Санкт-Петербургский государственный университет

***Бардаков Виктор Геннадьевич***

**Выпускная квалификационная работа**

***«****Влияние «эффекта поддержки» в диметиламинонафталинах и бензолах на реакции металлирования и металл-галогенного обмена****»***

Уровень образования: *аспирантура*

Направление *04.06.01 «Химические науки»*

Основная образовательная программа *МК.3010.2020 «Химия»*

Научный руководитель:

профессор

кафедры физической органической химии Института химии СПбГУ,

Доктор химических наук

Толстой Петр Михайлович

Рецензент: Научный сотрудник Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Кандидат химических наук

Швыдкий Никита Вячеславович

Санкт-Петербург

2024

Оглавление

[Введение 2](#_Toc169007473)

[Литературный обзор «Методы синтеза литий- и бопроизводных *N,N*-диметиланилинов и *N,N*-диметиламинонафталинов» 4](#_Toc169007474)

[Часть 1. Литиирование *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов. 4](#_Toc169007475)

[Литиирование *N,N*-диметиланилинов. 5](#_Toc169007476)

[Литиирование диметиламинонафталинов. 12](#_Toc169007477)

[Экспериментальная часть 17](#_Toc169007478)

[Часть 2. Литий-галогенный обмен в *N,N*-диметиланилинах и *N,N*-диметиламинонафталинах. 19](#_Toc169007479)

[Литий-галогенный обмен в *N,N*-диметиланилинах. 19](#_Toc169007480)

[Литий-галогенный обмен в диметиламинонафталинах. 22](#_Toc169007481)

[Часть 3. Каталитическое борилирование *N,N*-диметиланилинов и *N,N*-диметиламинонафталинов. 24](#_Toc169007482)

[Обсуждение результатов 26](#_Toc169007484)

[Выводы 47](#_Toc169007485)

# Введение

В настоящее время литийорганические соединения, впервые открытые В. Шленком в 1917 году, занимают место среди наиболее удобных и универсальных реагентов для органического синтеза[178]. С их помощью возможно введение самых разнообразных функциональных групп, а реакции, как правило, отличаются селективностью и высокими выходами[2][3]. Помимо непосредственно реакций замещения лития на различные функциональные группы, литийорганические реагенты могут быть успешно применены в реакциях кросс-сочетания или же построения сложных гетероциклических систем путем внутримолекулярных циклизаций.

Ввиду популярности данного типа реагентов и широких возможностей для их использования, изучение особенностей их реакционной способности и факторов, на нее влияющих, является крайне актуальной задачей. Наиболее часто применяемыми способами получения литийорганических соединений являются литиирование субстрата с замещением водорода на литий, либо же с замещением галогена на литий. Оба метода имеют свои сильные и слабые стороны, которые определяют их применимость для определенных задач. Так, например, реакция обмена Li-H является крайне селективной при наличии в молекуле направляющих групп и протекает в мягких условиях, а отсутствие необходимости предварительного введения в субстрат галогенов делает ее более экологичной и атом-экономной. В то же время, реакции литий-галогенного обмена протекают намного быстрее даже при низких температурах (−100–78°С), что позволяет проводить их даже в присутствии плохо совместимых с металлорганическими реагентами функциональных групп, например, карбонильных соединений (c), а наличие галогена в нужном положении практически полностью определяет региоселективность реакции. Ключевые особенности и закономерности данных процессов будут рассмотрены далее в соответствующих разделах литературного обзора.

Методы получения и особенности реакций литийорганических соединений наиболее подробно изучены на примере субстратов, имеющие такие функциональные группы как SO2NR2, NHCOR, CONR2,CSNR2,CONHR,OCH2OMe и OR, где R=Alkyl [4]. Этот факт объясняется их крайне заметным влиянием на протекание металлорганических реакций (особенно на обмен Li-H), а также относительной доступностью исходных соединений. Однако, изучение молекул с менее «мощными» заместителями представляет не меньший фундаментальный и практический интерес. К примеру, ароматические соединения с диалкиламино группой, которая умеренно координирует литийорганический реагент, незначительно подкисляет связи С-Н в ароматическом ядре и способна к конформационным превращениям, представляют собой перспективные субстраты для детального изучения влияния стерических факторов на особенности синтеза и реакционную способность литийорганических соединений. Химическая интуиция подсказывает, что наличие громоздкого заместителя в *орто*-положении к реакционному центру будет замедлять процесс реакции. В то же время менее очевидно, как конформационная подвижность этого заместителя влияет на стерическую доступность реакционного центра (С-Р, С-Hal и т.д. связей) в присутствии второго заместителя в *орто*-положении к первому. Это непрямое взаимодействие (так называемый «эффект поддержки») играет важную роль в реакционной способности органических и металлоорганических соединений[5–7]. Например, оно резко усиливает основность протонных губок нафталина[8; 9]. Отдельный интерес в этом контексте представляет превращение стерически затрудненных литийорганических соединений в борорганические. Последние представляют особый интерес как ключевые субстраты в реакциях кросс-сочетания для построения связей C-C[10], C-N[11], C-O[12], C-S[13], а так же проявляют каталитическую активность в прямом амидировании карбоновых кислот, их этерификации, реакциях циклоприсоединения, перегруппировках Бэкманна и многих других[14].

Таким образом, целью данной выпускной квалификационной работы является изучение влияния «эффекта поддержки» на особенности получения и реакционную способность литий- и борпроизводных *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов. Задачами работы являются:

1. Исследовать влияние «эффекта поддержки» на реакции литиирования *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов.
2. Изучить влияние «эффекта поддержки» на литий-галогенный обмен в *N,N*-диметиланилинах.
3. Оценить влияние «эффекта поддержки» на реакционную способность литийпроизводных *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов.
4. Установить влияния «эффекта поддержки» на борилирование 1,8-бис(диметиламино)нафталина.
5. Рассмотреть влияния «эффекта поддержки» на реакционную способность борпроизводных 1,8-бис(диметиламино)нафталина.

# Литературный обзор «Методы синтеза литий- и бопроизводных *N,N*-диметиланилинов и *N,N*-диметиламинонафталинов»

Настоящий обзор включает в себя большую часть известных на сегодняшний день (по данным SciFinder на май 2024 года) реакций литиирования, литий-галогенного обмена и каталитического борилирования *N,N*-диметиланилинов и *N,N*-диметиламинонафталинов. Для удобства читателя обзор разделен на три части. Первая посвящена реакциям литиирования, вторая описывает реакции литий-галогенного обмена, а в третьей собраны примеры катализируемого переходными металлами борилирования вышеупомянутых субстратов.

## Часть 1. Литиирование *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов.

Литиирование ароматических соединений – это реакция взаимодействия литийорганических реагентов типа RLi (где R=Alk, Ar), приводящая к обмену водорода в субстрате на атом лития. Механизм данного рода превращений в общем виде можно описать как равновесие между углеводородом и соответствующим литийпроизводным (схема **1**). Это равновесие смещается в сторону образования наиболее слабого основания. При этом, важно отметить, что при наличии в R1 нескольких неравноценных атомов водорода, селективность замещения контролируется условиями превращения и наличием направляющих групп.



**Схема 1**.

Можно выделить две главные движущие силы, определяющие протекание реакции: координация и кислотно-основные взаимодействия[3]. С точки зрения кинетики, в первую очередь замещению подвергаются наиболее кислые и стерически доступные протоны субстрата. Как правило, данные реакции наиболее применимы для ароматических систем, имеющих заместители, содержащие гетероатомы. В таком случае, содержащая гетероатом функциональная группа облегчает протекание реакции и определяет ее региоселективность. Как правило, гетероатомы способны координировать литий, поэтому металлирование происходит в *орто*-положение к заместителю, и такие реакции называются направленным *орто*-металлированием (Directed *ortho*-metallation, DoM), заместители, способствующие их протеканию, называют направляющими, а сам эффект –DoM-эффектом (схема **2**).



**Схема 2.** Принцип работы DoM-эффекта некоторые и заместители, которые его проявляют.

### Литиирование *N,N*-диметиланилинов.

Начнем рассмотрение реакционной способности с *N,N*-диметиланилина **1** (схема **3**, таблица **1**).Так, обработка **1** избытком *н*-бутиллития в кипящем гексане в течение 12ч и позволяют получить продукт **2** с выходом 70%[15]. Замена *н*-бутиллития на более основный *трет*-бутиллитий в пентане позволяет получить литийпроизводное **2** с выходом 79% за 12ч при комнатной температуре[16]. Наиболее распространенным является литиирование **1** системой *n*-BuLi-TMEDA в гексане. При этом показано, что количество TMEDA может быть гораздо меньше эквимолярного без ущерба для выхода и селективности реакции[17].



**Схема 3**.

1,2- и 1,4-бис-диметиламинобензолы **3** и **4** металлируются *н*-бутиллитием намного легче чем *N,N*-диметиланилин **1**[18]. Так, использование *n*-BuLi-TMEDA для металлирования 1,4-бис-диметиламинобензола позволяет получить его литийпроизводное в более мягких условиях с выходом, близким к количественному (схема 4) [17]. Примечательно, что в данном случае удается наблюдать незначительное (~0.1%) образование продукта диметаллирования.



**Схема 4.**

Особенности структуры 1,2-бис(диметиламино)анилина, позволяющие ему эффективно координировать и, как следствие, деагрегировать литийорганический реагент за счет образования комплекса типа **6**, обуславливают легкость его литиирования без необходимости добавления TMEDA (схема 5).



