карбену, про які повідомлялося раніше, призвели до низьких конверсій. Наприклад, використання  $\text{CaI}_2$  в DMA призвело до 20% (рис. 7. Запис 1). конверсії, тоді як NaI в THF призвело до 30% конверсії. Використання фторидних ініціаторів, таких як TBAF і KF в DMA або LiHMDS в THF, призвело до 50% конверсії (рис. 7. Запис 3-5). , при цьому спожито більшу частину  $\text{TMSCF}_3$ . Однак спроби оптимізувати умови виявилися не дуже вдалими.



entry	solvent	MX (equiv)	temp (°C)	time (h)	conv <sup>b</sup> (%)
1	DMA	CaI <sub>2</sub> (0.15)	100	0.67	20
2	DMA	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0)	80	12	23
3	DMA	TBAT (0.1)	rt	2	54
4	DMA	KF (0.5)	rt	2	56
5	THF	LiHMDS (1.2)	-78	21	50
6	HMPA	KF (0.5)	40	14	14
7	THF	LiI (0.5)	90	24	45
8	THF	t-BuOLi (1.2)	-78	7	8
9	THF	LiI (1.5)	140	72	63
10	triglyme	LiI (1.2)	140	8	70
11	triglyme	LiI (1.2)	170 (MW)	1	72

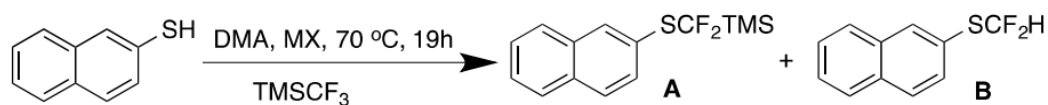
**Рис. 7.** Скринінг розчинника та ініціатора (Реакції проводили в масштабі 0,25 ммоль з 3 екв  $\text{TMSCF}_3$ . Конверсію визначали за допомогою  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопії використовуючи трифтортолуол як внутрішній стандарт. Записи 6 і 7 були доведені до кімнатної температури від  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Запис 11 було додатково оптимізовано)

Було виявили, що йодид літію в ТГФ спровокував 45% конверсії через 24 години при  $90\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 7. Запис 7), хоча деяка кількість непрореагованого  $\text{TMSCF}_3$  залишилася. Було постульовано, що утворення нерозчинного  $\text{LiF}$  під час реакції сприятиме розвитку реакції утворення карбену, що призведе до збільшення виходу дифторметильованого продукту (рис. 8).<sup>[5]</sup> У той же час фторид, що утворюється під час утворення карбену, буде захоплюватися катіоном  $\text{Li(I)}$ , запобігаючи реакції з силільною групою. Використання висококиплячих ефірних розчинників, таких як триглім, дозволило безпечно проводити реакції при вищих температурах. Реакції, проведені з  $\text{KF}$  або  $\text{NaF}$ , призвели до повного споживання  $\text{TMSCF}_3$  без утворення продукту, ймовірно, через швидке розкладання  $\text{TMSCF}_3$  до  $\text{CF}_3\text{H}$ , олігомерів карбену та інших небажаних побічних продуктів. Контрольні реакції проводили в триглімі без  $\text{LiI}$ .



**Рис. 8.** Запропонований механізм

### Пряме S-дифторметилування тіолів за допомогою Реактива Рупперта-Пракаша <sup>[9]</sup>



Entry	MX (1.2 equiv)	A% <sup>a</sup>	B% <sup>a</sup>	Unreacted TMSCF <sub>3</sub> (equiv) <sup>a</sup>
1	LiI	0	0	1.2
2	KI	0	0	2.2
3	NaI	0	0	2.1
4	CaI <sub>2</sub>	9	0	1.2
5	MgI <sub>2</sub>	24	9	1
6	LiBr	0	0	1.5
7	LiCl	40	0	1

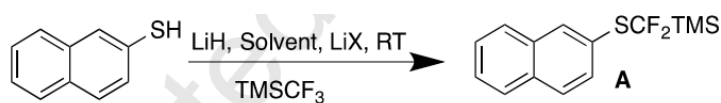
**Рис. 9.** Умови скринінгу (Реакції проводили в масштабі 0,25 ммоль з DMA (2,5 мл) і TMSCF<sub>3</sub> (3 екв.). Визначено внутрішнім стандартом трифтортолуолу.)

Під час дослідження дифторметилування тіолів за аналогічних умов реакції з використанням нафталін-2-тіолу як модельного субстрату було виявлено, що використання LiI у триглімі або диглімі при 120 °C призвело до отримання менше 15% дифторметильованого продукту з повним витрачанням TMSCF<sub>3</sub>. Щоб запобігти розкладанню TMSCF<sub>3</sub>, були обрані нижчі температури. Активація TMSCF<sub>3</sub> може бути досягнута галогенідами лужних і

лужноземельних металів у полярних розчинниках, таких як DMF, DMA або NMP. Коли різні солі MX досліджували при 70 °C в DMA (рис. 9), було помічено, що  $MgI_2$  утворює силадифторметильований продукт (**A**) разом з дифторметильованим продуктом (**B**), тоді як LiCl забезпечує тільки продукт **A** з 40% конверсією. Подальші реакції досліджували з LiCl при різних температурах, і максимальна отримана конверсія становила 50%. Спроби збільшити конверсію шляхом подовження часу реакції або нагрівання при вищих температурах призвели до розкладання продукту з помаранчевим забарвленням реакційної суміші. Спроби зупинити реакцію до розкладання продукту не завжди були успішними. [3]

Було запропоновано, що активним компонентом для реакції є арилтіолат літію, утворений *in situ* аніоном трифторметаніду з  $TMSCF_3$  і LiCl (рис. 9. Запис 7). Однак активація  $TMSCF_3$  за допомогою LiCl для генерації аніону трифторметаніду вимагає температур вище 60 °C, що призводить до розкладання продукту в умовах реакції. Щоб вирішити цю проблему, підхід було змінено, щоб почати з тіолата літію. LiH був обраний як основа для депротонування тіолів для легкого поводження. Коли реакцію проводили з LiH в DMA при кімнатній температурі, S-силадифторметильований продукт був отриманий менш ніж за хвилину з 50% конверсією. (рис. 10. Запис 1). [9] Подібні результати були отримані в DMF. Цікаво, що коли реакцію проводили без добавки LiCl, продукт не утворювався (рис. 10. Запис 8). Було припущення, що  $Li^+$  діє як фторидна пастка, дозволяючи силадифторметильному продукту та  $TMSCF_3$  виживати в умовах реакції. Було припущено, що більш катіонна природа літію сприяє вилученню фтору. Було помічено, що солі літію слабокоординаційних аніонів все частіше утворюють продукт у порядку  $^-OTf = ^-NTf_2 < ^-PF_6 < ^-BF_4$ . Оптимізація кількості  $LiBF_4$  показала, що використання субстехіометричної кількості (15 або 50 мол.%)  $LiBF_4$  призвело до 72% конверсії, тоді як вищу конверсію (84%) було досягнуто з трохи більшою еквівалентною кількістю  $LiBF_4$ . Оптимальна конверсія була

досягнута з LiH (1,2 екв.), TMSCF<sub>3</sub> (2,5 екв.), 5 хвилин для депротонування та 10 хвилин для часу реакції. Отримані силадифторметилсульфіди можна легко розщепити або TBAF, або водним KF.



Entry	LiX	Solvent	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	LiCl	DMA	50
2	LiCl	DMF	53
3	LiCl	THF	0
4	LiBr	DMA	33
5	LiI	DMA	33
6	LiPF <sub>6</sub>	DMF	74
7	LiF	DMF	0
8	-	DMF	0
9	LiN(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	67
10	LiBF <sub>4</sub>	DMF	78
11 <sup>b</sup>	LiBF <sub>4</sub>	DMF	72
12 <sup>c</sup>	LiBF <sub>4</sub>	DMF	84
13	LiOTf	DMF	67
14	LiOAc	DMF	44

**Рис. 10.** Оптимізація та умови скринінгу (Реакції проводили в масштабі 0,25 ммоль з 2,2 екв. LiH, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub> і 1,5 екв. LiX. Визначено за допомогою <sup>19</sup>F ЯМР з використанням трифтортолуолу як внутрішнього стандарту. Використовували 15 або 50 мол.% LiBF<sub>4</sub>. 1,2 екв. Було використано LiBF<sub>4</sub>.)

Тіоли з електронодонорними групами, такими як метильні та метоксигрупи, забезпечили чудові перетворення. Замісники, такі як -ОН і -NH<sub>2</sub>, які зазвичай вважаються чутливими функціональними групами, призвели до 60% і 50% конверсій відповідно. У випадку галогензаміщених тіолів 4-фтор забезпечував понад 86% конверсії, тоді як -Cl і -Br становили понад 60%. Використовуючи два еквіваленти LiH, іонізовану групу карбонової кислоти можна зробити менш електроноакцепторною та менш чутливою. Тіосаліцилова кислота досягла 75% конверсії. Однак електроноакцепторні замісники, такі як трифторметил і нітро, утворюють 25% і 0% продуктів відповідно.

## Обговорення і результати

### Синтез і ЯМР експерименти.

Результати, які стали основою цього дослідження, отримані нами під час спроби дифторциклопропанування N-вінілімідазолу (**1a**) (рис. 11). У той час як класична система  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3 - \text{NaI}$ , представлена Пракашем і Ху [16], не реагувала з цим субстратом [24] використання ТВАТ як активатора (THF, від -50 °C до кімнатної температури) дало деякий фторвмісний продукт, який ідентифікували за спектроскопічними методами 2-(дифторметил)-1-вінілімідазол (**2a**) (63% вихід).

