

УДК 547.221+547.288

## ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ КЕТИМИНЫ

© 1992 г. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В.

Обобщены появившиеся за последние 10 лет сведения о методах синтеза фторсодержащих иминов, их реакциях с N-, O-, S-, P- и C-нуклеофилами, ароматическими и гетероароматическими П-донорами, а также о процессах циклоприсоединения и циклоконденсации с участием этих соединений. Рассмотрены основные теоретические представления о реакционной способности фторсодержащих кетиминов.

Библиография – 132 ссылки.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение .....	1457
II. Методы синтеза .....	1458
III. Реакционная способность .....	1465

## I. ВВЕДЕНИЕ

Химию фторсодержащих иминов по праву можно считать одной из интереснейших областей фторной химии. В этих соединениях благодаря наличию высоксполяризуемой связи  $C=N$  наиболее полно проявилось многообразие эффектов атома фтора и фторалкильных групп. Предельно рельефными оказались также взаимные эффекты фторсодержащих и других заместителей при азометиновой связи, что определило выявление в ряду фториминов веществ с контрастными свойствами — от очень стабильных, химически инертных до чрезвычайно реакционноспособных.

Из большого многообразия фторсодержащих соединений со связью  $C=N$  достаточно хорошо изучены N-фторимины, имидоилгалогениды, фторазометины, включая альдимины и кетимины, кетенимины и ацилимины. Каждый из этих типов веществ характеризуется особыми методами получения и набором специфичных свойств, которые определяют как особенности их химии, так и области применения. С N-фториминами связан период поиска эффективных компонентов высокоэнергетических топлив и ускорителей горения, фторазометины привлекли внимание как потенциальные предшественники теплоносителей, смазок, других ценных материалов и добавок к ним, имидоилгалогениды, кетенимины и ацилимины наиболее интересны как синтоны в синтезах фторсодержащих биологически активных веществ.

Обширная литература о фторсодержащих соединениях со связью  $C=N$  обобщена в ряде публикаций. Основные сведения о N-фториминах рассмотрены в работах [1, 2], химия фторсодержащих кетениминов освещена в обзоре [3] и диссертации [4], общее состояние химии фторсодержащих иминов к началу 80-х годов представлено в обзорных статьях [5–7].

В последние 10 лет интерес к разнообразным фторпроизводным азометинов

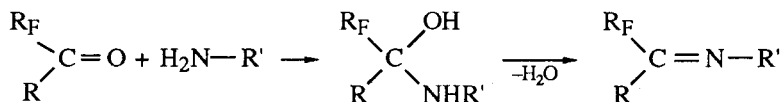
возрос. Особое внимание привлекли функционально замещенные фторсодержащие кетимины, в том числе ацилимины полифторкетонов, имины разнообразных  $\alpha$ - и  $\beta$ -кетокислот, имины непредельных фторкарбонильных соединений и другие би- и трифункциональные вещества, являющиеся интересными синтонами фторсодержащих биологически активных веществ. Настоящая статья посвящена обобщению этого экспериментального материала, а также части теоретических исследований, выполненных в этой области.

## II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Из множества разработанных ранее методов синтеза фторсодержащих кетиминов (см. [7]) основное внимание в последние 10 лет по-прежнему уделялось развитию способов, основанных на конденсации фторкарбонильных соединений с аминсоединениями. Несколько меньшее внимание уделено методам, основанным на реакциях циклоприсоединения-распада, в том числе и реакции Штаудингера. Интересные новые подходы к синтезу фторсодержащих кетиминов разработаны при изучении реакции фторсодержащих нитрилов и кетениминов с HCN, геминальных изоцианатогалогенидов с разнообразными нуклеофильными реагентами и аминсоединений с фторалкенами и алкинами. Дальнейшее развитие получили и специфичные для соединений фтора методы.

### 1. Конденсация фторсодержащих кетонов с аминсоединениями

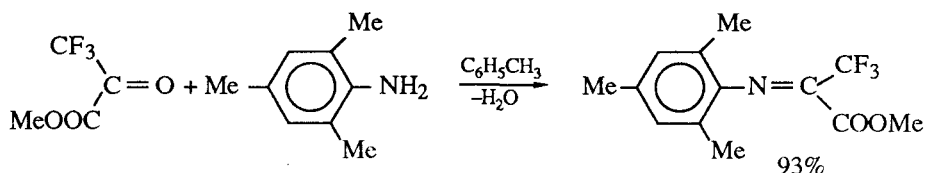
Конденсация фторсодержащих кетонов с аминсоединениями обычно легко приводит к геминальным аминооксисоединениям (полуаминалям или полуамидалям), которые превращаются в кетимины либо благодаря стабилизации за счет отщепления воды, либо (в случае высокой стабильности оксисоединений) под действием сильных дегидратирующих агентов.



По ранним сведениям [7], условия дегидратации полуаминалей находятся в прямой зависимости от электроноакцепторных свойств заместителей у карбонильного атома углерода кетона и основности аминсоединения. Полученные новые данные, суммированные в табл. 1, уточняют эти представления.

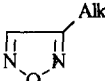
Оказалось, что амины, полученные из фторсодержащих  $\alpha$ -кетокислот (примеры 1–4, табл. 1) и алкил(арил)кетонов (примеры 5–8, табл. 1), легко дегидратируются до иминов в условиях сольватации или азеотропной отгонки образующейся воды [8–18]. Это согласуется с ранними представлениями [7], поскольку перечисленные карбонильные соединения содержат лишь одну электроноакцепторную группу.

Однако практически в тех же условиях были получены анилы и из метилтрифторпирувата [19, 20, 21]. Причем в реакции последнего с мезидином соответствующий анил образуется почти количественно (93%) [19],



а при взаимодействии с анилином в условиях азеотропной отгонки воды – с выходом до 35%. Относительно низкий выход анила в этом случае обусловлен протеканием ряда побочных процессов, природа которых рассмотрена в работе [21]. Лишь низкоос-

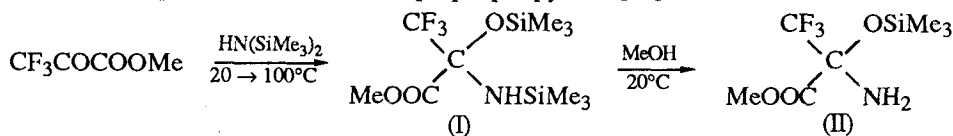
Особенности образования иминов из фторкарбонильных и аминоксоединений

Номер п/п	R <sub>F</sub>	R	R'	Условия дегидратации	Ссылки
1	CFHCOOH	COOH	Alk	—	[8]
2	CFAlk <sub>2</sub>	COOH	Alk	—	[9]
3	CFH <sub>2</sub>	COOH	CH(Me)Ph	0-25°C, EtOH	[10]
4	CFHAr	COOH	Alk	Δ, спирт	[11]
5	CFH <sub>2</sub>	Me	Alk	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MgSO <sub>4</sub> ), CCl <sub>4</sub>	[12, 13]
6	CF <sub>3</sub>	Alk	(CH <sub>2</sub> )OAlk	Кипящий бензол	[14]
7	C <sub>6</sub> F <sub>17</sub>	Me	Alk	Δ, CHCl <sub>3</sub>	[15, 16]
8	CF <sub>3</sub>	Ph	CH(Me)Ph	Δ, толуол, <i>n</i> -TsOH	[17, 18]
9	CF <sub>3</sub>	COOMe	Ar	Кипящий бензол	[19, 20, 21]
10	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C(O)CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Alk	Δ, CHCl <sub>3</sub>	[24]
11	CF <sub>3</sub>	Ph		(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, Py	[25]
12	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	C(Ph)=NAr	POCl <sub>3</sub> , Py	[26]
13	CF <sub>3</sub>	COOMe	COOAlk	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, Py	[27]
14	CF <sub>3</sub>	COOMe	C(O)CF <sub>3</sub>	POCl <sub>3</sub> , хинолин	[28, 29]
15	CF <sub>3</sub>	COOMe	SO <sub>2</sub> Me, SO <sub>2</sub> Ph	SOCl <sub>2</sub> Py	[28, 30, 31]

новые нитроанилины не дают анилы при взаимодействии с метилтрифторпируватом. Образующиеся в этом случае полуаминали не дегидратируются даже при 200°C [21]. Следует отметить, что гексафторацетон в условиях азеотропной отгонки воды не образует анилы ни с анилином [22], ни с мезидином [23]. При нагревании его полуаминали разлагаются на исходные вещества.

Более того, в условиях азеотропной отгонки воды легко дегидратируются аддукты перфтор-α-дикетонов, например диперфторизобутироила с аминами (пример 10, табл. 1). Таким образом, карбалкоксильные и перфторацильные группы, несмотря на их высокие электроакцепторные свойства, облегчают дегидратацию смежной полуаминальной функции. Решающее значение в этом случае, по-видимому, имеет стабилизация промежуточного карбкатионного состояния и конечной азометиновой связи за счет эффектов сопряжения с группой C=O смежного заместителя.

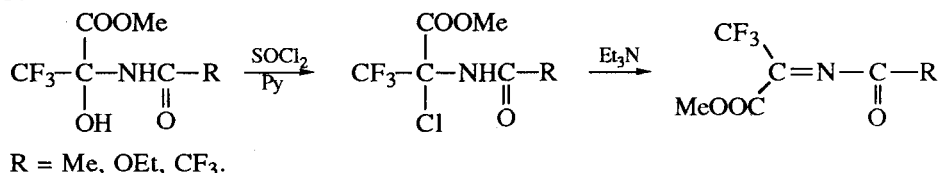
Следует отметить, что установленное в работах [27–31] положительное влияние карбалкоксильных групп на дегидратацию смежной полуаминальной функции не распространяется на их N- и/или O-силилированные производные. Так, полученные из метилтрифторпирувата и гексаметилдисилазана силилированные полуаминали (I) и (II) не удалось превратить в имин метилтрифторпирувата [32].



Полуамираль, полученный десилилированием (II), также не дегидратируется. В условиях образования это соединение вступает в межмолекулярную конденсацию с участием групп NH<sub>2</sub> и COOMe, давая олигомеры.

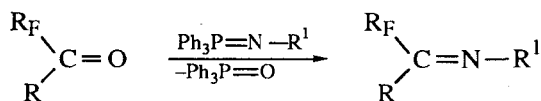
Для получения новых иминов гексафторацетона (примеры 11, 12, табл. 1) и ацилиминов метилтрифторпирувата (примеры 13, 14, табл. 1) использовали известные ранее дегидратирующие агенты [25, 26]. Отмечают более быстрое образование и высокую стабильность полуамидалей метилтрифторпирувата по сравнению с полуамидалами гексафторацетона, а также более жесткие условия их дегидратации [28, 29].

Легкообразующиеся, высокостабильные аддукты метилтрифторпирувата с сульфамидами легко дегидратируются кипящим  $\text{SOCl}_2$  в присутствии каталитических количеств пиридина (пример 15, табл. 1). Полуамидали метилтрифторпирувата в этих условиях количественно превращаются в необычно стабильные геминальные амидохлоды, которые оказались мягкими предшественниками ацилиминов метилтрифторпирувата [32, 33].



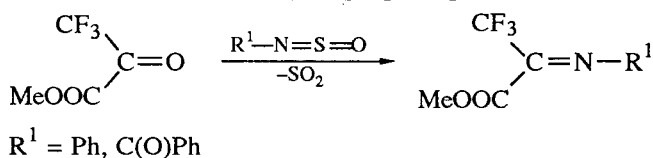
## 2. Реакции циклоприсоединения-распада

Реакции циклоприсоединения-распада использовались для получения новых алкил-, ал- и ацилиминов по Штаудингеру [17, 34–38]. Полученные данные подтверждают ценность этого метода, позволяющего включать любые доступные фосфазосоединения во взаимодействие с фторсодержащими альдегидами, кетонами и производными  $\alpha$ -кетокислот.



$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ;  $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{COOMe}, \text{CF}_3$ ;  $\text{R}^1 = \text{Bu}, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}, n\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{COOMe}.$

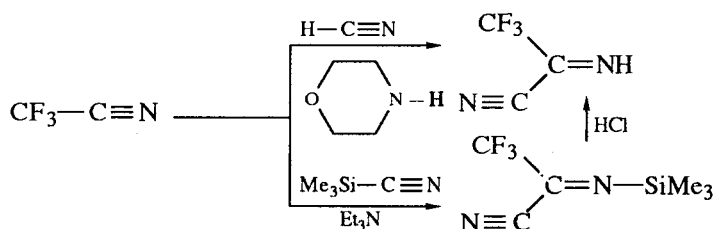
Показана также возможность использования тионилиминов для синтеза иминов и ацилиминов на основе эфиров фторсодержащих  $\alpha$ -кетокислот [39].



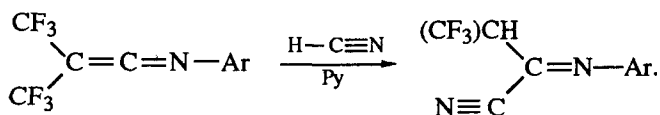
Взаимодействие в этом случае осуществляется более легко, чем с гексафторацетоном, даже в отсутствие катализатора.

## 3. Присоединение HCN к трифторацетонитрилу

Реакция  $\text{HCN}$  с  $\text{CF}_3\text{CN}$ , реализованная авторами работы [5] в условиях основного катализа, открыла перспективы для синтеза производных  $\alpha$ -иминофторкарбоновых кислот. Особо интересной оказалась возможность использования в этой реакции триметилсилилцианида вместо  $\text{HCN}$  [40], поскольку образующиеся при этом N-триметилсилилимины нитрилов  $\alpha$ -кетокислот являются эффективными предшественниками разнообразных N-замещенных иминов.



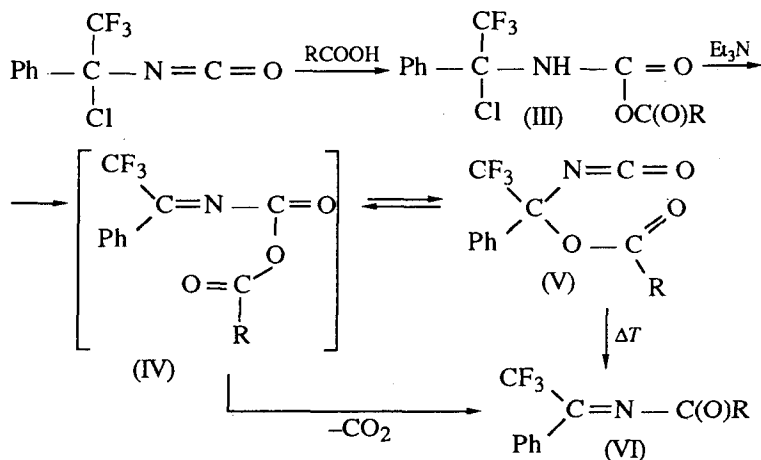
Нитрилы  $\alpha$ -иминофторкарбоновых кислот легко образуются также при нуклеофильном присоединении HCN к фторсодержащим кетениминам [41].



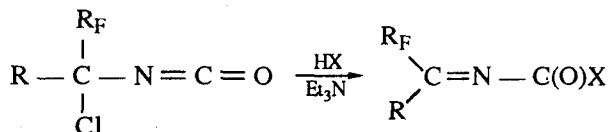
Применимость этого метода ограничена стабильностью мономерных фторкетениминов.

#### 4. Превращения фторсодержащих геминальных изоцианатохлоридов

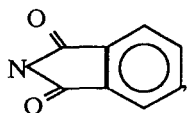
Взаимодействие  $\text{R}_\text{F}\text{RCICN}=\text{C}=\text{O}$  с нуклеофильными реагентами открывает широкую перспективу для синтеза разнообразных фторацилиминов. При этом используют два типа реакций. В реакциях первого типа в качестве нуклеофилов применяют карбоновые кислоты, образующие с изоцианатохлоридами смешанные ангидриды, претерпевающие перегруппировку с декарбоксилизацией при дегидрохлорировании [42]. Например, 1-хлор-1-трифторметил-1-фенилметилизоцианат энергично взаимодействует с карбоновыми кислотами, давая соответствующие продукты присоединения (III), элиминирующие HCl при температуре выше 20°C. В присутствии триэтиламина соединения (III) превращаются в неустойчивые смешанные ангидриды (IV), которые стабилизируются по одному из двух направлений: путем декарбоксилирования и образования N-ацилиминов (VI) или посредством 3,3-сигматропного сдвига ацилокси-группы в триаде C-N=C с образованием 1-(ацилокси)алкилизотиоанатов (V). Последние в свою очередь при термоллизе (выше 120°C) элиминируют  $\text{CO}_2$ , давая N-ацилимины (VI).