**Схема 5.**

1,3-бис(диметиламино)бензол **8** легко и селективно металлируется *н*-бутиллитием в гексане без добавления TMEDA с образованием 2-литийпроизводного (схема 5). Легкость процесса в данном случае связана с двумя факторами. Во-первых, соседство с двумя диметиламино группами существенно подкисляет С2-Н связь, ускоряя реакцию[19]. Во-вторых, образовавшееся литийпроизводное термодинамически стабилизируется за счет эффективной внутримолекулярной координации двумя атомами азота. Примечательно, что такая особенность координации приводит к образованию устойчивых тримеров этого соединения в твердом теле или в растворе внеполярных растворителях (бензол, толуол), что является редкостью для литийорганических соединений, чаще всего координирующихся в виде мономеров, димеров, тетрамеров или гексамеров в зависимости от условий.



**Схема 5.** Литиирование 1,3-бис(диметиламино)анилина.

*N,N*-диметиламино-*орто*-толуидин **10** литиируется менее селективно, образуется смесь продуктов *орто*-литиирования и замещения водорода в метильной группе (схема 6). В зависимости от условий, их соотношение меняется в широком диапазоне (таблица 2) [20; 21].



**Схема 6.**.

**Таблица 1.** Зависимость селективности литиирования *орто*-толуидина от условий реакции.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | nBuLi,экв. | Растворитель | T, ч | **11a/11b** |
| 1 | 1 | Et2O/hexane | 11 | 1:3.1 |
| 2 | 1 | Et2O/hexane | 20 | 1:1.6 |
| 3 | 2 | Et2O/hexane | 12 | 1:2.0 |
| 4 | 2.5 | Et2O/hexane | 40 | 1:1.5 |
| 5 | 1.5 | Hexane/TMEDA | 4 | 1:10 |
| 6 | 2.5 | Hexane/TMEDA | 4 | 1:10 |
| 7 | 3 | Hexane/TMEDA | 18 | 1:2.4 |
| 8 | 3 | Hexane/TMEDA | 40 | 1:3.3 |

Использование TMEDA позволяет проводить реакцию в гексане намного быстрее и получать продукт замещения CH3-водорода с селективностью до 90%. Такая селективность объясняется тем, что атомы водорода метильной группы являются более кислыми, чем находящиеся в *орто*-положении к NMe2-группе, а их при координации с бутиллитием и диметиламиногруппой образуется устойчивый пятичленный цикл. Тем не менее, во всех случаях увеличение времени реакции приводит к увеличению количества продукта литиирования СН-связи ароматического кольца, что говорит о большей термодинамической стабильности такого продукта.

Важность внутримолекулярной координации лития особенно видна при литтиировании *N,N*-диметиламино-*пара*-толуидина **12**. При реакции как с *n*-BuLi, так и системой *n*-BuLi-TMEDA, в гексане это соединение селективно металлируется в положение 2, в то время как продукт литиирования метильной группы наблюдается лишь в следовых количествах [20] (схема 7).



**Схема 7.**

Особенности литиирования молекул, имеющих несколько разных групп, проявляющих DoM-эффект, были наглядно продемонстрированы на примере изомерных *N,N*-диметиламиноанизолов **14-16**[22]. Так, в случае 3-диметиламиноанизола DoM-эффект NMe2 так и MeO групп носит согласованный характер, что приводит к селективному литиированию в положение 2, аналогично вышеупомянутому 1,3-бис(диметиламино)бензолу (схема 8).



**Схема 8.**

В случае же несогласованного расположения заместителей в 2- и 4-изомерах направление реакции определяется заместителем с более сильным направляющим эффектом, а именно метокси группой. Так, независимо от условий реакции, 2- и 4-диметиламиноанизолы литиируются исключительно в орто-положение к метокси группе (схема 9). Последняя помимо координации с *н*-бутиллитием сильнее подкисляет свои орто-положения, облегчая процесс литиирования. Добавление TMEDA лишь незначительно влияет на выход реакции (таблица 3).



Схема 9.

Таблица 2. Селективность литиирования аренов **7-9.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Субстрат | RLi | T, ч | a | b |
| 1 | 16 | nBuLi | 12 | 71 | 0 |
| 2 | 16 | nBuLi | 12 | 85 | 0 |
| 3 | 16 | nBuLi | 21 | 85 | 0 |
| 4 | 16 | n-BuLi-TMEDA | 0.25 | 22 | 0 |
| 5 | 16 | n-BuLi-TMEDA | 5 | 45 | 0 |
| 6 | 16 | n-BuLi-TMEDA | 12 | 78 | 0 |
| 7 | 14 | nBuLi | 12 | 71 | 0 |
| 8 | 14 | n-BuLi-TMEDA | 12 | 80 | 3 |
| 9 | 15 | nBuLi | 12 | 56 | 0 |
| 10 | 15 | n-BuLi-TMEDA | 12 | 49 | 0 |

Присутствие атомов галогена, особенно фтора, хотя и значительно облегчает реакции литиирования за счет увеличения С-Н кислотности соседний связей, характеризуется низкими выходами, что связано с возможностью образования аринов за счет отщепления галогенидов лития и последующих изомеризаций с образованием полигалогенидов, так называемый «галогенный танец» [23]. Так, при литиировании 3-фтор-*N,N*-диметиланилина **20** системой *n*-BuLi-TMEDA-DIPA реакция протекает селективно в положение 2 (аналогично вышеописанным 1,3-дизамещенным бензолам), с выходом не превышающим 30%[24]. Ожидаемо, авторы сообщают о наличии большого количества продуктов неустановленного строения.



**Схема 10.**

В том случае, когда оба орто-положения в *N,N*-диметиланилинах заняты заместителями не имеющими С-Н связей, реакции литиирования возможны только в оставшиеся положения кольца, при этом роль диметиламино группы ограничивается ее электроноакцепторными свойствами, дополнительно увеличивающими кислотность кольцевых С-Н связей. Однако, в сравнении с другими 1,2,3-тризамещенными бензолами удается обнаружить ярко выраженный «эффект поддержки», производимый диметиламино группой. Так в реакции литиирования 1,3-дихлор-2-замещенных аренов типа **23a-h** наблюдается образование смеси двух продуктов литиирования С4-Н и С5-Н связей **(**схема 11, таблица 4**)** [25]. При этом увеличение заместителя в положении 2 способствует литиированию в положение 5, за счет стерического экранирования положений 4 и 6, вызванного «эффектом поддержки».



**Схема 11.**

**Таблица 3**. Влияние заместителя на селективность литиирования 1,3-дихлор-2-X-замещенных аренов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | X | **24** | **23** |
| a | F | 100 | 0 |
| b | Cl | 96 | 4 |
| c | MeO | 97 | 3 |
| d | OSiEt3 | 91 | 9 |
| e | NMe2 | 75 | 25 |
| f | Et | 80 | 20 |
| g | CF3 | 75 | 25 |
| h | SiEt3 | 26 | 74 |

### Литиирование диметиламинонафталинов.

Переход от диметиламинобензолов к диметиламинонафталинам приводит к возникновению нового типа селективности реакций литиирования, а именно *пери*-литиирования в случае 1-диметиламинонафталинов. Так, литиирование 1-диметиламинонафталина **25** *н*-бутиллитием в диэтиловом эфире при комнатной температуре протекает исключительно в *пери*-положение, а продуктов *орто*-литиирования обнаружить не удается (схема 12). Данное обстоятельство связано с большей термодинамической стабилизацией пятичленного металлоцикла, формирующегося при литиировании положения 8. Большая С-Н кислотность положения 2 в данном случае не оказывает заметного влияния, характерного для литиированя 1-метокси и 1-фторнафталинов[26]. Ввиду пониженной ароматичности нафталинового кольца по сравнению с бензольным, литиирование 1-диметиламинонафталина протекает весьма легко без добавления TMEDA. Реакция широко примененяется для получения различных 8-замещенных диметиламинотафталинов **28a-j** (таблица 5).



**Схема 12**

Таблица 4. Литиирование 1-диметиламинонафталина и обработка различными электрофилами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| E | Выход | Ссылка | 28 |
| CD3OD | 80% | [27] | a |
| CO2 | 47% | [27] | b |
| Ac2O | 67% | [27] | c |
| DMF | 76% | [27] | d |
| BF3 | 17% | [27] | e |
| Me2AlCl | 60% | [28] | f |
| MeNCS | 85% | [28] | g |
| Me3SnCl | 90% | [29] | h |
| Me3SiCl | 90% | [29] | i |

Вышеупомянутая пониженная ароматичность облегчает образования продуктов двойного литиирования нафталинов. Так, 1,5-бис(диметиламино)нафталин **29** реагирует с с избытком н-бутиллития с образованием дилитийпроизводного. Не зависимо от степени литиирования процесс протекает селективно в пери-положения к диметиламино группам (схема 13) [30].



**Схема 13.**

В отсутствии С-Н связи в пери-положении литиирование диметиламинонафталинов протекает более сложным образом. Так, 1,8-бис-диметиламинонафталин **34** с большим трудом реагирует с *н*-бутиллитием в присутствии TMEDA и при 24 часовом выдерживании с четырёхкратном избытком реагента при комнатной температуре наблюдается образование смеси 2-,3-,4- и 4,5-литийпроизводных **35a-d** с суммарным выходом 37 (схема 14) [31]. Увеличение времени реакции (264 часа) позволяет получить смесь 3- и 4-литийпроизводных в соотношении ~4:3 и суммарным выходом 71%. Замена *н*-бутиллития на *трет*-бутиллитий позволяет получить их смесь состава ~1:1 c общим выходом соответствующих альдегидов **36** ~70%. Такая особенность металлирования связана с проявлением «эффекта поддержки»: стерическое и электростатическое отталкивание двух диметиламино групп приводит к дополнительному стерическому экранированию С-Н связей в *орто*-положениях, что приводит к литиированию более доступных С3-Н и С4-Н связей. Образование 4,5-дилитийпроизводного связано со вторым лидированием первоначально образовавшегося 4-литийпроизводного, в котором С-Li связь выступает в качестве направляющей группы.



