

19

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

Дильман

ДИЛЬМАН
Александр Давидович



**НОВАЯ МЕТОДОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
СИЛАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕРФТОРИРОВАННУЮ ГРУППУ**

02 00 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

18 СЕН 2008

Москва – 2008

Работа выполнена в лаборатории химии нитросоединений
Института органической химии имени Н Д Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ Академик
Тартаковский Владимир Александрович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ Доктор химических наук, профессор
Смушкевич Юрий Исаевич

Доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

Доктор химических наук, профессор
Дорохов Владимир Алексеевич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Институт элементоорганической химии
им А Н Несмеянова

Защита диссертации состоится “ 21 ” октября 2008 г в 10 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002 222 01 по присуждению ученой степени доктора
химических наук при Институте органической химии имени Н Д Зелинского РАН
по адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, д 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан “ 3 ” сентября 2008 г

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 002 222 01 при ИОХ РАН,

доктор химических наук Родинонская Людмила Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние десять лет стала интенсивно развиваться химия силанов, содержащих у атома кремния перфторированные группы. Актуальность использования этих производных обусловлена тем, что они являются удобными реагентами для введения перфторированных фрагментов в органические соединения с образованием продуктов, которые находят широкое применение в фармацевтической промышленности и агрохимии.

Наиболее значимыми процессами с участием перфторзамещенных силанов являются реакции, приводящие к образованию новой C-C связи. Так, актуальной задачей представляется создание новых подходов к проведению реакций присоединения фторированного фрагмента по C=N связи с образованием потенциально биологически активных продуктов — аминов, содержащих в α -положении фторированный заместитель. До начала настоящего исследования это направление было изучено очень поверхностно, и не существовало общей методологии для реализации таких реакций, а подходы к получению таких соединений были весьма ограничены.

При взаимодействии фторированных силанов с основаниями Льюиса происходит промежуточное образование пентакоординационных кремниевых интермедиатов. Изучение этих частиц также представляет значительный фундаментальный интерес, поскольку понимание факторов, влияющих на их реакционную способность, позволяет расширить возможности синтетического использования сильных реагентов.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы являлось создание новой методологии синтетического применения кремниевых производных, основанной на способности атома кремния к расширению валентной оболочки. Достижение поставленной цели включало решение следующих основных задач:

а) Разработка новых методов образования C-C связи в реакциях фторированных силанов с C=N двойной связью, позволяющих получать различные классы азотсодержащих соединений с перфторированными фрагментами.

б) Разработка общих подходов к синтезу силанов, содержащих три фторированных заместителя.

в) Изучение структурных особенностей фторированных силанов и их реакционной способности.

Научная новизна и практическая ценность. В работе решена значимая научно-прикладная проблема — предложена новая методология синтетического использования силанов, содержащих при кремнии перфторированную группу. Развита методология, создающая основу для эффективного получения широкого спектра потенциально биологически активных производных.

Впервые систематически исследована реакция широкого круга субстратов, содержащих C=N связь, с фторированными силильными реагентами с образованием полезных фторзамещенных соединений различных классов — вторичных и третичных аминов, аминоксиртов, производных аминокислот.

Разработана серия новых общих методов образования C-C связи, ключевая стадия которых включает взаимодействие пентакоординационных кремниевых интермедиатов с иминиевыми катионами. С помощью этих методов получен широкий спектр соединений, содержащих C₆F₅- и CF₃-группы в α-положении к атому азота. Практически все полученные соединения являются новыми.

Предложен новый механизм образования C-C связи с участием фторированных силанов, включающий согласованный перенос фторированного фрагмента от атома кремния на электрофильную частицу. Расчетными методами исследован процесс переноса C₆F₅-группы от пентакоординационных силильных комплексов на иминиевый катион.

Впервые показано, что образование C-C связи в реакции фторированных силанов с иминиевыми катионами может протекать слабоосновными анионными активаторами, такими как хлорид-анион.

Предложен новый подход к активации C=N связи в реакциях со фторированными силанами, основанный на внутримолекулярной комплексации атома азота кислотой Льюиса.

Разработаны новые универсальные методы синтеза трис(пентафторфенил)-силильных (ТПФС) производных, включающие как реакции образования связи кремний-пентафторфенил, так и реакции введения (C₆F₅)₃Si-фрагмента.

Обнаружена общая характеристика строения фторированных силанов — укорочение связи кремний-элемент при введении к кремнию трех C₆F₅-групп.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 20 статей (все статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК) и 10 тезисов докладов. Результаты работы докладывались на конференциях «Достижения синтетической, комбинаторной и медицинской химии» (Москва,

Россия, 2004 г), «Современные тенденции в элементарной органической химии» (Москва, Россия, 2004 г), на I и II Молодежных конференциях ИОХ РАН в 2005 и 2006 гг, на 7-й Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва, Россия, 2006 г), на 18-м Международном симпозиуме по химии фтора (ISFC-18, Бремен, Германия 2006 г), на IX научной школе-конференции по органической химии (Звенигород, Россия, 2006 г), на 236-м съезде Американского химического общества (Филадельфия, США, 2008 г)

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 310 стр и включает 116 схем, 63 таблицы, 45 рисунков Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы Библиографический список состоит из 185 наименований Литературный обзор посвящен реакциям образования C-C связи с участием силанов, содержащих перфторированную группу

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследования, в проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

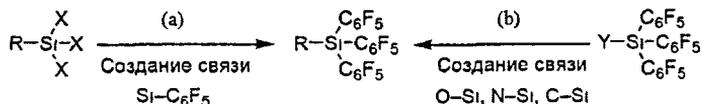
- Новая методология синтетического использования силанов, разработка новых реакций образования C-C связи
- Новые методы синтеза трис(пентафторфенил)силанов
- Комплексообразующие свойства и структурные особенности трис(пентафторфенил)силановых производных

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основное содержание диссертации состоит из трех разделов, в которых рассматриваются синтез, структура и реакционная способность фторированных силанов в реакции с C=N связью

1. Синтез трис(пентафторфенил)силановых производных

Можно предложить два способа получения соединений с ТПФС-фрагментом Первый способ включает образование связи между кремнием и C₆F₅-группами, т.е. непосредственное создание ТПФС-фрагмента (путь а) Второй способ подразумевает введение в органическую молекулу уже готовой ТПФС-системы по реакциям образования связей O-Si, N-Si и C-Si (путь б)



1.1. Взаимодействие трихлорсиланов с C_6F_5MgBr

Для создания ТПФС-фрагмента нами была выбрана реакция сочетания легкодоступных трихлорсиланов $RSiCl_3$ с пентафторфенилмагнийбромидом

Этим методом были получены ТПФС-производные **1**, содержащие различные заместители, такие как аллильные, бензильные, винильные, алкинильные и хлоралкильные группы (Таблица 1) Данный процесс легко масштабируется, что было продемонстрировано на примере получения соединения **1h** в количестве 80 г в одном опыте Соединения **1a,b,d,f,g,i,k** изучены методом РСА

Таблица 1. Синтез $RSi(C_6F_5)_3$ (**1**)



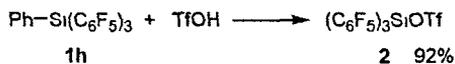
| R | | Выход 1 , % ^a |
|----------------------|-----------|---------------------------------|
| Me | 1a | 74 |
| $ClCH_2$ | 1b | 67 |
| $Cl(CH_2)_3$ | 1c | 85 |
| $CH_2=CHCH_2$ | 1d | 93 |
| $CH_2=C(Me)CH_2$ | 1e | 85 |
| $PhCH_2$ | 1f | 65 |
| $PhCH(Me)$ | 1g | 70 |
| Ph | 1h | 75 |
| $CH_2=CH$ | 1i | 72 |
| <i>E</i> - $PhCH=CH$ | 1j | 68 |
| $PhC\equiv C$ | 1k | 67 |

^a Выход выделенного вещества

Разработанный метод гораздо более эффективен по сравнению с известным методом, включающим использования пентафторфениллитиевого реагента

1.2. Синтез ТПФС-производных по реакциям силилирования

Наиболее эффективным способом введения силильного фрагмента в органическую молекулу является реакция силирования В качестве силилирующих реагентов, содержащих ТПФС-группу, использовались ТПФС-хлорид ($(C_6F_5)_3SiCl$) и ТПФС-трифлат (**2**) В то время как ТПФС-хлорид был известен ранее, трифлат **2** был получен нами впервые по реакции протодесилирования сичана **1h** при действии трифторметансульфокислоты Кристаллическая структура трифлата **2** установлена методом РСА



1.2.1. Силирование карбонильных соединений. Силилирование альдегидов и кетонов **3a-e** при действии ТПФС-хлорида и триэтиламина требует кипячения в дихлорэтано в течение нескольких часов (Метод А) и приводит к силиленолятам **4** с выходами 42-73% Силилирование в присутствии силил-трифлата **2** (Метод В) реализуется гораздо быстрее — для многих субстратов реакция завершается в течение тридцати минут при комнатной температуре, однако в случае стерически загруженных субстратов, таких как

метил-*трет*-бутилкетон или камфара, необходимо увеличение времени реакции. Выходы силиленолятов, как правило, превышают 80% (Таблица 2)

Таблица 2. Синтез ТПФС-еноловых эфиров 4

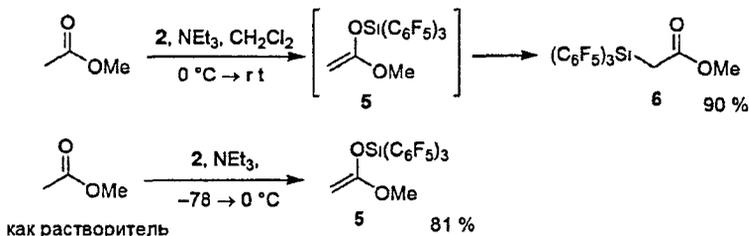
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{3} \quad \text{R}^2 \quad \text{R}^3
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{(C}_6\text{F}_5\text{)}_3\text{SiOTf (2), NEt}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt, 0.5-3 ч (Метод В)}]{\text{(C}_6\text{F}_5\text{)}_3\text{SiCl, NEt}_3, \text{дихлорэтан, } \Delta, 2-5 \text{ ч (Метод А)}}
 \begin{array}{c}
 \text{OSi(C}_6\text{F}_5\text{)}_3 \\
 | \\
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{C}=\text{C} \\
 | \quad | \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^3
 \end{array}
 \quad \text{4}$$

| 3 | R ¹ | R ² | R ³ | Метод | Время, ч | 4 | Выход 4, % ^b | E | Z |
|----|----------------|---------------------------------|----------------|-------|----------|-----------------|-------------------------|---|----|
| 3a | Me | H | H | A | 3 | 4a ^a | 55 | | |
| 3a | | | | B | 0.5 | 4a | 92 | | |
| 3b | Ph | H | H | A | 5 | 4b | 77 | | |
| 3b | | | | B | 0.5 | 4b | 88 | | |
| 3c | | (CH ₂) ₃ | H | A | 4 | 4c | 72 | | |
| 3d | | (CH ₂) ₄ | H | A | 3 | 4d | 42 | | |
| 3d | | | | B | 0.5 | 4d | 94 | | |
| 3e | H | Me | Me | A | 2 | 4e | 73 | | |
| 3f | | (CH ₂) ₅ | H | B | 0.5 | 4f | 95 | | |
| 3g | H | H | H | B | 0.5 | 4g | 72 | | |
| 3h | H | Me | H | B | 0.5 | 4h | 82 | 1 | 10 |
| 3i | <i>t</i> -Bu | H | H | B | 1 | 4i | 93 | | |
| 3j | | H | H | B | 0.5 | 4j | 92 | | |
| 3k | Et | Me | H | B | 0.5 | 4k | 87 | 1 | 33 |
| 3l | Ph | Me | H | B | 0.5 | 4l | 89 | 1 | 85 |
| 3m | камфара | | | B | 3 | 4m | 86 | | |

^a Структура изучена методом РСА

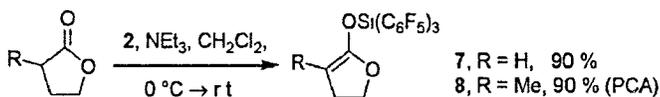
^b Выход на перегонный продукт

При силилировании метилацетата при действии трифлата 2 в стандартных условиях в качестве единственного продукта был выделен α -силилацетат 6. Исследование этого процесса методом ЯМР показало, что первичным продуктом силилирования является силилкетенацеталь 5, который в условиях реакции перегруппировывается в α -силилацетат 6



Силилирование в метилацетате, взятым в качестве растворителя, позволило выделить кетенацеталь 5 в индивидуальном состоянии. Это соединение достаточно лабильно и при комнатной температуре претерпевает перегрупп-

пировку в изомер **6** Силилирование бутиролактона и α -метилбутиролактона позволило получить силилкетенацетали **7** и **8** с высокими выходами



1.2.2. Силирование аминов и иминов. Для получения ТПФС-производных со связью N-Si нами разработан метод силилирования аминов и иминов (Таблица 3) Первичные амины такие как бензиламин и апилин силилируются при действии ТПФС-хлорида в присутствии NEt_3 Однако N-метиланилин в эту реакцию не вступал, и для его силирования был использован ТПФС-трифлат Имины, содержащие атом водорода рядом с C=N связью, также вступают в реакцию силирования при действии ТПФС-трифлата

Таблица 3. Получение ТПФС-аминов

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}_2\text{NH} \xrightarrow{i} \text{R}_2\text{NSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 \quad \mathbf{9} & & \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^3) \xrightarrow{i} \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^3)\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 \quad \mathbf{10} \\
 i: (\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiX}, \text{NEt}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}, 30 \text{ мин} & &
 \end{array}$$

| Субстрат | X | Продукт | 9 | Выход % | Субстрат | X | Продукт | 10 | Выход % |
|--------------------|-----|---------|-----|---------|----------|-----|--|------|-----------------|
| Bn-NH ₂ | Cl | | 9a* | 88 | | OTf | | 10a | 55 ^b |
| | Cl | | 9b | 88 | | OTf | | 10b* | 60 ^b |
| Ph-NH ₂ | Cl | | 9c | 92 | | OTf | | 10c | 56 ^b |
| | OTf | | 9d | 78 | | | ^a Время реакции 16 ч ^b Выход перекристаллизованного продукта | | |

