

N-Фторамины и их аналоги как фторирующие реагенты в органическом синтезе

Г.Г.Фурин, А.А.Файнзильберг

*Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9, факс (383) 235–4747*

*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–5328*

Обобщены и систематизированы данные по получению и использованию в органическом синтезе фторирующих реагентов, имеющих связи N–F. Реагенты классифицированы по двум категориям: нейтральные (перфтор-*N*-фторпиперидин, *N*-фтор-2-пиридон, *N*-фторсульфонамиды, *N*-фтор-*N*-алкиламины, *N*-фторбис(трифторметил)-сульфониламин, *N*-фторбензо-1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксид, *N*-фторсультамы) и ионные (соли *N*-фторпиперидиния, *N*-фторхиноклидиния и 1-алкил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана). Проведен сравнительный анализ фторирующей способности реагентов в зависимости от их структуры и природы растворителя, включая расчетные данные. Обсуждены возможности фторирования органических соединений различных классов. Рассмотрены механизмы фторирования соединениями, имеющими связи N–F, с привлечением кинетических данных. Обсуждены достоинства и недостатки *N*-фтораминов в сравнении с элементарным фтором, дифторидом ксенона и другими фторирующими агентами, влияние природы растворителя на фторирующую способность *N*-фтораминов и их аналогов.

Библиография — 245 ссылок.

Оглавление

I. Введение	725
II. Фторирование органических соединений нейтральными реагентами R ₂ NF	726
III. Высокоэффективные фторирующие реагенты на основе гетероциклических соединений, имеющих атом фтора при заряженном атоме азота	737
IV. Некоторые примеры фторирования неорганическими солями тетрафтораммония	751
V. О механизме фторирования <i>N</i> -фтораминами и их аналогами	752
VI. Эффект растворителя в реакциях фторирования <i>N</i> -фтораминами и их аналогами. Относительная реакционная способность фторирующих реагентов со связями N–F	754
VII. Заключение	757

I. Введение

На протяжении почти столетия основой для синтеза фторсодержащих соединений служило фторирование органических и неорганических субстратов элементарным фтором. Фтор — мощнейший фторирующий агент. Однако он не обладает высокой селективностью, необходимой в тонком органическом синтезе, поскольку, являясь сильным окислителем, агрессивен по отношению ко многим органическим субстратам и растворителям. Другие возможные фторирующие реагенты, например дифторид ксенона, перхлорилфторид

(FClO₃), не получили широкого распространения во фторорганической химии прежде всего из-за высокой стоимости, хотя освоено их получение в опытно-промышленном масштабе (например, FClO₃ производят в Российском научном центре «Прикладная химия»).

Положение в этой области, однако, принципиально изменилось в последнее десятилетие. Возросшее применение фторсодержащих соединений как биологически активных веществ (прежде всего лекарств) послужило мощным импульсом к созданию широкого круга новых электрофильных фторирующих агентов («переносчиков» фтора) — *N*-фтораминов (так называемых, *N*-фторреагентов) и фтороксисоединений (*O*-фторреагентов).

N-Фторамины и их аналоги принадлежат несомненно к самому представительному классу «переносчиков» фтора как по числу известных реагентов, так и по степени их изученности и широте применения. Химик-синтетик всегда может выбрать среди *N*-фтораминов реагент, комплементарный фторизируемому субстрату по совокупности химических и физических свойств.^{1–6}

N-Фторреагенты обладают преимуществами перед *O*-фтор- и *S*-фторреагентами по стабильности, безопасности, экологичности и удобству работы с ними.^{7–16}

Г.Г.Фурин. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы фторсодержащих элементоорганических соединений НИОХ СО РАН. Телефон: (383) 235–4747. Область научных интересов: химия ароматических соединений, фторсодержащие соединения, физическая органическая химия.
А.А.Файнзильберг. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии карбенов и малых циклов ИОХ РАН. Телефон: (095) 135–6349. Область научных интересов: химия фтора и химия нитросоединений.

Дата поступления 25 февраля 1999 г.

При рассмотрении огромного фактического материала по химии *N*-фтораминов и их аналогов нам представлялось наиболее логичным сгруппировать эти фторирующие реагенты по типу связи фтор—азот в их молекуле. В первую группу мы включили, так называемые, нейтральные соединения типа R_2NF , т.е. реагенты, в молекуле которых атом фтора находится при незаряженном атоме азота. Вторую группу составили реагенты, в молекуле которых атом фтора связан с положительно заряженным атомом азота.

Наиболее популярны среди нейтральных соединений перфтор-*N*-фторпиперидин, *N*-фтор-2-пиридон, *N*-фторкарбоксамиды и *N*-фторсульфонамиды, *N*-фторсульфонил амины, в том числе перфторированные соединения, *N*-фтор(дифенилсульфонил)амин, *N*-фторалкансульфонимиды, *N*-фторбензолсульфонимид, *N*-фторсультамы. Среди четвертичных соединений это — соли *N*-фторпиперидиния, *N*-фторхиноклидиния, 1-алкил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана.

Лишь несколько *N*-фторреагентов являются коммерчески доступными. Сведения о них приведены в обзоре⁶.

II. Фторирование органических соединений нейтральными реагентами R_2NF

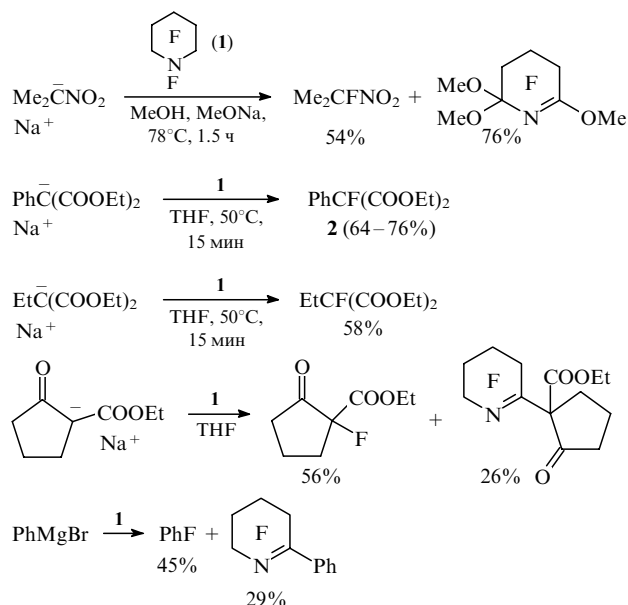
Все «переносчики» фтора этого класса являются производными вторичных аминов и их гетероциклических аналогов. Методы их получения базируются на прямом замещении атома водорода в аминогруппе чаще всего под действием элементарного фтора. Реакции проводят в проточном или статическом вариантах при низких температурах. Во избежание процессов деструкции фтор разбавляют инертным газом (например, до концентрации 5–10% в начале процесса и 20–50% — в конце). В препаративном отношении метод отличается простотой и близкими к количественным выходами целевых продуктов реакции, особенно если его проводить в присутствии фторида натрия. Некоторые привычные неорганические материалы (например, стекло, кварц, полимерные материалы) устойчивы в этих условиях, что позволяет работать с *N*-фторпроизводными в обычной химической аппаратуре как при их получении, так и при дальнейшем использовании в качестве фторирующих реагентов.

Все *N*-фторреагенты являются окислителями, и известны попытки¹⁷ количественно связать их эффективность как окислителей с фторирующей способностью, поскольку движущей силой как окисления, так и фторирования является высвобождение фтора с разрывом относительно слабой связи $N-F$. В ходе многочисленных исследований процесса фторирования с помощью *N*-фторреагентов сложилось представление о «псевдоположительном» фторе как интермедиате. С точки зрения этой концепции сильные электроноакцепторные заместители в молекуле фторирующего агента будут облегчать фторирование. Это характерно для всех типов реакций, к которым способны *N*-фторреагенты, — заместительное фторирование, взаимодействие с карбанионами, присоединение к кратной связи и др.

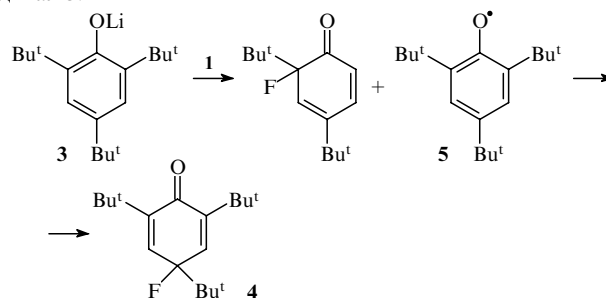
1. Применение перфтор-*N*-фторпиперидина

Перфтор-*N*-фторпиперидин (**1**) получен при электрохимическом фторировании пиперидина или 2-фторпиперидина.^{18–20} Он представляет собой жидкость с температурой кипения 49.5°C. Соединение **1** выгодно отличается от ряда других фторирующих агентов безопасностью в обращении и растворимостью в органических растворителях.

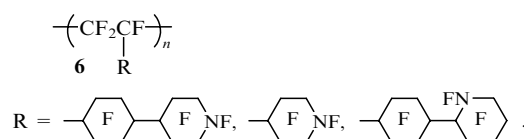
Реагент **1** эффективен при фторировании ариланионов и реактивов Гриньяра, а также натриевых солей 2-нитропропана, производных диэтилмалоната и др.^{21, 22}



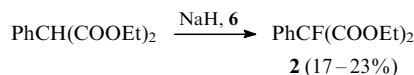
В реакции с трифенилфосфином получен Ph_3PF_2 .²³ Фенолы и *N,N*-диалкиланилины фторируются реагентом **1**, давая смесь *орто*- и *пара*-фторзамещенных.^{24–26} В то же время 2,4,6-три(*трет*-бутил)фенолят лития (**3**) при действии реагента **1** дает фторированный диенон **4**. Предполагается, что в этом процессе образуется стабильный феноксильный радикал **5**.²⁷



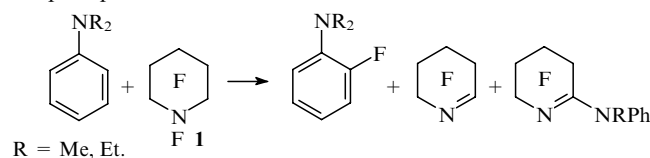
Свойствами фторирующего реагента обладает и полифторированный полиэтилен **6**, имеющий в качестве заместителей перфторпиперидиновые кольца со связью $N-F$.²⁷



Описано²⁷ фторирование реагентом **6** натриевой соли диэтилфенилмалоната. Следует отметить, однако, что при использовании перфторпиперидина (**1**) соединение **2** образуется с выходом 68%.²⁷



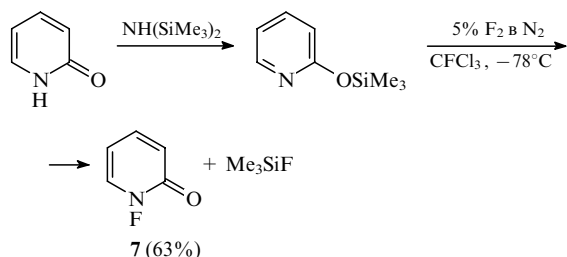
N,N-Диалкиланилины взаимодействуют с реагентом **1**, давая фторзамещенные *N,N*-диалкиланилины.²⁴ Однако в качестве побочных продуктов образуются перфтортетрагидропиперидин и его замещенные.



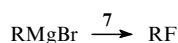
Начальным актом реакции является перенос электрона от молекулы диалкиланилина к перфторпиперидину. Это подтверждено образованием катион-радикала диметиланилина, зафиксированного методом ЭПР.²⁴

2. Применение *N*-фтор-2-пиридона

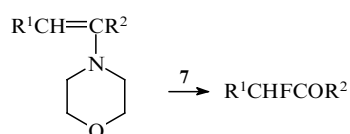
Эффективный фторирующий реагент — *N*-фтор-2-пиридон (7) — получен при взаимодействии фтора с 2-триметилсилилоксипиридином.^{28–30}



Реагент 7 фтордеметаллирует реактивы Гриньяра и региоспецифично фторирует натриевые соли производных диэтилмалоната. Его используют также для получения α -фторкарбонильных соединений.²⁸



R = Ph (15%), C₈H₁₅ (5%), cyclo-C₆H₁₁ (11%).



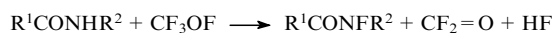
R¹ = R² = Ph (11–33%); R¹–R² = (CH₂)₄ (36–44%).



R = Ph (39%), PhCH₂ (33%), Me (17%), H (9%).

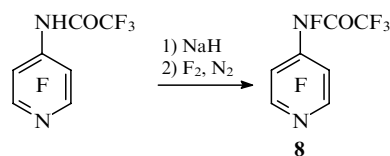
3. Применение *N*-фторкарбоксамидов и *N*-фторсульфонамидов

N-Фторкарбоксамиды и *N*-фторсульфонамиды получают фторированием соответствующих амидов или сульфонамидов с использованием элементарного фтора или других фторирующих агентов. Так, фторирование алкиламидов действием CF₃OF дает с высоким выходом соответствующие *N*-фторалкиламиды.³¹

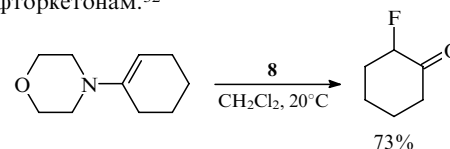


R ¹	R ²	Выход, %
Me(CH ₂) ₁₆	Me	30
Me		60
4-FC ₆ H ₄	Me	13
H	Me	85
H		71

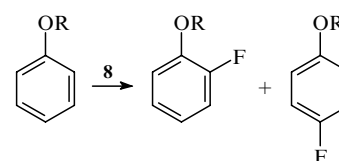
Прямым фторированием натриевой соли (4-трифторметилкарбониламино)перфторпиперидина элементарным фтором получен селективный фторирующий реагент 4-(*N*-фтортрифторметилкарбониламино)перфторпиперидин (8).^{32–34}



Реагент 8 фторирует диэтилфенилмалонат (NaN, ТГФ, –10 → 20°C), давая фторпроизводное 6 с выходом 66%.³² Взаимодействие с енаминами приводит к соответствующим α -фторкетонам.³²

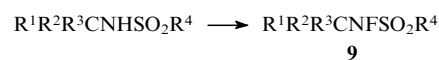


Реакция с фенолом (MeOH, 20°C) и анизолом (MeCN, 20°C) идет с образованием смеси *орто*- и *пара*-изомеров (соотношение 1 : 1 и 7 : 3 соответственно).³²



R = H (91%), Me (81%).

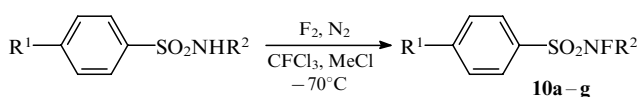
Фторирование сульфонамидов фтором в присутствии KF или смесью FClO₃ и NaNH приводит к соответствующим *N*-фторпроизводным типа 9 с выходом ~60%. Фторирование *N*-тозилатов и *N*-мезитатов *O*-ацетилфенилглицинола дает *N*-фторпроизводные с выходом 52 и 13% соответственно.^{35, 36}



R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Ph	H	CO ₂ Et	4-MeC ₆ H ₄ , Me, F ₃ C
Me	Bn	CO ₂ Et	4-MeC ₆ H ₄
Ph	H	CH ₂ OAc	4-MeC ₆ H ₄
Pr ⁱ	H	CO ₂ Et	4-MeC ₆ H ₄ , Me, F ₃ C
Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄ , Me, F ₃ C

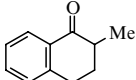
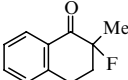
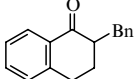
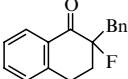
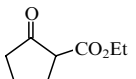
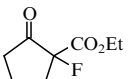
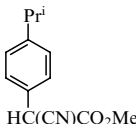
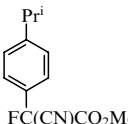
Соединения 9 обладают фторирующей способностью и могут быть использованы для получения α -фторкарбонильных производных из енолятов (табл. 1).^{35, 36}

Обычно фторирование *N*-алкил(арил)сульфонамидов проводят в смеси CFCl₃ и CHCl₃ (1 : 1); в качестве фторирующих реагентов используют 1–5% F₂ в N₂, MeOF или CF₃OF. Так, синтезированы *N*-фторсульфонамиды 10a–g.^{37–47}



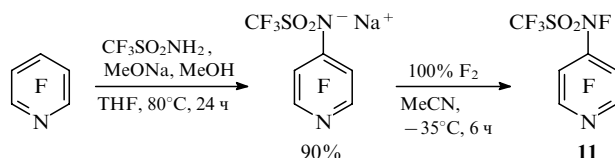
Соединение 10	R ¹	R ²	Выход, %	Ссылки
a	Me	Bu ^t	14	37
b	Me	Me	59	37
c	Me	Bu ^t CH ₂	57	37
d	Me		47	37
e	Me		71	37
f	Me		11	37
g	H	Bu ^t	—	47

Таблица 1. Фторирование органических соединений сульфонидами в ТГФ.^{35,36}

Субстрат	Фторирующий реагент 9				Условия реакции		Продукт реакции	Выход, %	Энантиомерный избыток, %
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	основание	T, °C			
	Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	LDA ^a	-40 ÷ -20		10	40
	Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	KHMDS ^b	-40-0		46	46
	Ph	H	Me	Me	LDA	-40-0		11	20
	Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	LDA	-4 ÷ -20		3	46
	Ph	H	Me	Me	LDA	-40-0		4	6
	Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaH	0-20		20	14
	Ph	H	Me	Me	NaH	0		6	30
PhCOCH(Me)CO ₂ Et	Ph	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaH	0	PhCOCF(Me)CO ₂ Et	21	18
	Ph	H	Me	Me	NaH	0	PhCOCF(Me)CO ₂ Et	21	6
	Pr ⁱ	H	CO ₂ Et	Me	NaH	20		6	6

^a LDA — диизопропиламид лития; ^b KHMDS — бис(триметилсилиламид) калия.

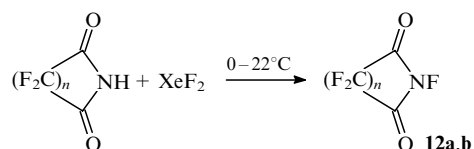
Производные сульфонидами лучше фторировать в виде соответствующих солей.⁴⁸⁻⁵⁰ Так, фторирование элементарным фтором натриевой соли перфтор-*N*-(4-пиридил)метансульфонамида приводит к перфтор-*N*-фтор-*N*-(4-пиридил)метансульфонамиду (**11**) с выходом 89%.⁴⁹



В реакцию вводили также *N*-перфторхинолил-, -изохинолил-, -нафтилсульфонамиды.⁴⁹

Следует отметить, что *N*-*tert*-бутил-*N*-фтор-*n*-толуолсульфонамид **10a** может быть получен с выходом 69% фторированием натриевой соли *N*-*tert*-бутил-*n*-толуолсульфонамида фторокисью сульфата цезия в MeCN при 0–5°C.⁵¹

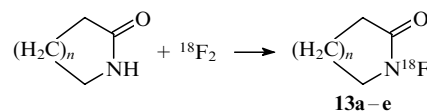
Имиды перфторированных янтарной и глутаровой кислот реагируют с дифторидом ксенона, образуя с хорошими выходами соответствующие *N*-фторимиды **12a,b**.^{52,53} Фторирование проводят при 0–20°C без растворителя или при 0°C в дифтордихлорметане в течение 24 ч. Эти соединения представляют собой легко перегоняющиеся жидкости, устойчивые в кварцевой посуде под азотом в течение суток. Фторирование фталимида натрия фторокисью сульфата цезия в ацетонитриле позволяет получить *N*-фторфталимид с выходом 48%.⁴⁵



$n = 2$ (**a**, 55–65%), 3 (**b**, 50–60%).

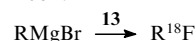
Авторы работы⁵⁴ для синтеза *N*-фторлактамов **13**, меченных изотопом ¹⁸F, использовали взаимодействие растворов циклических амидов со 100%-ным фтором. Однако *N*-фторлактамы **13a–c** образуются при этом с низкими выходами.

Более высокие выходы достигнуты при фторировании циклических амидов во фреоне фтором, разбавленным неонем.⁵³



Соединение 13	n	Выход, %	Радиохимический выход, %
a	1	76	41
b	2	61	33
c	3	79	42
d	4	71	48
e	5	33	19

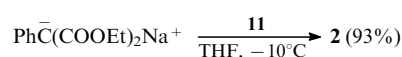
Фторлактамы **13** можно использовать для синтеза фторпроизводных, меченных изотопом ¹⁸F. Они реагируют с реактивами Гриньяра, однако выход продуктов реакции невысок.⁵⁴

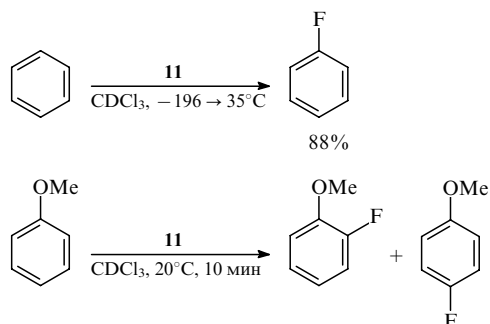


Реагент	13a	13b	13c	13c	13c	13d
R	Ph	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	1-нафтил	cyclo-C ₆ H ₁₁
Выход, %	1–2	8	20	30	51	19

Контролируемое фторирование ароматических соединений и производных малоновой кислоты *N*-фторлактамами типа **13** и *N*-фторсульфонамидами **10**, **11** может быть использовано для получения ароматических фторпроизводных и фторированных малонатов.

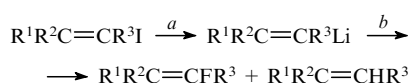
Так, сульфонидамид **11** фторирует натриевую соль фенолмалоната, бензол и анизол (с выходом 98% образуется смесь *орто*- и *пара*-фторанизолов в соотношении 3:1).⁴⁹ *N*-Фторбензолсульфонамид реагирует с анизолом при 150°C в течение 4 ч, давая смесь 57% 2-фторанизола и 37% 4-фторанизола.^{53,54}





Данные по фторированию некоторых соединений замещенными *N*-фтортолуолсульфонамидами **10a–f** приведены в табл. 2.³⁷

В алкенилиодидах атомы галогена можно селективно замещать на фтор действием *N*-фторбензолсульфонамида через промежуточные литиевые производные; выход соот-



a) Bu^tLi, THF–Et₂O–C₅H₁₂ (4:1:1), –120°C;

b) PhSO₂NFBu^t, –120°C → 20°C.

Таблица 3. Фторирование алкенилиодилов *N*-трет-бутил-*N*-фторбензолсульфонамидом.⁴⁷

Алкенилиодид	Выход, %		Алкенилиодид	Выход, %	
	фто-рид	ал-кен		фто-рид	ал-кен
n-C ₆ H ₁₃ CH=CHI	71	15	Pr ⁱ CH ₂ CH=CHI	88	7
PhCH=CHI	76	10	EtCH=CHI	83	7
Pr ⁿ CH=CHI	85	3	EtCH=CHI	83	7
Pr ⁱ (CH ₂) ₂ CH=CHI	75	12	Pr ⁱ (CH ₂) ₂ CH=CHI	74	8
Pr ⁱ (CH ₂) ₂ CH=CHI	75	12	Pr ⁱ (CH ₂) ₂ CH=CHI	80	13

ветствующих фторидов высокий, хотя в некоторых случаях образуется заметное количество олефинов. Результаты фторирования алкенилиодилов представлены в табл. 3.⁴⁷

Таблица 2. Фторирование органических соединений *N*-фторсульфонамидами **10**.³⁷

Субстрат	Основание	Реагент	Растворитель	<i>T</i> , °C	Продукт реакции	Выход, %
PhCH(COOEt) ₂	NaNH	A	THF	20	PhCF(COOEt) ₂	81
MeCH(COOEt) ₂	NaNH	A	PhMe, THF	20	MeCF(COOEt) ₂	53
PhMgCl		B	Et ₂ O	20	PhF	50
Me ₂ CHNO ₂	Bu ⁿ N ⁺ OH [–]	B	PhMe, PhH	–20	Me ₂ CFNO ₂	83–87
	KN	B	THF	20		60
	KN	B	PhMe, THF	–50		52
PhCOCH ₂ CHMe ₂	KN	C	Et ₂ O	20	PhCOCHFCHMe ₂	81
Me(CH ₂) ₁₃ MgBr		C	PhMe, Et ₂ O	–78	Me(CH ₂) ₁₃ F	15
Ph ₂ CHCOOH	Bu ⁿ Li	C	PhMe, THF	–50	Ph ₂ CFCOOH	69
	Bu ⁿ Li	C	PhMe, THF	20		24
	KN	C	PhMe, THF	–50		81
	KN	C	PhMe, THF	–50		31
	MeLi	C	PhMe, THF	–20		35
Me-	Bu ⁿ Li	C	PhMe, THF	20	Me-	55

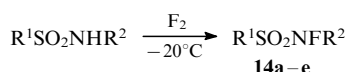
Примечание. А — *N*-неопентил-*N*-фтор-*n*-толуолсульфонамид (**10c**); В — *N*-трет-бутил-*N*-фтор-*n*-толуолсульфонамид (**10a**); С — *N*-экто-2-норборнил-*N*-фтор-*n*-толуолсульфонамид (**10d**).