**Схема 13.**

Ожидаемо, увеличение размера и основности реагента повышает селективность процесса. Так, использование смеси LICKOR-TMEDA позволяет получить 3-литий-1,8-бис(диметиламино)нафталин с селективностью 90% и ~50% конверсией исходного диамина [32]. Подробнее смотри в разделе «обсуждение результатов».

Следует отдельно отметить, что вышеупомянутое стерическое и электростатическое отталкивание диметиламино групп в 1,8-бис(диметиламино)нафталине стабилизирует так называемую *in,in*-конформацию, что препятствует инверсии диметиламино групп и не позволяет им проявлять DoM-эффект. Напротив, введение направляющих групп в положения 2 и 7 1,8-бис(диметиламино)нафталина позволяет легко осуществлять их *орто*-литиирование[33]. Так, обработка 2,7-диметокси-1,8-бис(диметиламино)нафталина **38** избытком *t*-BuLi в присутствии TMEDA приводит к образованию его 3,6-дилитийпроизводного с хорошим выходом (схема 14, таблица 6). Тем не менее, родственный 1,2,7,8-тетракис(диметиламино)нафталин **40** в тех же условиях образует только 3-литийпроизводное с выходом порядка 20% (схема \*\*).



**Схема 14.**

**Таблица 6.**

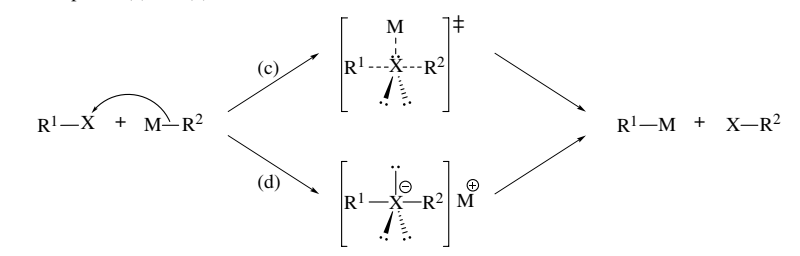
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | E | R | % |
| 39a | MeI | Me | 75 |
| 39b | Me2S2 | SMe | 72 |
| 39c | DBTCE | Br | 60 |
| 39d | TMSCl | TMS | 65 |
| 39e | DMF | CHO | 76 |



**Схема 15.**

## Часть 2. Литий-галогенный обмен в *N,N*-диметиланилинах и *N,N*-диметиламинонафталинах.

Реакция литий-галогенного обмена носит равновесный характер и протекает через промежуточное образование ат-комплекса (ate-complex), в котором электронная плотность реагента как-бы «продавливается» через доступные d-орбитали атома галогена субстрата (схема 16). Такой характер превращения требует наличия низколежащих d-орбиталей и обуславливает применение субстратов, содержащих иод, бром и, реже, хлор, в то время как фторированные субстраты оказываются непригодными. Как и в случае вышеописанных реакций С-Н литиирования, равновесие литий-галогенного обмена смещается в сторону образование менее основного продукта. Так, в случае взаимодействия арилгалогенидов с алкиллитиевыми реагентами равновесие практически полностью смещается в сторону ариллитийпроизводного [34]. В целом процесс литий-галогенного обмена носит более обратимый характер, чем С-Н литиирование, что затрудняет разделение кинетических и термодинамических факторов, определяющих его селективность.





**Схема 16.**

Важно отметить, что в отличие от реакции литиирования, замещение галогена, при объемном заместителе является термодинамически выгодным процессом, поскольку замена крупного галогена на маленький литий позволяет ослабить стерическое напряжение [35].

### Литий-галогенный обмен в *N,N*-диметиланилинах.

Как и в случае С-Н литиирования, наличие направляющей группы облегчает замещение галогена в *орто*-положении. С одной стороны, это связано с образование координационного комплекса между направляющей группой и литийорганическим реагентом, делающего последующей литий-галогенный обмен внутримолекулярным (внутрикомплексным) превращением. С другой стороны, участие неподеленной электронной пары направляющей группы, непосредственно связанной с ароматическим кольцом, в координации, нарушает ее сопряжение деактивируя положительный мезомерный эффект и тем самым облегчая вышеупомянутое «проталкиванеи» электроннйо плотности. Так, крайне легко происходит замещение галогена в *орто*-положении к диметиламино группе в **42** протекает в значительно более мягких условиях, чем в изомерном **44** (схема 17)(ссылки). Процесс переноса электронной плотности в ат-комплексе последнего встречает значительное сопротивление мезомерного эффекта диметиламино группы. Схожий эффект наблюдается и мета-бромпроизводном [36]:.



 29



**Схема 17**

Влияние направляющей группы на селективность особенно хорошо наблюдается в случае реакции 2,5-дибром-*N,N*-диметиланилине **49**, в котором обмену селективно подвергается бром в положении 2 (схема 18) [37]. Аналогична картина наблюдается и для 2,4-диметиланилина **51** (схема 19) [38].



**Схема 18**



**Схема 19**

Обмен галогена в стерически затрудненном положении 4-бром-3,5-диметил-*N,N*-диметиланилина **53** требует использование более активного менее агрегированного *трет*-бутиллития (схема 20) [39]. См. также наши результаты в разделе «обсуждение результатов».



**Схема 20.**

### Литий-галогенный обмен в диметиламинонафталинах.

Несмотря на универсальность литий-галогенного обмена в синтезе литийароматических, в том числе конденсированных, соединений, в литературе известно крайне мало примеров применения этого метода для генерации литийнафталинов. Одной из ключевых проблем здесь является сложность введения галогена в отличные от пара-положения нафталинового кольца. Тем не менее из имеющихся данных, можно сделать заключение, что пониженная ароматичность нафталинового кольца значительно облегчает литий-галогенный обмен в 4-бром-1-диметиламинонафталине **55** по сравнению с родственным анилином (схема 21). Легкость процесса позволяет использовать соответствующее литийпризводное **56** дальнейшей функционализации (таблица 7) [40].



Схема 21

Таблица 6. Получение и обработка **56** различными электрофилами.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 57 | R | solvent | Время | T,оС | Выход,% | Ссылка |
| a | D | Et2O | 1ч | -40 | 99 | [41] |
| b | SiMe2H | THF | 20мин | -78 | 84 | [42] |
| c | BPin | THF | 45мин | -78 | 73 | [43] |
| d | B(OH)2 | THF | 45мин | -78 | 44 | [44] |
| e | I | THF | 30мин | -78 | 40 | [45] |

Благодаря усилиям нагей научной группы и группы профессора А.Ф. Пожарского на сегодняшний день довольно подробно изучены процессы литий-галогенного обмена в галогенпроизводных 1,8-бис(диметиламино)нафталина. Так, 2-бром и 2,7-дибромпроизводные **58** и **60** легко вступают в реакции литий-галогенного обмена, что позволяет получать разнообразные производные нафталиновой протонной губки[46; 47].

При переходе к 4*-*бром-1,8-бис(диметиламино)нафталину **62** картина значительно усложняется. Так, не смотря на пониженную ароматичность нафталина, облегчающую обмен галогена в 4-бром-1-диметиламинонафтлине, наличие сразу двух диметиламино групп в 4-бром-1,8-бис(диметиламино)нафталина **62** вновь затрудняет процесс обмена, требуя использования более жестких условий, чем в случае его орто-изомера **58**.

Напротив, обмен галогена в 4,5-дибром-1,8-бис(диметиламино)нафталина протекает чрезвычайно легко (схема 24)[48]. Во-первых, удаление одного атома брома снижает стерическое отталкивание заместителей в *пери*-положении, что приводит к термодинамической стабилизации. Во-вторых, дополнительная стабилизация возникает за счет внутримолекулярной координации атома лития к атому брома.



**Cхема 24**

Аналогичный эффект наблюдается и при первом литий-галогенном обмене в 2,4,5,7-тетрабром-1,8-бис(диметиламино)нафталине **66**, который происходит селективно в пара-положении к диметиламиногруппе (схема 25) [49]. Последующий обмен галогенов в этом соединении протекает не селективно и управляется комбинацией стерических и электронных факторов. Так, более предпочтительными оказываются продукты с более плоским нафталиновым кольцом и более равномерным распределением электронной плотности. Например, обмен нескольких атомов галогена в одном кольце является менее выгодным, чем обмен галогенов в разных кольцах. Примечательно, что что в большом избытке *н*-бутиллития удается обменять все атомы галогена с образование тетралитийпроизводного **70**.



**Схема 25**

## Часть 3. Каталитическое борилирование *N,N*-диметиланилинов и *N,N*-диметиламинонафталинов.

Благодаря чрезвычайно высокой чувствительности к размеру функциональных групп реакции селективной C-H активации и последующего борилирования находят широкое применение для получения *мета*- и *пара*-борпроизводных многих ароматических соединений [50]. В общем виде данный процесс включает стадию внедрения металла в связь С-Н, которая и является лимитирующей (схема 26). Так стерическое напряжение, возникающение при внедрении металла в *орто*-СН-связь препятствует этому превращению. Таким образом, стерическое отталкивание определяет региоселективность процесса, а подбор соответствующего лиганда позволяет селективно проводить замещение в нужном положении.



