

7

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н Д ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



ЛЕВИН

Виталий Владимирович

**Трис(пентафторфенил)силильные производные как силилирующие
реагенты и эквиваленты пентафторфенильного аниона**

02 00 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

04 ОКТ 2007

Москва – 2007



✓

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ кандидат химических наук
старший научный сотрудник
Дильман Александр Давидович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ доктор химических наук,
зав лабораторией ЯМР
Анаников Валентин Павлович

доктор химических наук, профессор
зав кафедрой общей и биоорганической
химии РГМУ
Бауков Юрий Иванович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Химический факультет МГУ
имени М. В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 2 ноября 2007 г в 10 часов на заседании
Диссертационного совета К 002 222.01 по присуждению ученой степени кандидата
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 "28" сентября 2007 г

Учёный секретарь Диссертационного совета
К 002 222 01 при ИОХ РАН,

доктор химических наук **Родинская Людмила Александровна**



Актуальность проблемы. Ключевая особенность кремнийорганических соединений связана со способностью атома кремния к расширению валентной оболочки при взаимодействии с основаниями Льюиса с образованием пяти- и шестикоординационных частиц. Это свойство находит широкое применение в синтетической органической химии в реакциях образования C-C связи. Склонность кремния к поликоординационному состоянию возрастает с увеличением числа электроноакцепторных групп, что делает соединения с общей формулой $RSiX_3$ очень удобным объектом для проведения трансформаций, включающих гипервалентные интермедиаты.

В то время как силаны с тремя гетероатомами при кремнии изучены очень подробно, о реакционной способности соединений, содержащих три электроноакцепторных углерод-центрированных заместителя, известно не много. В качестве таких групп могут выступать различные перфторированные заместители.

В настоящий момент химия фторсодержащих силанов интенсивно развивается благодаря тому, что они являются удобными реагентами для введения фторированного фрагмента в органические соединения. Вследствие этого развитие химии трис(пентафторфенил)силильных (ТПФС) производных представляет значительный интерес, поскольку оно может привести к существенному расширению методологии синтетического использования фторкремниевых соединений.

Цель работы. Данная работа преследовала две цели. Первая из них – разработка эффективных методов введения в молекулу субстрата ТПФС-фрагмента за счет образования связей Si-O, Si-N и Si-C в реакциях силилирования. Вторая цель – это развитие методов образования C-C_F-связи на основе реакций ТПФС-производных с иминиевыми катионами, в которых происходит перенос C₆F₅-фрагмента от молекулы силана на электрофил.

Научная новизна и практическая ценность. Разработан метод синтеза ТПФС-трифлата. Изучены особенности реакций силилирования широкого круга карбонильных соединений под действием этого реагента. На примере силилирования сложных эфиров показана высокая селективность образования продуктов O- или C-силирования. Обнаружена способность ТПФС-трифлата взаимодействовать с енаминами с образованием β-трис(пентафторфенил)-силилзамещенных енаминов.

Исследованы реакции комплексообразования свойства ТПФС-производных при взаимодействии с нейтральными основаниями Льюиса. Получены первые стабильные пентакоординационные комплексы, содержащие ТПФС-фрагмент.

Показано, что ТПФС-производные в присутствии анионных оснований Льюиса способны выступать в качестве эквивалента C_6F_5 -аниона в реакции с иминиевыми катионами, причем оказалось, что эту реакцию способен промотировать даже хлорид-анион в весьма кислых условиях. Используя это обстоятельство, были разработаны эффективные методики нуклеофильного пентафторфенилирования иминов и β -аминоакрилатов.

На основе трехкомпонентного сочетания иминов, этиленоксида и ТПФС-трифлата был предложен метод синтеза C_6F_5 -замещенных этаноламинов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в их числе 7 статей и 6 тезисов докладов.

Материалы диссертации докладывались на I и II Молодежных конференциях ИОХ РАН в 2005 и 2006 годах.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 127 страницах, иллюстрирован 72 схемами, 19 таблицами и 13 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список содержит ссылки на 137 литературных публикаций.

Во введении сформулированы основные цели и предпосылки исследования. Литературный обзор посвящен рассмотрению методов получения и химическим свойствам пентафторфенилзамещенных силанов. В экспериментальной части приведены конкретные экспериментальные методики, а также физико-химические характеристики впервые полученных соединений.

Основное содержание работы

Основное содержание диссертации состоит из двух разделов. Первый из них посвящен изучению процессов силилирования различных субстратов с целью введения в них ТПФС-фрагмента. Во второй части работы исследуются реакции взаимодействия ТПФС-производных с электрофилами в присутствии оснований Льюиса. В процессах этого типа ТПФС-производные выступают как эквиваленты C_6F_5 -аниона.

1. Силилирование под действием ТПФС-производных.

Реакция силилирования представляет собой процесс введения в молекулу субстрата силильного фрагмента под действием силилирующего реагента. В качестве подобных реагентов чаще всего используются соединения общей формулы R_3SiX , где R – алкильный или фенильный заместитель, а X – уходящая группа. Реакционная способность этих соединений в сильной степени определяется природой группы X. Одним из самых мощных и универсальных классов силилирующих реагентов являются производные трифторметансульфоновой кислоты (силилтрифлаты, $X = OTf$). В этой связи представляется интересным получить трис(пентафторфенил)силилтрифлат и изучить реакции силилирования различных функциональных групп под действием этого реагента.

1.1. Синтез трис(пентафторфенил)силилтрифлата. Один из самых распространённых путей синтеза силилтрифлатов – реакция протодесилилирования органилсиланов под действием трифторметансульфоновой кислоты (TfOH). Мы изучили реакционную способность некоторых ТПФС-производных в реакции с TfOH (схема 1). В качестве исходных субстратов были выбраны соответствующие винил-, фенил-, аллил- и 2-изопропенилокси-замещённые силаны.

Взаимодействие трис(пентафторфенил)-винилсилана с TfOH в растворе $CDCl_3$ при 20 °C протекает очень медленно. Протодесилилирование силилового эфира енола и аллилсилана протекает практически мгновенно и даёт высокий выход продукта, однако меньшая доступность этих соединений делает этот метод синтеза весьма неудобным. Реакция фенильного производного для полного завершения требует нагревания и использования избытка кислоты.

