

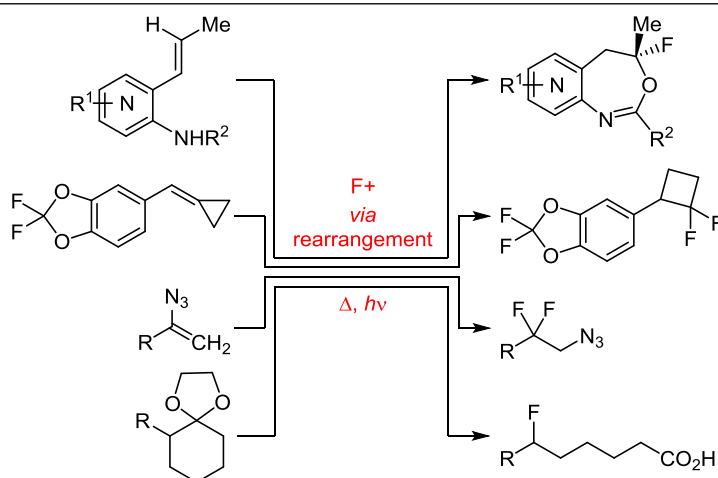
## Фторирование гетероциклических соединений, сопровождающееся молекулярными перегруппировками

Геннадий И. Бородкин<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: giber@nioch.nsc.ru

Поступило 28.03.2024  
Принято после доработки 3.06.2024



Фторирование гетероциклических соединений, сопровождающееся молекулярными перегруппировками, является быстро развивающейся областью синтеза. Одной из характерных особенностей электрофильного и окислительного фторирования является участие карбкатионов, радикалов и ион-радикалов, которые могут подвергаться перегруппировкам. Подобные перегруппировки расширяют круг фторированных продуктов, которые иногда трудно получить прямым фторированием гетероциклических соединений. Целью данного обзора является систематизация и анализ литературных данных, опубликованных за последнее десятилетие, по фторированию гетероциклических соединений, сопровождающемуся молекулярными перегруппировками. Особое внимание уделяется рассмотрению механизмов реакций и проблеме селективности.

**Ключевые слова:** гетероциклические соединения, механизм реакции, перегруппировка, селективность, фторирование.

Фторированные гетероциклические соединения представляют собой важный класс органических соединений, которые находят широкое практическое применение в качестве фармацевтических препаратов,<sup>1–7</sup> агрохимикатов,<sup>8–10</sup> люминесцентных материалов,<sup>11</sup> жидких кристаллов,<sup>12</sup> полимеров<sup>13</sup> и др. Около 30% всех новых лекарств имеют фторированные субъединицы.<sup>7</sup> Причина широкого распространения фторорганических соединений кроется в уникальных свойствах атома фтора. Фтор – самый электроотрицательный элемент, его размер (вандерваальсов радиус  $r_w$  1.35) занимает промежуточное положение между водородом ( $r_w$  1.20) и кислородом ( $r_w$  1.40).<sup>7</sup> Фтор часто используется для замены связи C–H на C–F в лекарстве, где такая замена является наиболее консервативной по

стерическим причинам. Включение атома фтора в молекулу влияет на растворимость, липофильность и увеличивает метаболическую стабильность препарата.<sup>7</sup>

Ранее для фторирования гетероциклических соединений использовались такие фторирующие реагенты, как  $F_2$ ,  $FCIO_3$ ,  $CF_3OF$  и  $XeF_2$ .<sup>14–16</sup> Хотя  $F_2$  и  $XeF_2$  соответствуют принципу экономии атомов,<sup>17,18</sup> эти реагенты являются сильными окислителями и не обладают селективностью, необходимой для синтетического применения.<sup>19</sup> Большинство O–F-реагентов недостаточно стабильны, токсичны и обычно требуют использования  $F_2$  для их синтеза. Одним из основных достижений в области электрофильного фторирования органических соединений за последние 40 лет является использование N–F-реагентов, среди которых наиболь-

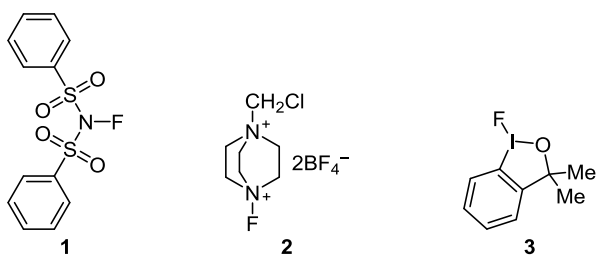


Рисунок 1. Реагенты фторирования 1–3.

шее применение нашли *N*-фторбис(фенилсульфонил)-амин (NFSI, **1**) и 4-фтор-1-хлорметил-1,4-дизониа-бицикло[2.2.2]октанбис(тетрафторборат) (Selectfluor, FTEDA-BF<sub>4</sub>, **2**) (рис. 1).<sup>7,14,15,20–23</sup>

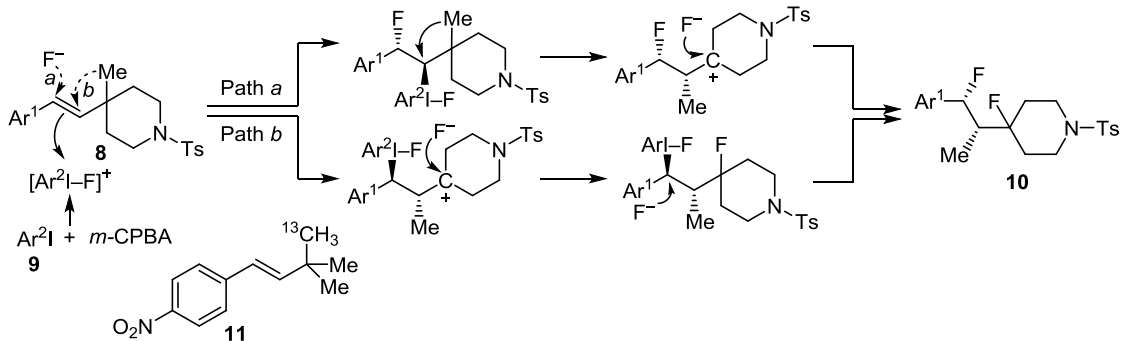
*N*-F-реагенты формально являются источником катиона фторония (F<sup>+</sup>), причем связь N–F поляризована так, что на атоме F возникает частичный отрицательный заряд.<sup>22</sup> Реакции осуществляются нуклеофильной атакой на атом фтора по механизму S<sub>N</sub>2, при этом в реакции участвует низко расположенная σ\*-орбиталь связи N–F. Замещение атома или группы в молекуле на катион F<sup>+</sup> приводит к образованию карбокатиона, который может подвергаться перегруппировкам.

Другой механизм фторирования включает одно-электронный перенос и может конкурировать с механизмом S<sub>N</sub>2 с образованием катион-радикала или радикала, которые также могут подвергаться перегруппировкам.<sup>22</sup> В последние годы в качестве фторирующих реагентов широко используется фториоданы, такие как 3,3-диметил-1-фтор-1,3-дигидро-1,2-бензидоксол (**3**) (рис. 1).<sup>24</sup> Фторирование гетероциклических соединений может быть осуществлено через предварительную электрофильную активацию субстрата с промежуточным генерированием катиона или катион-радикала, которые могут подвергаться перегруппировкам и далее взаимодействовать с источником аниона F<sup>–</sup>, например Py·nHF, Et<sub>3</sub>N·nHF, образуя фторированный продукт.<sup>14,25</sup> В обзоре особое внимание уделено механизму фторирования, сопровождающегося перегруппировками, и методам его подтверждения, включая квантово-химические расчеты.

### Фторирование, сопровождающееся перегруппировкой Вагнера–Меервейна и подобными перегруппировками

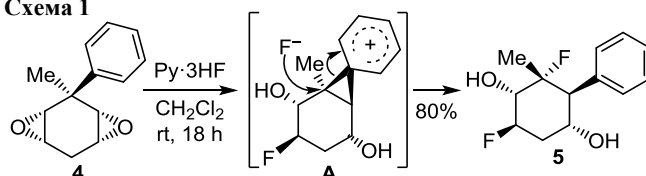
Фторирование гетероциклических соединений, сопровождающееся перегруппировкой Вагнера–Меервейна может включать миграцию различных атомов или групп.