В реакциях второго типа во взаимодействие с изоцианатохлоридами включаются O-, N- и S-нуклеофилы, например спирты [43, 44], имины, дифенилсульфинимин, дифениламин [45], O-алкилдитиокарбонаты калия [46], а также амиды карбоновых кислот [47] в присутствии дегидрохлорирующего агента. При этом в мягких условиях происходит присоединение нуклеофила по связи C=N и дегидрохлорирование геминального амидохлорида в ацилимины.

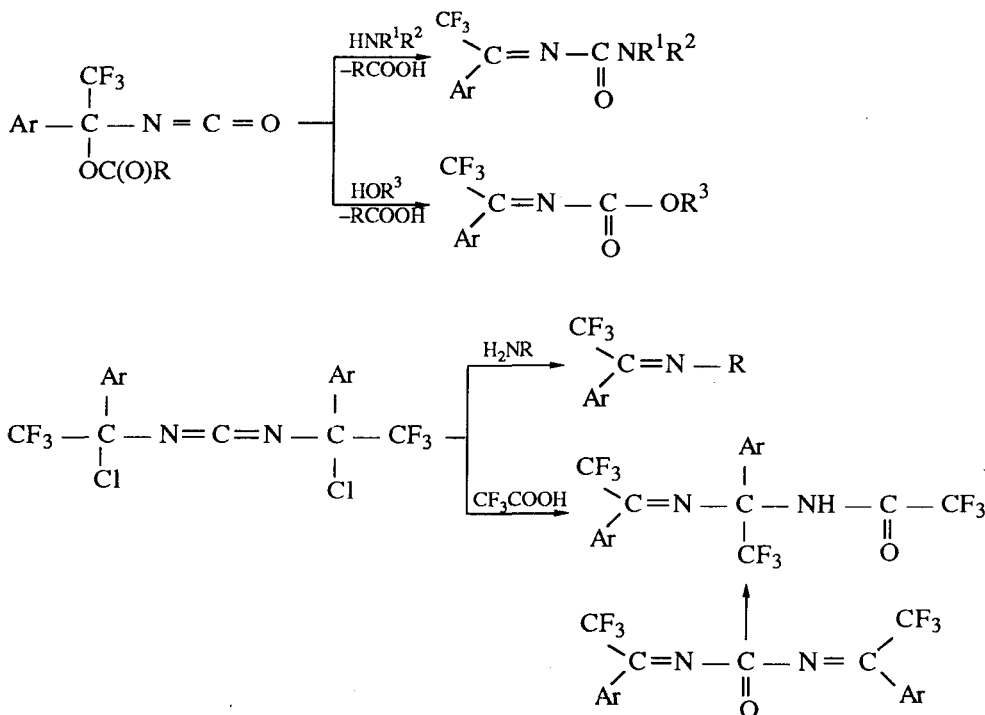


$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ;  $\text{R} = \text{R}_\text{F}$ , Ar;  $\text{X} = \text{OAlk}$ ;  $\text{N} = \text{CAlk}_2$ ,  $\text{N} = \text{SPh}_2$ ,



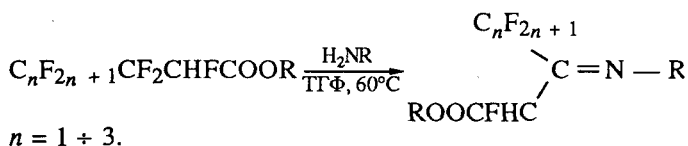
$NPh_2$ ,  $S - C(S)OAlk$ ,  $N(Ar)C(O)Alk$ .

Аналогично геминальным изоцианатохлоридам вступают в эти реакции 1-(ацил-окси)алкилизотиоанаты [48, 49].  $N,N$ -бис-(1-хлоралкил)карбодиимиды [42, 50, 51] и  $N,N$ -бис-(алкилиден)мочевины [42]. При взаимодействии со спиртами, кислотами и аминами они легко превращаются в соответствующие ацил- или алкилимины:



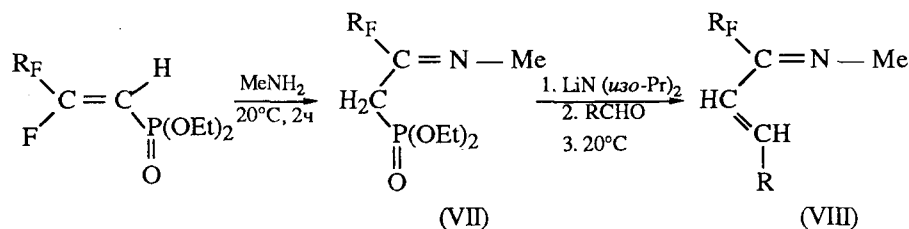
## 5. Реакции фторалкенов и -алкипов с аминами

Разработан оригинальный способ получения иминов  $\beta$ -кетофторкарбоновых кислот из эфиров  $\alpha$ -Н-перфторкарбоновых кислот и алифатических первичных аминов. Реакция включает дегидрофторирование исходного эфира, винильное замещение атома фтора на алкиламиногруппу и енамин-иминную перегруппировку. Несмотря на столь сложный характер, эти процессы приводят к соответствующим иминам с выходами 70–82% [52].

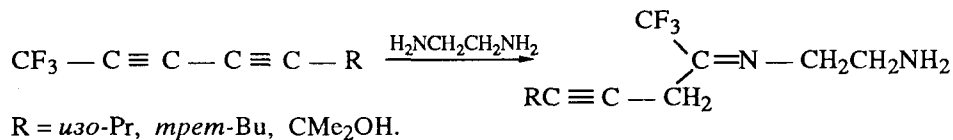


Фторалкенилфосфонаты с успехом использованы для получения фторсодержащих иминов с алкенильными заместителями у атома углерода связи  $\text{C} = \text{N}$  [53, 54]. Винильное замещение атома фтора алкиламиногруппой и последующая енамин-иминная перегруппировка приводят к высокоактивным СН-кислотам (VII). Их обработка литий-диизопропиламином в эфире при  $-78^\circ\text{C}$  с последующим присоединением альдегида

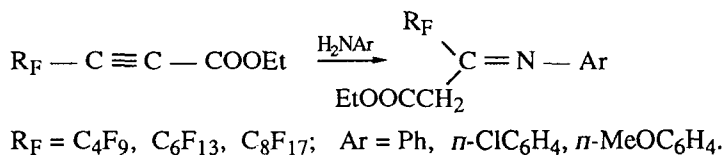
приводит с высокими выходами к *транс*-изомерам (VIII).



Традиционными методами фторсодержащие имины получены при взаимодействии фторированных диацетиленов с азотсодержащими бинуклеофилами [55].

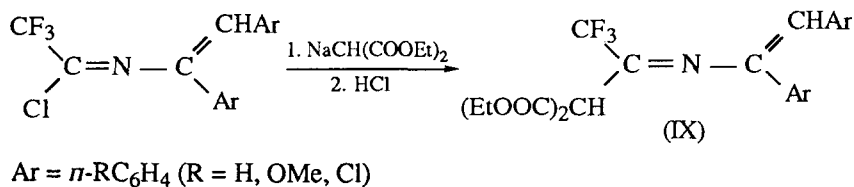


Имины  $\beta$ -кетокислот получены конденсацией эфиров фторалкилзамещенных ацетиленкарбоновых кислот с замещенными анилинами [56].

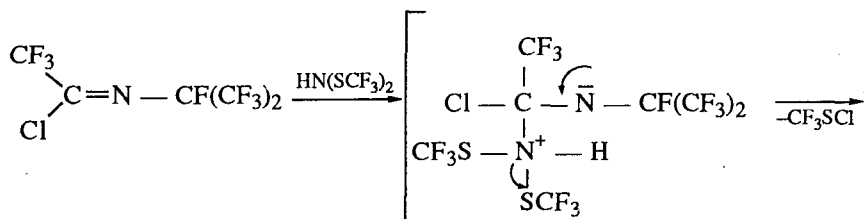


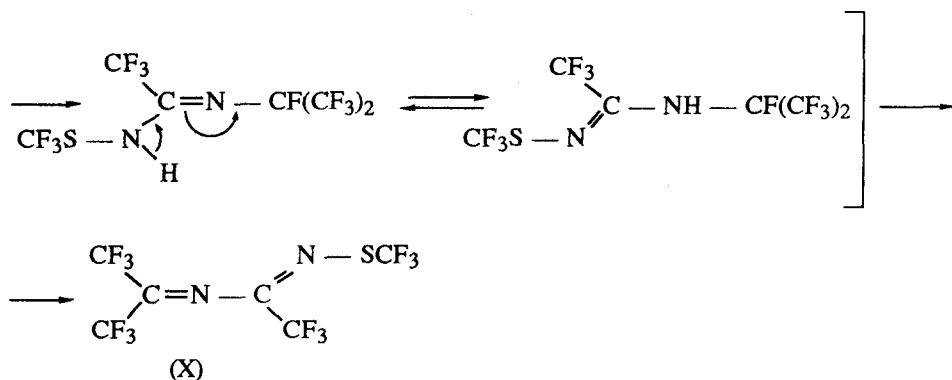
## 6. Реакции фторсодержащих имидаилхлоридов с СН-кислотами

Взаимодействие имидаилхлоридов с СН-кислотами – один из перспективных путей синтеза фторсодержащих N-алкенилкетиминов. Например, реакцией N-(1,2-диарилвинил)трифторацетидаимидаилхлоридов с натриймалоновым эфиром с препаративным выходом получены кетимины (IX), оказавшиеся эффективными предшественниками негормональных противовоспалительных препаратов [57].



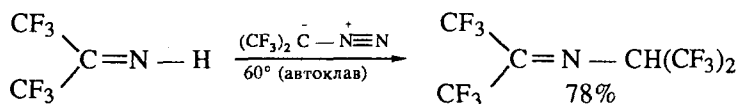
Перфторкетимин (X) получен также при взаимодействии N-перфторизопропилтрифторацетидаимидаилхлорида с бис-(трифторметилтио)амином [58].



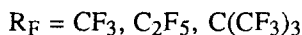
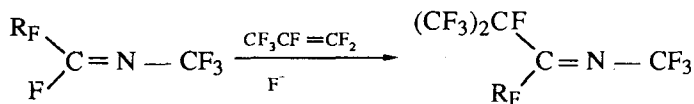


## 7. Другие реакции

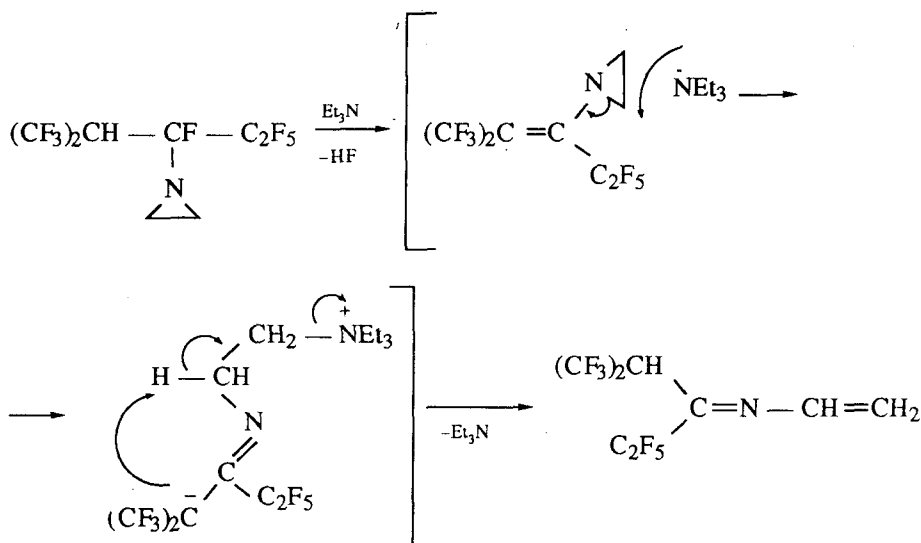
Специфичные для соединений фтора методы синтеза кетиминов представлены небольшим числом примеров. В работе [59] показана препаративная ценность реакции имина гексафторацетона с бис-(трифторметил)дiazометаном.



Гомологи перфтор-2-азпропена в присутствии фторид-иона образуют продукты содимеризации с фторолефинами [60].



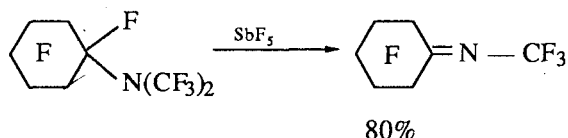
Продукты присоединения этиленimina к интернальным фторолефинам в условиях дегидрофторирования претерпевают необычную перегруппировку с образованием N-винилполифторкетиминов [61].



Третичные перфторамины, например перфтордиметилциклогексиламин, в усло-



виях катиотропных превращений элиминируют  $\text{CF}_4$  с образованием перфторкетиминов [62].



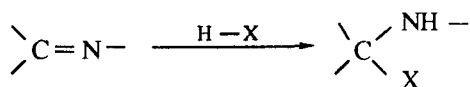
Сравнивая рассмотренные выше сведения (за последнее десятилетие) о методах синтеза фторсодержащих кетиминов с результатами ранних работ [7], нетрудно заметить, что исследования в этой области приобрели отчетливый прикладной характер. Основное внимание сейчас уделено поиску методов синтеза функционально замещенных кетиминов. В их числе имины фторсодержащих  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетокислот и их производных, разнообразные полинепредельные производные, формально относящиеся к гетеро-1,3-диенам и сопряженным гетерополиенам. Все они являются эффективными предшественниками фторсодержащих веществ различных типов, обладающих биологической активностью [63, 64].

### III. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

В настоящее время продолжают интенсивно изучаться особенности реакций фторсодержащих кетиминов с нуклеофильными реагентами, а также процессы циклоконденсации моно- и бифункциональных кетиминов с моно- и бинуклеофилами. Развито новое направление полифторалкиламино- и полифторалкиламидаалкилирования ароматических и гетероароматических  $\pi$ -систем донорного типа фторсодержащими имидами и ацилиминами. Получены новые данные о разнообразных реакциях циклоприсоединения с участием кетиминов и ацилиминов.

#### 1. Реакции с нуклеофильными реагентами

Фторсодержащие кетимины обычно легко взаимодействуют с протонсодержащими нуклеофилами, давая соответствующие продукты присоединения по азометиновой связи [7, 65–70]. Решающее влияние на условия присоединения оказывают электроноакцепторные свойства, а в ряде случаев и структурные особенности заместителя при атоме азота у связи  $\text{C}=\text{N}$ . Максимальную активность в этих реакциях проявляют сульфонил- и перфторацилимины полифторкарбонильных соединений. Их реакции с O-, N-, S- и P-нуклеофилами селективно осуществляются либо при охлаждении, либо в разбавленных растворах. Взаимодействие с сильными основаниями необходимо проводить в строго контролируемых условиях.



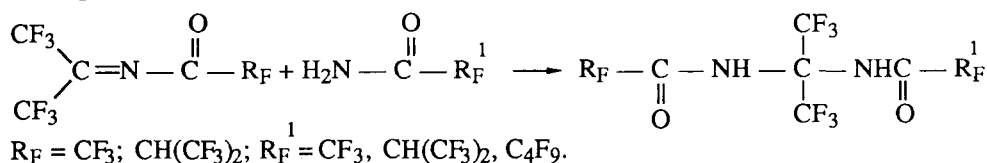
$\text{X} = \text{OH}, \text{OR}, \text{OPh}, \text{SPh}, \text{SR}, \text{NH}_2, \text{NHR}, \text{NR}_2,$

$\text{NHC(O)R}, \text{NH}\text{SO}_2\text{R}, \text{PH}_2, \text{PHR}, \text{P(O)R}^1\text{R}, \text{P(O)(OR)}_2,$

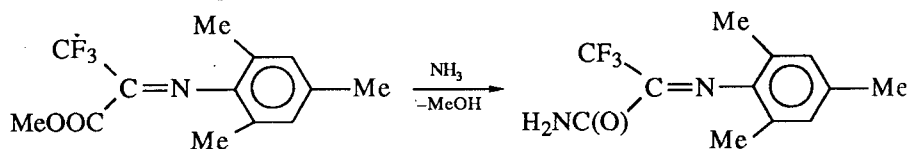
$\text{P(O)(OR)R}.$

Природа используемых нуклеофилов также существенно влияет на условия реакций: так, с уменьшением их основности взаимодействие с имидами затрудняется. Например, с амидами перфторкарбонильных кислот даже такие высокореакционноспособные соединения как перфторацилимины гексафторацетона взаимодействуют

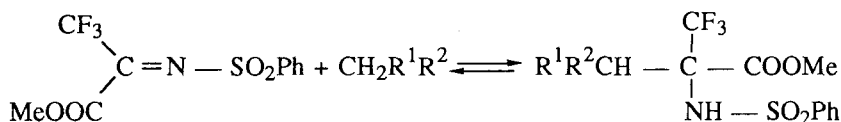
только при нагревании (100–150°C) в запаянной ампуле [71, 72].