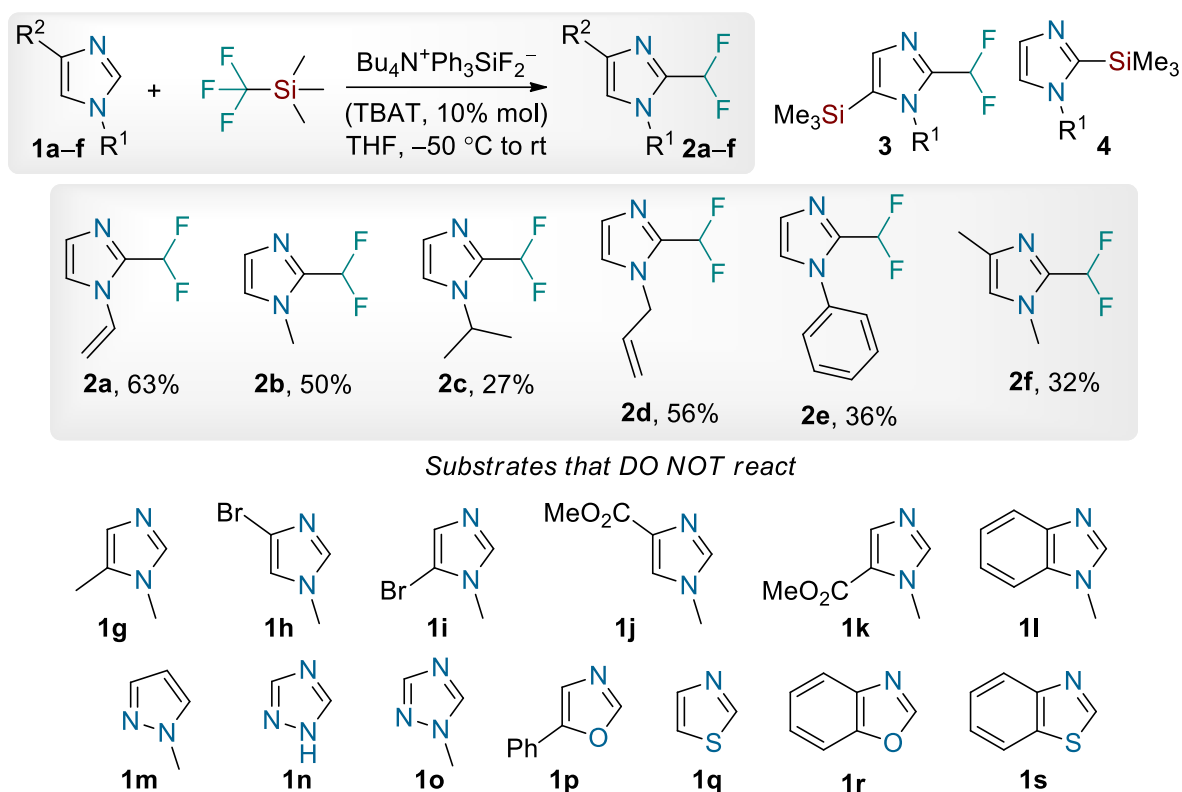


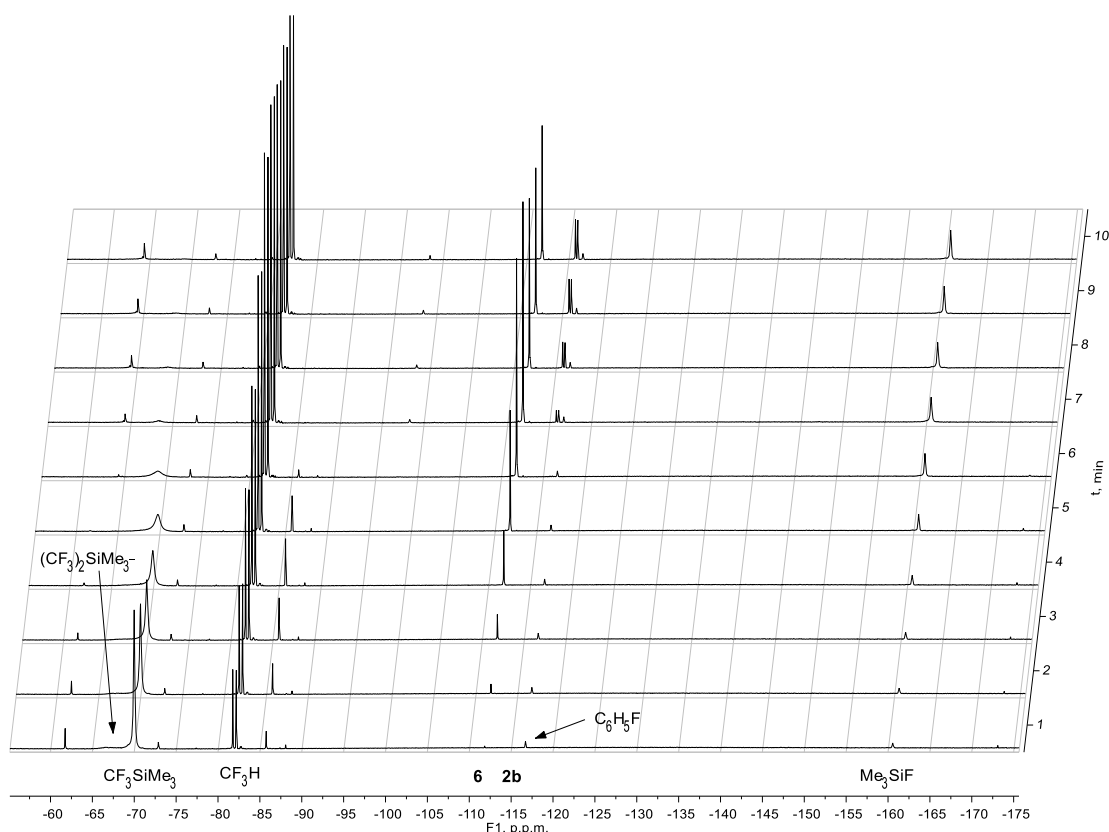
Рис. 11. Деякі помітні реакції реактиву Рупперта – Пракаша

Натхнені цим результатом, ми ввели в реакцію за тих же умов ряд N-заміщених імідазолів **1b–s**. Було встановлено, що  $\text{CHF}_2$ -заміщені продукти **2b–f** можуть бути виділені з виходом 27–56%. Для 1-вініл- і 1-алілімідазолів (**1a** і **1d** відповідно) не спостерігалось дифторциклопропанування за подвійним

зв'язком. Крім того, у деяких випадках спектроскопічно (наприклад, для **1b**) спостерігалось утворення 5-силілованих імідазолів **3** як незначних побічних продуктів, але їх кількість у неочищеній реакційній суміші значно змінювалася для різних циклів (<1 до 10%). Нам вдалося виділити лише одного з них (**3b**). Примітно, що похідні **4**, які можна було б очікувати згідно з літературними прецедентами С-силілювання арену [12], не утворилися.

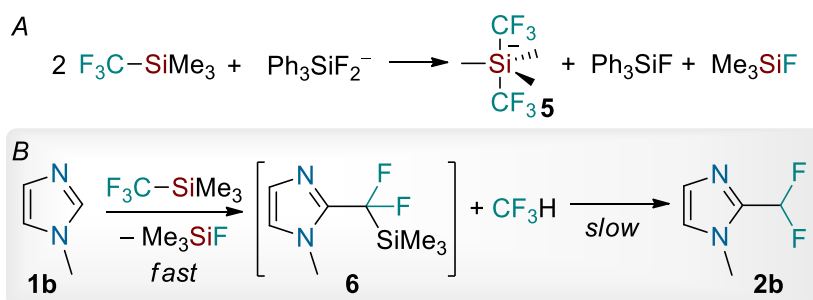
Продовжуючи заміни в різних положеннях ядра імідазолу, ми були заінтриговані дивовижним впливом навіть незначних модифікацій, незважаючи на їх відносну відстань від реакційного центру. Слід зазначити, що електроноакцепторні групи в положеннях 4 або 5 (імідазоли **1h–k**) перешкоджали утворенню бажаних продуктів. Це спостереження змусило нас припустити, що заміни в подвійному зв'язку С=С ароматичного кільця загалом перешкоджають реакції. Проте ми виявили, що 1,4-диметилімідазол **1f** дає дифторметильовану сполуку **2f** з виходом 32%, тоді як 1,5-диметилзаміщений ізомер **1g** не реагує з системою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  – ТВАТ. Цікаво, що наше дослідження інших азолів показало, що цей метод застосовується виключно до імідазолів. Наприклад, N-метилпіразол, 1,2,4-тріазол, 1-метил-1,2,4-тріазол, 5-фенілоксазол, тіазол, бензоксазол, бензотіазол і навіть N-метилбензімідазол (**1l–s**) не виробляли очікуваних фторвмісних продуктів, що призводить до відновлення лише вихідних матеріалів.

Зацікавлені надзвичайною селективністю, яку демонструє реакція, ми провели попередні дослідження ЯМР, щоб дослідити потенційні механізми, що лежать в основі процесу дифторметильовання, використовуючи N-метилімідазол (**1b**) як типовий субстрат. Щоб контролювати динамічні зміни в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ми змішали реагенти в ТГФ при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  і дозволили реакційній суміші поступово нагрітися до кімнатної температури, уважно спостерігаючи за допомогою спектроскопії ЯМР  $^{19}\text{F}$  (рис. 12).



**Рис. 12.** Реакція імідазолу **1b** із системою  $CF_3SiMe_3$  – ТВАТ за допомогою спектрів ЯМР  $^{19}F$  (ТГФ, 188,1 МГц,  $C_6H_5F$  як внутрішній стандарт); показано фрагмент стека спектрів, записаних при  $0^\circ C$  з кроком 1 хв).