Схема 4



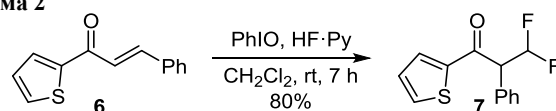
О'Хаган с соотр. при фторировании эпоксида **4** реагентом Py·3HF, протекающем с образованием диола **5**, наблюдали перегруппировку Вагнера–Меервейна путем 1,2-сдвига фенильной группы через структуру **A** (схема 1).<sup>26</sup>

Схема 1



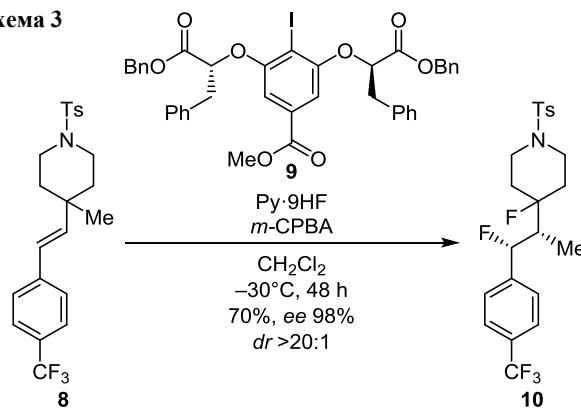
Фторирование 1-(2-тиенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**6**) реагентом PhIO–HF·Py в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сопровождается также миграцией фенильной группы с образованием пропанола **7** с высоким выходом (схема 2).<sup>27</sup>

Схема 2



Фторирование стирила **8** реагентом Py·9HF в присутствии хирального арилиодида **9** и *мета*-хлорнадбензойной кислоты сопровождается перегруппировкой Вагнера–Меервейна. При этом образуется дифторпроизводное **10** с высокими выходом и энантиоселективностью (схема 3). Предложено два варианта механизма реакции: с опережающей атакой аниона F<sup>–</sup> (путь *a*) и с первоначальной миграцией метильной группы (путь *b*) (схема 4).<sup>28</sup> На основании изучения кинетических изотопных эффектов <sup>12</sup>C/<sup>13</sup>C на примере меченого по метильной группе 1-(3,3-диметилбут-1-ен-

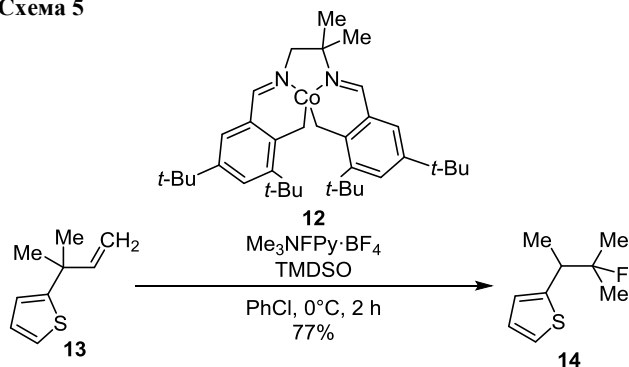
Схема 3



1-ил)-4-нитробензола (**11**) авторы предположили, что более вероятен путь *b*, а межмолекулярная атака анионом  $F^-$  определяет энантиоселективность реакции.

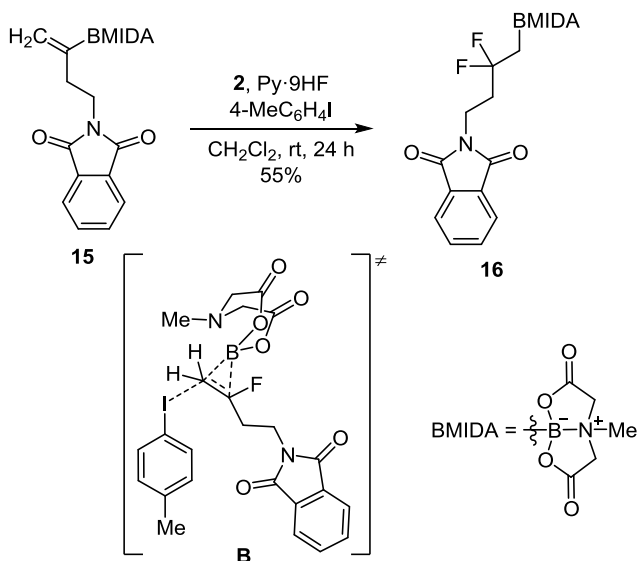
Джонстон с сотр. сообщили о катализируемой комплексом кобальта **12** перегруппировке Вагнера–Меервейна с миграцией тиенильной группы при фторировании аллилтиофена **13** реагентом  $Me_3NFPy \cdot BF_4$  с образованием 2-(3-метил-3-фторбутан-2-ил)тиофена (**14**) (схема 5).<sup>29</sup>

Схема 5



Электрофильное фторирование олефина **15** реагентом Selectfluor (**2**) в присутствии 4-иодтолуола и  $Py \cdot 9HF$  сопровождается миграцией (2,2'-метилазандиацетил)боранилгруппы ((*N*-метилиминодиацетил)боранилгруппы, BMIDA) с образованием дифторпродукта **16** (схема 6).<sup>30</sup> Согласно квантово-химическим расчетам методом B3LYP-D3(BJ), миграция группы BMIDA может осуществляться через переходное состояние **B**.<sup>30</sup>

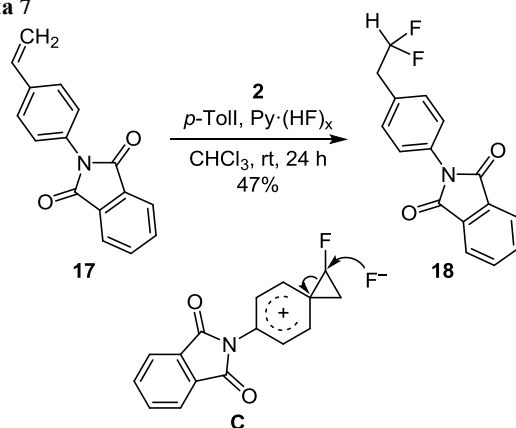
Схема 6



Предполагается, что геминальное дифторирование алкена **17** на основе окисления 4-иодтолуола до  $TollF_2$  с помощью реагента Selectfluor (**2**) (катализ I(I)/I(III)), приводящее к дифториду **18**, осуществляется через образование фенонииевого иона **C** (схема 7).<sup>31</sup>

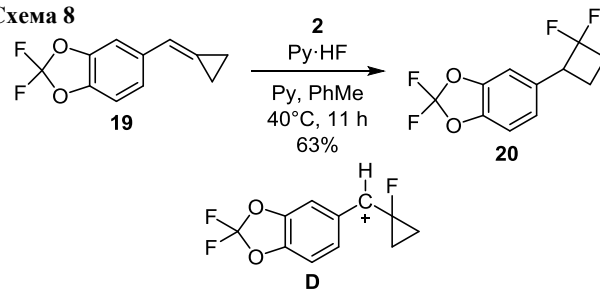
При фторировании метилденциклопропана **19** реагентом Selectfluor (**2**) в присутствии  $Py \cdot HF$  образуется

Схема 7



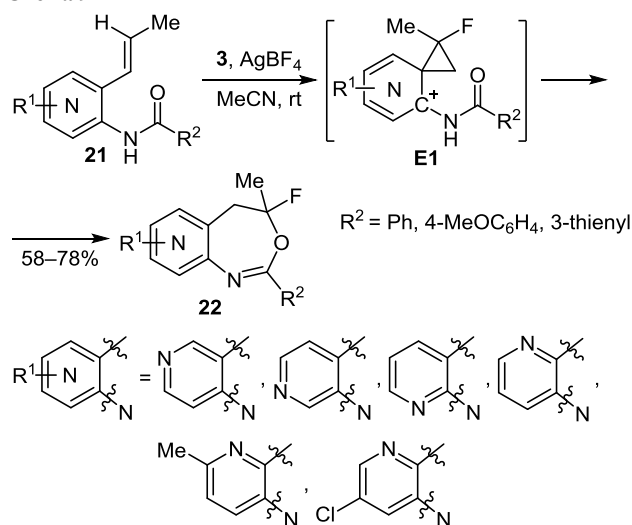
дифторид **20** с выходом 63%. Предполагается, что реакция сопровождается перегруппировкой Вагнера–Меервейна и образованием интермедиата **D** (схема 8). Движущей силой перегруппировки является снятие напряжения в циклопропановом фрагменте.<sup>32</sup>

Схема 8



Фторциклизация пиридинилстиролов **21** с использованием фториодана **3** в присутствии  $AgBF_4$  проходит селективно с образованием фторпиридилоксазепинов **22**. Предполагаемый механизм включает образование интермедиата **E1** фенонииевого типа (схема 9).<sup>33</sup>

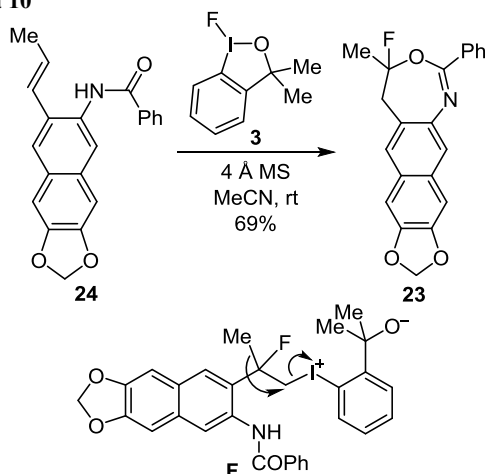
Схема 9



Фторбензиодоксол **3** и молекулярные сита (MS) использовали для получения 4-фтороксазепина **23** из стирола **24**. Предполагается, что фторирование идет

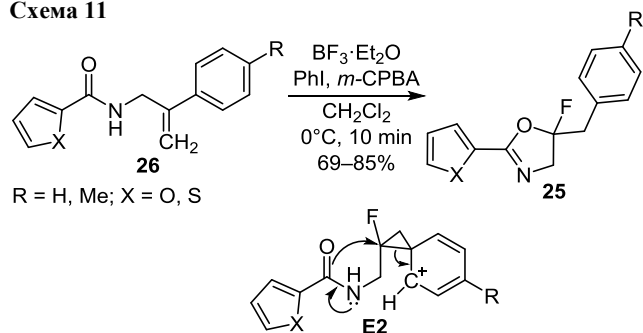
путем каскадной 1,2-арильной миграции/циклизации аналогично механизму, приведенному на схеме 9, с образованием ключевого интермедиата **F** (схема 10).<sup>34</sup>