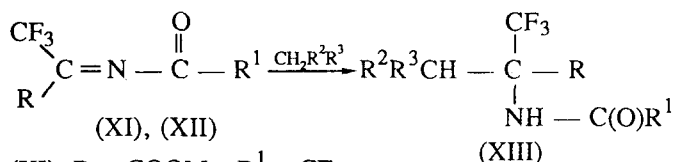
Реакции нуклеофильных реагентов с функционально замещенными имидами иногда приводят к побочным продуктам. Например, анилы метилтрифторпирувата при обработке аммиаком превращаются в анилы амидотрифторпирувата [32].



Интересными оказались реакции сульфонил- и ацилиминов метилтрифторпирувата с СН-кислотами [32, 70]. При взаимодействии сульфонилимина с малоновым, ацетоуксусным эфирами и ацетилацетоном образуются продукты С-амидоалкилирования с выходами 25–30%. Реакции осуществляются при комнатной температуре как равновесные процессы.



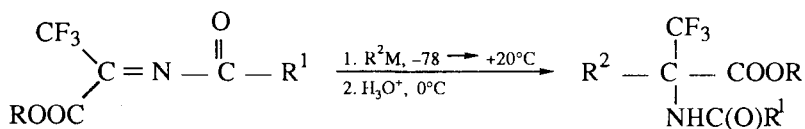
Взаимодействие трифторацетилимина (XI) с малоновым эфиром еще более затруднено и продукт С-амидоалкилирования (XIII) с выходом 30% удалось получить лишь при катализе *n*-толуолсульфокислотой. Вместе с тем реакции имина (XI) и бензоилимина гексафторацетона (XII) с СН-кислотами, способными к енолизации, такими как ацетилацетон, ацетоуксусный эфир и ацетофенон, осуществляются при 20–80°C, приводят к продуктам С-амидоалкилирования (XIII) с выходом до 90% [70]. Вполне вероятно, что в последнем случае процесс реализуется по механизму (2+4)-циклоприсоединения с несимметричным переходным состоянием.



(XI):  $\text{R} = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ ;

(XII):  $\text{R} = \text{CF}_3$ ,  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ .

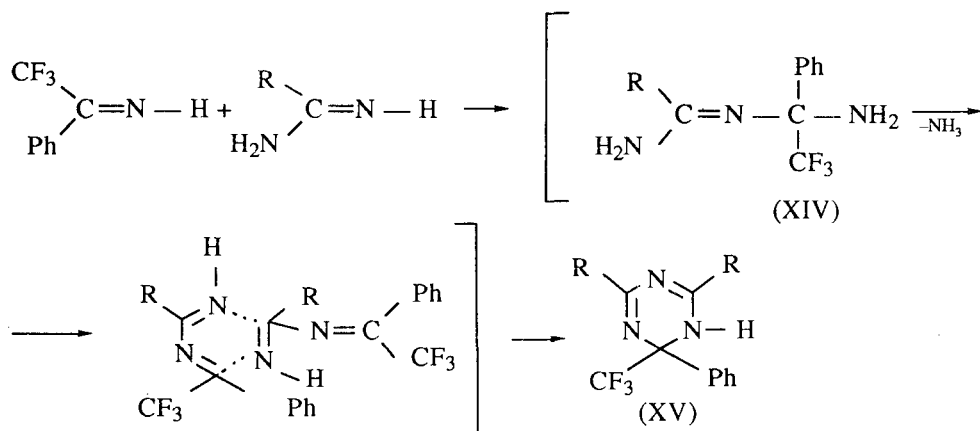
Металлоорганические соединения Li, Cd, Mg крайне энергично взаимодействуют с ацилиминами метилтрифторпирувата. Селективно эти реакции осуществляются только при сильном охлаждении и приводят к производным α-трифторметил-α-аминокислот [35, 73, 74].



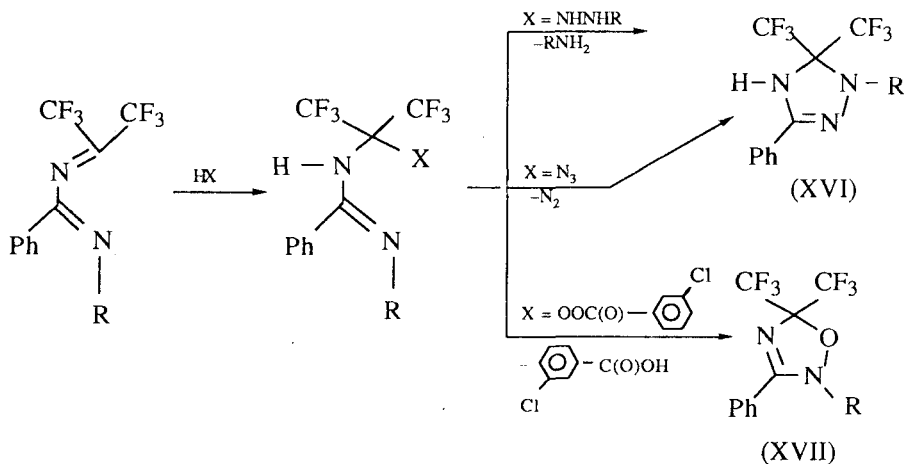
$\text{R} = \text{Me, Et}$ ;  $\text{R}^1 = \text{OAlk, CF}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me, Pr, Bu, } i\text{-Bu, Ph, PhCH}_2$ ,

$\text{CH}_2 = \text{CH}-(\text{CH}_2)_n$  ( $n = 0+4$ ),  $\langle \text{S} \rangle$ ;  $\text{M} = \text{Li, CdR}^2, \text{MgHal}$ .

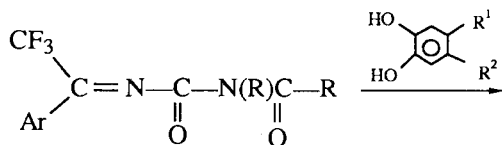
Особый интерес представляют реакции фторсодержащих кетиминов с нуклеофильными реагентами, сопровождающиеся гетероциклизацией или циклоконденсацией. Такие превращения имеют место при взаимодействии функционально незамещенных кетиминов с бинуклеофилами. Например, реакция имина трифторацетофенона с амидами приводит к неустойчивым аддуктам (XIV), которые после отщепления аммиака димеризуются в соответствующие дигидротриазины (XV). С амидином трифторуксусной кислоты образуется устойчивый аддукт (XIV), который трансформируется в триазин только при нагревании до 200°C [75].

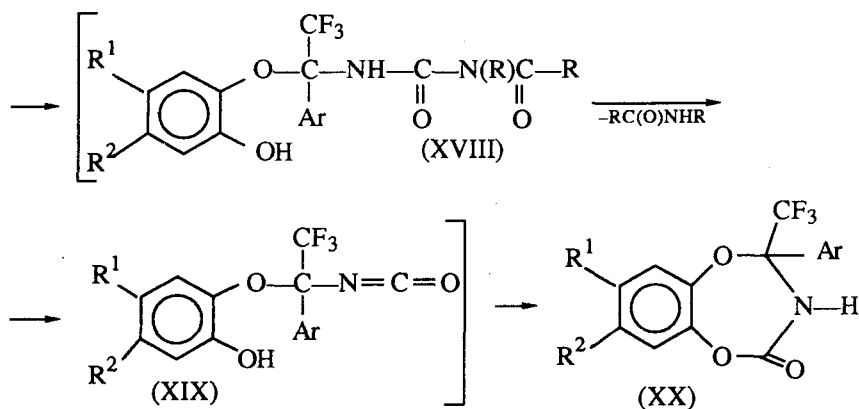


Функционально замещенные кетимины вступают в такие реакции и с моно-, и с бинуклеофилами. Так, Бургером и сотр. [76–78] показано, что первоначально образующиеся аддукты иминоацилиминов гексафторацетона с гидразинами [76], азоимидом [77] и *m*-хлорпербензойной кислотой [78] спонтанно циклизуются в триазины (XVI) и 1,2,4-изоксадиазолины (XVII).

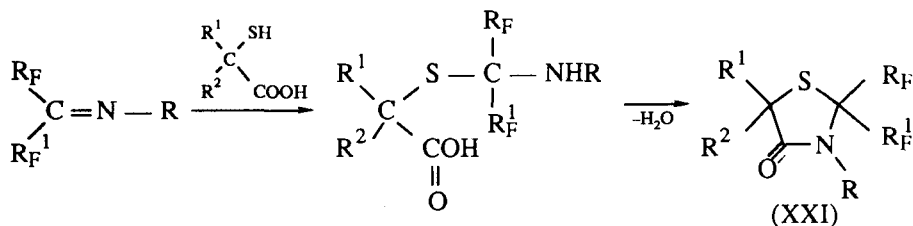


В реакциях уреидоиминов с *o*-дигидроксibenзолами также первоначально образуются малостабильные геминальные аминокислосоединения (XVIII), которые при кипячении в бензоле через промежуточные изоцианаты (XIX) превращаются в 1,3,5-бензодиазепины (XX) [79].



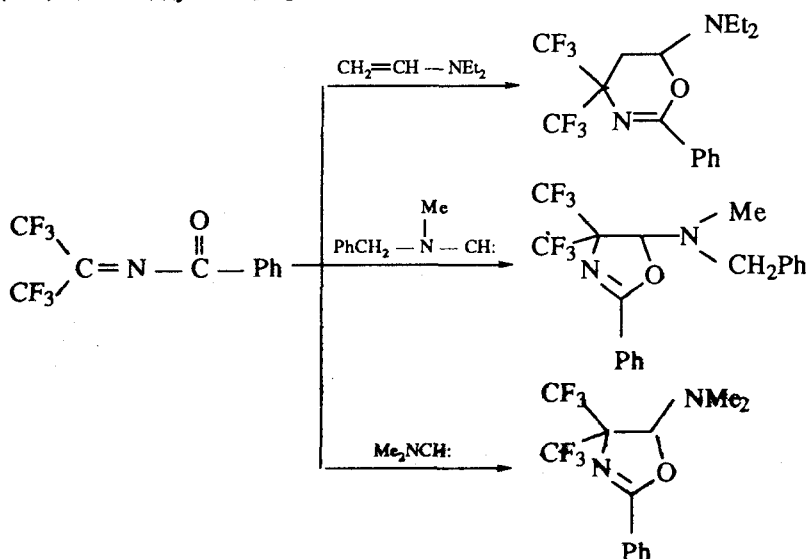


Недавно фирмой «Дюпон» запатентован метод синтеза тиазолидонов (XXI), являющихся регуляторами роста растений [80]. В основе метода лежит реакция различных полифторкетиминов с α-меркаптокарбоновыми кислотами, первичным актом которой является атака S-нуклеофила на C=N-связь.



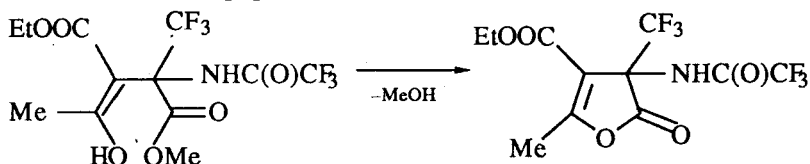
$\text{R}_F = \text{R}_F^1 = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{Cl}, \text{C}_2\text{F}_5, \text{CF}_2\text{H}; \text{R}^1=\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{CH}_2\text{COOH}.$

Циклообразование имеет место и в реакциях ацилиминов с третичными аминами. Так, бензоилимин гексафторацетона, являющийся эффективным акцептором гидрид-иона [7], превращает триэтиламин в N,N-диэтилвиниламин, диметилбензиламин в аминокарбен  $\text{PhCH}_2(\text{Me})\text{NCH:}$ , а тетраметилдиаминометан в аминокарбен  $\text{Me}_2\text{NCH:}$ , которые фиксируются второй молекулой бензоилимина в виде соответствующих (2+4)- и (1+4)-циклоаддуктов [81].

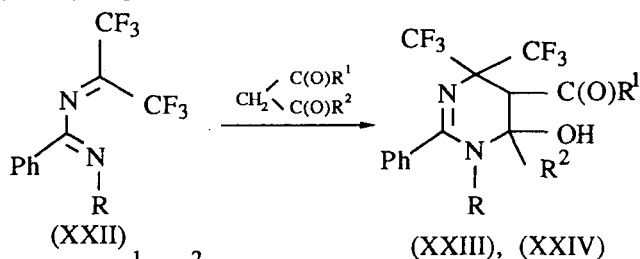


Разнообразные гетероциклические соединения могут быть получены взаимо-

действием функционально замещенных кетиминов с СН-кислотами. Так, продукты присоединения по Михаэлю ацилиминов метилтрифторпирувата к енолизирующимся СН-кислотам циклизуются (медленно при 20°C и быстро при нагревании) в бутенолиды [70]. Столь мягкие условия гетероциклизации обусловлены стабилизацией исходных веществ в енольной форме.



Аддукты СН-кислот с ацилиминами гексафторацетона не подвержены внутри молекулярной гетероциклизации. Однако иминоацилимины (XXII) в реакциях с СН-кислотами, способными к енолизации, дают исключительно (2+4)-циклоаддукты (XXIII и XXIV) [81].

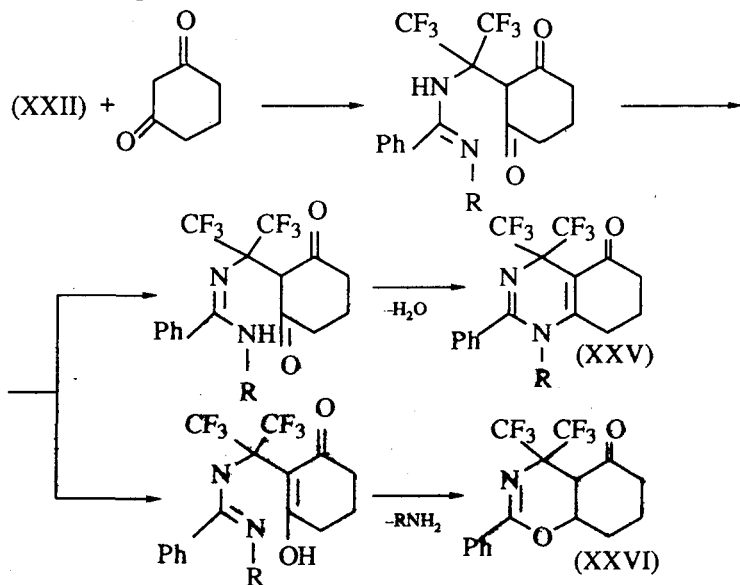


(XXIII):  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ;

(XXIV):  $R^1 = \text{OEt}$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{X}$ .

Эти различия объясняют более высокой нуклеофильностью терминального азота в иминоацилиминах (XXII) по сравнению с карбонильным кислородом в ацилиминах, в связи с чем реакции ацилиминов останавливаются на стадии образования аддуктов по Михаэлю, а первичные продукты С-амидоалкилирования (XXII) трансформируются далее в (XXIII) или (XXIV).

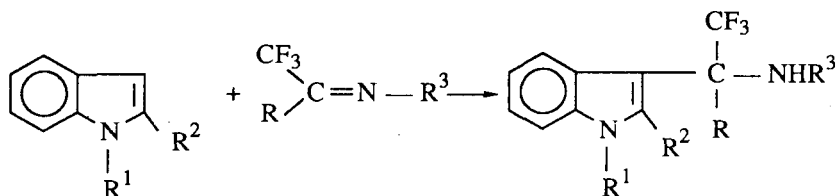
Циклические 1,3-дикетоны, енольная форма которых не стабилизируется внутри-молекулярной водородной связью, вступают в циклоконденсацию с (XXII), давая смесь 1,4-дигидропиримидинов (XXV) и 1,3-оксазинов (XXVI) [82].