Відповідно до попередніх досліджень, проведених Ллойдом-Джонсом та його співробітниками [2-4], було виявлено, що ТВАТ реагує з  $CF_3SiMe_3$  при  $-50^\circ C$ , що призводить до швидкого утворення  $[(CF_3)_2SiMe_3]^-$  видів (**5**), а також утворення  $Me_3SiF$  і  $Ph_3SiF$  (рис. 13, А). Під час цього процесу також може утворюватися невелика кількість  $CF_3H$  через взаємодію цих видів зі слідами  $H_2O$ .



**Рис. 13.** Вірогідна схема реакції імідазолу **1b** із системою  $CF_3SiMe_3$  – ТВАТ за результатами експерименту.

Основна реакція почалася приблизно за 0 °С, і початкова фаза прогресувала швидко, майже завершившись протягом 10 хвилин. Протягом цього періоду сигнал, що відповідає  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , розширювався і з часом зникав, що свідчить про повне споживання цього реагенту, незважаючи на його триразовий надлишок. Одночасно в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  з'явився синглет при -109,0 м.д., досягаючи максимальної інтенсивності (для бажаного продукту **2b** спостерігався дублет при -112,6 м.д.). Також зросла інтенсивність резонансних сигналів  $\text{CF}_3\text{H}$  та  $\text{Me}_3\text{SiF}$ .

Цікаво, що кінетика та розподіл продукту розкладання  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  відрізнялися від тих, про які повідомляли Ллойд-Джонс та його співробітники<sup>[2]</sup>, що свідчить про участь імідазолу **1b** у цьому процесі. Поведінка сигналів вказує на наявність рівноваги за участю  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  та інших кремнійвмісних частинок. Однак детальна інформація щодо розкладання  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  залишається неясною.

Подальша фаза реакції включала поступове зниження сигналу при -109,0 ppm (супроводжувалося зниженням інтенсивності  $\text{CF}_3\text{H}$ ), тоді як сигнал, відповідний кінцевому продукту, ставав більш вираженим. Подальший аналіз спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  дозволив нам припустити, що пік при -109,0 ppm, ймовірно, відповідає проміжному продукту, а саме  $\text{CF}_2\text{TMS}$ -заміщеній сполуці **6**, яка зазнає повільного десилілювання під час реакції з  $\text{CF}_3\text{H}$  (рис. 13, В).

Крім того, експеримент, проведений з використанням  $\text{THF-d}_8$  як розчинника, продемонстрував, що сам розчинник не служив джерелом водню<sup>[2]</sup>, оскільки в цьому випадку також був отриманий недейтерований продукт **2b**.

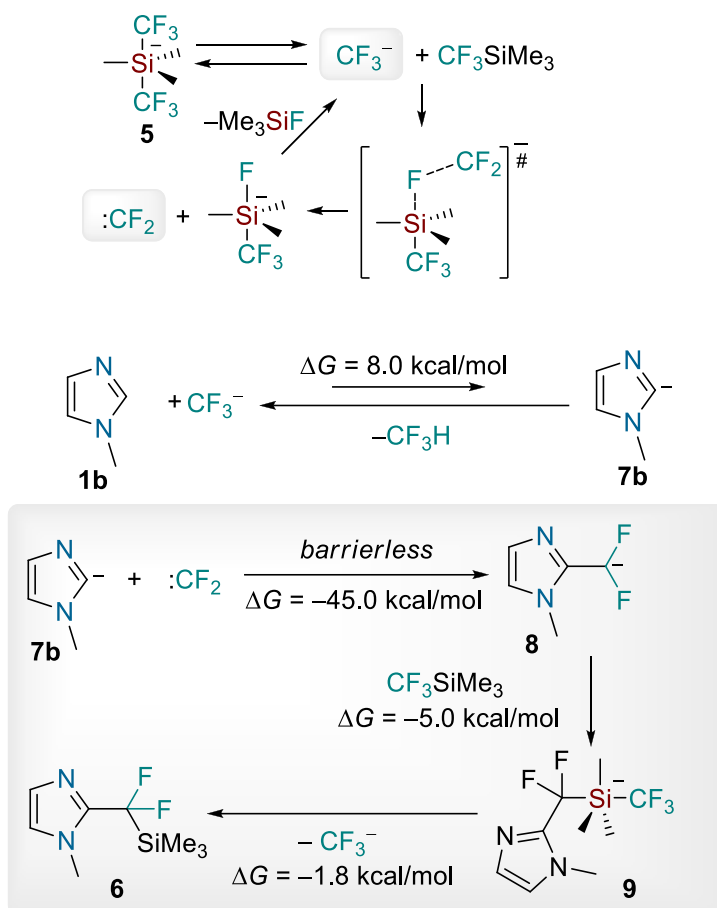
## Квантово-хімічне дослідження ймовірних шляхів реакції

Були проведені квантово-хімічні дослідження, щоб дослідити потенційні шляхи реакцій спостережуваних перетворень. Як правило, простий механізм, що включає введення карбену в зв'язок C–H, вимагає тричленного перехідного стану та демонструє високу енергію активації.<sup>[21]</sup> У багатьох випадках для полегшення таких реакцій використовуються каталізатори з перехідних металів.<sup>[22]</sup> Однак у нашій системі реакції з дифторкарбеном, отриманим з реактиву Рупперта-Пракаша, відбуваються в м'яких умовах без необхідності використання каталізаторів з перехідними металами.<sup>[23]</sup> Це інтригуюче спостереження спонукало нас розглянути більш складні шляхи реакції замість прямого введення зв'язку карбен-C–H.

Як згадувалося раніше,  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  може діяти як силілюючий, трифторметилуючий реагент і реагент, що генерує карбен. Нещодавні дослідження показали участь  $\text{CF}_3$ -аніоноідів у силілюванні ароматичних сполук, підкреслюючи важливість відносної швидкості реакції у визначенні утворення продукту та результатів реакції. Ми досліджували різні вірогідні шляхи реакції, беручи до уваги різноманітні проміжні продукти, що утворюються в системі  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ -ТВАТ.

Наше теоретичне дослідження почалося з моделювання прямої атаки дифторкарбену на 1-метилімідазол (**1b**). Було виявлено, що дифторкарбен легко приєднується до атома N-3 з відносно низьким енергетичним бар'єром (8,1 ккал·моль<sup>-1</sup>). Однак подальша перегрупування, що включає 1,2-міграцію групи  $\text{CF}_2$ , яка потенційно може призвести до утворення продукту **2b**, потребує значно вищої енергії активації (42,8 ккал·моль<sup>-1</sup>). Альтернативно, дослідження шляху реакції, де  $\text{CF}_2$  атакує атом C-2 (подібно до включення C–H, що спостерігається в аліфатичних сполуках), не дало бажаної сполуки **2b**, а замість цього утворило продукти, що є результатом взаємодії дифторкарбену з подвійним зв'язком C=N (тобто похідне 2,4-дізабіцикло[3.1.0]гексану). Цей процес також мав високу енергію активації (38,6 ккал·моль<sup>-1</sup>). Крім того, не

було отримано жодного продукту від атаки на атом N-1. Отже, пряму атаку дифторкарбену на атом N-3 імідазолу **1b** не можна вважати вірогідним механізмом цього перетворення. Крім того, у прямій реакції між **1b** і  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  на атомі N-3 не було ідентифіковано стабільного проміжного продукту.

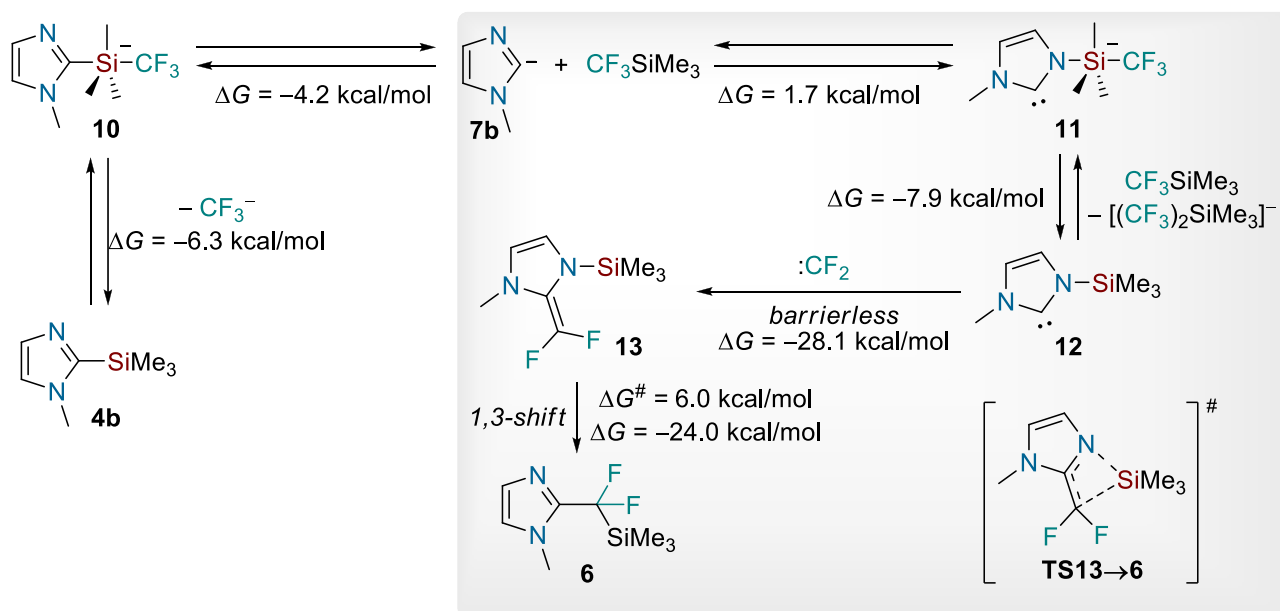


**Рис. 14.** Ймовірний механізм утворення **6** за участю реакції імідазолід-аніону **7b** з дифторкарбеном

Навпаки, розрахунки теорії функціоналу густини (Density-functional theory DFT) показали, що атака карбену  $\text{CF}_2$  на імідазолід-аніон **7b** відбувається без бар'єру, що призводить до утворення аддукту **8** (рис. 14). Початкове депротонування імідазолу **1b** аніоном  $\text{CF}_3^-$  з утворенням **7b** є лише незначно ендергонічним ( $\Delta G = 8,0 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ ). Подібний процес з аніоном  $\text{CF}_3^-$ , стабілізованим протиіоном тетраалкіламонію ( $\text{NMe}_4^+$  замість  $\text{NBU}_4^+$ , використаного для розрахунків), щоб отримати **7b**,  $\text{NMe}_4^+$  потребує трохи