* Изучено методом PCA

1.2.3. Силирование енаминов. Мы изучили силирование енаминов – широко используемых C-нуклеофильных реагентов Так, при взаимодействии енаминов **11** с ТПФС-трифлатом в присутствии NEt_3 происходит силирование двойной связи с образованием C-силиленаминов **13** (Таблица 4) Реакция проходит через промежуточное образование нестабильных α -силилиминиевых катионов **12**, которые депротонируются основанием Следует отметить, что во всех случаях продукты **13** получались в виде одного стереоизомера, в котором силильная группа находится в *транс*-ориентации по отношению к самому объемному заместителю

Таблица 4. Силилирование енаминов

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad | \\
 \text{R}^2 \qquad \qquad \text{R}^3 \\
 \mathbf{11}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}]{(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiOTf}}
 \left[\begin{array}{c}
 (\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{Si} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{N}^+ \text{---} \text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad | \\
 \text{R}^1 \qquad \qquad \text{R}^2 \\
 \mathbf{12} \\
 \text{TfO}^-
 \end{array} \right]
 \xrightarrow{\text{NEt}_3}
 \begin{array}{c}
 (\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{Si} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \\
 | \qquad \qquad | \\
 \text{R}^1 \qquad \qquad \text{R}^2 \\
 \mathbf{13}
 \end{array}$$

| Енамин | 11 | Продукт | 13 | Время | Выход, % ^a |
|--------|------------------|---------|------------------|--------|-----------------------|
| | 11a | | 13a ^b | 15 мин | 81 |
| | 11b | | 13b ^c | 15 мин | 83 |
| | 11c | | 13c ^c | 15 мин | 92 |
| | 11d | | 13d ^c | 15 мин | 78 |
| | 11e | | 13e | 30 мин | 77 |
| | 11f ^z | | 13f ^b | 48 час | 68 |

^a Выходы после перекристаллизации ^b Строение определялось методом РСА ^c Конфигурация устанавливалась наблюдением NOE ^z В реакционную смесь добавляли 10% пиридина

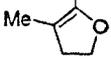
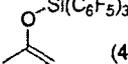
2. Структура и комплексообразующие свойства ТПФС-производных.

Представлялось интересным изучить молекулы, в которых ТПФС-фрагмент присутствует в самых различных классах соединений, что может дать полезную информацию об электронных и стерических свойствах ТПФС-группы

2.1. Особенности длин связей. В Таблице 5 представлены длины связей Si—A в соединениях (C₆F₅)₃Si—A, для которых нами проведены измерения методом РСА Также даны параметры для аналогичных производных, содержащих при кремнии алкильные или фенильные заместители (литературные данные)

Анализ этих величин позволяет сделать следующее обобщение Наличие трех C₆F₅-групп у атома кремния в структуре (C₆F₅)₃Si—A приводит к относительно короткой связи Si—A. То есть, если сравнивать соединения R₃Si—A с одинаковыми фрагментами А и различными R, то связь Si—A будет короче для R = C₆F₅, по сравнению с R = Alk или Ph Это свойство наблюдается, если кремний связан с атомами кислорода, углерода, азота или галогенами

Таблица 5. Длины связей кремний-элемент, Å

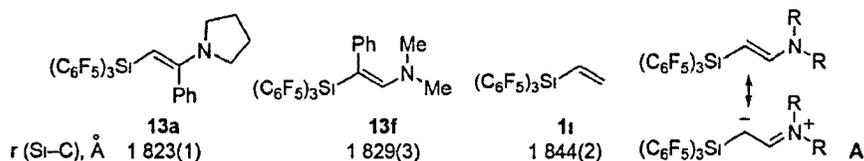
| | | | | | | |
|--------|--|---|-----------------------------|---|-----------------|---|
| Si-O | $(C_6F_5)_3Si-OTf$ (2) | 1 663(2) | $(C_6F_5)_3Si-O$ |  (8) | R_3Si-O |  |
| Лит | $R_3Si-OTf$ | 1 742-1 760 | | | Лит | |
| |  (4a) | 1 614(2) | | 1 632(3) | | 1 66-1 73 |
| | | | | $(C_6F_5)_3Si-OMe$ | | 1 597 |
| Лит | $R^1-CH_2-CH=C(R^2)-SiR_3$ | 1 65-1 67 | Лит | $R_3Si-OAlk$ | | 1 63-1 67 |
| Si-Hal | $(C_6F_5)_3Si-F$ | 1 585(1) | | $(C_6F_5)_3Si-Cl$ | | 2 0399(9) |
| Лит | R_3Si-F | >1 600 | Лит | R_3Si-Cl | | >2 050 |
| Si-N | $(C_6F_5)_3Si-NH-CH_2-Ph$ | | $(C_6F_5)_3Si-N(CH_2)_2-Ph$ | | $Ph_3Si-N(R)_2$ | |
| | 9a | | 10b | | Лит | |
| | 1 694(1) | | 1 700(1) | | | 1 71-1 72 |
| Si-C | | $(C_6F_5)_3Si-C\equiv C-Ph$ (1k) | | 1 798(5) | | |
| Лит | | $R_3Si-C\equiv C-R^1$ | | 1 82-1 85 | | |

Мы полагаем, что укорочение связи кремний-элемент обусловлено электроакцепторным влиянием трех C_6F_5 -групп. Смещение электронной плотности по трем связям $Si-C_6F_5$, приводит к возрастанию вклада p -орбиталей кремния в эти связи, что приводит к возрастанию вклада s -орбитали в четвертую связь, и, следовательно, к ее укорочению.

В вышеприведенных примерах рассмотрены соединения, в которых атом, связанный с кремнием, является стерически незагруженным. В тоже время, ТПФС-фрагмент сам по себе обладает большим объемом, что способствует удлинению связи $Si-R$ при возрастании объема группы R . Так, если рассмотреть производные, у которых кремний связан с sp^3 -атомом углерода, то из-за наличия дополнительных заместителей (даже если это атомы водорода) связь $Si-C$ может удлиниться. Вероятно, вследствие этого связь $Si-C$ в ТПФС-Me (1 856(3) Å) соответствует стандартной связи $Si-Me$ (1.857 Å). Этот эффект становится заметным при сравнении между собой различных ТПФС-производных со связью $Si-C(sp^3)$.

| | | | | | |
|---------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| $(C_6F_5)_3Si-Me$ | $(C_6F_5)_3Si-CH_2Cl$ | $(C_6F_5)_3Si-CH=CH_2$ | $(C_6F_5)_3Si-CH_2Ph$ | $(C_6F_5)_3Si-CH(Me)Ph$ | |
| 1a | 1b | 1d | 1f | 1g | |
| $r(Si-C), \text{Å}$ | 1 856(3) | 1 875(2) | 1 872(1) | 1 881(3) | 1 887(2) |

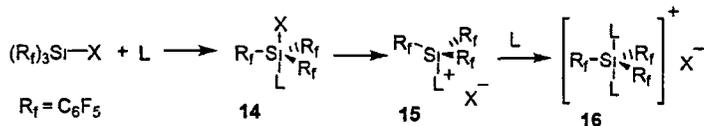
Однако стерическое влияние заместителя может перевешиваться электронными эффектами, поэтому даже при наличии дополнительных заместителей в органическом фрагменте может наблюдаться короткая связь Si-C. В частности, в соединениях **13a** и **13f**, в которых кремний связан с винильным атомом углерода, связь Si-C несколько короче (на 0 021 Å и 0 015 Å), по сравнению с такой же связью в незамещенном винилсилане **2i**



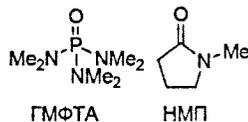
По-видимому, укорочение связи в соединениях **13a** и **13f** вызвано наличием енаминового фрагмента, который можно представить резонансной структурой **A**. Электростатическое взаимодействие частичного отрицательного заряда на атоме углерода с частично положительным зарядом на атоме кремния приводит к более прочной связи Si-C.

2.2. Комплексаия ТПФС-производных с нейтральными основаниями Льюиса Пентафторфенильная группа обладает весьма необычной комбинацией характеристик: с одной стороны она является углерод-центрированной электроноакцепторной, а с другой стороны — обладает заметным объемом. Преобладание того или иного эффекта на комплексообразующие свойства зависит, как от типа ТПФС-производного, так и от природы основания Льюиса. Отметим, что до наших работ не было известно ни одной пентакоординационной структуры с участием ТПФС-фрагмента.

Монодентантная координация. При взаимодействии ТПФС-производных с основаниями Льюиса могут получаться комплексы трех типов: пентакоординационный нейтральный (**14**), четырехкоординационный катионный (**15**) и пентакоординационный катионный (**16**).

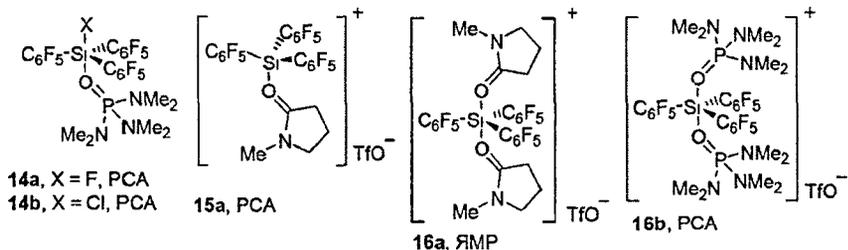


В качестве оснований Льюиса использовались гексаметилфосфортриамид (ГМФТА) и N-метилпирролидон (НМП). Взаимодействие силанов с основаниями Льюиса проводилось в растворе CDCl_3 при 20 °C.



Смеси анализировались методом ЯМР ^1H и ^{19}F , а в случае достаточной растворимости образующихся продуктов — на ядрах ^{13}C и ^{29}Si . Кристаллические вещества изучались методом РСА.

ТПФС-фторид и ТПФС-хлорид при взаимодействии с ГМФТА давали комплексы **14a,b**, в то время как НМП либо приводил к слабому равновесному комплексообразованию ($(\text{Rf})_3\text{SiF}$), либо не взаимодействовал вовсе ($(\text{Rf})_3\text{SiCl}$).

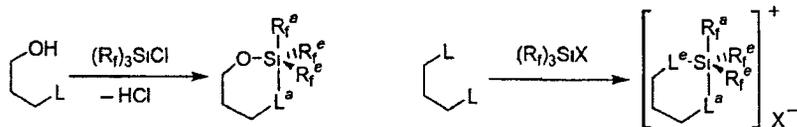


При взаимодействии ТПФС-трифлата с НМП в зависимости от соотношения реагентов могут получаться как комплекс **15a**, так и **16a**. В случае ГМФТА всегда образуется соединение **16b**, которое выпадает в осадок даже при стехиометрическом соотношении ТПФС-трифлата и ГМФТА.

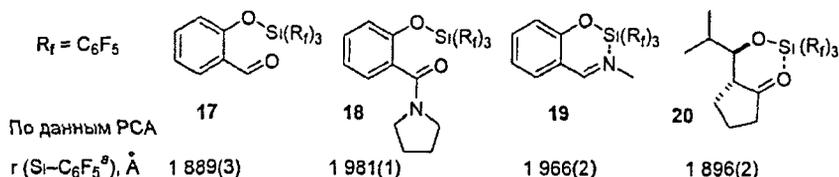
В комплексах **14** и **16** координационный полиэдр кремния является практически идеальным тригонально бипирамидальным, в котором C_6F_5 -группы находятся в экваториальных положениях, а гетероатомы — в апикальных.

Бидентантная координация. Если связать два основания Льюиса в одну молекулу, то тогда станет возможным наблюдать структуры, в которых одна из гетероатомных групп будет занимать экваториальное положение. При этом одна C_6F_5 -группа будет вынуждена принять апикальную ориентацию.

В зависимости от типа лиганда возможно образование нейтральных и катионных хелатных структур. Из множества структурных параметров расстояние между кремнием и апикальным атомом углерода $\text{Si}-\text{Rf}^a$ лучше всего отражает прочность координационной связи, поскольку апикальная связь претерпевает наиболее значительное удлинение при комплексообразовании.

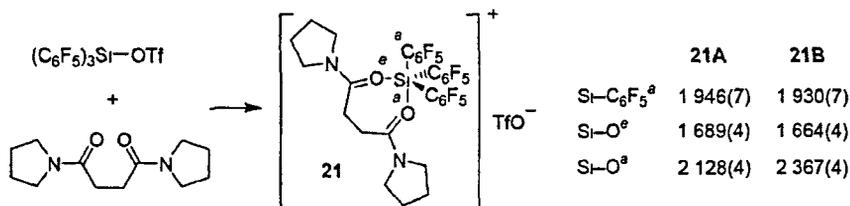


Нами была получена серия силиловых эфиров **17-19** по реакции силилирования соответствующих фенолов при действии ТПФС-Cl. Эфир **20** был получен при сочетании силилоксициклопентена и изомаслянного альдегида.



На основании структурных параметров можно заключить, что прочность координационной связи возрастает в ряду $17 < 20 < 19 < 18$

При взаимодействии ТПФС-трифлата с диамидом янтарной кислоты был получен комплекс **21**. В его кристалле содержится два независимых катиона (**21A** и **21B**), в которых апикальные связи Si-O различаются на 0,24 Å, что может быть связано с подвижностью семичленного цикла



2.2.3. Реакционная способность ТПФС-енолятов и кетенацеталей.

Силиленоляты с общей структурной формулой $C=C-O-Si$ являются распространенными нуклеофильными реагентами. В контексте наших исследований представлялось целесообразным оценить влияние C_6F_5 -групп при атоме кремния на нуклеофильность $C=C$ связи различных силиленолятов.