Схема 1

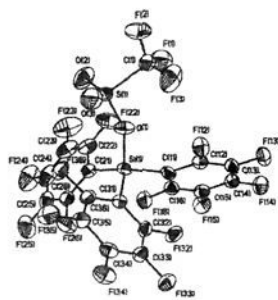
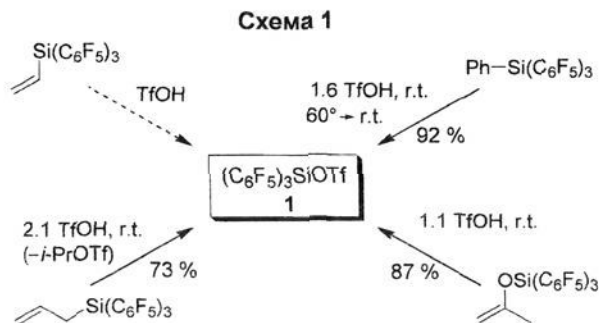




Рис. 1. Структура 1.

Однако с практической точки зрения, наиболее предпочтительно использование именно этого субстрата, так как он легко синтезируется из недорогих и коммерчески доступных реагентов – C_6F_5Br и $PhSiCl_3$

Структура полученного ТПФС-трифлата подтверждена методом РСА (рис 1)

1.2 Силилирование альдегидов и кетонов. Реакция карбонильных соединений с трифлатом **1** в присутствии триэтиламина была изучена на серии альдегидов и кетонов (таблица 1) Для большинства субстратов силилирование завершается в течение тридцати минут при комнатной температуре, однако в случае стерически загруженных кетонов, таких как метил-*трет*-бутилкетон (**2e**) или камфара (**2k**), необходимо увеличение времени реакции Благодаря тому, что трифлат **1**, в отличие от большинства продуктов силилирования, обладает лишь умеренной растворимостью в хлористом метиле, протекание реакции может наблюдаться по постепенному растворению силилирующего реагента в реакционной смеси При силилировании субстратов **2b,g,h**, имеющих этильный заместитель при карбонильной группе, образуются смеси изомерных силиленолятов с преимущественным содержанием *Z*-формы

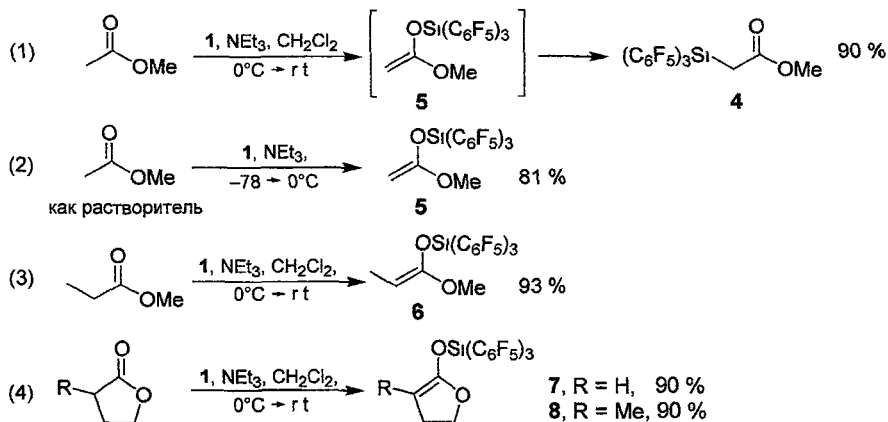
Таблица 1. Синтез ТПФС-еноловых эфиров **3**

		$R^1-C(=O)-CH_2-R^2 \xrightarrow{1, NEt_3, CH_2Cl_2, 0^\circ C - rt} R^1-C(OsSi(C_6F_5)_3)=CH-R^2$					
№	2	R^1	R^2	Время, ч	3	Выход (%) ^a	<i>E</i> <i>Z</i>
1	2a	H	H	0.5	3a	72	
2	2b	H	Me	0.5	3b	82	1 10 ^b
3	2c	Me	H	0.5	3c	92	
4	2d	Ph	H	0.5	3d	88	
5	2e	<i>t</i> -Bu	H	1	3e	93	
6	2f		H	0.5	3f	92	
7	2g	Et	Me	0.5	3g	87	1 3 3 ^e
8	2h	Ph	Me	0.5	3h	89	1 8 5 ^e
9	2i	(CH ₂) ₄		0.5	3i	94	
10	2j	(CH ₂) ₅		0.5	3j	95	
11	2k			3	3k	86	

^a Выход на перегнаный продукт ^b Конфигурация определялась сравнением Н-Н КССВ во фрагменте $HC=CH$ ^c Конфигурация устанавливалась наблюдением NOE

1.3. Силилирование сложных эфиров. Силилирование метилацетата при комнатной температуре приводит исключительно к образованию α -силилзамещенного сложного эфира **4** (схема 2, уравн 1) ЯМР-мониторинг этой реакции показал, что первоначально образуется силлкетенацеталь **5**, который далее перегруппировывается в конечный продукт. Проведение силилирования при -78°C с использованием метилацетата в качестве растворителя, позволяет выделить относительно нестабильный продукт **5** без примеси сложного эфира **4** (схема 2, уравн 2). Таким образом, в зависимости от условий, реакция силилирования метилацетата может приводить к получению как *O*-, так и *C*-силилированных продуктов. Силилирование метилпропионата, бутиролактона и α -метил бутиролактона протекает при комнатной температуре весьма быстро и чисто, приводя исключительно к соответствующим кетенацеталам **6, 7, 8**, причем **6** образуется только в виде *Z*-изомера (схема 2, уравн 3). Интересно отметить, что метилизобутират не подвергается силилированию ТПФС-трифлатом в присутствии триэтиламина

Схема 2



1.4. Активность ТПФС-трифлата. Присутствие трех акцепторных пentaфторфенильных групп в ТПФС-трифлате способствует облегчению нуклеофильной атаки на атом кремния, поэтому *a priori* можно ожидать, что трифлат **1** будет проявлять более высокую активность по сравнению с классическим триметилсилитрифлатом (TMSOTf)

Оценка относительной реакционной способности вышеназванных силилтрифлатов проводилась путём ЯМР-мониторинга реакции силилирования камфары этими реагентами в одинаковых условиях (CDCl_3 , 20 °C). Оказалось, что через 12 часов после смешивания реагентов конверсия в ампуле с TMSOTf составила 65%, а в ампуле с $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiOTf}$ – всего лишь 30%. Похожие результаты были получены при силилировании метил-*трет*-бутилкетона: через минуту после прибавления кетона к смеси TMSOTf и триэтиламина реакция прошла более чем на 75%. В случае ТПФС-трифлата через пять минут конверсия составила только 45%.