менше енергії (7,8 ккал·моль<sup>-1</sup>). Це узгоджується зі швидким і легким утворенням невеликої кількості **7b** у розчині, таким чином пояснюючи високу експериментальну швидкість реакції на початковій стадії. Фактично, навіть менш кислий 1,3-дифторбензол, як повідомляється, зазнає депротонування в присутності системи CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>-ТВАТ за аналогічних умов. [3]

Реакція між аніоном **7b** і дифторкарбеном протікає без бар'єру з виділенням значної кількості енергії (-45,0 ккал·моль<sup>-1</sup>) (рис. 14). Подальша атака утвореного аддукту **8** на молекулу CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, яка також протікає майже без бар'єрів, з наступною екструзією CF<sub>3</sub><sup>-</sup> (захопленої CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> з утворенням **5**), призводить до утворення проміжної сполуки **6**. Останні два етапи процесу є трохи екзергонічними.



**Рис. 15.** Механізм утворення **6** за участю реакції імідазолід-аніону **7b** з CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>.

Хоча запропонований раніше механізм вірогідний, він ґрунтується на взаємодії двох високореакційних проміжних продуктів, які, ймовірно, присутні в низьких концентраціях у розчині (тобто **7b** і дифторкарбен). Крім того, це не пояснює відсутність реакційної здатності, що спостерігається для

більш кислих імідазолів **1k-1** та деяких інших гетероциклів. Альтернативний шлях реакції включає взаємодію аніона **7b** з молекулою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , яка може відбуватися як на атомі С-2, так і на атомі N-3 (рис. 15). Після екструзії аніона  $\text{CF}_3^-$  (негайно захопленого як **5**) із проміжних сполук **10** і **11** очікується утворення С- або N-силільованих похідних, а саме **4b** і **12**. Хоча термодинамічно кращим продуктом є **4b**, лише **12** може реагувати з дифторкарбеном. Ця реакція є безбар'єрною та має високу екзергонічність ( $\Delta G = -32,5$  ккал·моль<sup>-1</sup>). Подальша перегрупування проміжної сполуки **13** у продукт **6**, що включає 1,3-зсув, є термодинамічно сприятливою ( $\Delta G = -25,4$  ккал·моль<sup>-1</sup>) і має досить низьку енергію активації ( $\Delta G^\ddagger = 6,0$  ккал·моль<sup>-1</sup> у порівнянні до **13**).

Інший можливий шлях перетворення **6** у кінцевий продукт **2b** включає атаку аніону  $\text{CF}_3^-$  на атом кремнію **6** з наступною екструзією молекули  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  з отриманого проміжного продукту **9**, що призводить до утворення аніон **8**. Альтернативно, взаємодія **6** з аніоном фториду, що утворюється в результаті розкладання дифторкарбену, також можна розглядати як шлях до проміжного продукту **8**. Передбачувана дуже негативна енергія реакції може бути пов'язана з використанням «голого» фториду аніон. Аналіз реакції з більш реалістичним фторидом тетраметиламонію  $\text{NMe}_4^+\text{F}^-$ , що призводить до утворення солі тетраметиламонію **8** як продукту, дає практично нульову вільну енергію, але реакцію все ще можна керувати утворення легкого  $\text{SiMe}_3\text{F}$ .

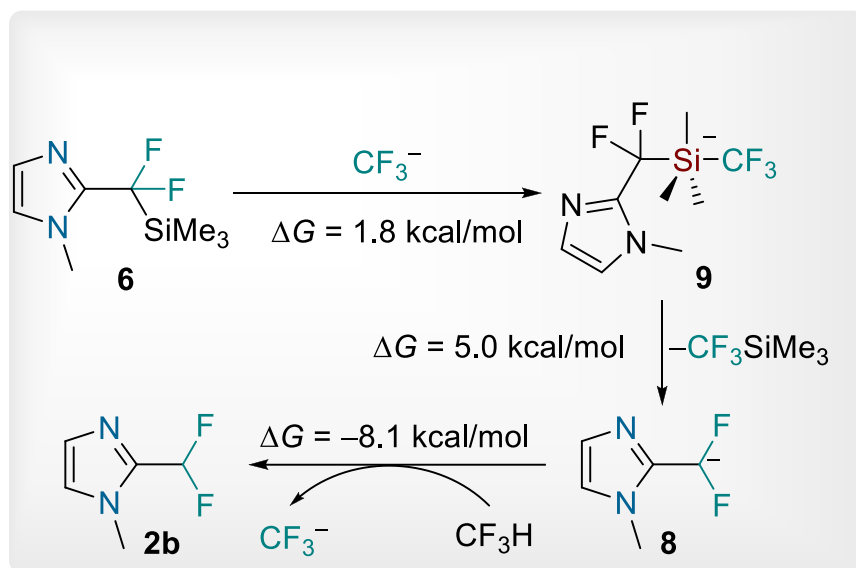
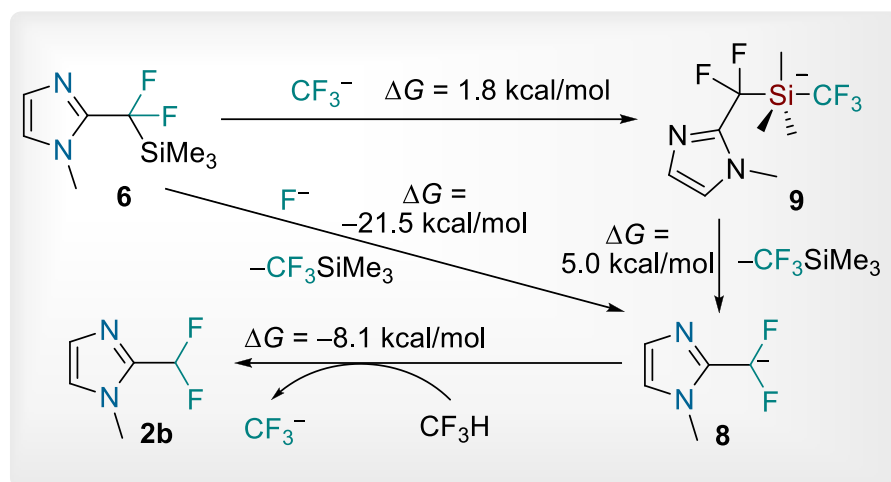


Рис. 16. Можлива схема перетворення **6** у **2b**.

Потім аніон **8** вступає в реакцію з  $\text{CF}_3\text{H}$  з утворенням бажаного продукту імідазолу **2b**. Загальний баланс вільної енергії для обох описаних реакційних послідовностей злегка негативний, що вказує на їх сприятливий характер. (рис. 16)

Введення електроноакцепторних груп у молекулу **1b** справді може полегшити стадію депротонування, але також зменшити нуклеофільність відповідних імідазолідних аніонів до N-силілування за допомогою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ . Це зниження нуклеофільності може пояснити інертність, що спостерігається для сполук **1k–l** та інших гетероциклів в умовах реакції. Однак низька

реакційна здатність 5-метильованого похідного **1g** залишається непоясненою в рамках запропонованого механізму. Трохи нижча кислотність **1f** і **1g** порівняно з **1b**, як вказують прогнозовані значення  $\Delta G$  для їх депротонування на атомі С-2 за допомогою  $\text{CF}_3^-$  (8,7, 9,0 і 8,0 ккал·моль<sup>-1</sup> відповідно), недостатня для переконливо виправдати таку поведінку. Утворення побічних продуктів **3** може відбуватися із сполук **2** шляхом їх депротонування та подальшого силілювання в положенні С-5.

## Експериментальна частина

Розчинники очищали за стандартними процедурами. [38] Вихідні матеріали (1) були отримані з комерційних джерел. Для контролю температури використовували нагрівальні магнітні мішалки за допомогою ІЧ-термометра. Температури плавлення вимірювали за допомогою автоматизованої системи точки плавлення. Для аналітичної ТШХ використовували пластини з силікагелем. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230-400 меш) як нерухомої фази.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{19}\text{F}$  були отримані на спектрометрі ЯМР з такими частотами: 600 МГц для протонів, 151 МГц для вуглецю-13 або 500 МГц для протонів, 126 МГц для вуглецю-13 і 470 МГц для фтору -19 або 400 МГц для протонів, 101 МГц для вуглецю-13 і 376 МГц для фтору-19. Хід реакції спостерігали за допомогою спектрометра з частотою 300 МГц (188,1 МГц для фтору-19) без дейтерієвого блокування, використовуючи високу стабільність надпровідного магніту. Хімічні зсуви вказувалися в ppm відносно TMS як внутрішнього стандарту для спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , тоді як  $\text{CFCl}_3$  або  $\text{C}_6\text{F}_6$  використовувалися як зовнішні стандарти ( $\delta\text{F} = 0$  і  $-162,9$  ppm відповідно).