Кинетические исследования нуклеофильности. Ранее в группе проф. Г. Майра (г. Мюнхен, Германия) было показано, что скорости реакций π -нуклеофилов с карбокатионами подчиняются уравнению

$$\lg k = s(N + E) \quad (1)$$

где k — константа скорости второго порядка при 20 °C, N — параметр нуклеофильности, E — параметр электрофильности, а s — коэффициент, который зависит от природы нуклеофила и обычно близок к 1.

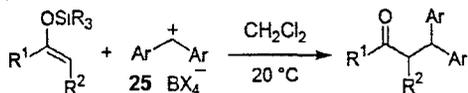
Мы количественно изучили силильные производные содержащие $(C_6F_5)_3Si$ - и $(C_6H_5)_3Si$ -фрагменты (Таблица 6). В качестве стандартных электрофилов были использованы бензгидрильные катионы **25a-h**, взятые в виде боратных солей (**25a-g** BF_4 , **25h** BCl_4) (Таблица 7).

Таблица 6. π -Нуклеофилы

| R |  |  |  |
|-------------------------------|---|---|---|
| C ₆ F ₅ | 4a | 4c | 7 |
| C ₆ H ₅ | 22 ^a | 23 | 24 |

^aСоединение было изучено ранее

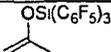
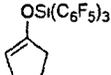
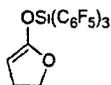
Катионы **25** реагируют с силлил-енолятами, давая диарил-замещенные кетоны. Кинетика этих реакций, проводимых в CH₂Cl₂ при 20 °С, измерялась методом УФ-спектроскопии по убыванию поглощения катионов



При использовании избытка

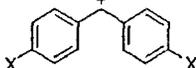
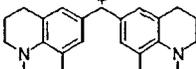
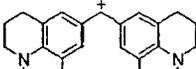
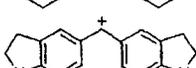
нуклеофила (> 10 экв) наблюдалось экспоненциальное убывание поглощения катионов, что позволило после учета концентрации нуклеофила рассчитать константы скорости второго порядка (Таблица 8). Для ряда реакций были определены параметры активации из экспериментов при различной температуре

Таблица 8. Константы скорости второго порядка (k_2), параметры активации для реакций π -нуклеофилов с катионами катионами **25** (CH₂Cl₂), параметры N и s

| Нуклеофил | N | s | 25 | k_2 , л моль ⁻¹ с ⁻¹ | ΔH^\ddagger , кДж моль ⁻¹ | ΔS^\ddagger , Дж моль ⁻¹ К ⁻¹ | |
|---|-----|-------|---------------------|--|--|---|------------------|
|  | 4a | 0.58 | (0.91) ^a | 25h | 3.344 | | |
|  | 4c | 1.38 | (0.93) ^a | 25h | 1.941×10^1 | 16.3 ± 0.3 | -164.7 ± 1.1 |
|  | 7 | 8.16 | 0.67 | 25f | 6.031×10^1 | 30.4 ± 0.6 | -107.3 ± 2.2 |
| | | | | 25e | 5.546 | | |
| | | | | 25d | 2.173 | | |
|  | 23 | 5.76 | 1.02 | 25g | 1.196×10^1 | 25.8 ± 0.9 | -136.5 ± 3.2 |
| | | | | 25f | 1.596 | | |
| | | | | 25e | 5.328×10^{-2} | | |
|  | 24 | 11.28 | 0.91 | 25c | 2.153×10^2 | | |
| | | | | 25b | 3.992×10^1 | 29.1 ± 0.7 | -115.0 ± 2.5 |
| | | | | 25a | 1.471×10^1 | | |

^a Взят параметр для аналогичного триметилсилильного производного

Таблица 7. Бензгидрильные катионы

| Ar ₂ CH ⁺ |  | E |
|---------------------------------|---|--------|
| 25a |  | -10.04 |
| 25b |  | -9.45 |
| 25c |  | -8.76 |
| 25d | X = N(CH ₂) ₄ | -7.69 |
| 25e | X = NMe ₂ | -7.02 |
| 25f | X = N  | -5.53 |
| 25g | X = NPh ₂ | -4.72 |
| 25h | X = OMe | 0.00 |

Основываясь на уравнении 1, были определены параметры нуклеофильности (N) для исследованных соединений (см Таблицу 8) На рисунке 1 изображено влияние различных силил-окси-групп на π -системы. Замена $\text{Me}_3\text{SiO-}$ на $\text{Ph}_3\text{SiO-}$ группу приводит к понижению реакционной способности двойной связи примерно в десять раз.

В тоже время, введение в фенильные кольца атомов фтора понижает нуклеофильность на три-четыре порядка, что вызвано электроноакцепторным влиянием фторов. Отрицательный индуктивный эффект оказывается столь значительным, что он компенсирует донорный характер атома кислорода, в результате чего $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiO-}$ группа по своему электронному эффекту больше соответствует метильному заместителю.

Реакция ТПФС-енолятов с альдегидами. Известно, что триметилсилил-еноляты не реагируют с альдегидами при 20°C в отсутствие кислоты Льюиса. Мы обнаружили, что менее нуклеофильные ТПФС-еноляты взаимодействуют с альдегидами при комнатной температуре без катализатора, давая после гидролиза β -гидрокси-кетоны **26**. При $\text{R}^2 \neq \text{H}$ получаются смеси *син*- и *анти*-изомеров в соотношении *син/анти* от 1 : 8 до 1 : 25.

Вероятно, эта реакция проходит через циклическое переходное состояние, для достижения которого определяющим фактором является взаимодействие атома кремния енолята с кислородом альдегидной группы.

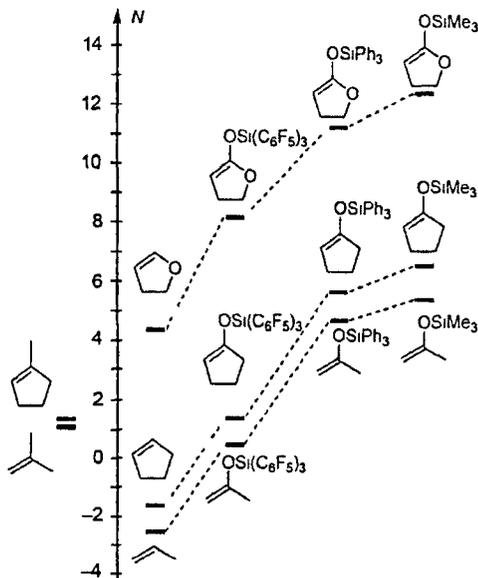
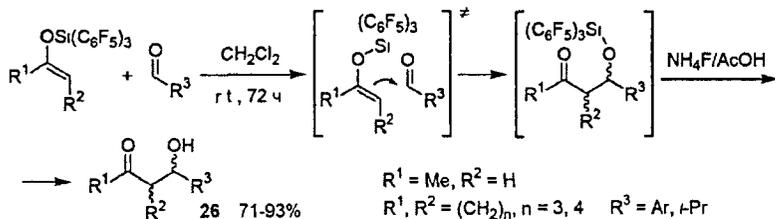


Рис. 1. Относительные нуклеофильности кетенацеталей, силиленолятов и алкенов

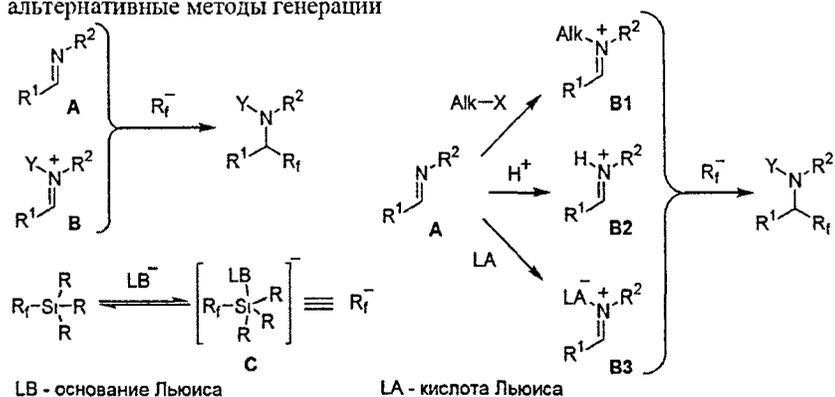
3. Реакции переноса фторированной группы на C=N связь

Амины, содержащие у α -углеродного атома фторированную группу, представляют значительный интерес, поскольку среди них встречается множество биологически активных соединений. В качестве общего метода синтеза такого структурного фрагмента можно рассмотреть реакцию субстратов, содержащих C=N связь, с фторированным карбанионом. При этом электрофильные субстраты можно разделить на два класса: нейтральные (A) и "ионные" (B) — у которых на атоме азота находится положительный заряд.

В качестве эквивалентов фторированного карбаниона удобно использовать фторированные силаны, которые при взаимодействии с основаниями Льюиса образуют нуклеофильный пентакоординационный комплекс C.

Нейтральные субстраты A зачастую оказываются недостаточно электрофильными и не взаимодействуют с комплексом C (например, если $R^2 = \text{Alk}$).

Мы предлагаем подход, включающий активацию нейтральных субстратов за счет их трансформации в "ионные". Такой переход может быть реализован при помощи алкилирования, протонирования или при действии кислоты Льюиса (структуры B1-B3). Кроме того, для катионов типа B1 возможны альтернативные методы генерации.

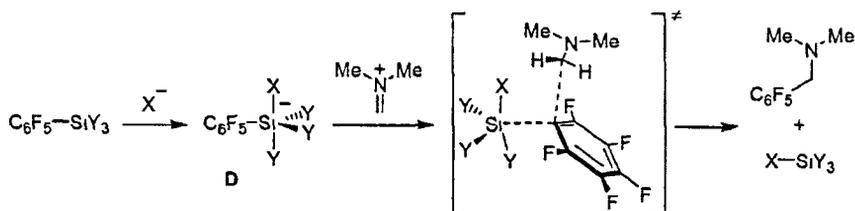


Эффективность реакции образования C-C связи при взаимодействии электрофилов B1-B3 с фторированными силанами определяется структурой силана и природой основания Льюиса, которое необходимо для генерации пентакоординационного комплекса C. Для того, чтобы понять влияние различных факторов на эффективность взаимодействия силана с электрофильным субстратом мы провели квантовохимическое исследование. Затем результаты расчетов были проверены экспериментально.

3.1. Квантовохимическое исследование

Расчеты проводили методом функционала плотности B3LYP/6-31+G(d) В стационарных точках, найденных в газовой фазе, учитывалось влияния растворителя (CH_2Cl_2) с использованием модели поляризуемого континуума (PCM)

Изучалась реакция переноса C_6F_5 -группы на иминиевый катион при содействии анионного активатора (X^-) Реакция включает две стадии генерацию пентакоординационной частицы **D** и последующий перенос фторированной группы, сопровождающийся образованием С-С связи



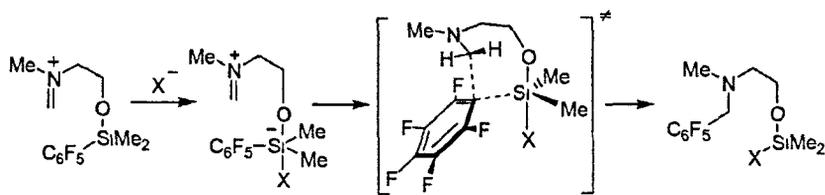
Особый интерес представляют слабоосновные активаторы (X^-), которые не взаимодействуют с карбокатионными интермедиатами

Данные расчетов поверхности потенциальной энергии этого процесса для широкого круга групп X и Y позволили сделать следующие обобщения

а) наибольшее стабилизирующее влияние при образовании пентакоординационных частиц оказывают фтор- и C_6F_5 -группа, б) силаны, содержащие у кремния фтор, будут более реакционноспособны, чем силаны с хорошими уходящими группами (например, Cl, ClO_4), в) при использовании слабых активаторов, образующих комплексы в низкой равновесной концентрации, наиболее активными будут силаны, содержащие заместители, которые сильнее стабилизируют пентакоординационное состояние

На основании этого можно предположить, что наиболее активными реагентами окажутся силаны с общей формулой $(\text{C}_6\text{F}_5)_n\text{SiF}_{4-n}$, $n = 1-3$

Мы также показали, что ключевая стадия образования С-С связи может проходить еще быстрее, если перенос C_6F_5 -группы реализуется внутримолекулярно



3.2. Реакции N,N-диалкилиминиевых солей с фторированными силанами

Реакции переноса C₆F₅-группы, промотируемые слабыми основаниями Льюиса. Используя различные силаны с фрагментом Si-C₆F₅ мы изучили способность слабоосновных активаторов промотировать реакцию образования C-C связи при взаимодействии с иминиевой солью **27** (Таблица 9) В роли таких активаторов служили анионы протонных кислот, которые либо использовались в форме тетрабутиламмониевых солей, либо генерировались *in situ* из кислоты и NEt₃ Реагенты брались в соотношении **27** силан : активатор = 1 : 1 : 1 : 2

