

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**Інститут високих технологій**

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров  
Протокол №\_\_\_\_засідання кафедри  
Від «\_\_»\_\_\_\_\_2021 року

**СИНТЕЗ МОНОЗАМІЩЕНИХ ДИФЛУОРОЦИКЛОПРОПЕНІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ  
ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра  
студента напряму підготовки

102 «Хімія»

**Пашко Миколи Олександровича**

Науковий керівник, доцент кафедри  
супрамолекулярної хімії, д. х. н.

**Рябухін С.В.**

Оцінка захисту роботи

---

**Київ - 2021**

## РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Синтез монозаміщених дифлуороциклопропенів, дослідження їх стабільності та властивостей»: 52 сторінки, 9 малюнків, 8 таблиць, 27 використаних джерел, 1 додаток.

**Об'єкт дослідження** – синтез монозаміщених дифлуороциклопропенів.

**Мета дипломної роботи** – дослідити методи синтезу дифлуороциклопропенів та можливість модифікації отриманих.

**Методи дослідження** – спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , LCMS та GCMS, рентгеноструктурний аналіз.

**Предмет дослідження** – метод синтезу дифлуороциклопропенів, стабільність та властивості отриманих сполук.

Матеріали дипломної роботи рекомендується використовувати під час проведення наукових досліджень і в практичній діяльності хіміків для вивчення та синтезу дифлуороциклопропенів та їх подальшого використання для синтезу білдинг блоків для медичної хімії.

Ключові слова ДИФЛУОРОЦИКЛОПРОПЕНИ, ДИФТОРКАРБЕН, РЕАГЕНТ РУПЕРТА-ПРАКАША, ЦИКЛОПРОПЕНОНИ, ФТОРПРИДАЗИНИ, БІЛДІНГ БЛОКИ, ЯМР, СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ, ПЕРЕТВОРЕННЯ.

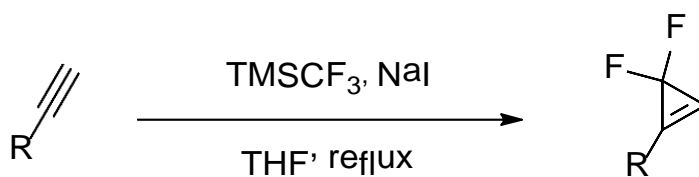
## Зміст

РЕФЕРАТ .....	2
ЗМІСТ.....	3
Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури .....	6
1.1 Методи генерації дифторкарбену.....	6
1.1.1. Перше покоління реагентів для генерації :CF <sub>2</sub> .....	6
1.1.2. Нове покоління реагентів для генерації :CF <sub>2</sub> .....	9
1.2 Механізм утворення дифторкарбену з TMSCF <sub>3</sub> .....	11
1.3 Історія отримання дифлуороциклопропенів .....	12
1.4 Реакції дифлуороциклопропенів .....	13
Розділ 2. Практична частина .....	15
2.1. План дипломної роботи .....	15
2.2. Синтез дифлуороциклопропенів .....	16
2.3 Дослідження будови дифлуороциклопропенового кільця.....	23
2.4 Дослідження стабільності дифлуороциклопропенів .....	26
2.5 Масштабування поставлених реакцій .....	28
2.6 Вивчення реакційної здатності. ....	29
2.6.1 Гідроліз дифлуороциклопропенів .....	29
2.6.2 Циклізація з діазосполуками.....	32
Розділ 3. Експериментальна частина.....	36
3.1 Загальні положення.....	36
3.2. Методики реакцій.....	36
4. Висновок .....	40
Список літератури .....	41
Додатки.....	45

## Вступ

Останнім часом почався дуже стрімкий розвиток хімії фтормістних сполук. Зокрема була добре вивчена хімія дифлуороциклопропанів, з'явилися нові методи їх отримання [1], синтезована велика кількість сполук. На противагу цьому хімія дифлуороциклопропенів залишається мало вивченою. Хоч методи синтезу таких сполук відомі ще з кінця минулого століття, синтезована і описана невелика кількість дофлуороциклопропенів [2]. Пошук в Reaxys реакцій отримання монозаміщених дивторциклопропенів дає близько 50 результатів. Всі описані речовини були отримують в малих кількостях (до 1 грама). Окрім цього можливість подальшої функціоналізації молекул з дифлуороциклопропенівим фрагментом та їх стабільність також майже не вивчені.

Також останнім часом зростає необхідність у нових будівельних блоках для пошуку біологічно активних молекул та речовин з корисними функціями. Під час виконання дипломної роботи була поставлена ціль вивчити метод синтезу дифлуороциклопропенів з відповідних термінальних алкінів з використанням системи  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$  за *схемою 1*, а також дослідити стабільність отриманих сполук. Мала вивченість монозаміщених дифлуороциклопропенів та можливість використання такого фрагменту в будівельних блоках для медичної хімії обумовлює актуальність роботи. Акцент поставлений на синтез невеликої бібліотеки сполук з різними типами замісників і встановлені певних закономірностей реакційної здатності алкінів, хімічних властивостей та стабільності отриманих речовин від природи замісника.



*Схема 1*

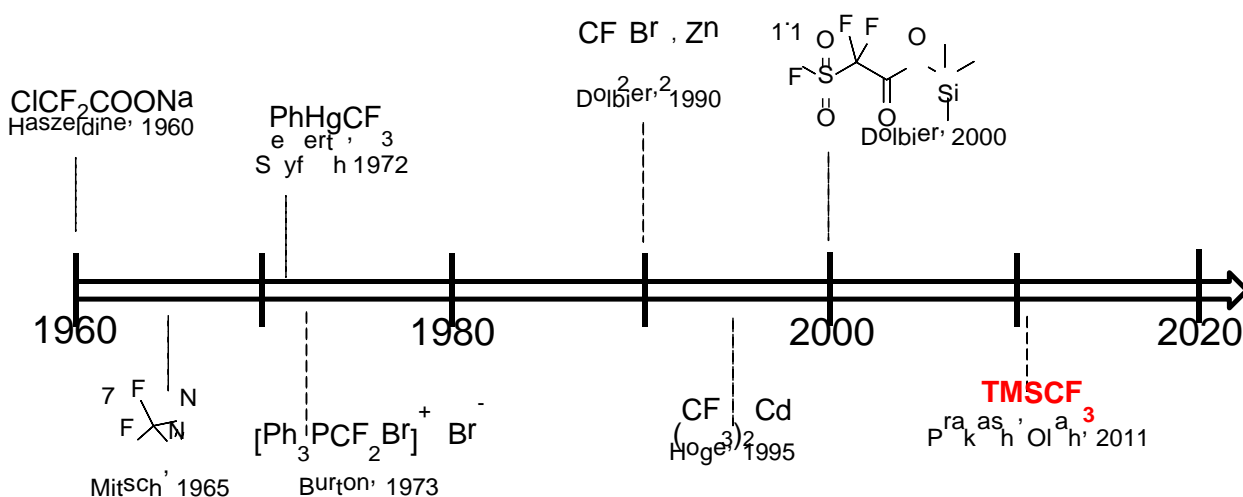
В якості R були обрані різні за функціоналізованими групами (спирти, естери, ацеталі, бок-аміни, галогеніди та інші) й електронними властивостями алкільні та ароматичні фрагменти.

## Розділ 1. Огляд літератури

### 1.1 Методи генерації дифторкарбену

#### 1.1.1. Перше покоління реагентів для генерації :CF<sub>2</sub>

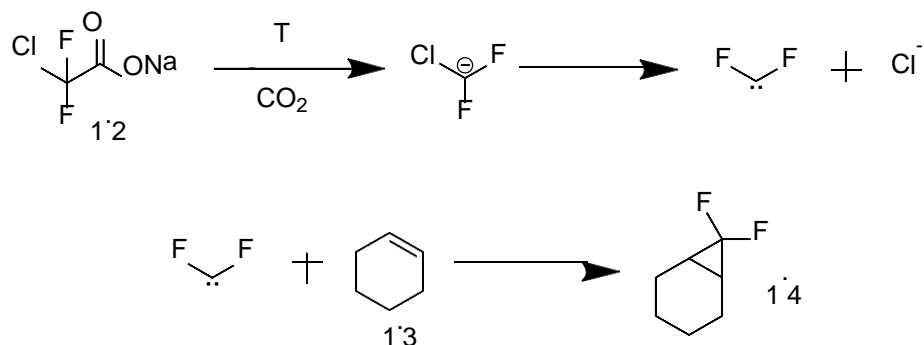
Методи генерації дифторкарбену відомі з другої половини ХХ століття. Через низьку реакційну здатність по відношенню до кратного зв'язку при циклопропануванні дифторкарбен може вступати в побічну реакцію з нуклеофілами, що накладає обмеження на будову вихідних субстратів. Так, наприклад, при спробі генерувати дифторкарбен з хлор- або бромдифторметану під дією алкоксидів або бутиллітію приводило до дифторметилування основ, цільові продукти утворювались в слідових кількостях [3,4]. Беручи до уваги все вищесказане можна зробити висновок, що найбільш оптимальними умовами для реакцій дифторкарбену з кратним зв'язком є такі, в яких дифторкарбен генерується повільно, в невеликих стаціонарних концентраціях, при високих температурах (>80 C) і, бажано, без використання основ. На малюнку 1.1 зображені реагенти для генерації дифторкарбену в хронологічному порядку.



Малюнок 1.1. Реагенти для генерації :CF<sub>2</sub>

Вперше можливість синтезу дифлуороциклопропану реакцією олефіну з дифторкарбеном була описана в 1960-му році Р. Хасельді [5]. Хлордифторацетат натрію в присутності циклогексену кип'ятили у диглімі протягом 30 годин із зворотнім холодильником. При температурі 125-140С

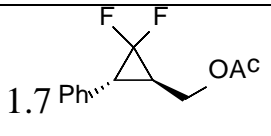
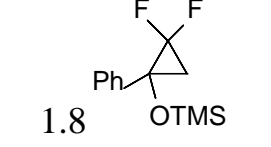
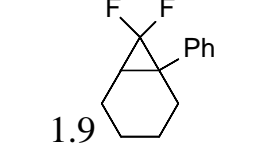
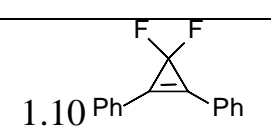
$\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  декарбоксилюється, а утворений  $\text{ClCF}_2^-$  аніон втрачає хлорид-аніон і вивільняє дифторкарбен, як показано на схемі нижче. Утворений дифторкарбен улавллювався циклогексеном з утворенням дифторноркорнану (1.4). Загальний вихід після перегонки продукту склав 22%.



До недоліків методу відноситься необхідність великого надлишку  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  (5-10 екв.) і висока температура. Однак через простоту використання і дешевизну вихідних реагентів метод в деяких випадках досить ефективний для циклопропанування і на сьогоднішній день іноді застосовується.

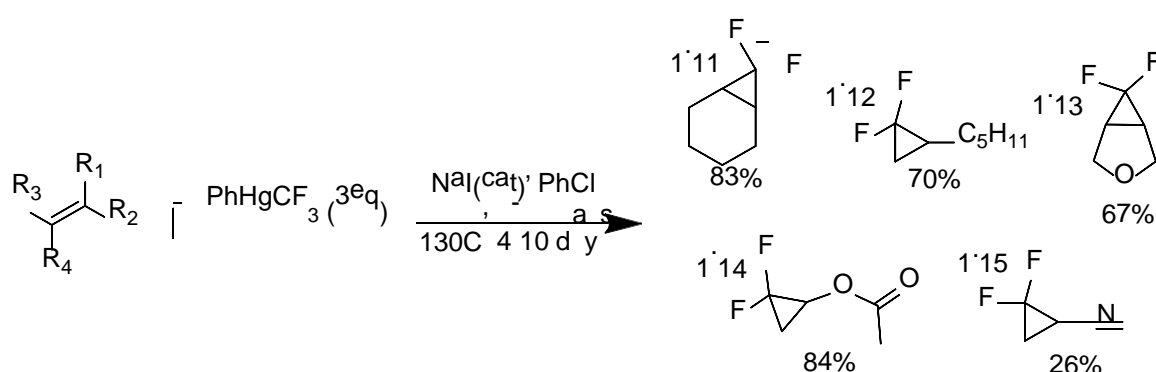
Бромдифторацетат натрію ( $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ ) може використовуватися як більш м'яке джерело дифторкарбену: завдяки тому, що зв'язок C-Br слабший за C-Cl, його термоліз протікає при порівняно нижчій температурі, також можна зменшити кількість еквівалентів реагенту[6]. Так, використовуючи бромдифторацетат натрію можна синтезувати термічно нестійкі 1,1-дифтор-2-силілоксициклопропани (таблиця 1.1) які в при використанні  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  розкладаються.

Сполука	екв. $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$	Вихід, %
 1.5	2	99
 1.6	2	84

1.7 	5	73
1.8 	1,5	54
1.9 	3	80
1.10 	4	80

**Таблиця 1.1.** Сполуки синтезовані з  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$

Реагент Сейферта, феніл(трифторметил)гідраргірум ( $\text{PhHgCF}_3$ ), в роботі [7] 1972-го року був запропонований як альтернатива  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  в якості джерела  $:\text{CF}_2$ .  $\text{PhHgCF}_3$  можна було використовувати в порівняно невеликому надлишку (2-4 еквіваленти) для широкого набору алкенів. Цей метод давав гарні виходи і був толерантний до багатьох функціональних груп. Однак в даний час реагент Сейферта практично не використовується. Через високу токсичність, малу комерційну доступність і труднощі отримання його застосування невиправдане.