4. Фторирующие реагенты на основе *N*-фторсульфониламин

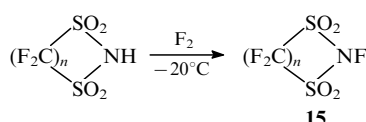
N-Фторимиды имеют существенно большее применение в органическом синтезе, чем *N*-фтораимиды. Методы получения *N*-фторбис(алкил(арил)сульфонил)аминов основаны на прямом фторировании соответствующих бисалкил(арил)сульфониламин (1–3% F₂ в Ar, или XeF₂). Фторированные продукты получают с выходом до 70%.⁵⁵

N-Фтордисульфониламин типа CF₃SO₂NFSO₂R (R — перфторалкил, -циклоалкил, -аралкил, -арил) получают фторированием соответствующих имидов элементарным фтором при –20°C.^{56–64} Например, при действии F₂ на (CF₃SO₂)₂NH при 22°C образуется *N*-фторбис(трифторметилсульфонил)-амин (**14a**) с выходом 95%. Аналогично синтезированы *N*-фтордисульфониламин **14b–e** и имиды **15**.⁵⁹

Фторирование проводят элементарным фтором, разбавленным азотом, в растворителях (CHCl₃, CCl₄, HF, фторуглероды, MeCN) при 80–135°C в присутствии NaF или CaF₂. В работе⁶² предложено использовать не свободные имиды, а их литиевые производные.

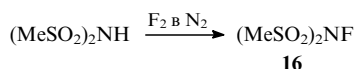


R¹ = CF₃; R² = SO₂CF₃ (**a**, 95%), SO₂C₄F₉ (**b**, 96%), SO₂C₆F₁₃ (**c**, 93%), Me (**d**, 11%); R¹ = C₄F₉, R² = SO₂C₆F₁₃ (**e**, 88%).



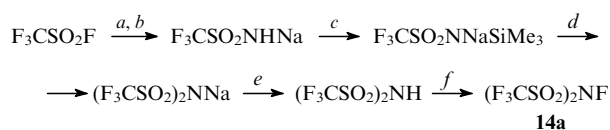
n = 2 (77%), 3 (61%), 4 (86%).

N-Фторбис(метилсульфонил)амин (**16**) получен с выходом 90% фторированием бис(метилсульфонил)амин элементарным фтором (F₂:N₂ = 1:9) в ацетонитриле при –40°C в присутствии NaF.³⁴



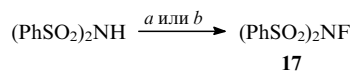
Аналогичным образом синтезированы и другие *N*-фторбис(алкан(арен)сульфонил)имиды^{33, 64, 65} и *N*-фторбензо-1,3,2-дитиазин-1,1,3,3-тетроксид (в оригинальной литературе принято название *N*-фтор-*o*-бензодисульфониимид (NFOBS)).^{66, 67} В качестве среды можно использовать воду или смесь воды с органическим растворителем.⁶⁴ Лучшие результаты достигаются при использовании натриевых солей соответствующих сульфониимидов.^{34, 65, 67}

Наиболее активным агентом среди *N*-фтордисульфониламин является реагент **14a**, получаемый по приведенной ниже схеме с общим выходом 76% (в расчете на фторангидрид трифторметансульфокислоты).⁵⁹ Соединение **14a** кипит при 90–91°C, термически стабильно, может храниться в стеклянной посуде и является весьма эффективным фторирующим агентом с широкой областью применения. По этой же схеме получен реагент **14a**, меченный изотопом ¹⁸F (радиохимический выход 45%).⁶⁸



a) NH₃ (ж), –78°C; *b*) NaOMe, MeOH, 95%; *c*) (Me₃Si)₂NH, Δ, 92%; *d*) F₃CSO₂F, THF, 100°C, автоклав, 98%; *e*) H₂SO₄, вакуумная сублимация, 93%; *f*) 100%-ный F₂, металлическая ампула, –196→–22°C, 95%.

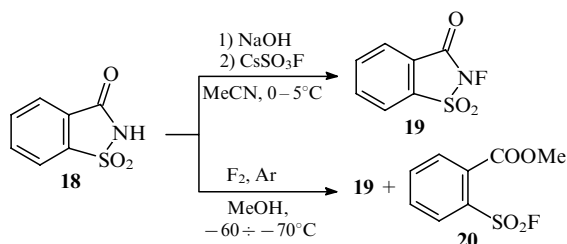
N-Фторбис(фенилсульфонил)амин (**17**) (часто в оригинальной литературе используют название *N*-фторбензолсульфониимид) получен с выходом 70% при фторировании бис(фенилсульфонил)амин фтором, разбавленным азотом, в ацетонитриле или в смеси CHCl₃ и CCl₄ в присутствии фторида натрия при –40°C.^{69–71} Структура соединения **17** подтверждена данными PCA.⁷¹



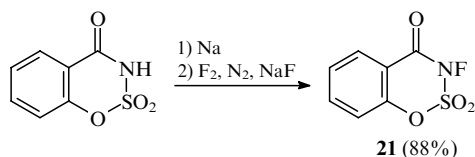
a) 10% F₂ в N₂, NaF, MeCN, –40°C; *b*) 10% F₂ в N₂, NaF, CHCl₃–CCl₄ (1:1), –40°C.

N-Фторбис(фенилсульфонил)амин (**17**) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в большинстве органических растворителей (эфир, ТГФ, CH₂Cl₂, MeCN, PhMe). Он удобен в обращении, не гигроскопичен и стабилен при хранении. Реагент может быть использован для фторирования карбанионов, енолятов, эфиров енолов и применяется при получении фторированных промежуточных соединений для производства лекарственных средств.

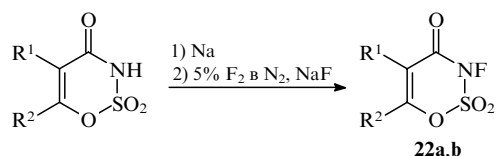
При фторировании натриевой соли сахара **18** фтороксисульфатом цезия в ацетонитриле при 0–5°C с выходом 69% получают *N*-фторпроизводное **19**. При действии на соединение **18** фтора в метиловом спирте при –60÷–70°C наряду с фторпроизводным **19** образуется продукт раскрытия гетероцикла — метил-*o*-фторсульфонилбензоат **20**.⁴⁰



Аналог соединения **19** — 3-фторбензо-1,2,3-оксатиазин-4-он-2,2-диоксид (**21**) — получают действием разбавленного фтора на натриевую соль бензо-1,2,3-оксатиазин-4(3*H*)-он-2,2-диооксида в ацетонитриле при –40°C в присутствии фторида натрия.^{33, 34, 63} Реагент **21** представляет собой достаточно стабильное кристаллическое вещество. Он обладает высокой фторирующей способностью и используется для фторирования соединений различных классов, в том числе карбанионов, стероидов и ароматических соединений.^{34, 63} Примеры таких реакций приведены в табл. 4.



Замещенные *N*-фтор-1,2,3-оксатиазин-4-он-2,2-диооксиды **22a, b** получают аналогичным образом.⁶⁵



R¹ = H, R² = Me (**a**); R¹ = Me, R² = Me (**b**).

Действием фтора, разбавленного азотом, на бензо-1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксид (**23**) при –40°C получен стабильный белый кристаллический порошок *N*-фторбензо-

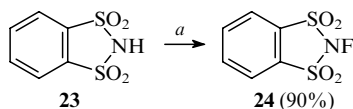
Таблица 4. Фторирование органических соединений 3-фторбензо-1,2,3-оксазин-4-он-2,2-диоксидом (**21**).³⁴

Исходное соединение	Условия реакции ^a			Продукт реакции	Выход, %
	растворитель	T, °C	t, ч		
PhMgBr	THF	20	4	PhF	5
PhC ⁻ (CO ₂ Et) ₂ Na ⁺	THF	20	4	PhCF(CO ₂ Et) ₂ (2)	52
	THF	20	0.5		77
	n-C ₆ H ₁₄	65	8		66
	MeCN	20	4		59
PhOMe	MeCN	150	5		77 ^b

^a Для генерирования енолятов и солей используют бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS).

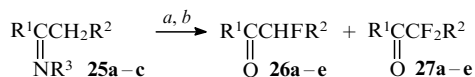
^b Соотношение *орто* : *пара* = 56 : 44.

1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксид (**24**),^{66, 67, 72} структура которого подтверждена данными PCA.⁷¹



a) 10% F₂ в N₂, NaF, CFCl₃-CHCl₃, -40°C.

Электрофильное фторирование иминов **25a–c** действием *N*-фторбис(трифторметилсульфонил)амин (**14a**) приводит к моно- (**26a–e**) и дифторкетонам (**27a–e**). В работе⁷³ предварительно генерируют анионы иминов действием оснований.



a) **14a**, CH₂Cl₂, Na₂CO₃, 22°C; b) H₃O⁺.

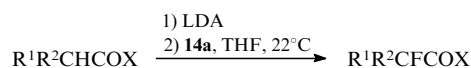
Прямое фторирование иминов действием (CF₃SO₂)₂NF (**14a**) приводит к α-моно- и α,α-дифторкетонам без предварительного генерирования анионов.^{74–76} Результаты фторирования приведены в табл. 5.⁷³ Аналогично реагируют енамины. Так, 1-морфолино-1-фенилпропен взаимодействует с **14a**, давая после гидролиза α-фторпропиофенон. Фторирование иминов и енаминов реагентом **14a** можно рассматривать как альтернативный путь синтеза α-фторкетонов, которые обычно получают из соответствующих енолятов. Мягкие условия реакции и высокий выход конечных продуктов делают этот метод весьма перспективным.

Реагент **14a** оказался эффективным при фторировании литиевых солей енолятов сложных эфиров, амидов, кетонов, β-дикетонов и β-кетозфиров (для получения енолятов используют диизопропиламид лития в ТГФ). Фторирование про-

Таблица 5. Получение фторкетонов фторированием иминов **25** реагентом **14a**.⁷³

Соединения 25–27	R ¹	R ²	R ³	Соотношение 14a : 25	Выход 26 , %	Выход 27 , %
a	Ph	H	Pr ⁿ	2.4 : 1 1 : 3	0 33	82 15
b	4-MeC ₆ H ₄	H	Pr ⁿ	2.4 : 1 1 : 3	0 36	83 16
c	Ph	Me	Pr ⁿ	2.4 : 1 1 : 3	0 38	58 17
d	4-MeOC ₆ H ₄	H	Bu ⁿ	2.4 : 1 1 : 3	0 26	70 17
e	4-BrC ₆ H ₄	H	Bu ⁿ	2.4 : 1 1 : 3	0 30	78 16

текает достаточно селективно при 22°C с образованием монофторпроизводных.⁷⁵



X	R ¹	R ²	Выход, %
OCH ₂ Ph	H	H	76
OEt	H	OEt	63
OEt	H	Ph	71
OEt	Me	Ph	83
OEt	Et	Ph	70
NPr ₂ ⁱ	H	Ph	87
NPr ₂ ⁱ	Me	Ph	85
NPr ₂ ⁱ	Et	Ph	70
Ph	H	H	86
Me	Ph	Ph	81

Для получения α,α-дифторпроизводных требуется 2 экв. реагента **14a** и более жесткие условия.^{60, 66, 75–77}

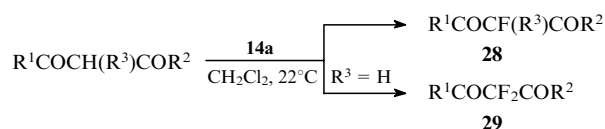
Природа заместителей при карбонильной группе кетонов не оказывает заметного влияния на выход монофторзамещенных, который, как правило, достаточно высок. Эфиры карбоновых кислот также гладко фторируются этим реагентом (табл. 6).⁷⁶

Таблица 6. Фторирование 1,3-дикарбонильных соединений (R¹COCH(R³)COR²) реагентом **14a**.⁷⁶

R ¹	R ²	R ³	Соотношение реагент : субстрат	Растворитель	t, ч	Выход, % ^a	
						28	29
Me	Me	Me	1 : 1	CH ₂ Cl ₂	7	91	
Me	Me	OEt	1 : 1	CH ₂ Cl ₂	7	83	
Me	Me	H	2 : 1	CH ₂ Cl ₂	3		54
Me	OEt	H	2 : 1	CH ₂ Cl ₂	20		80
Ph	Me	H	2 : 1	CH ₂ Cl ₂	24		90
Ph	Me	H	2 : 1	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	11	93	
Ph	OEt	H	2 : 1	CH ₂ Cl ₂	24		96
Me	OEt	H	1.5 : 1	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	8	86	
p-NO ₂ C ₆ H ₄	OEt	H	1.5 : 1	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	11	94	
Pr ⁱ	OEt	H	1.3 : 1	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	14	91	
OMe	OMe	H ^b	1 : 1	THF	5	78	
OEt	OEt	Ph ^b	1 : 1	THF	3	92	

^a Указан выход после разделения с помощью хроматографии на SiO₂.

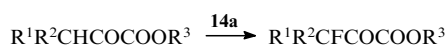
^b Использован енолят натрия.



Литиевая соль диэтил-2-нитромалоната фторируется с высоким выходом при действии $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**14a**) в растворе ТГФ.^{60, 76}

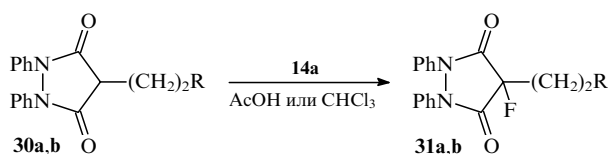
Фторирование β-дикетонов, β-кетоэфиров и β-кетоамидов реагентом **14a** в неполярных растворителях происходит с образованием α-монофтор- или α,α-дифторпроизводных. Так, этил-2-хлорацетат, этил-2-ацетоксиацетат⁷⁸ и 3-хлор-2,4-пентандион⁷⁹ фторируются реагентом **14a** в растворе хлороформа с количественным выходом. При фторировании бензоилацетона в CH_2Cl_2 с выходом 90% образуется 1-бензоил-1,1-дифторацетон, тогда как фторирование в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ приводит с выходом 93% к монофторпроизводному (см. табл. 6).⁷⁶

Фторирование α-кетоэфиров может происходить и в отсутствие оснований. С эквивалентным количеством реагента **14a** они образуют соответствующие фторпроизводные с практически количественным выходом.⁷⁴



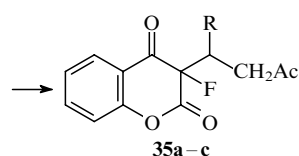
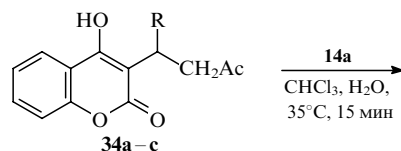
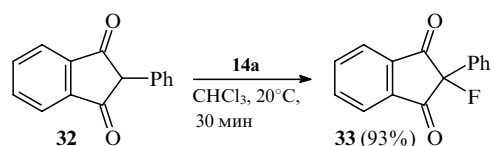
R ¹	R ²	R ³	Выход, %
Me	Me	Et	95
Me	Et	H	95
H	Me	H	95

4-Замещенные *N,N*-дифенилпиразолидин-3,5-дионы **30a,b** фторируются 1 экв. реагента **14a** в растворе уксусной кислоты или CHCl_3 , давая 4-*n*-бутил-1,2-дифенил-4-фторпиразолидин-3,5-дион (**31a**) и 1,2-дифенил-4-фтор-4-[(2-фенилсульфинил)этил]пиразолидин-3,5-дион (**31b**).⁷⁷



R = Et (**a**, 95%), SPh (**b**, 90%).

Фторирование 2-фенилиндан-1,3-диона (**32**) реагентом **14a** в уксусной кислоте при 20°C приводит к 2-фенил-2-фториндан-1,3-диону (**33**).⁴² При фторировании замещенных 4-гидроксикумаринов **34a–c** реагентом **14a** фтор также всту-



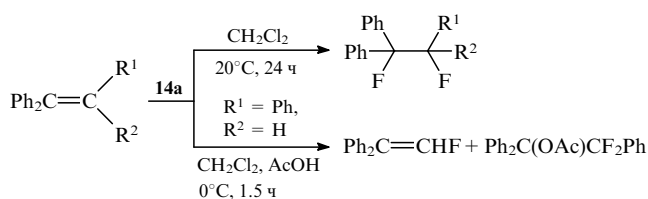
R = H (**a**, 91%), Ph (**b**, 92%), 4-ClC₆H₄ (**c**, 90%).

пает в α-положение к карбонильной группе и образуются соединения **35a–c** с высокими выходами.⁴²

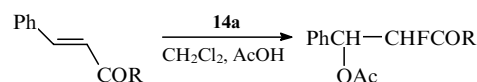
Фторирование 4-гидроксис-3-(3-оксобутил)кумарина **34a** в смеси хлороформ–вода при 35°C в течение 5 мин приводит к соответствующему фторпроизводному **35a** в виде смеси диастереомеров с количественным выходом.⁵⁸ Аналогично получают 3-фтор-3-(1-фенил-3-оксобутил)-2*H*-бензопиран-2,4-дион и 3-фтор-3-[1-(4-хлорфенил)-3-оксобутил]-2*H*-бензопиран-2,4-дион. Для высокоселективного фторирования гетероциклических соединений реагентом **14a** лучше использовать полярные растворители, такие как 2,2,2-трифторэтанол, нитрометан.⁷³

N-Фторбис(трифторметансульфон)имид (**14a**) реагирует с некоторыми активированными ароматическими соединениями, такими как толуол, анизол, ацетанилид, с образованием продуктов замещения атома водорода в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца.⁶⁵ При соотношении $\text{ArH}:\text{14a} = 2:1$ образуются главным образом монофторпроизводные. Такие соединения, как нитробензол, хлорбензол, ацетофенон в эту реакцию не вступает.^{59, 65, 69, 70}

Реагент **14a** эффективен в реакциях с олефинами, давая продукты присоединения фтора по кратной связи. При использовании смеси CH_2Cl_2 и уксусной кислоты последняя вовлекается в реакцию; при этом образуются ацетокси- и гидрофторпроизводные (например, описаны такие реакции со стиролом и *транс*-β-метилстиролом).⁸⁰



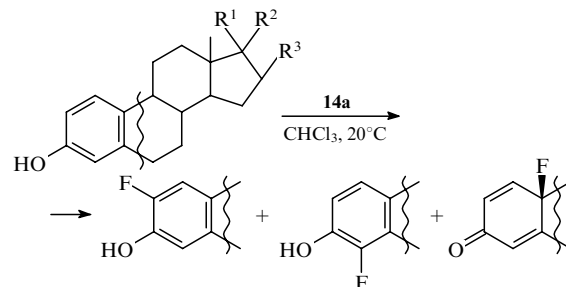
Реагент **14a** в AcOH взаимодействует с α,β-непредельными карбонильными соединениями, давая β-ацетокси-α-фторкетоны.⁸⁰



R	Выход, %	Соотношение <i>эритро</i> : <i>трео</i>
Me	71	4 : 6
Ph	58	4 : 6
OMe	69	1 : 1

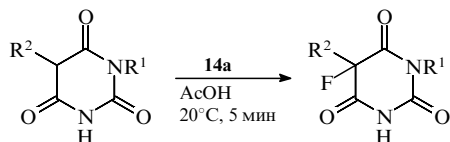
Урацил не реагирует с $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**14a**) при 22°C в AcOH, вероятно из-за плохой растворимости, тогда как при нагревании до 45°C реакция протекает за 12 ч и образуется дифторпроизводное.⁸⁰ 1,3-Диметилурацил существенно более реакционноспособен и при взаимодействии с двумя эквивалентами $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**14a**) при 22°C дает дифторпроизводное с выходом 85%; при использовании одного эквивалента реагента **14a** получают 1,3-диметил-5-фторурацил.⁸⁰

N-Фтордисульфонамин (**14a**) эффективен при фторировании различных стероидов. Так, при фторировании эстра-1,3,5-триен-3-олов в CHCl_3 образуются *орто*- и *пара*-фтори-



рованные продукты. При использовании в качестве растворителя уксусной кислоты фтор селективно вступает в *para*-положение и с высоким выходом образуются производные 10β-фтор-1,4-эстрадиен-3-она.⁶¹

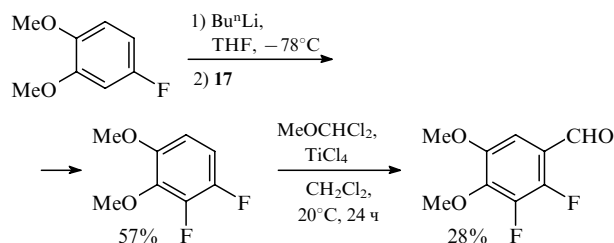
Фторирование суспензии 2,4,6-тригидроксиимидина в уксусной кислоте 1 экв. (CF₃SO₂)₂NF (**14a**) при комнатной температуре приводит к монофторпроизводному, тогда как с 2 экв. реагента образуется 5,5-дифторпроизводное с высоким выходом.⁷⁷ Этим методом синтезирован широкий ряд фторированных пиримидинтрионов.⁷⁷



R ¹	H	Me	Et	Bu ⁿ	Ph	OMe	Me	Et	Ph
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	Me	Me
Выход, %	88	92	89	90	91	90	92	83	91

Помимо реагента **14a** для фторирования органических соединений различных классов используют и другие *N*-фторимиды, например, *N*-фторбис(фенилсульфонил)амин (**17**) или *N*-фторбензо-1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксид (**24**). Некоторые примеры приведены в табл. 7.

Реагент **17** более эффективен, чем реагент **24** при фторировании металлоорганических соединений и высокостабилизированных анионов (см. табл. 7). Ацетанилид при действии реагента **17** при 100°C за 18 ч дает смесь изомерных фтор-ацетанилидов (выход *ortho*-изомера 25%, *para*-изомера — 15%).⁶⁵ Фторирование реагентом **17** металлизированных ароматических и гетероароматических соединений с образованием *ortho*-фторпроизводных используют для синтеза важных биологически активных соединений, например фтор- и дифторвератрового альдегидов.^{74, 81, 82}

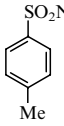
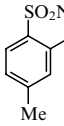


Генерирование енолятов основаниями, последующее образование комплексов с соединениями бора и фторирование последних реагентом **17** являются новым методом синтеза γ-фторзамещенных α,β-ненасыщенных кетонов.^{83–85} Так, при взаимодействии реагента **17** с карбанионом, генери-

Таблица 7. Фторирование реагентами **17** и **24**.

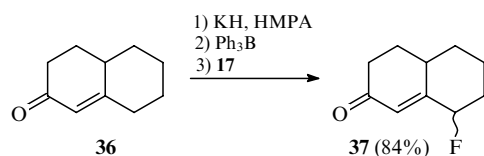
Субстрат	Реагент	Соотношение реагент : субстрат	Температура, °C	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %	Ссылки
	17	22 : 1	150	5		100 ^a	65
	17	1 : 1	100	24		33 ^a	65
	17	2 : 1	100	18		40 ^b	65
	17	50 : 1	100	216		19 ^c	65
	17	2 : 1	–78 ^d	6–7		56	74
	17	2 : 1	–78 ^d	6–7		62	74
	24	2 : 1	–78 ^d	6–7		0	74
	17	2 : 1	–40 ^d	6–7		74	74
	24	2 : 1	–40 ^d	6–7		70	74

Таблица 7 (окончание).

Субстрат	Реагент	Соотношение реагент : субстрат	Темпера- тура, °С	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %	Ссылки
	24	2 : 1	–40 ^d	6–7		71	74
	17	2 : 1	–78 ^d	6–7		74	74
	24	2 : 1	–78 ^d	6–7		30	74
	17	1 : 1	20	24		46	65
	17	1 : 1.2	–78	20		76	65
	17	1 : 3	105	20		40	65
	17	1 : 1.2	–78 ^e	20		47	65
	17	1 : 1.2	–78 ^e	20		85	65
	17	1 : 1.15	–95 ^e	20		50	65
	17	1 : 1.2	0 ^f	20		47	65
	17	1 : 1.3	–78 ^g	20		82	65

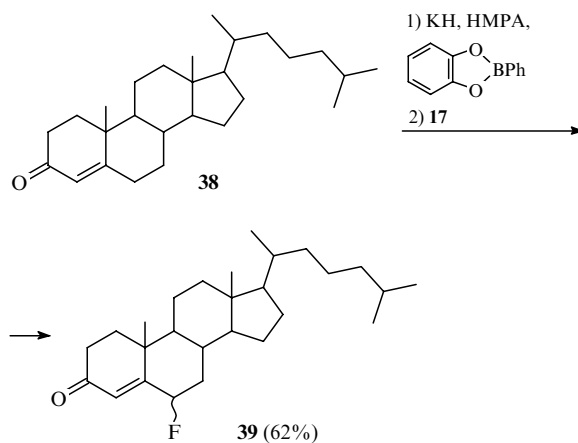
^a Соотношение *орто* : *мета* : *пара* = 58 : 5 : 37; ^b соотношение *орто* : *пара* = 62 : 38; ^c соотношение *орто* : *мета* : *пара* = 65 : 7 : 28; ^d предварительно генерировали литийорганическое производное действием BuⁿLi в ТГФ; ^e предварительно генерировали литиевое производное действием LDA в ТГФ; ^f предварительно генерировали калиевое производное действием КН в Et₂O; ^g предварительно генерировали калиевое производное действием KHMDS в ТГФ.