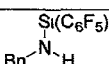

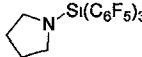
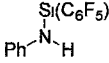

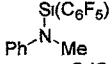
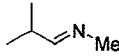
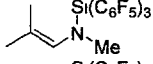
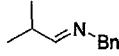
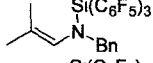
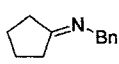
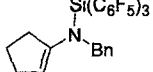
Эти эксперименты однозначно показывают, что, вопреки нашим ожиданиям, ТПФС-трифлат в реакциях силилирования карбонильных соединений оказался менее реакционноспособным реагентом, чем его триметилсилильный аналог. Такое положение вещей можно объяснить тем, что электронное влияние пентафторфенильных групп нивелируется их стерическим эффектом.

1.5. Силирование аминов и иминов. В литературе упоминаются лишь два представителя трис(пентафторфенил)силиламинопроизводных $\text{Me}_2\text{NSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ и $\text{Ph}_2\text{NSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, которые были синтезированы взаимодействием пентафторфениллития с Cl_3SiNR_2 ($\text{R}=\text{Ph}$) или реакцией диметиламида лития с $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiCl}$. Нами предлагается более удобный способ получения соединений с фрагментом $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{Si-N}$ путем взаимодействия нейтральных азотсодержащих предшественников, таких как амины и имины, с силилирующими реагентами, содержащими ТПФС-фрагмент.

Силирование первичных и вторичных аминов при действии $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiCl}$ в присутствии триэтиламина в хлористом метиле проходит быстро и гладко (таблица 2). Этим методом были получены соответствующие производные бензиламина, пирролидина и анилина с высокими выходами. Однако в этих условиях *N*-метиланилин не вступал в реакцию даже при длительной выдержке реакционной смеси. Низкая реакционная способность этого субстрата, по-видимому, определяется сильным электронным влиянием бензольного кольца, так и с относительной стерической загруженностью атома азота. Для преодоления этой трудности мы использовали более мощный силилирующий реагент – ТПФС-трифлат, который быстро силилирует *N*-метиланилин. ТПФС-хлорид оказался совершенно неприменимым для силилирования иминов. В

этом случае оптимальным реагентом также явился ТПФС-трифлат, который, согласно данным ЯМР ^1H силилирует имины с практически количественным выходом. Однако в препаративных экспериментах выход силилированных производных **10e-g** несколько падает при выделении из-за потерь при перекристаллизации.

Таблица 2. Получение трис(пентафторфенил)силиламинов

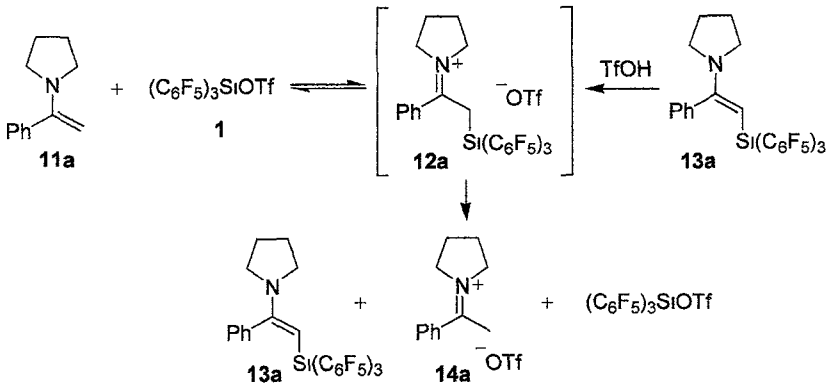
Субстрат	9	X	Условия	Продукт	10	Выход 10, %
$\text{R}_2\text{NH} \xrightarrow{i} \text{R}_2\text{NSi}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 9a-d 10a-d						
			i $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiX}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $\text{X} = \text{Cl}$, OTf			
				$\text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{NR}^3 \xrightarrow{i} \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{N}(\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_3)\text{R}^3$ 9e-g 10e-g		
Bn-NH_2	9a	Cl	$-20^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10a	88
	9b	Cl	$-20^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10b	88
Ph-NH_2	9c	Cl	$-20^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10c	92
	9d	OTf	$-20^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10d	78
	9e	OTf	$0^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10e	55
	9f	OTf	rt , 16 ч		10f	60
	9g	OTf	$0^\circ \rightarrow \text{rt}$, 30 мин		10g	56

1.6. Силилирование енаминов. В отличие от распространенных процессов силилирования функциональных групп, приводящих к продуктам со связью кремний-гетероатом, реакции силилирования по атому углерода в органических соединениях встречаются реже. В частности, силилирование енаминов – широко используемых C-нуклеофильных реагентов – не изучалось систематически, и известны лишь единичные примеры таких реакций.

В связи с этим в рамках изучения свойств ТПФС-трифлата мы решили исследовать его взаимодействие с енаминами. Предполагалось, что это взаимодействие будет приводить к образованию стабильных α -силиллазамещенных иминовых катионов **12**. Однако в действительности процесс оказался более сложным. Так, при смещении эквивалентных количеств енамина

11a и ТПФС-трифлата вместо ожидаемого силилиминиевого иона **12a** образовалась смесь, состоящая из силиленамина **13a**, иминиевой соли **14a** и непрореагировавшего силилтрифлата (схема 3)

Схема 3



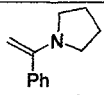
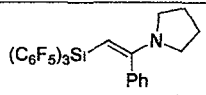
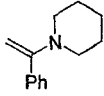
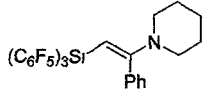
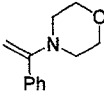
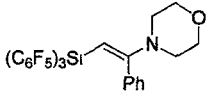
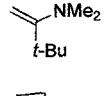
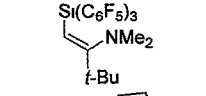
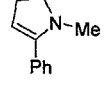
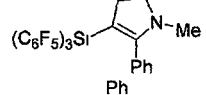
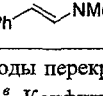
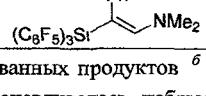
Попытка генерации катиона **12a** взаимодействием TfOH с предварительно синтезированным силиленамином **13a** привела к той же смеси веществ. Образование этой смеси можно объяснить предположением, что соль **12a** существует в равновесии с исходным силилтрифлатом и енамином **11a**, который депротонирует **12a**. Возможно, что из-за влияния трех пентафторфенильных колец, ТПФС-фрагмент играет роль акцептора электронов и дестабилизирует соседний катионный центр.

Ввиду склонности соли **12a** к отщеплению протона, можно предположить, что при проведении реакции в присутствии третичного амина этот катион будет приводить исключительно к образованию силиленамина **13a**. Действительно, прибавление енамина к смеси ТПФС-трифлата и триэтиламина дает силилированные енамины **13** с хорошими выходами (таблица 3). Во всех случаях, продукты получались в виде одного стереоизомера, в котором силильная группа находится в *транс*-ориентации по отношению к самому объемному заместителю.