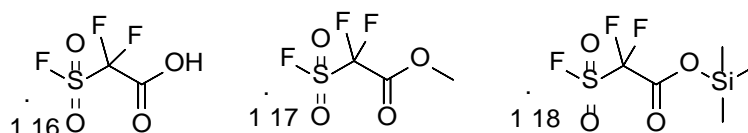


Крім реагенту Сейферта джерелами дифторкарбену можуть слугувати інші металорганічні сполуки, в яких метал пов'язаний з трифторметильною групою. До такого типу реагентів відносяться  $\text{Me}_3\text{SnCF}_3$  [8],  $\text{CF}_3\text{GeI}_3$  [9],  $\text{Fe}(\text{CO})_4\text{CF}_3\text{I}$  [10],  $\text{CF}_3\text{SiF}_3$  [11],  $\text{As}(\text{CF}_3)_3$  [12], та ін. Зазвичай

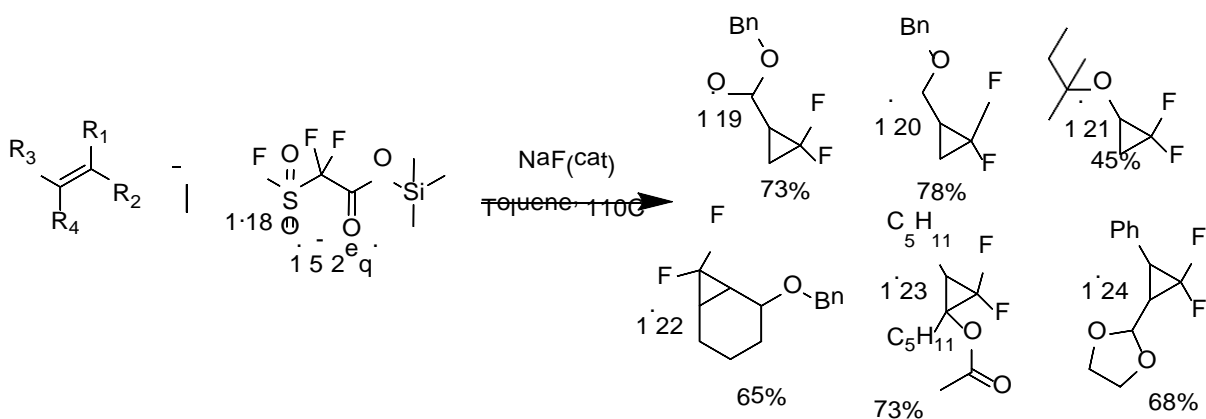
такі реагенти використовуються в умовах піролізу при досить високих температурах (100-200С)

### 1.1.2. Нове покоління реагентів для генерації :CF<sub>2</sub>

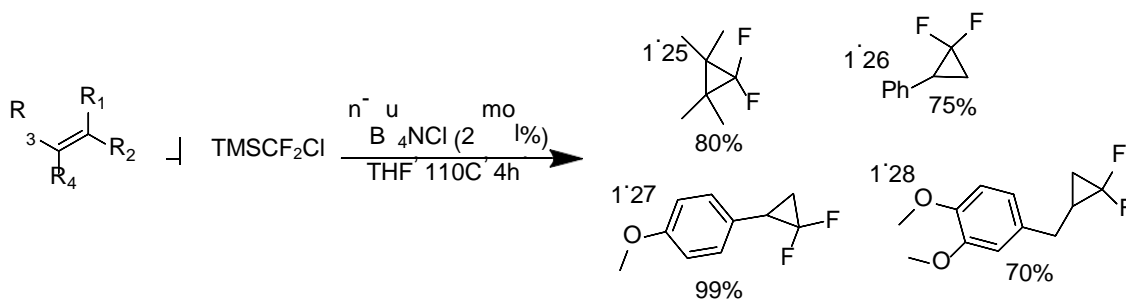
На початку двохтисячних почали з'являтися нові методи генерації дифторкарбену, які підходять для більшого кола субстратів та не є токсичними або комерційно недоступними. У роботах [22] і [23] повідомлялося про можливість генерування дифторкарбену з субстратів 1.16 і 1.18 для отримання дифторметильних етерів спиртів і кислот. У 2000-му році в роботах дослідницьких груп Долб'єра і Чена [1] було описано застосування схожого сполуку 1.18 (TFDA) для отримання дифлуороциклопропанів. Ця подія вважається початком нової епохи в хімії дифторкарбену.



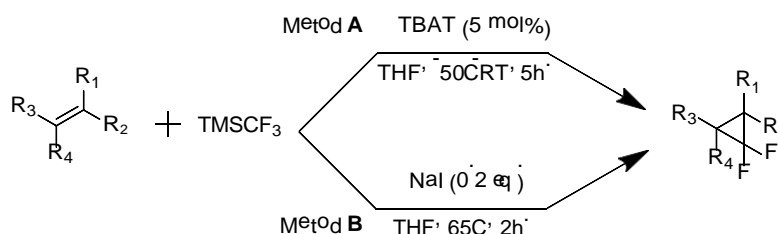
Метод дозволив вперше синтезувати гем-дифлуороциклопропани з гарними виходами навіть з таких складних субстратів, як акрилові естери. До переваг використанням TFDA відносяться практично нейтральні умови, низька температура, широке коло субстратів і висока ефективність [15, 16]. TFDA вивільняє дифторкарбен в присутності каталітичних кількостей фторид аніону, виділяючи в якості побічних продуктів CO<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>. Недоліком є висока схильність до гідролізу, що ускладнює зберігання реагенту і його використання.



У 2011-ому році в дослідницькій групі Ху був розроблений новий дифторкарбеновий реагент - хлор(дифторметил)триметилсілан (TMSCF<sub>2</sub>Cl), і запропонована методологія активації зв'язку C-Si галогенід-аніонами [17]. Цей підхід відрізняється використанням каталітичних кількостей тетра-н-бутиламоній хлориду в якості каталізатора.



В цьому ж році Пракаш і Олах повідомили, що системи CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> - NaI і CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> - ТВАТ (дифтор(трифеніл)силікат тетрабутиламонію) є ефективними реагентами для дифторциклопропанування досить реакційноздатних алкенів, наприклад, стиролів [2].

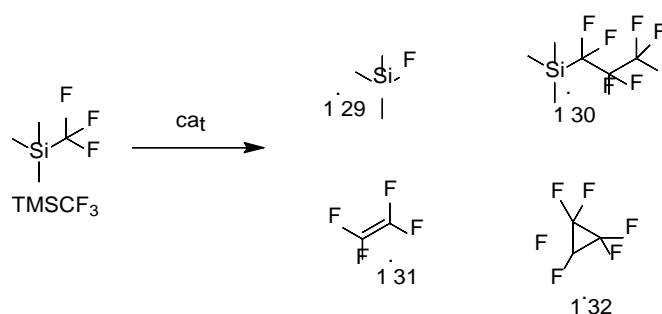


У роботі [18] був описаний протокол «повільного додавання», який передбачає поступове введення реагенту Рупперта-Пракаша в реакційну суміш. Ця модифікація дозволила розширити сферу застосування методу на

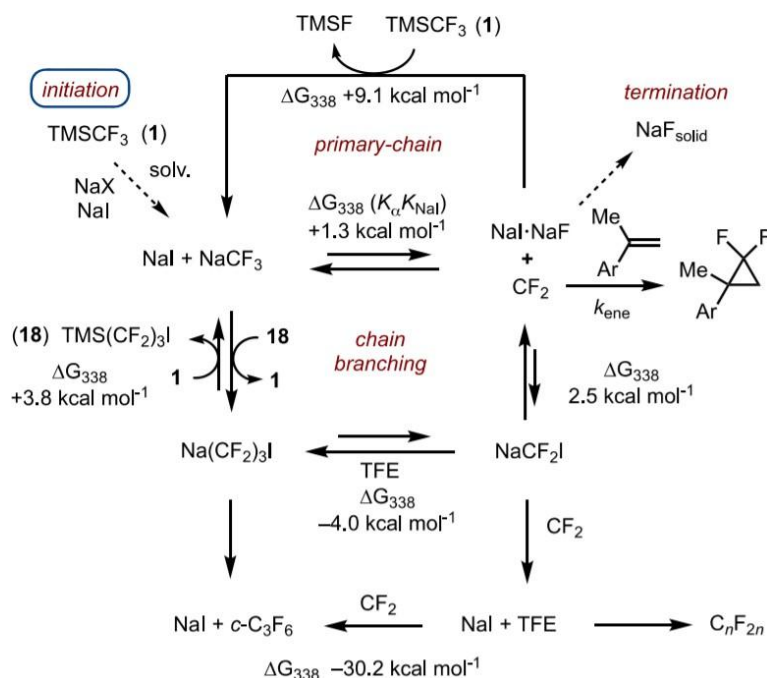
менш реакційноздатні субстрати. В дипломній роботі було вирішено обрати саме цей метод для синтезу дифторциклопропенів.

## 1.2 Механізм утворення дифторкарбену з $\text{TMSCF}_3$

У роботі [19] було вивчено механізм дифторциклопропанування з системами  $\text{TMSCF}_3\text{-NaITMSCF}_3\text{-TBAT}$ . Припущення щодо можливих шляхів генерації дифторкарбену були підтверджені кінетичними розрахунками. При розкладі  $\text{TMSCF}_3$  під дією каталізатору окрім дифторкарбену можливе утворення побічних продуктів, що зображено на схемі нижче.



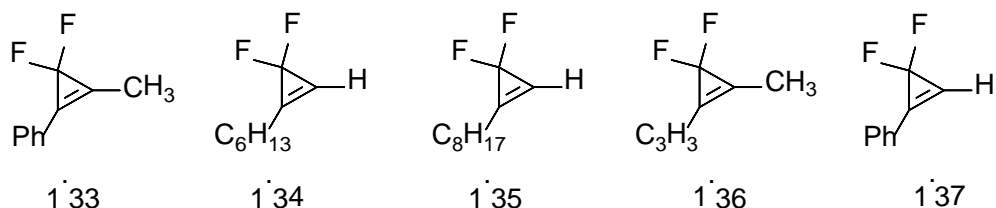
Загальний механізм з можливими побічними шляхами проходження реакції зображений на малюнку 1.2.



Малюнок 1.2. Механізм генерації дифторкарбену

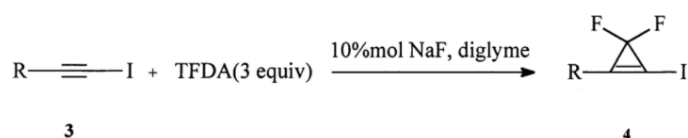
### 1.3 Історія отримання дифлуороциклопропенів

Перша робота по дослідженню синтезу дифторциклопропенів була опублікована у 1991 році [20]. В ній був описаний синтез сполук 1.33-1.37 в кількостях 1-2 грами.



Для генерації дифторкарбену використовувався реагент  $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]^+\text{Br}^-$ , з якого під дією фториду калію генерувався дифторкарбен. Набір синтезованих сполук містив алкільні і ароматичні замісники без функціональних груп. Виходи цілових продуктів склали від 46 до 80%.

В роботах [21] та [22] для синтезу дифлуороциклопропенів почали використовувати систему TFDA-NaF, що дало змогу значно розширити коло субстратів для синтезу. У роботі (21) отримували йод-заміщені дифлуороциклопропени з йодалкінів, загальна реакція з таблицею різних субстратів приведена на малюнку 1.3.

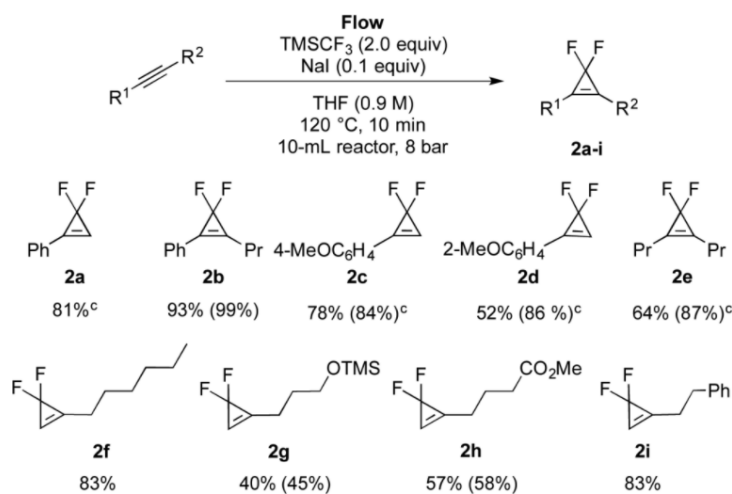


R	temp (°C)	time (h)	product	yield (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	118	1	<b>4a</b>	82
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	124	1	<b>4b</b>	74
4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	118	2	<b>4c</b>	73
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	124	1.5	<b>4d</b>	79
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	120	1	<b>4e</b>	77
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>	120	1	<b>4f</b>	75
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	120	1	<b>4g</b>	71
3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	122	0.5	<b>4h</b>	73
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	112	1	<b>4i</b>	72
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110	1	<b>4j</b>	71
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	117	1	<b>4k</b>	69

Малюнок 1.3. Отримання дифлуороциклопропенів з TFDA-NaF

У роботі (22) були отримані сполуки із естерною, захищеною спиртовою групами та галогеном у заміснику.

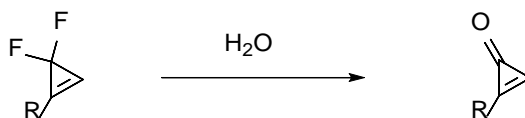
В роботах [23] та [24] був описаний метод синтезу з використанням систем  $\text{TMSCF}_2(\text{Cl}, \text{Br})\text{-nBu}_4\text{NCl}$  та  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ . В цих роботах реакцію проводили в проточному реакторі при температурі 110 С і отримували цільові продукти в кількостях 1-2 грами. Були оптимізовані умови проведення реакції з  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$  та синтезовано ряд сполук, які зображені на малюнку 1.4.



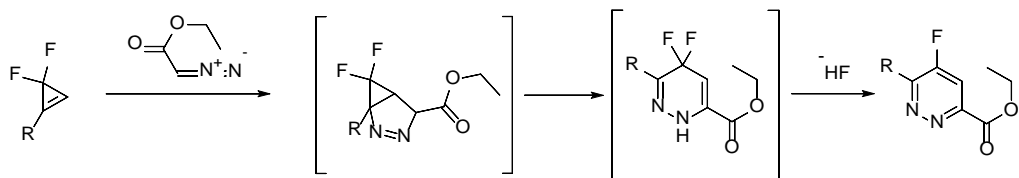
**Малюнок 1.4.** Отримання дифлуороциклопропенів з  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$

#### 1.4 Реакції дифлуороциклопропенів

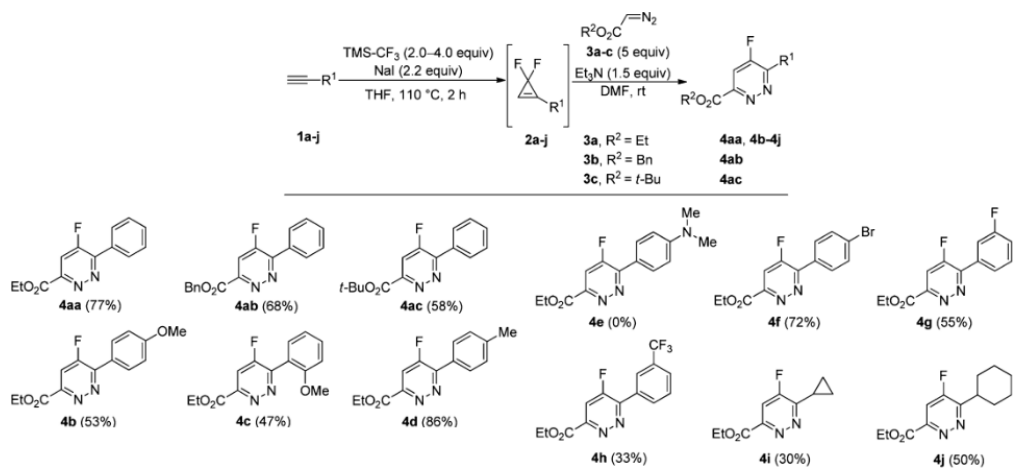
В роботі [24] також була описана здатність дифторциклопропенів до гідролізу з утворенням циклопропенонів. Реакція проходила в дуже м'яких умовах – циклопропенон утворювався при додаванні до розчину дифлуороциклопропену в хлороформі невеликої кількості води, реакція приведена нижче.