Таблица 9. Реакции переноса C₆F₅-группы

| № | Силан | X ⁻ | Растворитель | Темп | Время | Выход % ^a |
|----|---|--|---|--------------|------------|----------------------|
| 1 | C ₆ F ₅ SiF ₃ | AcOH/NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | rt | 45 мин | < 5 |
| 2 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | AcOH/NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | rt | 45 мин | 35 |
| 3 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | AcOH/NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | rt | 15 ч | 58 |
| 4 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | 3-NC-BzOH/NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | rt | 15 ч | 44 |
| 5 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | 3,5-(NO ₂) ₂ -BzOH/NEt ₃ | CH ₂ Cl ₂ | rt | 45 мин | < 5 |
| 6 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | 3,5-(NO ₂) ₂ -BzOH/NEt ₃ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 48 |
| 7 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | 2,4-(NO ₂) ₂ -BzOH/NEt ₃ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 52 |
| 8 | C ₆ F ₅ SiF ₃ | CF ₃ CO ₂ H/NEt ₃ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 19 |
| 9 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | CF ₃ CO ₂ H/NEt ₃ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 35 |
| 10 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | CF ₃ CO ₂ NBu ₄ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 41 |
| 11 | C ₆ F ₅ SiF ₃ | CF ₃ CO ₂ NBu ₄ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 12 |
| 12 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | Bu ₄ N OMs | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 48 |
| 13 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | Bu ₄ N Br | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 65 |
| 14 | C ₆ F ₅ SiF ₃ | Bu ₄ N Br | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 38 |
| 15 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | — | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 16 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | BnNEt ₃ Cl | CH ₂ Cl ₂ | rt | 15 ч | 8 |
| 17 | (C ₆ F ₅) ₃ SiF | BnNEt₃ Cl | ClCH₂CH₂Cl | 82 °C | 3 ч | 85 |
| 18 | C ₆ F ₅ SiF ₃ | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 39 |
| 19 | C ₆ F ₅ SiCl ₃ | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 20 | (C ₆ F ₅) ₃ SiOMe | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 21 |
| 21 | C ₆ F ₅ Si(OEt) ₃ | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 22 | (C ₆ F ₅) ₃ SiCl | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 23 | (C ₆ F ₅) ₄ Si | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 24 | (C ₆ F ₅) ₃ SiMe | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 15 |

^a Выход выделенного вещества

Как следует из приведенных данных реакция соли **27** с $(C_6F_5)_3SiF$ эффективно прототируется ацетат- ($pK_a = 4.76$) и 3-пианобензоат- ($pK_a = 3.64$) анионами. Понижение основности активатора до анионов 3,5-динитро- и 2,4-динитробензойных кислот ($pK_a = 2.82$ и 1.42 , соответственно) привело к замедлению процесса, хотя приемлемых выходов 48-52% удалось достичь при повышенной температуре (№№ 6, 7)

Мы обнаружили, что анионы протонных кислот, таких как трифторуксусная ($pK_a = -0.26$), метансульфовая ($pK_a = -1.89$), HBr ($pK_a = -9.00$), и HCl ($pK_a = -8.00$) могут промотировать реакцию переноса C_6F_5 -группы при кипячении в дихлорэтаноле (№№ 8-17). Это первый пример процесса, в которых слабонуклеофильные трифторацетат, метансульфонат, хлорид и бромид-анионы запускают реакцию образования C-C связи посредством активации атома кремния! Следует особо отметить, что в эксперименте с хлорид-ионом удалось получить достаточно высокий выход продукта 85% (№ 17). Еще менее основной трифлат-анион (для кислоты $pK_a = -14$) не может выступать в роли основания Льюиса, так как нагревание соли **27** с силаном $(C_6F_5)_3SiF$ без дополнительных добавок не привело к образованию продукта **28**.

В оптимальных условиях были изучены другие силаны (№№ 18-24). На основании величины выхода продукта **28** использованные силаны можно расположить в следующий ряд по убыванию активности $(C_6F_5)_3SiF > C_6F_5SiF_3 > (C_6F_5)_3SiOMe \gg$ остальные силаны. Если сравнить между собой ТПФС-производные $(C_6F_5)_3SiX$, то их активность падает в ряду $F > OMe > Me > Cl \approx C_6F_5$.

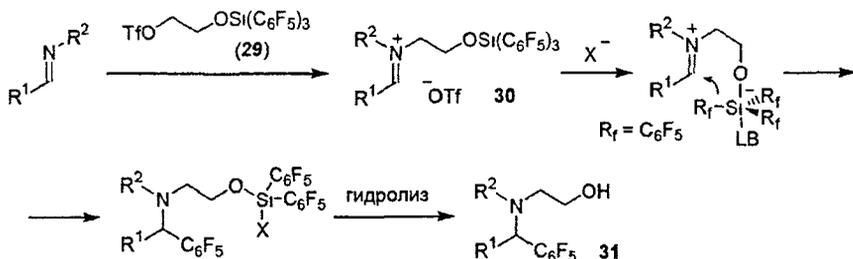
Таким образом, силаны $(C_6F_5)_3SiF$ и $C_6F_5SiF_3$ являются гораздо более реакционноспособными по сравнению с аналогичными хлорсиланами $(C_6F_5)_3SiCl$ и $C_6F_5SiCl_3$ (ср. №№ 17 и 22, 18 и 19), что находится в соответствии с результатами квантовохимических расчетов.

Реакции N-(2-силилоксиэтил)иминиевых солей. Для проведения реакций внутримолекулярного переноса C_6F_5 -группы мы предложили подход, включающий генерацию иминиевых солей с использованием силилоксиэтилтрифлата **29**. Это соединение получается по реакции силитрифлата **2** с этиленоксидом (структура **29** изучена методом ПСА)



На первой стадии происходит алкилирование иминов трифлатом **29** с образованием иминиевых солей **30**, которые при обработке основанием Льюиса

с последующим гидролизом приводят с аминспиртам **31**



Взаимодействие С-арил-иминов ($R^1 = Ar$) с трифлатом **29** при кипячении в дихлорэтане проходит достаточно чисто, давая соответствующие соли. Реакция N-метил-С-изопропилимина проводилась при комнатной температуре в течение 16-ти часов и привела к соответствующей соли с умеренным выходом. Имины, полученные из линейных альдегидов (например, $R^1 = Et$, $R^2 = Bu$) давали сложные смеси соединений, что вероятно связано с депротонированием иминовой соли со скоростью, сравнимой с реакцией алкилирования.

Иминовые соли **30a** ($R^1 = Ph$, $R^2 = Me$) и **30b** ($R^1 = 2$ -фурил, $R^2 = Me$) были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы. Структура соединения **30b** была изучена методом РСА.

Таблица 10. Вариация основания Льюиса

| № | Основание Льюиса | Растворитель | Темп | Время | Выход, % ^a |
|----|---|--|-------|--------|-----------------------|
| 1 | AcO ⁻ /HNEt ₃ ⁺ | CH ₂ Cl ₂ | r t | 20 мин | 75 |
| 2 | AcONa | MeCN | r t | 20 мин | 89 |
| 3 | AcONa | ТГФ | r.t. | 20 мин | 94 |
| 4 | 2,4-(NO ₂) ₂ -BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺ | CH ₂ Cl ₂ | r t | 3 ч | 53 |
| 5 | Bu ₄ N CF ₃ CO ₂ | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 50 |
| 6 | Bu ₄ N OMs | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 43 |
| 7 | Bu ₄ N Br | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 54 |
| 8 | BnNEt ₃ Cl | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | 77 |
| 9 | BnNEt ₃ Cl | CH ₂ Cl ₂ | r t | 15 ч | 32 |
| 10 | — | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 82 °C | 3 ч | < 5 |
| 11 | пиридин-N-оксид | CDCl ₃ /CD ₃ CN ^b | r t | 20 мин | — |
| 12 | (Me ₂ N) ₃ PO | CDCl ₃ /CD ₃ CN ^b | r t | 20 мин | — |

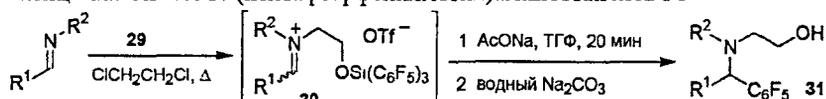
^a Выход выделенного вещества ^b Реакция контролировалась ¹H ЯМР

Трансформация солей **30** в этаноламины **31** при действии различных активаторов была изучена на примере соли **30a** (Таблица 10) Как следует из приведенных данных, ацетат-анион оказался очень эффективным промотором переноса C_6F_5 -группы — реакция проходила быстро при $20^\circ C$ с образованием аминокспирта **31a** с высокими выходами При действии менее активного 2,4-динитробензоат-аниона продукт можно получить с умеренным выходом при более длительной выдержке Хлорид-анион приводит к высокому выходу продукта при кипячении в дихлорэтано, однако при $20^\circ C$ выход соединения **31a** составляет всего 32% Нейтральные активаторы, такие как пиридин-N-оксид или ГМФТА оказались совершенно неэффективными (№№ 11,12)

Наибольший выход продукта **31a** был получен при использовании ацетата натрия в тетрагидрофуране в течение 20 минут, и именно эта система была выбрана для проведения дальнейших исследований

Серия иминов была использована для синтеза аминокспиртов **31** В Таблице 11 приведены условия генерации иминовых солей **30**, которые использовались без выделения Как следует из полученных результатов, стадия переноса C_6F_5 -группы, сопровождающаяся образованием C-C связи, гладко проходит в

Таблица 11. Синтез N-(пентафторфенилметил)аминокспиртов **31**^a



| № | R ¹ | R ² | 31 | Время, ч ^b | Выход 31 , % ^c |
|----------------|---|------------------------------------|------------|-----------------------|----------------------------------|
| 1 | Ph | Me | 31a | 0.5 | 78 |
| 2 ^d | 2-фурил | Me | 31b | 0.5 | 86 |
| 3 ^e | <i>i</i> -Pr | Me | 31c | 16 | 56 |
| 4 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Bn | 31d | 1 | 85 |
| 5 | <i>t</i> -Bu | Bn | 31e | 2 | 66 |
| 6 | 4-ClC ₆ H ₄ | <i>n</i> -Bu | 31f | 2 | 73 |
| 7 | 4-O ₂ NC ₆ H ₄ | Me | 31g | 3 | 67 |
| 8 | Ph | Ph | 31h | 5 | 74 |
| 9 | 2-тиенил | 4-MeOC ₆ H ₄ | 31i | 1 | 80 |
| 10 | 2-фурил | Ph | 31j | 0.5 | 72 |
| 11 | <i>E</i> -PhCH=CH | Ph | 31k | 3 | 78 |
| 12 | циклопентил | Bn | 31l | 1 | 67 |

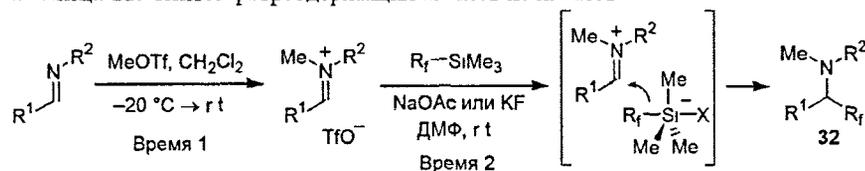
^a Соотношение реагентов имин **29** AcONa = 1 : 0.5 : 1.2 ^b Время взаимодействия имина с трифлатом **29** с образованием соли **30** ^c Выход выделенного вещества ^d Реакция имина с **29** проводилась в ТГФ при $20^\circ C$ ^e Реакция имина с **29** проводилась в CH_2Cl_2 при $20^\circ C$

стандартных условиях для самых разнообразных силилоксииминиевых солей **30**. В тоже время, стадия получения солей **30**, включающая образование C-N связи, гораздо более чувствительна к структуре субстрата.

Реакции с триметилсилильными производными. Существенным достоинством силанов с общей формулой Me_3SiR_f является их доступность и большая устойчивость по отношению к гидролизу по сравнению с силанами, содержащими при кремнии три фторированных заместителя.

Мы обнаружили, что иминиевые соли, генерируемые из иминов при алкилировании метилтрифлатом, взаимодействуют с силанами Me_3SiR_f в присутствии активатора (NaOAc или KF) с образованием продуктов **32** (Таблица 12).

Таблица 12. Синтез фторсодержащих аминов из иминов^a



| Имин | R_f | Время 1 | Время 2 | Активатор ^b | 32 | Выход 32 , % ^c |
|------|------------------------|---------|---------|------------------------|------------|----------------------------------|
| | CF_3 | 15 мин | 2 ч | NaOAc | 32a | 64 |
| | CF_3 | 30 мин | 2 ч | NaOAc | 32b | 67 |
| | CF_3 | 30 мин | 2 ч | KF | 32b | 81 |
| | C_6F_5 | 15 мин | 1,5 ч | NaOAc | 32c | 80 |
| | CF_3 | 15 мин | 1 ч | NaOAc | 32d | 73 |
| | CCl_2F | 15 мин | 1 ч | NaOAc | 32e | 89 |
| | C_6F_5 | 15 мин | 1,5 ч | NaOAc | 32f | 85 |
| | CF_3 | 30 мин | 1 ч | NaOAc | 32g | 34 |
| | CF_3 | 30 мин | 1 ч | KF | 32g | 62 |
| | CF_3 | 30 мин | 1 ч | KF | 32h | 77 |
| | CF_3 | 30 мин | 1 ч | NaOAc | 32i | 51 |
| | CF_3 | 30 мин | 1 ч | KF | 32i | 58 |
| | CF_3 | 18 ч | 2 ч | KF | 32j | 67 |
| | CF_3 | 15 мин | 1 ч | NaOAc | 32k | 89 |
| | C_6F_5 | 15 мин | 1 ч | NaOAc | 32l | 94 |

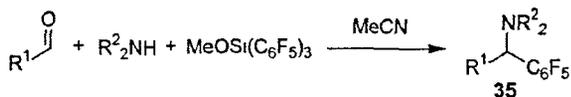
^a Соотношение реагентов имин : MeOTf : $R_f\text{SiMe}_3$ = 1 : 1,2 : 1,5

^b Для NaOAc , 2 экв., для KF , 1,5 экв. ^c Выход выделенного вещества

Вариация растворителя показала, что оптимальной средой для проведения реакции является ацетонитрил. В этих условиях различные альдегиды и амины были вовлечены в трехкомпонентное сочетание с $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, давая пентафторфенил-замещенные амины **35** (Таблица 14)

Ароматические, гетероароматические и алифатические α -разветвленные альдегиды приводят к продуктам с хорошими выходами. Линейные алифатические альдегиды дают сложные смеси, вероятно, из-за побочной альдольной конденсации. Реакция чувствительна к структуре амина. Так, пирролидин, пиперидин и диалкиламины являются подходящими субстратами, в то время как слабонуклеофильные амины, такие как N-Вос-защищенный пиперазин и N-метилэтаноламин дают умеренные выходы продуктов сочетания.