## 2. Реакции с ароматическими и гетероароматическими соединениями

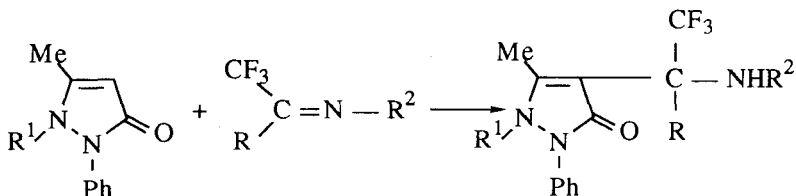
Систематическое изучение реакций иминов, сульфонил- и ацилиминов гексафторацетона, а также метилтрифторпирувата с ароматическими и гетероароматическими соединениями привело к созданию общего метода полифторалкил- $\alpha$ -амино(амидо)алкилирования ароматических систем донорного типа. Эти реакции оказались близки к известной реакции аминометилирования, особенно в ряду гетероциклических  $\pi$ -доноров.

Индол и некоторые 1- и 2-замещенные индолы почти количественно аминио(амидо)алкилируются по положению 3. Алкилирующие свойства  $\text{CF}_3(\text{R})\text{C}=\text{N}-\text{R}^3$  в зависимости от  $\text{R}^3$  возрастают в следующем ряду:  $\text{H} < \text{XC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}) < \text{RSO}_2 < \text{R}_\text{F}\text{C}(\text{O})$ . При этом оптимальная температура реакций для указанного ряда снижается от  $+120$  до  $-50^\circ\text{C}$  [28, 83–85].



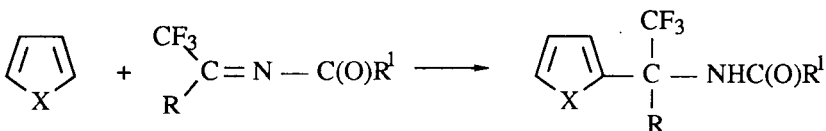
$\text{R} = \text{CF}_3, \text{COOMe}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}, p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}), o\text{-FC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}), \text{SO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CF}_3\text{C}(\text{O}), \text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{C}(\text{O})$ .

Имин гексафторацетона, его N-ацилпроизводные, а также ацил- и сульфонилимины метилтрифторпирувата проявляют аналогичные свойства и в реакции с N-фенил-3-метилпиразол-5-онами [85, 86]. Амидоалкилирование осуществляется по месту максимальной  $\pi$ -электронной плотности системы.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R} = \text{CF}_3, \text{COOMe}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{SO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ .

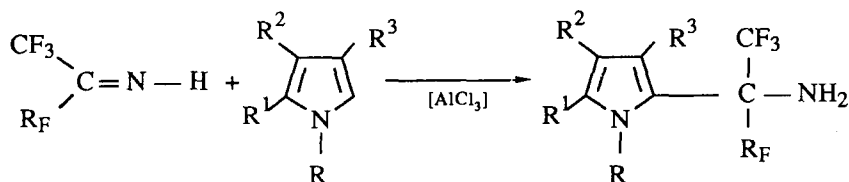
Фуран, пиррол и N-метилпиррол амидоалкилируются N-ацилиминами при  $-78^\circ\text{C}$  по положению 2 [85, 87].



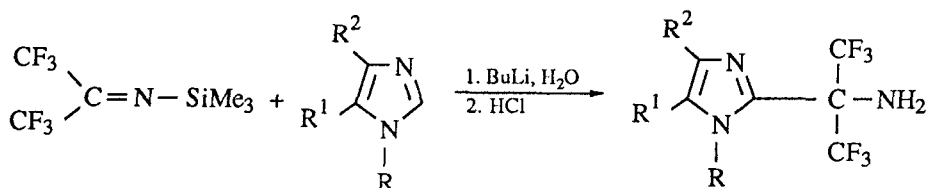
$\text{X} = \text{O}, \text{NH}, \text{NMe}; \text{R} = \text{CF}_3, \text{COOMe}; \text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{CH}(\text{CF}_3)_2$ .

По патентным данным аминалкилирование замещенных пирролов имидами полифторкетонов можно осуществлять в присутствии кислот Льюиса [88]. Триметилсилилимин гексафторацетона легко взаимодействует с 2-литийимидазолами [89]. Образующиеся в обоих случаях продукты  $\text{C}^2$ -алкилирования обладают негормональным про-

тивовоспалительным действием.

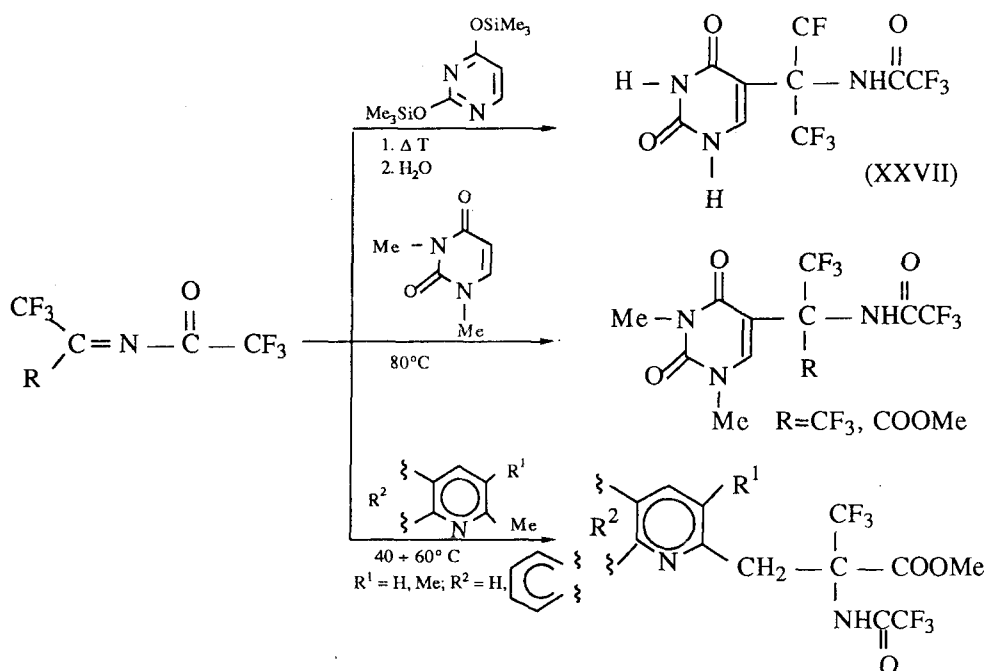


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{p-FC}_6\text{H}_4; \text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_2\text{Cl}.$



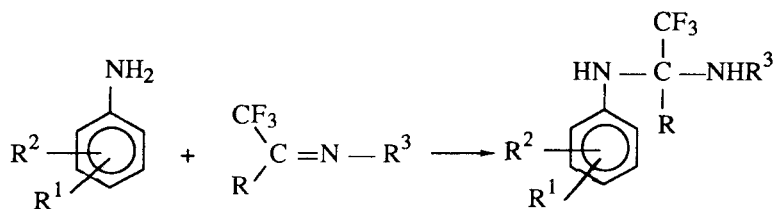
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{p-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R} = \text{CH}_2\text{OMe}.$

В реакции с электронодефицитными гетероциклическими соединениями удалось вовлечь только высокоэлектрофильные трифторацетилимины гексафторацетона и метилтрифторпирувата. Так, триметилсилильное производное урацила при умеренном нагревании образует продукт С<sup>5</sup>-амидоалкилирования (XXVII) [90]. Легче вступает в реакцию 1,3-диметилурацил [91]. 2-Метилпиридины и хинолины реагируют с трифторацетилимином метилтрифторпирувата по метильной группе [32, 92].

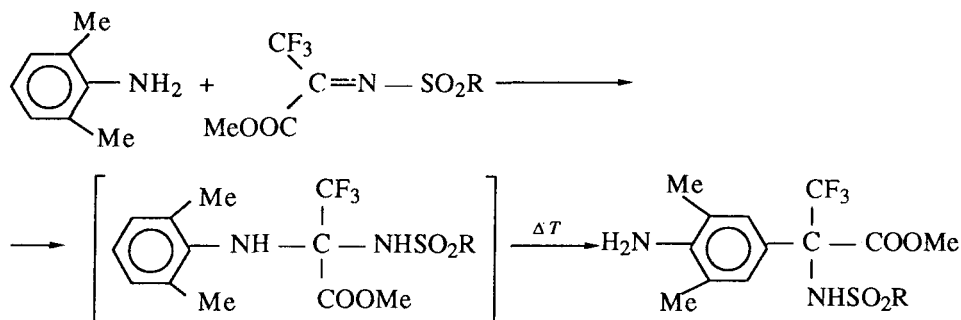


Систематическое изучение реакций сульфонил- и ацилиминов гексафторацетона и метилтрифторпирувата с первичными и вторичными ариламинами, выполненное авторами работ [31, 32, 93–96], привело к заключению, что С-амидоалкилирование этих соединений контролируется вероятностью образования и стабильностью продуктов N-амидоалкилирования. С первичными ариламинами различного строения получены иск-

лючительно стабильные аддукты по атому азота.

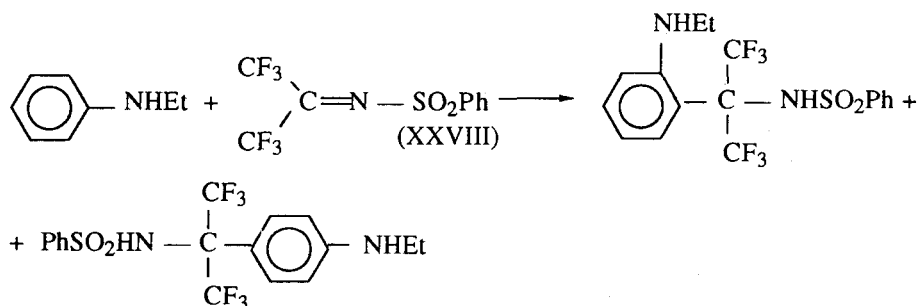


Лишь при взаимодействии сульфонилиминов метилтрифторпирувата с 2,6-диметиланилином, в котором существуют стерические препятствия образованию геминальных диаминосоединений, первоначально образующиеся нестабильные аддукты по атому азота при кипячении в  $\text{CCl}_4$  в течение 1–2 ч количественно изомеризуются в продукты  $\text{C}^4$ -амидоалкилирования [32].



$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$ .

Вероятность  $\text{C}$ -амидоалкилирования вторичных ариламинов оказалась более высокой, чем первичных. Так,  $\text{N}$ -этиланилин при  $20^\circ\text{C}$  взаимодействует с бензолсульфонилимином гексафторацетона (XXVIII), образуя продукты  $\text{C}^2$ - и  $\text{C}^4$ -алкилирования с невысокими выходами [95].

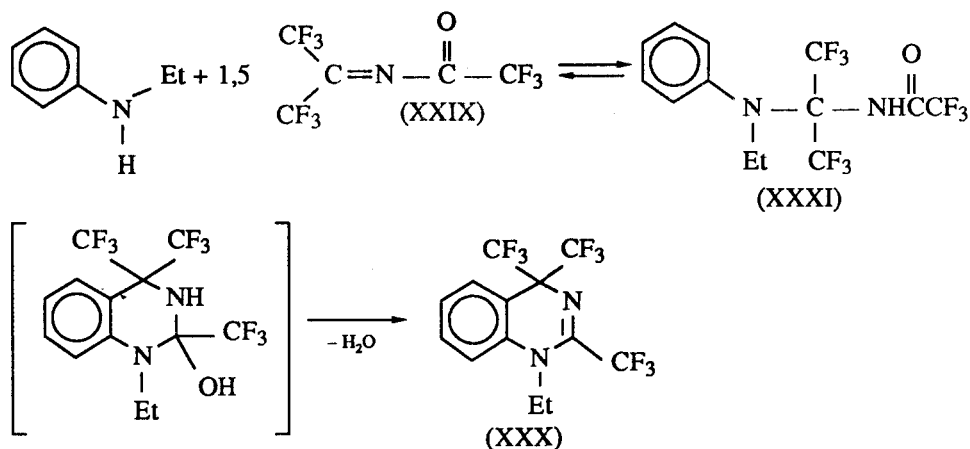


Кипячение индолина с имином (XXVIII) в  $\text{CHCl}_3$  приводит к сложной смеси продуктов, из которой с низким выходом (17%) удалось выделить продукт  $\text{C}^7$ -алкилирования. Следует отметить, что этот результат находится в соответствии с описанным ранее региоселективным  $\text{C}^7$ -алкилированием индолина гексафторацетоном [96].

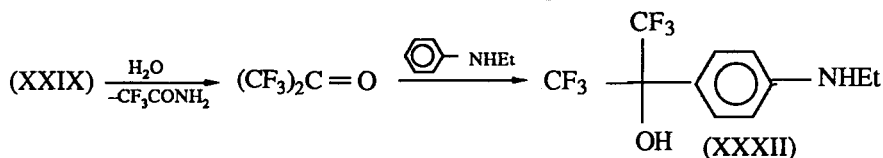
Необычно осуществляются реакции трифторацетилимина гексафторацетона (XXIX) с вторичными ариламинами, подробно изученные на примере с  $\text{N}$ -этиланилином. Взаимодействие реагентов в этой системе неожиданно приводит с выходом 87% к 1,4-дигидрохиназолину (XXX), т.е. продукту одновременного  $\text{C}^2$ -амидоалкилирования и



циклоконденсации с участием групп NH и NHC(O)CF<sub>3</sub>.

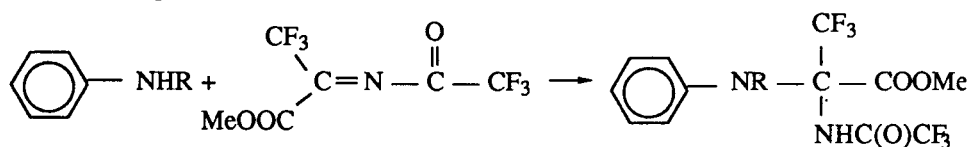


Показано, что после смешения реагентов первоначально образуется нестабильный продукт N-алкилирования (XXXI), который исчезает по мере накопления (XXX). Побочным продуктом реакции является анилин (XXXII), появление которого связано с разложением ацилимина водой, выделяющейся при циклоконденсации.

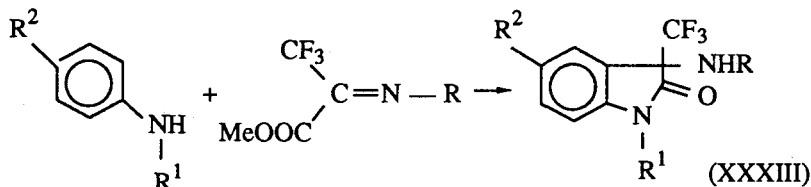


Аналогично с ацилимином (XXIX) взаимодействуют N-метил-, N-изопропил-, N-фениланилины, а также их *m*-метокси- и *m*-хлорпроизводные [95]. В ряду изученных N-алкиланилинов время реакции сокращается по мере увеличения объема заместителя у атома азота.

Сульфонил- и ацилимины метилтрифторпирувата дают более прочные продукты N-амидоалкилирования вторичных ариламинов. Это не позволило осуществить ими C-амидоалкилирование метил- и этиланилинов.