Також в літературі [25] описана можливість циклізації діазооцтового естеру з утворенням похідних піридазину як зображено нижче.



Запропонований механізм реакції включає [3+2] циклоприєднання з подальшим перегрупуванням у піридазин. Умови проведення реакції та отримані продукти описані у статті приведені на малюнку 1.5.



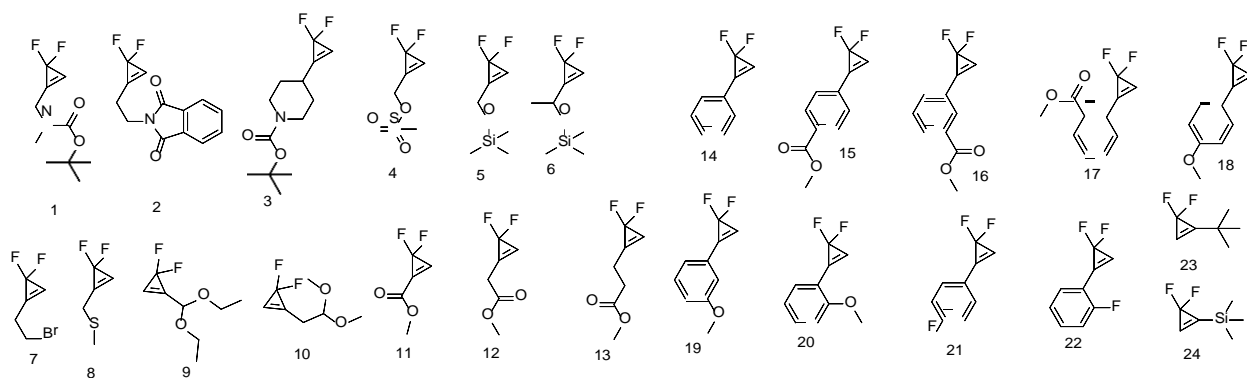
**Малюнок 1.5.** Отримання фторпіридазинів

## Розділ 2. Практична частина

### 2.1. План дипломної роботи

В рамках дипломної роботи були поставлені наступні завдання.

Перше - це оптимізація методики отримання дифлуороциклопропенів в мультиграмових кількостях. Для більш повного розуміння властивостей було вирішено отримати такі сполуки, які містили б як відкриті так і приховані функціональні групи. Ряд сполук представлений на малюнку 2.1.



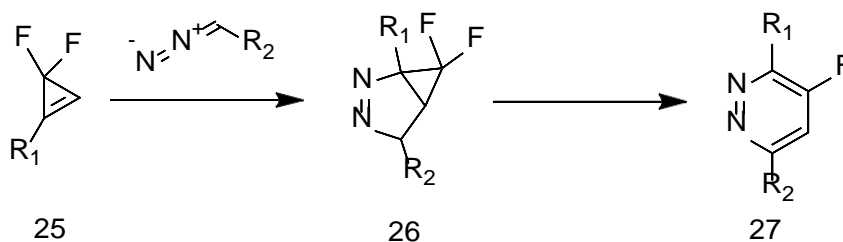
Малюнок 2.1

Це відповідно дифлуороциклопропени, які містять спиртову групу, карбоксильну групу, активний атом галогену, захищену аміногрупу. Крім того була поставлена ціль отримати різні арил і гетерил похідні дифлуороциклопропенів, дослідити можливість функціоналізації самого гетероциклічного ядра і вивчати умови в яких дана функціоналізація буде толерантна по відношенню до дифторциклопропену.

Друге - це вивчення подальшої функціоналізації дифторциклопропенів. Реакції які ми досліджувалина отриманих сполуках це:

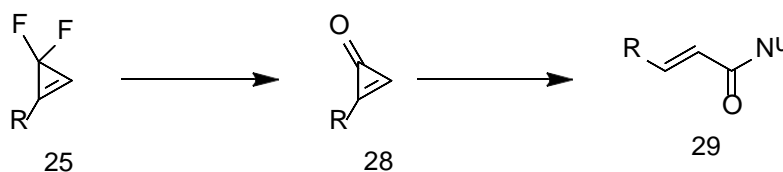
- Реакція циклопрієднання діазосполук, так як подвійний зв'язок циклопропену досить активований. В літературі описані реакції дифторциклопропенів з діазооцтовиместером та подальше перегрупування

біциклічного інтермедіату 26 з утворенням піридазинів типу 27 [25] як зображено на схемі 2.1



**Схема 2.1**

- Реакція гідролізу дифлуороциклопропенів з утворенням циклопропенонів. Дослідження стабільності та реакційної здатності циклопропенонів, наприклад, можливість їх подальшого розкриття нуклеофілами з утворенням похідних акрилових кислот, як зображено на схемі 2.2



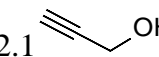

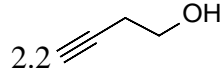
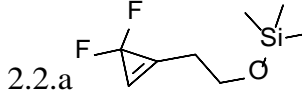
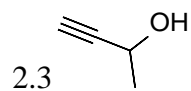
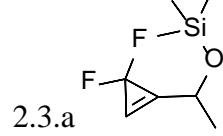
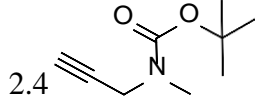
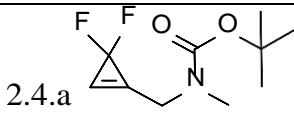
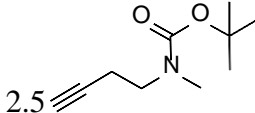
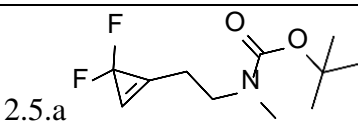
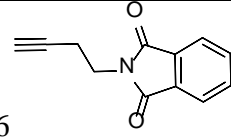
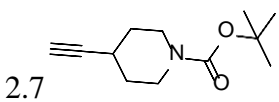
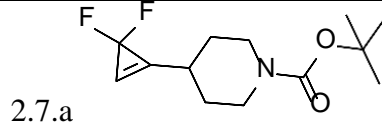
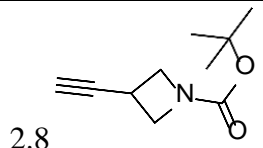
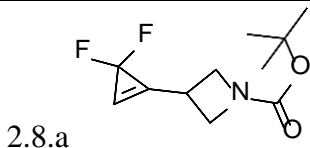
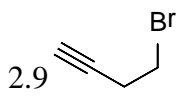
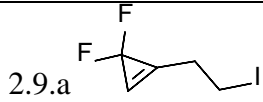
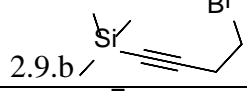
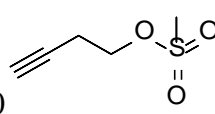
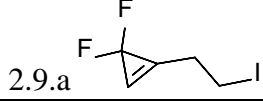
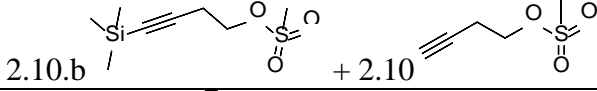
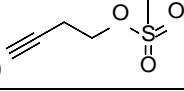
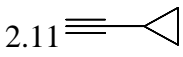
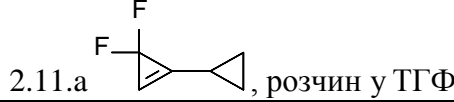
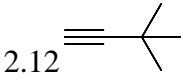
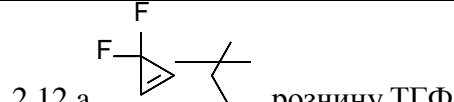
**Схема 2.2**

Кінцевою метою роботи є дослідження можливості створення наборів нових білдінг блоків, що містять дифлуороциклопропеновий фрагмент, або є сполуками в синтезі яких дифлуороциклопропен є інтермедіатом. Крім цього, була поставлена задача визначити межі застосування системи  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$  та можливість масштабування досліджених реакцій.

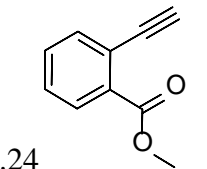
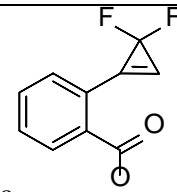
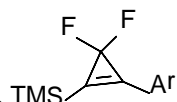
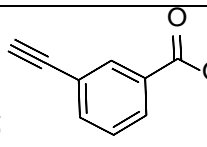
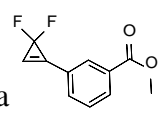
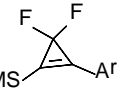
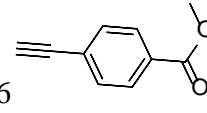
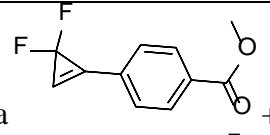
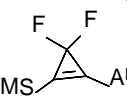
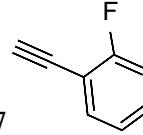
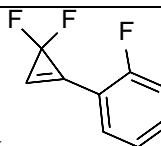
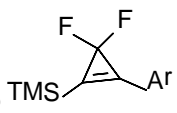
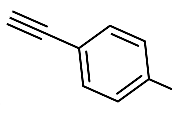
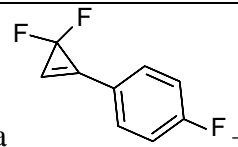
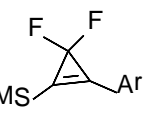
## 2.2. Синтез дифлуороциклопропенів

Результати усіх поставлених експериментів за час виконання дипломної роботи приведені у таблиці 2.1. Також у таблиці зазначені умови проведення реакцій та час 100% конверсії цільового продукту та в деяких випадках утворення побічних. Реакція проводилась наступним чином: до розчину алкіну і йодиду натрії в ТГФ при нагріванні зі зворотним холодильником повільно прикапували  $\text{TMSCF}_3$  а далі залишали при нагріванні до 70 С на час

зазначений у таблиці. Далі будуть більш детально описані отримані результати.

Речовина	Умови	Час 100% конв.	Результат
2.1 	<b>A</b>	18	2.1.a 
2.2 	<b>A</b>	18	2.2.a 
2.3 	<b>A*</b>	36	2.3.a 
2.4 	<b>A</b>	18	2.4.a 
2.5 	<b>A</b>	18	2.5.a 
2.6 	<b>A</b>	-	Вихідна речовина + домішки
2.7 	<b>A</b>	18	2.7.a 
2.8 	<b>A*</b>	24	2.8.a 
2.9 	<b>D*</b>	36	2.9.a 
	<b>B</b>	18	2.9.b 
2.10 	<b>A</b>	18	2.9.a 
	<b>B</b>	-	2.10.b  + 2.10 
2.11 	<b>A</b>	24	2.11.a  , розчин у ТГФ
2.12 	<b>A</b>	24	2.12.a  , розчину ТГФ

2.13	<b>A</b>	24	2.13.a
2.14	<b>A</b>	6	2.14.a
2.15	<b>A</b>	6	2.15.a
2.16	<b>A</b>	-	2.16.a
	<b>B</b>	-	2.16.a
2.17	<b>A</b>	-	Вихідна речовина
	<b>B</b>	-	Складна суміш
	<b>C</b>	18	2.17.a
2.18	<b>A</b>	-	Вихідна речовина
	<b>B</b>	-	2.18.a
	<b>C*</b>	36	2.18.b  + 2.18.c
2.19	<b>A</b>	4	2.19.a
2.20	<b>A</b>	4	2.20.a
2.21	<b>A</b>	4	2.21.a
2.22	<b>A</b>	4	2.22.a
2.23	<b>A</b>	4	2.23.a

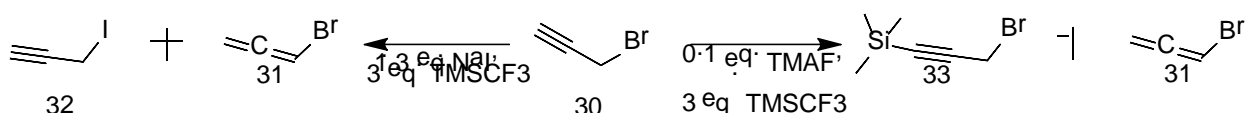
2.24 	A	4	2.24.a  + домішка 2.24.b 
2.25 	A	4	2.25.a  + домішка 2.25.b 
2.26 	A	4	2.26.a  + домішка 2.26.b 
2.27 	A	4	2.27.a  + домішка 2.27.b 
2.28 	A	4	2.28.a  + домішка 2.28.b 

Таблиця 2.1. Результати проведених експериментів. Умови: А - 0.3 екв. NaI, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; В - 0.1 екв. TMAF, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; С - 0.3 екв. NaI, 0.1 екв. TMAF, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; D - 1.3 екв. NaI, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; \* - через 18 годин було додано ще 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>

Спирти 2.1-2.3 в умовах проведення реакції А утворювали відповідні продукти 2.1.a-2.3.a з триметилсілільною групою на спирті, тому можна було проводити реакцію без попереднього захисту гідроксильної групи, що є перевагою використання реагенту Руперта-Пракаша. Слід зазначити, що утворення триметилсілільного етеру є доволі неочікуваним результатом, адже в реакційній суміші присутні аніони фтору, які можуть знімати триметилсілільний захист. Проте схожі процеси були раніше описані при циклопропануванні алкенів із спирговою групою.