Как можно видеть из таблицы 3, определяющее влияние на реакционную способность енаминов по отношению к силилтрифлату оказывает пространственная доступность нуклеофильного центра субстрата. Енамины, содержащие терминальную двойную связь (**11a-d**) силилируются достаточно быстро. Но в случае наличия заместителя при реакционном центре (**11f**) скорость процесса заметно снижается.

Таблица 3. Силилирование енаминов ТПФС-трифлатом

$$\text{R}^1\text{C}=\text{C}(\text{NR}^2_2)\text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}]{(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiOTf} / \text{NEt}_3} \text{R}^1\text{C}(\text{Si}(\text{C}_6\text{F}_5)_3)=\text{C}(\text{NR}^2_2)\text{R}^2$$

№	Енамин	11	Продукт	13	Время	Выход, % ^a
1		11a		13a ^b	15 мин	81
2		11b		13b ^e	15 мин	83
3		11c		13c ^e	15 мин	92
4		11d		13d ^e	15 мин	78
5		11e		13e	30 мин	77
6		11f ^e		13f ^b	48 час	68

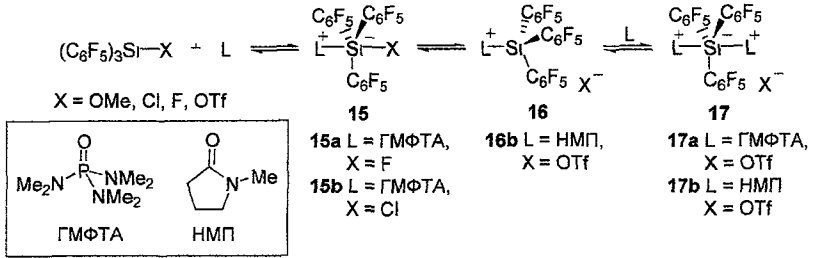
^a Выходы перекристаллизованных продуктов ^b Конфигурация определялась из данных РСА ^c Конфигурация устанавливалась наблюдением NOE ^e В реакционную смесь добавляли 10% пиридина

1.7. Взаимодействие ТПФС-производных с нейтральными основаниями

Льюиса. При взаимодействии ТПФС-производных с нейтральными основаниями Льюиса могут равновесно образовываться аддукты различного типа (схема 4) Первоначальная ассоциация приводит к нейтральному пентакоординационному комплексу **15**, который в зависимости от природы заместителя X может диссоциировать, образуя тетракоординированный катион **16** Последний, в свою очередь, может реагировать с еще одной молекулой основания Льюиса, приводя к положительно заряженному пентакоординационному комплексу **17**

Возможно, что реакции силилирования, рассмотренные в предыдущих разделах, также происходят через промежуточное образование комплексов типа **15-17**

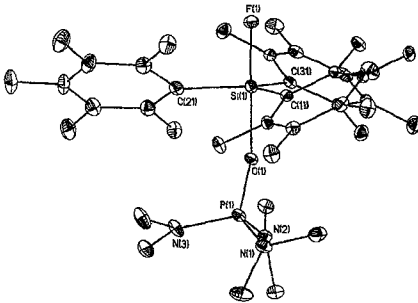
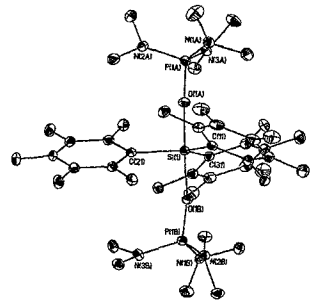
Схема 4



Для исследования реакций комплексообразования были выбраны силаны $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiX}$, где $\text{X} = \text{Me}, \text{OMe}, \text{F}, \text{Cl}, \text{OTf}$. В качестве лигандов были взяты следующие нейтральные основания Льюиса: гексаметилфосфортриамид (ГМФТА), N-метилпирролидон (НМП) и пиридин. Согласно литературным данным, склонность этих соединений к образованию комплексов с силильными кислотами Льюиса падает в ряду ГМФТА > НМП > пиридин.

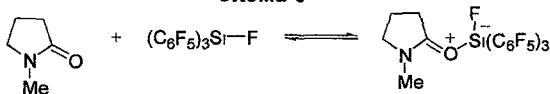
В случае $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiOMe}$ и $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiMe}$, исходя из данных ЯМР (^1H , ^{19}F , ^{29}Si) комплексообразование не наблюдается ни с одним из названных лигандов.

Силаны, содержащие более акцепторные заместители $\text{X} - (\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiCl}$ и $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiF}$, – при смешении с ГМФТА, образуют кристаллические осадки, представляющие собой пентакоординационные комплексы **15a,b** (схема 4), структуры которых были установлены методом РСА. Молекулярная структура комплекса **15a** приведена на рисунке 2.

Рис 2 Структура **15a**.Рис 3 Структура **17a**. Анион не показан

Интересные спектральные данные получены для смеси $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{SiF}$ и НМП. В спектре ЯМР ^{19}F этой смеси наблюдается значительное уширение сигнала атома фтора, соединенного с кремнием, что свидетельствует о наличии обратимого равновесия, представленного на схеме 5.

Схема 5



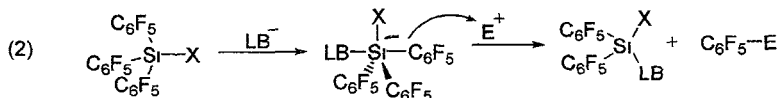
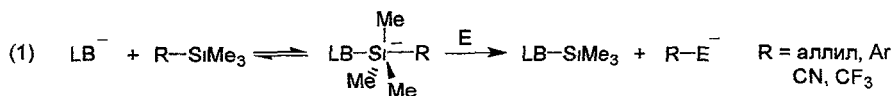
Из всех рассматриваемых нами ТПФС-производных, наиболее сильной кислотой Льюиса является ТПФС-трифлат. При его смешении с одним эквивалентом ГМФТА наблюдается образование кристаллического осадка. Его структура, определенная методом РСА, содержит положительно заряженный пентакоординационный комплекс **17a** (схема 4) с двумя молекулами ГМФТА в апикальных положениях (рис. 3). В смеси ТПФС-трифлата и НМП могут наблюдаться различные частицы, в зависимости от соотношения реагентов. На основании спектральных данных (ЯМР ^1H , ^{29}Si) был сделан вывод о том, что в эквимольной смеси наблюдается только четырехкоординированный комплекс **16b**, а при добавлении второго эквивалента НМП, предположительно, образуется бис-аддукт **17b**.