Елементні аналізи проводили в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри записували за допомогою приладу LCMS із застосуванням хімічної іонізації (CI) та приладу GCMS із застосуванням іонізації електронним ударом (EI). Препаративну флеш-хроматографію проводили на автоматизованому хроматографі з використанням колонок 40 г або 330 г.

**Загальна процедура реакції азолів 1 з  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  - ТВАТ:** азол 1 (10 ммоль) розчиняли в ТГФ (100 мл) і додавали ТВАТ (540 мг, 1 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Потім отриману суміш охолоджували до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  і додавали по краплях  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (4,10 мл, 30 ммоль) в

атмосфері аргону. Згодом суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 16 годин. Розчинник випарювали під вакуумом і залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі.

**2-(Дифторметил)-1-вініл-1H-імідазол (2a).** Гексан – EtOAc (1:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 1,93 г (63 %) з 1-вініл-1H-імідазолу (**1a**, 2,00 г, 21,3 ммоль). Жовтувате масло. (Додаток, рис 1)

**2-(Дифторметил)-1-метил-1H-імідазол (2b).** Гексан – EtOAc (1:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 1,61 г (50 %) з 1-метил-1H-імідазолу (**1b**, 2,00 г, 24,4 ммоль). Коричнева олія. (Додаток, рис 2)

**2-(Дифторметил)-1-метил-5-(триметилсиліл)-1H-імідазол (3b).** отримано як побічний продукт синтезу **2b** після хроматографічного очищення. Вихід 0,15 г (3 %). Жовтувате масло. (Додаток, рис 3)

**2-(Дифторметил)-1-ізопропіл-1H-імідазол (2c).** Гексан – EtOAc (4:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 0,40 г (27 %) з 1-ізопропіл-1H-імідазолу (**1c**, 1,00 г, 9,1 ммоль). Коричнева олія. (Додаток, рис 4)

**1-аліл-2-(дифторметил)-1H-імідазол (2d).** Гексан – EtOAc (2:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 0,81 г (56 %) з 1-аліл-1H-імідазолу (**1d**, 1,00 г, 9,2 ммоль). Жовтувате масло. (Додаток, рис 5)

**2-(Дифторметил)-1-феніл-1H-імідазол (2e).** Гексан – EtOAc (4:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 0,45 г (36 %) з 1-феніл-1H-імідазолу (**1e**, 1,00 г, 6,9 ммоль). Коричнева олія. (Додаток, рис 6)

**2-(Дифторметил)-1,4-диметил-1H-імідазол (2f).** Гексан – EtOAc (2:1) використовували як елюент для хроматографічного очищення. Вихід 0,49 г (32 %) з 1,4-диметил-1H-імідазолу (**1f**, 1,00 г, 10,4 моль). Жовтувате масло. (Додаток, рис 6)

## Висновки

ТВАТ-каталізоване дифторкарбенування без перехідних металів у зв'язки С-Н забезпечує прямий метод С-дифторметилування N-заміщених імідазолів **1**. Механічні дослідження показують, що реакція відбувається через складний багатоетапний процес, а не через пряму атаку молекули  $\text{CF}_2$  на зв'язку С-Н через тричленний перехідний стан. ТВАТ швидко витрачається навіть при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , тоді як  $(\text{CF}_3)_2\text{SiMe}_3^-$  діє як справжній промотор для подальшого процесу. Основна реакція відбувається при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  і завершується протягом приблизно 10 хвилин. Початкове утворення 2- $\text{Me}_3\text{SiCF}_2^-$  заміщеного імідазолу 6-го типу супроводжується повільним його перетворенням у цільовий продукт.

Найбільш імовірні шляхи реакції включають депротонування С-Н субстрату та утворення імідазолідних С-аніонів типу **7b**. Квантово-хімічні розрахунки передбачають відносно низьку потребу в енергії (приблизно  $8\text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ) для генерації таких аніонів у присутності протіона тетраалкіламонію.

Утворені аніони типу **7** можуть реагувати з дифторкарбеном без активаційного бар'єру з подальшою взаємодією з молекулою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ . Отриманий аддукт потім усуває аніон  $\text{CF}_3^-$ , утворюючи ключовий проміжний продукт, 2- $\text{Me}_3\text{SiCF}_2^-$ -заміщений імідазол типу **6**. Альтернативно, аніони типу **7b** можуть піддаватися силілюванню за атомом N-3 за допомогою  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , і отриманий аддукт може реагувати з дифторкарбеном у положенні С-2. Нарешті, низькобар'єрний 1,3-зсув групи  $\text{SiMe}_3$  до фрагмента  $\text{CF}_2$ , який є термодинамічно кращим, призводить до утворення 2- $\text{CF}_2\text{SiMe}_3^-$  заміщеного проміжного продукту типу **6**. Цей проміжний продукт піддається повільному десиліюванню під час взаємодії з фтороформом, що призводить до цільового дифторметильного похідного **2**.

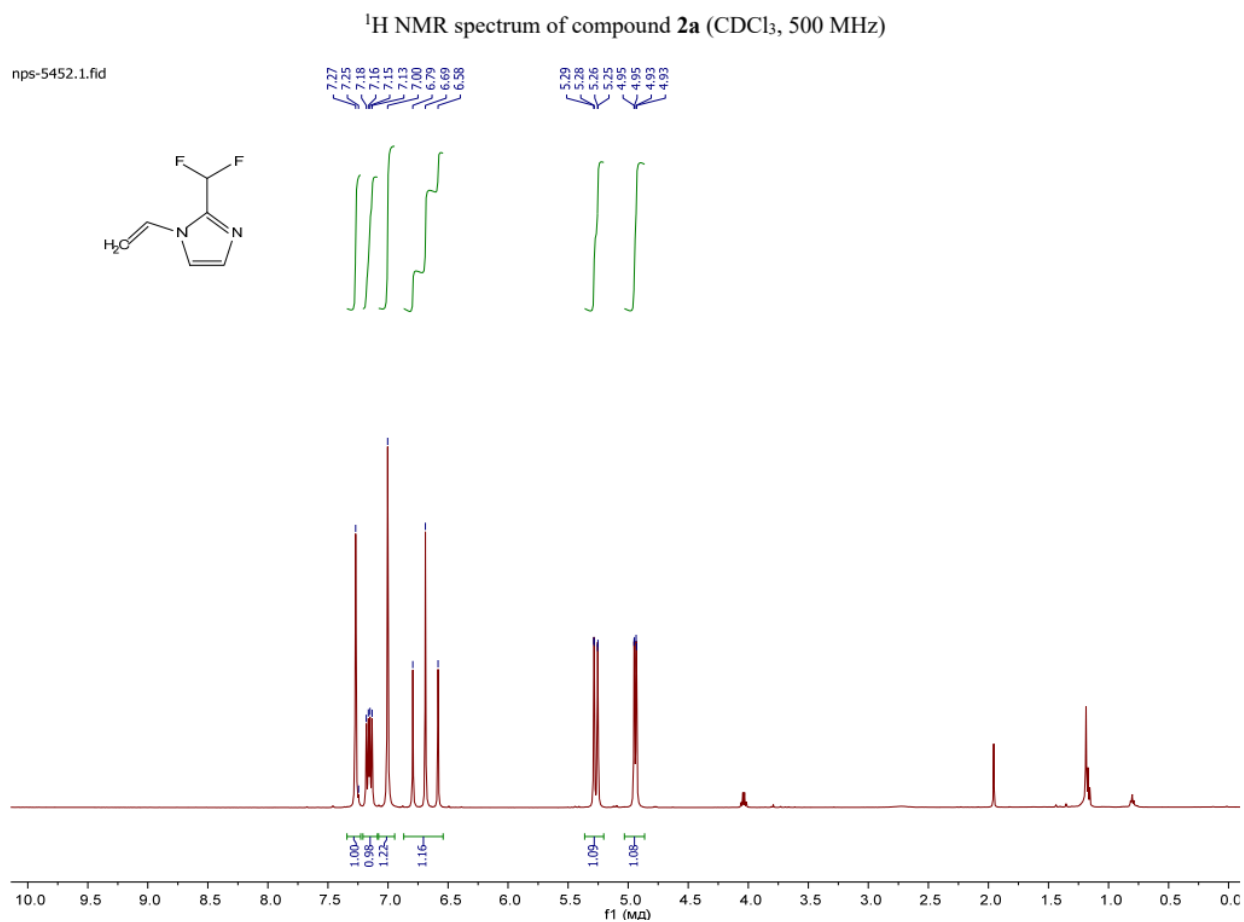
Запропоновані механізми також можуть бути застосовані до нещодавно повідомленого N-дифторметилування N-незаміщених азолів. У цьому випадку, ймовірно, відбудеться початкове депротонування N-H замість «класичного» введення карбену в зв'язок N-H через тричленний перехідний стан. Проте запропоновані схеми реакції не повністю пояснюють високу чутливість субстрату, що спостерігається в описаному процесі C-дифторметилування, зокрема ефекти заміщення в положеннях C-4 і C-5. Необхідні подальші дослідження, щоб досягти глибшого розуміння тонкого балансу між кислотністю C-H гетероциклу та нуклеофільністю атома азоту у відповідному аніоні.