Вос-захищені вторинні аміни 2.4, 2.5, 2.7, і 2.8 очікувано утворювали відповідні продукти. Слід зазначити що введення в реакцію з системою  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$  незахищених амінів або Вос-захищених первинних амінів призводить до утворення складних сумішей оскільки NH заважає проходженню реакції, тому такі сполуки не були обрані. Первинний амін з фталімідною захисною групою 2.6 не вступав у реакцію, з аналізу спектрів  $^1\text{HNMR}$  та  $\text{GCMS}$  було видно, що залишалась вихідна речовина та починали утворюватись складні домішки.

Ведення в реакцію алкіл броміду 2.9 та мезилату 2.10 очікувано призводило до утворення продукту з заміщенням на йод 2.9.a. При використанні альтернативних умов В очікуваний продукт не утворювався, натомість були виділені сполуки 2.9.b і 2.10.b з силільованим термінальним алкіном. Конверсія продуктів була 80-90%, після виділення залишались домішки вихідних речовин з йодом замість бромю. При введені в реакцію пропаргілброміду (схема 2.3) у спектрах  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  NMR були присутні сигнали характерні для алену, імовірно алкін ізомеризувався в ален 31 і далі не вступав у циклопропанування, хоча виділити чисті продукти не вдалося через низькі температури кипіння.



**Схема 2.3**

Алкїни 2.11-2.13 утворювали очікувані продукти 2.11.a-2.13.a, через низькі температури кипіння сполуки 2.11.a і 2.13.a були виділені як розчини у ТГФ. У формі розчинів їх можна було далі запускати у реакції гідролізу чи циклізації з діазооцтовим естером.

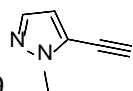
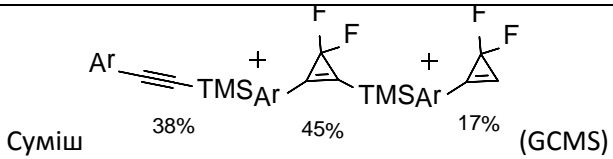
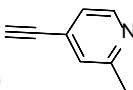
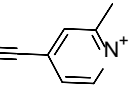
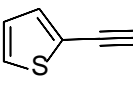
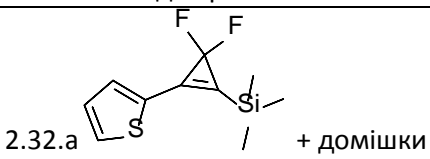
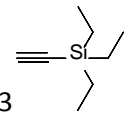
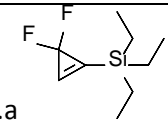
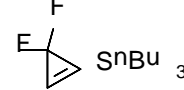
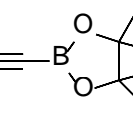
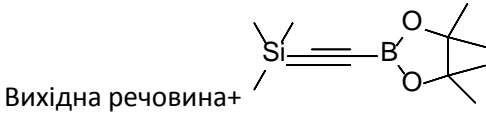
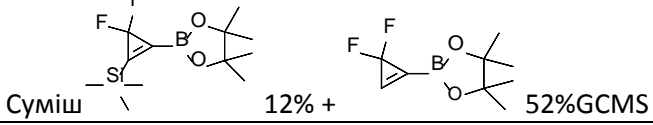
У випадку сполук із карбоксильною групою (метиліві естери) реакційна здатність залежала від відстані між естерною групою і потрійним зв'язком.

Сполука 2.15 в умовах А утворювала продукт силілювання алкіну 2.15.a, що може бути пов'язане з близьким положенням акцепторної карбоксиметильної групи до потрійного зв'язку. А сполука 2.16 в умовах А і В утворювала алєн 2.16.a, що стало доволі неочікуваним результатом. Алкін 2.17 в умовах А не вступав у реакцію, а в умовах В утворював складну суміш речовин. І тільки при комбінуванні NaI і TMAF (умова С) утворювався дифлуороциклопропен 2.17.a. Наявність альтернативних умов проведення реакції дозволяє значно розширити коло субстратів алкінів.

Сполука 2.18 з ацетальною групою також в умовах А не вступала в реакцію, а при умові В утворювався продукт силілювання потрійного зв'язку. І як у випадку 2.17 тільки при комбінуванні NaI і TMAF (умова С) вдалося отримати очікуваний продукт. Натомість інший алкін 2.19, що містив  $\text{CH}_2$  між ацеталем і потрійним зв'язком, легко утворював дифлуороциклопропен в умовах А. Очевидно, що на реакційну здатність алкінів сильно впливає положення акцепторних або донорних замісників біля потрійного зв'язку.

Ароматичні алкіни 2.20-2.28 набагато швидше за інші сполуки утворювали дифлуороциклопропени, 100% конверсія спостерігалася вже після 4-ох годин від початку реакції. Але у випадку сполук 2.24-2.28 утворювалися домішки силільованих продуктів 2.24.a-2.28.a в кількостях 5-15%. Імовірно це може бути зумовлено акцепторним характером ароматичного замісника. При наявності донорного замісника у бензойному кільці реакція проходила швидше і чистіше.

Також при виконанні дипломної роботи ми спробували отримати дифлуороциклопропени з гетероароматичним замісником та гетероатомами біля подвійного зв'язку циклопропену. Результати цих експериментів приведені у таблиці 2.2

Речовина	Умови	Час 100% конв.	Результат
2.29 	<b>A</b>	18	 Суміш 38% 45% 17% (GCMS)
2.30 	<b>A</b>	-	Складна суміш
2.31 	<b>A</b>	-	Спочатку відновлення до піридину, а потім утворення складної суміші
2.32 	<b>A</b>	18	Вихідна речовина
	<b>C</b>	18	 2.32.a + домішки
2.33 	<b>A*</b>	36 (конв ~75%)	 2.33.a
2.34 $\equiv\text{SnBu}_3$	<b>A*</b>	36 (конв ~70%)	 2.34.a
2.35 	<b>A*</b>	36	Вихідна речовина
	<b>B</b>	-	 Вихідна речовина+
	<b>C</b>	-	 Суміш 12% + 52%GCMS

Таблиця 2.2. Результати проведених експериментів. Умови: А - 0.3 екв. NaI, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; В - 0.1 екв. TMAF, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; С - 0.3 екв. NaI, 0.1 екв. TMAF, 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>; \* - через 18 годин було добавлено ще 3 екв. TMSCF<sub>3</sub>

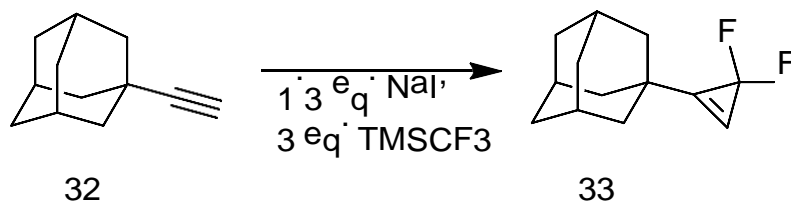
При введенні в реакцію алкіну 2.29 утворювалась суміш силільованого алкіну, силільованого продукту ті цільового продукту (за GCMS). Спроби розділити речовини виявилися невдалими через нестабільність продукту на силікагелі. У випадку алкіну 2.30 що містить піридиновий замісник вірогідно відбувалась полімеризація останнього, оскільки була отримана чорна ні в чому не розчинна тверда речовина. При спробі спочатку окислити піридин до N-оксиду і потім його ввести у реакцію спостерігалось відновлення N-оксиду до піридину з подальшою полімеризацією останнього. У випадку алкіну з

тіофеновим замісником 2.32 вдалося отримати лише силільований продукт в умовах С, але почистити речовину 2.32.a не вдалося через нестабільність дифлуороциклопропенового фрагменту на силікагелі.

При введенні в реакцію алкінів з гетероатомними замісниками для сполуки 2.33 і 2.34 утворювали цільові продукти, проте конверсія зупинялася на 75% і при подальшому додаванні реагенту Руперта-Пракаша не змінювалася. Для ацетиленборпінаколату в різних умовах утворювалася або суміш продуктів або залишалася вихідна речовина. Виділити продукт у чистому вигляді не вдалося.

### 2.3 Дослідження будови дифлуороциклопропенового кільця

Для дослідження будови дифлуороциклопропенового кільця було обрано метод рентгеноструктурного аналізу. В якості модельної структури було обрано сполуку з адамантільним замісником 33, синтез якої приведений на схемі 2.4

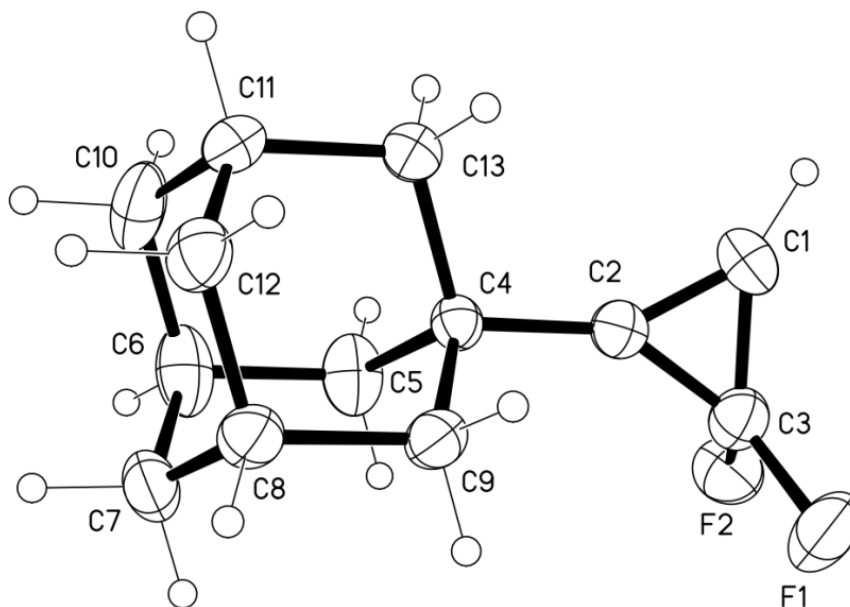


*Схема 2.4*

Було вирішено обрати саме сполуку 33 оскільки електронні ефекти адамантільного замісника є незначними і вони не будуть значимо впливати на будову циклопропенового кільця. Завдяки алкільному заміснику сполука є доволі інертною до гідролізу, що дозволяє почистити її за допомогою хроматографії на силікагелі. Також похідні адамантанів як правило є кристалічними.

В результаті було отримано 0,7 грам чистої сполуки 33 яка кристалізувалася у морозильній камері, тобто її температура плавлення була близько -5С. Рентгеноструктурний аналіз був проведений з кристалу, знайденого на

поверхні зразка в колбі. Всі роботи проводилися при охолодженні, селекція кристала проводилася в чашці Петрі з шматочками сухого льоду, для запобігання плавлення зразка кристал був наклеєний на тримач і перенесений на дифрактометр також при охолодженні, вподальшому він був заморожений до температури зйомки. Отримана структура приведена на малюнку 2.2.



**Малюнок 2.2**

Отриманні данні про довжини зв'язків С-С і С-Ф приведені в таблиці 2.3, данні про кути С-С-С і С-С-Ф приведені в таблиці 3.4.


Зв'язок	довжина зв'язку, Å	Зв'язок	довжина зв'язку, Å
C1-C2	1.308	C5-C6	1.539
C1-C3	1.417	C6-C7	1.526
C2-C3	1.434	C6-C10	1.527
C2-C4	1.487	C7-C8	1.521
C3-F1	1.377	C8-C12	1.518
C3-F2	1.381	C8-C9	1.529
C4-C13	1.530	C10-C11	1.524
C4-C9	1.538	C11-C12	1.526
C4-C5	1.541	C11-C13	1.530

*Таблиця 2.3.* Довжини зв'язків С-С і С-Ф у молекулі 33

атоми, що утворюють кут	величина кута, град.	атоми, що утворюють кут	величина кута, °
C2 C1 C3	63.36	C6 C5 C4	109.3
C1 C2 C3	62.02	C7 C6 C10	110.0
C1 C2 C4	150.0	C7 C6 C5	109.1
C3 C2 C4	148.0	C10 C6 C5	109.4
F1 C3 F2	103.65	C8 C7 C6	109.4
F1 C3 C1	123.6	C12 C8 C7	109.5
F2 C3 C1	123.2	C12 C8 C9	109.6
F1 C3 C2	123.2	C7 C8 C9	109.7
F2 C3 C2	123.3	C8 C9 C4	109.46
C1 C3 C2	54.62	C11 C10 C6	109.4
C2 C4 C13	110.54	C10 C11 C12	109.2
C2 C4 C9	108.79	C10 C11 C13	109.5
C13 C4 C9	109.4	C12 C11 C13	109.7
C2 C4 C5	110.0	C8 C12 C11	110.0
C13 C4 C5	109.2	C11 C13 C4	109.69
C9 C4 C5	108.9		

Таблиця 2.4. Величини кутів C-C-C і C-C-F у молекулі 33

Для розуміння зміни величини зв'язків у дифлуороциклопропенах в порівнянні з циклопропаном, дифлуороциклопропаном, алкеном і бензолом для останніх наведені данні про величини зв'язків у таблиці 2.5 [26].

Молекула	Зв'язок	Довжина зв'язку, Å
	C-C	1.5
	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.55
	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.477
	C <sub>1</sub> -F	1.367
C=C алкenu	C=C	1.34
C-C бензолу	C-C	1.39

Таблиця 2.5. Довжини зв'язків і кути в схожих молекулах

При порівнянні довжини подвійного зв'язку дифлуороциклопропену (1,308 Å) з середньою величиною подвійного зв'язку в алкенах (1,34 Å) бачимо незначне зменшення, але в межах очікуваного діапазону для

$Csp^2$  гібридизованого атому. Але при порівнянні одинарних зв'язків C-C дифлуороциклопропену (1,417 Å і 1,434 Å) і циклопропану (1,5 Å) та дифлуороциклопропану (1,55 Å і 1,477 Å) бачимо значне скорочення, яке імовірно викликане утворенням бананового зв'язку (таке явище відоме для циклопропанів). Також можна припустити, що скорочення відбувається через наявність резонансної ароматичної структури 34 як зображено на схемі 2.5, довжина одинарних зв'язків близька до значень довжин зв'язків C-C у бензолі (1,39 Å).