рованным из 4,4а,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3H)-она (**36**), в присутствии трифенилборана получено фторпроизводное **37**.⁸⁴



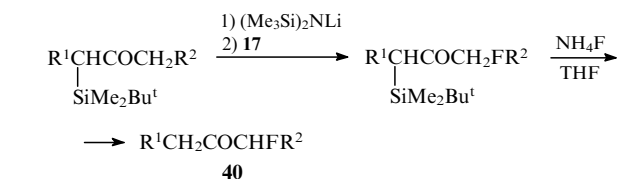
Енолят, полученный из 10-метил-1(9)-октал-2-она действием КН в смеси ГМФА и ТГФ, в присутствии трифенилборана дает с реагентом **17** фторпроизводное с выходом 84% (соотношение α - : β -изомеров = 1 : 8.6).⁸⁵

Другим примером эффективности фторирования этим реагентом в присутствии 2-фенилбензо[1.3.2]диоксаборолы является синтез γ -фторированных стероидных енолов. Например, из соединения **38** получено фторпроизводное **39**.⁸⁴



При фторировании реагентом **17** литиевых енолатов силилированных кетонов получают α -фторкетоны **40** с высо-

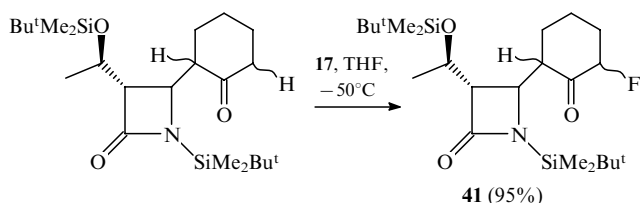
кими выходами. Силильную группу удаляют действием фторида аммония.⁸⁶



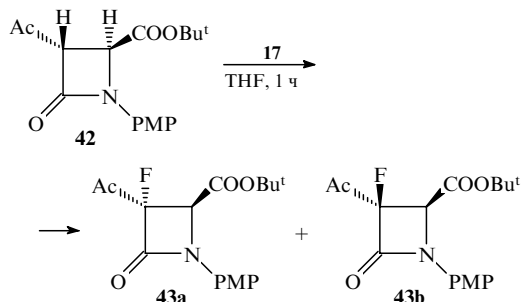
R ¹	R ²	Выход, %	Конфигурация 40
Et	Et	97	<i>S</i>
Pr	Pr	97	<i>S</i>
Et	PhCH ₂	95	<i>R</i>
	(CH ₂) ₃	99	<i>R</i>
	(CH ₂) ₄	99	<i>R</i>

Синтез α-фторкетонов с помощью реагента **17** описан также в работе.⁸⁷

Фторирующий реагент **17** использован для введения фтора в молекулу, содержащую фрагмент азетидинона.⁸⁸ Соединение **41** является промежуточным продуктом для новых антибиотиков.

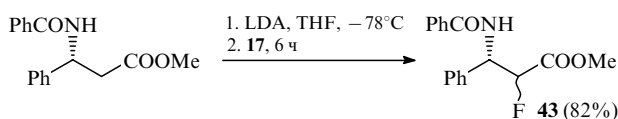


При фторировании реагентом **17** производного азетидинона **42** образуется смесь стереоизомерных 3-фторазетидинонов **43a,b** (выход 70%). Соотношение изомеров зависит от температуры: при 20°C соотношение **43a** : **43b** = 85 : 15, а при -15°C — 95 : 5.⁸⁸



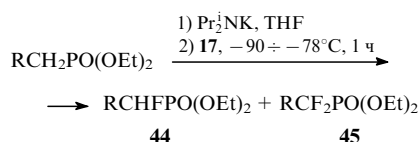
PMP — полиметиленипирдин.

Реагент **17** весьма удобен для диастереоселективного фторирования оптически активных соединений. Так, фторирование дианиона, полученного из (–)-метил-3-бензамидо-3-фенилпропионата дает соединение **43** с соотношением диастереомеров *анти* : *син* = 35 : 65.⁸⁹

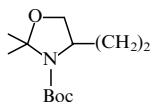


При действии *N*-фторсульфонида **17** на метиловый эфир фенилуксусной кислоты в присутствии гексаметилдисиладана в ТГФ при -78°C за 1 ч образуется метиловый эфир дифторфенилуксусной кислоты.⁹⁰

При фторировании реагентом **17** анионов алкилфосфонов получают монофтор- **44** и дифторпроизводные **45**.^{78, 79, 91, 92}

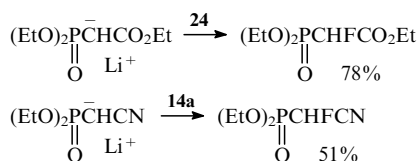


R	Выход 44 , %	Выход 45 , %
H	11	66
Bu	48	70
Me	45	66

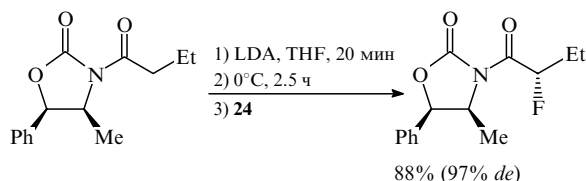
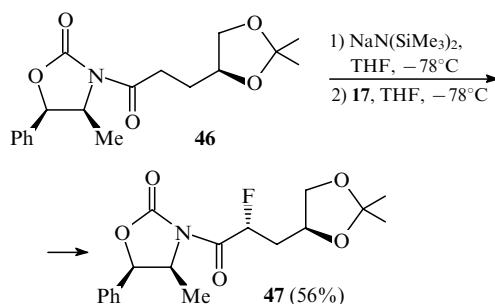


Вос — *трет*-бутилоксикарбонил.

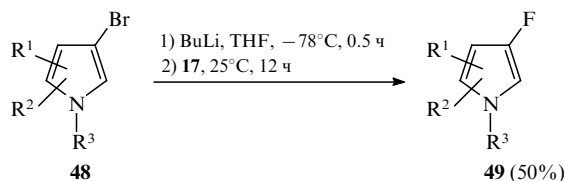
Для получения монофторпроизводных алкилфосфонатов могут быть использованы и другие *N*-фторирующие реагенты.^{72, 91}



Натриевый енолят, полученный при действии бис(триметилсил)амида натрия на соединение **46**, фторируется реагентом **17** с образованием монофторпроизводного **47**.⁹² Этим способом синтезированы и другие фторпроизводные оксазолидинона.⁹³



Обработка реагентом **17** литиевых производных функционализированных пирролов **48**, полученных из бромидов **48**, приводит к фторпроизводным **49**.⁹⁴



R¹, R² = Ar, Alk, CN; R³ = CH₂OEt, SiPr₃.

N-Фторбензо-1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксид (**24**) эффективен для фторирования енолятов и карбанионов (табл. 8).⁷² Он применяется также для стереоселективного фторирования хиральных литиевых енолятов.⁶⁶

Таблица 8. Фторирование енолятов кетонов и солей карбанионов *N*-фторбензо-1,3,2-дитиазол-1,1,3,3-тетроксидом (**24**).⁷²

Субстрат ^a	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %
	1 ^b		80
	2 ^b		100
	2 ^c		87
	2 ^b		65
	4 ^c		60–65
	2 ^d		45
	4 ^e		60
PhMgBr	4 ^e	PhF	80

^a Для генерирования енолятов и солей использовали KHMDS, бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), LDA; ^b фторирующий реагент добавляли к еноляту при 0°C с последующим нагреванием до 20°C; ^c после добавления фторирующего реагента смесь нагревали до 20°C; ^d фторирующий реагент добавляли к еноляту при –78°C с последующим нагреванием до 0°C; ^e субстрат добавляли к фторирующему реагенту при 0°C.

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	de, % ^a
Ph	Me	Bu ⁿ	88	97
H	Pr ⁱ	Bu ⁿ	85	96
Ph	Me	Bu ^t	86	96
H	Pr ⁱ	Bu ^t	80	97
Ph	Me	PhCH ₂	84	89
Ph	Me	Ph	86	86

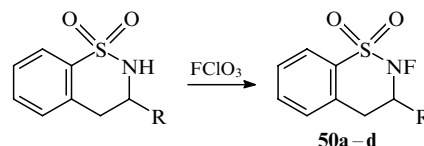
^a Соотношение диастереомеров определено по данным ГЖХ и ЯМР ¹H.

При фторировании имидам **24** 1,3-дикарбонильных соединений получают α-фторзамещенные производные с выходом до 95%.⁷² Реакция имида **24** с анизолом дает смесь 2-, 3- и 4-фторанизолов с общим выходом ~100% (соотношение изомеров 58 : 5 : 39 соответственно).

5. Применение *N*-фторсульфаматов

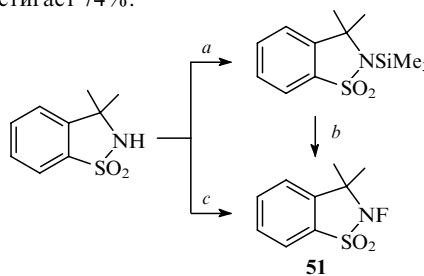
N-Фторсульфаматы получают с высоким выходом при взаимодействии фтора, разбавленного азотом (10% F₂ в N₂), с соответствующими сульфатами или их производными (прямое фторирование в системе CHCl₃–CFCl₃ в соотношении 1 : 1 при –40°C в течение 1 ч в присутствии порошкообразного NaF^{35,95–100}). *N*-Фторсульфаматы — бесцветные кристаллические вещества. Они термически стабильны и хранятся без разложения достаточно долгое время.

Фторирующие агенты **50a–d** получены при фторировании соответствующих NH-производных действием FClO₃.¹⁰¹ Их структура подтверждена данными РСА.⁷¹



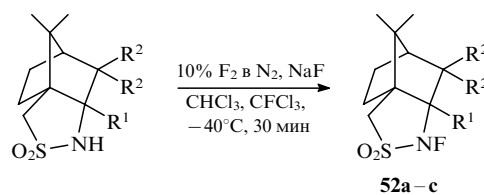
R = Prⁱ (**a**), Bu^t (**b**), cyclo-C₆H₁₁ (**c**), Ph (**d**).

Еще один эффективный фторирующий реагент такого типа — *N*-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид (**51**).^{98–107} Для его получения существуют два основных метода: фторирование (10% F₂ в N₂) *N*-триметилсилил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксида (выход 49%¹⁰⁵) или прямое фторирование NH-производного в присутствии NaF. В последнем случае выход соединения **51** достигает 74%.¹⁰⁵



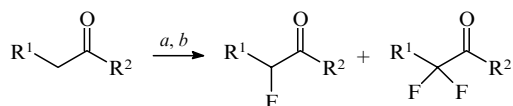
a) (Me₃Si)₂NH, Δ, 95%; b) 10% F₂ в N₂, CFCl₃, CHCl₃, –40°C, 49%; c) 10% F₂ в N₂, NaF, CFCl₃, CHCl₃, –40°C, 74%.

Аналогично получают *N*-фторсульфаматы **52a–c** на основе бицикло[2.2.1]гептана.^{95–99}



Соединение 52	R ¹	R ²	Конфигурация	Выход, %
a	H	Cl	(+)	80
b	H	H	(–)	75
c	Me	H	(+)	80

N-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид (**51**) эффективен при фторировании енолятов и карбанионов, генерируемых действием сильных оснований.¹⁰⁵ Реакцию проводят в ТГФ. При этом образуется смесь моно- и дифторкетонов (табл. 9).



a) B^- , THF, $-78^\circ C$; b) **51**, THF, $-78 \rightarrow 20^\circ C$.

Таблица 9. Фторирование карбонильных соединений *N*-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксидом (**51**).¹⁰⁵

R^1	R^2	Основание	Соотноше- ние 51 : суб- страт	Соотноше- ние моно- и дифтор- кетон	Общий выход, %
Ph	MeO	LDA	(1.3–1.6) : 1	95 : 5	40
		LiHMDS	(1.3–1.6) : 1	> 98 : 2	33
		NaHMDS	(1.3–1.6) : 1	70 : 30	36
		KHMDS	(1.3–1.6) : 1	53 : 47	27
		KHMDS	(1.3–1.6) : 1	64 : 36	23
Ph	MeO	KHMDS	(2.6–3.6) : 1	2 : 98	53
Me	Ph	LDA	1.1 : 1	97 : 3	53
		LiHMDS	1.1 : 1	95 : 5	66
		NaHMDS	1.1 : 1	78 : 22	56
		NaHMDS	1.1 : 1	> 95 : 5	49
		KHMDS	1.1 : 1	50 : 50	40
		KHMDS	1.1 : 1	65 : 35	49
Me	Ph	KHMDS	(2.6–3.6) : 1	5 : 95	64
Me	PhCH ₂ O	LiHMDS	(1.3–1.6) : 1	> 98 : 2	< 10
		KHMDS	(1.3–1.6) : 1	90 : 10	58
		KHMDS	(2.6–3.6) : 1	33 : 67	27
Me	NPr ₂ ⁱ	LDA	(1.3–1.6) : 1	> 98 : 2	20
		KDA ^a	(1.3–1.6) : 1	> 98 : 2	47
		KDA ^a	(2.6–3.6) : 1	54 : 46	42

^a KDA — диизопропиламид калия.

Таблица 10. Константы скорости фторирования некоторых органических нуклеофилов *N*-фторсульфатом **51**.¹⁰⁸

Субстрат	E_{Nu}° (см. ^a)	Раствори- тель	T , $^\circ C$	Эксперимен- тально найден- ная константа скорости, $л \cdot моль^{-1} \cdot с^{-1}$	Расчетная константа скорости процесса SET, $л \cdot моль^{-1} \cdot с^{-1}$ (см. ^a)	Продукт реакции	Выход, %
	1.6	Cl(CH ₂) ₂ Cl	60	$\ll 10^{-6}$ (см. ^b)	$6.3 \cdot 10^{-24}$		Реакция не идет
	0.34	Et ₂ O	0	$> 8 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-15}$	MeC(F)(CO ₂ Et) ₂	94
	–0.39	THF	–78	$3.2 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-15}$		80 ^c
	–0.34	THF	–75	$1.9 \cdot 10^{-2}$	$1.2 \cdot 10^{-7}$		72 ^c
	–0.29	THF, Et ₂ O	0	$6.8 \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-7}$	см. ^d	17
	0	MeCN	0	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-5}$	см. ^e	0

^a Для реагента **51** $E^\circ = -0.12$; ^b скорость реакции настолько мала, что ее не удается измерить; ^c другие продукты реакции не найдены;

^d выделено 62% нафталина и 12% нафтилтетрагидрофурана; ^e фторированные продукты не охарактеризованы.

При использовании оптически активных *N*-фторсульфатов типа **51** можно осуществить энантиоселективное фторирование литиевых енолятов.¹⁰³



$R^1 = \text{Me}$ (80% ee), Et (72% ee), Bn (86% ee); $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Pr}^i$.

На скорость реакции влияет как природа металла, так и растворитель. Так, пропиофенон реагирует с *N*-фторсульфатом **51** при $-78^\circ C$, его натриевая соль — при $-60 \div -40^\circ C$, а литиевая соль пропиофенона вступает в реакцию лишь выше $-40^\circ C$.

В табл. 10 приведены константы скорости фторирования различных соединений реагентом **51**.¹⁰⁸

N-Фторсульфаты **52a–c** нашли применение в качестве энантиоселективных фторирующих агентов (табл 11).^{95, 96, 99} Фторирование енолятов карбонильных соединений осуществляли с использованием 1.5 экв. реагентов **52a, b**. Соотношение энантиомеров определяли по спектрам ЯМР с добавлением шифт-реагента.^{95, 96}

III. Высокоэффективные фторирующие реагенты на основе гетероциклических соединений, имеющих атом фтора при заряженном атоме азота

Одной из самых плодотворных идей в химии фторорганических соединений является создание фторирующих реагентов, в которых атом фтора находится у заряженного атома азота гетероцикла. Используют в основном две группы реагентов — производные *N*-фторпиридиния и *N*-фторхиноклидиния. Соединения такого типа (их принято называть заряженными либо четвертичными), отличаются высокой реакционной способностью, превосходящей, как правило, реакционную способность нейтральных реагентов типа $R_2\text{NF}$.

Таблица 11. Асимметрическое фторирование енолятов *N*-фторсультамами **52a,b**.^{95, 96}

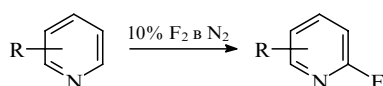
Субстрат	Фторирующий реагент	Основание	Растворитель	<i>T</i> , °C	Продукт реакции	<i>ee</i> (конфигурация), %	Выход, %
	52b	LDA	THF	−78 → 20		35	< 5
	52a	LDA	THF	−78		10(<i>S</i>)	49
	52a^a	NaHMDS	THF	−78 → 0		67(<i>S</i>)	41
	52a^a	NaHMDS	THF	−78		65(<i>S</i>)	40
	52a	NaHMDS	THF	−78 → 0		75(<i>R</i>)	40
	52a	NaHMDS	THF	−78		65(<i>R</i>)	50
	52b	NaH	Et ₂ O	0 → 20		25	28
	52a	NaH	Et ₂ O	0 → 20		46	> 95
	52a	NaHMDS	THF	−78 → 0		26	57
	52b	NaH	Et ₂ O	0 → 20		70	63
	52a	NaH	Et ₂ O	−78 → 0		34	59
PhCH(Me)CO ₂ Et	52b	LDA	THF	−78 → 20		35	< 10
	52a	LDA	THF	−78		29	62
	52a	NaHMDS	THF	−78		33	54

^a Использовали 0.8 эквивалента реагента **52a**.

Интерес к ним обусловлен также широкими возможностями варьирования структуры в соответствии с конкретной синтетической задачей. Благодаря этому данные реагенты можно применять к огромному числу разнообразных объектов фторирования. Не случайно, только заряженные «переносчики» фтора быстро нашли промышленное применение.

1. Фторирование солями *N*-фторпиридиния

Соли *N*-фторпиридиния являются простейшими по структуре и наиболее доступными среди «переносчиков» фтора типа (R₃NF)⁺X[−]. При прямом фторировании пиридина и его производных в растворе CF₂ClCFCl₂ фтором, разбавленным азотом (10% F₂ в N₂), главными продуктами реакции являются 2-фторпиридины.¹⁰⁹

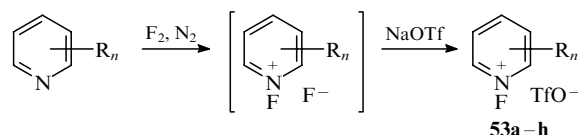


Субстрат	<i>T</i> , °C	Продукт реакции	Выход, %
4-MeC ₅ H ₄ N	−25	2-F-4-MeC ₅ H ₃ N	31
4-EtC ₅ H ₄ N	−25	2-F-4-EtC ₅ H ₃ N	32
4-Pr ⁱ C ₅ H ₄ N	−25	4-F-4-Pr ⁱ C ₅ H ₃ N	47
4-PhCH ₂ C ₅ H ₄ N	−25	2-F-4-CH ₂ PhC ₅ H ₃ N	25
3,5-Me ₂ C ₅ H ₃ N	0	2-F-3,5-Me ₂ C ₅ H ₂ N	37
3,5-Cl ₂ C ₅ H ₃ N	25	2-F-3,5-Cl ₂ C ₅ H ₂ N	46
4-AcC ₅ H ₄ N	0	2-F-4-AcC ₅ H ₃ N	26
4-MeOOC ₅ H ₄ N	0	2-F-4-MeOOC ₅ H ₃ N	61

Значительно раньше авторы работ^{110, 111} показали, что фторирование раствора пиридина в CFCl₃ при −80°C смесью F₂ и N₂ приводит к комплексному соединению пиридина со фтором — фториду *N*-фторпиридиния. Это соединение при низких температурах проявляет фторирующие свойства, в частности, по отношению к урацилу и некоторым хлоролефинам. Оно весьма неустойчиво и разлагается со взрывом при температуре выше −2°C. Реально процесс фторирования фторидом *N*-фторпиридиния можно проводить лишь при температуре до −20°C, что сужает рамки использования метода.

С целью создания стабильных солей *N*-фторпиридиния исследователи попытались при получении солей *N*-фторпиридиния заменить фторид-ион на другие, менее нуклеофильные анионы. Реализации этой идеи посвящено множество работ.

Фторирование пиридина и его производных в присутствии солей трифторметансульфокислоты^{112–122} в водном ацетонитриле,¹²³ полифторированных спиртах¹²⁴ приводит к трифлатам *N*-фторпиридиния **53a–h**.

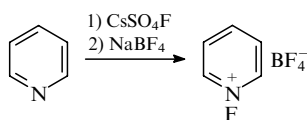


R_n = H (**a**, 80%), 2-Me (**b**, 60%), 2,4,6-Me₃ (**c**, 49%), 3,5-Me₂ (**d**, 73%), 4-NO₂ (**e**, 86%), 3,5-(CF₃)₂ (**f**, 68%), 4-CN (**g**, 94%), 2,6-(COOMe)₂ (**h**, 72%).

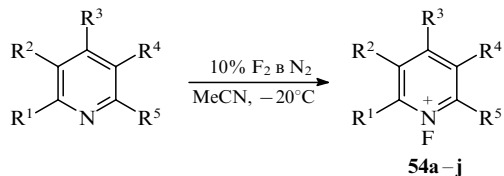
Соли **53** стабильны; они представляют собой кристаллические вещества, разлагающиеся без взрыва только при температурах плавления и выше, растворимые в органических растворителях, не реагирующие со стеклом. Этот класс фторирующих реагентов нашел широкое применение, в частности при фторировании стероидов, сахаров и других природных веществ.

Круг стабильных фторирующих реагентов на основе пиридина был расширен^{125–128} за счет использования при их синтезе не только трифлатов, но и других солей, содержащих такие ненуклеофильные анионы, как BF₄[−], PF₆[−], SbF₆[−]. Этим способом синтезированы и охарактеризованы спектрами ЯМР ¹⁹F (см.^{129–131}) многочисленные соли *N*-фторпиридиния с различными заместителями в пиридиновом кольце и с различными противоионами. Так, фторирование пиридина разбавленным фтором (F₂:N₂ = 1:4) в присутствии трифторметансульфокислоты в MeCN дает трифлат *N*-фторпиридиния (**53a**) с выходом 97%.¹³¹

Вместо фтора можно использовать и другие фторирующие реагенты, например, фторокисульфат цезия.¹³³ Так, при взаимодействии пиридина с фторокисульфатом цезия в ацетонитриле при 0–5°C в присутствии NaBF₄ получен стабильный тетрафторборат *N*-фторпиридиния с выходом 48%.



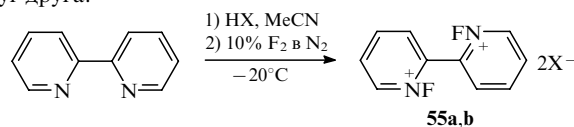
Синтезированы внутренние соли пиридиния **54a–j** за счет введения в пиридиновое кольцо сульфогрупп.^{125, 134–136}



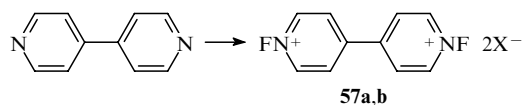
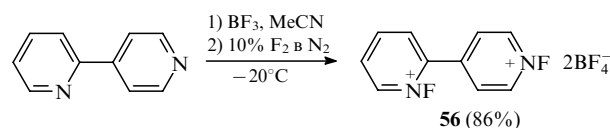
Соединение 54	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Растворитель	T, °C	Выход, %
a	Me	H	Me	H	SO ₃ ⁻	MeCN:H ₂ O (10:1)	-20	88
b	H	H	Me	H	SO ₃ ⁻	MeCN:H ₂ O (10:1)	-20	92
c	H	H	Et	H	SO ₃ ⁻	MeCN	-20	79
d	H	H	Bu ^t	H	SO ₃ ⁻	MeCN:H ₂ O (20:1)	-20	84
e	H	H	Me	H	SO ₃ ⁻	MeCN:H ₂ O (10:1)	-20	65
f	H	CF ₃	H	H	SO ₃ ⁻	MeCN	-20	90
g	H	CF ₃	H	Cl	SO ₃ ⁻	MeCN	-10	88
h	CF ₃	H	CF ₃	H	SO ₃ ⁻	MeCN	-40	95
i	H	H	H	SO ₃ ⁻	H	(CF ₃) ₂ CHOH	0	87
j	H	H	SO ₃ ⁻	H	H	(CF ₃) ₂ CHOH	0	74

Обычно реакцию проводят в MeCN, однако в качестве растворителей можно использовать полифторированные спирты H(CF₂)_nCH₂OH (*n* = 2, 3, 4). Так, *N*-фторпиридиний-3-сульфонаты (**54i,j**) получены с выходом 87 и 74% соответственно.^{137, 138} Соединения **54** оказались одними из самых активных фторирующих реагентов. После завершения стадии фторирования из внутренних солей образуются пиридиний сульфонаты, которые хорошо растворимы в воде, но плохо — в органических растворителях, что облегчает выделение целевых продуктов фторирования и позволяет отделять продукты реакции от продуктов разложения фторирующего реагента.

Авторы работ^{139–142} получили соли *N,N'*-дифторбипиридиния фторированием комплексов бипиридинов с кислотами Льюиса или Бренстеда молекулярным фтором, разбавленным азотом (10% F₂ в N₂). Эти соли имеют в молекуле два катионных центра, способных активировать друг друга.

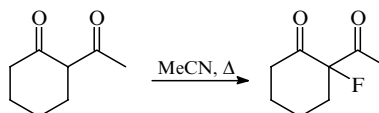


X = BF₄ (**a**, 90%), TfO⁻ (**b**, 89%).