Весьма неожиданным оказался тот факт, что ТПФС-трифлат, в отличие от своего тиметилсилильного аналога, совершенно не взаимодействует с пиридином, что было доказано спектрами ^1H и ^{19}F .

2. ТПФС-производные как эквиваленты пентафторфенильного аниона

Важным аспектом использования кремнийорганических производных в органическом синтезе является перенос органического остатка от атома кремния на *незаряженные* электрофилы (например, альдегиды, акцепторы Михаэля) под действием фторид- или алкоксид-анионов (уравн. 1, схема 6). Реализовать аналогичный процесс с участием *карбокатионного* электрофила гораздо сложнее, так как основание Льюиса может предпочтительно связываться с электрофилом.

Схема 6



LB - основание Льюиса, E - электрофил

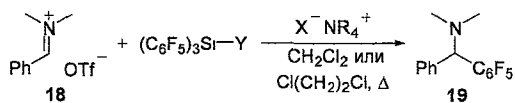
Однако в случае ТПФС-производных электроноакцепторный характер C_6F_5 -групп будет способствовать генерации пентакоординированного интермедиата (уравн 2), поэтому можно ожидать, что перенос C_6F_5 -фрагмента на электрофил будет происходить под действием относительно слабых оснований Льюиса, не затрагивающих электрофил

2.1. Вариация основания Льюиса в реакции переноса C_6F_5 -группы. Реакции переноса C_6F_5 -группы от ТПФС-производных под действием оснований Льюиса изучались на примере модельного электрофила – *N,N*-диметилбензилиденаммоний трифлат ($PhCH=NMe_2^+ TfO^-$, **18**)

Основное внимание было уделено изучению процессов, происходящих в присутствии отрицательнозаряженных оснований Льюиса, в роли которых выступали анионы кислот Бренстеда, которые вводились в реакцию либо в форме тетрабутиламмониевых солей, либо генерировались *in situ* из кислоты и триэтиламина Источниками C_6F_5 -группы служили разные силаны $(C_6F_5)_3SiY$, где $Y = F, OMe, Cl, C_6F_5, Me$ Как видно из приведенных данных (табл 4), при комнатной температуре реакцию пентафторфенилирования соли **18** посредством $(C_6F_5)_3SiF$ могут проводить ацетат- ($pK_a=4.76$) и 3-цианобензоат- ($pK_a=3.64$) анионы, давая целевой амин со средним выходом (№1–3) При использовании менее основных 3,5-динитробензоата ($pK_a=2.82$) и 2,4-динитробензоата ($pK_a=1.42$) удовлетворительный результат достигается лишь при проведении реакции при кипячении в дихлорэтано (№ 5,6)

В качестве активаторов также использовали анионы сильных протонных кислот, таких как трифторуксусная ($pK_a= -0.26$), метансульфоновая ($pK_a= -1.89$), HBr ($pK_a= -9.00$) и HCl ($pK_a= -8.00$) Оказалось, что эти очень слабые основания Льюиса оказываются способными проводить пентафторфенилирование иминиевой соли в кипящем дихлорэтано По нашим данным, это первый пример образования C-C-связи посредством нуклеофильной активации атома кремния трифторацетат-, хлорид-, бромид- и мезилат-ионами Особое внимание следует обратить на то, что наибольший выход продукта (85%) наблюдается при использовании в качестве основания Льюиса хлорид-иона (табл 4, №13) Интересен также и тот факт, что кипячение иминий-трифлата **18** с $(C_6F_5)_3SiF$ без каких-либо дополнительных добавок не приводит к образованию целевого продукта **19** (№ 11), что говорит о неспособ-

Таблица 4. Перенос C_6F_5 -фрагмента на иминиевый катион под действием оснований Льюиса



№	Y	X ⁻ /NR ₄ ⁺	Растворитель	T°	Время реакции	Выход 26, %
1	F	AcO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	rt	45 мин	35
2	F	AcO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	rt	15 ч	58
3	F	3-NC-BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	rt	15 ч	44
4	F	3,5-(NO ₂) ₂ -BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	rt	45 мин	< 5
5	F	3,5-(NO ₂) ₂ -BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	48
6	F	2,4-(NO ₂) ₂ -BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	52
7	F	CF ₃ CO ₂ ⁻ /HNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	35
8	F	CF ₃ CO ₂ ⁻ /NBu ₄ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	41
9	F	MsO ⁻ /Bu ₄ N ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	48
10	F	Br ⁻ /Bu ₄ N ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	65
11	F	-	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	< 5
12	F	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	rt	15 ч	8
13	F	Cl⁻/BnNEt₃⁺	ClCH₂CH₂Cl	82 °C	3 ч.	85
14	OMe	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	21
15	Cl	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	< 5
16	C ₆ F ₅	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	< 5
17	Me	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	15

ности трифлат-аниона ($pK_a \approx -14$) выступать в качестве основания Льюиса в этой реакции

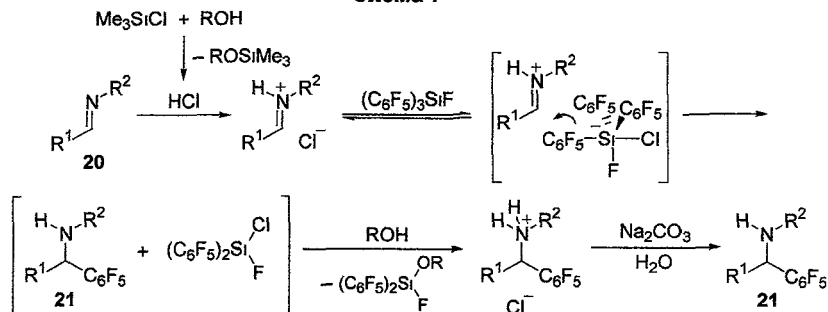
Другие исследованные ТПФС-производные оказались менее активными чем $(C_6F_5)_3SiF$ (табл 4, №14-17) Судя по полученным выходам продукта, реакционная способность ТПФС-производных падает в следующем ряду $F > OMe > Me > Cl \approx C_6F_5$. Эта последовательность, вероятно, отвечает уменьшению стабильности пентакоординационных интермедиатов, образующихся при атаке хлорид-аниона на силан

2.2. Нуклеофильное пентафторфенилирование иминов. Процесс нуклеофильного перфторалкилирования иминов при помощи фторированных силанов протекает с трудом из-за низкой электрофильности $C=N$ двойной связи. Этот процесс может эффективно осуществляться лишь в случае наиболее

активных субстратов, таких как азирины или имины, содержащие акцепторные группы при C=N связи. Реакции иминов, имеющих алкильную группу при атоме азота, до настоящего времени описаны не были.