**Схема 26.**

Несмотря на очевидную привлекательность этого метода для функционализации ароматических аминов в нетипичное *мета*-положение, примеров его использования в литературе крайне мало. Например, в реакции *N,N*-диметиланилина **1** с различными комплексами Ir(COD) и лигандами бипиридинового ряда удается получить соотвествующие *мета*-борпроизводные с селективностью до 80% и выходом до 60%(схема 27) [51][52][50].

# 

**Схема 27**

Примеров каталитического борилирование диметиламинонафталинов в литературе и вовсе нет, за исключением нашей работы (см. подробнее раздел «обсуждение результатов»).

# 

# Экспериментальная часть

**Общие сведения**

Жидкостные ЯМР спектры были сняты при помощи спектрометра ЯМР Bruker Avance iii (400 МГц для 1H и 100 МГц для 13C) в Ресурсном Центре «Магнитно-резонансные методы исследования» Научного парка СПбГУ.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были получены на спектрометре Bruker maXis методом ионизации распылением в электрическом поле (ESI) в Ресурсном Центре «Методы анализа состава вещества» Научного парка СПбГУ. Для растворения образцов был использован метанол. Съемка спектров велась в положительной области в диапазоне m/z 50–1200. Капиллярное напряжение источника ионизации было установлено на уровне 4000 В. Давление газа в распылителе составляло 1.0 бар, а поток осушающего газа был установлен на 4.0 л/мин.

Монокристаллы соединений **38**, **45**, **46**, **47**, **48а**, **70**, **71** были получены путем медленного упаривания раствора в смеси пентана и диэтилового эфира при комнатной температуре в темноте. Данные монокристальной дифракции были получены на дифрактометре SuperNova, оснащенном детектором HyPix-3000 и микрофокусным Cu Kα источником рентгеновского излучения (λ = 1.54184 A) при температуре T = 100 (2) K в Ресурсном Центре «Рентгенодифракционные методы исследования» Научного парка СПбГУ. Используя программный пакет Olex2 [53], кристаллическая структура соединений была решена методом внутренней фазировки при помощи программы SHELXT [55] и уточнена при помощи пакета SHELXL [57] методом наименьших квадратов. Эмпирическая коррекция абсорбции была проведена в программном обеспечении CrysAlisPro [59] при помощи сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Кристаллические структуры были задепонированы в Кембриджской кристаллографической базе данных (CCDC): **38** – 2098998, **45** – 2098999, **46** – 2099000, **47** – 2227277, **48а** – 2227276, **70** – 2114827, **71** – 2252223.

**Методики получения соединений**

**Металлирование 34** :1,8-бис(диметиламино)нафталин (200 мг, 0,9 ммоль) и cвежеприготовленный трет-бутоксид калия (418 мг, 3,7 ммоль) поместили в круглодонную колбу, осушенную пламенем. Добавили 25 мл свежеперегнанного над натрием н-гексана. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой. Смесь охлаждали до -20оС в течение 30 мин, затем добавили свежеперегнанный TMEDA (0,6 мл, 3,7 ммоль) и 1,6 М раствор n-BuLi в гексанах (2,4 мл, 3,7 ммоль). Сероватую реакционную смесь перемешивали при -20 оС в течение 72 ч. Полученная коричневая суспензия (**А**) содержит около 75% 3-литио-1,8-бис(диметиламино)нафталина.

**3-формил-, 4-формил-, 3,5-диформил- и 3,6-диформил-1,8-бис(диметиламино)нафталины (36a-d):**

Абсолютный N,N-диметилформамид (0,3 мл, 3,7 ммоль) добавили через шприц к суспензии **А**. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обработали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1 : 50 в качестве элюента. Были собраны желтые фракции с Rf = 0,6 (36a), 0,3 (36b), 0,2 (36d) и 0,1 (36c).

3-Формил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (36a): желто-оранжевое масло; выход: 124 мг (55%). Характеристики соответствовали литературным данным.

4-Формил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (36b): темно-оранжевое масло; выход: 16 мг (7%). Характеристики соответствовали литературным данным.

3,5-Диформил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (3**6c**): оранжевые кристаллы; Тпл. 106-107 oC (*n*-hexane); выход: 3 mg (1%). 1H NMR (500 MHz, δ, CDCl3): 10.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.82 (s, 6H). 13C NMR (126 MHz, δ, CDCl3): 193.88, 191.37, 156.33, 151.92, 139.96, 136.50, 135.64, 124.88, 123.15, 119.90, 110.87, 107.29, 43.23. HRMS (ESI): найдено 271.1449 [M+H+], 303.1712 [M+MeOH+H+], 335.1976 [M+2MeOH+H+]; рассчитано для C16H19N2O2[M+H+] 271.1441, C17H23N2O2 [M+MeOH+H+] 303.1703, C18H27N2O2 [M+2MeOH+H+] 335.1965.

3,6-Диформил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (36d): оранжевые кристаллы; mp 127-128 oC (н-гексан); выход: 8 мг (3%).1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 10,08 (с, 2H), 7,92 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 2,84 (с, 12H). 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 192.38, 152.02, 136.78, 134.84, 128.82, 126.05, 110.53, 43.93. HRMS (ESI): найдено 271,1451 [M+H+], 303,1716 [M+MeOH+H+], 335,1980 [M+2MeOH+H+]; рассчитано для C16H19N2O2[M+H+] 271,1441, C17H23N2O2 [M+MeOH+H+] 303,1703, C18H27N2O2 [M+2MeOH+H+] 335,1965.4.2.2.

**3-Метилтио-1,8-бис(диметиламино)нафталин** (72): Абсолютный диметилдисульфид (0,4 мл, 4,0 ммоль) добавляли через шприц к суспензии **А.** Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1 : 20 в качестве элюента. Была получена желтая фракция (почти бесцветная на адсорбенте) с Rf = 0,6.

3-Метилтио-1,8-бис(диметиламино)нафталин (72): бледно-желтое масло со слабым «сульфидным» запахом; выход 116 мг (48%). Характеристики соответствуют литературным данным.

3-Бром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (73):

Бром (0,2 мл, 3,7 ммоль) добавляли через шприц к суспензии А. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали гексаном (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия с н-гексаном в качестве элюента. Была получена бледно-желтая фракция с Rf = 0,9.

3-Бром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (**74**): бледно-желтое масло; 57 mg (21%). 1H NMR (500 MHz, δ, CDCl3): 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.79 (s, 6H). 13C NMR (126 MHz, δ, CDCl3): 152.19, 151.15, 138.72, 126.67, 123.33, 120.71, 119.71, 119.07, 116.02, 113.13, 44.36, 44.33. HRMS (ESI): 293.0662 (79Br); рассчитано для C14H17BrN2 (79Br) 293.0648.

4.2.4. 3-Трифторацетил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (74)

Свежеперегнанный этилтрифторацетат (0,4 мл, 3,7 ммоль) добавляли через шприц к суспензии А. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1 : 30 в качестве элюента. Была собрана желтая фракция с Rf = 0,3.

3-Трифторацетил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (74): темно-оранжевое масло; выход: 96 мг (33%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 6H), 2,82 (с, 6H). 13C ЯМР (63 МГц, δ, CDCl3): 180,93 (q, J = 34,3 Гц), 151,77, 150,90, 136,82, 127,11, 126,88 (dd, J = 3,2 Гц, J = 6,5 Гц), 124,12, 117,16 (q, J = 291,6 Гц), 116,75, 109,26, 44,21, 44,05. HRMS (ESI): 331,1369 [M+H+], 343,1632 [M+MeOH+H+]; рассчитано для C16H18F3N2O[M+H+] 311,1366, C17H22F3N2O [M+MeOH+H+] 343,1628.

4.2.5. 3-(2,2-диметилпропанонил)- и 3,6-бис(2,2-диметилпропанонил)-1,8-бис(диметиламино)нафталины (75a,b)

Триметилацетонитрил (0,4 мл, 3,7 ммоль) добавляли через шприц к суспензии А. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1 : 30 в качестве элюента. Были собраны желтые фракции с Rf = 0,4 (75b) и 0,6 (75a).

3-(2,2-диметилпропанонил)-1,8-бис(диметиламино)нафталин (75a): желтое воскообразное масло; выход: 67 мг (24%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3):7,77 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,00 (д, J=7,4 Гц, 1H), 2,82 (с, 6H), 2,81 (с, 6H), 1,43 (с, 9H). 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3):209,33, 150,81, 150,78, 136,83, 134,98, 126,27, 122,83, 122,42, 121,73, 114,50, 111,55, 44,42, 44,34, 28,52.HRMS (ESI): 299,2128 [M+H+]; рассчитано для C19H26N2O[M+H+] 299,2118.

3,6-бис(2,2-диметилпропанонил)-1,8-бис(диметиламино)нафталин (75b): желтое воскообразное масло; выход: 18 мг (5%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3):7,80 (с, 2H), 7,28 (с, 2H), 2,84 (с, 12H), 1,45 (с, 18H). 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 209.04, 150.54, 135.75, 135.70, 122.88, 122.48, 112.95, 44.39, 44.11, 28.30. HRMS (ESI): 383,2703 [M+H+]; рассчитано для C24H35N2O2 [M+H+] 383,2693.

4.2.6. 3-Бензоил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (76)

Бензоилхлорид (0,4 мл, 3,7 ммоль) добавляли через шприц к суспензии А. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1 : 30 в качестве элюента. Была собрана желтая фракция с 0,6.