Соединение 57	Условия реакции		Выход, %
	первая стадия	вторая стадия	
a	TfOH, MeCN	10% F ₂ в N ₂ , 20°C	89
b	BF ₃ , MeCN	10% F ₂ в N ₂ , 0°C	96
a	LiOTf, MeCN	10% F ₂ в N ₂ , CFCl ₃ , CHCl ₃ , -35°C	67

Реагенты **53, 55–57** различаются по фторирующей способности. В качестве примера приведены реакции с 2-ацетилциклогексаном.¹³⁹



Фторирующий реагент	53a	55b	56	57a
<i>t</i> , ч	19	0.1	2	5
Выход, %	79	85	78	87

Наиболее реакционноспособным оказалось соединение **55b**. Бис(тетрафторборат) 1,1'-дифтор-2,2'-бипиридиния (**55a**) может рассматриваться как подходящий реагент для

Таблица 12. Фторирование ароматических соединений производными *N,N*-дифторбипиридиния **57b, 58** (растворитель — MeCN).¹⁴²

Фторирующий реагент	Субстрат	T, °C	<i>t</i> , ч	Продукты реакции	Выход, %
 57b		20	20		52
		20	18		61
		80	15		60
 58	PhOMe	80	15	2- и 4-FC ₆ H ₄ OMe	55
		20	15		40
		60	20		40

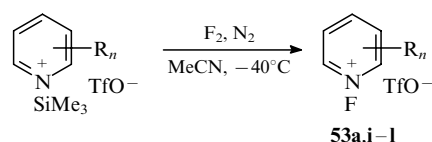
коммерческого производства ряда фторсодержащих соединений, благодаря своей высокой реакционной способности, большому, чем у других реагентов, содержанию активного фтора и простому методу получения.¹³⁹ Бис(тетрафторборат) **55a** достаточно эффективно фторирует соединения, содержащие активную метиленовую группу, ароматические соединения и др.¹⁴⁰

N-Фторирующие реагенты, такие как бистрифлаты *N,N'*-дифтор-2,2'-бипиридиния (**55b**), *N*-метил-*N'*-фтор-4,4'-бипиридиния (**58**) и бистетрафторборат *N,N'*-дифтор-2,2'-бипиридиния (**57a**), оказались очень удобными для фторирования органических соединений различной природы (табл. 12, 13).^{142, 143}

Введение в пиридиновое кольцо реагентов **55–57** группировок, способных к полимеризации, позволяет получать полимеры с молекулярным весом > 500 000, которые используют в качестве электролитов в батареях (как активную катодную массу) и как твердые фторирующие реагенты.¹³⁷

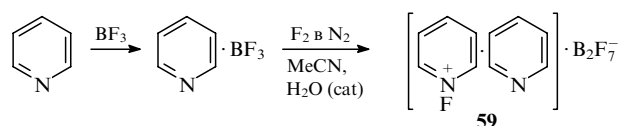
Среди четвертичных (заряженных) фторирующих реагентов соли пиридиния представляют наибольший интерес для исследователей, поэтому методы их получения постоянно совершенствуются, а область применения расширяется.

Так, еще один подход к получению фторирующих реагентов на основе солей пиридиния заключается во фторировании фтором в MeCN соответствующих *N*-триметилсилильных производных.



$R_n = \text{H}$ (**a**, 78%), 3-Cl (**i**, 79%), 3,5-Cl₂ (**j**, 55%), 2-CO₂Me (**k**, 69%), 2,3,4,5,6-Cl₅ (**l**, 67%).

При фторировании элементарным фтором, разбавленным азотом (20% F₂ в N₂), комплекса пиридина с BF₃ при комнатной температуре в MeCN или CCl₄ образуется не тетрафторборат *N*-фторпиридиния, а гексафтордифторборат комплекса *N*-фторпиридиния с пиридином (**59**) — еще один эффективный фторирующий реагент.^{115, 118–121}



2,6-Дихлорпиридин при фторировании элементарным фтором при –15°C в системе BF₃–HF–H₂O–MeCN дает с выходом 76% тетрафторборат *N*-фтор-2,6-дихлорпиридиния. В работе¹⁴³ оценено влияние температуры на фторирование пиридина в системе CF₃SO₃H–MeCN элементарным

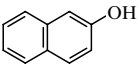
Таблица 13. Фторирование органических соединений реагентом **55b** (растворитель — MeCN).¹⁴³

Субстрат	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , ч	Продукт реакции	Выход, %	Субстрат	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , ч	Продукт реакции	Выход, %
	Кипячение	8		76	PhNHCO ₂ Et	Кипячение	48		48
AcCH(Me)CO ₂ Et	«	8	AcCF(Me)CO ₂ Et	73					32
PhCOCH ₂ COPh ^a	«	48	PhCOCHFOPh PhCOCF ₂ COPh	10 76		(см. ^e)	70		82 ^f
Ph-CH=CH-Me (см. ^b)	«	0.25		51		(см. ^e)	20		46 ^g
PhOMe	«	9		73 ^c					19
	(см. ^d) 20°C	0.15		61					
				18					
	Кипячение	< 0.1		72					
				10					

^a В присутствии 20 мол. % TfOH; ^b реакцию проводили в AcOH; ^c соотношение 2-F:4-F:2,4-F₂ = 6.5:4.6:1; ^d реакцию проводили в HCO₂H;

^e 50 мол. % NaHCO₃; ^f соотношение α:β = 1:1.7; ^g соотношение α:β = 1:1.4.

Таблица 14. Фторирование органических соединений действием трифлатов *N*-фторпиридиния **53a, b, j, l**.¹⁴⁴

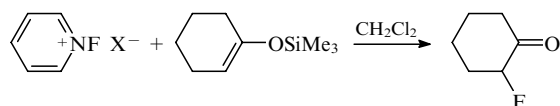
Фторирующий реагент	Субстрат	Растворитель	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , ч	Продукт реакции	Выход, %
53a	PhOH	CH ₂ Cl ₂	100	24		75 ^a
		CH ₂ Cl ₂	36	22	2-фтор-1-нафтол (A) 4-фтор-1-нафтол (B) 2,2-дифтор-1(2 <i>H</i>)-нафталенон (C)	56 ^b
	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OH	CH ₂ Cl ₂	20	17	2-F-4-NO ₂ C ₆ H ₃ OH	65
	PhCH = C(OEt)(OSiMe ₃)	CH ₂ Cl ₂	20	2	PhCHFCO ₂ Et	65
	n-C ₇ H ₁₅ CH = C(OSiMe ₃)Me	CH ₂ Cl ₂	20	2	n-C ₇ H ₁₅ CHFCOMe	72
	PhCH = C(OSiMe ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	20	2	PhCHFCO ₂ H	68
53b	n-C ₁₂ H ₂₅ MgCl	Et ₂ O	0	0.5	n-C ₁₂ H ₂₅ F	75
	PhMgCl	THF	0	0.5	PhF	58
	Na ⁺ [CH(CO ₂ Et) ₂] [−]	THF	0	0.1	FCH(CO ₂ Et) ₂	73
	Na ⁺ [MeC(CO ₂ Et) ₂] [−]	THF	0	0.2	MeCF(CO ₂ Et) ₂	78
	Na ⁺ [PhC(CN) ₂] [−]	THF	0	0.2	PhCF(CN) ₂	71
	Na ⁺ [PhSO ₂ CHCO ₂ Et] [−]	THF	0	0.2	PhSO ₂ CF ₂ CO ₂ Et (D) PhSO ₂ CHFCO ₂ Et (E)	53 ^c
	Na ⁺ [ClC(CO ₂ Et) ₂] [−]	THF	0	0.2	ClCF(CO ₂ Et) ₂	86
	CH ₂ (COPh) ₂ (см. ^d)	CH ₂ ClCH ₂ Cl	60	18	CF ₂ (COPh) ₂	88
	MeCOCH ₂ CO ₂ Et (см. ^d)	CH ₂ ClCH ₂ Cl	60	24	MeCOCHFCO ₂ Et (F) MeCOCF ₂ CO ₂ Et (G)	81 ^e
53e	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂ (см. ^d)	CH ₂ ClCH ₂ Cl	60	48	CHF(CO ₂ Et) ₂	80
	PhNHCOMe	CH ₂ Cl ₂	20	48	2-FC ₆ H ₄ NHCOMe (H) 4-FC ₆ H ₄ NHCOMe (I)	51 ^f
	PhCH = CH ₂	AcOH	20	1	PhCH(OAc)CH ₂ F	72
		AcOSiMe ₃	20	72	PhCH(OAc)CH ₂ F	56
		MeOSiMe ₃	20	120	PhCH(OMe)CH ₂ F	54
		EtOSiMe ₃	20	432	PhCH(OEt)CH ₂ F	29
	<i>trans</i> -PhCH = CHMe	AcOH	20	0.3	PhCH(OAc)CHFMe	80 ^g
	PhCH = CHMe (см. ^h)	AcOH	20	1	PhCH(OAc)CHFMe	80 ^g
	Ph(Me)C = CH ₂	AcOH	20	0.08	Ph(CH ₂ F)C = CH ₂	25
		Pr ⁱ OH	20	0.16	PhC(Me)(OPr ⁱ)CH ₂ F	70
		CH ₂ Cl ₂	20	0.08	Ph(CH ₂ F)C = CH ₂	73
	Me(CH ₂) ₆ C(OSiMe ₃) = CH ₂	CH ₂ Cl ₂	20	3	Me(CH ₂) ₅ CHFCome	42
	Me(CH ₂) ₅ CH = C(OSiMe ₃)Me	CH ₂ Cl ₂	20	3	Me(CH ₂) ₅ CHFCome	58
	cyclo-C ₆ H ₁₁ (OSiMe ₃)C = CHMe	CH ₂ Cl ₂	20	10	cyclo-C ₆ H ₁₁ COCHFMe	61
53j	4-ClC ₆ H ₄ OH	CH ₂ ClCH ₂ Cl	20	23	2-F-4-ClC ₆ H ₃ OH	54
		CH ₂ Cl ₂	20	26	1-фтор-2-нафтол (J) 1,1-дифтор-2(1 <i>H</i>)-нафталенон (K)	95 ⁱ
	4-HOC ₆ H ₄ CO ₂ Me	CH ₂ ClCHCl ₂	20	40	3-F-4-HOC ₆ H ₃ CO ₂ Me	53

^a Соотношение *орто*:*пара*:*мета* = 9:3:1; ^b соотношение **A**:**B**:**C** ~ 8:2:1; ^c соотношение **D**:**E** ~ 1:12; ^d фторирование в присутствии 0.4 экв. ZnCl₂; ^e соотношение **F**:**G** ~ 6:1; ^f соотношение **H**:**I** ~ 1:1; ^g соотношение *трео*:*эритро* = 1:1; ^h соотношение *транс*:*цис* = 1:1; ⁱ соотношение **J**:**K** ~ 8:1.

фтором. Выход трифлата *N*-фторпиридиния за 30 дней при -20°C составил 92%, а при 40°C — 99%. Для получения солей в качестве растворителей применяют полифторированные вторичные спирты ($\text{RR}'\text{CHOH}$, где $\text{R}, \text{R}' = \text{C}_1\text{--C}_4$ фторалкил).¹³⁴

Фторирующая способность солей *N*-фторпиридиния зависит не только от характера заместителя в пиридиновом кольце, но и от противоиона. Влияние противоиона на эффективность фторирования 1-триметилсилилоксициклогексена солями *N*-фторпиридиния исследовано в работе¹³⁴. Наилучшие результаты достигаются при использовании трифлатов *N*-фторпиридиния. Они проявляют регио- и стереоселективность при фторировании ароматических соединений, соединений с активированной метиленовой группой, реактивов Гриньяра, натриевых солей СН-кислот, винилаце-

татов, енолятов, алкиловых и силиловых эфиров енолов, органических сульфидов и енамидов, олефинов и др.

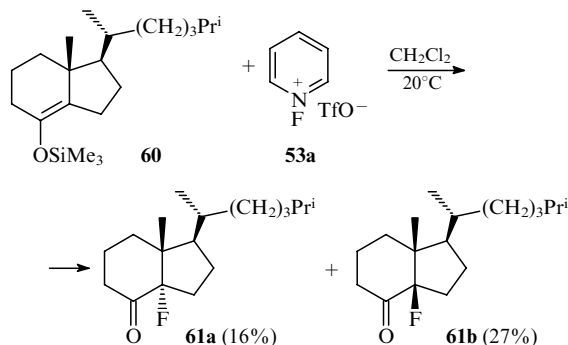


X	T, °C	Время, ч	Выход, %
CF ₃ SO ₃	20	7	87
BF ₄	20	72	Следы
BF ₄	36	64	1
SbF ₆	36	8	23
ClO ₄	36	19	0

Некоторые примеры фторирования органических соединений трифлатами *N*-фторпиридиния приведены в табл. 14.¹⁴⁴

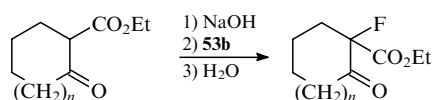
Эфиры енолов при фторировании солями *N*-фторпиридиния дают региоселективно α -фторкарбонильные соединения.¹¹⁴ Предложен модифицированный общий метод фторирования, заключающийся в превращении карбонильного соединения в триметилсилильное или ацетильное производное енола, которое и подвергают фторированию.

α -Фторированные карбонильные соединения представляют собой удобные исходные вещества для тонкого органического синтеза.^{130, 144–147} Так, фторирование силилового эфира **60** реагентом **53a** приводит к смеси α - и β -фторзамещенных кетонов **61a,b**.^{116, 148}



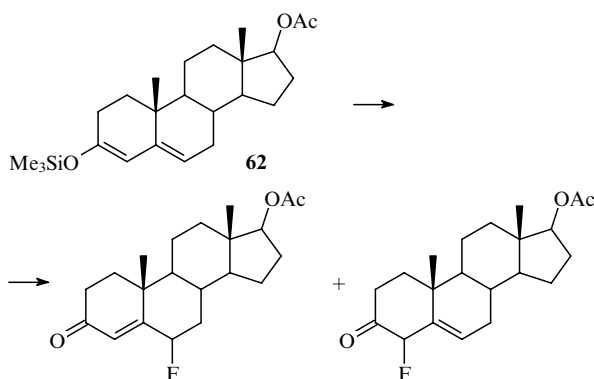
Соли *N*-фторпиридиния, содержащие противоионы BF_4^- , SbF_6^- или PF_6^- , при действии на них оснований таких, как Et_3N , Pr_2NH , Py , MeONa , Bu^tOK , MeCOONa , Bu^nNF , при комнатной температуре дают 2-фторпиридины с хорошими выходами.^{141, 149, 150}

Этил-2-оксоциклогексанкарбоксилат при нагревании с трифлатом 2,4,6-триметил-*N*-фторпиридиния (**53b**) в присутствии NaOH превращается в 1-фтор-2-оксоциклогексанкарбоксилат с выходом 84%. Аналогично получают пяти- и семичленные циклические фторированные β -кетозфиры.^{123, 151}



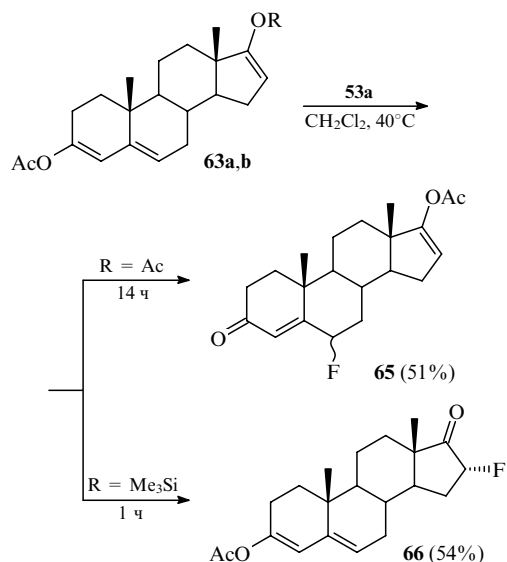
$n = 0-2$.

При использовании реагентов типа **53, 54** для фторирования стероидов, варьируя условия реакции, удалось синтезировать фторпроизводные с заданным положением атома фтора.^{130, 144, 146, 147} Кетостероиды предварительно превращают в *O*-силиловые эфиры енолов.^{146, 147} В случае α,β -ненасыщенных кетостероидов также необходимо предварительно получить триметилсилиловые эфиры енолов. Выбор фторирующего агента дает возможность селективно синтезировать нужный изомер. Так, реагент **54a** фторирует триметилсилиловый эфир **62** преимущественно в положение 6,



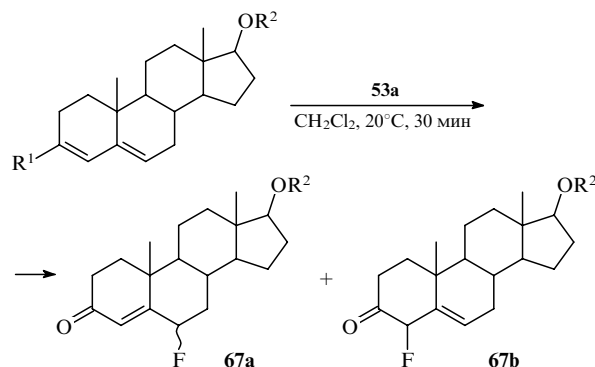
тогда как с реагентом **53a** 6- и 4-фторпроизводные образуются со сравнимыми выходами.

Фторирование 3,17-диацетоксиандроста-3,5,16-триена (**63a**) трифлатом *N*-фторпиридиния (**53a**) проходит селективно с образованием соединения **65**, содержащего фтор в положении 6. Соответствующее силильное производное **63b** селективно фторируется в кольцо D с образованием соединения **66**.^{100, 117, 152–154}



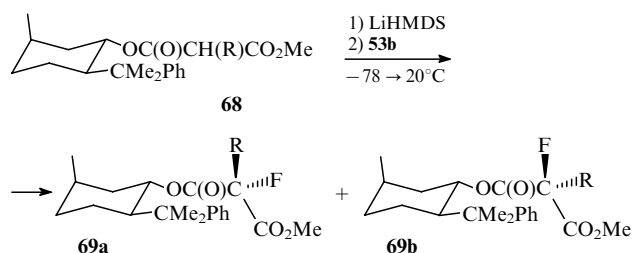
3,17 β -Диацетоксиандроста-3,5-диен при действии реагента **53a** в уксусной кислоте при 77°C за 3 ч превращается в смесь 6 α - и 6 β -фтор-17 β -ацетокситестостеронов с общим выходом $\sim 81\%$.¹⁵⁵

Изучены стерео- и региоселективность фторирования стероидов реагентом **53a**.^{115, 116, 143}



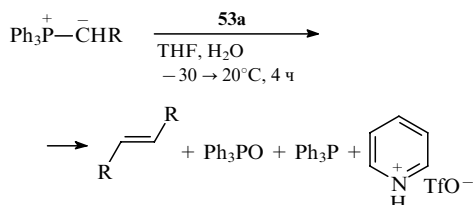
R ¹	R ²	Выход, % (соотношение $\alpha : \beta$)	
		67a	67b
OEt	H	26 (2 : 3)	27
OAc	Ac	72 (1 : 2)	0
OSiMe ₃	SiMe ₃	41 (1 : 3)	18
—N—O—	H	0	46

Реагент **53b** использован для стереоселективного введения фтора в α -положение к карбонильной группе соединения **68**. Соотношение энантиомеров **69a,b** зависит от объема заместителя R.^{154, 155}



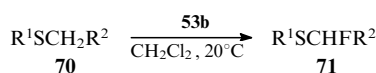
R	Выход, %	Соотношение 69a : 69b
Me	87	79 : 21
Et	96	67 : 33
Pr	95	67 : 33
Bu	—	38 : 62
PhCH ₂	88	62 : 38

Применение реагентов **53a,b** не ограничивается реакциями фторирования; они могут быть использованы для синтеза *транс*-олефинов. Так, действие трифлата *N*-фторпиридиния **53a** на реактивы Виттига позволяет получать соответствующие *транс*-олефины в мягких условиях с приемлемыми выходами.¹⁵⁶



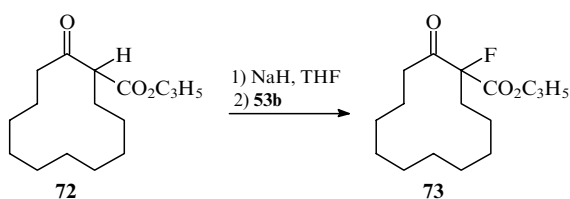
R = COOEt (51%), CPh (50%), COMe (44%), 2-NO₂C₆H₄ (47%), 4-NO₂C₆H₄ (55%), 4-MeOC₆H₄CO (81%), 4-NO₂C₆H₄CO (71%).

Взаимодействие сульфидов **70** с трифлатом 2,4,6-триметил-*N*-фторпиридиния (**53b**) приводит к сульфидам **71**, фторированным по метиленовой группе.¹⁵⁷



R ¹	R ²	t, ч	Выход, %
Ph	H	4	85
4-ClC ₆ H ₄	H	8	87
n-C ₁₂ H ₂₅	H	17.5	44
Me	CO ₂ Et	8	46
Ph	CO ₂ Me	23	45
PhCH ₂	H	0.5	77
MeO ₂ CCH(NHCOCF ₃)(CH ₂) ₂	H	7.5	39

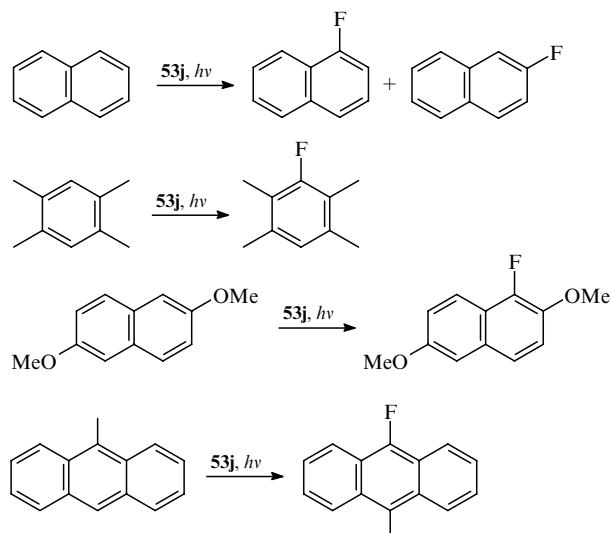
Фторирование аллилового эфира β-кетокислоты **72** трифлатом 2,4,6-триметил-*N*-фторпиридиния (**53b**) дает α-фторпроизводное **73** с выходом 84%.¹⁵⁸



Трифлат 3,5-диметил-*N*-фторпиридиния (**53c**) и другие замещенные в пиридиновом кольце соли фторируют ароматические соединения. Так, бензол фторируется трифлатом 2,6-диметоксикарбонил-*N*-фторпиридиния до фторбензола (выход 56%); *N*-(этоксикарбонил)анилин дает смесь соответствующих 2- и 4-фторпроизводных (выходы 60 и 27% соот-

ветственно); фенилуретан также дает продукты фторирования в положения 2 (47%) и 4 (32%) ароматического кольца. При фторировании анизола образуется смесь *о*- и *п*-фторанизолов, что указывает на электрофильный характер реакции фторирования.^{129, 132, 158–161} Значение электрохимического потенциала восстановления ($E_p^c = -0.66$ В) катиона *N*-фторпиридиния также свидетельствует о том, что он является сильным электрофилом.¹⁶²

Авторы работы¹⁶⁰ изучили фторирование ароматических соединений трифлатом 3,5-дихлор-*N*-фторпиридиния **53j** при облучении ультрафиолетовым светом.

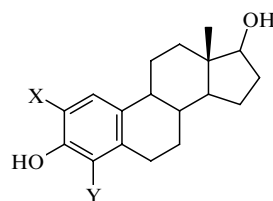


Высокую селективность при фторировании активированных ароматических соединений проявляют сульфаты *N*-фторпиридиния. Так, при фторировании фенола, нафтола, триметилсилилового эфира фенола, фенилуретана реагентом **54j** образуются преимущественно соответствующие *орто*-изомеры (для фенола конверсия 88%, соотношение *орто* : *пара* = 40 : 1, для триметилсилилового эфира фенола соотношение *орто* : *пара* = 34 : 1), 1-нафтол дает 63% 2-фтор-1-нафтола.^{114, 129}

Хлор- и бромфенолы, а также галогенированные *N*-ациланилины фторируются солями *N*-фторпиридиния достаточно селективно, давая с высоким выходом продукты фторирования в *орто*-положение. Так, взаимодействие 4-хлорфенола с тетрафторборатом 2-хлор-6-(трихлорметил)-*N*-фторпиридиния в ClCH₂CHCl₂ при 45°C в течение 3 ч приводит к 2-фтор-4-хлорфенолу с выходом 68%.¹⁶²

Трифлаты *N*-фторпиридиния^{155, 163, 164} наряду с ацетилгипофторитом¹⁶⁵ используются для фторирования биологически активных соединений. Так, при фторировании реагентом **53j** 17β-эстрадиола (CH₂Cl₂–MeCN (9 : 1), 12 ч, 20°C) получена смесь 2-фтор-17β-эстрадиола (**74**) и 4-фтор-17β-эстрадиола (**75**) с общим выходом 60%.

Эстрол при использовании в качестве фторирующего реагента трифлата *N*-фторпиридиния также дает смесь 2-фтор- и 4-фторпроизводных (соотношение 2.5 : 1, общий выход 78%).^{155, 164}



X = F, Y = H (**74**); X = H, Y = F (**75**)

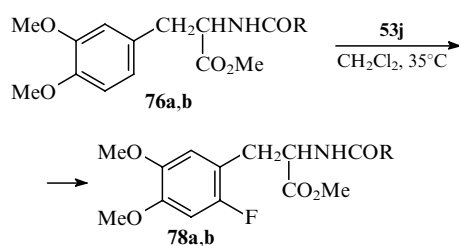
Фторирование трифлатом *N*-фтор-3,5-дихлорпиридиния (**53j**) производных допамина **76a,b** и его аналога **77** проходит

Таблица 15. Фторирование гептафтордиборатом комплекса *N*-фторпиридиния с пиридином (**59**) в MeCN.¹¹⁵

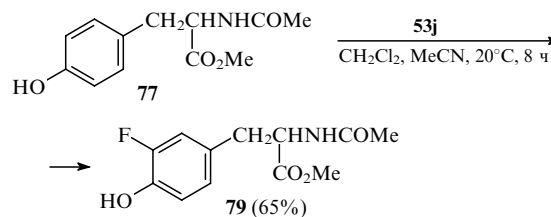
Субстрат	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , ч	Продукт реакции	Выход, %
	25	18		88
	80	5		57
	40	48		96
	25	120		82
	25	72		69
	80	18		38
	25	120		82
	40	72		68
	80	10		23
	40	96		60
	80	5		39
	40	72		99
	80	6		87
	40	72		46
	80	36		36
	25	18		45
	25	18		26
	0	1		37
	80	18		61
	80	18		62 ^a
	25	48		93 ^b

^a Соотношение *цис*:*транс* = 3:1; ^b соотношение *цис*:*транс* = 4:1.