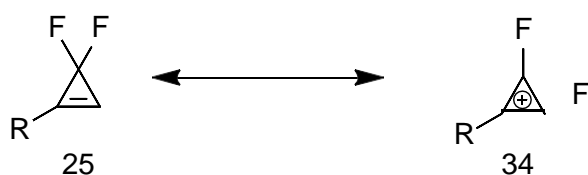


Схема 2.5

#### 2.4 Дослідження стабільності дифлуороциклопропенів

Дослідження стабільності отриманих сполук було одним із основних головних напрямків наших досліджень, адже стійкість дифлуороциклопропенового фрагменту до навколишнього середовища є важливою умовою для використання цих сполук в якості білдінг блоків, а стійкість речовин до полімеризації та деградації необхідна при використанні сполук в якості інтермедіатів для синтезу. Для усіх отриманих сполук при зберіганні з доступом повітря при кімнатній температурі спостерігалася деградація, основними шляхами якої був гідроліз з подальшим розкриттям циклопропенонів водою і утворенням похідних акрилових кислот (як зображено на схемі 2.6) та полімеризація вихідних речовин або акрилових кислот.

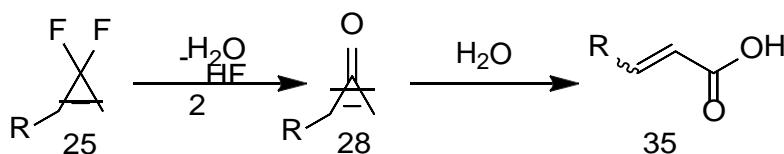
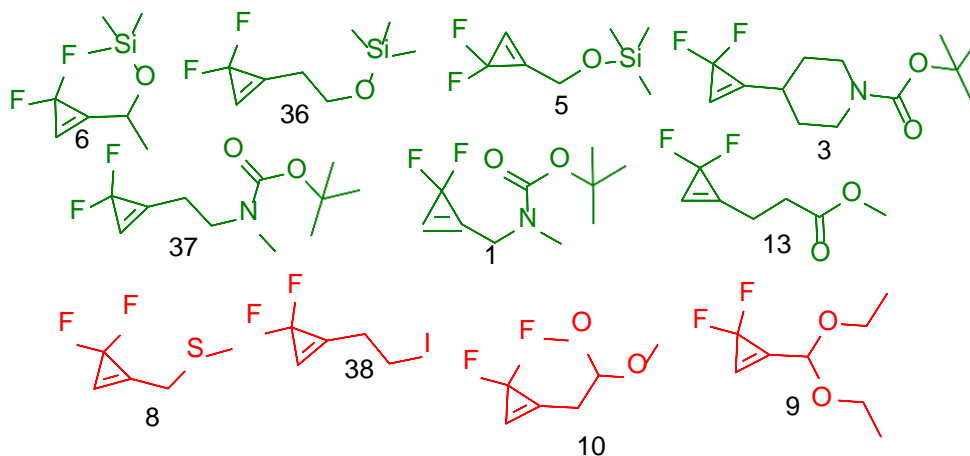


Схема 2.6

Тому умови зберігання для сполук із дифлуороциклопропеновим фрагментом мають бути без повітря. Загалом стабільними при зберіганні за умови +4 С під атмосферою аргону виявилися сполуки зображені на малюнку 2.3 та виділені зеленим кольором. Починали псуватися сполуки виділені червоним кольором.

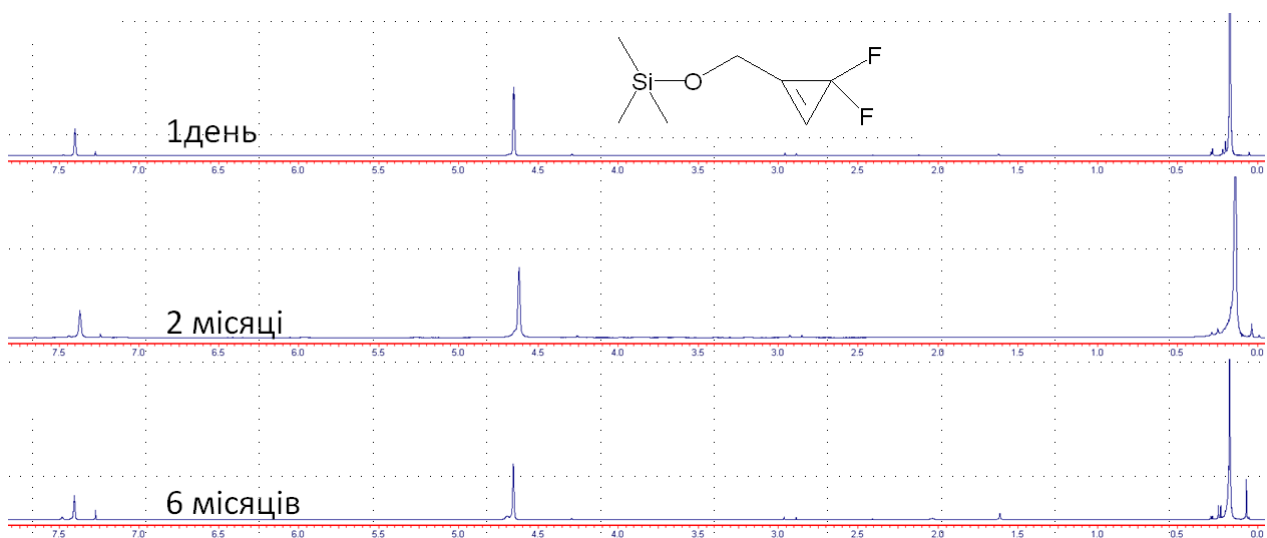


**Малюнок 2.3**

При спробі зняття захисних груп із спиртів та амінів утворені речовини були нестабільними і починали полімеризуватися з часом, імовірно це зумовлено наявністю нуклеофільних груп у молекулі.

Окремо слід виділити дифлуороциклопропени з ароматичними замісниками, вони дуже легко піддавалися гідролізу при контакті з повітрям, але при обережному виділенні і зберіганні в сухих умовах при +4 С такі сполуки були доволі стабільні.

Для перевірки стабільності сполук з часом знімалися спектри ЯМР, на малюнку 2.4 приведені спектри сполуки 5 одразу після перегонки, через місяць та через 6 місяців зберігання при +4 С під аргонем. Можна бачити, що у спектрах не з'являються якісь домішки.



**Малюнок 2.4**

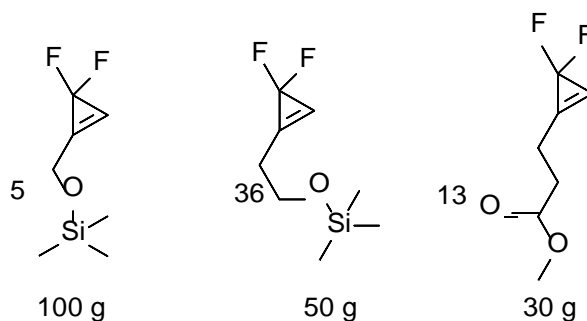
Також при спробі почистити отримані речовини за допомогою колонкової хроматографії була виявлена нестабільність дифлуороциклопропену на силікагелі. Імовірно відбувався гідроліз та (або) полімеризація речовин. При фільтруванні розчинів сполук через шар силікагелю деградації не відбувалося. Але в більшості випадків реакція отримання дифлуороциклопропенів проходила чисто, і потреби в подальшій очистці кінцевих речовин не було.

## 2.5 Масштабування поставлених реакцій

Можливість масштабування методу отримання дифлуороциклопропенів є важливою умовою для його використання в органічному синтезі. Більшість речовин була отримана в кількостях 2-3 грам, необхідності в постановці мультиграмових синтезів не було оскільки ми хотіли вивчити реакційну здатність алкінів та стабільність отриманих сполук.

Але на деяких сполуках була перевірена можливість масштабування методу. Так речовини 5 і 36 були отримані в кількостях 50-100 грам, їх можна було перегнати та вони виявилися доволі стабільними, при зберіганні за умов +4 С через 6 місяців у спектрах ЯМР не було помічене утворення якихось домішок. Сполука 13 була отримана в кількості 30 грам. Загалом при

масштабуванні не було виявлено якихось відмінностей у проходженні реакції від пробників.



## 2.6 Вивчення реакційної здатності

### 2.6.1 Гідроліз дифлуороциклопропенів

В літературі описана можливість гідролізу дифлуороциклопропенового кільця до циклопропенонів [24]. Але якихось систематизованих даних по гідролізу немає. Нами було вирішено вивчити можливість отримання циклопропенонів, оскільки такий фрагмент може бути цікавим для медичної хімії в якості білдінг блоку, але його нестабільність може цьому завадити.

Імовірним механізмом проходження гідролізу є  $S_{N1}$ , оскільки проміжний катіон циклопропенілію буде додатково стабілізований через ароматичність. Можливий шлях проходження реакції зображено на схемі 2.7.

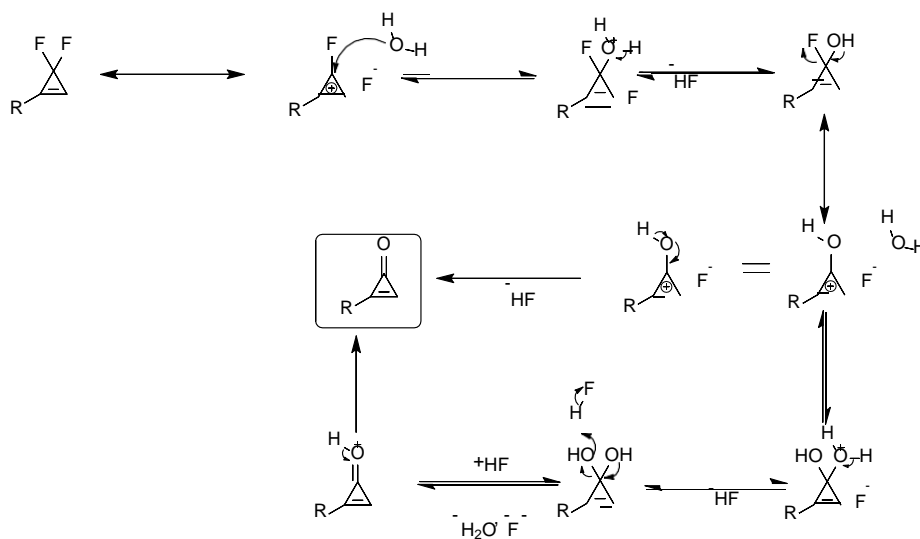
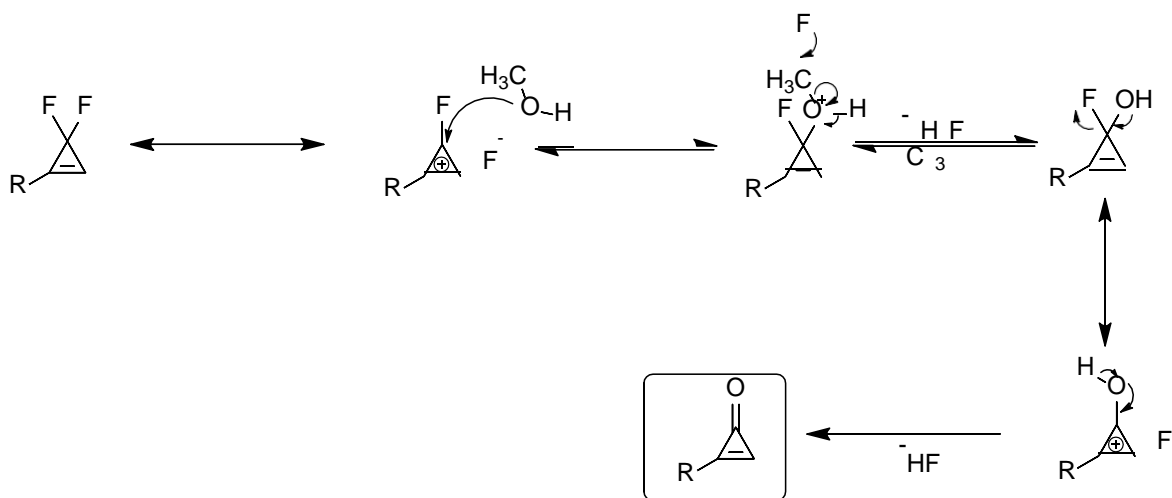


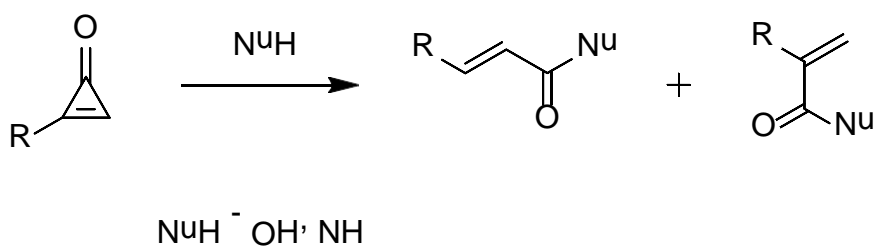
Схема 2.7

Результати проведених експериментів з гідролізу дифлуороциклопропенів приведені у таблиці 2.6, в якості модельних субстратів було обрано декілька речовин з функціоналізованими алкільними замісниками та різними за електронними ефектами ароматичними замісниками. Гідроліз починав проходити в дуже м'яких умовах, навіть без додавання основи. Циклопропенони утворювались також при використанні метанолу замість води, що добре погоджується із запропонованим механізмом якщо фтор буде уходити у вигляді метилфториду, як показано на схемі 2.8.

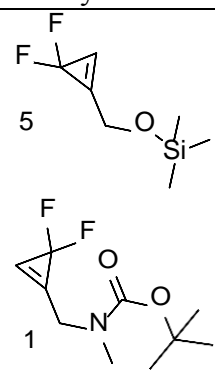
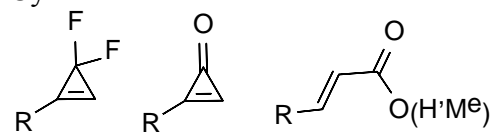
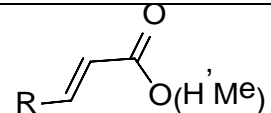
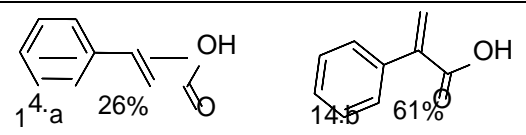
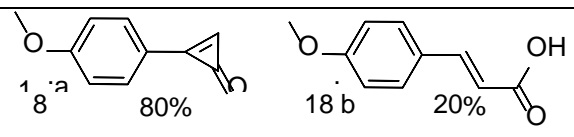
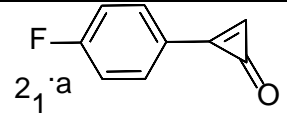
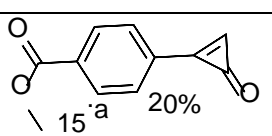


**Схема 2.8**

Хоча утворення циклопропенонів було підтверджено спектроскопією ЯМР, ефективних методів їхотримання знайти на вдалось через велику реакційну здатність останніх. Оскільки подальше розкриття циклопропенонового циклу нуклеофілами з утворенням похідних акрилової кислоти, як показано на схемі 2.8, відбувається дуже легко.