3-Бензоил-1,8-бис(диметиламино)нафталин (76): желтое масло; выход: 109 мг (37%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 7,92 - 7,86 (м, 2H), 7,71 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7. 43 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,41 - 7,32 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,84 (с, 6H). 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 197.12, 151.25, 150.77, 138.34, 136.66, 134.17, 132.07, 130.06, 128.20, 126.37, 126.17, 122.91, 122.33, 115.06, 111.43, 44.28, 44.22. HRMS (ESI): 319,1796 [M+H+]; рассчитано для C21H22N2O [M+H+] 319,1805.

**Функционализация 3-формил1,8-бис(диметиламино)нафталина 36a**

Оксим 3-формил-1,8-бис(диметиламино)нафталина (**77**):

К раствору 3-формил-1,8-бис(диметиламино)нафталина **36а** (280 мг, 0,9 ммоль) в 50 мл этанола добавили раствор гидроксиламина гидрохлорида (140 мг, 2 ммоль) в 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, а полученный белый порошок смешали с 10 мл аммиака и 10 мл хлороформа. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали хлороформом Et2O (2 × 10 мл). Объединенные органические фракции высушили над сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью EtOAc-н-гексан 1:2 в качестве элюента. Была собрана желтая фракция с Rf = 0,5.

3-Формил-1,8-бис(диметиламино)нафталин оксим (**77**): желтое масло; выход: 190 мг (82%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,28 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,84 (с, 6H).13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 151.38, 150.97, 150.92, 137.55, 129.06, 126.29, 123.22, 121.98, 121.37, 114.00, 108.27, 44.30, 44.20. HRMS (ESI): 258,1608 [M+H+]; рассчитано для C15H20N3O[M+H+] 258,1601.

**3-Циано-1,8-бис(диметиламино)нафталин (78)**

Раствор оксима 3-формил-1,8-бис(диметиламино)нафталина (200 мг, 0,8 ммоль) в 10 мл уксусного ангидрида нагревали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали на лед (50 г) и нейтрализовывали с помощью аммиака. Продукт экстрагировали хлороформом Et2O (3 × 10 мл). Растворитель удалили, а остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью CH2Cl2-н-гексана 2:1 в качестве элюента. Была собрана желтая фракция с показателем 0,9.

3-Циано-1,8-бис(диметиламино)нафталин (78): желтое масло; выход: 170 мг (90%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 7,67 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 2,82 (с, 6H), 2,79 (с, 6H). 13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3): 151.51, 150.84, 136.85, 127.15, 126.81, 121.65, 121.60, 119.91, 115.38, 112.08, 108.80, 44.08, 43.95. HRMS (ESI): 240,1501 [M+H+]; рассчитано для C15H18N3 [M+H+] 240,1495.

**Этил 2-циано-3-(1,8-бис(диметиламино)нафталин-3-ил)акрилат (79)**

К раствору 3-формил-1,8-бис(диметиламино)нафталина **36а** (100 мг, 0,4 ммоль) в 10 мл этанола добавили пиперидин (0,04 мл, 0,4 ммоль) и этилцианоацетат (0,04 мл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на оксиде алюминия со смесью CH2Cl2-н-гексан 1:1 в качестве элюента. Была собрана красная фракция с Rf = 0,5.

Этил 2-циано-3-(1,8-бис(диметиламино)нафталин-3-ил)акрилат (**79**): кроваво-красные кристаллы; mp 107-108 oC (н-гексан); выход 70 мг (51%). 1H ЯМР (500 МГц, δ, CDCl3): 8,31 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4. 40 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,82 (s, 6H), 1,42 (t, J = 7,1 Гц, 1H).13C ЯМР (126 МГц, δ, CDCl3):163. 09, 155.94, 151.55, 150.86, 137.08, 128.94, 128.85, 126.81, 122.78, 122.52, 116.10, 115.75, 110.18, 101.64, 62.52, 44.13, 44.03, 14.25.HRMS (ESI): 338.1867 [M+H+]; рассчитано для C20H24N3O2 [M+H+] 338.1863.

**N,N-диметил-2-(триметилсилил)анилин (84).**

N,N-диметиланилин (2 г, 16,5 ммоль) и свежеперегнанный TMEDA (100 мг, 0,9 ммоль) поместили в высушенную пламенем круглодонную колбу. Добавили 25 мл свежеперегнанного над натрием н-гексана. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с сывороткой. Затем добавили 1,6 М раствор n-BuLi в гексане (15 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 72 оС в течение 48 ч. Триметилхлорсилан (3,2 мл, 25 ммоль) добавляли через шприц после охлаждения реакционной смеси до -20 ℃ Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 ℃ и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали гексаном (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и подвергали хроматографии на Al2O3 с гексаном в качестве элюента. Бесцветная фракция с Rf = 0,9 была собрана с получением 2,3 г (72%) N,N-диметил-2-(триметилсилил)анилина **84** в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 7,49 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (тд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 0,31 (с, 9H). 13C ЯМР (125 МГц, CDCl3) δ 161,31, 138,25, 135,24, 130,23, 124,87, 121,55, 46,90, -0,07.

**(2-Метоксифенил)триметилсилан (85)**.

2-Бромоанизол (2 г, 10,7 ммоль) поместили в круглодонную колбу, осушенную пламенем. Добавили 25 мл абсолютного диэтилового эфира. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с сывороткой. Смесь охлаждали до -20 ℃ в течение 30 минут, затем добавили 1,6 М раствор n-BuLi в гексанах (6,9 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -20 ℃. Триметилхлорсилан (1,7 мл, 12 ммоль) был добавлен через шприц. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 ℃ и обработали водой (10 мл). Продукты экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и подвергали хроматографии на Al2O3 со смесью CHCl3/гексан 3:5 в качестве элюента. Бесцветная фракция с Rf = 0,9 была собрана с получением 828 мг (42%) (2-метоксифенил)триметилсилана **85** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,42 (дд, J = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 6,99 (тд, J = 7,3, 0,6 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 0,31 (с, 9H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ 164,38, 134,95, 130,70, 127,96, 120,40, 109,55, 55,01, -0,96.

**N,N-диметил-8-(триметилсилил)нафталин-1-амин (86)**.

1-Диметиламинонафталин (2 г, 12 ммоль) поместили в высушенную пламенем круглодонную колбу. Добавили 25 мл абсолютного диэтилового эфира. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с сывороткой. Затем добавили 1,6 М раствор n-BuLi в гексане (34 мл, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 ℃ в течение 48 ч. Триметилхлорсилан (8,5 мл, 60 ммоль) добавляли через шприц после охлаждения реакционной смеси до -20 ℃. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 ℃ и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали гексаном (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и подвергали хроматографии на Al2O3 с гексаном в качестве элюента. Бесцветная фракция с Rf = 0,9 была собрана с получением 1 г (34%) N,N-диметил-8-(триметилсилил)нафталин-1-амина **86** в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, C6D6) δ 7,91 (дд, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8. 1, 1,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H), 0,38 (с, 9H). 13C ЯМР (100 МГц, C6D6) δ 153,22, 136,15, 135,86, 135,22, 134,67, 129,50, 125,43, 125,38, 125,18, 116,09, 46,76, 2,06.

**Металлирование 84-86 LiCKOR-TMEDA.**

Арен (0,9 ммоль) и свежеприготовленный трет-бутоксид калия (418 мг, 3,7 ммоль) помещали в осушенную пламенем круглодонную колбу. Добавили 25 мл свежеперегнанного над натрием н-гексана. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с сывороткой. Смесь охлаждали до -20 ℃ в течение 30 мин, затем добавили свежеперегнанный TMEDA (0,6 мл, 3,7 ммоль) и 1,6 М раствор n-BuLi в гексанах (2,4 мл, 3,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -20 ℃ в течение 72 ч. К суспензии через шприц добавили абсолютный N,N-диметилформамид (0,3 мл, 3,7 ммоль). Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и подвергали исследованию методом ЯМР 1H.

3-Формил-6-триметилсилил-N,N-диметиланилин **88a** и 4-формил-6-триметилсилил-N,N-диметиланилин **88b**. Были получены путем металлирования **84** (172 мг, 0,9 ммоль) с помощью LiCKOR-TMEDA, как описано выше. Разделить **88а** и **88b** не удалось, но их тонкое разделение сигналов позволило нам провести эксперимент NOESY и COSY, чтобы определить, какой сигнал принадлежит какой молекуле.

**Металлирование с помощью tert-BuLi-TMEDA.**

Арен (0,9 ммоль) помещали в высушенную пламенем круглодонную колбу. Добавили 25 мл свежеперегнанного над натрием н-гексана. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с сывороткой. Смесь охлаждали до -20 ℃ в течение 30 мин, затем добавили свежеперегнанный TMEDA (0,6 мл, 3,7 ммоль) и 1,7 М раствор tert-BuLi в пентане (2,2 мл, 3,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20 оС в течение 72 ч. К суспензии через шприц добавили абсолютный N,N-диметилформамид (0,3 мл, 3,7 ммоль). Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 12 ч при -20 оС и обрабатывали водой (10 мл). Продукты экстрагировали Et2O (2 × 25 мл), растворитель выпаривали досуха и подвергали исследованию методом ЯМР 1H.

Формил-1-диметиламино-8-триметилсилилнафталины **90a-d** были получены путем металлирования **86** (220 мг, 0,9 ммоль) с помощью tert-BuLi-TMEDA, как описано выше. Реакционную смесь хроматографировали на диоксиде кремния с дихлорметаном в качестве элюента, собирали бледно-желтые фракции с Rf = 0,7 (23a,c,d) и Rf = 0,6 (23b).