## Список використаної літератури

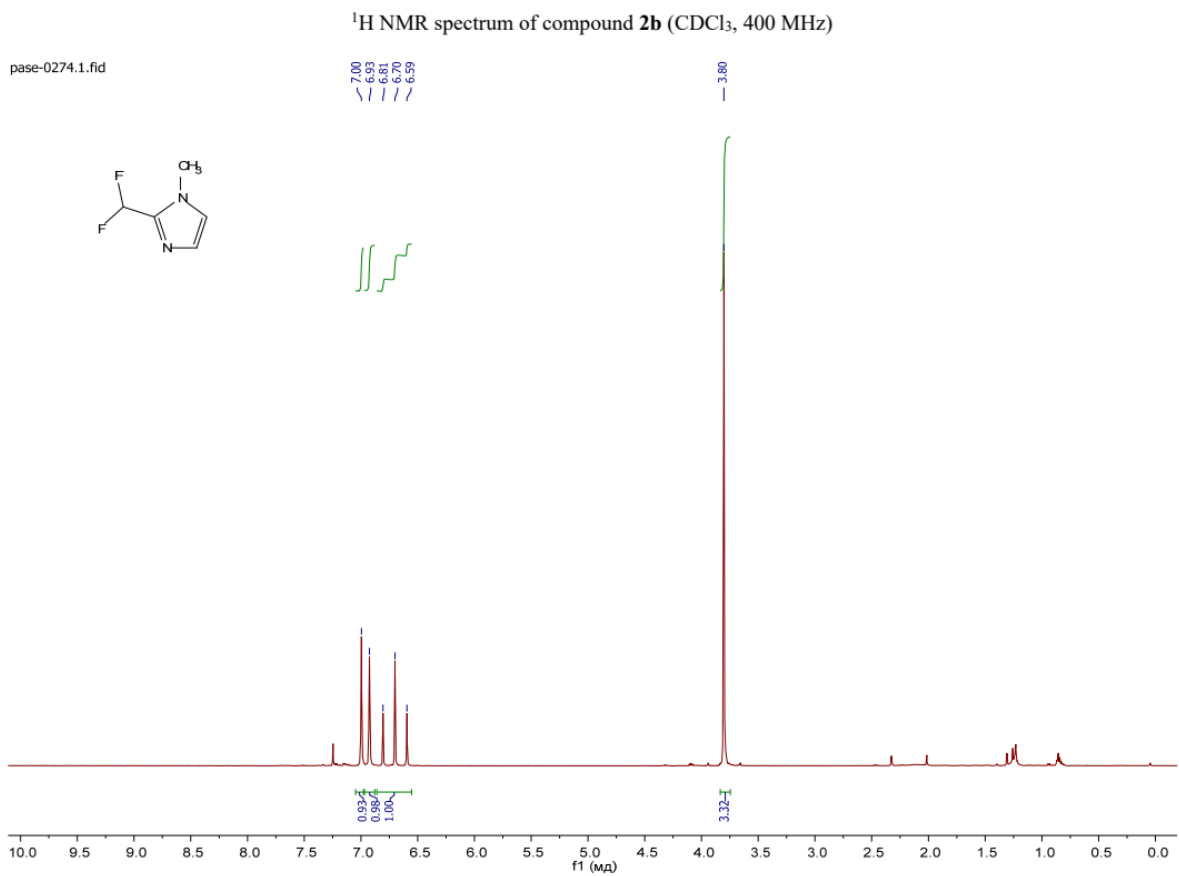
- (1) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 683–730.
- (2) García-Domínguez, A.; West, T. H.; Primožic, J. J.; Grant, K. M.; Johnston, C. P.; Cumming, G. G.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. Difluorocarbene Generation from TMSCF<sub>3</sub>: Kinetics and Mechanism of NaI-Mediated and Si-Induced Anionic Chain Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (34), 14649–14663.
- (3) García-Domínguez, A.; De Oliveira, P. H. H.; Thomas, G. T.; Sugranyes, A. R.; Lloyd-Jones, G. C. Mechanism of Anion-Catalyzed C-H Silylation Using TMSCF<sub>3</sub>: Kinetically-Controlled CF<sub>3</sub>-Anionoid Partitioning As a Key Parameter. *ACS Catal.* **2021**, *11* (5), 3017–3025.
- (4) Johnston, C. P.; West, T. H.; Dooley, R. E.; Reid, M.; Jones, A. B.; King, E. J.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. Anion-Initiated Trifluoromethylation by TMSCF<sub>3</sub>: Deconvolution of the Silicate-Carbanion Dichotomy by Stopped-Flow NMR/IR. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (35), 11112–11124.
- (5) Hashimoto, R.; Iida, T.; Aikawa, K.; Ito, S.; Mikami, K. Direct  $\alpha$ -Siladifluoromethylation of Lithium Enolates with Ruppert-Prakash Reagent via C–F Bond Activation. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (10), 2750–2754.
- (6) Aikawa, K.; Maruyama, K.; Nitta, J.; Hashimoto, R.; Mikami, K. Siladifluoromethylation and Difluoromethylation onto C(Sp<sup>3</sup>), C(Sp<sup>2</sup>), and C(Sp) Centers Using Ruppert-Prakash Reagent and Fluoroform. *Org. Lett.* **2016**, *18* (14), 3354–3357.
- (7) Aikawa, K.; Maruyama, K.; Honda, K.; Mikami, K.  $\alpha$ -Difluoromethylation on Sp<sup>3</sup> Carbon of Nitriles Using Fluoroform and Ruppert-Prakash Reagent. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4882–4885.
- (8) Surya Prakash, G. K.; Krishnamoorthy, S.; Ganesh, S. K.; Kulkarni, A.; Haiges, R.; Olah, G. A. N-Difluoromethylation of Imidazoles and Benzimidazoles Using the Ruppert-Prakash Reagent under Neutral Conditions. *Org. Lett.* **2014**, *16* (1), 54–57.
- (9) Prakash, G. K. S.; Krishnamoorthy, S.; Kar, S.; Olah, G. A. Direct S-Difluoromethylation of Thiols Using the Ruppert–Prakash Reagent. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *180*, 186–191.
- (10) Sasaki, M.; Kondo, Y. Deprotonative C-H Silylation of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using Trifluoromethyltrialkylsilane with Fluoride. *Org. Lett.* **2015**, *17* (4), 848–851.
- (11) Nozawa-Kumada, K.; Osawa, S.; Sasaki, M.; Chataigner, I.; Shigeno, M.; Kondo, Y. Deprotonative Silylation of Aromatic C-H Bonds Mediated by a Combination of Trifluoromethyltrialkylsilane and Fluoride. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (18), 9487–9496.
- (12) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640.

- (13) Dai, P.; Jiao, J.; Wang, Q.; Yu, X.; Teng, P.; Zhu, Y.; Gu, Y. C.; Zhang, W. H. Direct Csp<sup>2</sup>-H Difluoromethylation of Heterocycle by K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. *Tetrahedron* **2021**, *100*, 132466.
- (14) Li, J.; Huang, C. Y.; Han, J. T.; Li, C. J. Development of a Quinolinium/Cobaloxime Dual Photocatalytic System for Oxidative C–C Cross-Couplings via H<sub>2</sub> Release. *ACS Catal.* **2021**, *11* (22), 14148–14158.
- (15) Dai, P.; Li, C.; Li, Y.; Zhu, Y.; Teng, P.; Gu, Y. C.; Zhang, W. H. Direct Difluoromethylation of Heterocycles through Photosensitized Electron Transfer. *European J. Org. Chem.* **2022**, e202100896.
- (16) Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Synthesis of Gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (31), 7153–7157.
- (17) Vaclavík, J.; Klíma, I.; Budinská, A.; Beier, P. Advances in the Synthesis and Application of Tetrafluoroethylene- and 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl-Containing Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3554–3593.
- (18) (a) Maggiorosa, N.; Tyrra, W.; Naumann, D.; Kirij, N. V.; Yagupolskii, Y. L. [Me<sub>3</sub>Si(CF<sub>3</sub>)F]<sup>–</sup> and [Me<sub>3</sub>Si(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>–</sup>: Reactive Intermediates in Fluoride-Initiated Trifluoromethylation with Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> - An NMR Study. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2252–2253. (b) Kolomeitsev, A.; Bissky, G.; Lork, E.; Movchun, V.; Rusanov, E.; Kirsch, P.; Rösenthaller, G.-V. Different fluoride anion sources and (trifluoromethyl)trimethylsilane: molecular structure of tris(dimethylamino)sulfonium is(trifluoromethyl)trimethylsilicate, the first isolated pentacoordinate silicon species with five Si-C bonds. *Chem. Commun.* **1999**, 1017–1018 see also. (c) Steinhauer, S.; Stammler, H.-G.; Neumann, B.; Ignat'ev, N.; Hoge, B. Synthesis of Five- and Six-Coordinate Tris(pentafluoroethyl)-fluorosilicates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 562–564.
- (19) Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Synthesis of gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes; Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153–7157.
- (20) Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, 2017.
- (21) Bach, R. D.; Su, M. Der; Aldabbagh, E.; Andres, J. L.; Schlegel, H. B. A Theoretical Model for the Orientation of Carbene Insertion into Saturated Hydrocarbons and the Origin of the Activation Barrier. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (22), 10237–10246.
- (22) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 704–724.
- (23) García-Domínguez, A.; Helou de Oliveira, P. H.; Thomas, G. T.; Sugranyes, A. R.; Lloyd-Jones, G. C. Mechanism of Anion-Catalyzed C–H Silylation Using TMS-CF<sub>3</sub>: Kinetically-Controlled CF<sub>3</sub>-Anionoid Partitioning As a Key Parameter. *ACS Catal.* **2021**, *11* (5), 3017–3025.
- (24) Nosik, P. S.; Poturai, A. S.; Pashko, M. O.; Melnykov, K. P.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. N-Difluorocyclopropyl-Substituted Pyrazoles: Synthesis and Reactivity. *European J. Org. Chem.* **2019**, No. 27, 4311–4319.