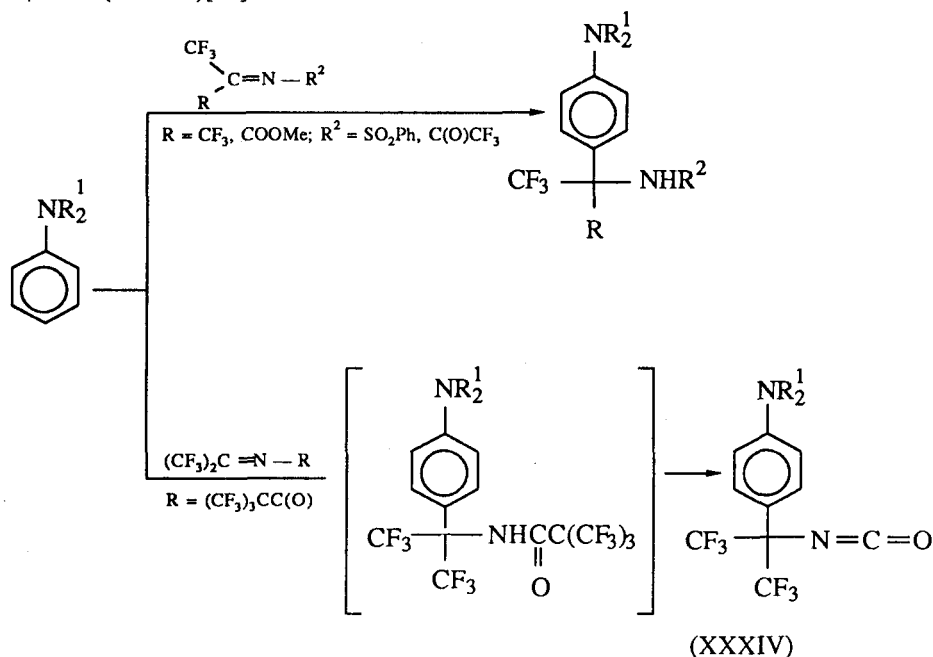
Однако с N-изопропиланилином, N-изопропил-*m*-толуидином, N-изопропил-*m*-анизидином, а также с дифениламино получены с умеренными выходами продукты одновременного C<sup>2</sup>-амидоалкилирования и N-ацилирования – соответствующие индолиноны (XXXIII) [31].



R<sup>2</sup> = H, Me, OMe; R<sup>1</sup> = *изо*-Pr, Ph; R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Ph, C(O)CF<sub>3</sub>.

N,N-Диметил- и N,N-диэтиланилины при сильном охлаждении количественно

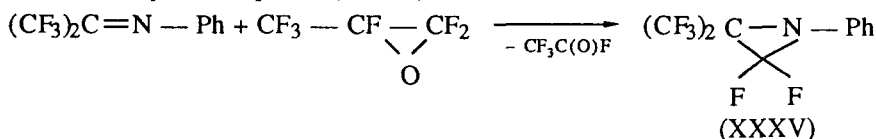
C<sup>4</sup>-амидоалкилируются сульфонил- и ацилиминами гексафторацетона и метилтрифторпирувата [28, 31, 97]. В случае N-пивалоилимина гексафторацетона первоначально образующийся продукт C<sup>4</sup>-амидоалкилирования элиминирует (CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH, превращаясь в изоцианат (XXXIV)[97].



### 3. Реакции циклоприсоединения

Поведение непредельных соединений в реакциях циклоприсоединения наиболее полно раскрывает химическую природу фторсодержащих кетиминов. Ранее было показано [7], что фторкетимины с изолированной связью C=N несколько легче, чем нефторированные аналоги, образуют (1+2)-, (2+2)-, (3+2)- и (4+2)-циклоаддукты. Значительно более активны сульфонил-, ацил-, тиацил- и иминоацилимины гексафторацетона, которые в реакциях циклоприсоединения выступают либо как активированные азометины, либо как 1,3-гетеродиены. Полученные новые данные значительно расширили представления об этих реакциях и в ряде случаев позволили создать их электронные модели.

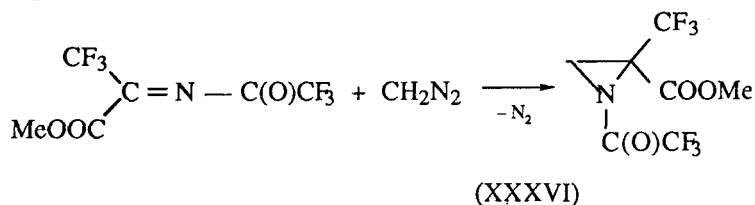
Карбены, их предшественники и карбеноиды обычно однозначно взаимодействуют с фторкетиминами. В работе [98] впервые показана возможность включения в реакции с фторкетиминами дифторкарбена. Нагреванием смеси анила гексафторацетона с окисью гексафторпропилена при 180°C с удовлетворительным выходом получен (1+2)-циклоаддукт – азиридин (XXXV).



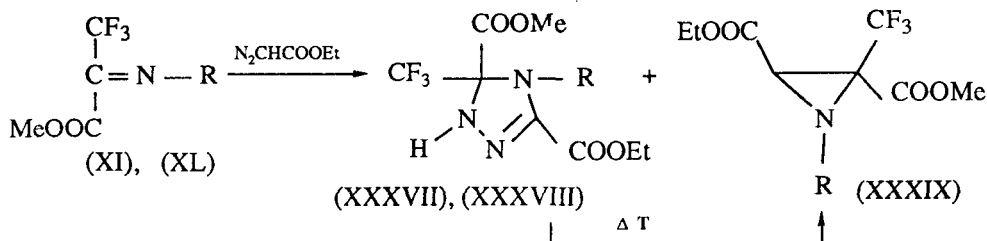
Эффективными предшественниками карбенов в реакциях с высокоэлектрофильными фторкетиминами являются диазоалканы [7]. В работах [29, 32] изучено поведение в этих реакциях ацилиминов метилтрифторпирувата.

Взаимодействие трифторацетилимина метилтрифторпирувата с диазометаном происходит уже при -30°C и сопровождается элиминированием азота и образованием не (1+4)-циклоаддукта, как в аналогичной реакции бензоилимина гексафторацетона [99],

а азиридина (XXXVI) [29].

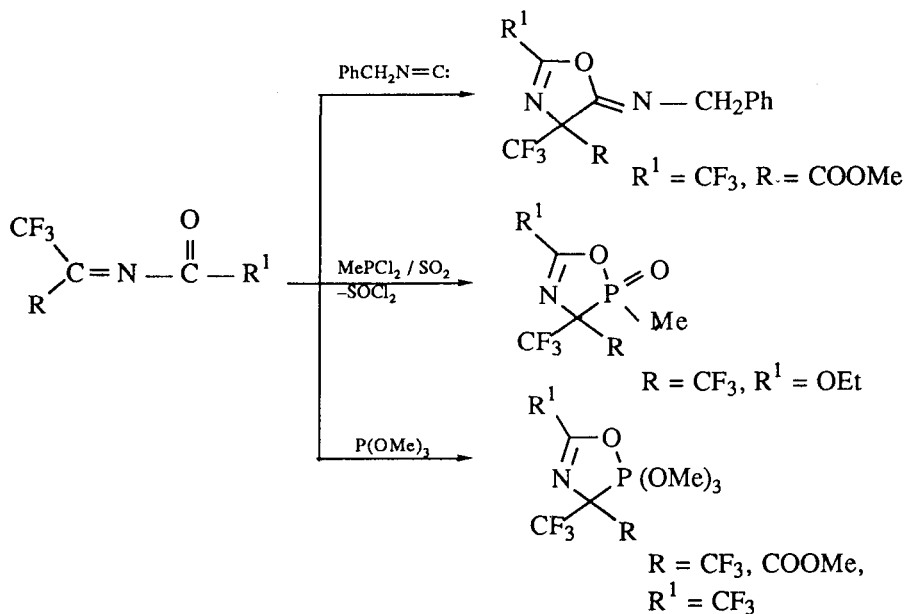


Необычно осуществляется и реакция имина (XI) с диазоуксусным эфиром [29, 74], которая завершается при 20°C и приводит к смеси (2:1) триазилина (XXXVII) и азиридина (XXXIX). Термолиз (XXXVII) происходит при 180°C, давая с высоким выходом продукт (XXXIX).


$$R = C(O)CF_3 \text{ (XI, XXXVII, XXXIX); } SO_2Ph \text{ (XL, XXXVIII).}$$

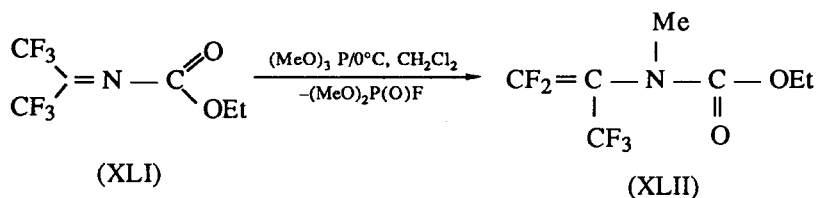
Однако с сульфонилимином (XL) диазоукусусный эфир образует высокостабильный (3+2)-циклоаддукт (XXXVIII), а не азиридин [74].

В то же время с бензилизонитрилом [32] и соединениями трехкоординационного фосфора [74] ацилимины метилтрифторпирувата, как и ацилимины гексафторацетона [100], образуют (1+4)-циклоаддукты.

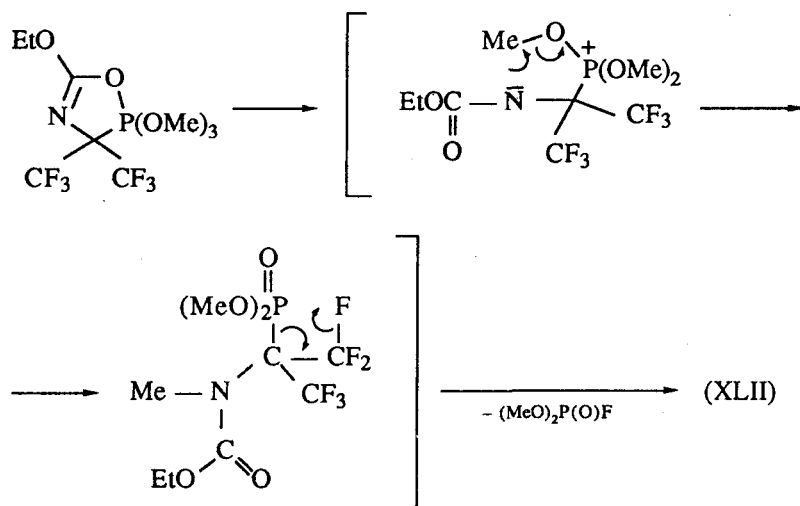


Аномальное направление реакции установлено лишь при взаимодействии N-этоксикарбонилимина гексафторацетона (XLI) с триметилфосфитом [101]. Продуктом реак-

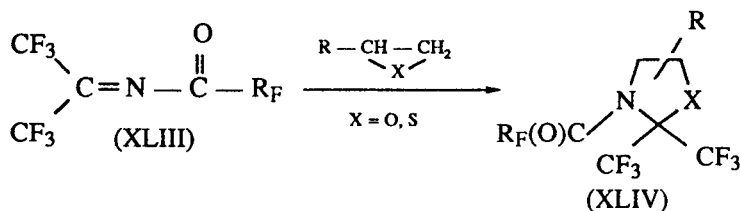
ции оказался на (1+4)-циклоаддукт, а карбамат (XLII).



По-видимому, первично образующийся (1+4)-циклоаддукт в этом случае легко превращается в цвиттер-ион, который стабилизируется за счет внутримолекулярного N-метилирования с последующим элиминированием диметилфторфосфата:



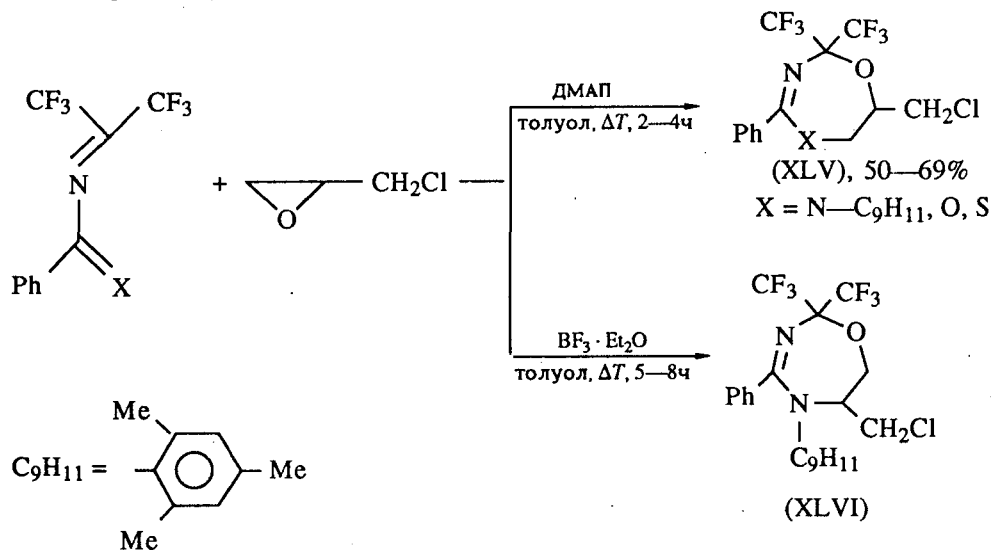
Существенной особенностью сульфонилиминов гексафторацетона являются крайне мягкие условия их реакций с оксиранами и тиранами с образованием (3+2)-циклоаддуктов [7]. Еще более энергично взаимодействуют с оксиранами и тиранами ацилимины гексафторацетона [102]. Так, взаимодействие иминов (XLIII) с оксираном имеет место уже при  $-70^\circ\text{C}$ , реакция сопровождается сильной олигомеризацией и соответствующие 1,3-оксазолины (XLIV) удалось выделить лишь с небольшими выходами (15%). Метилоксиран и метилтиран в аналогичных условиях гладко присоединяются к (XLIII), образуя смеси региоизомеров с выходами 55–75% [102].



$\text{R}_\text{F} = \text{CH}(\text{CF}_3)_2, \text{CF}_3$ ;  $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$ .

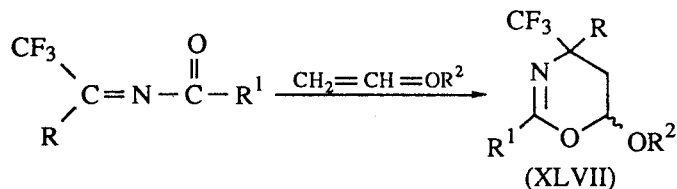
По-иному осуществляются каталитические реакции ацил-, тиоацил- и иминоацилиминов гексафторацетона с эпихлоргидрином [103], в результате которых получены (3+4)-циклоаддукты. При использовании в качестве катализатора эквимольных количеств 4-диметиламинопиридина (ДМАП), взаимодействие в рассматриваемых системах завершается селективным образованием гетерооксазепинов (XLV). Проведение реакции иминоацилиминов с каталитическим количеством эфира трехфтористого бора приводит к тетрагидроксидиазепин (XLVI) с выходом 50%. В отсутствие

катализатора или при кислотном катализе в этих условиях образуются смеси веществ.



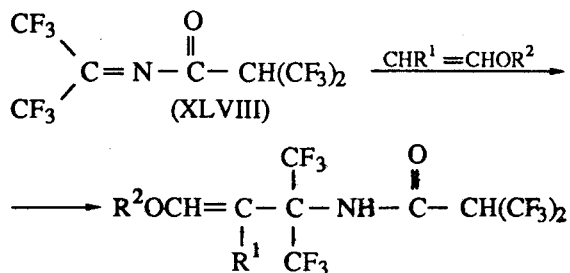
Свойства ацилиминов как 1,3-гетеродиенов широко изучены [7]; причем особое внимание уделяют их реакциям с алкенами. Интерес к ним обусловлен прежде всего тем, что образующиеся производные 1,3-оксазина являются перспективными синтетическими интермедиатами [104–106]. В последнее время в эти реакции вовлечены также ацилимины с прохиральным центром в молекуле.

Винилацетат и винилбутиловый эфир в мягких условиях взаимодействуют с ацилиминами метилтрифторпирувата и трифторацетофенона, давая соответствующие дигидрооксазины (XLVII). Реакции осуществляются региоспецифично, а в некоторых случаях и стереоселективно [29, 107]:



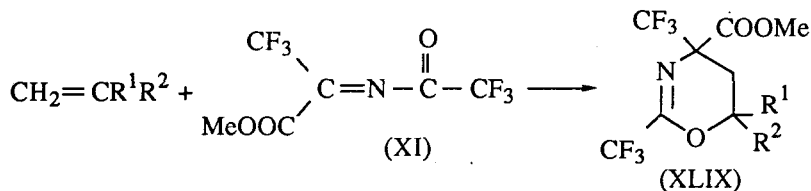
$\text{R} = \text{COOMe}, \text{Ph}; \text{R}^1 = \text{CF}_3; \text{R}^2 = \text{Ac}, \text{Bu}.$

Взаимодействие N-( $\alpha$ -Н-гексафторизобутироил)имина гексафторацетона (XLVIII) с алкилвиниловыми эфирами, неожиданно приводит к продукту амидоалкилирования кратной связи [108].