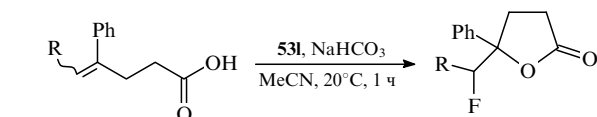
в мягких условиях и приводит к соответствующим фторпроизводным **78a,b** и **79**.¹⁶³



R = CF₃ (**a**, 20%), Me (**b**, 30%).



Трифлат *N*-фторпентахлорпиридиния (**53i**) оказался эффективным реагентом для фторирования непредельных кислот, содержащих в положениях 4 или 5 фенильный заместитель. При этом образуются фторированные γ - и δ -лактоны.¹⁶⁶



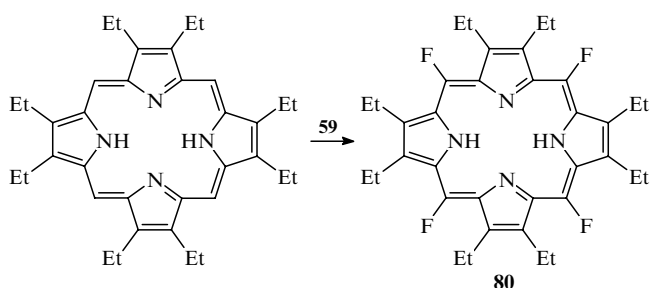
R	Выход, %	Соотношение диастереомеров
H	69	
(Z)-Et	72	2.1 : 1
(E)-Et	51	1 : 2.4

Трифлаты *N,N'*-дифтор-2,2'-бипиридиния (**55b**) и *N,N'*-дифтор-4,4'-бипиридиния (**57a**) реагируют с 2-ацетилциклогексаном в ацетонитриле при кипячении, давая 2-ацетил-2-фторциклогексанон (выход 85 и 87% соответственно).¹⁶⁷ Реагент **57a** в этом случае более эффективен.

Действием солей *N*-фторпиридиния осуществлено электрофильное фторирование азулена и его производных.¹⁶⁸ Относительно невысокие выходы продуктов фторирования (14–40%) объясняются побочными реакциями. Кроме того, существенную роль играет используемый растворитель. Например, реакция азулена с трифлатом 4-метил-*N*-фторпиридиния **53b** в ацетонитриле или CH₂Cl₂ приводит к смеси моно- (выход 12 и 3% соответственно) и дифторпроизводных (выход 17 и 5% соответственно). В дихлорэтаноле выход монофторпроизводного повышается до 24%.¹⁶⁸

Гептафтордифторат комплекса *N*-фторпиридиния с пиридином (**59**) также оказался превосходным фторирующим реагентом для получения монофторпроизводных различных классов (табл. 15).¹¹⁵ Реагент **59** высокоселективен, реакции проходят в мягких условиях.^{129, 136–140, 145}

Селективному фторированию без окисления и разложения могут быть подвергнуты и более сложные соединения. Трифлаты *N*-фтор-2,6-дихлорпиридиния, *N*-фтор-3,5-дихлорпиридиния и *N*-фторпентахлорпиридиния фторируют порфирины в *мезо*-положение с высокой селективностью.¹⁵³ В качестве растворителя используют ацетонитрил или гексафторбензол, а в качестве основания — K₂CO₃ или SrCO₃. Выход продукта фторирования невисок. Например, из октаэтилпорфирина при кипячении в гексафторбензоле в течение двух дней получается тетрафторпроизводное **80** с выходом лишь 20%.¹⁵³

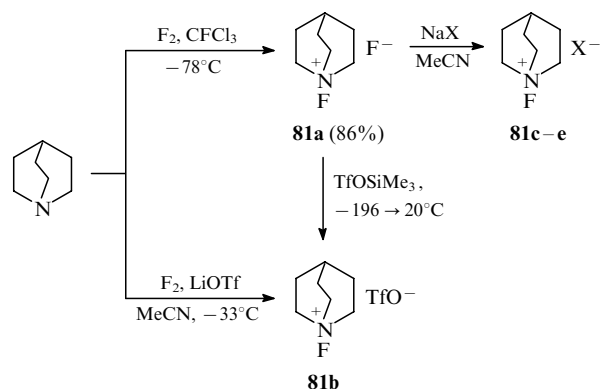


Соли *N*-фторпиридиния и его производных имеют очевидные преимущества перед другими фторирующими реагентами. Они устойчивы, транспортабельны и могут длительно храниться без изменения свойств, взрывобезопасны и малотоксичны. Фторирование с их помощью осуществляется в мягких условиях и не сопровождается побочными процессами, что особенно важно для стероидов, сахаров и других биологически активных соединений.

2. Соли *N*-фторхиноклидиния и 4-алкил-1-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октанов

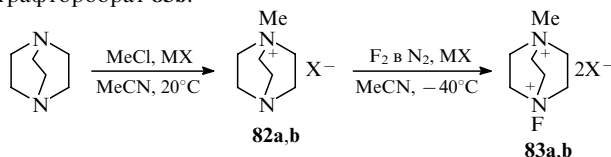
Соли *N*-фторхиноклидиния, подобно солям *N*-фторпиридиния, принадлежат к числу наиболее эффективных фторирующих

реагентов в ряду *N*-фтораминов и их аналогов. Основной метод их получения заключается в прямом фторировании соответствующих NH-предшественников.^{132, 169–176} Фторид *N*-фторхиноклидиния (**81a**) получен с выходом 83–89% прямым фторированием хиноклидина 10%-ным F₂ в CFCI₃ при –78°C.^{169, 171, 175, 176} Позднее для получения солей *N*-фторхиноклидиния с другими противоионами было использовано фторирование хиноклидина в присутствии соответствующих солей (метод Умемото). При использовании LiOTf получают трифлат *N*-фторхиноклидиния (**81b**) с выходом 88% (фторирование проводят в MeCN при –33°C). Соли **81a,b** представляют собой негигроскопичные кристаллические вещества, растворимые в воде и полярных органических растворителях,¹⁷ не взрывоопасные и удобные при работе в стеклянной аппаратуре. Метод синтеза отличается простотой и высокими выходами целевых продуктов.



X = BF₄ (**c**, 63%), CF₃CO₂ (**d**, 72%), n-C₃F₇CO₂ (**e**, 47%).

При фторировании солей 1-алкил-1-азония-4-азабицикло[2.2.2]октанов элементарным фтором в присутствии солей щелочных металлов образуются 4-алкил-1-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октаны. Например, смесь 1-метил-1-азония-4-азабицикло[2.2.2]октана (**82a**) и трифлата лития в ацетонитриле при действии элементарного фтора (–35°C, 3 ч) дает трифлат 4-метил-1-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана (**83a**) с выходом 88–94%.^{167, 176–182} Аналогично получают тетрафторборат **83b**.



M = Li, Na.

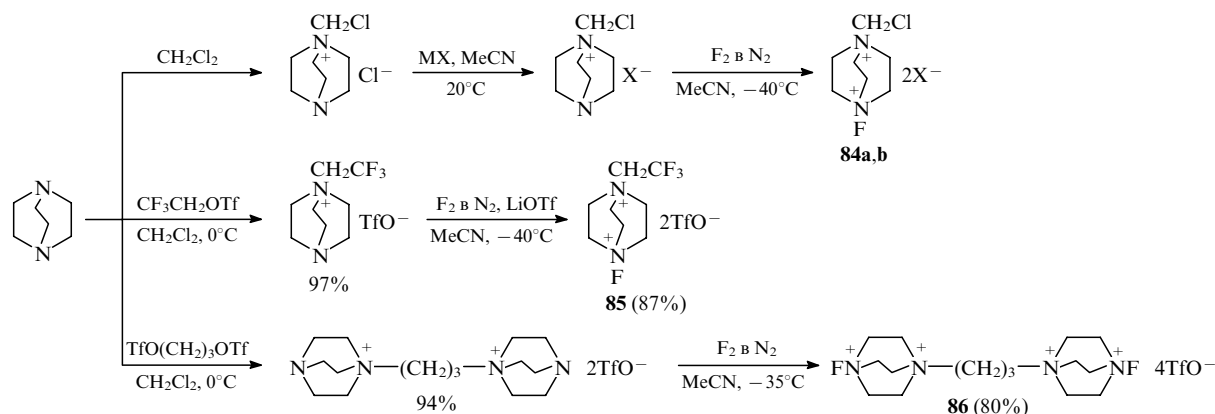
X	Соединения 82, 83	Выход 82 , %	Выход 83 , %
TfO	a	86	84
BF ₄	b	98	94

В качестве исходного компонента можно использовать *N*-оксид 1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана. Его взаимодействие с элементарным фтором протекает в ацетонитриле в присутствии BF₃·Et₂O или HBF₄ при 0°C (выход 75%). При этом образуется тетрафторборат *N*-гидрокси-1-азония-4-азабицикло[2.2.2]октана.¹⁸³

Синтезированы *N*-фторпроизводные **84a,b** и **85**, содержащие один атом фтора, а также бисфторпроизводное **86**, в котором два бициклических фрагмента связаны триметиловым мостиком (схема 1).^{182–187} Структура некоторых из этих солей подтверждена данными РСА. Так, длина связи N–F в соединениях **84a** и **84b** составляет 1.406 и 1.37(2) Å соответственно.¹⁸⁵

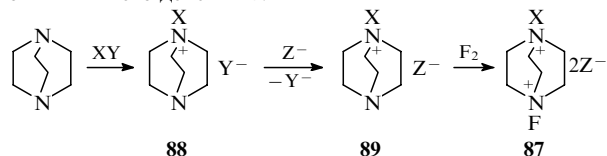
Для получения 1-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октанов **87**, содержащих у второго атома азота различные функ-

Схема 1



M = Li, Na; X = TfO (a), BF₄ (b).

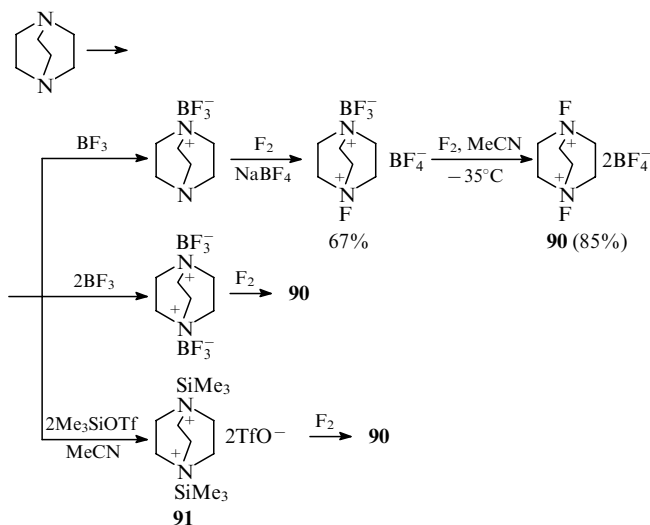
циональные группы, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан обрабатывают реагентами XY, имеющими соответствующую функциональную группу X и легко уходящую группу Y. В интермедиатах **88** замещают уходящую группу Y анионом Z. Соли **89** фторируют элементарным фтором в растворителях, устойчивых к его действию.^{183, 188}



X = OH, OR, OCOR, SO₃, SO₂R, NO₂, NO, P(O)(OR)₂;

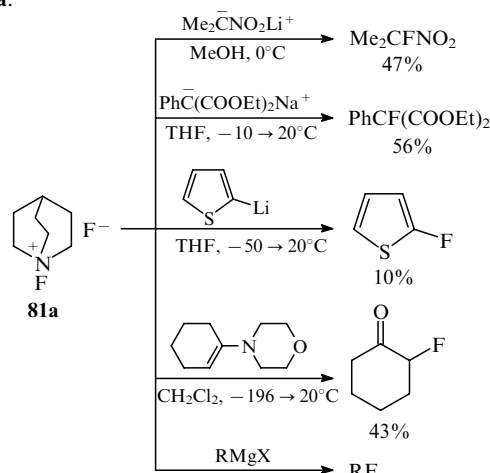
Z = FSO₃, BF₄, PF₆, ClO₄, R_FSO₃.

Получить соли 1,4-дифтор-1,4-дизаониабисцикло[2.2.2]-октана долгое время не удавалось. Синтез реагента **90** осуществлен фторированием 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана элементарным фтором в ацетонитриле в присутствии BF₃, PF₅, или в ацетоне в присутствии BF₃.¹⁶⁹ Позднее в качестве среды для фторирования были использованы полифторированные спирты (например, (CF₃)₂CHОН) и серная кислота (выход > 80%). Еще один удобный способ для получения реагента **90** — фторирование триметилсилильных производных **91**.^{179, 180, 182, 187}



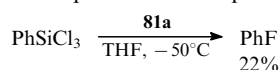
Реагенты типа **81** эффективно фторируют соли карбанионов, реактивы Гриньяра и ароматические соединения.^{17, 166, 169, 175, 181, 182, 188–191} Ниже приведены некоторые

примеры фторирования органических соединений реагентом **81a**.¹⁷⁶

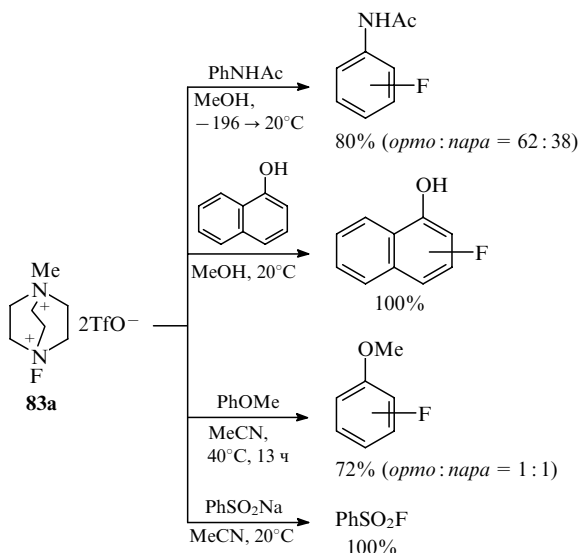


R = Ph, X = Br (26%); R = cyclo-C₆H₁₁, X = Cl (20%).

Фторбензол образуется с выходом 22% при взаимодействии реагента **81a** с фенилтрихлорсиланом.¹⁶⁹



Распространенными реагентами являются бистрифлат-4-метил-1-фтор-1,4-дизаониабисцикло[2.2.2]октана (**83a**) и бистетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дизаониабисцикло-



[2.2.2]октана (**84b**) (коммерческое название F-TedaBF₄), которые обладают превосходными фторирующими свойствами и подходящими физико-химическими параметрами.^{177, 178, 189, 192} Иногда реагент **84b** продается под торговым названием SelectfluorTM.

Реагенты **83a,b** и **84b** — высокоэффективные фторирующие средства для введения фтора в стероиды, ароматические соединения, соли СН-кислот, сульфиды, содержащие α-атомы водорода. Процессы идут в мягких условиях, продукты фторирования образуются с высоким выходом.^{132, 177, 178}

Как правило, для фторирования стероидов используют ацетаты или триметилсилильные производные соответствующих енолов.^{192, 193} Выход и региоселективность могут быть весьма высокими. Фторирование реагентом **84b** гидрокортизона, преднизолона и других стероидов дает монофторированные производные в исключительно мягких условиях; при этом фтор вступает в положения 6 или 16.¹³²

Так, взаимодействие реагента **84b** с 3,17β-диацетокси-3,5-андростадиеном в смеси уксусной кислоты и 1,2-дихлорэтана при 77°C в течение 3 ч приводит к смеси 6α- и 6β-фторпроизводных с выходом 81%.

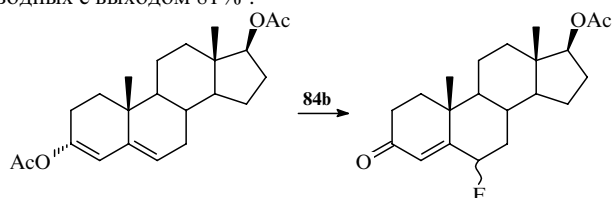
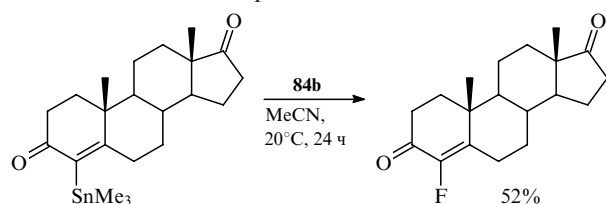


Таблица 16 демонстрирует преимущество реагента **84b** перед другими фторирующими реагентами.

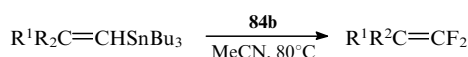
Таблица 16. Фторирование 3,17β-диацетоксиандроста-3,5-диена.

Реагент	T, °C	t, ч	Выход, %	Соотношение α:β
FCIO ₃	20	1	58	1:3
CF ₃ OF	-70		38	1:3
CF ₃ C(O)ONa, F ₂	-78	0.25	70	3:5
MeC(O)OF	-78	0.25	61	1:2
53a	40	10	71	1:2
84b	20	0.15	95	2:3

Фторирование реагентом **84b** Δ⁴- и Δ^{1,4}-3-кетостероидов, как правило, дает смесь 4- и 6-фторпроизводных. Наличие при кратной связи стероида триметилсилильной группы позволяет вводить атом фтора в мягких условиях и более селективно. Так, 4-фторандрост-4-ен-3,17-дион и 17-О-бензоил-4-фтортестостерон получают этим методом с выходом ~ 50%, причем результаты не намного хуже, чем при использовании фтороксисульфата цезия,¹⁹⁴ который потенциально взрывоопасен.¹⁹⁵ Фторирование реагентом **84b** может быть полезно для введения в стероиды изотопа ¹⁸F.

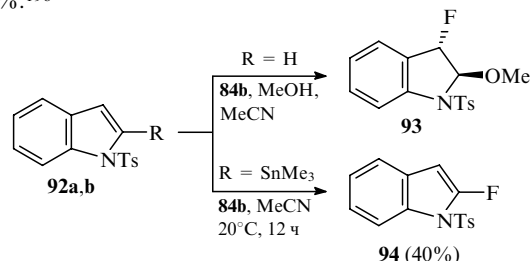


Фтордестаннирование под действием реагента **84b** достаточно широко применяют для стереоспецифического синтеза сложных фторолефинов.¹⁸⁴



Фторирование 1-тозилиндола **92a** под действием реагента **84b** в MeCN – MeOH дает с выходом 48% 2-метокси-3-фтор-

1-тозилиндол **93**.¹⁹⁶ *транс*-Расположение заместителей в продукте реакции подтверждено методом PCA. В этом случае реализуется сопряженное вицинальное фторметоксилирование. Замещение триметилстаннильной группы на фтор в производном **92b** происходит при действии реагента **84b** в ацетонитриле. Соединение **94** образуется с выходом 21%.¹⁹⁶

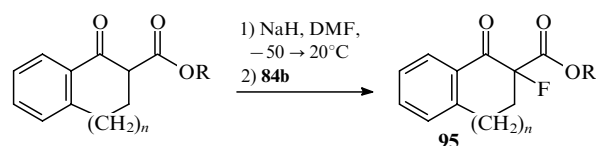


R = H (a), Me₃Sn (b).

Некоторые другие реакции описаны в работах^{41, 177, 178, 197, 198}.

Фторирование этил-1-инданон-2-карбоксилата и метил-5,7-дифтор-1-инданон-2-карбоксилата реагентом **84b** приводит к этил-2-фтор-1-инданон-2-карбоксилату (выход 80%) и метил-2,5,7-трифтор-1-инданон-2-карбоксилату (выход 83% соответственно).¹⁹²

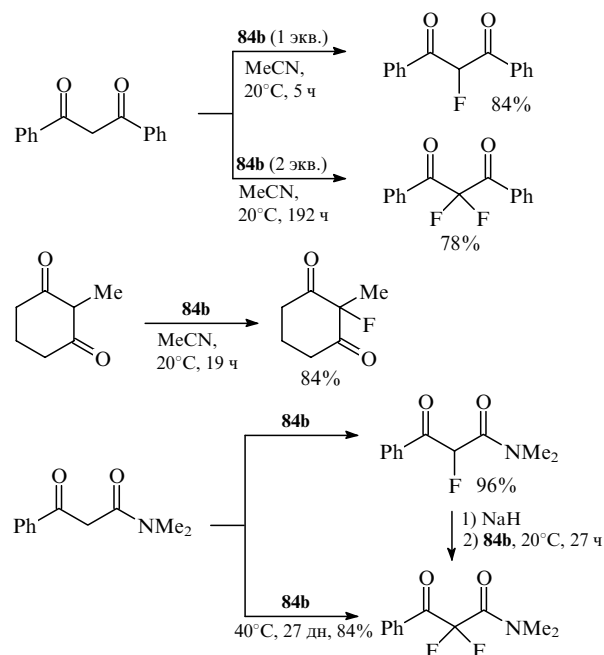
При фторировании метиловых и ментиловых эфиров 1-тетралон-2-карбоновой кислоты и 1-инданон-2-карбоновой кислоты реагентом **84b** образуются соответствующие α-фторированные эфиры **95** с высокими выходами.¹⁹⁹



n = 0, 1; R = Me, ментил.

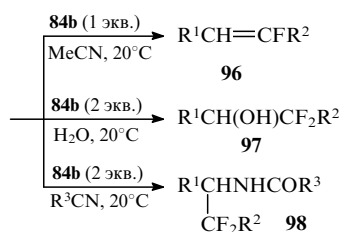
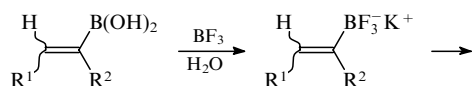
С целью оценки активности фтора во фторирующих реагентах **17**, **59** и **84b** изучено окисление гидроксисоединений. Показано,²⁰⁰ что реагент **84b** за 2 ч количественно окисляет гидрохинон в *n*-бензохинон при 25°C; при действии реагента **17** выход *n*-бензохинона только 30%, а реагент **59** в этих условиях с гидрохиноном не реагирует.

При действии реагента **84b** на ациклические и циклические 1,3-дикетоны, β-кетозфиры, β-кетоамиды образуются соот-



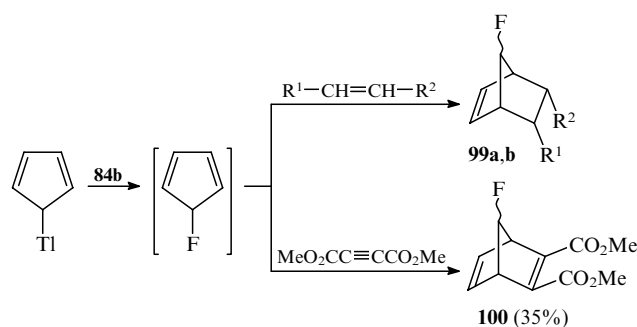
ветствующие моно- и дифторзамещенные.^{189, 190} Селективное фторирование β-дикарбонильных соединений реагентом **84b** используют для получения биологически активных соединений.¹⁸⁸

Авторы работы²⁰¹ разработали новый метод получения алкенилфторидов **96**, замещенных спиртов **97** и дифторалкиламидов **98** фторированием алкенилборных кислот реагентом **84b** в присутствии трехфтористого бора.



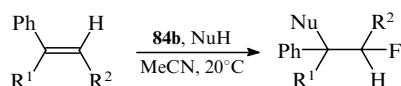
R ¹	R ²	Выход 96 , %	Соотношение E : Z	Выход 97 , %	R ³	Выход 98 , %
Ph	H	89	1 : 1	69	Me	82
					Et	62
4-MeC ₆ H ₄	H	87	1 : 1	71	Me	68
Ph	Ph	71	5.8 : 1	58	Me	77
Bu	H	58	1 : 1			
4-ClC ₆ H ₄	H			67	Me	81
Ph	Me			75		

Реакция тетрафторбората **84b** с цикlopentadiенилталлием дает 5-фторциклопентадиен, который не был выделен, но его образование доказано по продуктам циклоприсоединения к акрилатам **99a,b** и диметилацетилендикарбоксилату (**100**).²⁰²



R¹ = Cl, R² = CN (**a**, 18%); R¹ = H, R² = CO₂Me (**b**, 17%).

Фторирование реагентом **84b** непредельных соединений протекает в соответствии с правилом Марковникова. Реакция начинается с присоединения псевдоположительного фтора к кратной связи и генерирования промежуточного карбокатиона. Результат реакции зависит от присутствия в системе других нуклеофилов. Так, тетрафторборат **84b** реагирует со стирилом, α-метилстирилом и стильбеном в растворе MeCN, содержащем H₂O, AcOH, MeOH, с вовлечением их в реакцию^{7, 203, 204}



R ¹	R ²	Nu	Выход, % (соотношение <i>эритро</i> : <i>трео</i>)
H	H	OH	48
Me	H	OMe	98
Me	H	OH	89
Me	H	OAc	65
Me	H	F	66
H	Ph	OMe	75 (72 : 28)
H	Ph	OH	86 (69 : 31)
H	Ph	OAc	77 (60 : 40)
H	Ph	F	65 (66 : 34)

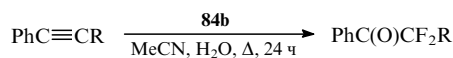
Как видно из данных табл. 17, скорость метоксифторирования замещенных алкенов возрастает с уменьшением их потенциала ионизации, что свидетельствует в пользу ионного механизма реакции.