Схема 10



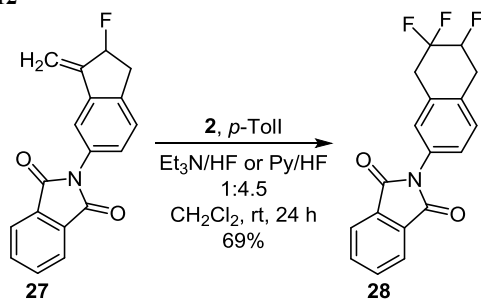
Производные оксазолина **25** синтезированы из амидов **26** действием PhI, эфира трехфтористого бора и *мета*-хлорнадбензойной кислоты с хорошими и отличными выходами за короткое время (10 мин, схема 11). Согласно предложенному механизму, миграция арильной группы происходит с образованием ключевого фенонииевого интермедиата **E2**.<sup>35</sup>

Схема 11



При фторировании реагентом *p*-TolFF<sub>2</sub>, генерируемым *in situ* из *p*-TolI действием Selectfluor (**2**), метиленидиндан **27** подвергается расширению пятичленного цикла с образованием трифтортетралина **28** (схема 12).<sup>36</sup>

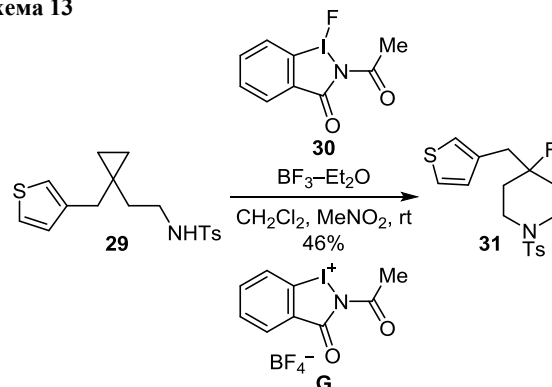
Схема 12



Фторирование производного циклопропана **29**, осуществляемое гипервалентным фториоданом **30**,

происходит с внутримолекулярным расширением цикла с образованием производного пиперидина **31**. Предполагается, что в раскрытии циклопропанового фрагмента участвует соль **G**, строение которой подтверждено спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>B и <sup>19</sup>F, а также масс-спектрометрией (схема 13).<sup>37</sup>

Схема 13



Фторирование бициклических пиразолофазин **32** реагентом Selectfluor (**2**) происходит с раскрытием пятичленного цикла, в результате которого образуются нитрильные производные азинов **33** (схема 14).<sup>38</sup> Спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H установлено, что при фторировании 3-этилпиразоло[1,5-*a*]пиридина (**34**) реагентом Selectfluor (**2**) при комнатной температуре образуется соль **35**, которая при повышении температуры до 80°C превращается в 2-(пиридин-2-ил)-2-фторбутанонитрил (**36**) (схема 15).<sup>38</sup>

Схема 14

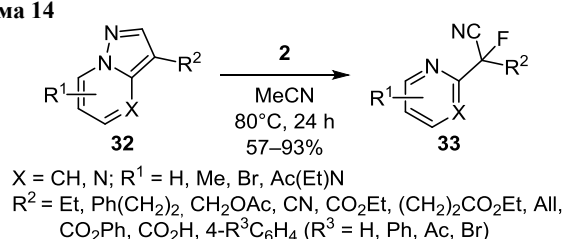
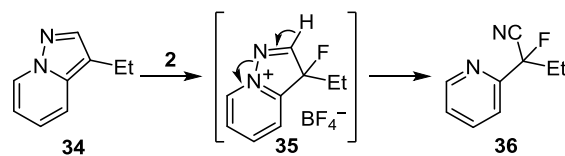
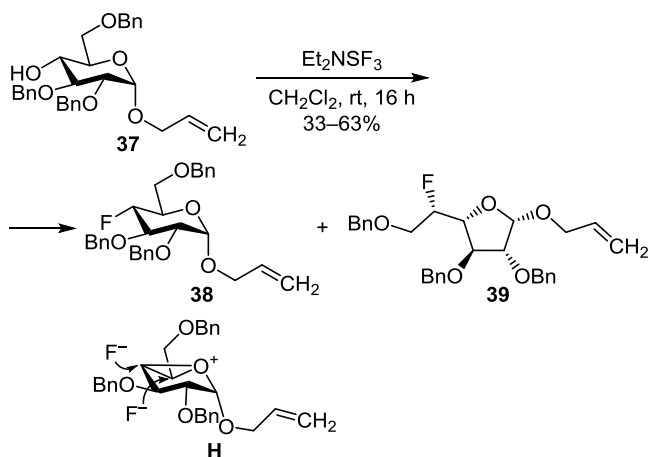


Схема 15



При фторировании пиранозида **37** реагентом Et<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub> (DAST) образуются фторпроизводные **38** и **39** с сохранением конфигурации и с сужением шестичленного цикла. Суммарный выход продуктов **38**, **39** зависит от избытка DAST (3–10 экв.) и варьируется от 63 до 33%, а соотношение продуктов **38** и **39** близко к 1. Наилучший выход фторпроизводных **38**, **39** (63%) достигнут при использовании 3 экв. DAST. Предполагается, что ключевым интермедиатом реакции является катион **H**, который подвергается атаке анионом F<sup>−</sup> (схема 16).<sup>39</sup>

Схема 16



Превращение производного анилина **40** в амид **41** с выходом 63% под действием Selectfluor (**2**) осуществляется селективно с 1,3-миграцией группы MeCO (схема 17). Предполагается, что реакция между анилином **40** как донором и фторирующим агентом **2** как акцептором протекает с образованием комплекса с переносом заряда **I**, затем следует процесс одноэлектронного переноса (SET), в результате которого образуется катион-радикальная и анион-радикальная пара **J**, а далее осуществляется цепь превращений с 1,3-миграцией группы COMe (схема 18). Расчеты методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом сольватации в рамках модели PCM указывают на предпочтительность *орто*-селективного фторирования.<sup>40</sup>

Схема 17

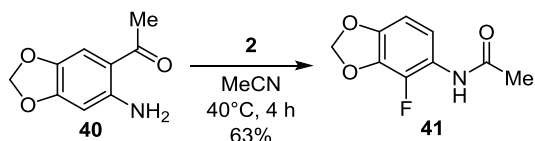
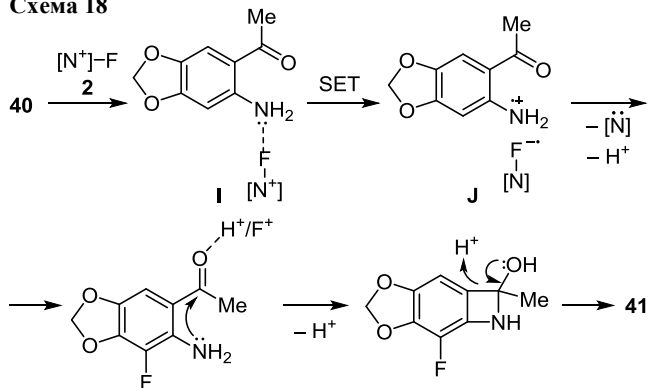


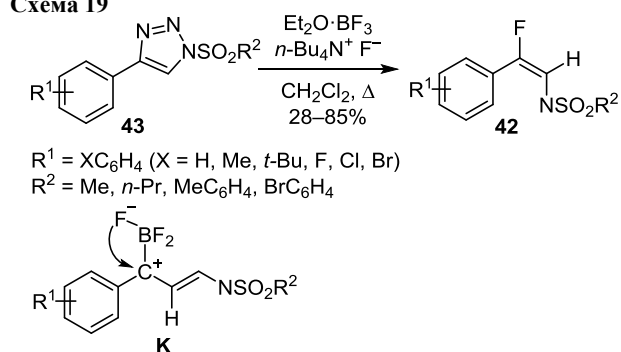
Схема 18



Синтез фторенаминов **42** из триазолов **43** под действием Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> и *n*-Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> предположительно включает миграцию атома фтора от атома бора к атому углерода в интермедиате **K** (схема 19).<sup>41</sup>

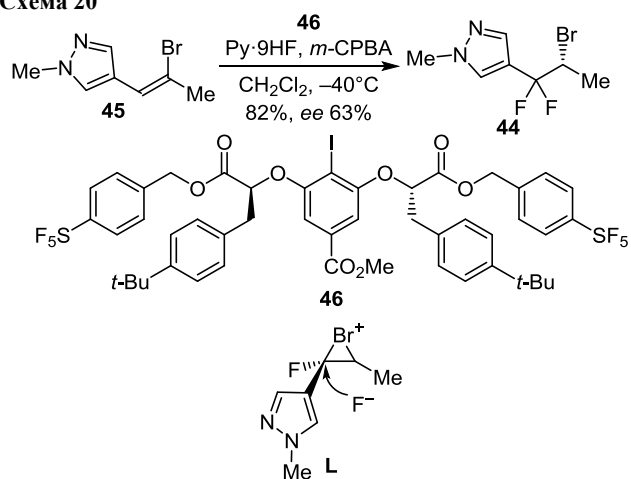
Якобсен с сотр. предложили энантиоселективный синтез 4-(2-бром-1,1-дифторпропил)-1-метил-1*H*-пиразола (**44**) из 4-(2-бромпропен-1-ил-1)-1-метил-1*H*-пиразола