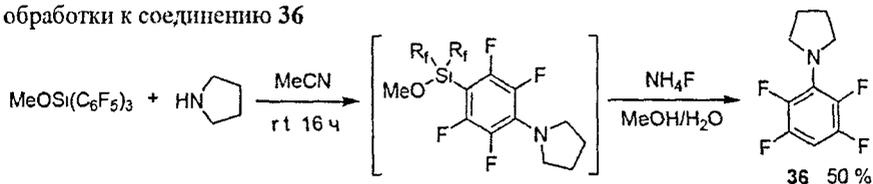
Таблица 14. Реакция альдегидов, аминов и $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ^a



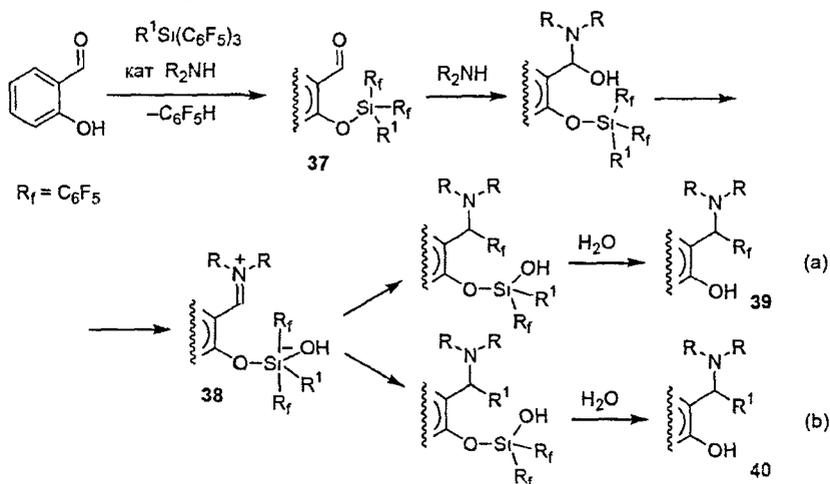
| R ¹ | Амин | Условия | Выход 35 , % ^b |
|------------------------------------|---|------------|----------------------------------|
| Ph | морфолин | r t, 16 ч | 58 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | (PhCH ₂) ₂ NH | 0 °C, 16 ч | 72 |
| 4-ClC ₆ H ₄ | Et ₂ NH | 0 °C, 16 ч | 71 |
| 4-ClC ₆ H ₄ | пиперидин | 0 °C, 16 ч | 65 |
| 2-НОС ₆ H ₄ | пирролидин | r t, 16 ч | 91 |
| 1-нафтил | Et ₂ NH | 0 °C, 16 ч | 87 |
| 2-фурил | морфолин | r t, 16 ч | 77 |
| 2-тиенил | () ₂ NH | 0 °C, 16 ч | 90 |
| 2-фурил |  | r.t, 16 ч | 57 |
| Ph |  | r t, 67 ч | 28 |
| <i>t</i> -Pr | пирролидин | 0 °C, 16 ч | 81 |
| циклопентил | (PhCH ₂) ₂ NH | 0 °C, 16 ч | 78 |
| <i>t</i> -Bu | () ₂ NH | 0 °C, 48 ч | 85 |

^a Соотношение реагентов R¹CHO : амин : MeOSi(C₆F₅)₃ = 1 : 1 : 1 если не отмечено особо. ^b Выход выделенного вещества. ^c Реакция проводилась в CH₂Cl₂ при соотношении R¹CHO : амин : MeOSi(C₆F₅)₃ = 1 : 1 : 15. ^d AcOH (1 экв.) использовалась в качестве добавки.

Кетоны оказались совершенно неактивными даже в присутствии реакционноспособных аминов. Например, при взаимодействии ацетофенона, пирролидина и $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ продукт сочетания не образовывался. Вместо желаемого процесса происходила нуклеофильная атака амина по пентафторфенильному кольцу силана, приводя после гидролитической обработки к соединению **36**.

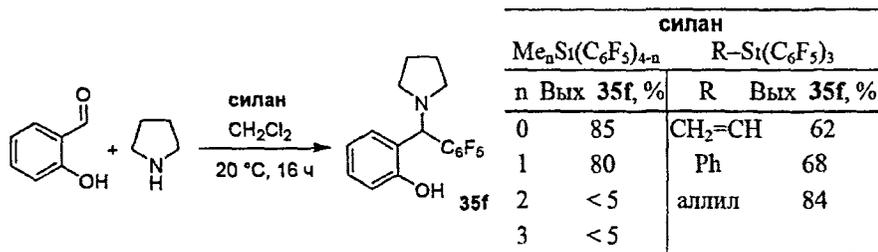


Было обнаружено, что из различных альдегидов наиболее активным в реакции трехкомпонентного сочетания является салициловый альдегид. Мы предположили, что наличие в салициловом альдегиде *орто*-гидроксильной группы, способной к связыванию с силильным реагентом, может способствовать реализации альтернативного механизма, что в свою очередь позволит использовать другие C_6F_5 -замещенные силаны. Так, при реакции салицилового альдегида с силаном возможно образование силилового эфира **37**. Его взаимодействие с амином приводит к генерации пвтитерионного интермедиата **38**, в котором возможен внутримолекулярный перенос C_6F_5 -группы от кремния на иминиевый фрагмент, что дает в результате гидролиза связи Si-O амин **39** (уравнение а). В тоже время, из интермедиата **38** не исключен перенос другого заместителя (R^1), приводящий к нежелательному продукту **40** (уравнение б).

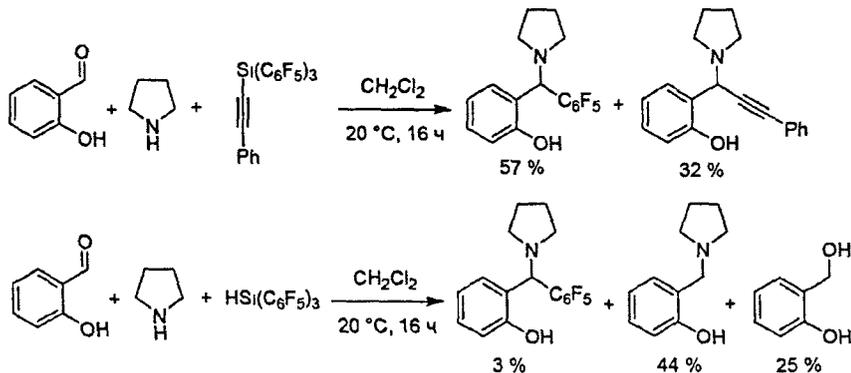


Различные силаны $\text{Me}_n\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_{4-n}$ ($n = 0-3$) были опробованы в сочетании с салициловым альдегидом и пирролидином. Реакцию проводили в CH_2Cl_2 при 20 °С. Оказалось, что только при использовании $\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ и $\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ удается получать C_6F_5 -замещенный амин с высоким выходом (80% и 85%), причем в реакции с участием $\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ продукта переноса метильной группы не наблюдалось.

В реакции винил-ТПФС, фенил-ТПФС и аллил-ТПФС с салициловым альдегидом и пирролидином также получается амин **35f** с выходом 62-84%, однако продукты переноса винильной, фенильной и аллильной групп не образуются. Отсутствие продуктов аллилирования при использовании аллил-ТПФС оказалось совершенно неожиданным, так как известно, что аллилсиланы могут служить эффективными реагентами аллилирования, в том числе и в процессах, проходящих через пентакоординационные кремниевые интермедаты.



При использовании силана с фенилацетиленидным фрагментом образовывалась смесь продуктов переноса как C_6F_5 -группы, так и фенилацетиленидного заместителя. В реакции ТПФС-гидрида была получена смесь трех продуктов, соответствующих переносу гидрид-иона и C_6F_5 -группы как на иминиевый катион, так и на салициловый альдегид.



Основным недостатком вышеописанных методов с участием MeO-ТПФС и Me-ТПФС является использование только одной C₆F₅-группы, в то время как две оставшиеся теряются на стадии водной обработки. Так как эффективность реакции трехкомпонентного сочетания основывается на генерации пентакоординационных кремниевых интермедиатов, мы предположили, что подходящим реагентом может оказаться пentaфторфенилтрифторсилан (C₆F₅SiF₃), обладающий существенной Льюисовской кислотностью и содержащий только одну C₆F₅-группу.

Мы обнаружили, что реакция с участием пentaфторфенилтрифторсилана может быть реализована, если вместо аминов использовать их N-триметилсилильные производные и проводить реакцию в диметилформамиде в присутствии ацетата лития (Таблица 15). Роль ацетата лития, вероятно, заключается в связывании F₃SiOSiMe₃, образующегося в результате реакции

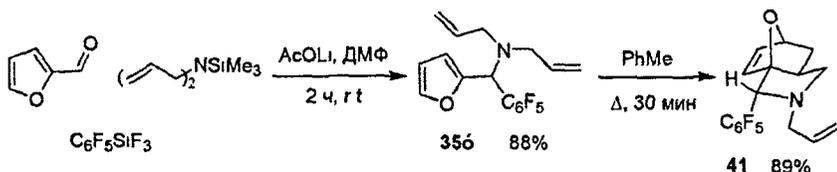
Таблица 15. Трехкомпонентное сочетание с участием C₆F₅SiF₃^a

$$R^1\text{-CHO} + \text{Me}_3\text{Si-NR}^2_2 + \text{C}_6\text{F}_5\text{SiF}_3 \xrightarrow[24, \text{rt}]{\text{AcOLi, ДМФ}} R^1\text{-CH(NR}^2_2\text{)-C}_6\text{F}_5 \quad \mathbf{35}$$

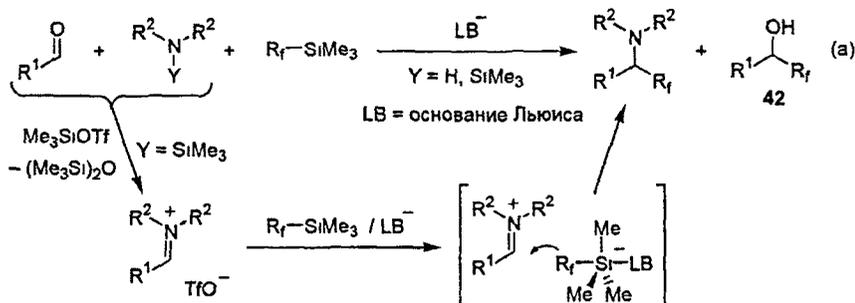
| R ¹ | Амин | Выход 35 , ^b % |
|------------------------------------|---|----------------------------------|
| 4-ClC ₆ H ₄ | Me ₃ Si-N  | 78 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | Me ₃ SiNEt ₂ | 70 |
| Ph | Me ₃ SiNEt ₂ | 70 |
| 2-тиенил | Me ₃ SiNEt ₂ | 79 |
| 2-пиридил | Me ₃ Si-N  | 81 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | () ₂ NSiMe ₃ | 89 |
| <i>E</i> -PhCH=CH | Me ₃ Si-N  | 67 |
| 2-фурил | Me ₃ Si-N  | 62 |
| <i>t</i> -Bu | Me ₃ Si-N  | 80 |
| Ph | Me ₃ Si-N  | 71 |

^a Соотношение реагентов R¹CHO : амин : C₆F₅SiF₃ : AcOLi = 1 : 2 : 12 : 12 : 11^b Выход выделенного вещества^c Реакцию проводили в MeCN в присутствии пиридин-N-оксида вместо AcOLi в течение 28 ч

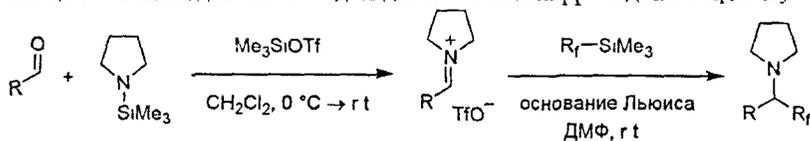
Продукт **35у**, полученный из фурфурола и N-силилдиаллиламина с выходом 88%, оказался нестабильным. Соединение **35у** может храниться при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение пяти дней. При комнатной температуре оно претерпевает изомеризацию в трициклический продукт **41** — конверсия 15% за 20 ч в CDCl_3 . В препаративном эксперименте превращение **35у** в **41**, включающее внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение, было осуществлено при кипячении в толуоле в течение 30 мин. Отметим, что в этой реакции получался только один изомер, соответствующий экзо-циклоприсоединению.



Сочетание альдегидов, N-силиламинов и Me_3SiR_f . При проведении трехкомпонентного сочетания альдегидов, аминов и триметилсилильных производных Me_3SiR_f в присутствии основания Льюиса наиболее серьезной проблемой является перенос фторированной группы на альдегид с образованием спиртов **42** (уравнение а). Для того чтобы минимизировать этот побочный процесс необходимо разделять генерацию иминиевой соли и ее последующее взаимодействие с фторированным силианом (см обходной путь). Количественную генерацию иминиевых солей удобно проводить, используя N-силиламины и триметилсилилтрифлат. Затем иминиевая соль может вовлекаться в реакцию с фторированным силианом.