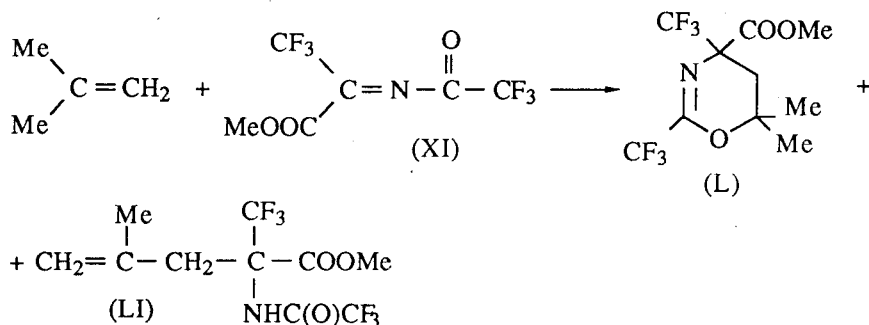
Это можно объяснить стерическими эффектами гексафторизопропильной группы имина (XLVIII), препятствующими образованию симметричного переходного состояния реакции.

Взаимодействие трифторацетилимина метилтрифторпирувата (XI) с другими терминальными олефинами, такими как 2-хлорметилпропен, пропилен, метилаллиловый эфир, иодистый, бромистый и хлористый аллилы, а также с метилметакрилатом тоже происходит региоспецифично, давая с препаративными выходами соответствующие 1,3-дигидрооксазины (XLIX). Оптимальная температура реакций возрастает в указанном ряду от 10 до 70°C [109]:

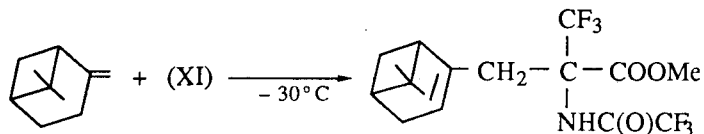


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{CH}_2\text{OMe}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{CH}_2\text{Br}, \text{CH}_2\text{I}, \text{COOMe}.$

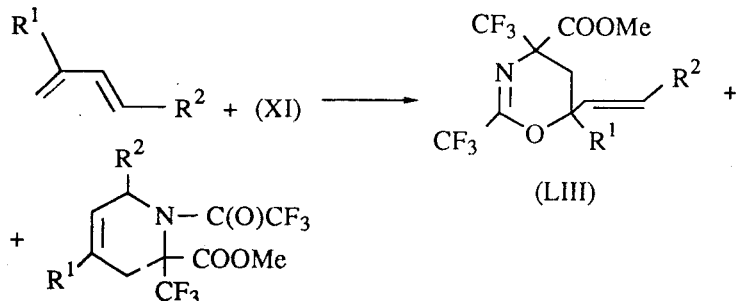
Однако в реакции имина (XI) с 2-метилпропеном наряду с 1,3-дигидрооксазином (L) образуется продукт ен-реакции (LI), содержание которого возрастает с 15 до 25% при увеличении температуры реакции от -78 до 20°C [29].



Чрезвычайно активный в ен-реакциях β-пинен взаимодействует с (XI), образуя соответствующий продукт (LII) с выходом до 90% [32].

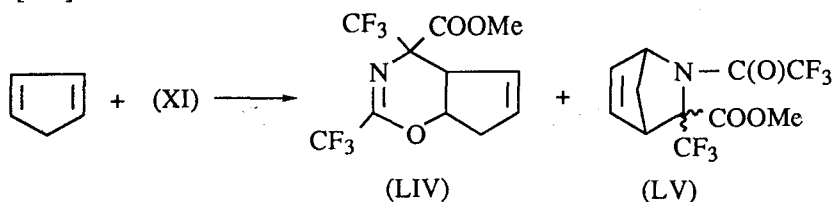


Имин (XI) проявил свойства сильного 1,3-гетеродиена и в реакциях с 1,3-диенами, что не характерно для перфторацетилиминов гексафторацетона [110, 111]. Так, при взаимодействии (XI) с бутадиеном, изопреном и пипериленом основными продуктами оказались 1,3-дигидрооксазины (LIII), являющиеся (2+4)-циклоаддуктами. Ожидаемые в качестве основных продукты реакции Дильса-Альдера или (4+2)-циклоаддукты присутствуют только в виде незначительных примесей [109].

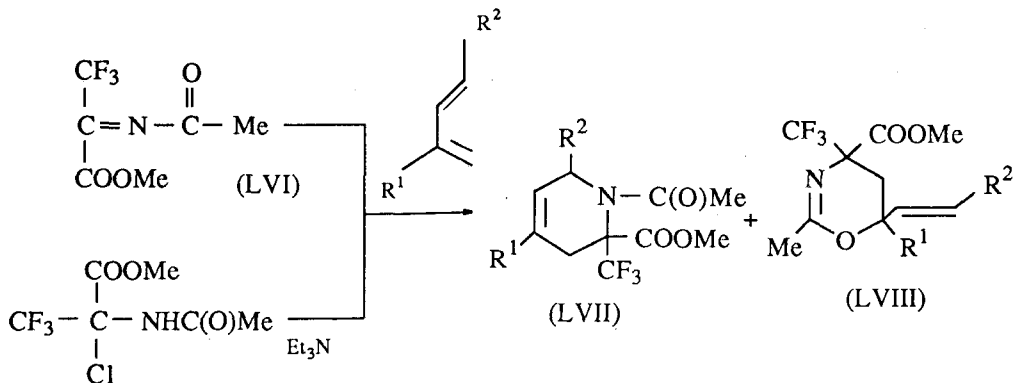


Даже такой активный 1,3-диен как цикlopentadiен образует в реакции с имином

(XI) 1,3-дигидрооксазин (LIV) и продукт реакции Дильса–Альдера (LV) в соотношении 1:3 [109].

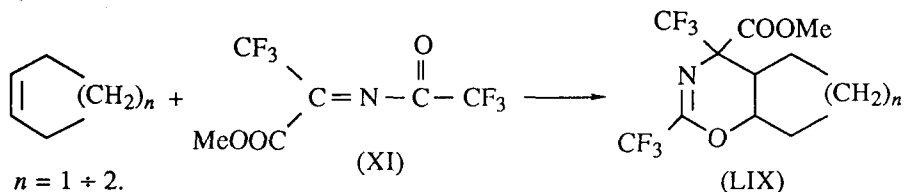


Характер взаимодействия с 1,3-диенами менее электрофильного ацетилимина метилтрифторпирувата (LVI) меняется на противоположный. Так, в реакции (LVI) с изопреном и пипериленом образуются смеси, содержащие до 80% продуктов реакции Дильса–Альдера (LVII) и не более 20% 1,3-дигидрооксазинов (LVIII) [32].



Аналогичные результаты получены при использовании вместо имина (LVI) его предшественника – геминального амидохлорида – и акцептора HCl ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). При этом оптимальные условия, выход и соотношение продуктов реакции оказались теми же, что и при использовании чистого имина.

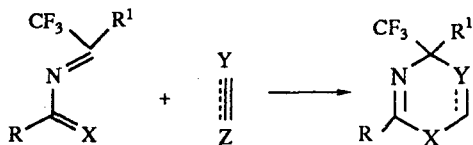
В отличие от терминальных алкенов циклопентен и циклогексен образуют (2+4)-циклоаддукты (LIX) с имином (XI) только в жестких условиях ( $150^\circ\text{C}$ , запаянная ампула) [29].



Ацил-, тиоацил-, иминоацилимины гексафторацетона и ацилимины метилтрифторпирувата склонны к циклообразованию даже с такими слабыми гетеродиенофилами как альдегиды, кетоны и нитрилы. При этом в ряде случаев образуются продукты (гетероциклы), типичные для реакций (2+4)-циклоприсоединения. Примеры этих реакций приведены в табл. 2.

Однако известны и случаи образования веществ «аномального» строения, появление которых является следствием ступенчатых превращений. Теоретические аспекты таких реакций рассмотрены К. Бургером с соавт. [116]. Они исходят из того, что реакции «полярных» 1,3-диенов с «полярными» ненасыщенными системами обычно реализуются как зарядово-контролируемые процессы [119]. Стабилизация образующихся при этом интермедиатов – 1,Х-диполей (схема 1) – может реализоваться замыканием либо в шести-, либо в четырехчленные циклы. Чем больше степень ротации 1,Х-диполя, тем больше время его жизни и тем более вероятно образование в

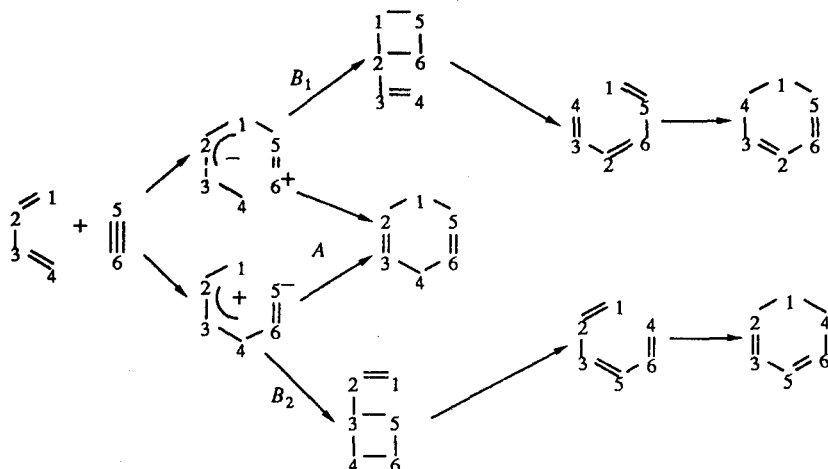
## Реакции ацилиминов с альдегидами, кетонами и нитрилами карбоновых кислот



№	R	R <sup>1</sup>	X	Y	Z	Ссылки
1	<i>l</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	O, S, NAr O, S	O N	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CHCCl <sub>3</sub> -CCCl <sub>3</sub> , -CCF <sub>3</sub>	[108]
2	C(CF <sub>3</sub> )=CF <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	O	O N	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CCH <sub>3</sub>	[66]
3	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	O	O	CHPh	[112]
4	<i>l</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	O, S, NAr	O	C(R <sup>1</sup> )-C(R <sup>2</sup> )=CHR <sup>3</sup> , (R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H, Me; R <sup>3</sup> =H, Ph)	[113]
5	Ph	CF <sub>3</sub>	NAr	N	-CCH=CHR (R=Me, Ph) -CC(R <sup>1</sup> )=CHR <sup>2</sup> (R <sup>1</sup> =H, Me; R <sup>2</sup> =H, Ph). -CC≡CPh	[114]
6	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub> , CH(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	O	N	-CPh, -CMe, -CCH=CH <sub>2</sub> , -CCH <sub>2</sub> COOEt	[115]
7	Ph	CF <sub>3</sub>	NAr	N	-CNMe <sub>2</sub> , -CMe, -CPh	[116]
8	Ph	CF <sub>3</sub>	S	N	-CC(CN)=C(CN) <sub>2</sub>	[117]
9	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	O	N	$  \begin{array}{c} \text{NH}_2 \quad \text{Me} \quad \text{O} \\   \quad   \quad    \\ -\text{CC}-\text{NH}-\text{C}-\text{P}(\text{OEt})_2 \end{array}  $	[118]
10	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	O	N	-CR <sup>1</sup> (R <sup>1</sup> =Me, CH <sub>2</sub> =CH-)	[29, 32]

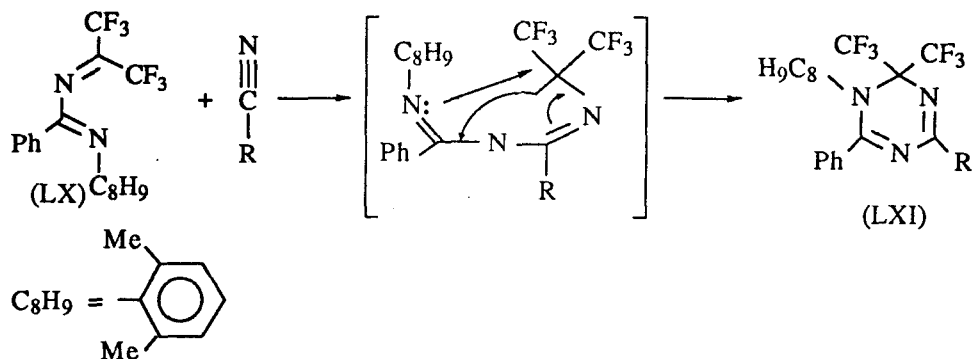
реакции шестичленного цикла. Напротив, для дестабилизированных 1,X-диполей наиболее предпочтительно образование четырехчленных циклических систем, которые в свою очередь могут подвергаться расщеплению по связям 1-2 и 3-4, давая продукты, отличные от образующихся по пути А.

Схема 1

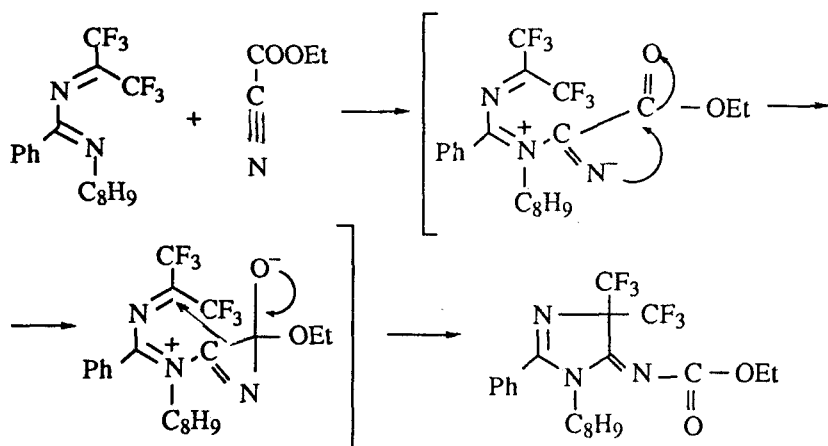




Подобная схема была проиллюстрирована на примере взаимодействия 4,4-бис-(трифторметил)-1,3-дизабута-1,3-диена (LX) с нитрилами карбоновых кислот [116]. С диметилцианамидом, ацето- и бензонитрилами взаимодействие в рассматриваемой системе приводит к ожидаемым 1, 3, 5-триазинам (путь А, схема 1). Однако в реакции диазабутадиена (LX) с электронодефицитными нитрилами, такими как 4-хлорфенилазонитрил, трихлор- и трифторацетонитрилы, продуктами реакции оказались триазины (LXI) с переорганизованным диеновым скелетом, что возможно только при реализации пути В<sub>1</sub> (схема 1).

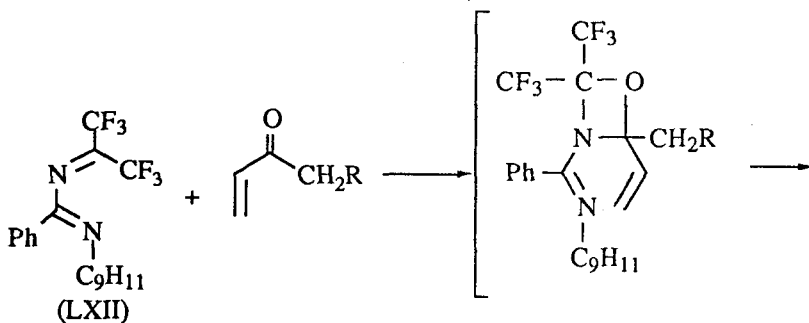


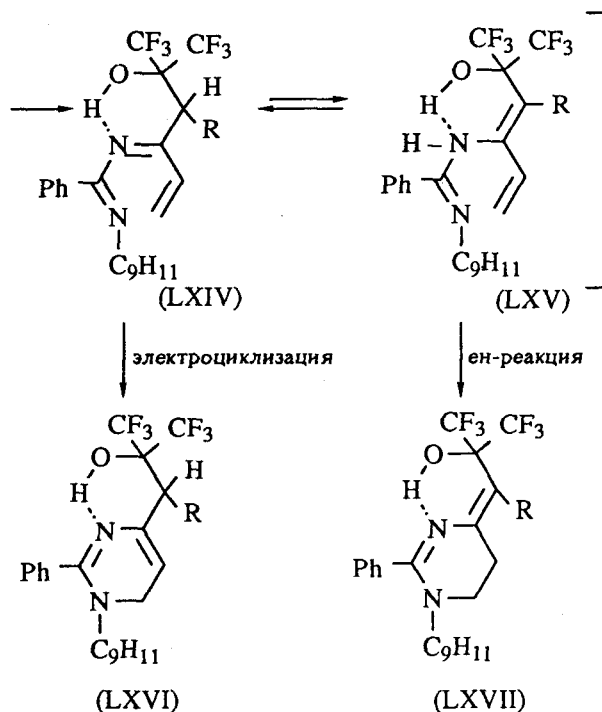
Столь же необычно взаимодействует диазабутадиен (LX) с этиловым эфиром цианугольной кислоты [120].