5-Формил-1-диметиламино-8-триметилсилилнафталины **90b**. Бледно-желтое масло. Выход 20 мг, 8%. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 10,29 (с, 1H), 9,29 (дд, J = 8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7. 88 (дд, J = 6,8, 1,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,67 (с, 6H), 0,29 (с, 9H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3) δ 192,54, 160,01, 137,74, 137,53, 136,23, 133,94, 132,57, 128,01, 127,84, 125,52, 113,78, 46,35, 1,94.

Разделить **88a, 88c** и **88d** не удалось, но их тонкое разделение сигналов позволило нам провести эксперимент NOESY и COSY, чтобы определить, какой сигнал альдегидной группы принадлежит той или иной молекуле.

2-Метокси-3-(триметилсилил)бензальдегид **92**. Был получен путем металлирования **85** (163 мг, 0,9 ммоль) с помощью tert-BuLi-TMEDA, как описано выше. Дальнейшая очистка не проводилась, и продукт был получен в виде бледно-желтого масла. Выход 130 мг, 70%.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 10,36 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 0,36 (с, 9H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3) δ 190,22, 168,41, 141,71, 134,49, 131,30, 128,20, 124,24, 65,56, -0,37.

**(1,8-бис(диметиламино)нафталин-4-ил)бороновой кислоты перхлорат** (**94a**).:

4-Бром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (300 мг, 1 ммоль) и 20 мл диэтилового эфира, свежеперегнанного над натрием, поместили в высушенную пламенем круглодонную колбу. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с септой. Смесь охлаждали до -20°C в течение 30 мин и добавили 1,6M раствор n-BuLi в гексанах (1 мл, 1,6 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч с образованием 4-литио-1,8-бис(диметиламино)нафталина. Добавили триметилборат (156 мг, 1,5 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при -20°C и обработали 50% экв. HClO4 (0,3 мл, 2 ммоль). Образовавшийся осадок отделили и промыли дихлорметаном (2 × 5 мл) и ацетоном (2 × 5 мл). Аце-тоновый раствор выпаривали, получая смесь, содержащую **94a** и **34** в соотношении 10:1 в виде сероватого порошка.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 18,62 (с, 1H), 8,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 7. 7 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,70 (м, 1H), 3,13 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 3,11 (д, J = 2,3 Гц, 6H).

**(1,8-бис(диметиламино)нафталин-2-ил)бороновая кислота пер-хлорат (94b)**.

2-Бром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (300 мг, 1 ммоль) и 20 мл н-гексана, свежеперегнанного над натрием, поместили в высушенную пламенем круглодонную колбу. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с септой. Смесь охлаждали до -20°C в течение 30 мин и добавили 1,6M раствор n-BuLi в гексанах (1 мл, 1,6 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч с образованием 2-литио-1,8-бис(диметиламино)нафталина. Добавили триметилборат (156 мг, 1,5 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при -20°C и обработали 50% экв. HClO4 (0,5 мл, 2,4 ммоль). Образовавшийся осадок отделили и промыли дихлорметаном (2 × 5 мл) и ацетоном (2 × 5 мл). Ацетоновый раствор выпаривали, получая 251 мг (0,7 ммоль, 70%) перхлората (1,8-бис(диметиламино)нафталин-2-ил)бороновой кислоты в виде сероватого порошка.

1H ЯМР (400 МГц, δ, ДМСО-d6) δ 19,20 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 3H), 7,73 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,23 (d, J = 2,3 Гц, 6H), 3,15 (d, J = 2,0 Гц, 6H). 13CNMR (100 МГц, δ, DMSO-d6): 145.08, 144.94, 135.45, 131.49, 129.31, 128.43, 127.36, 122.40, 119.27, 46.27, 44.82. 11B ЯМР (128 МГц, ДМСО) δ 19,79 (с). HRMS (ESI в MeOH): m/z [M- ClO4]+ рассчитано для C16H23BN2O2 (диметиловый эфир): 287,1925, 286,1962; найдено: 287,1929, 286,1957.

**6,7-бис(диметиламино)-1H,3H-нафто[1,8-cd][1,2,6]оксадиборинин-1,3-диол перхлорат (95).**

4,5-дибром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (300 мг, 0,81 ммоль) поместили в высушенную пламенем круглодонную колбу. Добавили н-гексан (15 мл), свежеперегнанный над натрием. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с септой. Смесь выдерживали при -24 °C в течение 20 мин и добавили через шприц 1,6 М раствор n-BuLi в гексанах (2 мл, 3,2 ммоль). Желто-сладкую смесь выдерживали при 25 °C в течение 24 ч с образованием 4,5-дилитио-1,8-бис(диметиламино)нафталина 2d в виде оранжевой суспензии. Полученную суспензию охладили до -78 °C и добавили свежеперегнанный гидрид кальция, охлажденный до -24 °C, триме-тилборат (0,5 мл, 2,4 ммоль). Смесь выдерживали в течение 24 ч при -24 °С и добавили 50%-ный экв. раствор HClO4 (0,5 мл, 3,4 ммоль). Образовавшийся осадок отделяли и промывали дихлорметаном (4 × 15 мл), 1 %-ным экв. раствором HClO4 (2 × 3 мл) и ледяной водой (2 × 3 мл). Твердый остаток сушили над P2O5 в вакууме в течение 3 ч, получив 173 мг 5 в виде светло-бежевого порошка (0,45 ммоль, 55 %).

1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 18,37 - 18,33 (м, 1H), 9,43 (с, 2H), 8,34 (д, 2H, J=7,6 Гц), 8,16 (д, 2H, J=7,6 Гц), 3,15 (д, 12H, J=2,5 Гц).13C ЯМР (ДМСО-d6, 100 МГц): δ 148.15, 143.43, 135.33, 129.64, 121.56, 118.18, 46.13. HRMS (ESI в MeCN): m/z [M-ClO4]+ calcd для C14H19B2N2O3: 285.1576, 284.1613, 286.1610; найдено: 285.1587, 284.1619, 286.1599.

**N,N,N,N,N-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1,8-диамин (96a).**

4-Бром-1,8-бис(диметиламино)нафталин (300 мг, 1 ммоль) и 20 мл диэтилового эфира, свежеперегнанного над натрием, поместили в круглодонную колбу, осушенную пламенем. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с септой. Смесь охлаждали до -20°C в течение 30 мин и добавили 1,6M раствор n-BuLi в гексанах (1 мл, 1,6 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч с образованием 4-литио-1,8-бис(диметиламино)нафталина. Добавили MeOBPin (252 мг, 1,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при -20°C и обработали водой. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия. Растворитель удалили, а остаток промыли 3 мл пентана, получив 217 мг 6a в виде сероватого порошка (0,64 ммоль, 64%).

1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 8,38 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,79 (с, 6H), 1,42 (с, 12H). 13C ЯМР (126 МГц, CDCl3) δ 153,55, 150,74, 141,60, 136,27, 125,91, 121,55, 119,01, 111,84, 110,86, 83,14, 43,91, 43,72, 24,94.11B ЯМР (160 МГц, CDCl3) δ 31,83 (s, br). HRMS (ESI в MeCN): m/z [M+H]+ calcd для C20H30BN2O2: 341.2395, 340.2431; найдено: 341.2410, 340.2434.

**N,N,N,N,N-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1,8-диамин (96b).**

К перемешиваемой суспензии **94b** (200 мг, 0,58 ммоль) в 10 мл дихлорметана при комнатной температуре добавили гексагидрат пинакола (252 мг, 1,1 ммоль) и молекулярные сита 4Å (300 мг). Через 4 часа молекулярные сита отфильтровывали и промывали дихлорметаном (2 × 5 мл), растворитель удаляли, а осадок промывали Et2O (2 × 10 мл), получая чистый **96b**-HClO4 с количественным выходом.

Чистый **96b**-HClO4 смешивали с дихлорметаном (10 мл) и водным аммиаком (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Органические фракции отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, получая 152 мг **96b** (0,45 ммоль, 77%) в виде сероватого порошка.

1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6) δ 7,43 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 2H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,00 (с, J = 5,2 Гц, 6H), 2,79 (с, 6H), 1,40 (с, 12H).

**N,N,N,N-тетраметил-3,6-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1,8-диамин (97b).**

1,8-бис(диметиламино)нафталин (428 мг, 2 ммоль), B2Pin2 (1,3 г, 5 ммоль), [Ir(COD)OMe]2 (2,5 мг, 0,03 ммоль) и 4,4′-ди-терт-бутил-2,2′-дипиридил (20 мг, 0. 075 ммоль) и 20 мл н-гексана, свежеперегнанного над натрием, помещали в высушенную пламенем круглодонную колбу. Колбу заполнили сухим аргоном и закрыли пробкой с септой. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 72 часов. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в 10 мл диэтилового эфира и обрабатывали 50%-ной водной HClO4 (0,5 мл, 3,4 ммоль). Образовавшийся осадок отделили и высушили в вакууме, получив титульное соединение в виде перхлората в виде сероватого порошка. Порошок обработали насыщенным водным аммиаком (5 мл) и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (3 × 15 мл). Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали с получением 820 мг **97b** в виде светло-коричневого масла (1,76 ммоль, 88%).