Таблица 17. Относительные скорости метоксифторирования некоторых алкенов реагентом **84b** в MeCN.²⁰³

Алкен	k ^a	IP, эВ
2-Фенилпроп-1-ен	0.64	8.40
<i>транс</i> -1-Фенилпроп-1-ен	0.54	8.36
1,1-Дифенилэтилен	1.00	8.24
1,1-Дифенилпропен	8.60	8.14
Инден	0.47	8.40
1,2-Дигидронафталин	0.63	8.26
1-Фенилциклопентен	29.0	7.92
3-Фенил-1 <i>H</i> -инден	27.8	7.73
1,2-Дигидро-4-фенилнафталин	32.2	7.67
1-Фенил-6,7-бензоциклопент-1-ен	11.3	7.91

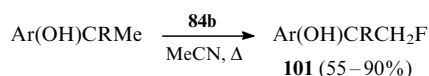
^a Здесь и далее *k* — относительная константа скорости реакции по сравнению с 1,1-дифенилэтиленом.

При фторировании фенилацетиленов действием тетрафторбората **84b** в водном ацетонитриле присоединение фтора к тройной связи сопровождается присоединением воды. При этом получаются α,α-дифторкетоны с высокой региоселективностью. Отмечено, что природа алкильного заместителя в фенилацетиленах влияет лишь на скорость фторирования, а выход конечных продуктов остается практически неизменным.^{197, 198, 205}



R	k _{отн}	Выход, %
H	< 0.01	36
Me	1	51
Bu ^t	0.63	48
Ph	0.56	51

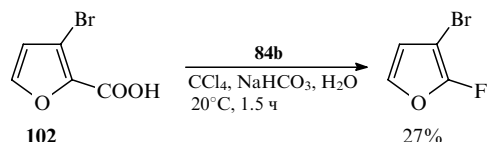
Реагент **84b** использовали также для фторирования третичных спиртов; при этом происходит замещение атома водорода метильной группы на фтор с образованием соответствующих β-фторалканолов **101**.



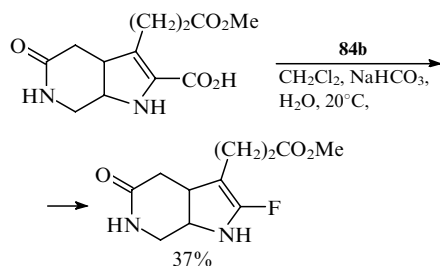
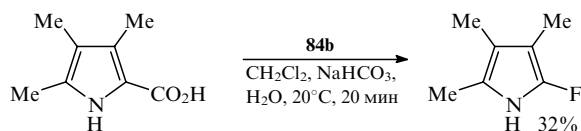
R = Me, Ar^t.

Взаимодействие реагента **84b** с некоторыми карбоновыми кислотами может проходить как фтордекарбоксилирование. Возможность получения фторпроизводных из соответствующих карбоновых кислот имеет особое значение в ряду фуранов и пирролов. Еще до недавнего времени фтори-

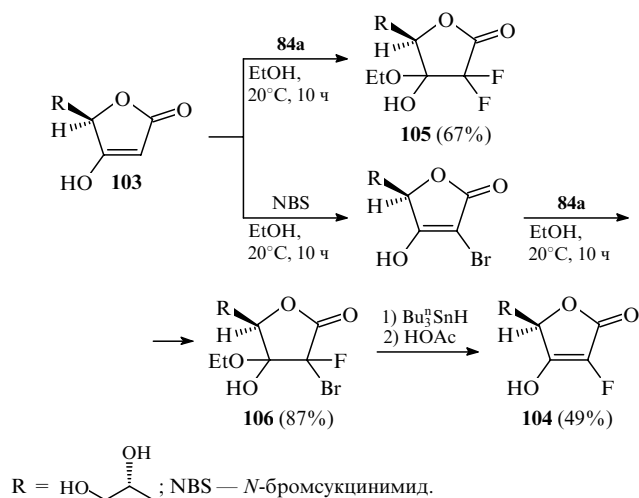
рованные фураны и пирролы не рассматривались как легко доступные вещества, хотя всегда привлекали внимание как исходные соединения для получения фторированных аналогов природных антибактериальных средств. Именно в этом случае фторирующие реагенты со связью N—F оказались более эффективными по сравнению с другими реагентами и тем более с элементарным фтором. Например, при взаимодействии 3-бромфуран-2-карбоновой кислоты (**102**) с реагентом **84a** в двухфазной системе CCl₄—NaHCO₃ (водн.) образуется 3-бром-2-фторфуран.²⁰⁶



Пиррол-2-карбоновые кислоты, содержащие электронодонорные заместители, при действии реагента **84b** дают соответствующие 2-фторпирролы с выходом 32–47%.

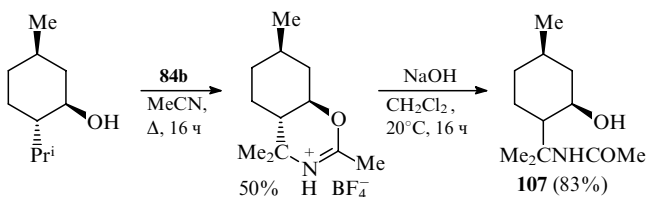


Производные тетровой кислоты привлекают внимание в связи с обнаружением ее фрагмента в ряде природных биологически активных соединений. Прямое фторирование 2-дезоксид-Л-аскорбиновой кислоты (**103**) реагентом **84b** дало лишь следовые количества 2-фторпроизводного **104**.^{207, 208} Проведение реакции в среде этилового спирта приводит к продукту присоединения фтора и этоксигруппы по двойной связи — соединению **105**. И только при действии гидроксида трибутилолова на бромфторпроизводное **106** удалось получить соединение **104** с выходом 49%.

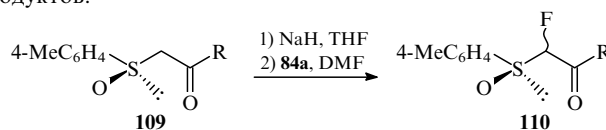


При взаимодействии (–)-ментола с реагентом **84b** в ацетонитриле фторированию с высокой селективностью подвергается атом водорода у третичного атома углерода.

Вероятно, далее реакция протекает с замещением атома фтора при участии растворителя. Последующее омыление дает продукт реакции **107**.²⁰⁹

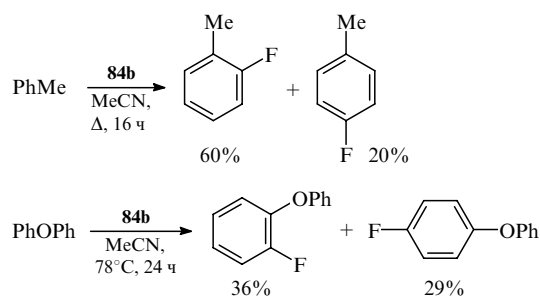


Авторы работы²¹⁰ сообщили, что фторирование реагентом **84b** хиральных β-оксосульфоксидов **109** приводит к смеси диастереоизомеров α-монофторзамещенных хиральных соединений **110**. Возможно образование и α,α-дифторированных продуктов.



R	Me	Ph	2-пиридил	4-пиридил	CH ₂ F	CHF ₂	CF=CHPh
Конверсия, %	60	48	84	73	90	70	87
Выход, %	80	23	82	52	23	19	70

Производные бензола, содержащие электронодонорные заместители, фторируются реагентом **84b**.^{7, 147, 188, 198, 199} Фтор вступает в *орто*- или *пара*-положение, что свидетельствует об электрофильном характере реагента.

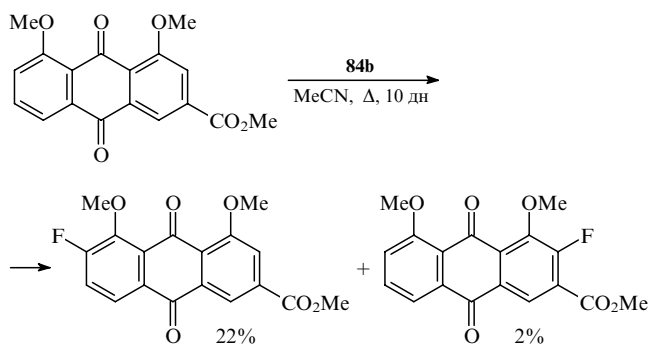


Фторирование реагентом **84b** может сопровождаться окислением функциональных групп. Например, замещенные бензиловые спирты и ароматические альдегиды образуют соответствующие бензальдегиды или бензойные кислоты.²¹¹

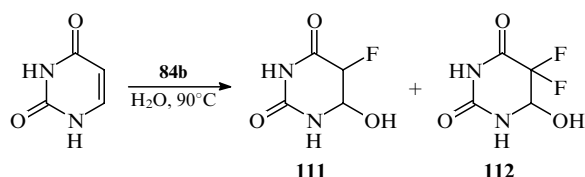
Полициклические ароматические соединения — бифенил, нафталин, антрацен, фенантрен и их производные, дают монофторпроизводные.^{174, 198} При фторировании азулена и его производных реагентом **84b** образуется смесь моно- и дифторпроизводных.²¹²

R	Выход монофторпроизводного, %	Выход дифторпроизводного, %
H	34	3
6-Pr ⁱ	27	8
4,6,8-Me ₃	12	2

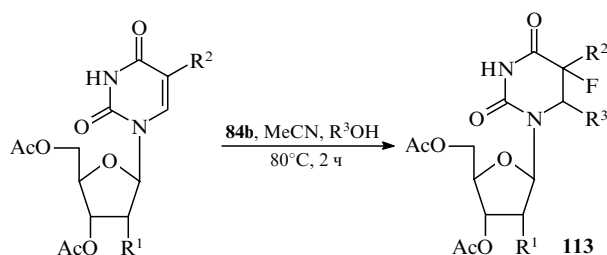
Региоселективное фторирование производных антрахинона реагентом **84b** представляет интерес для получения биологически активных соединений.²¹³



Взаимодействие реагента **84b** с урацилом, тимидином и нуклеозидами в присутствии внешнего нуклеофила происходит по типу сопряженного присоединения. Так, из урацила образуются 5-фтор- (**111**) и 5,5-дифтор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацилы (**112**).²¹⁴

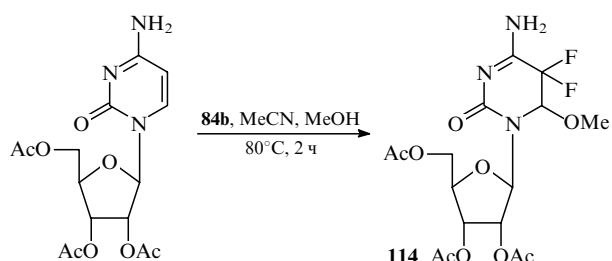


Производные уридина и тимидина дают соединения **113** с высокими выходами.²¹⁴

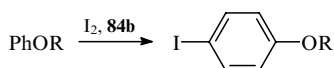


R^1	R^2	R^3	Выход 113 , %
OAc	H	OH	80
OAc	H	OMe	85
OAc	H	OAc	82
H	Me	OH	96

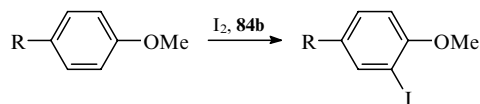
2',3',5'-Три-*O*-ацетилцитидин фторируется в MeCN в присутствии метанола с образованием дифторметоксипроизводного **114**.^{188, 214, 215}



Реагент **84b** нашел применение при иодировании ароматических соединений.²¹⁶ Например, при действии иода на фенилалкиловые эфиры и *para*-замещенные анизолы в при-



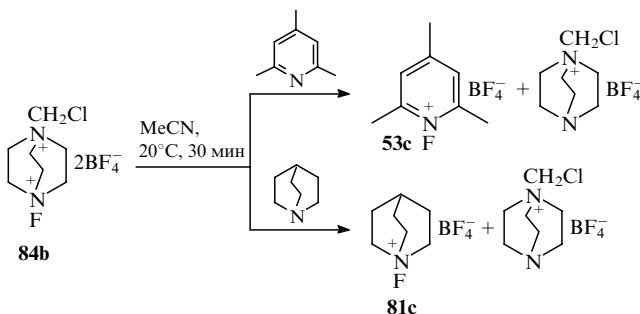
$R = Me$ (89%), $PhCH_2$ (90%), Ph (80%).



$R = F$ (87%), Cl (89%), Br (91%), I (88%), Ac (90%), CHO (85%), Bu^t (92%).

сутствии эквимольного количества реагента **84a** получают моноидропроизводные с высокими выходами.

Тетрафторбораты *N*-фторхиноклидиния (**81c**), *N*-фторпиридиния (**53a**) и *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния (**53c**) были получены с достаточно высокими выходами при фторировании соответствующих оснований реагентом **84b**.²¹⁷



Бистетрафторборат 4-гидрокси-1-фтор-1,4-дизабиябицикло[2.2.2]октана (**115**) (коммерческое название NFTh, AccufluorTM) по своим свойствам весьма похож на реагент **84b** и фторирует те же субстраты с высоким выходом и высокой стереоселективностью. Реагент **115** можно получить фторированием *N*-оксида 1,4-дизабиябицикло[2.2.2]октана элементарным фтором при $8^\circ C$ в ацетонитриле в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ и HBF_4 (выход 75%).^{183, 218} Он фторирует нафталин до 1-фторнафталина, фенантрен до 9-фторфенантрена и пирен до 1-фторпирена,²¹⁹ однако он менее стабилен. В работах^{206, 220} было показано, что стабильность фторирующих реагентов в воде, ацетонитриле, спиртах и водных щелочах уменьшается в ряду **17** > **84a** > **115**.

Фторирование непредельных соединений реагентом **115** в присутствии спиртов проходит как сопряженное вицинальное фторалкоксилирование, причем монофторпроизводные получают с высокой региоселективностью (табл. 18).²²¹

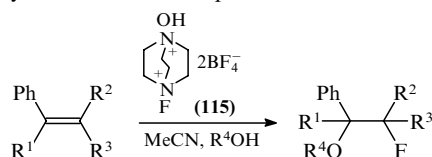


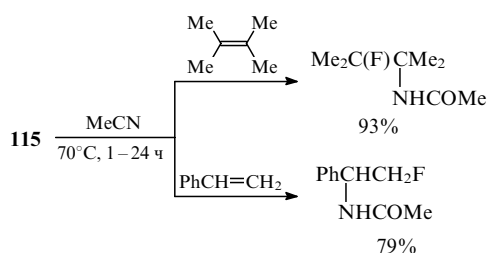
Таблица 18. Фторирование замещенных стиролов реагентом **115**.²²¹

R^1	R^2	R^3	R^4	$T, ^\circ C$	$t, \text{мин}$	Выход, %	k
H	H	H	H	80	60	90	
			Me	80	60	92	< 0.001
Me	H	H	H	35	60	93	
			Me	35	60	93	0.89
			Ac	35	60	90	
Ph	H	H	H	35	30	95	
			Me	35	30	95	1.00
			Ac	35	30	93	
Ph	Ph	H	H	35	30	98	
			Me	35	30	97	2.5
			Ac	35	30	95	
Ph	Ph	Ph	H	80	60	96	
			Me	80	60	96	0.24

Таблица 19. Стереохимия фторметоксилирования циклических олефинов реагентом **115**.²²¹

Алкен	<i>T</i> , °C	<i>t</i> , мин	Выход, %	Соотношение <i>син</i> : <i>анти</i>
	35	60	92	60 : 40
	35	10	89	53 : 47
	22	5	96	73 : 27
<i>n</i> = 1	35	5	96	59 : 41
	35	30	95	25 : 75
	80	45	95	25 : 75
<i>n</i> = 2	22	5	97	40 : 60
<i>n</i> = 3	35	10	96	1 : 100

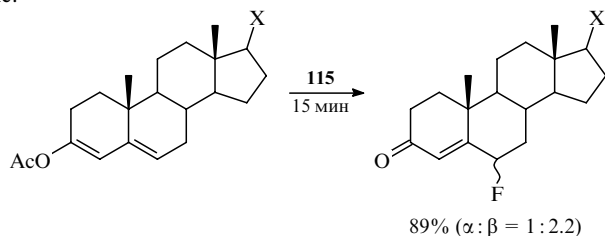
При действии реагента **115** на алкены в ацетонитриле образуются соответствующие фторированные амиды.²²²



Стереохимические особенности фторалкоксилирования изучены на примере циклических соединений, содержащих кратную связь (табл. 19).²²¹

Бистетрафторборат **115** является высокоэффективным региоселективным реагентом для фторирования кетонов (табл. 20).²²³

При действии реагента **115** на *N*-ацетиланилин получается смесь *о*- и *п*-фтор-*N*-ацетиланилинов в соотношении 67 : 33, из 4-*трет*-бутил-1-триметилсилилоксициклогексена образуется смесь *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутил-2-фторциклогексанона в соотношении 10 : 1, из анизол в ацетонитриле при 20°C с общим выходом 83% получена смесь *о*- и *п*-фторанизолов (соотношение 1 : 2.4). Некоторые стероиды в чрезвычайно мягких условиях дают монофторпроизводные.^{224–226}



X = COCH₂OAc.

Реакционная способность фторирующих реагентов **84b**, **115** и тетрафторбората *N*-фтор-2,6-дифторпиридиния при фторировании дибензофурана, дифенилового эфира и бифенила оказалась близкой. В продуктах реакции преобладают *орто*-изомеры.¹⁷⁴

Таблица 20. Прямое фторирование кетонов бистетрафторборатом 4-гидрокси-1-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана (**115**).²²³

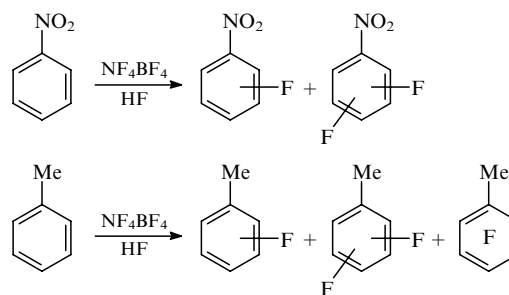
Субстрат	<i>t</i> , ч ^a	Продукт	Выход, % ^b
	<i>n</i> = 1: 8 <i>n</i> = 2: 8 <i>n</i> = 3: 8 <i>n</i> = 4: 8		80 (70) 92 (84) 85 (78) 85 (78)
	<i>n</i> = 1: 1 <i>n</i> = 2: 0.5		88 (80) 81 (75)
	8		82 (72)
	<i>n</i> = 1: 8 <i>n</i> = 2: 8 <i>n</i> = 3: 8		95 (88) 95 (88) 90 (82)
	2		85
Bu ⁿ CO	12	Bu ⁿ COCHFPr ⁿ	91 (81)
C ₆ H ₁₃ COMe	10	C ₅ H ₁₁ CHF ₂ COMe	86 (78)
PhCOMe	48	PhCOCH ₂ F	33 (23)
PhCOCH ₂ Me	30	PhCOCHFMe	88 (80)
PhCOCHMe ₂	12	PhCOCFMe ₂	83 (74)

^a Условия реакции: 2 ммоль кетона, 2.2 ммоль реагента **115** в MeCN (30 мл), 80°C. ^b Выход рассчитан по данным спектров ЯМР ¹⁹F смеси продуктов реакции до обработки; в скобках указан выход выделенного продукта.

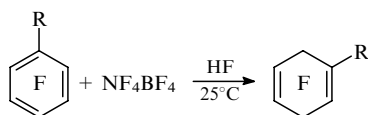
IV. Некоторые примеры фторирования неорганическими солями тетрафтораммония

Неорганические соли тетрафтораммония, такие как NF₄BF₄, NF₄SbF₆, являются довольно формальными аналогами органических *N*-фторпроизводных.

Кристе с соавт.^{227,228} показали, что NF₄BF₄ фторирует бензол и его производные в безводной HF с образованием продуктов замещения атомов водорода на фтор.

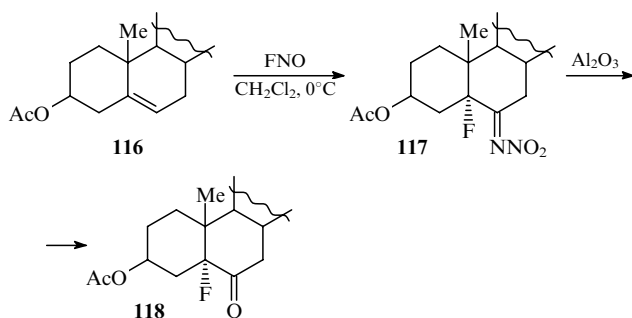


При фторировании нитробензола происходит замещение не только атомов водорода бензольного кольца (преимущественное образование *мета*-изомера свидетельствует в пользу механизма электрофильного замещения), но и нитрогруппы с образованием фторбензола. При взаимодействии тетрафторбензола, пентафторбензола и гексафторбензола с NF₄BF₄ основными продуктами являются перфторциклогексанины, т.е., происходит присоединение фтора по кратным связям.^{227–229}

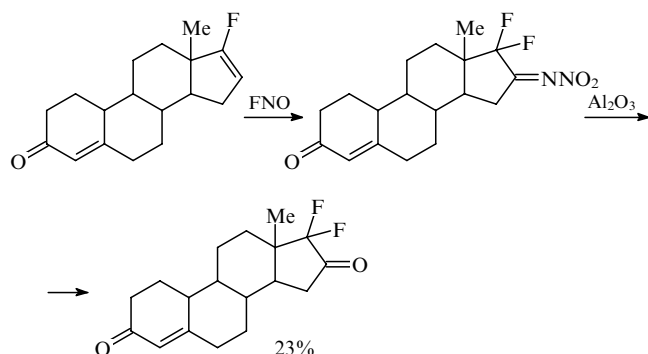


R = H, F.

Среди неорганических фторирующих реагентов можно упомянуть фтористый нитрозил. Он является низкокипящим высокотоксичным газом и его применение в качестве фторирующего реагента весьма ограничено. Его использовали для фторирования холестерилацетата **116**; при этом с высоким выходом получен 5 α -фтор-6-нитроимин **117**, который далее превращен в соответствующий кетон **118**.²³⁰



При фторировании фтористым нитрозилем стероидных винилфторидов из промежуточно получающегося нитроимина образуются α,α -дифторкетоны.^{231, 232}



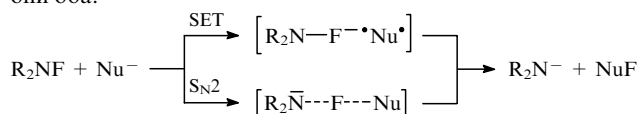
Для активации фтористого нитрозила авторы работ^{233, 234} предложили использовать реактив Ола (фтористый водород в пиридине); при этом образуется очень активный фторирующий реагент. Последний фторирует многие органические соединения. Например, кетоксими и тиоацетали дают соответствующие *гем*-дифторпроизводные, а алкины и алкены фторируются до тетрафтор- и трифторалканов с достаточно высокими выходами. Интересно, что фуллерен C₆₀ полифторируется фтористым нитрозилем. Алкилфенилсульфиды под действием этого реагента образуют продукты замещения атомов водорода алкильной группы на атомы фтора.^{233, 234}

V. О механизме фторирования *N*-фтораминами и их аналогами

Вся совокупность исследований по применению *N*-фтораминов и их аналогов в органическом синтезе демонстрирует, что они представляют собой электрофильные фторирующие реагенты. Поскольку образование F⁺ крайне невыгодно термодинамически, а сам он исключительно неустойчив и зафиксирован только спектрально в газовой фазе, возникновение F⁺ в ходе фторирования маловероятно.^{132, 184} Вследствие этого противоречия возникло представление о специфической поляризации связи N—F с образованием частичного положительного заряда на атоме фтора, другими словами — понятие о «псевдоположитель-

ном» фторе. Однако в понимание истинного механизма фторирования тезис о том, что *N*-фторреагенты являются источниками «псевдоположительного», либо «электрофильного» фтора, не вносит ничего конкретного. Вместе с тем следует иметь в виду, что *N*-фторреагенты могут рассматриваться и как источники фторрадикала, существование которого не вызывает сомнений (см., например,¹⁷⁵). С электрофильным характером радикала фтора связывают окислительные свойства *N*-фторреагентов, в частности их способность вытеснять иод из неорганических иодидов (эта реакция имеет аналитическое значение).

В сущности, имеющиеся в литературе исследования механизма фторирования направлены преимущественно на то, чтобы сделать выбор между двумя процессами: одноэлектронным переносом (SET) и нуклеофильным замещением при атоме фтора (S_N2), либо констатировать, что реализуются они оба.



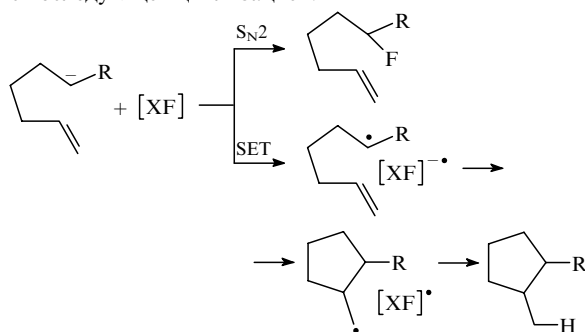
При рассмотрении механизма фторирования прежде всего надо учитывать, что среди *N*-фторреагентов имеются две группы соединений, принципиально различающиеся по строению: R₂NF и [R₃NF]⁺A[−]. Кроме того, в качестве нуклеофилов могут выступать представители самых разных классов веществ (ароматические, непредельные, металлоорганические и другие соединения), а понятие «процесс фторирования» объединяет различные типы реакций (замещение, присоединение и др.).