**Схема 2.9**

Сполуки	Умови	Час	Результат
 5  1	DCM/SiO <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O(5 eq.)	18 h.	Вихідні речовини
	DCM-MeOH(2:1)/SiO <sub>2</sub>	18 h.	
	MeOH /SiO <sub>2</sub>	18 h.	Суміш
	MeOH-H <sub>2</sub> O(10:1)/SiO <sub>2</sub> ,	18 h.	
	MeOH /SiO <sub>2</sub>	72 h.	
	MeOH-H <sub>2</sub> O(10:1)/SiO <sub>2</sub> ,	72 h.	
	H <sub>2</sub> O	18 h.	
MeOH /K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	18 h.	Складна суміш	
14	MeOH /SiO <sub>2</sub>	18 h.	
18	DCM, доступ повітря	18 h.	
21	DCM, доступ повітря	18 h.	Вихідна речовина
	DCM-MeOH(1:1)	18 h.	 + вихідна речовина
15	DCM, воздух	18 h.	Вихідна речовина
	DCM-MeOH(1:1)	18 h.	 Вихідна речовина +

Таблиця 2.6. Гідроліз дифлуороциклопропенів.

Загалом ароматичні сполуки виявилися більш здатними до гідролізу і утворювали циклопропенони при м'якших умовах. Наявність донорних замісників у бензольному кільці також збільшувала реакційну здатність, це може бути пояснене додатковою стабілізацією циклопропенілієвого інтермедіату в механізмі реакції завдяки спряженню з системою бензольного кільця, наявність донорних замісників також додатково стабілізувало би позитивно заряджений інтермедіат.

## 2.6.2 Циклізація з діазосполуками

В статті [25] описана циклізація дифлуороциклопропенів з діозооцтовим естером в результаті якої утворюються похідні фторпіридазинів 39, як зображено на схемі 2.10.

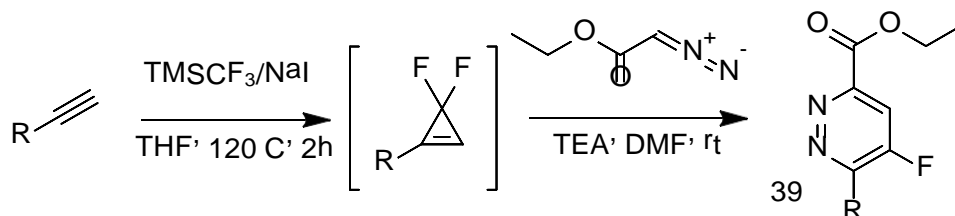


Схема 2.10

В тій роботі реакцію проводили у проточному реакторі без попереднього виділення проміжних дифторциклопропенів, більшість вихідних алкінів які вводили у циклізацію була ароматичними. Ми вирішили спробувати розширити коло субстратів цієї реакції як зі сторони циклопропенів так і з сторони діазосполук, добавивши триметилсілійний діазометан, який можна легко отримати у вигляді розчину в диетиловому етері за наступною схемою 2.11, спочатку генерується алкілмагній хлорид, який взаємодіючи з DPPA утворює діазосполуку.

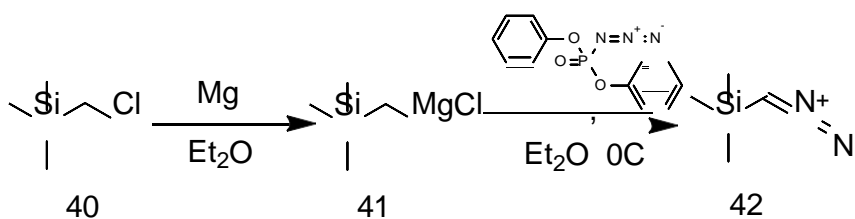


Схема 2.11

Механізм проходження циклізації імовірно включає в себе утворення продукту 3+2 приєднання алкену і діазосполуки 43 з подальшим перегрупуванням і розширенням циклу в результаті чого утворюється інтермедіат 44, котрий елімінує HF з утворенням піридазину, як зображено на схемі 2.12.

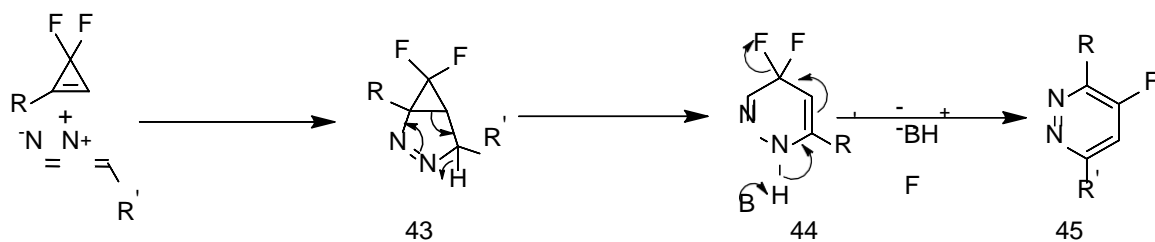
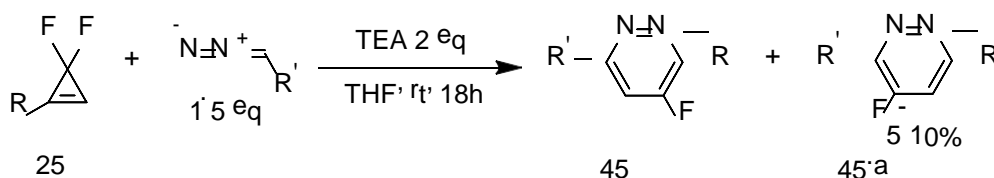
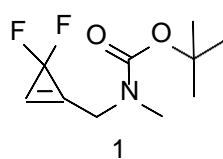
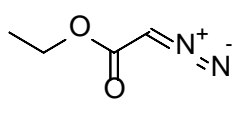
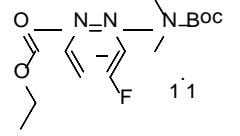
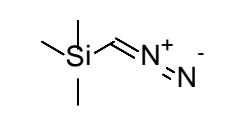
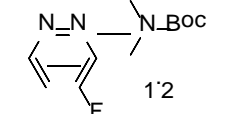
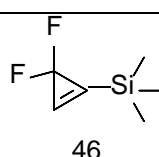
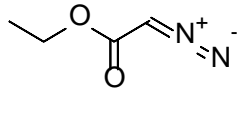
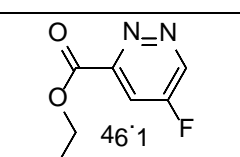
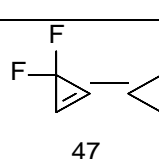
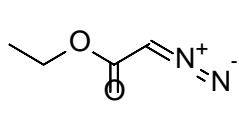
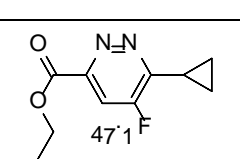


Схема 2.12

В таблиці 2.7 приведені результати поставлених експериментів. Реакція проходила регіоселективно, домішка регіоізомеру 45.a в залежності від субстрату складала 5-10%. в умовах проходження реакції зі спиртів та у  $\alpha$ -положенні пвдидазину знімалася триметилсилільна група, що може бути обумовлене наявністю іонів фтору у реакційній суміші. Виходи реакцій для діазооцтового естеру склали 59-73%, для TMS-діазометану виходи були меншими і склали 31-35%. Усі піридазини були почищені за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі у системі хлороформ-метанол. Реакція була придатна до масштабування, речовини були отримані в кількостях 5-20 грам.



Дифлуороциклопропен	Діазосполука	Продукт	Вихід
 5	 5'1	 5'1	73%
 5	 5'2	 5'2	31%
 36	 3'61	 3'61	65%

 1		 1'1	59%
		 1'2	35%
 46		 46'1	28%
 47		 47'1	68%

Таблиця 2.7. Результати циклізації з діазосполуками.

Також нами були вивчені реакційні властивості фторпіридазинів. Очікувано атом фтору легко заміщався на нуклеофіли в основних умовах, так були отримані кислоти 49, 51, 53 з метокси- та диметиламіногрупами за приведеною нижче схемою 2.12. Така можливість функціоналізації дозволяє синтезувати велику кількість білдинг блоків на основі фторпіридазину.

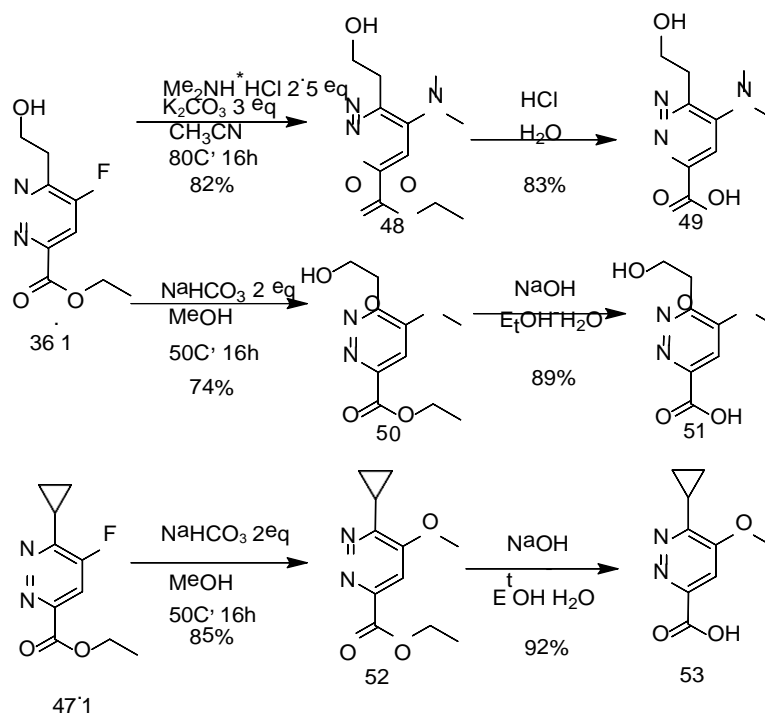
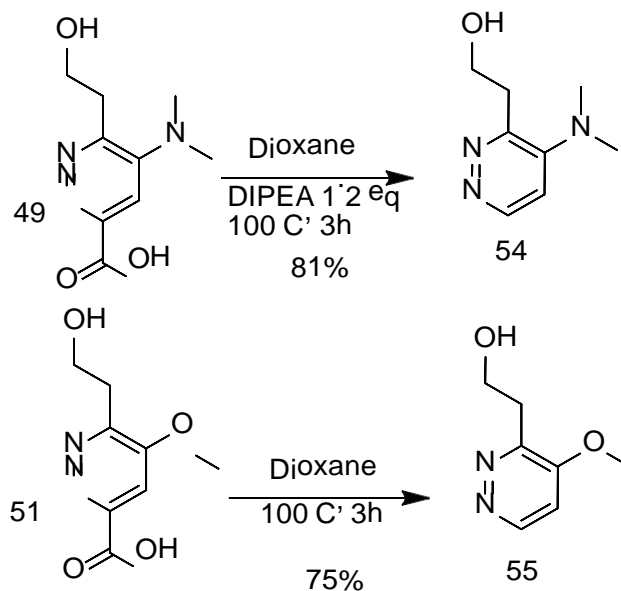


Схема 2.12

Також прививчені хімічних властивостей отриманих піридазинів було помічено, що вони здатні легко декарбоксилувати при нагріванні. Так були отримані речовини 54 і 55 за приведеною нижче схемою 2.13. Така схема може бути альтернативою для циклізації дифлуороциклопропенів з TMS-діазометаном.



**Схема 2.12**

## Розділ 3. Експериментальна частина

### 3.1 Загальні положення

Розчинники для реакцій очищали за стандартною процедурою [27]. Аналітичну ТШХ проводили з використанням пластин Polychrom SI F254. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю в якості стаціонарної фази. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{19}\text{F}$  реєстрували на спектрометрі VarianUnityPlus 400 (при 400 МГц для протонів, 125 МГц для вуглецю-13 і 376 МГц для фтору-19). Тетраметилсилан ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) або  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $^{19}\text{F}$ ) використовували в якості внутрішніх стандартів. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1200 LCMSD SL (хімічна іонізація - APCI, електророзпилювальна іонізація - ESI) або Agilent 7820 A (система електронної ударної іонізації - EI, енергія іонізації - 70 eV). Рентгеноструктурний аналіз проводився на приладі Bruker у Інституті органічної хімії.

### 3.2. Методики реакцій

*Загальна процедура отримання дифлуороциклопропенів з алкінів.* Йодид натрію (0,3 екв.) (умова А), або тетраметиламонійфторид (0,1 екв.) (умова В), або йодид натрію (0,3 екв.) і тетраметиламонійфторид (0,1 екв.) (умова С), або йодид натрію (1,3 екв.) (умова D) додали до розчину алкіна (1 екв.) в безводному ТГФ (0,8 мл/ммоль алкіну) в атмосфері аргону і нагрівали до температури кипіння. Триметил(трифторметил)силан (3 екв.) додавали по краплях протягом 3-4 год. Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі; конверсію детектували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР. Через 24 години якщо не була досягнена 100%-ва конверсія продукту, то прикапували ще триметил(трифторметил)силан (3 екв.) і реакційну суміш кип'ятили протягом ночі. Після завершення реакції розчинник випарювали і залишок затирали дихлорметаном, фільтрували від неорганіки і випарювали, отримуючи продукт чистотою 85-95% з виходами 75-95%. Для очистки в деяких випадках продукт розчиняли у системі МТБЕ-гексан і фільтрували через силікагель. Речовини 5 і 36 чистили за допомогою перегонки при пониженому тиску.

***Загальна процедура отримання фторпіридазинів з діазооцтовиместером.***

Дифлуороциклопропен (1 екв.) (або його розчин для у ТГФ для випадку летких сполук) розчиняли в толуолі (12 мл/г) і додавали триетиламін (1,2 екв.) та діазооцтовий естер (1,5 екв.). Суміш перемішували при температурі 90 С протягом ночі, конверсію продукту контролювали за допомогою спектрів <sup>19</sup>FNMR. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар силікагелю і промивали силікагель етилацетатом. Розчинник упарювали отримуючи сирий продукт, котрий чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі гексан-етилацетат.