1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,01 (с, 2H), 7,35 (с, J = 10,9 Гц, 2H), 2,85 (с, 12H), 1,41 (с, J = 4,5 Гц, 24H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3) δ 149,68, 136,72, 131,13 ,123,88 ,117,82, 83,67 ,44,38 ,24,95. 11B ЯМР (128 МГц, CDCl3) δ 31,65 (с, br). HRMS (ESI в MeCN): m/z [M+H]+ calcd для C26H41B2N2O4: 467.3247, 466.3283, 468.3281; найдено: 467.3245, 466.3281, 468.3266.

**(4,5-бис(диметиламино)нафталин-2,7-диил)перхлорат дибороновой кислоты (98).**

Раствор сложного эфира **97b** (250 мг, 0,53 ммоль) в 5 мл Et2O перемешивали с 5 мл 10%-ного водного NaOH в течение 4 часов. Водный слой отделили и подкислили 50%-ной водной HClO4 до pH 1. Осадок отделили, высушили в вакууме и промыли ацетоном (3 × 10 мл). Ацетоновый раствор выпаривали, получая 172 мг 8 в виде белого порошка (0,432 ммоль, 80%).

1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 18,37 - 18,33 (м, 1H), 9,43 (с, 2H), 8,34 (д, 2H, J = 7,6 Гц), 8,16 (д, 2H, J = 7,6 Гц), 3,15 (д, 12H, J = 2,5 Гц).

**3,6-дииодо-N,N,N,N-тетраметилнафталин-1,8-диамин (99**).

Раствор сложного эфира **97b** (300 мг, 0,64 ммоль) в 5 мл ДМФ и CuI (365 мг, 1,92 ммоль) помещали в 25 мл центрифужную пробирку и перемешивали в течение 24 ч при 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили 10 мл диэтилового эфира и отделили твердое вещество центрифугированием. Жидкую фазу смешивали с 50 мл воды и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и выпаривали растворитель, получая 91 мг **99** в виде серого порошка (0,192 ммоль, 30%).

1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,55 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 2,78 (с, 12H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3) δ 151,79, 139,90, 128,59, 121,80, 118,20, 92,67, 44,06. HRMS (ESI в MeCN): m/z [M+H]+ calcd для C14H17I2N2: 466.9476; найдено: 466.9480.

**4-Амино-3,5-дибромбензолсульфонамид:** HBr (48% водный раствор, 35,34 мл, 0,312 моль, 2,5 эквив.) и H2O2 (37% водный раствор, 15,84 мл, 0,250 моль, 2 эквив.) добавляли к перемешиваемому при 70 °C раствору 4-амино-3-бромбензолсульфонамида 3 (21,45 г, 0,125 моль) в воде (365 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 40 мин. Горячую суспензию отфильтровывали. Остаток перекристаллизовали из 95 % EtOH с получением 4-амино-3,5-дибромбензолсульфонамида (28,86 г, 71 %) в виде персиковых кристаллов. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ = 6,07 (с, 2 H), 7,25 (с, 2 H), 7,80 (с, 2 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6): δ = 106,6, 129,9, 133,2, 146,3 ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C6H579Br2N2O2S- [M-H+]: 326.8443, найдено 326.8443, m/z calcd. for C6H579Br81BrN2O2S- [M-H+]: 328.8423, найдено 328.8427, m/z calcd. for C6H581Br2N2O2S- [M-H+]: 330.8403, найдено 330.8408.

**2,6-Дибромоанилин**: Раствор 4-амино-3,5-дибромбензолсульфонамида (5 г, 0,015 моль) в H2SO4 (70 % водный раствор, 25 мл) перемешивали при 180 °C в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (25 мл) и отфильтровали. Неочищенный продукт растворили в CH2Cl2 (150 мл) и промыли водой (3 × 150 мл). Органическую фазу отделили и выпарили досуха с получением 2,6-дибром-анилина (2,655 г, 70 %) в виде белых игл. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ = 4,58 (с, 2 H), 6,51 (т, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 2 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3): δ = 108,9, 119,4, 131,8, 142,0 ppm.

**2,6-Дибромо-N,N-диметиланилин** (4a): K2CO3 (13,66 г, 0,099 моль, 2 эквив.) и Me2SO4 (16,39 мл, 0,173 моль, 3,5 эквив.) были добавлены к перемешиваемому при 90 °C раствору 2,6-дибромоанилина (12,26 г, 0,049 моль) в MeCN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч, затем при 75 °C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали н-гексаном (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na2SO4 и отфильтровывали. Растворитель выпаривали досуха. Неочищенный продукт перегоняли при 5 торр (Tb = 110°C) с получением 4a (11,61 г, 85 %) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ = 2,92 (с, 6 H), 6,86 (т, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,53 (д, J = 7,9 Гц, 2 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3): δ = 41,8, 125,9, 127,3, 132,9, 148,5 ppm.

**6-Замещенные 2-бром-N,N-диметил-анилины (общая процедура):** н-Бутиллитий (1,6 М раствор в гексанах, 3,36 мл, 5,37 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли через шприц к раствору 2,6-дибром-N,N-диметиланилина 4a (1 г, 3,58 ммоль) в сухом н-гексане (30 мл) в пламенной колбе под атмосферой аргона при -24 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при той же температуре. Соответствующий электрофил добавляли через шприц: раствор TMSOTf (1,95 мл, 10,74 ммоль, 3 экв.) в сухом Et2O (30 мл) для **100b**, неочищенный сухой Me2S2 (0,950 мл, 10,74 ммоль, 3 экв.) для **100c**, неочищенный сухой Me2SO4 (1,02 мл, 10,76 ммоль, 3 экв.) для **100d**. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при -24 °C и 24 ч при комнатной температуре, а затем обработали водным аммиаком (30 мл). Продукты экстрагировали н-гексаном (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na2SO4 и отфильтровывали. Растворитель выпаривали досуха.

**2-Бромо-N,N-диметил-6-триметилсилиланилин (100b):** был очищен методом TLC на SiO2 с н-гексаном в качестве элюента. Фракция с Rf = 0,7 дала 4b (634 мг, 60 %) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ = 0,28 (с, 9 H), 2,85 (с, 6 H), 7,07 (т, J = 7,5 Гц, 1 H), 7,41 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1 H), 7,54 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3): δ = -0,1, 43,1, 123,1, 127,2, 134,1, 135,9, 145,3, 155,4 ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C11H1879BrNSi+ [M+H+]: 272.0465, найдено 272.0450, m/z calcd. for C11H1881BrNSi+ [M+H+]: 274.0444, найдено 274.0435.

**2-Бромо-6-(тиометил)-N,N-диметиланилин (100c):** Желтое масло, выход: 852 мг (97 %). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ = 2,35 (с, 3 H), 2,88 (с, 6 H), 6,98 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1 H), 7,03 (т, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,27 (м, 1 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3): δ = 14,6, 41,2, 122,2, 123,4, 127,3, 129,2, 144,6, 145,8 ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C9H1379BrNS+ [M+H+]: 245.9947, найдено 245.9943, m/z calcd. for C9H1381BrNS+ [M+H+]: 247.9926, найдено 247.9922.

**2-Бромо-N,N,6-триметиланилин (100d):** Желтое масло, выход: 733 мг (96 %). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ = 2,36 (с, 3 H), 2,88 (с, 6 H), 6,91 (т, J = 7,7 Гц, 1 H), 7,12 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц 1 H), 7,40 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1 H) ppm. 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3): δ = 19,4, 42,0, 124,6, 126,1, 130,1, 131,4, 140,1, 149,1 ppm. HRMS (ESI): m/z calcd. for C9H1379BrN+ [M+H+]: 214.0226, найдено 214.0225, m/z calcd. for C9H1381BrN+ [M+H+]: 216.0205, найдено 216.0205.

# Обсуждение результатов

Наши исследования мы начали с литиирования 1,8-бисдиметиламинонафталина **34.** Из ранее известных данных о его металлировании можно выделить несколько особенностей данной молекулы, определяющих ее реакционную способность в процессах литиирования: 1) Сильная электроннодонорная способность двух диметиламиногрупп, 2) стерическое экранирование обоих *орто*-положений NMe2-группами, 3) предпочтительность *in-in* конформации диметиламиногрупп (схема 28), 4) крайне высокая основность 2-литий-1,8-бисдиметиламинонафталина. Первый фактор приводит к снижению кислотности всех связей C-H в нафталиновом кольце, однако *мета*-положения наименее подвержены этому влиянию. Остальные факторы практически полностью подавляют DoM-эффект диметиламиногрупп и исключают возможность селективного *орто*-металлирования. Это позволяет расположить С-Н связи **20** в порядке легкости металлирования следующим образом: *мета*-C-H > *пара*-C-H >> *орто*-C-H.



**Схема 28.**

Исходя из вышеперечисленных фактов, в качестве металлирующей системы была выбрана смесь LICKOR-TMEDA, которая за счет высокой основности и достаточной стерической затрудненности могла бы позволить использовать небольшие различия в кислотности *мета*- и пара-C-H связей.