Следовательно, в общем случае могут реализоваться все возможные механизмы фторирования. Установленный в конкретном исследовании механизм может оказаться справедливым лишь для той группы *N*-фторреагентов и субстратов и тех типов реакций, которые были изучены.

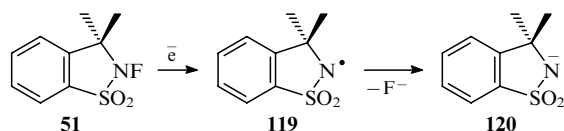
На примере фторирования субстратов различных типов действием *N*-фторсульфата **51** авторы работ^{106, 108, 235, 236} попытались сделать выбор между механизмом S_N2 и процессом одноэлектронного переноса. С этой целью были сопоставлены экспериментально найденные константы скорости реакций с константами, рассчитанными из теории одноэлектронного переноса (расчет основывался на известных стандартных редокс-потенциалах E° и маркусовских энергиях реорганизации для обоих партнеров реакции).

Как видно из табл. 10, значения констант, полученные в эксперименте, на много порядков выше, чем можно ожидать, основываясь на концепции электронного переноса. Другими словами, процесс не идет по механизму одноэлектронного переноса, а следовательно, реализуется механизм S_N2.

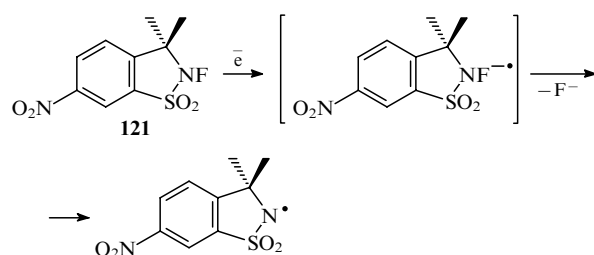
При взаимодействии енолята цитронеллового эфира с *N*-фторреагентами образуются исключительно продукты электрофильного фторирования по атому углерода карбанионного центра, что также свидетельствует в пользу S_N2-механизма.^{108, 235} Если бы реакция шла по механизму одноэлектронного переноса, происходило бы окисление субстрата с последующей циклизацией.



Вместе с тем в литературе имеются свидетельства и в пользу фторирования по механизму, включающему стадию одноэлектронного переноса. Так, этот процесс частично реализуется при фторировании XeF_2 , который, как известно, способен реагировать по радикальному механизму. При электрохимическом восстановлении *N*-фторсультама **51** происходит перенос электрона, сопровождающийся одновременным разрывом связи $\text{N}-\text{F}$ с выбросом фторид-аниона и восстановлением реагента **51** до радикала **119** и далее до амид-аниона **120**.^{106, 108, 235}



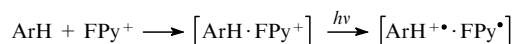
При электрохимическом восстановлении *N*-фторсультама **121**, имеющего в бензольном кольце нитрогруппу, в качестве интермедиата образуется анион-радикал.



Авторы работы²³⁵ полагают, что такая стадия характерна для соединений с большим сродством к электрону.

Напомним, что взаимодействие *N*-фторсультама **51** с нуклеофилами (см. табл. 10) протекает по механизму $\text{S}_\text{N}2$.

В работах^{160, 161} при исследовании фотохимического электрофильного фторирования ароматических соединений был сделан вывод, что процесс проходит через первоначальное образование донорно-акцепторного комплекса, так как в УФ-спектре имеются полосы поглощения, характерные для комплекса с переносом заряда (КПЗ).



Имеется связь между энергией возбуждения $h\nu_{\text{КПЗ}}$ и потенциалом ионизации ароматического донора. С уменьшением значения IP величина $h\nu_{\text{КПЗ}}$ уменьшается, благодаря чему легче достигается стадия переноса электрона, а субстрат становится потенциально более реакционноспособным по отношению к электрофильному фторированию, в ходе которого комплекс превращается в конечные продукты реакции.

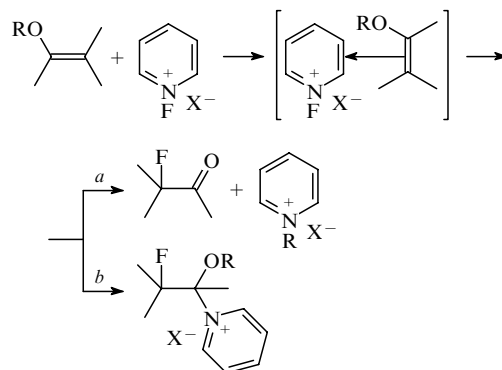
В работе ДеМарто с соавт.⁸⁰ по фторированию с помощью $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**14a**) также предложен механизм, включающий образование КПЗ.

Исследование механизма одноэлектронного переноса, проведенное Умемото с соавт. (см., например,¹⁴⁴) опирается главным образом на анализ состава продуктов фторирования. При этом понятие об одноэлектронном переносе, включающем образование фтор-радикала, привлекается для трактовки самых различных процессов фторирования: реакций солей *N*-фторпиридиния с анионами, нейтральными субстратами, реактивами Гриньяра, олефинами, ароматическими соединениями и т.д.

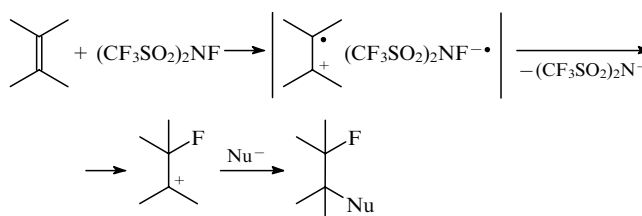
Согласно Умемото, при фторировании ненасыщенных соединений возможны три механизма: одноэлектронный перенос, классическая реакция электрофильного присоединения, чисто радикальный механизм.

В соответствии с одной из этих схем, на первой стадии возможно образование π -комплекса фторировющего агента и эфира енола.

Далее возможны два пути: перенос фтора на молекулу субстрата, а радикала *R* на пиридиниевую соль (путь *a*), и присоединение пиридиниевой соли к субстрату (путь *b*).

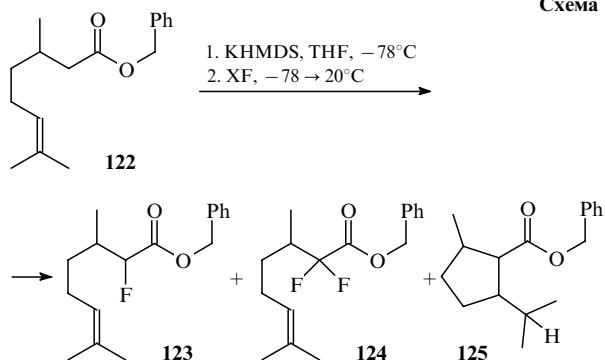


Процесс фторирования может протекать и через промежуточное образование катион-радикала из ненасыщенной системы и анион-радикала из фторировющего реагента.



Следует отметить, что имеющиеся экспериментальные факты не противоречат этим схемам. Так, регио- и стереоселективность фторирования олефинов укладывается в предположение об образовании фторзамещенного карбокатиона как промежуточной частицы.^{7, 79, 175} Олефины, в которых заместители не могут стабилизировать промежуточный карбокатион, такие как 1-октен, циклогексен, не реагируют с фторировующим реагентом **84b**. Как и следовало ожидать, полярные растворители, способствующие образованию комплекса между субстратом и фторировующим реагентом, облегчают процесс фторирования.

Схема 2



Фторировующий реагент	Выход, % (см. ^a)			
	123	124	125	122
51	59 (43)	28 (18)	0	< 10 (4)
17	21 (21)	31 (31)	0	20 (20)
	64 (45)	23 (18)	0	13 (6)
XeF_2	11 (10)	3 (3)	10 (6)	10 (10)

^a В скобках приведен выход выделенного вещества.

Факт генерирования промежуточных радикальных частиц из фторирующих реагентов подтверждается образованием продуктов их реакции с радикалами, имеющимися в системе. Образование анион-радикалов подтверждается их улавливанием 1,4-бензохиноном.

При добавлении перехватчиков электронов уменьшается конверсия олефина. Так, в присутствии 1,4-динитробензола конверсия *транс*- β -метилстильбена в реакции с $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ уменьшается со 100 до 80%.

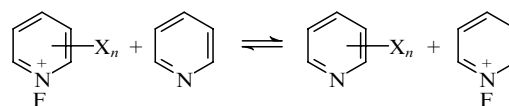
При фторировании бензильового эфира citronellolовой кислоты (**122**) *N*-фторреагентами образуется только смесь α -моно- **123** и α,α -дифторпроизводных **124**, что указывает на электрофильную природу реагента, тогда как при реакции с XeF_2 получается циклический продукт **125**, что характерно для радикального фторирования (схема 2).²³⁵

VI. Эффект растворителя в реакциях фторирования *N*-фтораминами и их аналогами. Относительная реакционная способность фторирующих реагентов со связями N—F

Хотя роль среды в реакциях фторирования представляется очевидной, в литературе до последнего времени не было попыток обобщить и проанализировать накопленный фактический материал. Систематическое исследование в этом направлении было начато лишь недавно в серии работ Солкана и Файнзильберга.^{237–239}

Авторы разработали программу для квантово-химических расчетов, позволяющую количественно оценить влияние растворителя и, конкретно, эффекта сольватации на термодинамику процесса фторирования. В этой программе использованы как модель точечных диполей, так и модель поляризующегося континуума в рамках полуэмпирических квантовохимических методов MNDO, AM-1, MNDO-PM3.

В работах^{237, 239} изучены соли *N*-фторпиридиния — легко доступные соединения, фторирующая способность которых может изменяться в широких пределах в зависимости от электронных и стерических параметров заместителей. В качестве заместителей были выбраны NO_2 , SO_2F , CF_3 , CO_2Me , F, Cl, Br, Me, CO_2H , SO_2OH , CO_2^- , SO_3^- , причем варьировалось как их положение, так и число. В качестве субстрата выбран незамещенный пиридин.



Реакция между солями *N*-фторпиридиния и незамещенным пиридином удобна тем, что, кроме сравнения оценки переносчиков фтора между собой, позволяет одновременно сопоставить их реакционную способность с таким классическим фторирующим реагентом, как катион *N*-фторпиридиния. Если энтальпия реакции отрицательна, то рассматриваемый переносчик фтора превосходит по фторирующей способности *N*-фторпиридиний, а если положительна — то уступает ему.

Для определения критерия фторирующей способности (теплового эффекта ΔH) обменной реакции в газовой фазе $\Delta H(g)$ и в полярном растворителе $\Delta H(p)$ были рассчитаны соответствующие энтальпии образования партнеров реакции с учетом влияния растворителя в рамках модели точечных диполей ($\Delta H_f(g)$ и $\Delta H_f(p)$). Полученные данные приведены в табл. 21.^{237, 239}

Анализ результатов, приведенных в работах^{237, 239} и, частично, в табл. 21, позволяет сделать следующие выводы о роли сольватации в реакциях фторирования солями фторпиридиния.

1. В сильнополярном растворителе, в зависимости от природы заместителей в пиридиновом кольце, величина $\Delta H(p)$ может как возрастать (CO_2Me , Cl, Br, Me), так и уменьшаться (NO_2 , F, CF_3 , SO_2F) по сравнению с газовой фазой.

2. Аддитивность эффектов заместителей приблизительно сохраняется.

3. Наиболее сильное увеличение ΔH при переходе от газовой фазы к раствору наблюдается для внутренних солей *N*-фторпиридиния, содержащих в качестве заместителей группы CO_2^- и SO_3^- . В последнем случае эффект настолько значителен, что, очевидно, можно говорить о решающем вкладе сольватации в процесс фторирования.

На фторирующую способность *N*-фторпиридиниевых солей, содержащих в кольце незаряженные заместители, влияют главным образом не эффекты сольватации, а число заместителей и их электронные эффекты. При этом, для того,

Таблица 21. Термодинамические параметры реакции фторирования пиридина солями *N*-фторпиридиния.²³⁷

Фторирующий реагент	$\Delta H(g)$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta H(p)$, ккал·моль ⁻¹	Фторирующий реагент	$\Delta H(g)$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta H(p)$, ккал·моль ⁻¹
	16.0	10.6		7.9	5.8
	31.9	26.9		8.1	7.6
	43.1	36.8		-76.4	35.8
	-2.6	0.4		-91.6	24.7
	-4.9	0.9		-79.0	38.9
	-7.6	0.9		-101.1	22.0

чтобы повысить фторирующую способность соединения с незаряженными заместителями до уровня внутренних солей *N*-фторпиридиния, необходимо ввести в него не менее трех электроноакцепторных нитрогрупп (см. табл. 21). В связи с этим введение в соль *N*-фторпиридиния заместителя, способного к образованию внутренней соли, в сочетании с полярным, хорошо сольватирующим растворителем является существенно более простым приемом для повышения фторирующей способности реагента.

Авторами работы²⁴⁰ определены активационные барьеры реакции *N*-фторпиридиниевых солей с пиридином. На основании расчетов выбраны наиболее вероятные переходные состояния и вычислены энергии активации (E_a) реакции в сильнополярном растворителе. Сопоставление величин E_a и теплового эффекта фторирования в растворах $\Delta H(p)$ свидетельствует об их приблизительной линейной зависимости, причем возрастание теплоты реакции на 3 ккал·моль⁻¹ сопровождается уменьшением барьера активации на ~1 ккал·моль⁻¹. Таким образом, в дальнейшем для определения энергий активации можно использовать данные по теплотам соответствующих реакций фторирования без определения структуры переходного состояния.

В работе²³⁹ изучены *N*-фторпроизводные и других типов, активно применявшиеся в синтетических работах последних лет. Расчет выполнен с помощью полуэмпирического квантовохимического метода MNDO-PM3 с использованием модели поляризуемого континуума.²⁴¹ Для сравнительной оценки фторирующей способности выбранных переносчиков фтора в растворителях различной полярности проведены расчеты тепловых эффектов аналогичных реакций.

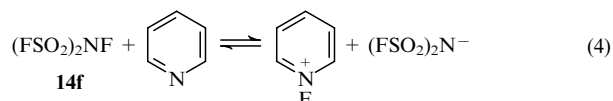
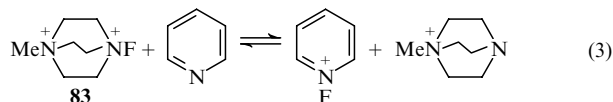
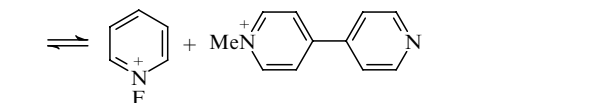
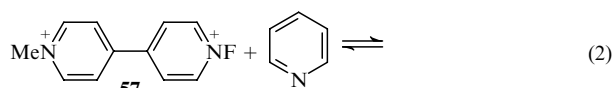
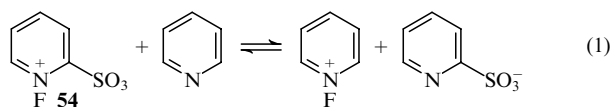


Таблица 22. Тепловые эффекты реакций фторирования пиридина (реакции (1)–(5)) *N*-фторпроизводными в растворителях различной полярности.²³⁷

Реакция	$-\Delta H(p)$, ккал·моль ⁻¹			
	$\epsilon = 10$	$\epsilon = 20$	$\epsilon = 30$	$\epsilon = 78$
(1)	-14.7	-21.9	-24.7	-27.8
(2)	-17.6	-13.6	-12.2	-10.4
(3)	-45.7	-40.4	-38.6	-36.4
(4)	-14.5	-21.3	-23.6	-26.6
(5)	-29.7	-36.1	-38.4	-41.2

Таблица 23. Значения потенциала восстановления E_{redox} и потенциала полуволны $E_{1/2}$ для некоторых фторирующих реагентов.^a

Реагент	E_{redox}	$E_{1/2}$	Ссылки	Реагент	E_{redox}	$E_{1/2}$	Ссылки
	-0.10	+0.38	256		-1.53	-1.48	243
(PhSO ₂) ₂ NF	-0.78	—	255		-1.58	-0.53	243
	-0.54	+0.16	256		+0.18	—	242
	-0.37	—	255		-0.04	—	242
	-0.63	+0.085	256		-0.04	—	242
	-0.65	-0.21	256		-0.34	—	242
	-0.75	-0.23	256		-0.47	—	242
	-1.21	-0.31	256		-2.10	—	242
4-MeC ₆ H ₄ SO ₂ NFMe	-2.10	—	255				
	-1.44	-0.50	256				
	-1.52	-1.30	256				

^a В MeCN относительно стандартного каломельного электрода.

Необходимым этапом в вычислении величин ΔH является расчет энтальпий образования реагентов и продуктов реакции в газовой фазе ($\Delta H_f(g)$) и в растворе ($\Delta H_f(r)$). В последнем случае для заряженных молекул проводили расчеты гиббсовской энергии сольватации. Результаты приведены в табл. 22.

Как видно из табл. 22, процессы фторирования (1)–(5) экзотермичны даже в растворителе средней полярности ($\epsilon = 10$). Это означает, что реагенты **14a,f**, **54**, **57**, **83** превосходят *N*-фторпиридиний по фторирующей способности. С ростом полярности растворителя проявляется различие в поведении соединений **14a,f**, **54** и соединений **57a** и **83**. У первой группы тепловой эффект фторирования возрастает с увеличением диэлектрической постоянной растворителя, а у второй, напротив, падает. Такое поведение соединений **57a** и **83**, возможно, связано с особенностями их строения, так как оба они являются дикатионами.

Если судить по тепловым эффектам реакции фторирования, приведенным в табл. 21 и 22, соединения **83** и **14a** являются наиболее реакционноспособными из рассмотренных переносчиков фтора. Однако, как следует из работ ^{237, 238}, выбор «абсолютного чемпиона» среди фторирующих реагентов является весьма затруднительным, так как их реакционная способность зависит от условий реакции, и особенно от природы и полярности растворителя.

В целом подход к исследованию эффекта растворителя в реакциях фторирования, развитый в работах ^{237–240}, представляется плодотворным и информация, которую он несет, имеет многосторонний характер. Этот подход позволяет: получить основную термодинамическую характеристику процесса — тепловой эффект реакции, на основе которого строится количественная шкала фторирующей способности переносчиков фтора в различных растворителях; определить величины теплот сольватации всех партнеров реакции (исходных веществ и продуктов); оценить путем сравнения теплот реакций масштаб различий в скоростях фторирования разными реагентами в разных растворителях. Подход, учитывая вклад сольватации в термодинамику фторирования, одинаково применим как в аналитических целях, так и для прогнозирования оптимальных условий реакции (выбор фторирующего реагента, растворителя) и дизайна новых переносчиков фтора.

Как видно из материала этого раздела, учет вклада растворителя, по существу, открыл возможность создания единой шкалы для количественной оценки сравнительной реакционной способности *N*-фторпроизводных. Учет этого вклада повышает точность прогнозов, так как приближает их к реальным условиям эксперимента. Очевидно, что кинетические оценки более достоверны, однако получить кинетические характеристики для всех известных в настоящее время реагентов просто физически невозможно. В связи с этим возникла необходимость в разработке такого критерия для оценки фторирующей способности, который можно получить сравнительно простым способом.

До настоящего времени был известен, по существу, единственный общий подход к количественной оценке фторирующей способности *N*-фторреагентов — электрохимическое восстановление по связи N–F. Критерием в этом методе служит электрохимический потенциал восстановления. Число таких работ невелико, так как электрохимическое восстановление — довольно сложный в методическом отношении эксперимент. Вследствие этого такие исследования проведены для узкого круга *N*-фторреагентов и не отличаются хорошей воспроизводимостью.

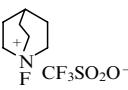
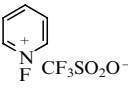
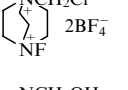
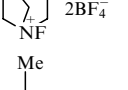
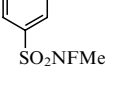
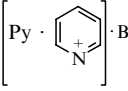
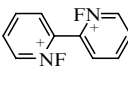
В табл. 23 приведены потенциалы электрохимического восстановления некоторых *N*-фторреагентов, полученные в работах ^{242, 243}.

Поскольку значения E_{redox} плохо воспроизводятся из-за различия в проведении электрохимического эксперимента, использование этих данных для количественной оценки

фторирующей способности затруднительно. Так, по данным работы ²⁴³ $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ является одним из наиболее активных фторирующих реагентов в исследуемом ряду (он близок к *N*-фторхиноклидинию), а по данным работы ²⁴² он, напротив, принадлежит к числу наименее реакционноспособных реагентов и существенно уступает *N*-фторхиноклидинию.

Заметим, что величины $E_{1/2}$ представляются более надежными, чем E_{redox} . Как показано недавно в работе ²⁴⁴, из-за пологости максимума на графике электрохимической волны нередко трудно определить E_{redox} с достаточной степенью точности. Такой же точки зрения придерживаются авторы работы ²⁴³. Они предлагают свой подход к оценке фторирующей способности *N*-фторреагентов. В основу его положен полуэмпирический квантово-химический расчет «пары восстановителя» (выражение авторов) $\Delta H_f^\circ(\text{R}_3\text{N}) - \Delta H_f^\circ(\text{R}_3\text{N}^+ + \text{F}^-)$, однако согласованную шкалу относительной реакционной способности удастся построить только для родственных по структуре соединений, например, пиридинового ряда.²⁴⁵

Таблица 24. Коммерчески доступные *N*-фторреагенты.

Реагент	Свойства			Фирма-производитель
	агрегатное состояние	$T_{\text{кип}}$, °C	$T_{\text{пл}}$, °C	
	Жидкость	49	—	FLCHEM ^b
	Белое кристаллическое вещество	—	266–268	FLCHEM ^b
	То же	—	185–187	ALD, ^c FLCHEM, ^b PCR ^d
	»	—	234 (разл.)	ALO, ^c APCI, ^c FLCHEM, ^b JANCHIM ^f
	50% реагента на Al ₂ O ₃	—	—	ALD-SGL ^g
	Белое кристаллическое вещество	(см. ^h)	42–44	ALD, ^c PCR ^d
$(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$	То же	—	114–116	ALD, ^c PCR, ^d FLCHEM, ^b ALD-SGL ^g
	Темные кристаллы	—	196–197	ALD, ^c PCR, ^d FLCHEM, ^b ALD-SGL ^g
	Белые кристаллы	—	166–168	AP-SC ⁱ

^a $T_{\text{кип}}$ 220°C (30 мм рт. ст.); ^b FLCHEM — Fluorochem Ltd, Wesley St., Old Glossop, Derbyshire, SK 13 9RY UK; ^c ALD — Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53201 USA; ^d PCR — PCR Inc., Gainesville, FL 32602 USA; ^e APCI — Air Products and Chemicals Inc., Allentown, PA 18195-1501 USA; ^f JANCHIM — Janssen Pharmaceutica, 3, 2440 Geel, Belgium; ^g ALD-SGL — Allied-Signal Inc., Buffalo, NY 14210 USA; ^h $T_{\text{кип}}$ 90°C (0.01 мм рт. ст.); ⁱ AP-SC — Apollo Scientific Ltd, SK4 1RS, Cheshire, UK.

В целом известные к настоящему времени попытки создать научную базу для сравнительной количественной оценки реакционной способности *N*-фторреагентов исчерпываются рассмотренными в этом разделе материалами. Существует масса качественных оценок, разбросанных по многочисленным синтетическим работам, в которых главным образом отмечается, что структура *N*-фторреагента оказывает решающее влияние на процесс фторирования.

VII. Заключение

Из материалов обзора хорошо видно, насколько интенсивно развивается химия переносчиков фтора в последние десятилетия. Фторирование с использованием *N*-фторреагентов стимулировало исследования в области химии фтора в целом и стало основой для тонкого органического синтеза, в частности, для получения фторорганических соединений медицинского назначения. Разработана технология производства ряда переносчиков фтора ведущими химическими фирмами США, Великобритании и Японии. Характеристики некоторых коммерчески доступных *N*-фторреагентов представлены в табл. 24.