Схема 19



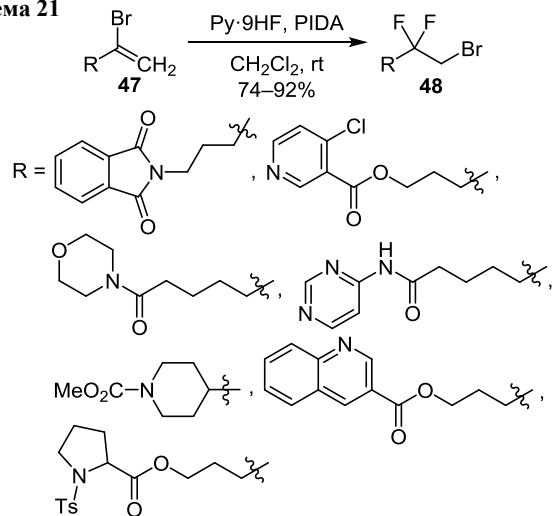
(**45**), катализируемый иодареном **46** в присутствии Py·9HF в качестве источника фтора и *мета*-хлорнадбензойной кислоты как окислителя. Предполагается, что трансформация включает окислительную перегруппировку пиразола **45** с образованием бромнииевого катиона **L** (схема 20).<sup>42</sup>

Схема 20



Аналогичное превращение винилбромидов **47**, содержащих различные гетероциклические группы, в соответствующие дифторалкилбромиды **48** разработано китайскими исследователями (схема 21). Реакция

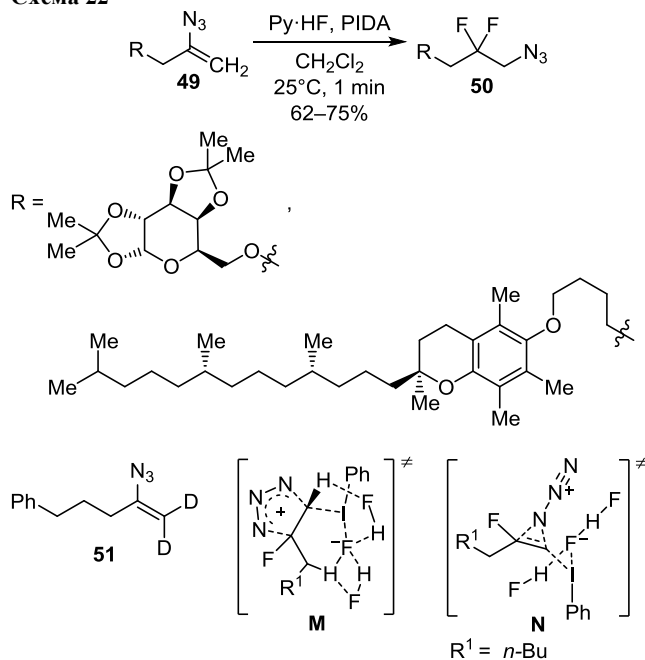
Схема 21



осуществляется под действием генерируемого *in situ*  $\text{PhIF}_2\text{-HF}$ , получаемого из фенилиоддиацетата (PIDA), и включает миграцию атома брома.<sup>43</sup>

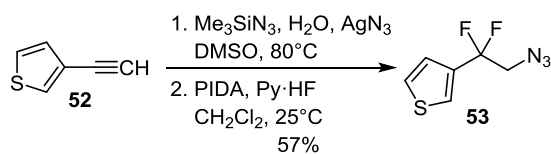
Би с сотр. наблюдали 1,2-миграцию азидной группы при фторировании винилазидов **49** генерируемым *in situ* реагентом  $\text{PhIF}_2\text{-HF}$  с образованием дифторазидов **50** (схема 22). Миграцию азидной группы исследовали на примере меченного дейтерием субстрата **51**, который образует продукт, дейтерированный по атому углерода, связанному с азидной группой, что исключает процесс элиминирования. Расчеты методом M062X/6-31G(d,p)/LANL2DZ показали, что барьер миграции азидной группы в пятичленном переходном состоянии **M** выше (67.0 ккал/моль), чем в случае трехчленного переходного состояния **N** (15.1 ккал/моль).<sup>44,45</sup>

Схема 22



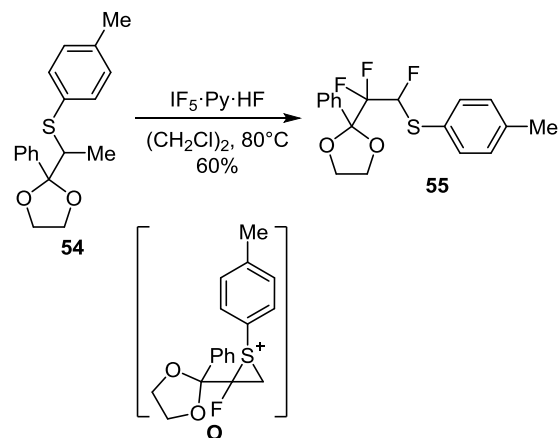
Аналогичная 1,2-миграция азидной группы осуществляется при последовательном действии  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ ,  $\text{AgN}_3$  и PIDA,  $\text{Py}\cdot\text{HF}$  на 3-этилтиофен (**52**) с образованием 3-(2-азидо-1,1-дифторэтил)тиофена (**53**) (выход 57%, схема 23).<sup>46</sup>

Схема 23



Действием реагента  $\text{IF}_5\cdot\text{Py}\cdot\text{HF}$  на 2-{1-[(*n*-толил)сульфанил]этил}-2-фенил-1,3-диоксолан (**54**) синтезирован 2-{2-[(*n*-толил)сульфанил]-1,1,2-трифторэтил}-2-фенил-1,3-диоксолан (**55**) с выходом 60%. Можно полагать, что реакция протекала с миграцией толилсульфанильной группы через образование эписульфонионового иона **O** (схема 24).<sup>47</sup>

Схема 24

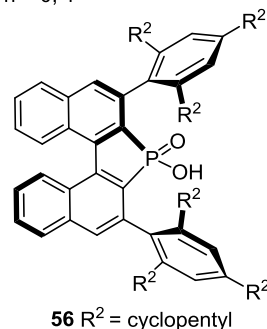
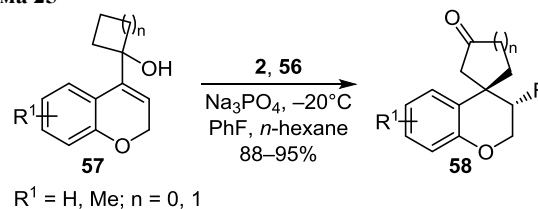


### Фторирование, сопровождающееся семипинаколиновой перегруппировкой и ей подобными

Фторирование, сопровождаемое семипинаколиновой перегруппировкой, представляет собой простую стратегию получения фторкарбонильных соединений, которые находят практическое применение в качестве медицинских препаратов, агрохимикатов и различных материалов.

Алексакис с сотр., используя катализатор **56** и Selecfluor (**2**), осуществили первое энантиоселективное фторирование аллиловых спиртов **57**, сопровождаемое семипинаколиновой перегруппировкой, с образованием фторспирокетонов **58**. Реакции протекали с высокими выходами и энантиоселективностью ( $dr > 20:1$ ) (схема 25).<sup>48,49</sup>

Схема 25



При фторировании гидроксициклобутана **59** фторидом **3** (см. рис. 1) в мягких условиях и с высоким выходом (85%) образуется фторциклопентанон **60** (схема 26). Предполагаемый механизм реакции включает миграцию арильной группы и расширение четырехчленного цикла (схема 27).<sup>50</sup>

Схема 26

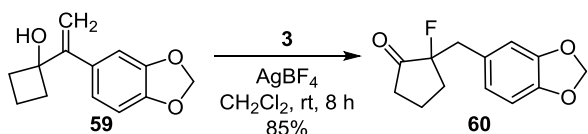
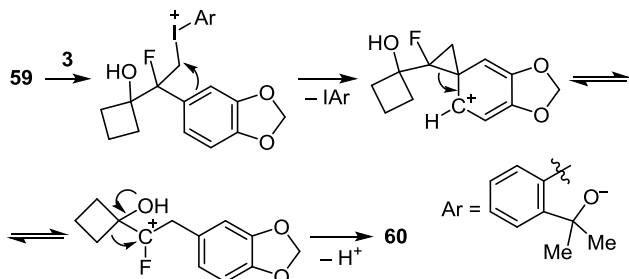
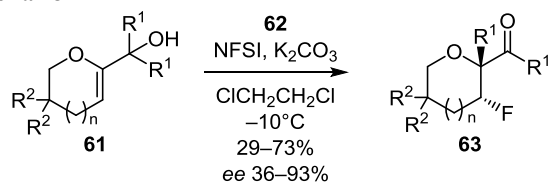


Схема 27



Разработано асимметрическое фторирование алиллилов спиртов **61**, катализируемое производным хинного алкалоида **62** и сопровождающееся семипинаколиновой перегруппировкой (схема 28). Кетоны **63** были получены с умеренными выходами и со значениями *ee* от умеренных до высоких.<sup>51</sup> На примере спирта **61** ( $n = 1$ ,