***Загальна процедура отримання фторпіридазинів з TMS-діазометаном.***

Дифлуороциклопропен (1 екв.) (або його розчин для у ТГФ для випадку летких сполук) розчиняли в толуолі (12 мл/г) і додавали триетиламін (1,2 екв.) та розчин TMS-діазометану у диетиловому етері (2 екв.). Суміш перемішували при температурі 90 С протягом ночі, конверсію продукту контролювали за допомогою спектрів <sup>19</sup>FNMR. Після завершення реакції суміш фільтрували через шар силікагелю і промивали силікагель системою метанол-хлороформ. Розчинник упарювали отримуючи сирий продукт, котрий чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі хлороформ метанол.

***Процедура отримання сполуки 52.*** Сполуку **47.1** (37,8 г, 0,18 моль, 1 екв.) розчинили у метанолі (600 мл.) і добавили соду (30,25 г, 0,36 моль, 2 екв.). Суміш перемішували при температурі 50 С протягом ночі, далі охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар силікагелю, промивали силікагель метанолом. Упарювали розчинник отримуючи сирий продукт, котрий чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі хлороформ метанол 15:1 >> 10:1. Було отримано 31,8 грам **52**, вихід 85%

***Процедура отримання сполуки 50.*** Сполуку **36.1** (16,7 г, 0,078 моль, 1 екв.) розчинили у метанолі (300 мл.) і добавили соду (19,6 г, 0,234 моль, 3 екв.).

Суміш перемішували при температурі 50 С протягом ночі, далі охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар силікагелю, промивали силікагель метанолом. Упарювали розчинник отримуючи сирий продукт, котрий чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі хлороформ метанол 10:1 >>7:1. Було отримано 12,2 грам **50**, вихід 74%

**Процедура отримання сполуки 48.** Сполуку **36.1** (15 г, 0,065 моль, 1 екв.) розчинили у ацетонітрилі (225 мл) і добавили гідрохлорид диметиламіну (13,3 г, 0,163 моль, 2,5 екв.) і карбонат калію (27,1 г, 0,196 моль, 3 екв.). Суміш перемішували при температурі 50 С протягом ночі, далі охолоджували до кімнатної температури і фільтрували від неорганіки. Упарювали розчинник отримуючи сирий продукт, котрий чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі хлороформ метанол 30:1 >>20:1. Було отримано 12,7 грам **48**, вихід 82%.

**Процедура отримання сполук 51 і 53.** Концентрований розчин NaOH (2 екв.) у воді додали до розчину ефіру (1 екв.) в етанолі (10 мл/г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім упарили і отриманий твердий залишок розчинили у воді (10 мл/г). Розчин промили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і підкислили гідросульфатом натрію до рН = 3-4. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом. Органічну фазу посушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарили отримавши 8,5 грам **51** з виходом 89% і 9,1 грам **53** з виходом 92%.

**Процедура отримання сполуки 49.** Сполуку **48** (25 г, 0,105 моль, 1 екв.) розчинили у 2 М соляній кислоті (500 мл) перемішували при кип'ятінні протягом ночі. Далі воду упарили і отриманий продукт затерли ацетонітрилом отримавши 21,5 грам **49** у вигляді гідрохлориду, вихід 83%.

**Процедура отримання сполуки 55.** Сполуку **51** (2 г, 0,01 моль, 1 екв.) розчинили у діоксані (20 мл) і кип'ятили при перемішуванні протягом двох годин до завершення виділення газу, далі охолоджували до кімнатної

температури і упарювали, сирій продукт затирали МТБЕ отримуючи 1,27 грам **55**, вихід 81%.

**Процедура отримання сполуки 54.** Гідрохлорид сполуки **49** (25 г, 0,1 моль, 1 екв.) розчинили у діоксані (500 мл) і додали DIPEA (15.6 г, 0,12 моль, 1.2екв.) і кип'ятили при перемішуванні протягом двох годин до завершення виділення газу, далі охолоджували до кімнатної температури і упарювали, сирій продукт сирій продукт чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі в системі хлороформ метанол 15:1 >>10:1. Було отримано 12,5 грам **54**, вихід 75%.

#### 4. Висновок

Під час виконання дипломної роботи було досліджено метод синтезу дифлуороциклопропенів з відповідних термінальних алкінів з використанням системи  $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$  та протоколу повільного додавання. Синтезовано близько 20 різних дифлуороциклопропенів та дослідження стабільність отриманих сполук і можливість масштабування поставлених реакцій. Це дає розуміння можливості використання отриманих речовин в якості білдінг блоків для медичної хімії або інтермедіатів для синтезу. Визначено певні закономірності в реакційній здатності алкінів та дифлуороциклопропенів. Будова дифлуороциклопропенового кільця досліджена методом рентгеноструктурного аналізу на модельній сполуці з адамантільним замісником.

Також була вивчена можливість гідролізу з утворенням циклопропенонів та стабільність останніх. Дифлуороциклопропен було використано в якості інтермедіату для синтезу фторпіридазинів, значно розширене коло субстратів цієї реакції.

### Список літератури

1. Tian F., Kruger V., Bautista O., Duan J.-X., Li A.-R., Dolbier, W.R., Chen Q.-Y., A Novel and Highly Efficient Synthesis of gem-Difluorocyclopropanes, *Org. Lett.* — 2000 — Vol. 2, № 4 — P. 563–564.
2. F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H.S. Krishnan, P.V. Jog, S.K. Ganesh, G.K.S. Prakash, G.A. Olah, Synthesis of gem-difluorinated cyclopropanes and cyclopropenes: trifluoromethyltrimethylsilane as a difluorocarbene source, *Angew.Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 7153–7157.
3. Conversion of olefins to dihalocyclopropanes with sodium hydroxide and haloforms / Robinson G.C. // *Tetrahedron Lett.* — 1965 — Vol. 6, № 22 — P. 1749–1752.
4. Methylene Derivatives as Intermediates in Polar Reactions / Hine J., Langford P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957 — Vol. 79, № 20 — P. 5497–5500.
5. Birchall, J. M.; Cross, G. E.; Haszeldine, R. N., Difluorocarbene, *Proc. Chem.Soc.*, London 1960, 81.
6. Sodium bromodifluoroacetate: A difluorocarbene source for the synthesis of gem - difluorocyclopropanes / Oshiro K., Morimoto Y., Amii H. // *Synthesis (Stuttg.)*. — 2010 — Vol. 99, № 12 — P. 2080–2084.
7. Seyferth D., Hopper S.P., Halomethyl Metal Compounds. Phenyl(trifluoromethyl)mercury: A useful Difluorocarbene Transfer Agent, *J. Org. Chem.* — 1972 — Vol. 37, № 25 — P. 4070–4075.
8. Perfluoroalkyl Derivatives of Tin. I. Trimethyltrifluoromethyltin / Clark H.C., Willis C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1960 — Vol. 82, № 8 — P. 1888–1891.
9. Trifluoromethyl Compounds of Germanium / Clark H.C., Willis C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1962 — Vol. 84, № 6 — P. 898–900.

10. Chemistry of the Metal Carbonyls. XV. Fluorocarbon Derivatives of Iron Carbonyl / King R.B., Stafford S.L., Treichel P.M., Stone F.G.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1961 — Vol. 83, № 17 — P. 3604–3608.

11. Synthesis and some properties of trifluoro(trifluoromethyl)silane / Sharp K.G., Coyle T.D. // J. Fluor. Chem. — 1971 — Vol. 72 — P. 249–251.

12. Kinetics of the pyrolysis of trimethylarsine, tristrifluoromethylarsine, and related compounds / Ayscough P.B., Emeléus H.J. // J. Chem. Soc. — 1954 — P. 3381–3388.

13. Chen Q. yun, Wu S.W., Perfluoro- and Polyfluorosulfonic Acids. Synthesis of Difluoromethyl Esters Using Fluorosulfonyldifluoroacetic Acid as a Difluorocarbene Precursor, J. Org. Chem. — 1989 — Vol. 54, № 13 — P. 3023–3027.

14. Chen Q., Zhu S., Perfluoro- and polyfluorosulfonic acids. (XV). Generation of difluorocarbene and (fluorosulfonyl)difluoromethide ion from methyl  $\alpha$ -(fluorosulfonyl)difluoroacetate, Sci. Sin. Ser. B Chem. Biol. Agric. Med. Earth Sci. (English Ed.) — 1987 — Vol. 30, № 6 — P. 561–571.

15. P. Deninno, et al., Fused Piperidine Amides As Modulators of Ion Channels, WO2015006280, (2015).

16. A.D. Dilman, V.V. Levin, Difluorocarbene as a building block for consecutive bondforming reactions, Acc. Chem. Res. 51 (2018) 1272–1280.

17. Wang F., Zhang W., Zhu J., Li H., Huang K.- W., Hu J., Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of *gem*difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes, Chem. Commun. — 2011 — Vol. 47, № 8 — P. 2411–2413.

18. P.S. Nosik, S.V. Ryabukhin, O.O. Grygorenko, D.M. Volochnyuk, Transition metalfree gem-difluorocyclopropanation of Alkenes with  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ –NaI system: a recipe for electron-deficient substrates, *Adv. Synth. Catal.* (2018).

19. Difluorocarbene Generation from  $\text{TMSCF}_3$ : Kinetics and Mechanism of NaI-Mediated and Si-Induced Anionic Chain Reactions Andres García-Domínguez, Thomas H. West, Johann J. Primožic, Katie M. Grant, Craig P. Johnston, Grant G. Cumming, Andrew G. Leach, and Guy C. Lloyd-Jones. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 14649–14663

20. Yves BESSARD and Manfred SCHLOSSER, b<sup>ern</sup>-DIFLUOROCYCLOPROPENES BY [1+2] CYCLOADDITION REACTIONS BETWEEN DIFLUOROCARBENES AND ACETYLENES HAVING TERMINAL OR INTERNAL TRIPLE BONDS, *Tetrahedron* Vol 41, No 35, pp 7323-1328. 1991.

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

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

23. Fei Wang, Wei Zhang, Jieming Zhu, Huafeng Li, Kuo-Wei Huang and Jinbo Hu, Chloride ion-catalyzed generation of difluorocarbene for efficient preparation of gem-difluorinated cyclopropenes and cyclopropanes, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 2411–2413.

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

25. T. Nihei, T. Hoshino and T. Konno, An efficient approach to gem-difluorocyclopropylstannanes via highly regio-

and stereoselective hydrostannylation of gem-difluorocyclopropenes and their ring-opening reaction to afford  $\beta$ -fluoroallylic alcohols, *Org. Biomol. Chem.*, 2015,

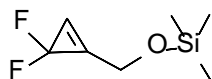
13, 3721

26. Effect of Successive Fluorination on the Structure of Cyclopropane / Boggs J.E., Fan K. // *Acta Chem. Scand.* — 1988 — Vol. A 42 — P. 595–602.

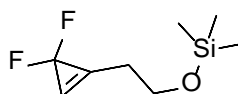
27. W.L.F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed., Elsevier, Oxford, 2003.

## Додатки

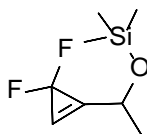
Опис спектрів отриманих сполук:



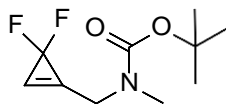
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.32. (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 0.15 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  137.9 (t,  $J= 11.3\text{Hz}$ ), 117.58 (t,  $J= 11.9\text{Hz}$ ), 102.15 (t,  $J= 270.9\text{Hz}$ ), 55.97, 1.42.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.16 (s). GCMS (EI):  $m/z= 178.2$  ( $[\text{M}]^+$ ).



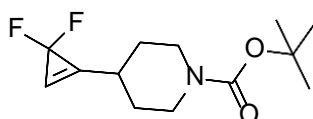
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27. (m, 1 H), 3.81 (t,  $J= 5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (t,  $J= 5.5\text{Hz}$ , 2H), 0.11 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  135.8 (t,  $J= 11.9\text{Hz}$ ), 118.08 (t,  $J= 11.3\text{Hz}$ ), 102.4 (t,  $J= 267\text{Hz}$ ), 59.03, 27.47, 0.75.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -104.66 (s). GCMS (EI):  $m/z= 192.3$  ( $[\text{M}]^+$ ).



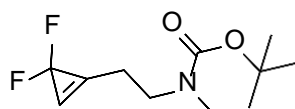
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.18. (m, 1 H), 4.36(q,  $J= 7.5\text{Hz}$ , 1H), 1.27(d,  $J= 7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.21 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  137.5 (t,  $J= 10.8\text{Hz}$ ), 119.1 (t,  $J= 10.7\text{Hz}$ ), 102.1 (t,  $J= 275.3\text{Hz}$ ), 63.13, 25.3, 0.42.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.45 (s). GCMS (EI):  $m/z= 192.2$  ( $[\text{M}]^+$ ).



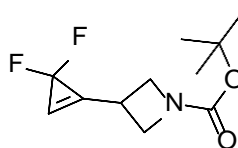
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.24. (t,  $J= 2.4\text{Hz}$ , 1 H), 3.87(d,  $J= 2.4\text{Hz}$ , 2H), 3.04(s, 3H), 1.42 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  156.01, 129.8 (t,  $J= 9.4\text{Hz}$ ), 115.2 (t,  $J= 9.7\text{Hz}$ ), 102.5 (t,  $J= 287.4\text{Hz}$ ), 80.1, 49.2, 34.19, 27.64.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.45 (s). GCMS (EI):  $m/z= 192.2$  ( $[\text{M}]^+$ ).



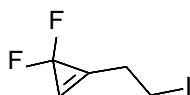
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21. (s, 1 H), 3.75(m, 2H), 3.06(dd,  $J= 19.4\text{Hz}$ ,  $J= 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.76(m, 1H), 1.84(dt,  $J= 18.2\text{Hz}$ ,  $J= 4.8\text{Hz}$ , 2H), 1.54(m, 1H), 1.39 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  154.6, 139.8 (t,  $J= 8.2\text{Hz}$ ), 116.77 (t,  $J= 9.4\text{Hz}$ ), 102.47 (t,  $J= 270.3\text{Hz}$ ), 79.62, 42.41, 31.58, 28.95, 28.33.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.6 (s). GCMS (EI):  $m/z= 259.3$ ( $[\text{M}]^+$ ).



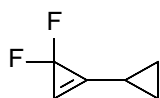
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26. (s, 1 H), 3.45(d,  $J= 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.82(s, 3H), 2.69(d,  $J= 7.8\text{Hz}$ , 2H), 1.4(s, 9H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  155.4, 138.1 (t,  $J= 8.8\text{Hz}$ ), 114.78 (t,  $J= 9.7\text{Hz}$ ), 102.33 (t,  $J= 268.3\text{Hz}$ ), 69.96, 62.74, 43.18, 29.9, 28.12.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.34 (s). GCMS (EI):  $m/z= 233.1$ ( $[\text{M}]^+$ ).