В качестве модельного субстрата мы выбрали N-триметилсилилпирролидин, который вводили в реакцию с альдегидами в присутствии Me_3SiOTf в CH_2Cl_2 . Последующая замена растворителя на диметилформамид, добавление силиана и основания Льюиса приводит к целевым продуктам (Таблица 16)

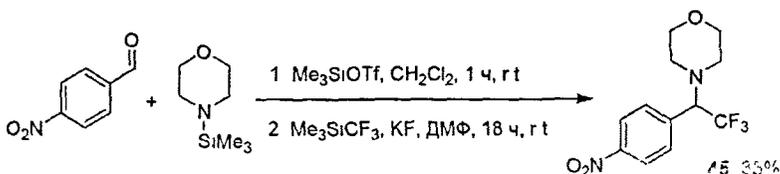
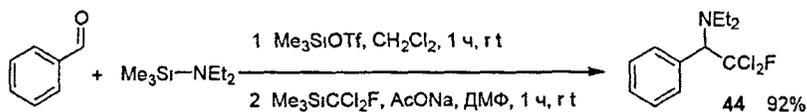
Таблица 16. Взаимодействие альдегидов и N-силилпирролидина с R_fSiMe_3 ^a

| № | R | R _f | Время, ^b ч | Основание Льюиса ^c | Продукт | Выход, ^d % |
|----------------|---|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|
| 1 | Ph | CF ₃ | 1 | NaOAc | 43a | 78 |
| 2 | Ph | CF ₃ | 1 | KF | 43a | 76 |
| 3 | Ph | CF ₃ | 1 | NaF | 43a | — |
| 4 | Ph | C ₆ F ₅ | 1 | NaOAc | 35a | 62 |
| 5 | Ph | CCl ₂ F | 1 | NaOAc | 43b | 90 |
| 6 | Ph | CCl ₃ | 1 | NaOAc | 43c | 72 |
| 7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | CF ₃ | 1 | NaOAc | 43d | 70 |
| 8 ^e | 4-O ₂ NC ₆ H ₄ | CF ₃ | 18 | NaOAc | 43e | 28 |
| 9 ^e | 4-O ₂ NC ₆ H ₄ | CF ₃ | 18 | KF | 43e | 68 |

^a Генерацию иминевой соли проводить в течение 30 мин, соотношение RCHO : амин : Me_3SiOTf : R_fSiMe_3 = 1 : 1 : 2 : 12 : 15 ^b Время реакции иминевой соли с силаном ^c Для NaOAc, 2 экв., для KF, 15 экв. ^d Выход выделенного вещества ^e Время генерации иминиевого катиона составило 2 ч

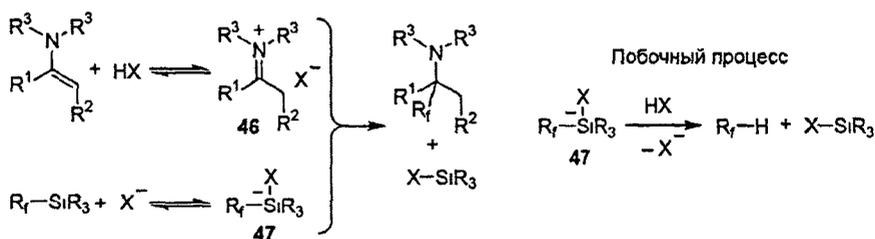
Этот метод может быть применен для синтеза третичных аминов, содержащих CF₃, C₆F₅, CCl₂F и CCl₃ группы

N-Триметилсилильные производные диэтиламина и морфолина также могут быть вовлечены в реакцию с альдегидами и фторированными силанами. Пониженный выход продукта 45, полученного из *para*-нитробензальдегида и морфолина, вероятно, связан со значительной электрофильностью иминиевого катиона, способного связывать фторид-анион в форме фтораминаля.



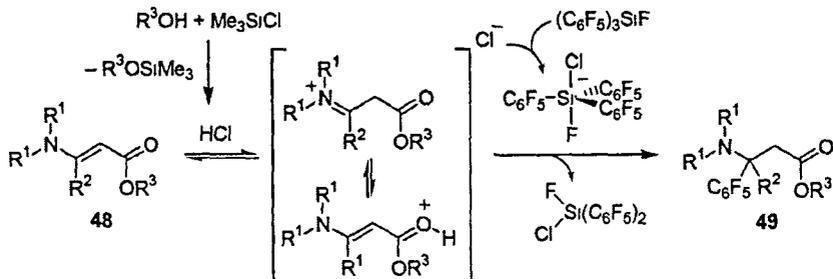
3.3. Реакции енаминов

Енамины могут взаимодействовать с фторированными силанами в присутствии кислот, однако эффективность реакции зависит как от структуры силана, так и от природы кислоты. При протонировании енамина кислотой возникает иминиевый катион **46** и анион кислоты, который взаимодействует с фторированным силаном с образованием пентакоординационной частицы **47**. Реакция между **46** и **47** приводит к целевому продукту. Основная проблема в реализации такого механизма заключается в том, что факторы, определяющие концентрации электрофильной частицы **46** и нуклеофильной частицы **47**, противоположны. Так, увеличение силы кислоты HX увеличивает концентрацию катиона **46**, и, в тоже время, понижает основность аниона X^- , необходимого для образования интермедиата **47**. Кроме того, существенным побочным процессом может оказаться протонирование комплекса **47** кислотой, в результате чего происходит непродуктивное расходование силана.



Пентафторфенилирование β -аминоакрилатов. Интересными субстратами, содержащими енаминовый фрагмент, являются β -аминоакрилаты **48**. Мы обнаружили, что они реагируют с $(C_6F_5)_3SiF$ в присутствии спирта и Me_3SiCl с образованием соединений **49**.

В данном случае спирт и Me_3SiCl генерируют соляную кислоту, которая протонирует β -аминоакрилат, а хлорид-ион активирует силан.



Оптимальными условиями для получения аминов **49** являются проведение реакции в кипящем ацетонитриле в течение одного часа. Различные β -аминоакрилаты были вовлечены в реакцию пентафторфенилирования с выходами целевых продуктов от средних до хороших (Таблица 17)

Таблица 17. Пентафторфенилирование β -аминоакрилатов

| № | R ¹ ₂ N- | R ² | R ³ | Выход 49 , % ^a | |
|----------------|--------------------------------|--------------------|----------------|----------------------------------|----------|
| 1 | пирролидин- | Me | Me | 49a | 89 |
| 2 | диметиламин- | Me | Me | 49b | 86 |
| 3 | морфолин- | Me | Me | 49c | 76 |
| 4 | пирролидин- | MeOCH ₂ | Me | 49d | 67 |
| 5 | пирролидин- | Ph | Et | 49e | 66 |
| 6 | пиперидин- | Ph | Et | 49f | 57 |
| 7 ^b | морфолин- | Ph | Et | 49g | 26 (53°) |
| 8 | диэтиламин- | Ph | Et | 49h | 35 |

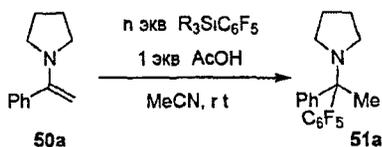
^a Выход выделенного вещества ^b Время реакции 2 ч ^c Выход определен методом ЯМР

Пентафторфенилирование нефункционализованных энаминов. По сравнению с β -аминоакрилатами нефункционализованные энамины гораздо более основны, что позволяет использовать менее сильные кислоты, менее активные пентафторфенилирующие реагенты и более мягкие условия реакции

На примере энамина **50a** мы провели вариацию силана, используя уксусную кислоту для генерации иминиевого катиона (Таблица 18)

Лучшие результаты наблюдались в случае реагентов MeSi(C₆F₅)₃ и MeOSi(C₆F₅)₃. Хотя MeO-ТПФС является более активным по сравнению с Me-ТПФС, использование последнего более удобно. Вариация соотношения энамин/силан показало, что при использовании половины эквивалента Me-ТПФС получается практически такой же выход, что и при использовании стехиометрического количества силана. Дальнейшее понижение загрузки силана до 0,35 экв вызывает заметное понижение выхода целевого продукта. Таким образом, оптимальной загрузкой является 0,5 эквивалента силана, и эти условия использовались нами в последующих экспериментах

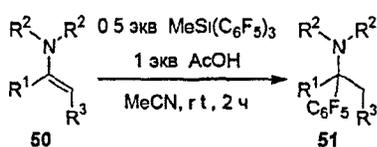
Таблица 18. Реакция енамина 50a

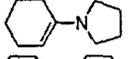
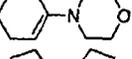
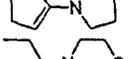
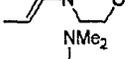
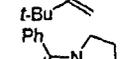
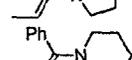
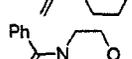
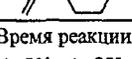


| $R_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ | Время, ч | n | Выход 51a, % ^a |
|---|----------|------|---------------------------|
| $\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ | 2 | 1 | 25 |
| $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ | 2 | 1 | 45 |
| $\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ | 2 | 1 | 91 |
| $(\text{EtO})_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ | 2 | 1 | — |
| $(\text{EtO})_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ | 2 | 1 | 72 |
| $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ | 2 | 1 | 89 |
| $\text{Me}_2(\text{MeO})\text{SiC}_6\text{F}_5$ | 2 | 1 | 41 |
| $\text{Me}_2(\text{MeO})\text{SiC}_6\text{F}_5$ | 16 | 1 | 47 |
| $\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ | 16 | 1 | 25 |
| $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ | 16 | 0.55 | 67 |
| $\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ | 2 | 0.5 | 86 |
| $\text{MeSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ | 2 | 0.35 | 72 |

^a Выход выделенного вещества.

Таблица 19. Реакция енаминов 49



| Енамин | Выход 51, % ^a |
|--|------------------------------------|
|  50b | 87 |
|  50c | 70 |
|  50d | 89 |
|  50e | 76 |
|  50f | 81 |
|  50g | 81 |
|  50h | 55 ^b 70 ^c |
|  50i | 48 ^c |

^b Время реакции 16 ч ^c Использовался $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, 50i AcOH $\text{MeOSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 = 1 \ 1 \ 1$

Различные енамины были вовлечены в реакцию пентафторфенилирования, давая C_6F_5 -замещенные амины **51** с высокими выходами (Таблица 19) В качестве субстратов использовались енамины, полученные из пирролидина, морфолина, диметиламина и циклических и ациклических кетонов Наименее активным субстратом оказался енамин **50i**, для его реакции пришлось использовать более сильный пентафторфенилирующий реагент — MeO -ТПФС

Реакции енаминов с Me_3SiCF_3 и $\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$. Варьируя природу силана в реакции пентафторфенилирования, мы заметили, что триметилсилильный реагент может выступать в качестве источника фторированной группы (см Таблицу 18, 1-ю строку) Хотя продукт был выделен с низким выходом 25%, мы предположили, что при использовании другой карбоновой кислоты может быть достигнут подходящий баланс между силой кислоты и активирующей способностью карбоксилат-аниона Принимая во внимание ббольшую значимость CF_3 -содержащих соединений, по сравнению с аналогичными C_6F_5 -

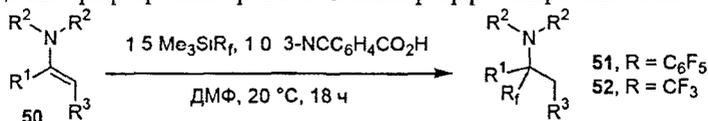
производными, мы решили изучить реакцию трифторметилирования с участием Me_3SiCF_3

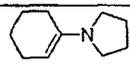
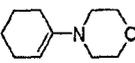
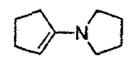
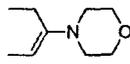
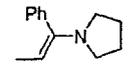
Взаимодействие енамина **50g**, выбранного в качестве модельного субстрата, с Me_3SiCF_3 было изучено в присутствии различных карбоновых кислот. Реакцию проводили в диметилформамиде при 20 °C в течение 4 часов (Таблица 20). Наилучший результат был получен в случае метацианобензойной кислоты (72%),

причем выход **52g** может быть повышен до 77 % при увеличении времени реакции до 18 часов.

В оптимальных условиях серия енаминов была вовлечена в реакцию с Me_3SiCF_3 и $\text{Me}_3\text{SiC}_6\text{F}_5$ (Таблица 21). Енамины на основе пирролидина и пиперидина приводили к продуктам с хорошими выходами. Однако в случае субстратов с морфолиновым фрагментом выходы составляли 31-51%.

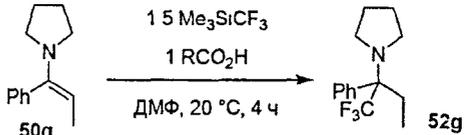
Таблица 21. Трифторметилирование и пентафторфенилирование енаминов



| Енамин | R_f | Продукт | Выход, % ^a |
|---|------------------------|------------|-----------------------|
|  | CF_3 | 52b | 66 |
| | C_6F_5 | 51b | 78 |
|  | CF_3 | 52c | 50 |
| | C_6F_5 | 51c | 31 |
|  | CF_3 | 52d | 60 |
| | C_6F_5 | 51d | 72 |
|  | CF_3 | 52e | 51 |
| | C_6F_5 | 51e | 49 |
|  | CF_3 | 52g | 77 |
| | C_6F_5 | 51g | 60 |

^a Выход выделенного вещества

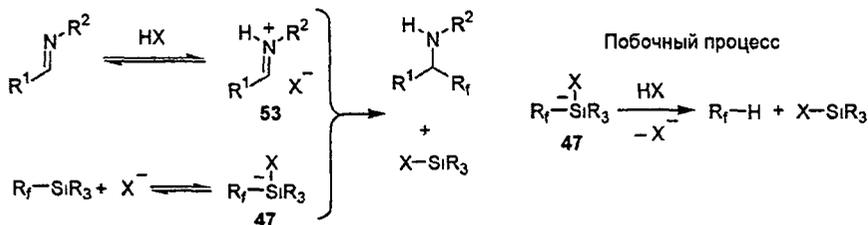
Таблица 20. Реакция енамина **50g**



| R | $\text{pK}_a(\text{RCO}_2\text{H})$ | Выход 52g , % |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| Me | 4.76 | 37 |
| Ph | 4.20 | 50 |
| 3-NCC ₆ H ₄ | 3.64 | 72 |
| 3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ | 2.82 | 37 |

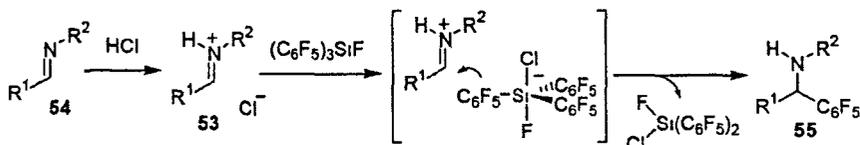
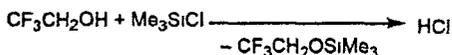
3.4. Реакции иминов с силанами в присутствии кислот Бренстеда.