Схема 28



$n = 0, 1$ ;  $R^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$  ( $X = \text{H, F, Cl, Br}$ ), 2-naphthyl, 2-thienyl  
 $R^2 = \text{H, Me}$

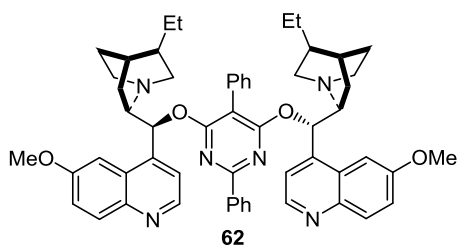
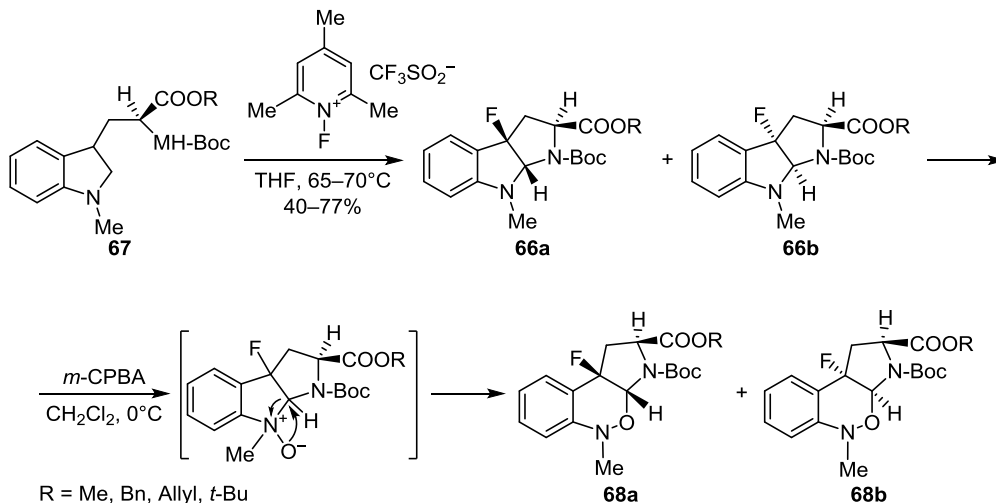


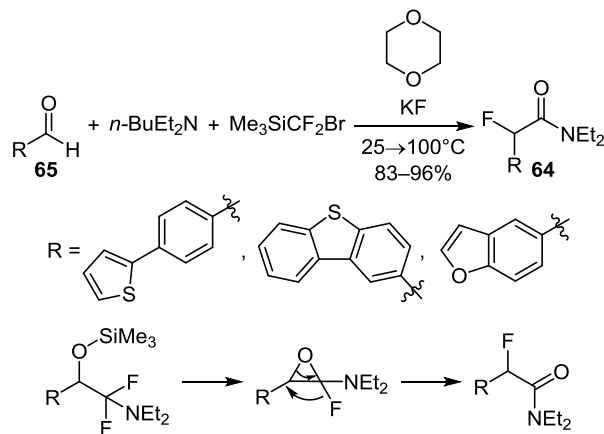
Схема 30



$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) исследовано влияние на стереоселективность реакции температуры, растворителя (MeCN,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , ТГФ) и добавок карбонатов металлов ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Максимальная стереоселективность достигнута при использовании  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при температуре  $-10^\circ\text{C}$  (*ee* 93%). Энантиоселективность авторы определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хиральной неподвижной фазы.

Ху с сотр. предложили трехкомпонентный синтез фторамидов **64** из альдегидов **65** действием диэтилбутиламина и реагента  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ , который является источником дифторкарбена. Предположительный механизм реакции включает миграцию атома фтора (схема 29).<sup>52</sup>

Схема 29



### Фторирование, сопровождающееся перегруппировкой Мезенгеймера

Фторгексагидропирролоиндолы **66a,b** с хорошими и умеренными выходами получены фторированием производных триптофана **67**. Перегруппировка Мезенгеймера осуществлялась при действии на фторгексагидропирролоиндолы **66** *мета*-хлорнадбензойной кислоты с выходами фторпирролобензоксаинов **68a,b** 63–97% и высокой диастереоселективностью (*син-цис/анти-цис* > 8.5:1.5) (схема 30).<sup>53</sup>

### Фторирование, сопровождающееся аналогом перегруппировки Мейера–Шустера

Фторированные соединения, содержащие дифтораллильные фрагменты, привлекательны не только потому что такие структурные фрагменты присутствуют в лекарствах и биологически активных молекулах, но и как прекурсоры в синтезе широкого спектра других фторсодержащих соединений.

Чжао с сотр. предложили подход, основанный на использовании аналога перегруппировки Мейера–Шустера, для синтеза иодированных аллильных дифторидов **69** путем фторирования пропаргиловых фторидов **70** реагентом  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в присутствии *N*-иодсукцинимида (NIS) и  $\text{Ph}_2\text{S}$  (схема 31).<sup>54</sup> Превращение образующихся в реакции аллильных 1,3-дифторидов **71** может

Схема 31

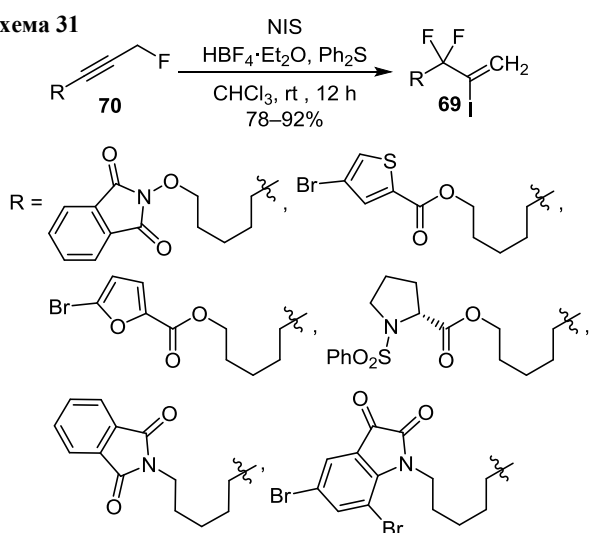
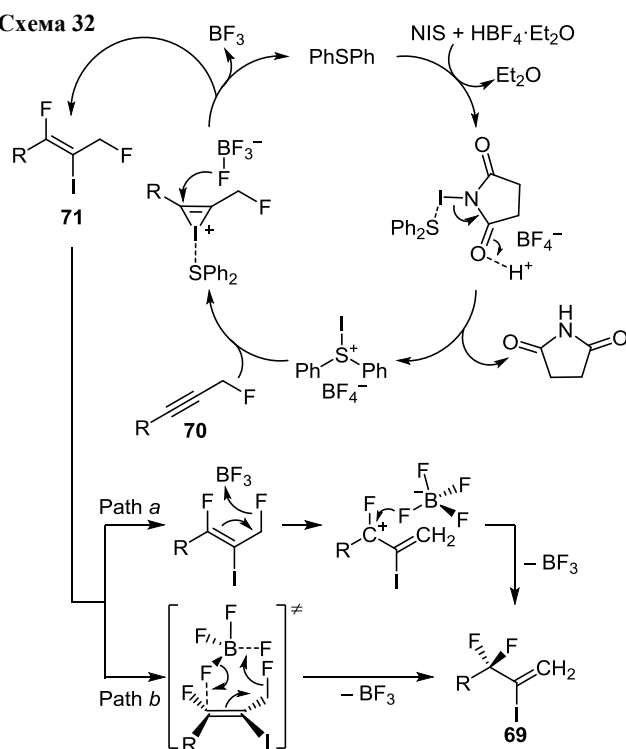


Схема 32

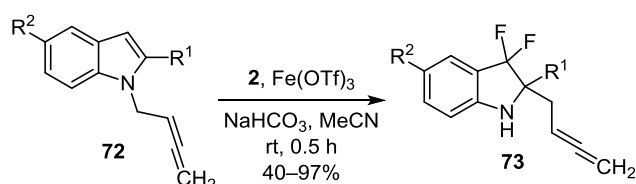


осуществляться двумя путями: ступенчатый механизм с участием аллильных карбокатионов (путь *a*) или по согласованному механизму (путь *b*) (схема 32).<sup>54</sup>

### Фторирование, сопровождающееся аза-перегруппировкой Клайзена

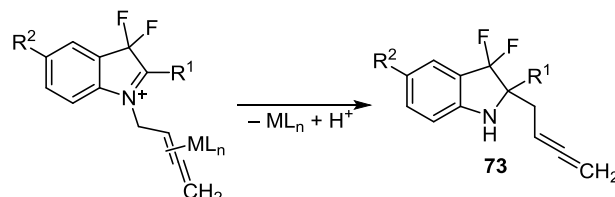
Система Fe(III)–Selectfluor (**2**) обеспечивает высокую селективность аза-перегруппировки Клайзена 1-алленилиндолов **72** в 2-алленил-3,3-дифториндолы **73** (схема 33).<sup>55</sup> Процесс дифторирования/перегруппировки алленилиндола **72** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ) может также катализироваться солями  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{InCl}_3$  и  $\text{HfCl}_4$ , однако выходы дифторида **73** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ) были несколько ниже (63–71% против 81%). Использование в качестве катализатора  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$  привело к образованию дифторида **73** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ) с выходом 83%, что близко к таковому при использовании  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (выход 81%). Авторы полагают, что ключевой стадией аза-перегруппировки Клайзена является миграция алленовой группы, связанной с фрагментом  $\text{ML}_n$ , где *M* – металл (схема 34).<sup>55</sup>