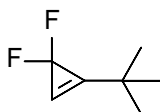
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.19. (s, 1 H), 4.1-3.9(m, 4H), 3.13(m, 1H), 1.42(s, 9H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126MHz)  $\delta$  154.1, 136.8 (t,  $J= 8.9\text{Hz}$ ), 113.5 (t,  $J= 9.1\text{Hz}$ ), 102.6 (t,  $J= 272\text{Hz}$ ), 79.9, 45.9, 42.03, 28.4.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -104.6 (s). GCMS (EI):  $m/z= 231.4$ ( $[\text{M}]^+$ ).



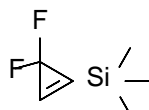
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.29. (s, 1 H), 3.13(t,  $J= 6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.5(t,  $J= 6.3\text{Hz}$ , 2H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126MHz)  $\delta$  129.3 (t,  $J= 11.7\text{Hz}$ ), 120.2 (t,  $J= 11.5\text{Hz}$ ), 104.4 (t,  $J= 289.3\text{Hz}$ ), 35.9, 6.5.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -104.4 (s). GCMS (EI):  $m/z= 230$ ( $[\text{M}]^+$ ).



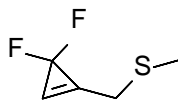
$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -101.2 (s). GCMS (EI):  $m/z$ = 116( $[\text{M}]^+$ ).



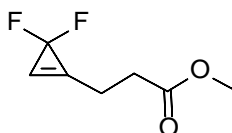
$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -100.9 (s). GCMS (EI):  $m/z$ = 132.2( $[\text{M}]^+$ ).



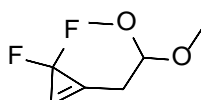
$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -101.1 (s). GCMS (EI):  $m/z$ = 148.1( $[\text{M}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38. (s, 1 H), 3.5 (s, 2 H), 2.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$ 134.95 (t,  $J$ = 10.8Hz), 118.24 (t,  $J$ = 10.3Hz), 102.11 (t,  $J$ = 259.5Hz), 67.6, 25.3.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -103.89 (s). GCMS (EI):  $m/z$ = 136.1 ( $[\text{M}]^+$ ).

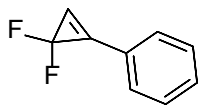


$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21. (m, 1 H), 3.62 (s, 3H), 2.75(m, 2H), 2.58(t,  $J$ = 9.1Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  171.79, 136.7 (t,  $J$ = 11.3Hz), 117.8 (t,  $J$ = 11Hz), 102.3 (t,  $J$ = 265Hz), 51.7, 30.56, 19.25.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -104.6 (s). GCMS (EI):  $m/z$ = 162.3 ( $[\text{M}]^+$ ).

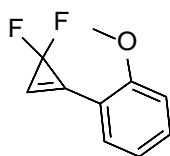


$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.29. (s, 1 H), 4.6(t,  $J$ = 7.9Hz, 2H), 3.32(s, 6H), 2.76(m, 2H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$ 133.8 (t,  $J$ = 11.3Hz), 118.68 (t,  $J$ =

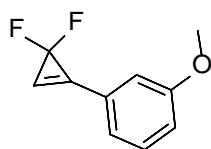
11.9Hz), 102 (t,  $J= 273\text{Hz}$ ), 101.23, 53.24, 28.1.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -104.61 (s). GCMS (EI):  $m/z= 164.1([\text{M}]^+)$ .



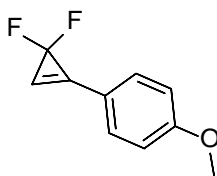
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.65. (m, 2H), 7.48. (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$ 134 (t,  $J= 11.2\text{Hz}$ ), 131.65, 130.12, 129.08, 123.38, 113.51 (t,  $J= 11.6\text{Hz}$ ), 101.8 (t,  $J= 268\text{Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -106.87 (s). GCMS (EI):  $m/z= 152([\text{M}]^+)$ .



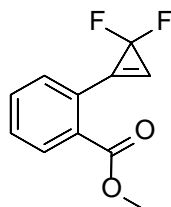
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.56. (d,  $J= 8.4\text{Hz}$ , 1 H), 7.46. (t,  $J= 8.2\text{Hz}$ , 1 H), 7.41. (s, 1 H), 7.02. (t,  $J= 8.2\text{Hz}$ , 1 H), 6.96. (d,  $J= 8.4\text{Hz}$ , 1 H), 3.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$ 155.8, 133.47, 131.94, 130.05 (t,  $J= 10.8\text{Hz}$ ), 120.58, 113.73 (t,  $J= 11.4\text{Hz}$ ), 111.14, 101.32 (t,  $J= 332\text{Hz}$ ), 54.9.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -105.22 (s). GCMS (EI):  $m/z= 182.2([\text{M}]^+)$ .



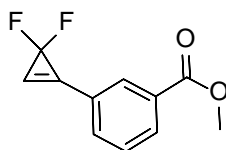
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.47. (s, 1 H), 7.4. (t,  $J= 4.8\text{Hz}$ , 1 H), 7.27. (d,  $J= 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.17. (s, 1 H), 7.06. (d,  $J= 4.7\text{Hz}$ , 1 H), 3.86 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$ 159.6, 134.04 (t,  $J= 11.1\text{Hz}$ ), 130.11, 124.41, 122.51, 117.85, 114.7, 113.76 (t,  $J= 11.6\text{Hz}$ ), 101.74 (t,  $J= 270\text{Hz}$ ), 55.35.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -105.22 (s). GCMS (EI):  $m/z= 182.3([\text{M}]^+)$ .



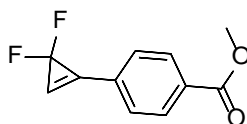
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.8. (d,*J*= 11.8Hz,2H),7.26. (s, 1H),6.96. (d,*J*= 11.8Hz,2H),3.83 (s,3H).<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 127MHz) δ162.2,133.19 (t, *J*= 11.2Hz),131.94, 115.9, 114.52,110.3 (t, *J*= 11.4Hz),102.03 (t, *J*= 285Hz), 55.4.<sup>19</sup>FNMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ-106.8 (s). GCMS (EI): *m/z*= 182.2([M]<sup>+</sup>).



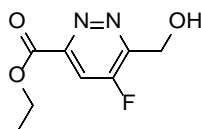
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ8.05. (d,*J*= 8.2Hz, 1 H),7.71. (d,*J*= 8.3Hz, 1 H),7.65. (s, 1 H),7.61. (t,*J*= 8.4Hz, 1 H),7.54. (t,*J*= 8.2Hz, 1 H),3.95 (s,3H), .<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 127MHz) δ167.41, 135.43,134.55, 131,97,129.18 (t, *J*= 10.9Hz),128.7, 127.51, 123.63,118.73 (t, *J*= 11.4Hz),102.4 (t, *J*= 332Hz), 53.8.<sup>19</sup>FNMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ-105.22 (s). GCMS (EI): *m/z*= 210.1([M]<sup>+</sup>).



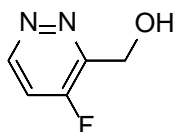
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ8.23. (s, 1 H),8.08. (d,*J*= 4.5Hz, 1 H),7.74. (d,*J*= 4.7Hz, 1H),7.52. (s, 1 H),7.49. (t,*J*= 4.6Hz, 1 H),3.89 (s,3H), .<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 127MHz) δ166.43, 130.79, 130.24, 130.07, 129.05, 129.2,129.1 (t, *J*= 11.3Hz),125.9, 114.2 (t, *J*= 11.4Hz),101.5 (t, *J*= 275Hz), 55.35.<sup>19</sup>FNMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ-105.22 (s). GCMS (EI): *m/z*= 210.2([M]<sup>+</sup>).



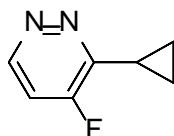
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ8.08. (d,*J*= 11.2Hz,2H),7.66. (d,*J*= 11.2Hz,2H),7.6 (s, 1H),3.9 (s,3H).<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 127MHz) δ167.5, 134.01, 132.7, 129.3 (t, *J*= 10.5Hz),125.28,113.74 (t, *J*= 11Hz),101.3 (t, *J*= 279Hz), 52.8.<sup>19</sup>FNMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ-106.8 (s). GCMS (EI): *m/z*= 210.2([M]<sup>+</sup>).



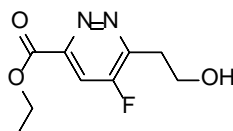
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.81. (d,  $J= 25\text{Hz}$ , 1H), 4.87. (s, 2H), 4.39 (q,  $J= 5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (s, 1H), 1.34 (t,  $J= 5.4\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  163.28, 159.2(d,  $J= 245\text{Hz}$ ), 149.1(d,  $J= 20\text{Hz}$ ), 149.1(d,  $J= 7.5\text{Hz}$ ), 116.9(d,  $J= 18.5\text{Hz}$ ), 60.88, 55.2, 14.32.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -122.2. LCMS (ESI):  $m/z= 201.1$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.8. (dd,  $J= 5.3\text{Hz}$ ,  $J= 4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.2 (dd,  $J= 10.1\text{Hz}$ ,  $J= 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (s, 2H), 3.7 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 127MHz)  $\delta$  159.1(d,  $J= 250\text{Hz}$ ), 147.7(d,  $J= 20\text{Hz}$ ), 144.3(d,  $J= 7\text{Hz}$ ), 114.2(d,  $J= 19.5\text{Hz}$ ), 61.3.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 376 MHz)  $\delta$ -120.1. LCMS (ESI):  $m/z= 128.2$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



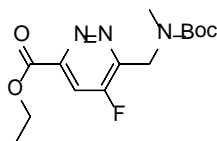
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.95. (dd,  $J= 5.4\text{Hz}$ ,  $J= 4.2\text{Hz}$ , 1H), 7.35. (dd,  $J= 9.8\text{Hz}$ ,  $J= 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.8. (m, 1H), 0.9 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 127MHz)  $\delta$  160.27(d,  $J= 255\text{Hz}$ ), 148.1(d,  $J= 20.5\text{Hz}$ ), 147.1(d,  $J= 7.5\text{Hz}$ ), 112.2(d,  $J= 18.9\text{Hz}$ ), 14.5, 13.1.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 376 MHz)  $\delta$ -122.1. LCMS (ESI):  $m/z= 138$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.75. (d,  $J= 21\text{Hz}$ , 1H), 4.45. (q,  $J= 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.9 (m, 2H), 3.35(bs, 1 H), 3.1(t,  $J= 5.1\text{Hz}$ , 2H), 1.35(t,  $J= 5.4\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  163.48, 160.1 (d,  $J= 252\text{Hz}$ ), 149.5(d,  $J= 21\text{Hz}$ ), 148.3(d,  $J= 7.5\text{Hz}$ ),

117.2(d,  $J= 18.8\text{Hz}$ ), 61.17, 57.2, 31.2, 14.77.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -121.2.

LCMS (ESI):  $m/z= 215$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

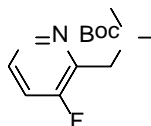


$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.88. (d,  $J= 19\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (s, 2H), 4.38. (q,  $J= 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9 H), 1.36 (t,  $J= 5.6\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)

$\delta$  163, 159.2(d,  $J= 248\text{Hz}$ ), 154.7, 148.7(d,  $J= 20.5\text{Hz}$ ), 147.3(d,  $J= 7\text{Hz}$ ), 116.6(d,  $J= 15.5\text{Hz}$ ), 80.25, 61.46, 48.51, 33.64, 27.3, 14.77.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -

122.3. LCMS (ESI):  $m/z= 314.4$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

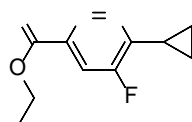
N N



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.9. (dd,  $J= 5.4\text{Hz}$ ,  $J= 4.1\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J= 9.9\text{Hz}$ ,  $J= 5.4\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.48 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 127MHz)  $\delta$  161.1 (d,  $J= 248\text{Hz}$ ), 149.6 (d,  $J= 21\text{Hz}$ ), 142.8 (d,  $J= 7.5\text{Hz}$ ), 112.7 (d,  $J= 19.5\text{Hz}$ ), 79.2, 48.3, 29.7, 22.6.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 376 MHz)  $\delta$ -123.2. LCMS

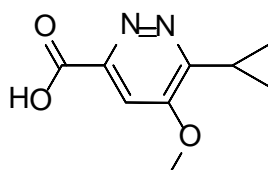
(ESI):  $m/z= 242.6$ ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

O N N

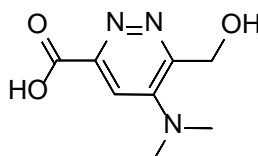


$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.72. (d,  $J= 10\text{Hz}$ , 1H), 4.51. (q,  $J= 5.3\text{Hz}$ , 2H), 2.4 (m, 1H), 1.48 (m, 5H), 1.25 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 127MHz)  $\delta$  165.5, 161.3 (d,  $J= 245\text{Hz}$ ), 148.3 (d,  $J= 20\text{Hz}$ ), 147.7 (d,  $J= 7.2\text{Hz}$ ), 117.2 (d,  $J= 19\text{Hz}$ ), 61.36, 45.6, 26.7, 10.2.  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$ -120.2. LCMS (ESI):  $m/z=$

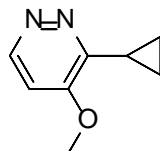
211( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



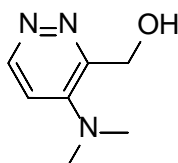
$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.84. (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 0.8 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 127 MHz)  $\delta$  164.2, 156.5, 153.2, 147, 109.5, 55.4, 12.3, 9.1. LCMS (ESI):  $m/z$  = 194.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.7. (s, 1H), 4.9. (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.95 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 127 MHz)  $\delta$  164.5, 147.78, 147.2, 140.3, 110.2, 60.6, 43.4. LCMS (ESI):  $m/z$  = 197.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.93. (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.2 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 0.85 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 127 MHz)  $\delta$  158.1, 150.2, 146.4, 110.7, 55.3, 12.5, 8.9. LCMS (ESI):  $m/z$  = 150.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).



$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.78. (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.3 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.85. (s, 2H), 3.9 (s, 1H), 2.97 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 127 MHz)  $\delta$  148.8, 145.1, 141.7, 109.2, 60.1, 43.1. LCMS (ESI):  $m/z$  = 153.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).