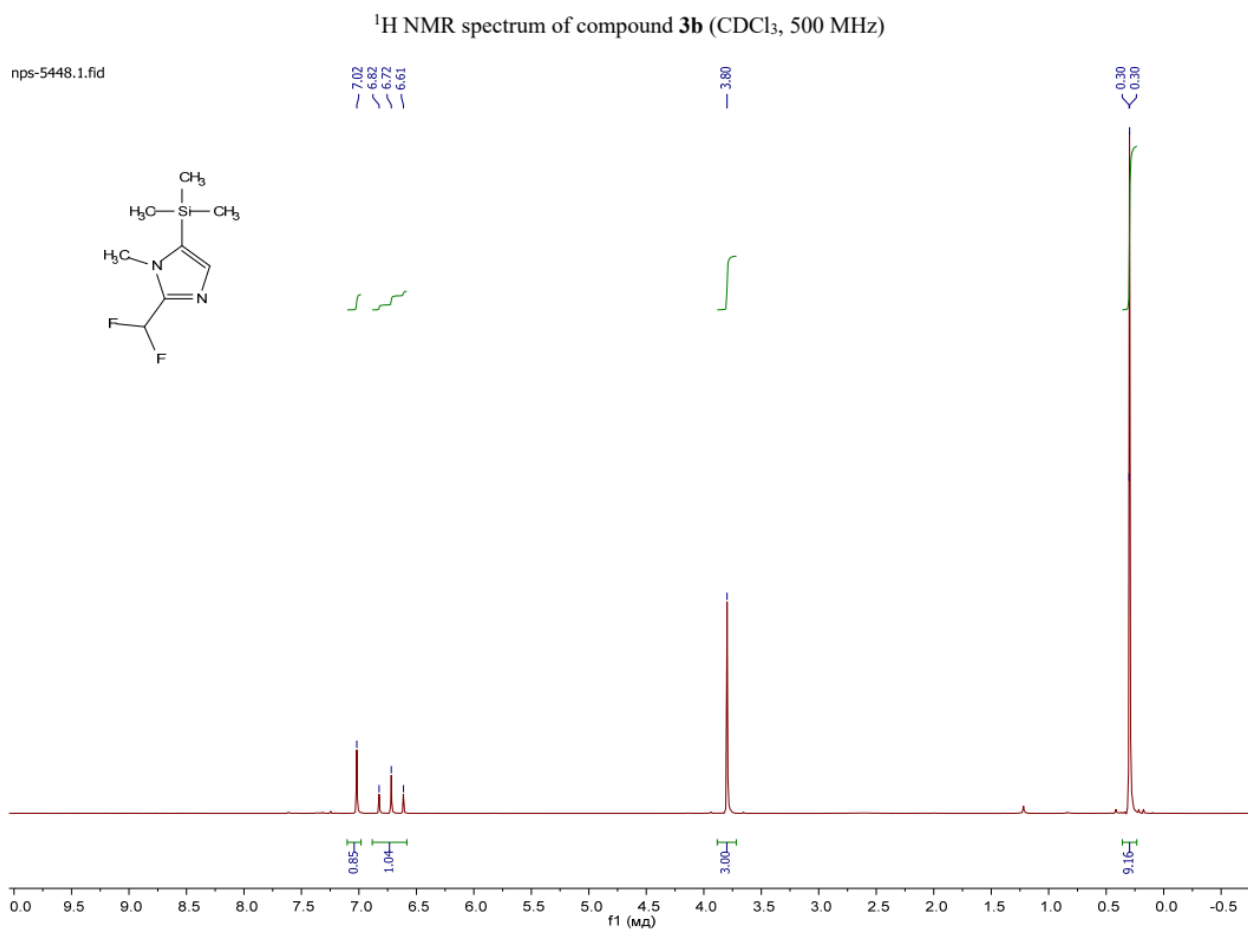
# Додатки



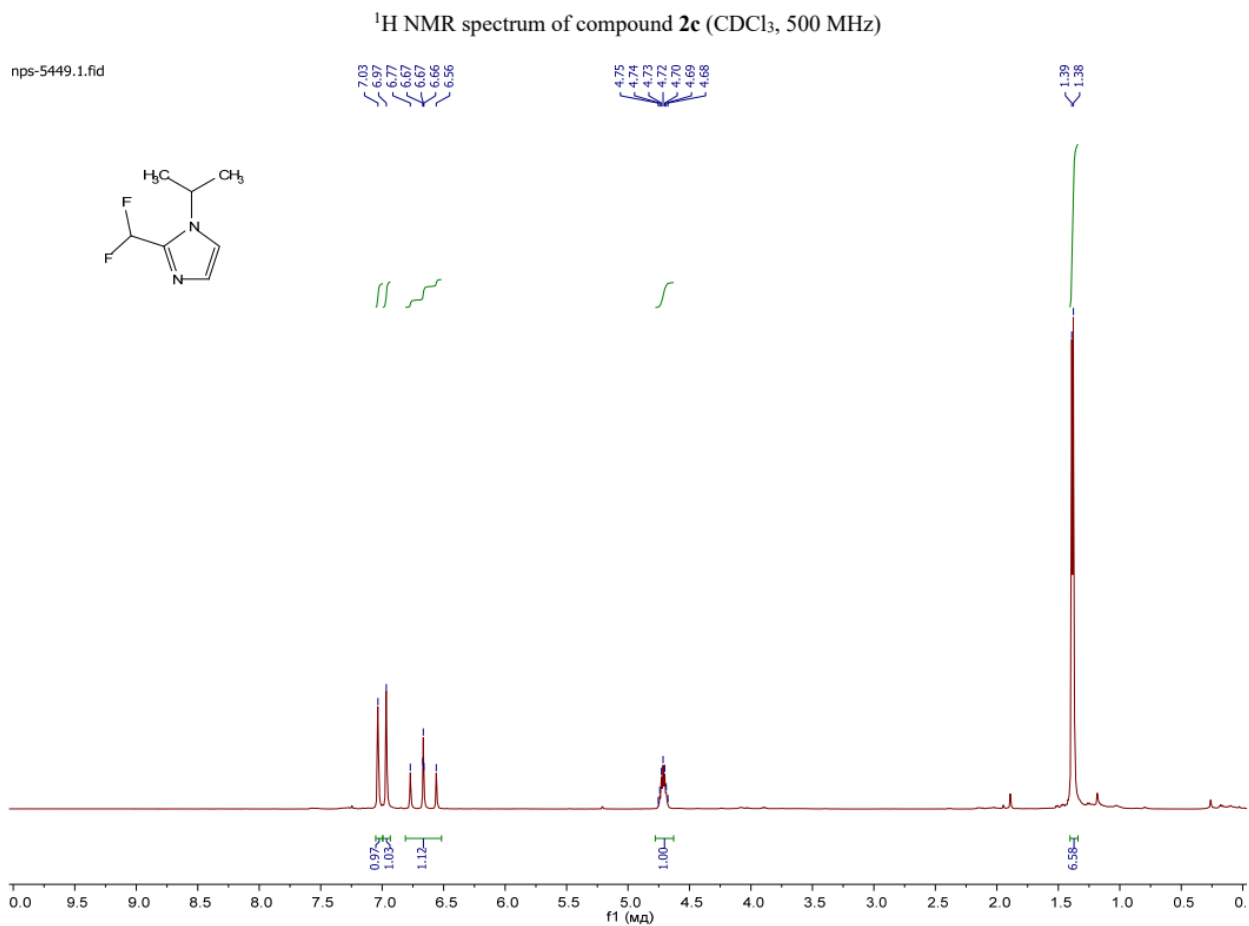
**Рис. 1.** 2-(Дифторметил)-1-вініл-1H-імідазол (**2a**).



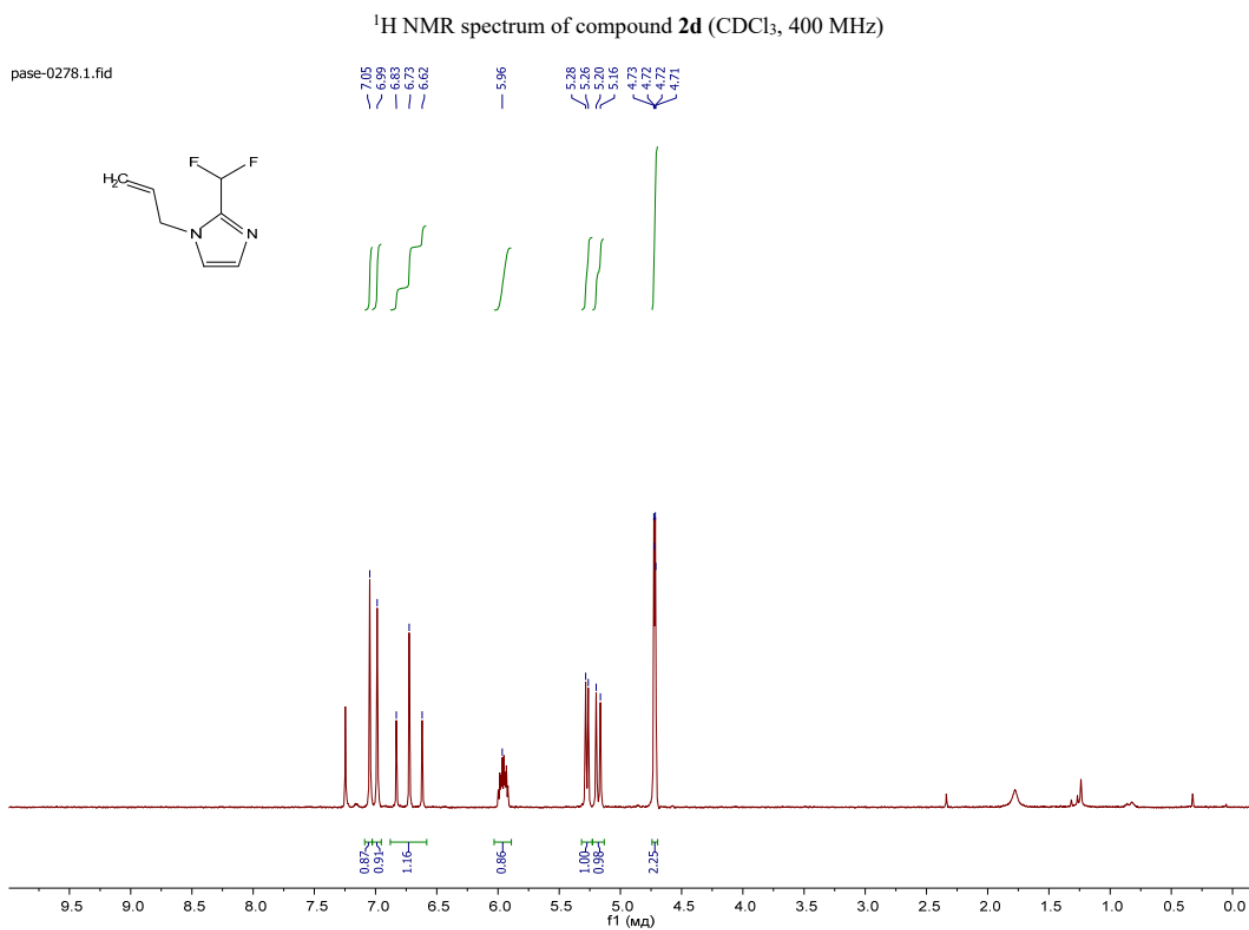
**Рис. 2.** 2-(Дифторметил)-1-метил-1H-імідазол (**2b**).