Схема 33



$\text{R}^1 = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$  (X = H, Me, *t*-Bu, F, Cl), 2-naphthyl  
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, MeO, CN, F, NO}_2$

Схема 34



### Фторирование, сопровождающееся перегруппировкой Бекмана

Фторирование оксима 1-(пиридин-4-ил)этанона (**74**) мягкой системой трифторид диэтиламиносеры (DAST) – ТГФ приводит к образованию *N*-(пиридин-4-ил)ацетамида (**75**) с выходом 72% (схема 35). Предположительно, протонирование по атому азота интермедиата **P** увеличивает способность фторированной уходящей группы к отщеплению, что облегчает осуществление перегруппировки Бекмана (схема 36). После гидролиза продукт не содержит атома фтора.<sup>56</sup>

Схема 35

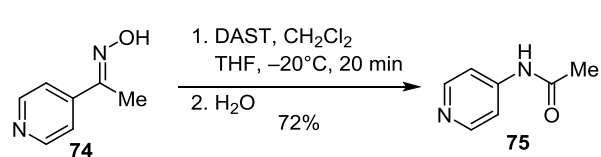
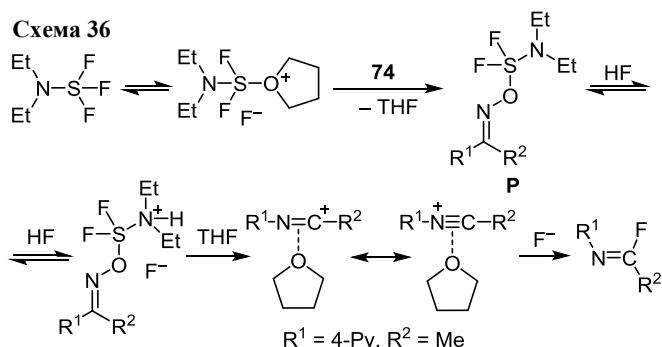




Схема 36

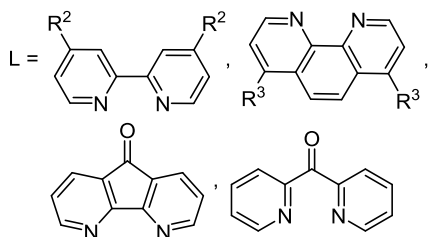
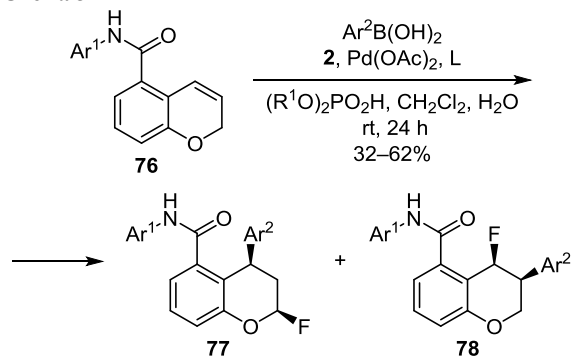


### Фторирование, сопровождающееся миграцией металлоорганической группы

Фторирование с участием металлоорганических групп часто сопровождается их миграцией в промежуточно образующихся комплексах.

Тосте с сотр. разработали катализируемое  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  региоселективное арилфторирование  $2H$ -хроменов **76** с образованием продуктов 1,3- и 1,2-присоединения **77**, **78**, соотношение которых существенно зависит от природы лиганда  $L$ , арильных групп  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  и варьируется в широких пределах от 32:1 до 1:5.5 (схема 37). Наивысшая селективность по 1,3-арилфторированию (32:1) достигнута при использовании в качестве лиганда 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридина и  $\text{Ar}^2 = 3\text{-MeO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ . Предполагалось, что 1,3-продукт образуется путем миграции палладиевого фрагмента с последующим образованием связи C–F (схема 38), а продукт 1,2-арилфторирования – путем миграции группы  $\text{Ar}^2$  в палладиевом комплексе (схема 39). Установлено, что увеличение электроноакцепторной способности заместителя в арильной группе  $\text{Ar}^2$  приводит к росту относительной доли 1,3-продукта, что объясняется увеличением катионного характера палладиевого комплекса (схема 38).<sup>57</sup>

Схема 37



$\text{Ar}^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$  ( $X = \text{H, Me, MeO, AcO, F, Cl, Br}$ )  
 $\text{Ar}^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$  ( $X = \text{H, Me, MeO, CF}_3, \text{CO}_2\text{Me, F, Cl, Br}$ )  
 $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ;  $\text{R}^2 = t\text{-Bu, MeO, CHO, Br}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H, Ph, MeO}$

Схема 38

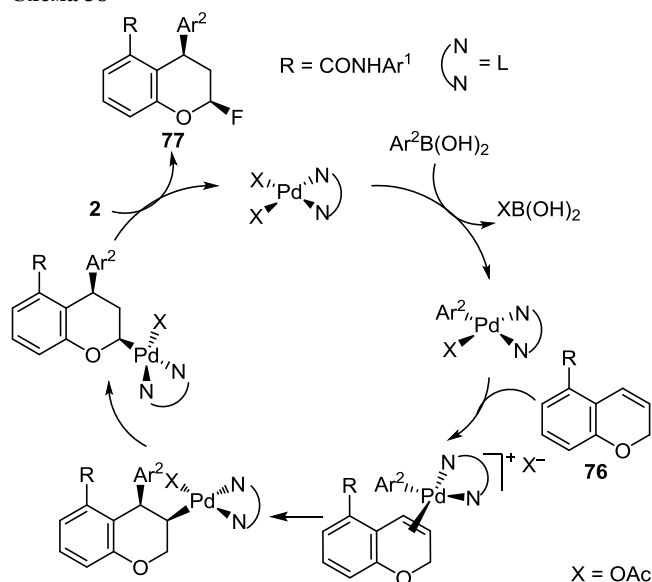
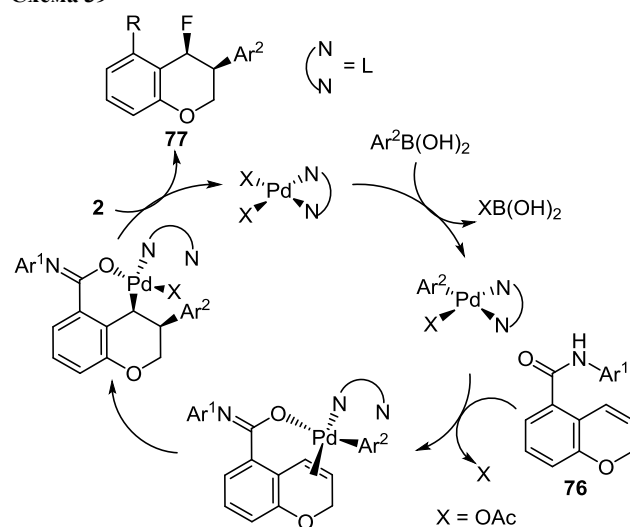
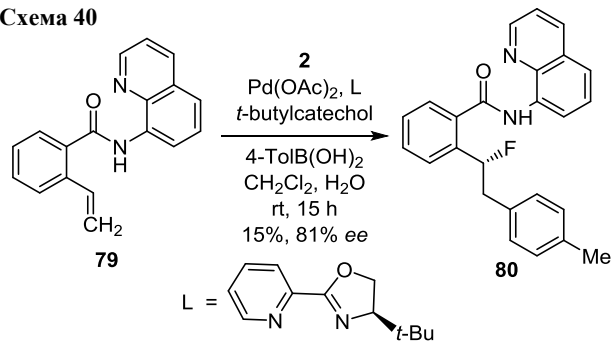


Схема 39



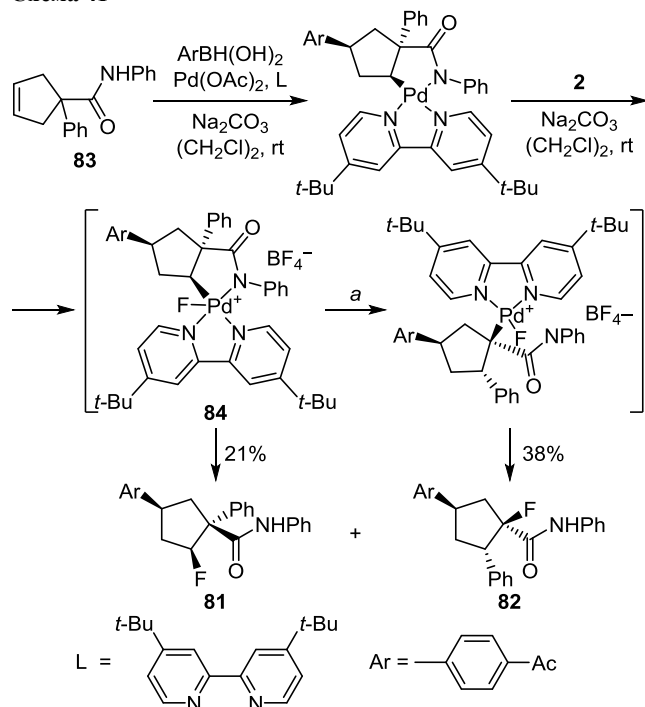
Катализируемое  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  трехкомпонентное фторирование реагентом Selectfluor (**2**) стирила **79** в присутствии  $p\text{-TolB(OH)}_2$  приводит к образованию хирального монофторированного продукта **80** с высоким энантиомерным избытком (схема 40). Механизм реакции, включающий арилфторирование при катализе  $\text{Pd(II)/Pd(IV)}$ , аналогичен приведенному на схеме 39.<sup>58</sup>