Общий механизм реакции иминов с фторированными силанами в присутствии кислоты Бренстеда во многом похож на ранее рассмотренную реакцию енаминов. Однако по сравнению с енаминами реализовать такой процесс в случае иминов оказалось гораздо сложнее, что, вероятно, связано с меньшей стабильностью иминиевых солей **53**, содержащих атомы водорода как при азоте, так и у азометинового атома углерода. Так, в случае кислот средней силы (например, уксусной) равновесная концентрация соли **53** очень мала, в то время как скорость побочного процесса, приводящего к образованию R_f-H , велика из-за значительной концентрации исходной кислоты HX .



Для решения этой проблемы мы предлагаем два способа. Первый способ основывается на использовании сильной кислоты, нацело протонирующей имин, в сочетании с реагентом, способным активироваться слабонуклеофильным противоионом кислоты. Второй способ основывается на генерации фтористоводородной кислоты, противоион которой — фторид-анион — обладает чрезвычайно высоким сродством по отношению к кремнию.

Реакция пентафторфенилирования иминов. Взаимодействие иминов с $(C_6F_5)_3SiF$ реализуется при кипячении в ацетонитриле при использовании для генерации соляной кислоты системы Me_3SiCl (1 л экв) - CF_3CH_2OH (2 л экв) (метод А)



В этих условиях различные имины были вовлечены в реакцию пентафторфенилирования (Таблица 22, №№ 1-12) Имины, полученные из ароматических или α -разветвленных алифатических альдегидов и различных аминов привели к высоким выходам продуктов **55** В реакции не затрагиваются такие кислоточувствительные функциональные группы как ацетальный фрагмент (№ 9) или фурановое кольцо (№ 10) Следует особо отметить, что в реакцию можно вовлекать субстраты, содержащие незащищенные гидроксильные группы, получая соответствующие аминоспирты (№№ 11 и 12)

Таблица 22. Пентафторфенилирование иминов

$$\text{R}^1-\text{C}=\text{N}-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{MeCN, } \Delta]{\text{Метод А или В}} \text{R}^1-\text{C}(\text{C}_6\text{F}_5)-\text{N}-\text{R}^2$$

55

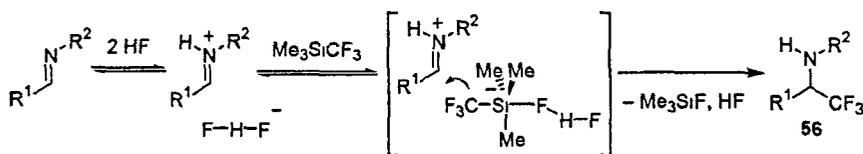
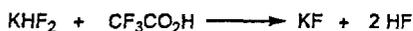
А 1 (C₆F₅)₃SiF, 2 1 ROH, 1 1 Me₃SiCl,
 В 1 (C₆F₅)₃SiF, 2 1 ROH, 1 1 Me₃SiCl, 1 BnNEt₃Cl

| № | R ¹ | R ² | Метод | Время, ч | 55 | Выход 55, % ^a |
|----|---|--------------------------------------|-------|----------|------------|--------------------------|
| 1 | Ph | Me | A | 1 | 55a | 93 |
| 2 | <i>i</i> -Pr | Bn | A | 1 | 55b | 90 |
| 3 | <i>t</i> -Bu | Bn | A | 1 | 55c | 95 |
| 4 | циклопентил | Bn | A | 1 | 55d | 90 |
| 5 | Ph | <i>t</i> -Bu | A | 1 | 55e | 96 |
| 6 | 4-ClC ₆ H ₄ | Bu | A | 1 | 55f | 88 |
| 7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Bn | A | 0 5 | 55g | 93 |
| 8 | 2-тиенил | циклопропил | A | 1 | 55h | 70 |
| 9 | 4-MeOC ₆ H ₄ | (MeO) ₂ CHCH ₂ | A | 1 | 55i | 90 |
| 10 | 2-фурил | Et | A | 1 | 55j | 92 |
| 11 | 2-НОС ₆ H ₄ | Me | A | 1 | 55k | 74 |
| 12 | Ph | НОСН ₂ СН ₂ | A | 1 | 55l | 71 |
| 13 | Ph | MeO ₂ ССН ₂ | A | 1 5 | 55m | 68 |
| 14 | | | B | 0 5 | | 75 |
| 15 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | Me | A | 3 | 55n | 73 |
| 16 | | | B | 0 5 | | 95 |
| 17 | Ph | Ph | B | 1 | 55o | 91 |
| 18 | 2-тиенил | 4-MeOC ₆ H ₄ | B | 1 | 55p | 96 |
| 19 | 1-нафтил | 4-MeOC ₆ H ₄ | B | 0 5 | 55q | 96 |
| 20 | 2-НОС ₆ H ₄ | Ph | B | 0 5 | 55r | 77 |
| 21 | <i>E</i> -PhCH=CH | Ph | B | 1 | 55s | 88 |
| 22 | 3-индолил | Me | B | 1 5 | 55t | 38 |

^a Выход выделенного вещества

Реакции иминов, полученных из ароматических аминов и альдегидов, протекали несколько медленнее. Например, в случае бензилиденанилина за 3 ч конверсия составила всего 50%. Мы предположили, что низкая скорость может быть связана с тесным связыванием хлорид-иона и иминиевого катиона. Для решения этой проблемы необходимо повысить концентрацию хлорид-иона в реакционной смеси. Действительно, при добавлении одного эквивалента хлорида бензилтриэтиламмония (метод В) нам удалось ускорить реакцию и получить целевые продукты с высокими выходами (№№ 17-20). Более того, с помощью этого метода удалось повысить выходы в некоторых реакциях N-алкилиминов (№№ 14 и 16).

Реакция трифторметилирования иминов. Взаимодействие иминов с Me_3SiCF_3 проводится при действии гидрофторида калия и трифторуксусной кислоты, выступающих в качестве источника HF:



В оптимальных условиях для проведения этой реакции необходимо использовать в качестве растворителя ацетонитрил в присутствии трех эквивалентов ДМФ. Присутствие ДМФ заметно ускоряет процесс, однако увеличение его количества понижает выход целевого продукта. Применение этой методики позволило провести трифторметилирование различных иминов (Таблица 23).

Таблица 23. Трифторметилирование иминов

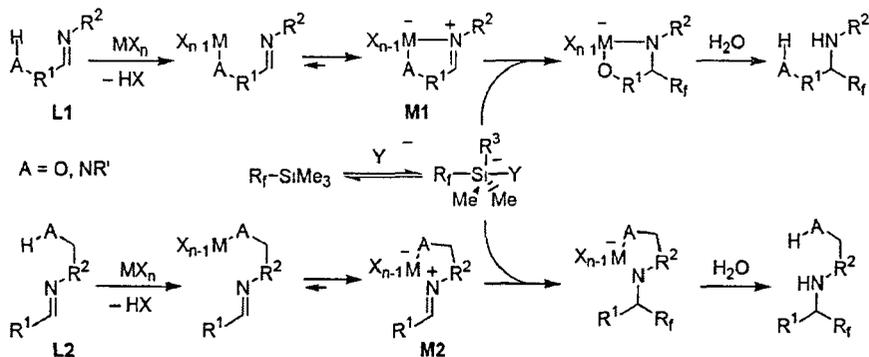
| $\text{R}^1\text{-CH=N-R}^2 \xrightarrow[\text{MeCN, ДМФ, 3 ч}]{\text{Me}_3\text{SiCF}_3, \text{KNHF}_2, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}} \text{R}^1\text{-CH(N-R}^2\text{)-CF}_3 \quad 56$ | | | |
|--|--------------------------------------|-----------------------|----|
| R ¹ | R ² | Выход, % ^a | |
| Ph | Bn | 56a | 90 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | Bn | 56b | 88 |
| 2-MeOC ₆ H ₄ | Me | 56c | 80 |
| 2-MeOC ₆ H ₄ | (MeO) ₂ CHCH ₂ | 56d | 75 |
| E-PhCH=CH | Me | 56e | 65 |
| 2-фурил | циклогексил | 56f | 75 |
| 2-фурил | Ph ₂ CH | 56g | 63 |
| 2-тиенил | циклопропил | 56h | 50 |
| <i>t</i> -Bu | Bn | 56i | 90 |
| <i>i</i> -Pr | Bn | 56j | 82 |

^a Выход выделенного вещества

3.5. Реакции фторированных силанов с азотсодержащими субстратами, активируемыми кислотами Льюиса.

Кислоты Льюиса очень часто используются для активации C=N связи при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Однако основная проблема в применении такого подхода в реакциях с силанами Me_3SiR_f заключается в том, что для активации силана необходимо достаточно сильное основание Льюиса (фторид- или ацетат-анион). Поэтому при смешении имина, кислоты Льюиса, силана и основания Льюиса, кислота и основание нейтрализуют друг друга.

В настоящей работе предлагается новый подход к проведению таких реакций, основанный на внутримолекулярной активации C=N двойной связи с использованием субстратов, содержащих в боковой цепи подвижный атом водорода. Так, при взаимодействии кислоты Льюиса с соединениями **L1** или **L2** образуются хелатные комплексы **M1** или **M2**. Внутримолекулярный характер координационной связи металл-азот в структурах **M1** и **M2** делает комплексообразование более прочным по сравнению с межмолекулярным комплексообразованием. Последнее обстоятельство делает более вероятным генерацию пентакоординационного силильного интермедиата при использовании оснований Льюиса.

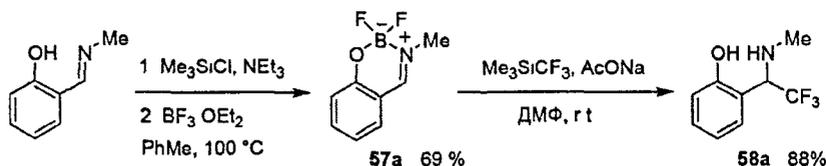


Возможности применения такого подхода были продемонстрированы на примере реакций иминов салицилового альдегида и N-бензоилгидразонов.

Реакции производных салицилальдиминов. В качестве модельного субстрата с подвижным атомом водорода мы выбрали имин, полученный из салицилового альдегида и N-метиламина. При силилировании этого имина с последующей обработкой силилового эфира $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при повышенной температуре получается борный комплекс **57a**, структура которого была

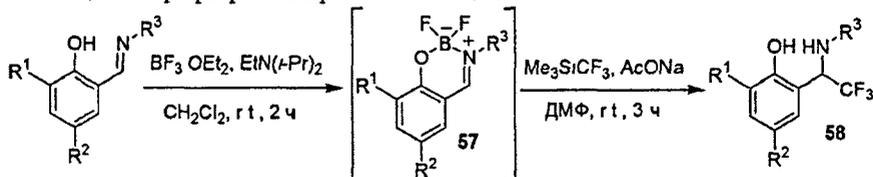
охарактеризована методом ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{11}B , а также методом РСА

Комплекс **57a** гладко реагировал с Me_3SiCF_3 в присутствии ацетата натрия, давая амин **58a** с выходом 88% после водной обработки раствором карбоната натрия. Диметилформамид является наилучшим растворителем для проведения этой реакции, в то время как тетрагидрофуран и ацетонитрил оказались совершенно неэффективными.



Хотя трифторметилирование комплекса **57a** происходит достаточно чисто, но его выделение представляется неудобным. Гораздо более практичной оказалась методика, включающая генерацию борного комплекса при действии на имин эфирата трехфтористого бора в присутствии основания Хьюнига в хлористом метиле в течение 2-х часов. Последующее упаривание CH_2Cl_2 , добавление диметилформамида, Me_3SiCF_3 и AcONa приводило к целевому продукту с выходом 86%. В оптимальных условиях различные имины были вовлечены в реакцию трифторметилирования, давая амины **58** (Таблица 24).

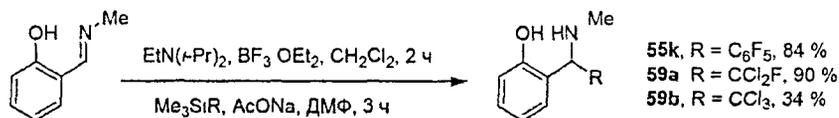
Таблица 24. Трифторметилирование салицилальдиминол



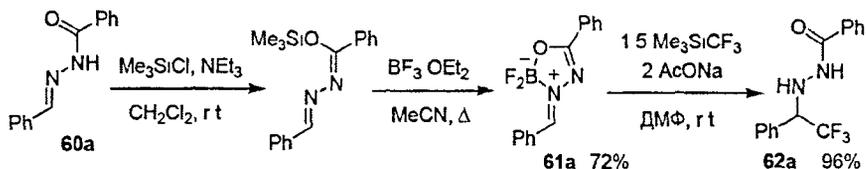
| R^1 | R^2 | R^3 | Выход 58 , % ^a | R^1 | R^2 | R^3 | Выход 58 , % ^a |
|--------------|--------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------|--------------|----------------------------------|
| H | H | нп | 96 | H | H | циклопропил | 82 |
| H | H | аллил | 87 | H | NO_2 | <i>n</i> -Pr | 80 |
| H | H | $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2$ | 90 | H | Br | <i>t</i> -Bu | 85 |
| H | H | Ph | 90 | MeO | H | 2-фурилметил | 92 |
| H | H | 4- MeOC_6H_4 | 89 | аллил | H | Ph | 88 |

^a Выход выделенного вещества

Кроме CF_3 -группы, могут быть введены C_6F_5 -, CFCl_2 - и CCl_3 -группы, используя соответствующие сильнейшие реагенты.



Реакции производных N-бензоилгидразонов. N-Бензоилгидразон **60a** был выбран в качестве модельного субстрата. Силилирование гидразона **60a** системой Me₃SiCl/NEt₃ с последующей обработкой сырого силилгидразона эфиром трехфтористого бора дало комплекс **61a** с выходом 72% после перекристаллизации. Молекулярная структура комплекса **61a** была установлена методом РСА. Отметим, что соединение **61a** является первым борным комплексом на основе гидразонов.