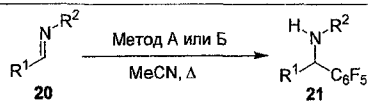
Эту проблему мы попытались решить, основываясь на способности $(C_6F_5)_3SiF$ служить эквивалентом C_6F_5 -аниона в присутствии хлорид-иона, который образуется при протонировании ими́на соляной кислотой.

Схема 7



Общая схема этого превращения (схема 7) включает образование гидрохлорида ими́на при смешивании субстрата с Me_3SiCl и спиртом. Выделившийся хлорид-анион далее взаимодействует с $(C_6F_5)_3SiF$, образуя пентакоординационный комплекс, C_6F_5 -группа из которого переносится на ими́ниевый катион. Получившийся при этом свободный амин **21** далее превращается в соответствующий гидрохлорид при взаимодействии с образовавшимся хлорсиланом и дополнительным эквивалентом спирта.

После оптимизации условий процесса выяснилось, что пентафторфенилирование иминов следует проводить при кипячении в ацетонитриле с использованием стехиометрического количества $(C_6F_5)_3SiF$, 1 экв Me_3SiCl и 2.1 экв спирта, причем в случае трифторэтанола достигается наибольший выход продукта (табл 5, метод А). В этих условиях α -пентафторфенилзамещенные вторичные амины были синтезированы с высокими выходами из целого ряда различных иминов, полученных из арил- и α, α -диалкилзамещенных альдегидов и (табл 5, №1-6). В данный процесс можно эффективно вовлекать ими́ны, содержащие кислоточувствительные фрагменты, например ацетальную группу (**20i**) или фуфурольное кольцо (**20j**). Особо стоит отметить то, что субстраты, содержащие свободную гидроксильную (**20k, l**) группу гладко дают соответствующие C_6F_5 -замещенные аминоспирты.

Таблица 5. Пентафтор-
фенилрование иминов.

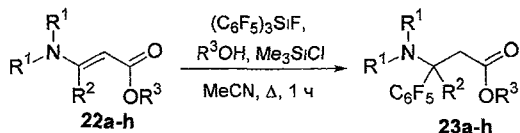
Метод А (C₆F₅)₃SiF (1 экв.), CF₃CH₂OH (2 1 экв.), Me₃SiCl (1 1 экв.)
 Метод Б (C₆F₅)₃SiF (1 экв.), CF₃CH₂OH (2 1 экв.),
 Me₃SiCl (1 1 экв.) BrNEt₃Cl (1 экв.)

№	Имин	20	Метод	Время ч	Выход 28 ^a , %	№	Имин	20	Метод	Время ч	Выход 28 ^a , %
1		20b	А	1	90	11		20l	А	1	71
2		20c	А	1	95	12		20m	А	1 5	68
3		20d	А	1	90	13		20n	Б	0 5	75
4		20e	А	1	96	14		20o	А	3	73
5		20f	А	1	88	15		20p	Б	0 5	95
6		20g	А	0 5	93	16		20q	Б	1	96
7		20h	А	1	70	17		20r	Б	0 5	96
8		20i	А	1	90	18		20s	Б	1 5	77
9		20j	А	1	92	19		20t	Б	1	38
10		20k	А	1	74	20		20u	Б	1 5	88

^a Выход выделенного продукта

В найденных оптимальных условиях было проведено пентафторфенилирование нескольких β -аминоакрилатов (таблица 6) Выход продуктов сильно зависит от электронных эффектов заместителей в молекуле субстрата Соединения **22b** и **22c**, полученные на основе ацетоуксусного эфира, дают хорошие выходы целевых продуктов, но при введении акцепторной метокси-группы (**22d**) происходит к уменьшение выхода до 67% Для соединений **22e-g**, несущих фенильный заместитель при β -углеродном атоме, соответствующие продукты были выделены со средним выходом, что может быть следствием стерической загруженности реакционного центра (№4-6)

Таблица 6. Пентафторфенилирование β -аминоакрилатов



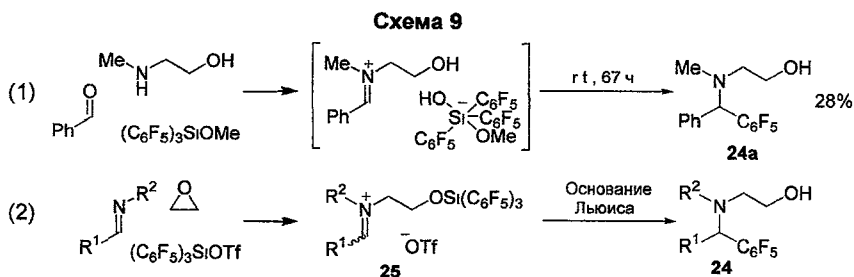
№	Аминоакрилат	22	Продукт	23	Выход 23 , % ^a
1		22a		23a	89
2		22b		23b	86
3		22c		23c	76
4		22d		23d	67
5		22e		23e	66
6		22f		23f	57
7 ^b		22g		23g	26 (53 ^c)
8		22h		23h	35

^a Выход выделенного продукта ^b Время реакции – 2 ч ^c Выход, определенный методом ЯМР

В ряду **22e-22f-22g** эффективность процесса снижается вместе с уменьшением донорного эффекта азотсодержащего цикла. Выход продукта **23g** определялся методом ЯМР с использованием внутреннего стандарта, так как при помощи хроматографии очень трудно количественно отделить продукт от исходного вещества. Однако в чистом виде **23g** может быть получен путём перекристаллизации сырого вещества из гексана.

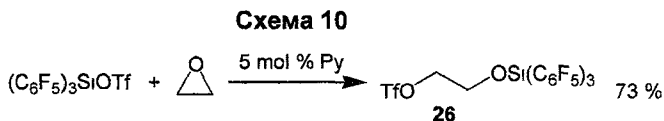
2.4. Использование $(C_6F_5)_3SiOTf$ в синтезе N-(пентафторфенилметил)-амино-этанолов. Принимая во внимание значимость 1,2-этанолamines как биологически активных соединений и лигандов в ассиметрических трансформациях, представляет интерес получение их C_6F_5 -замещенных аналогов. Разработанный ранее в нашей лаборатории метод синтеза N-(пентафторфенилметил)аминов, представляющий трехкомпонентное сочетание альдегидов, вторичных аминов, и $(C_6F_5)_3SiOMe$ оказался неэффективным в случае сочетания бензальдегида и N-метилэтанолamina, соответствующий продукт **24a** был получен с выходом всего 28% (схема 9, уравн. 1)

Мы разработали более эффективный метод получения 1,2-этанолamines, основанный на сочетании иминов, этиленоксида и ТПФС-трифлата как источника пентафторфенильной группы (схема 9, уравн. 2). Ключевые стадии этого процесса – образование силилоксииминиевых солей **25** и перенос C_6F_5 -группы от кремния на углеродный атом иминиевой соли под действием основания Льюиса.