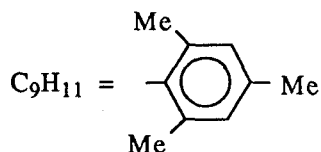
Подобная циклизация наблюдалась ранее при ацилировании дианиона ацетофенона [121].

А ряду альдегидов и кетонов аномальными оказались реакции гетеродиена (LXII) с α,β-непредельными кетонами [122].



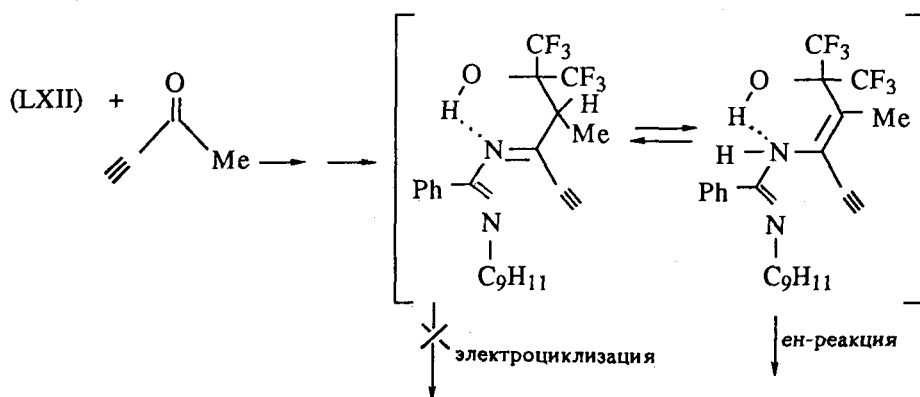


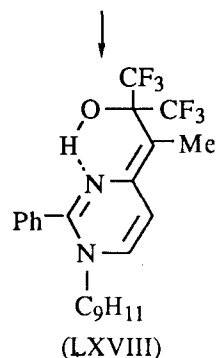
R = H, Me



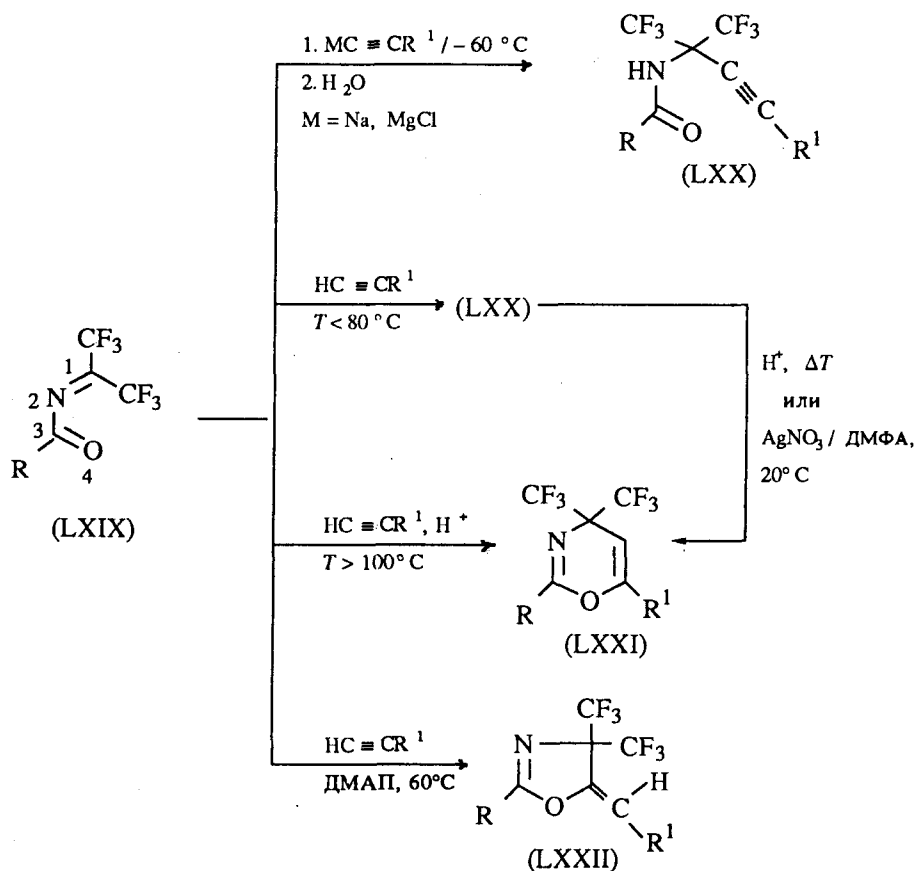
Считают, что первоначально образующийся четырехчленный интермедиат (LXIII) претерпевает распад на гексафторацетон и 1,3-диаза-1,3,5-триен, которые взаимодействуют по механизму ен-реакции, давая продукт (LXIV), существующий в двух таутомерных формах (LXIV)  $\rightleftharpoons$  (LXV). В свою очередь соединения (LXIV) и (LXV) циклизуются в конечные продукты (LXVI) и (LXVII) электроциклически и по механизму внутримолекулярной ен-реакции соответственно.

Аналогично взаимодействует гетеродиен (LXII) и с ацетилацетиленом, давая только один продукт (LXVIII), поскольку в этом случае электроциклическая реакция затруднена [122].

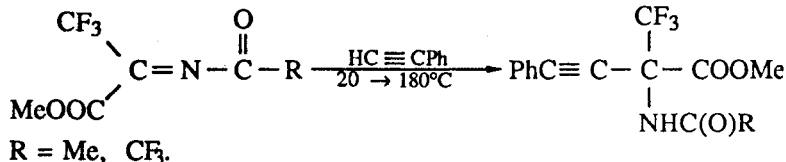




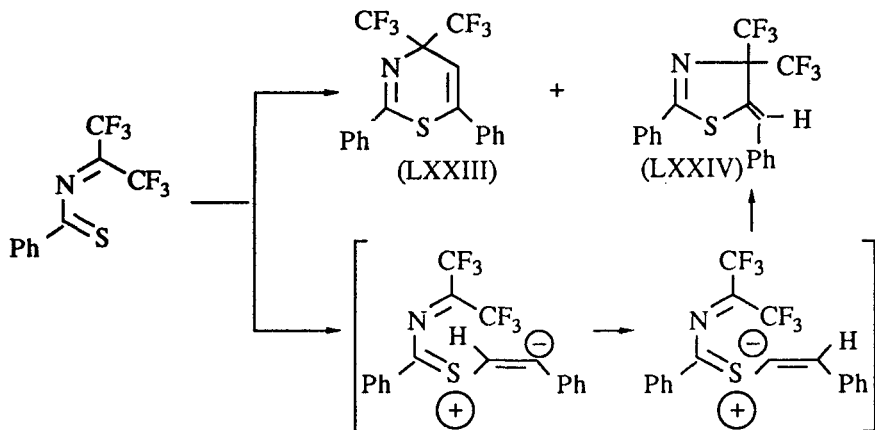
Ацетилены реагируют с фторсодержащими 1,3-гетеродиенами, давая соответствующие трифторметилзамещенные N-пропаргиламиды [32, 123], 4Н-1,3-оксазины [118, 123] и 2-оксазолины [123, 124]. Селективность этих процессов зависит от условий их проведения. Так, ацилимин (LXIX) реагирует с электроноизбыточными терминальными ацетиленами и ацетиленидами щелочных металлов, образуя N-пропаргиламиды (LXX). Циклизация этих соединений под действием кислых катализаторов или нитрата серебра количественно приводит к 1,3-оксазинам (LXXI). Однако электронодефицитные алкины образуют с (LXIX) пятичленные циклические системы с включением в систему кольца только терминального углеродного атома ацетилена. Добавление 4-диметиламинопиридина (ДМАП) к ацилимину (LXIX) приводит к обратимому блокированию электрофильной позиции 1 в (LXIX), что увеличивает нуклеофильность позиции 4. При этом образуются исключительно оксазолины (LXXII):



Так, ацилимин (LXIX) с фенилацетиленом образует по Михаэлю аддукт (LXX), который при нагревании трансформируется в оксазин (LXXI), что не наблюдается в случае ацетил- и трифторацетилиминов метилтрифторпирувата [32].

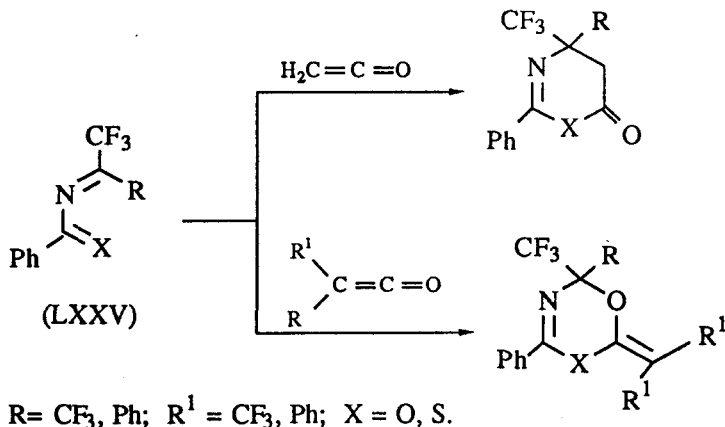


Тиоаналог ацилимина (LXIX) при нагревании в фенилацетилене (80–90°C) образует смесь (1:1) продуктов (LXXIII) и (LXXIV). Продукт (LXXIII) образуется через присоединение по Михаэлю, а продукт (LXXIV) – через циклизацию, при которой скелет диенофила включается в кольцевую систему лишь частично. Происходит это по следующему постулированному механизму [124]:



В углеводородном ряду аналогичная реакция наблюдалась Джордано [125, 126] при взаимодействии фенилацетилена с имином, генерируемым *in situ* из амида тиобензойной кислоты и бензальдегида под действием эфирата трехфтористого бора.

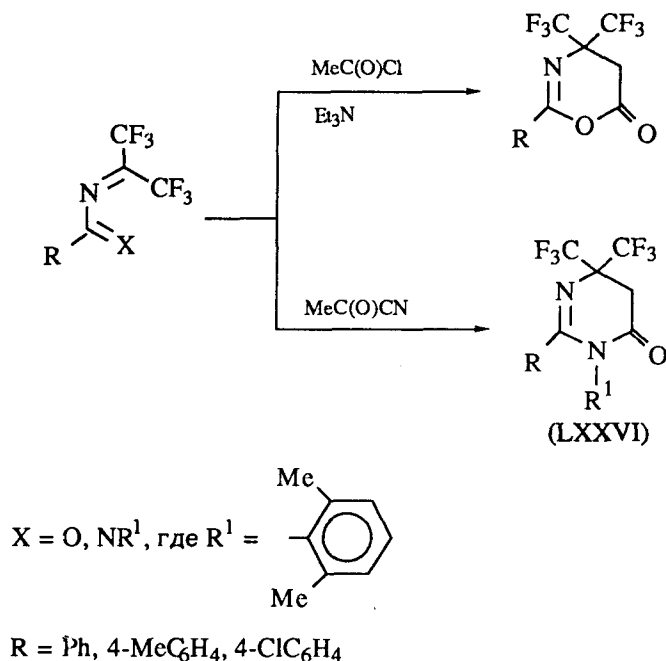
Ацилимины полифторкетонов взаимодействуют с кетеном по механизму (2+4)-циклоприсоединения, образуя соответствующие циклоаддукты по C=C-связи [107, 127–129]. Однако в реакции гетеродиена (LXXV) с дифенил- [127] и бис-(трифторметил)кетенами [129] циклообразование происходит по связи C=O:



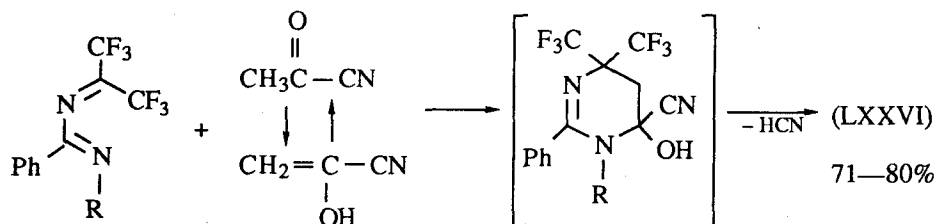
Дисимони и Таккони [130] рассмотрели эту реакцию с позиций теории граничных молекулярных орбиталей. Методом корреляционных диаграмм они показали, что

реакция бензоилимина гексафторацетона с кетеном происходит как «инвертная» реакция Дильса–Альдера, т.е. по механизму (2+4)-циклоприсоединения. В то же время с гексафтордиметилкетеном бензоилимин взаимодействует как  $\pi$ -донор, т.е. реализуется типичное (4+2)-циклоприсоединение. Это и определяет наблюдаемые различия в направлениях реакций.

Вместо кетенов в реакции с ацил- и иминоацелиминами можно вовлекать их предшественники, например смесь ацетилхлорида с триэтиламином, а также нитрилы  $\alpha$ -кетокислот [127]:

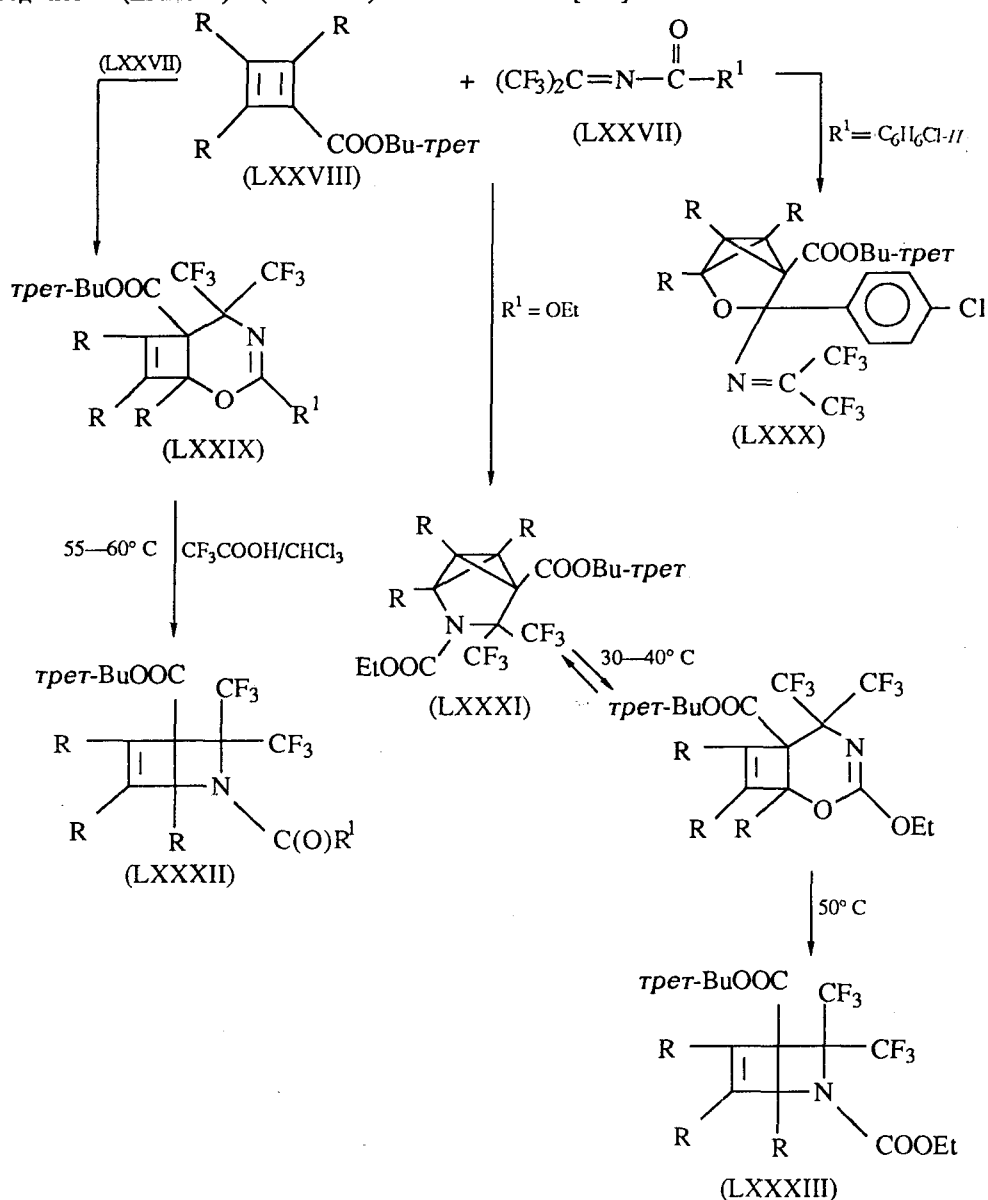


Образование продукта (LXXVI) происходит при взаимодействии гетеродиена с енольной формой нитрила пировиноградной кислоты. Первоначально образующийся (2+4)-циклоаддукт спонтанно элиминирует HCN, давая с высоким выходом (LXXVI):

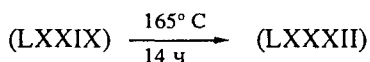


Взаимодействие N-ацелиминов (LXXVII) гексафторацетона с циклобутadiеном (LXXVIII) приводит к образованию оксаазабицикло-[4.2.0]октадиенов (LXXIX) [131]. Исключением является реакция (LXXVIII) с имином (LXXVII), в результате которой образуется трициклический изомер (LXXX), а также с этоксикарбонилимином гексафторацетона (LXXVII); ( $R^1 = OEt$ ), приводящей к 3-азатрицикло[3.1.0<sup>2,6</sup>]гексану (LXXXI). Соединения (LXXIX) и (LXXXI) легко трансформируются в бициклические

соединения (LXXXII, и (LXXXIII) соответственно [131].