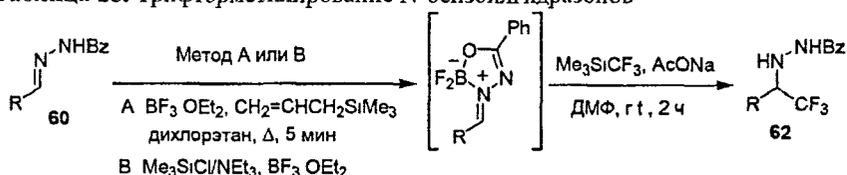
Обработка соединения **61a** системой Me₃SiCF₃/AcONa в диметилформамиде при 20 °С позволило получить продукт **62a** с почти количественным выходом.

Синтез **62a** из **60a** может быть осуществлен в три стадии без очистки промежуточных продуктов — силилгидразона и борного комплекса — с общим выходом 88%. Однако эта методика является неудобной, поскольку она включает работу с влажочувствительным силилгидразоном, выделение которого даже в сыром виде требует проведения фильтрования в инертной атмосфере.

Мы обнаружили, что наиболее удобной методикой для генерации дифторборного комплекса является обработка гидразона BF₃·OEt₂ и аллилтриметилсиланом (Метод А). Реакция проходила очень чисто при нагревании в дихлорэтано в течение 5 минут, давая в качестве побочных продуктов только пропен и Me₃SiF. В оптимальных условиях различные гидразоны были вовлечены в реакцию трифторметилирования (Таблица 25).

Гидразоны, полученные из ароматических, α,β-ненасыщенных, гетероароматических и α-разветвленных альдегидов, привели к продуктам с высокими выходами. В тоже время реакции α-неразветвленных субстратов **60j,k** сопровождались образованием неидентифицированных побочных продуктов, отделение которых хроматографией оказалось затруднительным. В этом случае для генерации борных комплексов следует использовать силилирование с последующим кремний-борным обменом (Метод В).

Таблица 25. Трифторметилирование N-бензоилгидразонов

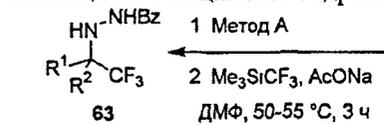


| R | Метод | Выход 62, % | R | Метод | Выход 62, % |
|---|-------|-------------|---|-------|-------------|
| 4-MeOC ₆ H ₄ 60b | A | 79 | 2-фурил 60g | A | 70 |
| 2-MeOC ₆ H ₄ 60c | A | 94 | <i>t</i> -Bu 60h | A | 96 |
| 4-O ₂ NC ₆ H ₄ 60d | A | 88 | <i>i</i> -Pr 60i | A | 80 |
| 1-нафтил 60e | A | 80 | PhCH ₂ CH ₂ 60j | A | 68 |
| <i>E</i> -PhCH=CH 60f | A | 91 | | B | 78 |
| | | | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ 60k | A | 66 |
| | | | | B | 87 |

Гидразоны, полученные из кетонов, также были вовлечены в реакцию трифторметилирования (Таблица 26) Хотя образование борных комплексов происходило довольно чисто, они оказались существенно менее активными по сравнению с аналогами, полученными из альд-гидразонов Поэтому для реакции кето-производных с Me_3SiCF_3 потребовалось нагревание до 50-55 °C

Кроме CF_3 -группы различные фторсодержащие заместители могут быть перенесены от соответствующих силильных реагентов, как показано на примере гидразона 60a (Таблица 27) Даже слабореакционноспособный трифторвинил-силан был использован в качестве источника C_2F_3 -группы

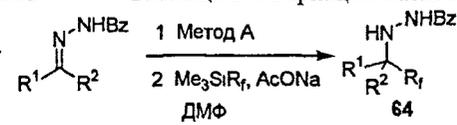
Таблица 26. Реакции кето-гидразонов



| R ¹ | R ² | Выход 63 ^a , % |
|---------------------------------|----------------|---------------------------|
| (CH ₂) ₄ | | 75 |
| (CH ₂) ₃ | | 61 |
| Me | Me | 80 |
| Ph | Me | 46 |
| циклопропил | Me | 27 |

^aВыход выделенного вещества

Таблица 27. Вариация силана



| R ¹ | R ² | R _f | Условия* | Выход 64 ^a , % |
|----------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------------------------|
| (60a) | Ph H | C ₂ F ₅ | r t, 2 ч | 91 |
| | | C ₆ F ₅ | r t, 2 ч | 99 |
| | | CCl ₂ F | r t, 2 ч | 72 |
| | | CF=CF ₂ | 70 °C, 5 ч | 68 |
| Me | Me | C ₆ F ₅ | 50-55 °C, 3 ч | 17 |

*Условия для реакции борного комплекса с Me_3SiR_f

Выводы

- 1 В результате проведенного комплексного исследования создана новая методология синтетического использования кремниевых реагентов, позволяющая получать широкий спектр фармакофорных соединений, содержащих перфторированную группу
- 2 Разработана серия новых методов образования C-C связи, основывающихся на способности атома кремния к расширению валентной оболочки, и включающих перенос фторированной группы от кремния на C=N связь. Показано, что эти методы могут быть использованы для получения фторсодержащих аминов, аминоспиртов, производных аминокислот
- 3 Предложен и расчетными методами исследован новый механизм образования C-C с участием фторированных силанов, включающий согласованный перенос фторированной группы
- 4 Предложен новый подход к активации C=N связи в реакциях со фторированными силанами, основанный на внутримолекулярной комплексации атома азота кислотой Льюиса с использованием этого подхода предложены методы трифторметилирования иминов салицилового альдегида и N-бензоилгидразонов
- 5 Впервые показано, что образование C-C связи в реакции фторированных силанов с иминиевыми катионами может протекать слабоосновными анионными основаниями Льюиса
- 6 Найдено, что перенос фторированного карбаниона от кремния может осуществляться в присутствии протонных кислот
- 7 Разработаны новые универсальные методы синтеза трис(пентафторфенил)силильных производных, включающие как реакции образования связи кремний-пентафторфенил, так и реакции введения трис(пентафторфенил)силильного фрагмента при помощи силилирования
- 8 Обнаружена общая характеристика строения трис(пентафторфенил)-силильных производных — укорочение связи кремний-элемент по сравнению с аналогичными алкил- и арил-замещенными силанами
- 9 На основании кинетических измерений показано, что введение трех C₆F₅-групп к кремнию существенно понижает нуклеофильную реакционную способность органического фрагмента
- 10 Впервые получены моно- и бидентантные пентакоординационные комплексы, содержащие при кремнии три C₆F₅-группы, и изучены их структурные особенности

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи

- 1 Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Tartakovsky V A, Tris(pentafluorophenyl)silyl enol ethers synthesis and aldol reactions // *Tetrahedron Lett* **2004**, V 45, P 3741–3744
- 2 Levin V V, Dilman A D, Belyakov, P A Korlyukov, A A Struchkova M I, Tartakovsky V A, Tris(pentafluorophenyl)silyl triflate synthesis and silylation of carbonyl compounds // *Eur J Org Chem* **2004**, P 5141–5148
- 3 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, On the interaction of silyl triflates with enamines iminium ion formation vs silylation // *Tetrahedron Lett* **2005**, V 46, P 3729–3732
- 4 Dilman A D, Mayr H Nucleophilic reactivities of silyl ketene acetals and silyl enol ethers containing $(C_6F_5)_3SiO$ and $(C_6H_5)_3SiO$ groups // *Eur J Org Chem* **2005**, P. 1760–1764
- 5 Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Synthesis of pentafluorophenylmethylamines via silicon Mannich reaction // *Org Lett* **2005**, V 7, P 2913–2915
- 6 Dilman A D, Arkhipov D E, Korlyukov A A, Ananikov V. P, Danilenko V M, Tartakovsky V A, Synthesis and structural characterization of carbon-centered tris(pentafluorophenyl)silyl derivatives // *J Organomet Chem* **2005**, V 690, P. 3680–3689
- 7 Dilman A D., Levin V V, Belyakov P A, Struchkova M I., Tartakovsky V A, Synthesis of C_6F_5 -substituted amines containing quaternary carbon atoms // *Synthesis* **2006**, P 447–450
- 8 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Antupin M Y, Tartakovsky V A, Synthesis of C_6F_5 -substituted aminoethanols via acetate ion mediated C_6F_5 -group transfer reaction // *Synthesis* **2006**, P 489–495
- 9 Дильман А Д, Архипов Д Е, Беляков П А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Реакция салицилового альдегида с трис(пентафторфенил)силанами и вторичными аминами // *Изв Акад Наук, Сер хим*, **2006**, № 3, С 498–503
- 10 Dilman A D, Gorokhov V V, Belyakov P A, Struchkova M I, Tartakovsky V A., Pentafluorophenyltrifluorosilane in the silicon Mannich reaction // *Tetrahedron Lett* **2006**, V 47, P 6217–6219

- 11 Dilman A D, Levin V V, Kamn M, Apeloig Y, Activation of pentafluorophenylsilanes by weak Lewis bases in reaction with iminium cations // *J Org Chem* **2006**, V 71, P 7214–7223
- 12 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Chloride ion promoted nucleophilic pentafluorophenylation of imines // *Tetrahedron Lett* **2006**, V 47, P 8959–8963
- 13 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Pentafluorophenylation of β -aminoacrylates // *Mendeleev Commun* **2007**, P 105–107
- 14 Левин В В, Дильман А Д, Корлюков А А, Беляков П А, Стручкова М И, Антипин М Ю, Тартаковский В А, Синтез и структура трис(пентафторфенил)силламинов // *Изв Акад Наук, Сер хим* **2007**, № 7, С 1345–1352
- 15 Дильман А Д, Горохов В В, Беляков П А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Трифторметилирование и пентафторфенилирование енаминов // *Изв Акад Наук, Сер хим* **2007**, № 8, С 1466–1468
- 16 Dilman A D, Arkhipov D E, Levin V V, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Trifluoromethylation of salicyl aldimines // *J Org Chem* **2007**, V 72, P 8604–8607
- 17 Dilman A D, Levin V V, Korlyukov A A, Belyakov P A, Struchkova M I, Antipin M Yu, Tartakovsky V A, Complexation of tris(pentafluorophenyl)silanes with neutral Lewis bases // *J Organomet Chem* **2008**, V 693, P 1005–1019
- 18 Levin V V, Kozlov M A, Song Y-H, Dilman A D, Belyakov P A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Nucleophilic fluoroalkylation of iminium salts // *Tetrahedron Lett* **2008**, V 49, P 3108–3111
- 19 Левин В В, Дильман А Д, Беляков П А, Стручкова М И, Реакция формамидов с трис(пентафторфенил)фторсиланом // *Ж Орг Хим* **2008**, Т 44, № 3, С 472–473
- 20 Dilman A D, Arkhipov D E, Levin V V, Belyakov P A, Korlyukov A A, Struchkova M I, Tartakovsky V A, Trifluoromethylation of N-benzoylhydrazones // *J Org Chem*, **2008**, V 73, P 5643–5646

Тезисы докладов

- 1 Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A.A, Tartakovsky V A, Synthesis and applications of tris(pentafluorophenyl)silyl enol ethers // *Advances in synthetic, combinatorial and medicinal chemistry, Moscow, May 5–8, 2004, Book of abstracts* P 56

- 2 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Synthesis and application of tris(pentafluorophenyl)silyl triflate // Modern trends in organo-element chemistry, Moscow, May 30 – June 4, 2004, Book of abstracts P 22
- 3 Левин В В, Дильман А Д, Беляков П А, Корлюков А А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Трис(пентафторфенил)силилтрифлат – новый силилирующий реагент // I Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 31 марта – 1 апреля, 2005 г, Тезисы докладов С 78–79
- 4 Левин В В, Дильман А Д, Беляков П А, Корлюков А А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Использование трис(пентафторфенил)силильных производных в синтезе C_6F_5 -замещенных аминов // 7-я Всероссийская конференция «Химия фтора», Москва, 5–9 июня, 2006 г, Тезисы докладов С Р-98
- 5 Levin V V, Dilman A D, Belyakov P A, Korlyukov A A, Tartakovsky V A, Pentafluorophenylation reactions mediated by mild Lewis bases // 18th International Symposium on Fluorine Chemistry, Bremen, Germany, July 30 – August 4, 2006, Book of abstracts P 126
- 6 Левин В В, Дильман А Д, Беляков П А, Корлюков А А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Использование трис(пентафторфенил)силильных производных в синтезе C_6F_5 -замещенных аминов // II Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 13–14 апреля, 2006 г, Тезисы докладов С 34–35
- 7 Дильман А. Д, Фторированные силаны в синтезе C_6F_5 -замещенных аминов // IX научная школа-конференция по органической химии, Москва, 11–15 декабря, 2006 г, Сборник тезисов С 41.
- 8 Левин В В, Дильман А Д, Беляков П А, Корлюков А А, Стручкова М И, Тартаковский В А, Использование трис(пентафторфенил)силильных производных в синтезе C_6F_5 -замещенных аминов//IX научная школа-конференция по органической химии, Москва, 11–15 декабря, 2006 г, Сборник тезисов С 231
- 9 Дильман А Д, Левин В В, Беляков П А, Тартаковский В. А, Трис(пентафторфенил)силаны как мягкие пентафторфенилирующие реагенты // X Молодежная конференция по органической химии, Уфа, 26–30 ноября, 2007 г, Сборник тезисов С 150
- 10 Dilman A D, Levin V V, Arkhipov D E, Tartakovsky V A, New methods for the nucleophilic addition of CF_3 - and C_6F_5 -groups to $C=N$ bond // 236-th American Chemical Society National Meeting, Philadelphia, USA, August 17–21, 2008, Abstract Fluo 25

Подписано в печать 01 09 2008 г
Печать трафаретная

Заказ № 675
Тираж 150 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш, 36
(499) 788-78-56
www.autoreferat.ru