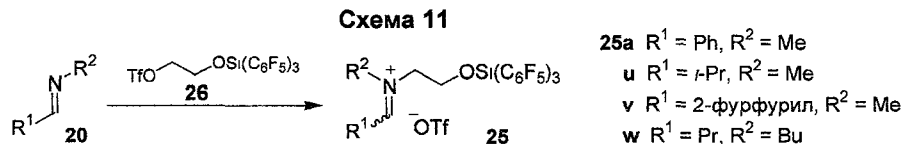


Синтез иминиевых солей 25 Добавление этиленоксида к смеси бензилиденметиламина **20a** и $(C_6F_5)_3SiOTf$ в хлористом метиле дает с высоким выходом N-(2-силилоксиэтил)иминиевую соль **25a** ($R^1=Ph$, $R^2=Me$). Эта процедура весьма эффективна в случае использования иминов, не содержащих водородных атомов в α -положении к иминному атому углерода, так как в противном случае основным процессом становится силилирование

имины Для того чтобы его избежать, было предложено вводить 2-силилоксиэтильный заместитель при помощи прямого алкилирования иминов С этой целью был синтезирован 2-трис(пентафторфенилсилилокси)-этилтрифлат **26** при взаимодействии ТПФС-трифлата с этиленоксидом (схема 10)



Этот алкилирующий реагент гладко реагирует с имидами, образуя иминовые соли **25** (схема 11) Алкилирование арилиминов ($\text{R}^1 = \text{Ar}$) обычно проводится в кипящем дихлорэтано и проходит достаточно чисто, однако может приводить к образованию смесей *E*- и *Z*- изомеров На примере иминов **20a** и **20v**, соответствующие силилоксииминовые соли **25a,v** были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F Соль **25v** образуется исключительно в виде *E*-изомера, конфигурация которого была установлена методом РСА



Реакция изобутилиденметиламина **20u** велась при комнатной температуре в течение 16-ти часов При этом иминовая соль образовывалась с выходом около 60–70%, наряду с другими побочными продуктами, которые не влияют на ход дальнейших реакций При алкилировании иминов, синтезированных из неразветвленных в α -положении альдегидов, например бутилбутилиденамина **20w** ($\text{R}^1 = \text{Pr}, \text{R}^2 = \text{Bu}$), образуются сложные смеси. Это может быть объяснено легким отрывом протона из α -положения силилоксииминового катиона **25w**

Синтез аминоспиртов 24 Превращение солей **25** в этаноламины **24** происходит через активацию атома кремния путем его координации с основанием Льюиса с образованием пентакоординационного интермедиата **27**, с последующим внутри- или межмолекулярным переносом C_6F_5 -группы на иминовый электрофильный центр (схема 12) Этот процесс был исследован на примере соли **25a** ($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}$) при варьировании нуклеофильных активаторов (таблица 7)

Схема 12

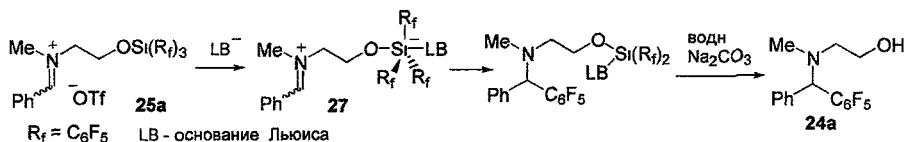


Таблица 7. Варьирование основания Льюиса

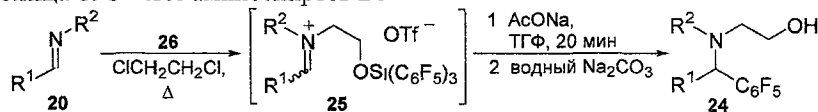
№	LB	Растворитель	Темп	Время	Выход 24a , % ^a
1	AcO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	r t	20 мин	75
2	AcONa	ТГФ	r. t.	20 мин.	94
3	2,4-(NO ₂) ₂ -BzO ⁻ /HNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	r t.	3 ч	53
4	MsO ⁻ /Bu ₄ N ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	43
5	Br ⁻ /Bu ₄ N ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч.	54
6	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч	77
7	Cl ⁻ /BnNEt ₃ ⁺	CH ₂ Cl ₂	r t	15 ч	32
8	-	ClCH ₂ CH ₂ Cl	82 °C	3 ч.	< 5
9	пиридин- <i>N</i> -оксид	CDCl ₃ /CD ₃ CN ^b	r t	20 мин	-
10	(Me ₂ N) ₃ PO	CDCl ₃ /CD ₃ CN ^b	r t	20 мин	-

^aВыход на выделенное вещество ^bРеакция контролировалась ¹H ЯМР

Мы обнаружили, что ацетат-ион, генерированный из уксусной кислоты и триэтиламина, или взятый в форме ацетата натрия служит весьма эффективным медиатором переноса C₆F₅-группы, обеспечивая после водной обработки хороший выход соответствующего аминок спирта **24a** (табл 7, №1,2) Под действием менее активного 2,4-динитробензоата продукт можно получить с умеренным выходом при комнатной температуре. Использование хлорид-аниона при кипячении в дихлорэтано также приводит к высокому выходу **24a** (табл 7, №6) При комнатной температуре реакция также имеет место, но выход составляет всего 32% (№7) Попытки провести процесс при комнатной температуре в присутствии, нейтральных оснований Льюиса, таких как пиридин *N*-оксид или ГМФТА оказались безрезультатными (№9,10) Следует отметить, что реакции соли **25a** проходят, как правило, *быстрее* по сравнению с взаимодействием соли **25** с (C₆F₅)₃SiF (сравн табл 4, №12 и табл 7 №7) Этот факт свидетельствует в пользу того, что в случае соли **25a** перенос C₆F₅-группы происходит внутримолекулярно

Так как применение ацетата натрия в тетрагидрофуране дает самый высокий выход продукта **24a**, данная методика была выбрана для проведения дальнейших исследований. В оптимальных условиях, N-(пентафторфенилметил)аминоэтаноламы были синтезированы из серии иминов Силилоксииминиевые соли **25** генерировались взаимодействием исходного имиона с трифлатом **26** при кипячении в дихлорэтаноле в течение времени, указанном в таблице 8. Последующая замена растворителя на ТГФ и добавление ацетата натрия дает после 20-минутной выдержки при комнатной температуре целевой этаноламин. При этом имины, содержащие при углеродном атоме как донорные, так и акцепторные заместители, *tert*-бутильную группы дают хорошие выходы продуктов. Наименьший выход наблюдается в случае субстрата **20u**, содержащий атом водорода в α -положении относительно C=N связи.