**Рис. 3.** 2-(Дифторметил)-1-метил-5-(триметилсиліл)-1H-імідазол (**3b**).



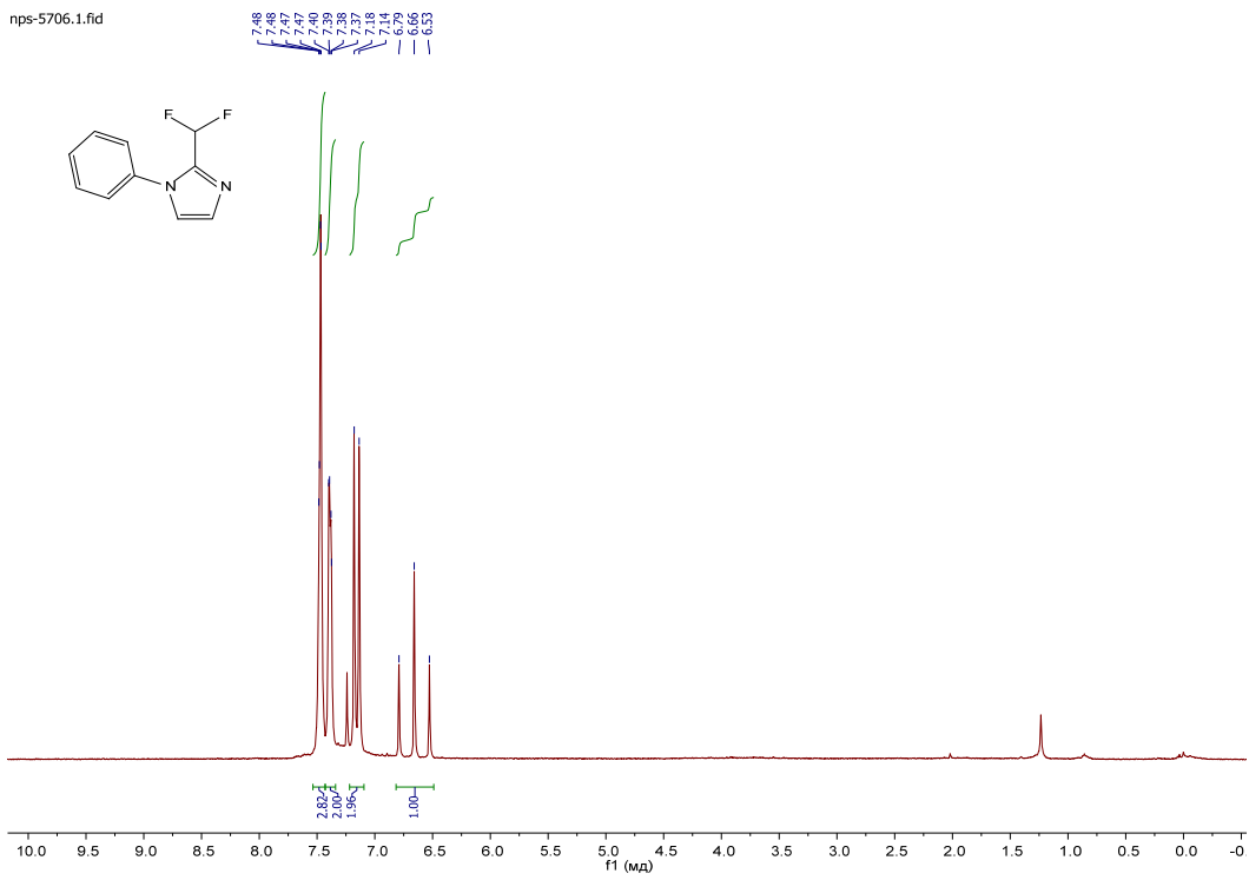
**Рис. 4.** 2-(Дифторметил)-1-ізопропіл-1H-імідазол (**2c**).



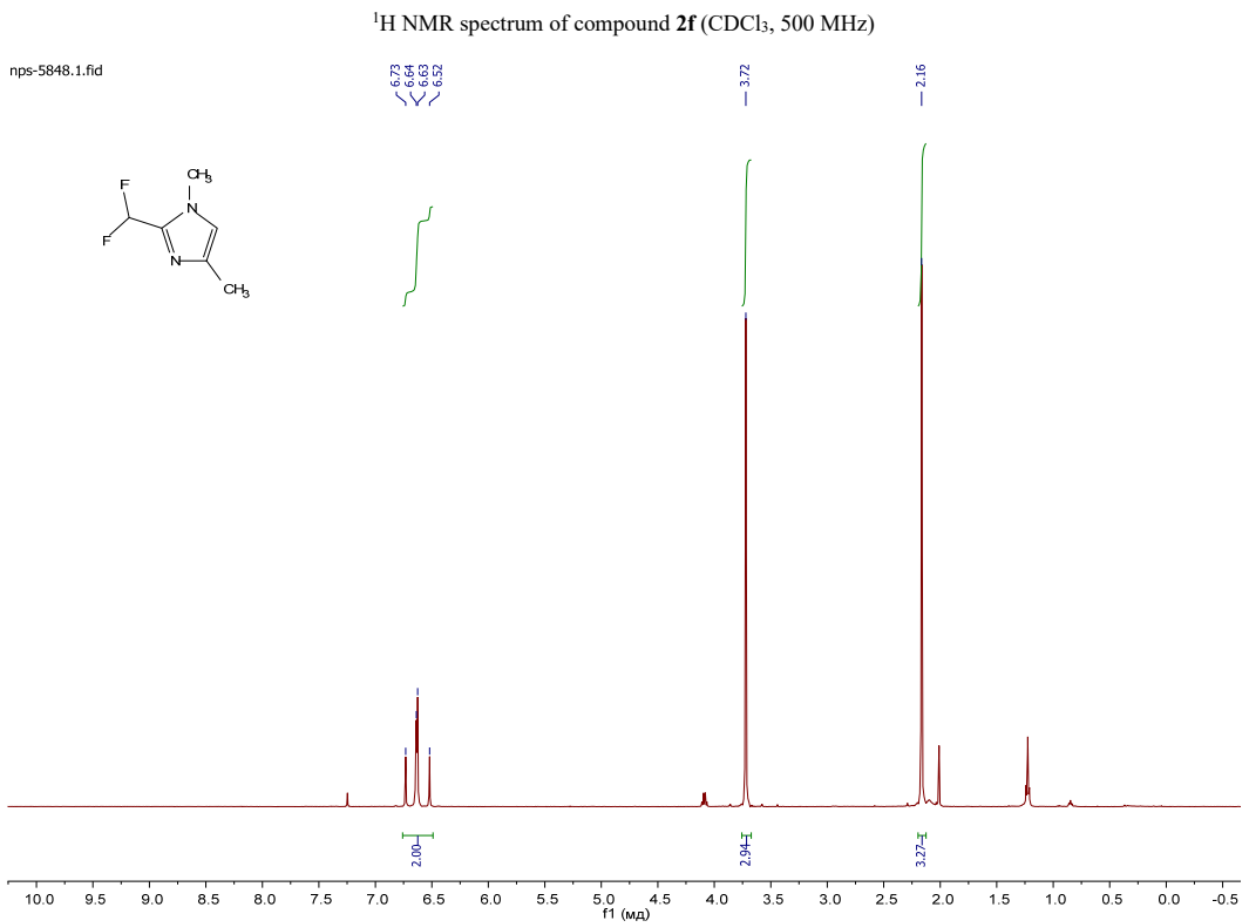
**Рис. 5.** 1-аліл-2-(дифторметил)-1H-імідазол (**2d**).

<sup>1</sup>H NMR spectrum of compound 2e (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

nps-5706.1.fid



**Рис. 6.** 2-(Дифторметил)-1-феніл-1H-імідазол (2e).



**Рис. 7.** 2-(Дифторметил)-1,4-диметил-1H-імідазол (**2f**).