$\text{R} = \text{трет-Bu}$ ;  $\text{R}^1 = \text{изо-Pr}$ ,  $\text{Ph}$ ,  
 $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ .



Рассмотрение в настоящем обзоре литературные данные позволяют считать, что известные методы синтеза фторсодержащих кетиминов могут быть использованы для получения практически всех возможных типов этих интересных соединений. Широкое изучение свойств разнообразных кетиминов значительно повышает препаративную доступность многих биологически активных фторорганических соединений, в частности фторзамещенных аминокислот, аминов, а также гетероциклических соединений различных типов.

Можно ожидать, что дальнейшие работы в области синтеза и изучения свойств фторированных кетиминов будут в основном направлены на разработку препаративных методов получения разнообразных  $\beta$ -фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот, биологическая активность которых связана с селективным необратимым ингибированием пиридоксальфосфатзависимых ферментов [132]. Это, вероятно, активизирует поиски в наименее изученных областях химии этих высокореакционноспособных синтонов, например, таких как их еновые реакции, различные реакции гетероциклизаций, а также дальнейшие превращения первичных продуктов реакций циклоприсоединения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фокин А.В., Узун А.Т., Столяров В.П. // Успехи химии. 1977. Т. 46. С. 1995.
2. Фокин А.В., Студнев Ю.Н., Кузнецова Л.Д. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 24. М.: Химия, 1976.
3. Гамбарян Н.П. // Успехи химии. 1976. Т. 45. С. 1251.
4. Дельцова Д.П. Дисс. ... канд. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1974. С. 38.
5. De Kimpe N., Schamp N. // Org. Prep. Proc. Int. 1979. V. 11. P. 115.
6. De Kimpe N., Verhe H. // Ibid. 1980. V. 12. P. 53.
7. Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Васильев Н.В. // Успехи химии. 1984. Т. 43. С. 398.
8. Salon M.C., Hanxman S., Beguin C.G. // J. Fluor. Chem. 1985. V. 27. P. 361.
9. Remli M., Ayi A.I., Condom I. et al. // Ibid. 1987. V. 35. P. 71.
10. Пат. 3976689 США/С.А. 1977. V. 86. 121774g.
11. Remli M., Ayi A.I., Condom I. et al. // Bull. Soc. chim. France. 1986. V. 6. P. 864.
12. Welch J., Seper K.W. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 119.
13. Welch J., Seper K.W. // Ibid. 1988. V. 53. P. 2991.
14. Пат. 59-273294. Япония / РЖХим. 1987. 190461П.
15. Naji N., Moreau P. // J. Fluor. Chem. 1987. V. 37. P. 289.
16. Moreau P., Naji N., Commeyras A. // Ibid. 1987. V. 35. P. 28.
17. Солохонок В.А., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 1638.
18. Кухарь В.П., Солохонок В.А., Галушко С.И. и др. // Докл. АН СССР. 1990. Т. 31. С. 986.
19. Зеленин А.Е., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 231.
20. Пат. 4411912 США/С.А. 1983. V. 99. 122072o.
21. Зеленин А.Е., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 2080.
22. Кнунянц И.Л., Гамбарян Н.П., Чень Цинь-Юнь и др. // Там же. 1962. С. 684.
23. Чкаников Н.Д., Свиридов В.Д., Зеленин А.Е. и др. // Там же. 1990. С. 383.
24. Shin-Ya Seiji, Ishikawa N. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1977. V. 50. P.1.
25. Фокин А.В., Столяров В.П., Тимофеев И.А. и др. // V Всесоюз. конф. по химии фтора: Тез. докл. Звенигород, 1986. С. 42.
26. Burger K., Wassmuth U., Penninger S.I. // J. Fluor. Chem. 1982. V. 20. P. 813.
27. Burger K., Höss E., Gaa K. // Chem. Ztg. 1989. B. 113. S. 243.
28. Осипов С.Н., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1384.
29. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Там же. 1988. С. 132.
30. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // V Всесоюз. конф. по химии фтора: Тез. докл. Звенигород: 1986. С. 125.
31. Осипов С.Н., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 1684.
32. Осипов С.Н. Дис. ... канд. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1991. 50 с.
33. Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V. // J. Fluor. Chem. 1991. V. 54. P. 272.
34. Солохонок В.А., Герус И.И., Ягупольский Ю.Л. // Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 1335.
35. Солохонок В.А., Герус И.И., Ягупольский Ю.Л. и др. // Там же. 1987. Т. 23. С. 2308.

36. Солошонок В.А., Герус И.И., Ягупольский Ю.Л. и др. // Там же. 1988. Т. 24. С. 993.
37. Hartman R.W., Orde M.D., Heinde A. et al. // Arch. Pharm. 1988. V. 321. P. 497.
38. Zidy W., Sundermeyer W. // Berichte. 1976. B. 109. S. 1491.
39. Голубев А.С., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. С. 2461.
40. Lazukina L.A., Kuchar V.P. // Synthesis. 1979. № 9. P. 383.
41. Симонян Л.А., Сафронова З.В., Кнунянц И.Л. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. С. 358.
42. Фетюхин В.Н., Вовк М.В., Самарай Л.И. // Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. С. 1232.
43. Фетюхин В.Н., Корецкий А.С., Горбатенко В.И. и др. // Там же. 1977. Т. 13. С. 271.
44. Коренченко О.В., Соколов В.Б., Аксисенко А.Ю. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. С. 373.
45. Горбатенко В.И., Мельниченко Н.В., Самарай Л.И. // Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 1184.
46. Вовк М.В., Брецько М.Н., Дорохов В.И. // Там же. 1989. Т. 25. С. 759.
47. Вовк М.В., Дорохов В.И., Пироженов В.В. и др. // Там же. 1989. Т. 25. С. 1634.
48. Фетюхин В.Н., Вовк М.В. // Журн. общ. химии. 1983. Т. 53. С. 1763.
49. Вовк М.В., Дорохов В.И., Самарай Л.И. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. С. 754.
50. Фетюхин В.Н., Вовк М.В., Пироженов В.В. и др. // Там же. 1983. Т. 18. С. 2071.
51. Вовк М.В., Дорохов В.И., Самарай Л.И. // Там же. 1988. Т. 24. С. 727.
52. Iznaden M., Portella C. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 3683.
53. Ishihara T., Mackawa T., Ando T. // Ibid. 1983. V. 24. P. 4229.
54. Yamasaki Y., Mackawa T., Ishihara T. // Chem. Lett. 1985. V. 9. P. 1387.
55. Степанова П.П., Орлова М.А., Турбанова Е.С. и др. // V Всесоюзн. конф. по химии фтора: Тез. докл. Звенигород. 1986. С. 165.
56. Froissard I. J. Fluor. Chem. 1981. V. 17. P. 249.
57. Пат. 2612189 Франция / С.А. 1989. V. 110. 38902y.
58. Naas A., Peterman K. // J. Fluor. Chem. 1986. V. 30. P. 438.
59. Sohi D., Sundermayer W. // Chem. Ber. 1982. B. 115. S. 3334.
60. Гонтарь А.Ф., Глотов Е.М., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. С. 691.
61. Снегирев В.Ф., Захарова Е.В., Макаров К.И. // Там же. 1985. С. 1352.
62. Петров В.А., Кунанец В.К., Квасов Б.А. и др. // Там же. 1989. С. 122.
63. Исикава Н. Соединения фтора. М.: Мир, 1990. 183 с.
64. Кухарь В.П., Ягупольский Ю.Л., Солошонок В.А. // Успехи химии. 1990. Т. 59. С. 149.
65. Seltzman H., Chartan T.M. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 2414.
66. Крюков Л.Н., Крюкова Л.Ю., Полетаев А.И. и др. // V Всесоюз. конф. по химии фтора: Тез. докл. Звенигород. 1986. С. 21.
67. Kischkel H., Roschenthaler G.V. // Z. Naturforsch. 1984. B. 39. S. 356.
68. Мартынов И.В., Аксисенко А.Ю., Чехлов А.И. и др. // Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. С. 809.
69. Janzen A.F. // J. Inorg. and Nucl. Chem. 1981. V. 43. P. 629.
70. Осипов С.Н., Соколов В.Б., Коломиец А.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 1185.
71. Сняжков Ю.В., Васильев Н.В., Коломиец А.Ф. и др. // Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 232.
72. Сняжков Ю.В., Васильев Н.В., Коломиец А.Ф. и др. // Там же. 1989. Т. 25. С. 642.
73. Burger K., Gaa K. // Chem. Ztg. 1990. B. 114. S. 101.
74. Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V. // 6<sup>th</sup> Regular Meeting of Soviet-Japanese Fluorine Chemists. Novosibirsk. 1989. F.
75. Черкасов В.М., Каприан Н.А., Ягупольский Ю.Л. // Химия гетероцикл. соединений. 1982. С. 842.
76. Burger K., Kahl T. // Chem. Ztg. 1988. B. 112. S. 109.
77. Burger K., Seith K., Kahl T. // J. Fluor. Chem. 1987. V. 35. P. 25.
78. Burger K., Kahl T. // Ibid. 1987. V. 37. P. 53.
79. Вовк М.В., Дорохов В.И., Самарай Л.И. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. С. 2457.
80. Пат. 3853902 США /С.А. 1975. V. 82. 112959a.



81. Глбарян Н.П., Дельцова Д.П., Сафронова З.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 1814.
82. Burger K., Partsch H., Huber E. // Chem. Ztg. 1985. B. 109. S. 185.
83. Фокин А.В., Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. С. 1364.
84. Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л., Середа С.В. и др. // Там же. 1986. С. 1546.
85. Осипов С.Н., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Там же. 1989. С. 2131.
86. Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л., Коломиец А.Ф. и др. // Там же. 1987. С. 684.
87. Крюкова Л.Ю., Крюков Л.Н., Сокольский Г.А. // Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 1334.
88. Пат. 4335136 США / С.А. 1982. V. 96. 68815g.
89. Пат. 4348404 США / С.А. 1982. V. 97. 6799d.
90. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Ярцева А.А. и др. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. С. 934.
91. Свиридов В.Д., Чкаников Н.Д., Корбук И.А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 1656.
92. Осипов С.Н., Чкаников Н.Д., Коломиец А.Ф. и др. // Там же. 1989. С. 213.
93. Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л., Коломиец А.Ф. и др. // Там же. 1986. С. 952.
94. Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л., Коломиец А.Ф. и др. // V Всесоюз. конф. по химии фтора: Тез. докл. Звенигород. 1986. С. 98.
95. Чкаников Н.Д., Вершинин В.Л., Галахов М.В. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 126.
96. Чкаников Н.Д., Зеленин А.Е., Галахов М.В. и др. // Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. С. 1358.
97. Гамбарян Н.П., Дельцова Д.П., Сафронова З.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 2022.
98. Зейфман Ю.В., Ланцева Л.Т. // Там же. 1986. С. 248.
99. Зейфман Ю.В., Гамбарян Н.П., Симонян Л.А. и др. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 2476.
100. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Коренченко О.В. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 1213.
101. Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. и др. // Там же. 1990. С. 2879.
102. Крюкова Л.Ю., Крюков Л.Н., Коломиец А.Ф. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1986. Т. 31. С. 112.
103. Burger K., Maier G., Kahl T. // Chem. Ztg. 1988. B. 112. S. 111.
104. Schmidt R.R. // Synthesis. 1972. P. 333.
105. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 746.
106. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Там же. 1990. С. 2456.
107. Колычева М.Т., Герус И.И., Ягупольский Ю.Л. и др. // Журн. орган. химии. 1991. Т. 27. С. 117.
108. Крюкова Л.Ю., Крюков Л.Н., Сокольский Г.А. // Там же. 1987. Т. 23. С. 230.
109. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. С. 1130.
110. Крюков Л.Н., Крюкова Л.Ю., Коломиец А.Ф. // Журн. орган. химии. 1981. Т. 17. С. 2629.
111. Крюков Л.Н., Крюкова Л.Ю., Коломиец А.Ф. // Там же. 1982. Т. 18. С. 1873.
112. Дельцова Д.П., Сафронова З.В., Гамбарян Н.П. // IV Всесоюз. конф. по химии фтора: Тез. докл. Москва, 1982. С. 208.
113. Burger K., Schontag W., Wassmuth U. // Z. Naturforsch. 1982. B. 37b. S. 1669.
114. Burger K., Schontag W., Wassmuth U. // J. Fluor. Chem. 1983. V. 22. P. 99.
115. А.с. 743997 СССР, 1981 // РЖХим. 1981. 2Н184П.
116. Burger K., Wassmuth U., Partsch H. et al. // Chem. Ztg. 1984. B. 108. S. 205.
117. Moran J.R., Huisgen R., Kalwinski J. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 1849.
118. Чехлов А.Н., Аксиненко А.Ю., Коренченко О.В. и др. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 302. С. 107.
119. Comper R. // Angew. Chem. Intern Ed. 1969. V. 8. P. 322.
120. Burger K., Partsch H., Huber E. et al. // Chem. Ztg. 1984. B. 108. S. 209.
121. Smith J., Simpson E. // Tetrahedron Lett. 1971. V. 35. P. 3295.
122. Burger K., Wassmuth U., Huber H. et al. // Chem. Ztg. 1984. B. 108. S. 213.
123. Burger K., Sewald N., Huber H. et al. // Z. Naturforsch. 1989. B. 44. S. 1298.
124. Burger K., Wassmuth U., Huber H. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. P. 945.
125. Giordano C. // Gazz. chim. ital. 1974. V. 104. P. 849.

126. *Giordano C.* // *Ibid.* 1975. V. 105. P. 1265.  
127. *Burger K., Huber H., Sewald N. et al.* // *Chem. Ztg.* 1986. B. 110. S. 83.  
128. *Зейфман Ю.В., Гамбарян Н.П., Симолян Л.А. и др.* // *Журн. общ. химии.* 1967. Т. 37. С. 2476.  
129. *Гамбарян Н.П., Зейфман Ю.В.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1969. С. 2059.  
130. *Desimoni G., Tacconi I.* // *Chem. Rev.* 1975. V. 5. P. 851.  
131. *Michels G., Hermesdorf A., Schneider J.* // *Chem. Ber.* 1988. B. 121. S. 1775.  
132. *Welch J.* // *Tetrahedron.* 1987. V. 43. P. 123.

Институт элементоорганических соединений  
им А.Н. Несмеянова РАН

Дата поступления  
5.03.1992 г.

## FLUOROCONTAINING KETIMINES

*Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V.*

The data about the methods of synthesis of fluorocontaining ketimines, their reactions with N-, O-, S-, P- and C-nucleophiles, aromatic and heteroaromatic  $\pi$ -donors as well as their cyclocondensation and cycloaddition processes are reviewed. The main theoretical aspects about reactivity of fluorocontaining ketimines are also included in the review.

The bibliography includes 132 references.