Таблица 8. Синтез аминспиртов **24**



№	20	R ¹	R ²	Время, ч ^b	24	Выход 24 , % ^e
1	20a	Ph	Me	0.5	24a	78
2	20c	<i>t</i> -Bu	Bn	2	24c	66
3	20d	цикло-C ₃ H ₉	Bn	1	24d	67
4	20f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	2	24f	73
5	20g	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Bn	1	24g	85
6	20n	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	3	24n	67
7	20o	Ph	Ph	5	24o	74
8	20p	2-тиенил	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1	24p	80
9	20s	<i>транс</i> -PhCH=CH	Ph	3	24s	78
10	20u	<i>l</i> -Pr	Me	16 ^c	24u	56
11 ^d	20v	2-фурфурил	Me	0.5	24v	86
12	20x	2-фурфурил	Ph	0.5	24x	72

^a Соотношение **20/26/NaOAc** = 1/1.05/1.2. ^b Время реакции **20** с **26** с образованием соли **25**. ^c Выходы очищенных веществ. ^d Реакцию **20u** с **26** проводили при 20°C в CH₂Cl₂. ^e Реакцию **20v** с **26** проводили при 20°C в ТГФ.

Выводы

- 1 Предложен новый силилирующий реагент – трис(пентафторфенил)-силилтрифлат, разработан его синтез и продемонстрирована возможность его использования для силилирования широкого круга карбонильных соединений. альдегидов, кетонов, сложных эфиров
- 2 Осуществлен удобный синтез соединений с фрагментом N-Si(C₆F₅)₃ при силилировании аминов и иминов при действии (C₆F₅)₃SiCl или (C₆F₅)₃SiOTf
- 3 Изучена реакция (C₆F₅)₃SiOTf с енаминами Предложен метод получения β-трис(пентафторфенил)силиленаминов по реакции C-силилирования
- 4 Установлено, что при взаимодействии ТПФС-производных с нейтральными основаниями Льюиса, таких как ГМФТА или N-метилпирролидон, могут образовываться различные аддукты, в которых атом кремния может иметь как тетраэдрическую, так и тригональнوبيрамидальную конфигурацию.
- 5 Показано, что в присутствии анионных оснований Льюиса ТПФС-производные могут эффективно выступать в качестве эквивалентов C₆F₅-аниона в реакции с иминиевыми катионами, причем в качестве оснований Льюиса в этом процессе могут выступать анионы карбоновых кислот, а также как хлорид- и мезилат-анионы
- 6 Разработан метод переноса C₆F₅-группы ТПФС-производных на имины и β-аминоакрилаты в присутствии соляной кислоты Метод основан на одновременной активации субстрата и силана протоном и хлорид-анионом, соответственно
7. Предложен новый общий метод синтеза N-(пентафторфенилметил)-аминоэтанолов, включающий алкилирование иминов 2-трис(пентафторфенил)силилоксиэтил-трифлатом с последующим переносом C₆F₅-группы от атома кремния на иминиевый электрофильный центр под действием ацетат-иона

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, A A Korlyukov, M I Struchkova, V A Tartakovsky Tris(pentafluorophenyl)silyl triflate: synthesis and silylation of carbonyl compounds // *Eur J Org Chem* **2004**, P 5141-5148
- 2 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, A A Korlyukov, M I Struchkova, V A Tartakovsky On the interaction of silyl triflates with enamines iminium ion formation vs silylation // *Tetrahedron Lett* **2005**, V 46, P 3729-3732
- 3 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, A A Korlyukov, M I Struchkova, M Y Antipin, V A Tartakovsky Synthesis of C₆F₅-Substituted Aminoethanols via Acetate Ion Mediated C₆F₅-Group Transfer Reaction // *Synthesis* **2006**, № 3, P 489-495
- 4 A D Dilman, V V Levin, M Karmi, Y Apeloig Activation of Pentafluorophenylsilanes by Weak Lewis Bases in Reaction with Iminium Cations // *J Org Chem* **2006**, V. 71, №19, P 7214-7223
- 5 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, M I Struchkova, V A Tartakovsky Chloride ion promoted nucleophilic pentafluorophenylation of imines // *Tetrahedron Lett* **2006**, V 47, P 8959-8963
- 6 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, A A Korlyukov, M I Struchkova, V A Tartakovsky Pentafluorophenylation of β -aminoacrylates // *Mendeleev Commun* **2007**, V 17, P 105-107
- 7 В В Левин, А Д Дильман, А А Корлюков, П А Беляков, М И Стручкова, М Ю Антипин, В А Тартаковский Синтез и структура трис(пентафторфенил)-силиламинов // *Изв Акад наук Сер Хим* **2007**, №7, С 1343-1350
- 8 V V Levin, A D Dilman, P A Belyakov, A A Korlyukov Synthesis and application of tris(pentafluorophenyl)silyl triflate // Modern trends in organoelement chemistry, Moscow, May 30 – June 4, **2004** Book of abstracts P 22
- 9 В В Левин, А Д Дильман, П А Беляков, А А Корлюков, М И Стручкова, В А Тартаковский. Трис(пентафторфенил)силилтрифлат – новый силилирующий реагент // I Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 31 марта – 1 апреля **2005** г Тезисы докладов, С 78

- 10 В В Левин, А Д Дильман, П А Беляков, А А Корлюков, М И Стручкова, В А Тартаковский 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 98
- 11 V. V. Levin, A D Dilman, P. A Belyakov, A A Korlyukov, V A Tartakovsky Pentafluorophenylation Reactions Mediated by mild Lewis Bases // 18th International Symposium on Fluorine Chemistry, Bremen, Germany. 30 July – 4 August 2006 Book of abstracts P 126
- 12 В В Левин, А Д Дильман, П А. Беляков, А А Корлюков, М И Стручкова, В А Тартаковский 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.
- 13 В В Левин, А Д Дильман, П А Беляков, А А Корлюков, М И Стручкова, В А Тартаковский. 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 Тезисы докладов, С 231

Подписано в печать 26 09 2007 г
Исполнено 27 09 2007 г
Печать трафаретная

Заказ № 778
Тираж 120 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш , 36
(495) 975-78-56
[www autoreferat ru](http://www.autoreferat.ru)