Литература

1. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. ACS Monograph 187.* (Eds M. Hudlicky, A. E. Pavlath). American Chemical Society, Washington, DC, 1995. 1296 pp.
2. G. G. Furin. In *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis.* (Eds L. German, S. Zernikov). Springer-Verlag, Berlin, 1989. P. 34
3. *Соединения фтора.* (Под ред. Н. Исиакава). Мир, Москва, 1990
4. T. Umemoto. *J. Synth. Org. Chem.*, **50**, 338 (1992)
5. R. E. Banks. *J. Fluor. Chem.*, **87**, 1 (1998)
6. G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret. *Chem. Rev.*, **96**, 1737 (1996)
7. G. S. Lal. *J. Org. Chem.*, **58**, 2791 (1993)
8. V. Murtagh. *Perform. Chem.*, **6**, 35 (1991); *РЖХим.*, 5 Ж 388 (1993)
9. K. Kawada, K. Nukui. *Kagaku to Kogyo (Tokyo)*, **46**, 1730 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 77096 (1994)
10. W. Han. *Diss. Abstr. Int. B.*, **53**, 6304 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 157197 (1994)
11. R. Bohlmann. *Org. Synth. Highlights II*, 243 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 166844 (1996)
12. L. Strekowski, A. S. Kiselyov. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **62**, 1 (1995)
13. J. A. Wilkinson. *Chem. Rev.*, **92**, 505 (1992)
14. R. E. Banks. *Spec. Chem.*, **17**, 252 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 34366 (1998)
15. M. Zupan, S. Stavber. *Trends Org. Chem.*, **5**, 11 (1995); *Chem. Abstr.*, **126**, 305272 (1997)
16. S. Stenson. *Chem. Eng. News.*, **69**, 691 (1991); *РЖХим.*, 11 Н 129 (1992)
17. G. P. Pez, A. G. Gilicinski, R. G. Syvret, G. S. Lal. *J. Fluor. Chem.*, **58**, 140 (1992)
18. T. C. Simon, F. W. Hoffman, R. B. Beck, H. V. Holler, T. Katz, R. J. Koshar, E. R. Larsen, J. E. Mulvaney, K. E. Paulson, F. E. Rogers, B. Singleton, R. E. Sparks. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3429 (1957)
19. R. E. Banks, W. M. Cheng, R. N. Haszeldine. *J. Chem. Soc.*, 3407 (1962)
20. R. E. Banks, A. E. Ginsberg, R. N. Haszeldine. *J. Chem. Soc.*, 1740 (1961)
21. И. В. Вигалок, Г. Г. Петрова, С. Г. Лукашина. *Журн. орг. химии*, **19**, 1347 (1983)
22. R. E. Banks, V. Murtagh, E. Tsiliopoulos. *J. Fluor. Chem.*, **52**, 389 (1991)
23. R. E. Banks, R. N. Haszeldine, R. Hatton. *Tetrahedron Lett.*, 3993 (1967).
24. В. П. Полищук, Б. Я. Медведев, Н. Н. Бубнов, Л. С. Герман, И. Л. Кнунянц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2805 (1972)
25. V. R. Polishchuk, L. S. German. *Tetrahedron Lett.*, 5169 (1972)
26. O. Dutt Gupta, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2383 (1990)
27. R. E. Banks, E. Tsiliopoulos. *J. Fluor. Chem.*, **34**, 281 (1986)
28. S. T. Purrington, W. A. Jones. *J. Org. Chem.*, **48**, 761 (1983)
29. S. T. Purrington, W. A. Jones. *J. Fluor. Chem.*, **26**, 43 (1984)
30. H. Gershon, J. A. A. Renwick, W. K. Wynn, R. D'Ascoli. *J. Org. Chem.*, **31**, 916 (1966)
31. D. H. R. Barton, R. H. Hasse, M. M. Pechet, H. T. Toh. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 732 (1974)
32. R. E. Banks, M. K. Besheesh, E. Tsiliopoulos. *J. Fluor. Chem.*, **78**, 39 (1996)
33. Пат. 4408681 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **124**, 55990 (1996)
34. I. Cabrera, W. K. Appel. *Tetrahedron*, **51**, 10205 (1995)
35. A. Satoh, N. Shibata, Y. Takeuchi. In *The 15th International Symposium on Fluorine Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Vancouver, 1997. P(I) 39
36. A. Satoh, N. Shibata, Y. Takeuchi. In *The 20th Japanese Symposium on Fluorine Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Nagoya, 1996. O-16. P. 20
37. W. E. Barnette. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 452 (1984)
38. Пат. 4479901 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 113537 (1985)
39. Пат. 3917688 США; *Chem. Abstr.*, **84**, 30714 (1976)
40. M. Seguin, J. C. Adenis, C. Michaud, J. J. Basselier. *J. Fluor. Chem.*, **15**, 201 (1980)
41. J. Foropoulos, D. D. DesMarteau. *Inorg. Chem.*, **23**, 3720 (1984)
42. D. D. DesMarteau, M. Witz. *J. Fluor. Chem.*, **52**, 7 (1991)
43. R. E. Banks, J. C. Tatlow. *J. Fluor. Chem.*, **33**, 71 (1986)
44. Пат. 2332430 Германия; *Chem. Abstr.*, **80**, 108209 (1974)
45. J. Leroy, F. Dudragne, J. C. Adenis, C. Michaud. *Tetrahedron Lett.*, 2771 (1973)
46. R. Bohlmann. *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **38**, 40 (1990)
47. S. H. Lee, J. Schwartz. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2445 (1986)
48. R. E. Banks, A. Khazei. *J. Fluor. Chem.*, **46**, 297 (1990)
49. Пат. 5227493 США; *Chem. Abstr.*, **119**, 203432 (1993)
50. A. Khazei, V. Murtagh, I. Sharif, R. E. Banks. *J. Fluor. Chem.*, **45**, 167 (1989)
51. A. A. Gakh, S. V. Romaniko, B. I. Ugrak, A. A. Fainzilberg. *Tetrahedron*, **47**, 7447 (1991)
52. Ю. Л. Ягупольский, Т. И. Савина. *Журн. орг. химии*, **17**, 1330 (1981)
53. V. Grakauskas, K. Baum. *J. Org. Chem.*, **35**, 1545 (1970)
54. N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio. *J. Org. Chem.*, **55**, 3373 (1990)
55. N. N. Aleinikov, N. V. Kondratenko, S. A. Kashtanov, A. D. Kuntzevich. *J. Fluor. Chem.*, **58**, 141 (1992)
56. Заявка 6226264 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 213414 (1987)
57. Пат. 4313664 Германия; *РЖХим.*, 1 Н 149П (1996)
58. Пат. 4828764 США; *РЖХим.*, 12 Н 334П (1990)
59. S. Singh, D. D. DesMarteau, S. S. Zuberi, M. Witz, H. -N. Huang. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7194 (1987)
60. Z. -Q. Xu, D. D. DesMarteau, Y. Gotoh. *J. Fluor. Chem.*, **58**, 71 (1992)
61. W. T. Pennington, G. Resnati, D. D. DesMarteau. *J. Org. Chem.*, **57**, 1536 (1992)
62. R. G. Syvret, R. E. Banks, H. M. Marsden, V. Murtagh. In *American Chemical Society Thirteenth Winter Fluorine Conference. Vol. 11. (Abstracts of Reports)*. St. Petersburg, FL, 1997. P17
63. Пат. 4313664 Германия; *Chem. Abstr.*, **122**, 132608 (1995)
64. WO PCT 94 08955; *Chem. Abstr.*, **122**, 191006 (1995)
65. E. Differding, H. Ofner. *Synlett*, 187 (1991)
66. F. A. Davis, W. Han. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1631 (1991)
67. F. A. Davis, W. Han. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1153 (1992)
68. N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio. *Appl. Radiat. Isot.*, **41**, 733 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 230771 (1990)
69. Пат. 5254732 США; *Chem. Abstr.*, **120**, 134027 (1994)
70. Пат. 5478964 США; *РЖХим.*, 5 Н 111П (1995)
71. D. Nalewajek, A. Poss, J. Ziller, F. A. Davis, W. Han. In *The 15th International Symposium on Fluorine Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Vancouver, 1997. P(I) 30
72. F. A. Davis, W. Han, C. K. Murphy. *J. Org. Chem.*, **60**, 4730 (1995)
73. W. Ying, D. D. DesMarteau. In *American Chemical Society Thirteenth Winter Fluorine Conference. Vol. 11. (Abstracts of Reports)*. St. Petersburg, FL, 1997. P18
74. W. Ying, D. D. DesMarteau, Y. Gotoh. *Tetrahedron*, **52**, 15 (1996)
75. G. Resnati, D. D. DesMarteau. *J. Org. Chem.*, **56**, 4925 (1991)
76. Z. -Q. Xu, D. D. DesMarteau, Y. Gotoh. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 179 (1991)
77. G. Resnati, D. D. DesMarteau. *J. Org. Chem.*, **57**, 4281 (1992)
78. S. E. Demark, N. Chatani, S. V. Pansare. *Tetrahedron*, **48**, 2191 (1992)

79. E.Differding, R.O.Duthaler, A.Krieger, G.M.Rüegg, C.Schmit. *Synlett*, 395 (1991)
80. D.D.Des Marteau, Z.-Q.Xu, M.Witz. *J. Org. Chem.*, **57**, 629 (1992)
81. V.Snieckus, F.Beauleu, K.Mohri, W.Han, C.K.Murphy, F.A.Davis. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3465 (1994)
82. J.-Y.Nie, K.L.Kirk. *J. Fluor. Chem.*, **74**, 297 (1995)
83. Пат. 5478964 США; *РЖХим.*, 5 Н 111П (1998)
84. A.J.Poss, G.A.Shia. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4721 (1995)
85. A.J.Poss, G.A.Shia. In *The 12th Winter Fluorine Conference. (Abstracts of Reports)*. St. Petersburg, FL, 1995. P28. P. 52
86. D.Enders, M.Potthoff, G.Raabe, J.Runsink. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 2362 (1997)
87. A.Padova, S.M.Roberts, D.Donati, C.Marchioro, A.Perboni. *Tetrahedron*, **52**, 263 (1996)
88. J.-P.Genet, J.-O.Durand, S.Roland, M.Savignac, F.Jung. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 69 (1997)
89. F.A.Davis, R.E.Reddy. *Tetrahedron. Asymmetry*, **5**, 955 (1994)
90. Заявка 09110729 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 33997 (1997)
91. Z.-Q.Xu, D.D.DesMarteau. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 313 (1992)
92. M.A.Siddiqui, V.E.Marquez, J.S.Driscoll, J.J.Barchi Jr. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3263 (1994)
93. F.A.Davis, P.V.N.Kasu. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6135 (1998)
94. K.D.Barnes, Y.Hu, D.A.Hunt. *Synth. Commun.*, **24**, 1749 (1994)
95. F.A.Davis, P.Zhou, C.K.Murphy. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3971 (1993)
96. E.Differding, R.W.Lang. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6087 (1988)
97. K.Auer, E.Hungerbuhler, R.W.Lang. *Chimia*, **44**, 120 (1990)
98. F.A.Davis, P.Zhou, B.C.Chen. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **115**, 85 (1996)
99. F.A.Davis, P.Zhou, C.K.Murphy, G.Sundarababu, H.Qi, W.Han, R.M.Przeslawski, B.-C.Chen, P.J.Carroll. *J. Org. Chem.*, **63**, 2273 (1998)
100. E.Differding, W.Frick, R.W.Lang, P.Martin, C.Schmit, S.Veenstra, H.Greuter. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **99**, 647 (1990)
101. Пат. 311086 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 118805 (1990)
102. E.Differding. *J. Fluor. Chem.*, **45**, 99 (1989)
103. Заявка 09249653 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 262674 (1998)
104. E.Differding, R.W.Lang. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1248 (1989)
105. E.Differding, G.M.Rüegg, R.W.Lang. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1779 (1991)
106. C.P.Andrieux, E.Differding, M.Robert, J.M.Saveant. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6592 (1993)
107. T.Suzuki, N.Shibata, Y.Takeuchi. In *The 21st Fluorine Conference of Japan. (Abstracts of Reports)*. Sapporo, 1997. O-26. P. 34
108. E.Differding, M.Wehrli. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3819 (1991)
109. M.van der Puy. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 255 (1987)
110. H.Meinert. *Z. Chem.*, **5**, 64 (1965)
111. H.Meinert, D.Cech. *Z. Chem.*, **12**, 292 (1972)
112. T.Umemoto, K.Tomita. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3271 (1986)
113. T.Umemoto, K.Harasawa, G.Tomizawa, K.Kawada, K.Tomita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1081 (1991)
114. T.Umemoto, G.Tomizawa. *J. Org. Chem.*, **60**, 6563 (1995)
115. A.J.Poss, M.van der Puy, D.A.Nalewajek, G.A.Shia, W.J.Wagner, R.L.Frenette. *J. Org. Chem.*, **56**, 5962 (1991)
116. W.G.Dauben, L.J.Greenfield. *J. Org. Chem.*, **57**, 1597 (1992)
117. T.Umemoto, K.Tomita, K.Kawada. *Org. Synth.*, **69**, 129 (1990)
118. Пат. 62181230 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 55132 (1988)
119. Пат. 5086190 США; *РЖХим.*, 24 Н 122 (1994)
120. Пат. 07233097 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 29615 (1996)
121. Пат. 4935519 США; *Chem. Abstr.*, **114**, 42579 (1991)
122. V.Reydellet-Casey, D.J.Knoechel, P.M.Herrinton. *Org. Process Res. Dev.*, **1**, 217 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 251284 (1997)
123. Пат. 07188173 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 256533 (1995)
124. Пат. 0873434 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 33484 (1996)
125. Пат. 399062 Япония; *РЖХим.*, 5Н102 (1993)
126. Пат. 09255657 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 318888 (1997)
127. Пат. 204535 Европа; *Chem. Abstr.*, **107**, 77638 (1987)
128. Пат. 5336772 США; *РЖХим.*, 12 Н 115П (1994)
129. T.Umemoto, K.Harasawa, G.Tomizawa. *J. Fluor. Chem.*, **53**, 369 (1991)
130. Пат. 07247235 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 145600 (1996)
131. Пат. 05125050 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 180672 (1993)
132. R.E.Banks, S.N.Mohialdin-Khaffaf, G.S.Lal, L.Sharif, R.G.Syvret. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 595 (1992)
133. А.А.Гах, С.В.Романико, А.А.Файнзильберг, К.Г.Никитин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1936 (1991)
134. T.Umemoto, K.Kawada, K.Tomita. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4465 (1986)
135. Пат. 08188573 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 221594 (1996)
136. Пат. 5081249 США; *РЖХим.*, 19 Р 116П (1993)
137. T.Umemoto, K.Adachi, M.Nagayoshi, G.Tomizawa. In *The 20th Japanese Symposium on Fluorine Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Nogoya, 1996. P-27. P. 47
138. WO PCT 9612702; *Chem. Abstr.*, **125**, 119500 (1996)
139. T.Umemoto, M.Nagayoshi, K.Adachi, G.Tomizawa. *J. Org. Chem.*, **63**, 3379 (1998)
140. T.Umemoto, M.Nagayoshi. In *The 2nd International Conference "Chemistry, Technology and Application of Fluorocompounds"*. (Abstracts of Reports). St. Petersburg, Russia, 1997. P3-42. P. 160
141. T.Umemoto, G.Tomizawa, H.Nachisuka, M.Kitano. *J. Fluor. Chem.*, **77**, 161 (1996)
142. R.E.Banks, M.K.Besheesh, S.N.Mohialdin-Khaffaf, I.Sharif. *J. Fluor. Chem.*, **81**, 157 (1997)
143. K.Nukui. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **53**, 64 (1995)
144. T.Umemoto, S.Fukami, G.Tomizawa, K.Harasawa, K.Kawada, K.Tomita. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563 (1990)
145. Пат. 62207228 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 22344 (1988)
146. G.Tomizawa, T.Umemoto. *J. Fluor. Chem.*, **54**, 205 (1991)
147. Пат. 470669 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 193897 (1992)
148. M.Ihara, T.Kai, N.Taniguchi, K.Fukumoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2357 (1990)
149. T.Umemoto, G.Tomizawa. *J. Org. Chem.*, **54**, 1726 (1989)
150. T.Umemoto, G.Tomizawa. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2705 (1987)
151. Пат. 0753456 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 111590 (1995)
152. T.Umemoto. *Rev. Heterocycl. Chem.*, **10**, 123 (1994)
153. Пат. 0559059 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 138983 (1993)
154. M.Ihara, N.Taniguchi, T.Kai, K.Satoh, K.Fukumoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 221 (1992)
155. Пат. 08092278 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 86977 (1996)
156. A.S.Kiselyov. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8951 (1994)
157. T.Umemoto, G.Tomizawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3625 (1986)
158. I.Shimizu, H.Ishii. *Tetrahedron*, **50**, 487 (1994)
159. M.Sato, N.Kitazawa, C.Koneko. *Heterocycles*, **33**, 105 (1992)
160. T.M.Bockman, K.Y.Lee, J.K.Kochi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1581 (1992)
161. Y.Chung, B.F.Duerr, T.A.McKelvey, P.Nanjappan, A.W.Czarnik. *J. Org. Chem.*, **54**, 1018 (1989)
162. K.Y.Lee, J.K.Kochi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1011 (1992)
163. D.Hebel, K.L.Kirk. *J. Fluor. Chem.*, **47**, 179 (1990)
164. P.C.B.Page, F.Hussain, J.L.Maggs, P.Morgan, B.K.Park. *Tetrahedron*, **46**, 2059 (1990)
165. D.Hebel, O.Lerman, S.Rozen. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 861 (1986)
166. M.Okada, Y.Nakamura, H.Horikawa, T.Inoue, T.Taguchi. *J. Fluor. Chem.*, **82**, 157 (1997)
167. G.S.Lal, R.G.Syvret. *J. Fluor. Chem.*, **54**, 208 (1991)
168. T.Ueno, H.Toda, M.Yasunami, M.Yoshifuji. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1645 (1996)
169. R.E.Banks, R.A.DuBoisson, W.D.Morton, E.Tsiliopoulos. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2805 (1988)
170. Пат. 692479 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 261086 (1996)
171. R.E.Banks, I.Sharif. *J. Fluor. Chem.*, **41**, 297 (1988)
172. R.E.Banks, I.Sharif. *J. Fluor. Chem.*, **55**, 207 (1992)
173. Пат. 5086178 США; *РЖХим.*, 24 Н 121 (1994)
174. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *Tetrahedron*, **52**, 11341 (1996)
175. R.E.Banks, R.A.DuBoisson, E.Tsiliopoulos. *J. Fluor. Chem.*, **32**, 461 (1986)
176. R.E.Banks, M.K.Besheesh. *J. Fluor. Chem.*, **76**, 161 (1996)
177. R.E.Banks, M.K.Besheesh, S.N.Mohialdin-Khaffaf, I.Sharif. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2069 (1996)
178. R.E.Banks, M.K.Besheesh, S.N.Khaffaf, I.Sharif. *J. Fluor. Chem.*, **54**, 207 (1991)
179. Пат. 5473065 США; *РЖХим.*, 21 Н 140П (1997)
180. Пат. 5086178 США; *Chem. Abstr.*, **116**, 194355 (1992)
181. Пат. 657457 Европа; *Chem. Abstr.*, **123**, 83392 (1995)
182. WO PCT 97 06170; *Chem. Abstr.*, **126**, 212164 (1997)
183. WO PCT 95 17404; *Chem. Abstr.*, **124**, 8844 (1996)

184. D.P.Matthews, S.C.Miller, E.T.Jarvi, J.S.Sabol, J.R.McCarthy. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3057 (1993)
185. R.E.Banks, R.G.Pritchard, I.Sharif. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **49**, 1806 (1993)
186. T.Umemoto, M.Nagayoshi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 2287 (1996)
187. Пат. 5367071 США; *Chem. Abstr.*, **122**, 314589 (1995)
188. G.S.Lal. In *Fluorine in Agriculture. Paper 16*. (Ed. R.E.Banks). Manchester, 1995
189. R.E.Banks, N.J.Lawrence, A.L.Popplewell. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 343 (1994)
190. R.E.Banks, M.K.Besheesh. *J. Fluor. Chem.*, **74**, 165 (1995)
191. S.Stavber, M.Zupan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 149 (1994)
192. J.Y.Godard. *Fluorine in Medicine in the 21st Century. Paper 10*. (Ed. R.E.Banks). Chemserv (UMIST), Manchester, 1994
193. J.Wang, A.I.Scott. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2399 (1995)
194. H.F.Hodson, D.J.Madge, D.A.Widdowson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2965 (1995)
195. N.S.Zefirov. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Vol. 2*. (Eds L.A.Paquette et al.). Wiley, New York, 1995. P. 1046
196. H.F.Hodson, D.J.Madge, A.N.Z.Slawin, D.A.Widdowson, D.J.Williams. *Tetrahedron*, **50**, 1899 (1994)
197. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *J. Org. Chem.*, **60**, 259 (1995)
198. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *J. Fluor. Chem.*, **70**, 7 (1995)
199. D.S.Brown, B.A.Marples, P.Smith, L.Walton. *Tetrahedron*, **51**, 3587 (1995)
200. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1655 (1995)
201. N.S.Petasis, A.K.Yudin, I.A.Zavialov, G.K.S.Prakash, G.A.Olah. *Synlett*, 606 (1997)
202. M.A.McClinton, V.Sik. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1891 (1992)
203. S.Stavber, T.Sotler-Pecan, M.Zupan. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 169 (1996)
204. S.Stavber, T.Sotler-Pecan, M.Zupan. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1105 (1994)
205. S.Stavber, M.Zupan. *Synlett*, 693 (1996)
206. A.K.Forrest, P.J.O'Hanlon. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2117 (1995)
207. P.Ge, K.L.Kirk. *J. Fluor. Chem.*, **84**, 45 (1997)
208. P.Ge, K.L.Kirk. *J. Org. Chem.*, **62**, 3340 (1997)
209. R.E.Banks, N.J.Lawrence, M.K.Besheesh, A.L.Popplewell, R.G.Pritchard. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1629 (1996)
210. A.Arnone, P.Bravo, M.Frigerio, G.Salani, F.Viani, M.Zanda, C.Zappala. *J. Fluor. Chem.*, **84**, 79 (1997)
211. R.E.Banks, N.J.Lawrence, A.L.Popplewell. *Synlett*, 831 (1994)
212. R.S.Muthyala, R.S.H.Liu. *J. Fluor. Chem.*, **89**, 173 (1998)
213. M.Brunav, C.P.Dell, W.M.Owton. *J. Fluor. Chem.*, **68**, 201 (1994)
214. G.S.Lal, W.Pastore, R.Pesaresi. *J. Org. Chem.*, **60**, 7340 (1995)
215. G.S.Lal. *Synth. Commun.*, **25**, 725 (1995)
216. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6305 (1997)
217. M.Abdul-Ghani, R.E.Banks, M.K.Besheesh, I.Sharif, R.G.Syvret. *J. Fluor. Chem.*, **73**, 255 (1995)
218. Пат. 5631372 США; *РЖХим.*, 14 Н 98П (1997)
219. S.Stavber, M.Zupan. *Chem. Lett.*, 1077 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 59714 (1997)
220. M.Zupan, M.Papez, S.Stavber. *J. Fluor. Chem.*, **78**, 137 (1996)
221. S.Stavber, M.Zupan, A.J.Poss, G.A.Shia. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6769 (1995)
222. S.Stavber, T.Sotler Pecan, M.Papez, M.Zupan. *Chem. Commun. (Cambridge)*, 2247 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 18627 (1997)
223. S.Stavber, M.Zupan. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3591 (1996)
224. A.J.Poss, G.A.Shia. *Chem. Eng. News.*, **73**, 45 (1995); *РЖХим.*, 10 Ж 260 (1996)
225. A.J.Poss, G.A.Shia. *Chim. Oggi*, **13**, 47 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 259915 (1996)
226. Пат. 5606084 США; *РЖХим.*, 14 Н 127П (1998)
227. K.O.Christe, C.J.Schack, R.D.Wilson. *J. Fluor. Chem.*, **8**, 541 (1976)
228. C.J.Schack, K.O.Christe. *J. Fluor. Chem.*, **18**, 363 (1981)
229. Пат. 343033 США; *Chem. Abstr.*, **97**, 215716 (1982)
230. G.A.Boswell. *Chem. Ind.*, 1929 (1965)
231. Пат. 3634466 США; *Chem. Abstr.*, **76**, 99924 (1972)
232. Пат. 3629301 США; *Chem. Abstr.*, **76**, 86012 (1972)
233. G.K.S.Prakash, C.York, G.A.Olah. In *International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. (Abstracts of Reports)*. Honolulu, 1995. Inorg. 7. N 349
234. C.York, G.K.S.Prakash, G.A.Olah. *Tetrahedron*, **52**, 9 (1996)
235. E.Differding, G.M.Rüegg. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3815 (1991)
236. L.Eberson. *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*. Springer-Verlag, Berlin, 1987
237. В.Н.Солкан, А.А.Файнзильберг. *Журн. орг. химии*, **30**, 1143 (1994)
238. В.Н.Солкан, А.А.Файнзильберг. *Журн. орг. химии*, **32**, 977 (1996)
239. В.Н.Солкан, А.А.Файнзильберг. *Журн. орг. химии*, **32**, 1153 (1996)
240. В.Н.Солкан, А.А.Файнзильберг. *Журн. орг. химии*, **34**, 1157 (1996)
241. K.Burshtein. *J. Mol. Struct. (Teorchem)*, **23**, 195 (1987)
242. A.G.Gilicinski, G.P.Pez, R.G.Syvret, G.S.Lal. *J. Fluor. Chem.*, **59**, 157 (1992)
243. E.Differding, P.M.Bersier. *Tetrahedron*, **48**, 1595 (1992)
244. Л.Г.Феоктистов, А.А.Файнзильберг, Г.П.Гирнина. *Электрохимия*, (1999) (в печати)
245. H.Hochisuka, M.Kitano. *J. Fluor. Chem.*, **54**, 206 (1991)

N-FLUOROAMINES AND THEIR ANALOGUES AS FLUORINATING AGENTS IN ORGANIC SYNTHESIS

G.G.Furin, A.A.Fainzilberg

Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)235-4747
N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328

Published data on the synthesis and use in organic synthesis of compounds containing N—F bonds are surveyed and summarised. The reagents are classified into two categories: neutral ones (perfluoro-*N*-fluoropiperidine, *N*-fluoro-2-pyridone, *N*-fluorosulphonamides, *N*-fluoroalkylamides, *N*-fluorobis(tri-fluoromethyl)sulphonimide, benzo-1,3,2-dithiazole 1,1,3,3-tetroxide, *N*-fluoropyridinium, and *N*-fluoro-quinuclidinium salts and 1-alkyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane). Comparative analysis of the fluorinating ability of the reagents depending on their structure and the nature of the solvent has been carried out, taking into account the data of calculations. The possibility of fluorinating various classes of organic compounds is discussed. The mechanisms of fluorination by compounds containing N—F bonds are considered using kinetic data. The advantages and disadvantages of *N*-fluoroamines in comparison with elemental fluorine, xenon difluoride and other fluorination reagents are considered. The influence of the nature of solvent on the fluorinating ability of *N*-fluoroamines and their analogues is discussed. Bibliography — 245 references.

Received 25th February 1999