Схема 40



Као с сотр. предложили катализируемый  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  синтез изомерных арилфтордифенилциклопентанкарбоксамидов **81**, **82** действием Selectfluor (**2**) и арилборной кислоты на *N*,2-дифенилциклопент-3-ен-1-карбоксамид (**83**) в присутствии лиганда *L*. Предполагалось, что образование изомера **82** при фторировании включает диотропную перегруппировку гетероциклического палладиевого комплекса **84**, (стадия *a*, схема 41).<sup>59</sup>

Схема 41



В результате фторирования арилборной кислоты **85** реагентом Selectfluor (**2**) в присутствии каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 4,4'-ди-*tert*-бутил-2,2'-бипиридина (**86**),  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  и молекулярных сит (5 Å) образуется хроман **87** (схема 42). Использование меченного дейтерием модельного соединения **88** позволило предложить механизм реакции, включающий диотропную перегруппировку интермедиата **Q** (стадия *a*, схема 43).<sup>60</sup>

Схема 42

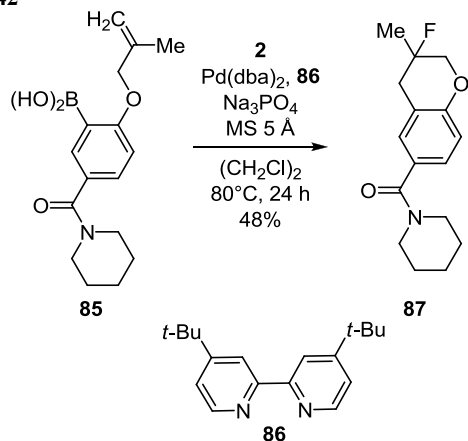
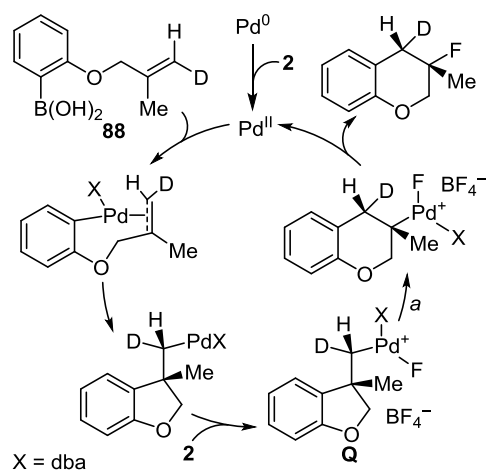
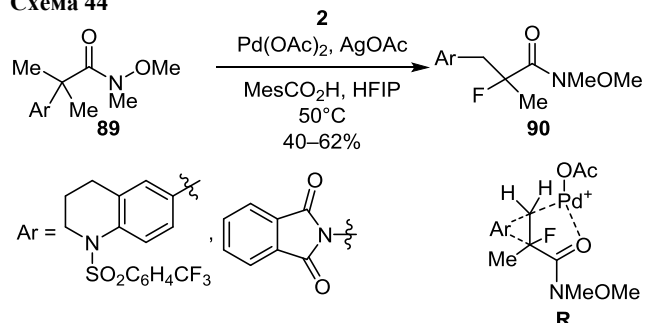


Схема 43



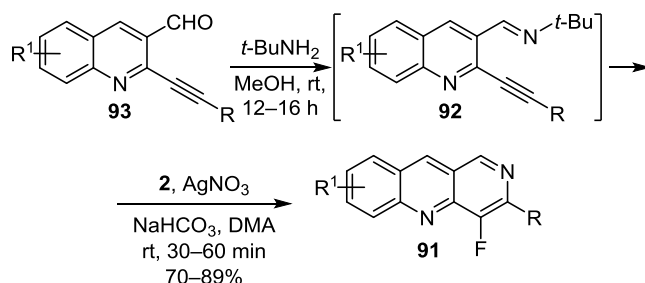
Превращение амидов **89** в соединения **90**, катализируемое  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (HFIP) происходит благодаря активации связей  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  и  $\text{C-C}$  (схема 44). Согласно данным DFT-расчетов, перегруппировка с миграцией арильной группы происходит через переходное состояние **R**.<sup>61</sup>

Схема 44



Сингх с сотр. разработали катализируемый солями серебра одnoreакторный синтез 4-фторбензо[*b*][1,6]-нафтиридинов **91** путем окислительного иминофторирования реагентом Selectfluor (**2**) *o*-алкинилхинолинилов **92**, получаемых *in situ* из альдегидов **93** (схема 45). Предполагаемый механизм реакции включает превращение  $\pi$ -комплекса **S** в комплексы **T** и **U** с последующим окислительным фторированием реагентом Selectfluor (**2**). В случае субстрата **93** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$ ) реакция завершается за 40 мин с образованием

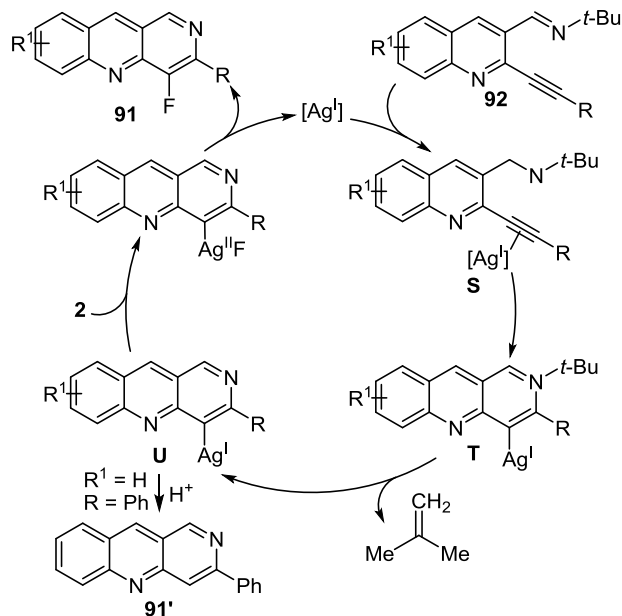
Схема 45



$\text{R} = \text{XC}_6\text{H}_4$  ( $\text{X} = \text{H}, \text{Me}, n\text{-Pr}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{Ph}, \text{MeO}$ ), 3-thienyl  
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, \text{MeO}, \text{Cl}$

продукта **91** ( $R^1 = H, R = Ph$ ), при этом наблюдается образование следовых количеств продукта протонирования **91'** (схема 46).<sup>62</sup>

Схема 46

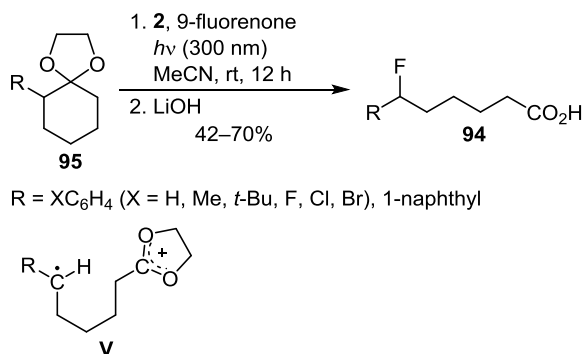


### Фотокаталитическое фторирование, сопровождающееся перегруппировками

За последние два десятилетия фотокаталитическое фторирование превратилось в мощную платформу для селективного синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений.<sup>15,63–66</sup> В отличие от процессов, катализируемых переходными металлами, фотокаталитический процесс может включать либо восстановительный одноэлектронный перенос электрона (SET) с катализатора на субстрат, либо обратный окислительный SET, что приводит к образованию катионов, ион-радикалов или радикалов, которые подвергаются перегруппировкам.

Фторированные кислоты **94** синтезированы реакцией ацеталей **95** действием Selectfluor (**2**) и фотокатализатора 9-флуоренона при УФ облучении (схема 47). Предполагается, что первоначально происходит разрыв связи C–C цикла с участием катион-радикальных интермедиатов **V**.<sup>67</sup>

Схема 47



Леонори с сотр. разработали фотокаталитический метод превращения удаленной связи C–H в амидах **96** в связь C–F с образованием фторзамещенных амидов **97** (схема 48). Предложен механизм окислительного образования амидиловых радикалов **W** с их превращением путем 1,5-сдвига атома водорода в радикалы **X** и последующим фторированием последних реагентом Selectfluor (**2**) (схема 49).<sup>68</sup>

Схема 48

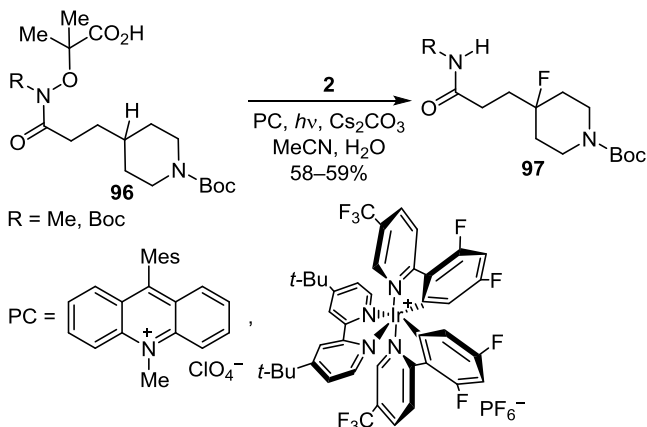
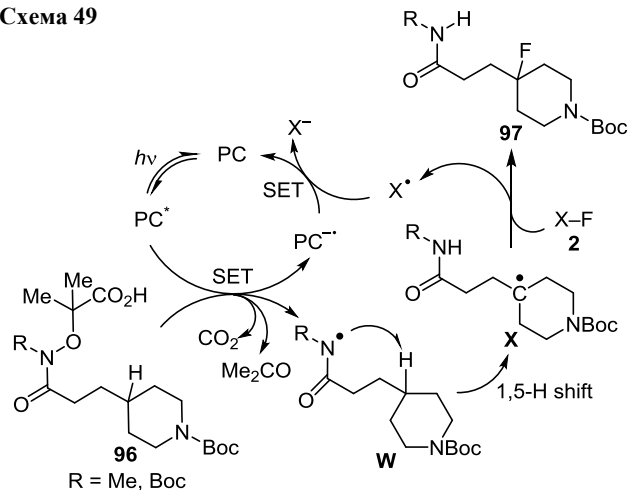


Схема 49



Ван и Васер разработали одnoreакторный синтез фотохимической трансформации циклопропиламида **98** во фторированный амид **99** при использовании бензофенона в качестве фотокатализатора (схема 50). Авторы предположили, что раскрытие циклопропанового фрагмента осуществляется путем перегруппировки катион-радикала **Y** в катион-радикал **Z** с последующим фторированием последнего (схема 51).<sup>69</sup>

Схема 50

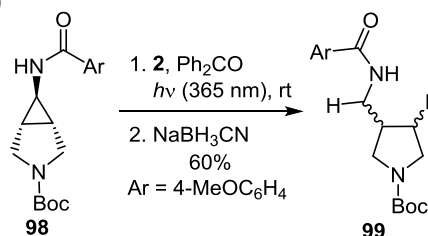
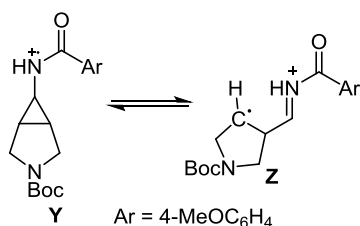


Схема 51



В обзоре представлено состояние исследований фторирования гетероциклических соединений, сопровождающегося молекулярными перегруппировками. Осуществление таких перегруппировок расширяет круг синтезируемых продуктов, которые иногда трудно получить прямым фторированием. Электрофильное и окислительное фторирование гетероциклических соединений часто происходит с образованием катионов, ион-радикалов и радикалов, которые являются интермедиями, склонными к перегруппировкам. Течение таких реакций порой трудно предсказать и для решения этой проблемы необходимо детальное изучение механизма реакций, включая использование квантово-химических расчетов.<sup>70</sup>

### Список литературы

- Lowe, P. T.; O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52, 248.
- Benedetto Tiz, D.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules* **2022**, 27, 1643.
- Mei, H.; Han, J.; White, S.; Graham, D. J.; Izawa, K.; Sato, T.; Fustero, S.; Meanwell, N. A.; Soloshonok, V. A. *Chem.–Eur. J.* **2020**, 26, 11349.
- Dhiman, P.; Arora, N.; Thanikachalam, P. V.; Monga, V. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103291.
- Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. F.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
- Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
- Zaikin, P. A.; Borodkin, G. I. In *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*; Postigo, A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2019, p. 105.
- Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 1670.
- Jeschke, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513.
- Jeanmart, S.; Edmunds, A. J. F.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 317.
- Li, F.; Wang, M.; Liu, S.; Zhao, Q. *Chem. Sci.* **2022**, 13, 2184.
- Bremer, M.; Kirsch, P.; Klasen-Memmer, M.; Tarumi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 8880.
- Squeo, B. M.; Gregoriou, V. G.; Aygeropoulos, A.; Baysec, S.; Allard, S.; Scherf, U.; Chochos, C. L. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, 71, 26.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1369.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 84.
- Ramsden, C. A. *ARKIVOC* **2014**, (i), 109.
- Martínez, J.; Cortés, J. F.; Miranda, R. *Processes* **2022**, 10, 1274.
- Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. *Green Chem.* **2018**, 20, 1929.
- Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 259.
- Fluorination*; Hu, J.; Umemoto, T., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2020.
- Borodkin, G. I. *Russ. Chem. Rev.* **2023**, 92, RCR5091.
- Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 8214.
- Rozatian, N.; Hodgson, D. R. W. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 683.
- Sakthivel, K.; Subhiksha, J.; Raju, A.; Kumar, R.; Dohi, T.; Singha, F. V. *ARKIVOC* **2022**, (vii), 138.
- Haufe, G. *Chem. Rec.* **2023**, 23, e202300140.
- Bykova, T.; Al-Maharik, N.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2015**, 179, 188.
- Kitamura, T.; Yoshida, K.; Mizuno, S.; Miyake, A.; Oyamada, J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14853.
- Sharma, H. A.; Mennie, K. M.; Kwan, E. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 16090.
- Hoogesteger, R. H.; Murdoch, N.; Cordes, D. B.; Johnston, C. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202308048.
- Wang, Q.; Biosca, M.; Himo, F.; Szabó, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 26327.
- Scheidt, F.; Neufeld, J.; Schäfer, M.; Thiehoff, C.; Gilmour, R. *Org. Lett.* **2018**, 20, 8073.
- Lin, P.-P.; Huang, L.-L.; Feng, S.-X.; Yang, S.; Wang, H.; Huang, Z.-S.; Li, Q. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3088.
- Brunner, C.; Andries-Ulmer, A.; Kiefl, G. M.; Gulder, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2615.
- Ulmer, A.; Brunner, C.; Arnold, A. M.; Pöthig, A.; Gulder, T. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 3660.
- Chai, H.; Zhen, X.; Wang, X.; Qi, L.; Qin, Y.; Xue, J.; Xu, Z.; Zhang, H.; Zhu, W. *ACS Omega* **2022**, 7, 19988.
- Neufeld, J.; Stünkel, T.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 13647.
- Ren, J.; Du, F.-H.; Jia, M.-C.; Hu, Z.-N.; Chen, Z.; Zhang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 24171.
- Komatsuda, M.; Suto, A.; Kondo, H.; Takada, H.; Kato, K.; Saito, B.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022**, 13, 665.
- Lin, T.-S.; Tsai, W.-T.; Liang, P.-H. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5571.
- Garia, A.; Kumar, S.; Jain, N. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200164.
- Xu, Z.-F.; Dai, H.; Shan, L.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1054.
- Levin, M. A.; Ovian, J. M.; Read, J. A.; Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 14831.
- Li, C.; Liao, Y.; Tan, X.; Liu, X.; Liu, P.; Lv, W.-X.; Wang, H. *Sci. China: Chem.* **2021**, 64, 999.
- Ning, Y.; Sivaguru, P.; Zannoni, G.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Chem* **2020**, 6, 486.
- Pang, J. H.; Chiba, S. *Sci. China: Chem.* **2020**, 63, 1019.
- Li, H.; Reddy, B. R. P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9358.
- Inoue, T.; Nakabo, S.; Hara, S. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 184, 22.
- Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9266.
- Romanov-Michailidis, F.; Romanova-Michaelides, M.; Pupier, M.; Alexakis, A. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 5561.
- Zhao, P.; Wang, W.; Gulder, T. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6560.
- Chen, Z.-M.; Yang, B.-M.; Chen, Z.-H.; Zhang, Q.-W.; Wang, M.; Tu, Y.-Q. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 12950.
- Liu, A.; Ni, C.; Xie, Q.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202115467.
- Das, B. K.; Tokunaga, E.; Harada, K.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1726.

54. Liao, L.; An, R.; Li, H.; Xu, Y.; Wu, J.-J.; Zhao, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11010.
55. Alcaide, B.; Almendros, P.; Cembellrn, S.; Martínez del Campo, T.; Muñoz, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6813.
56. Lu, Y.; Kasahara, A.; Hyodo, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Otani, Y.; Ohwada, T. *Org. Lett.* **2023**, 25, 3482.
57. Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 2890.
58. Talbot, E. P. A.; Fernandes, T. A.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4101.
59. Cao, J.; Wu, H.; Wang, Q.; Zhu, J. *Nature Chem.* **2021**, 13, 671.
60. Gong, J.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202211470.
61. Yang, G.; Wu, H.; Gallarati, S.; Corminboeuf, C.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 14047.
62. Mishra, K.; Singh, J. B.; Gupta, T.; Singh, R. M. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1794.
63. Bui, T. T.; Hong, W. P.; Kim, H.-K. *J. Fluorine Chem.* **2021**, 247, 109794.
64. Morcillo, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 14044.
65. Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 160.
66. Dauncey, E. M.; Morcillo, S. P.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 744.
67. Pitts, C. R.; Bloom, M. S.; Bume, D. D.; Zhang, Q. A.; Lectka, T. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5225.
68. Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12945.
69. Wang, M.-M.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 16420.
70. Hayashi, H.; Maeda, S.; Mita, T. *Chem. Sci.* **2023**, 14, 11601.