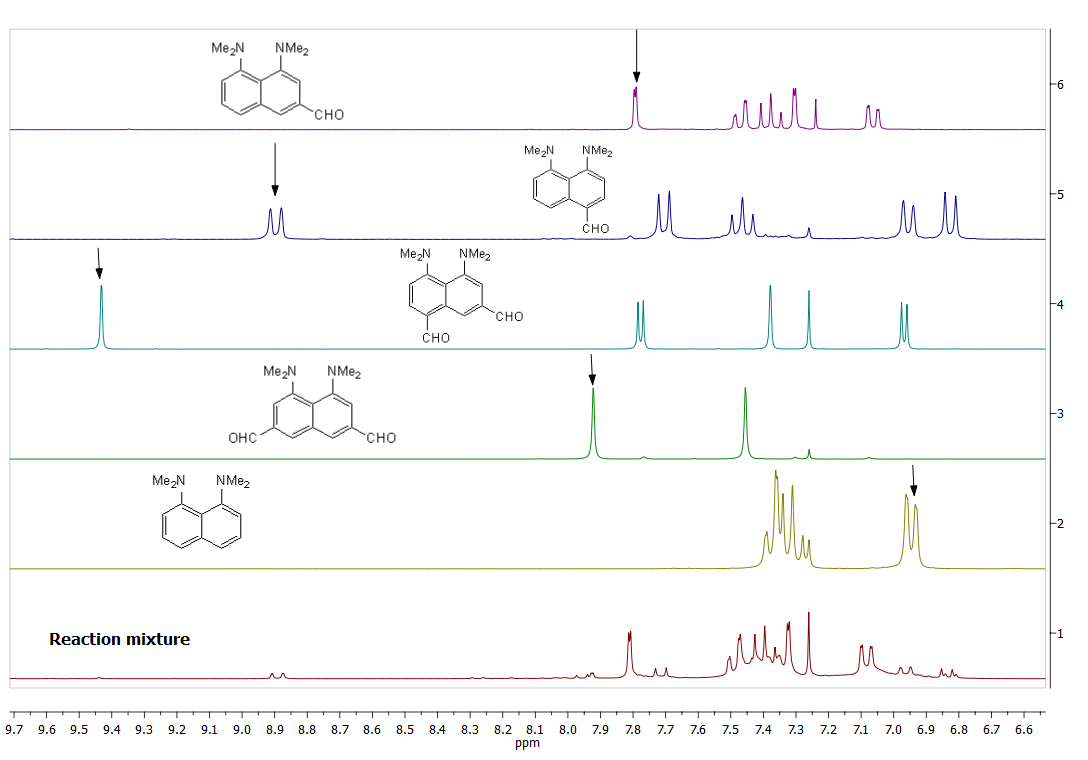
В первую очередь был проведен ряд экспериментов для подбора оптимальных условий металлирования (схема 29, таблица 8). Лучше всего реакция проходила при −20 °С в гексане с четырьмя молярными эквивалентами t-BuOK–n-BuLi–TMEDA (опыты 1-2). Реакция протекает довольно медленно, поэтому увеличение времени выдерживания реакционной массы до введения электрофила положительно влияет на выход продуктов, однако выдерживание дольше 72 часов уже не является целесообразным, поскольку выход меняется незначительно. Попытка увеличить селективность путем использования более основного t-BuLi в составе литиирующей смеси оказалась неудачной и привела к снижению как общего выхода продуктов, так и к понижению м*ета*-селективности. Соединения **36a-d** и непрореагировавший **34** были сначала зарегистрированы с помощью спектроскопии 1H, и далее разделены методом ТСХ. Простота ЯМР-спектров ранее неизвестных альдегидов **36с** и **36d** позволила однозначно подтвердить их структуру. Спектральный выход **36a-d** и, косвенно, их литийорганических прекурсоров **35a-d** был определен по интенсивности характеристичных для каждого соединения ароматических протонов, поскольку сигналы их альдегидных протонов в спектре накладывались друг на друга (рисунок 1).



**Схема 29.**

Таблица 8. Оптимизация условий металлирования.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опыт | RLi | TMEDA,  экв | Время,ч | Выход продукта по ЯМР, % | | | | | *Мета/пара*  селективность |
| **1** | **36a** | **36b** | **36c** | **36d** |
| 1 | n-BuLi | 0 | 24 | 48 | 32 | 11 | 4 | 5 | 3 : 1 |
| 2 | n-BuLi | 4 | 24 | 42 | 48 | 6 | 1 | 3 | 8 : 1 |
| 3 | n-BuLi | 4 | 48 | 35 | 51 | 6 | 3 | 5 | 7 : 1 |
| 4 | n-BuLi | 4 | 72 | 11 | 76 | 9 | 1 | 3 | 8 : 1 |
| 5 | n-BuLi | 4 | 96 | 12 | 75 | 8 | 2 | 3 | 9 : 1 |
| 6 | t-BuLi | 4 | 24 | 78 | 16 | 5 | 1 | 0 | 3 : 1 |



**Рисунок 1.**

Как видно из данных таблицы 8, не было зафиксировано никаких следов *орто*-металлирования, а соотношение продуктов *мета*- и *пара*- литиирования удалось довести до значения 8:1. Препаративные выходы 3-CHO и 3-SMe производных **36** и **72** оказались выше достигнутых ранее при использовании только n-BuLi и t-BuLi. С помощью данной оптимизированной процедуры далее были получены и другие 3-замещенные протонные губки (таблица 9), однако выделение минорных продуктов кроме 3,6-дипивалоилпроизводного не проводилось.

**Таблица 9**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Реагент | Продукт | Выход (%) |
| DMF |  | 55 |
|  | 1 |
|  | 3 |
| MeSSMe |  | 48 |
| Br2 |  | 21 |
| CF3COOEt |  | 33 |
| t-BuCN |  | 24 |
|  | 5 |
| PhCOCl |  | 37 |

Для иллюстрации широких синтетических возможностей разработанной методики был проведен ряд опытов по дальнейшей функционализации полученного с ее помощью альдегида \*\*. В результате были получены оксим, нитрил и продукт конденсации Кневенагеля **77,78** и **79** (схема 30).

Схема 30.

Так же было исследовано взаимодействие системы LICKOR-TMEDA с N,N-диметиланилином **1**. Как видно из схемы 31, после последующей обработки реакционной массы диметилформамидом, образуется смесь изомерных альдегидов **80a-c**, соотношение которых коррелирует с соотношением кислотности соответствующих C-H связей в ароматическом кольце.



Схема 31.

Таким образом, было показано, что предпочтительность *in-in* конформации двух диметиламино групп в молекуле **34** обуславливает ее уникальное поведение в реакциях металлирования: данная конформация препятствует реализации DоM-эффекта, приводит к стерическому заслонению *орто*-положений за счет «эффекта поддержки», что препятствует их депротонированию громоздкими агрегатами LICKOR и позволяет селективно получать разнообразные *мета*-производные 1,8-бис(диметиламино)нафталина.

Обнаруженное влияние «эффекта поддержки» в 1,8-бис(диметиламино)нафталине на селективность его литиирования сильными основаниями мы попытались далее распространить на другие соединения. В качестве объектов исследования были выбраны соединения **84-86**, полученные обработкой соответствующих литийаренов триметилхлорсиланом (схема 32). Ожидалось, что в данных субстратах наличие объемной TMS-группы значительно снизит конформационную мобильность направляющей группы и вынудит ее принять конформацию, в которой неподеленная элекктронная пара гетероатома будет развернута к TMS группе и не сможет проявлять DoM-эффект. Дополнительно мы ожидали, что «эффект поддержки» объемной TMS группы приведет к снижению стерической доступности *орто*-С-Н связей, что повысит селективность *мета*-литиирования. Металлирование данных соединений проводилось системами LICKOR-TMEDA, n-BuLi-TMEDA и t-BuLi-TMEDA.



**Схема 32.**

Соединение **84** при обработке смесью LICKOR-TMEDA дает смесь продуктов замещения в *мета*- и *пара*-положения при полном отсутствии продуктов *орто*-металлирования. (схема 33). Обработка **84** *трет*-бутиллитием с TMEDA дает аналогичный результат, однако заметное количество исходного анилина остается непрореагировавшим. Обработка **84** *н*-бутиллитием не приводит к образованию продуктов металлирования даже при повышении температуры как в эфире, так и в гексане. Следовательно, наличие TMS действительно мешает диметиламиногруппе координировать литий, в то время как за счет «эффекта поддержки» *орто*-положение оказывается заслоненным, что не позволяет наиболее кислым *орто*-протонам реагировать даже с таким сильным основанием как LICKOR.



Схема 33

В случае взаимодействия соединения \*нафталин\* с системой LICKOR-TMEDA образуется крайне сложная и трудноразделимая смесь продуктов металлирования. Подобная низкая селективность присуща металлированию нафталина той же системой [54]. Вероятно, это обусловлено тем, что в отличие от 1,8-бис(диметиламино)нафталина, в **85** +*M*-эффекта одной диметиламиногруппы недостаточно для подавления процессов полиметаллирования. Действительно, при использовании менее основной смеси *трет*-бутиллития с TMEDA удается получить смесь только четырех продуктов монозамещения (схема 34). При этом продукты замещения в положения 2 и 7 отсутствуют, что говорит об успешном подавлении DoM-эффекта.



Схема 34

В случае **86** результат сильно зависит от металлирующей системы. Так, обработка **86** *н*-бутиллитием с ТМЕДА приводит к селективному *орто*-металлированию в положение 6 с конверсией 57% за сутки (схема 35). Использование *трет*-бутиллития дает аналогичный результат с полной конверсией субстрата. В данном случае *орто*-селективность обусловлена с одной стороны сильным −*I*-эффектом метокси-группы, за счет которого именно атом С6 является наиболее кислым, и, с другой стороны, меньшей конформационной жесткостью и наличием двух неподеленных электронных пар, все еще способных к координации с атомом лития реагента.



Схема 35

Обработка **86** смесью LICKOR-TMEDA приводит к образованию сложной смеси продуктов, в которой преобладающими являются орто- и мета-производные. (схема 36). Образование значительного количества мета-производного можно объяснить кинетическими факторами: как и в случае NMe2 группой метокси группа несколько затрудняет доступ объемного реагента к *орто*-С-Н связи, хотя и в меньшей степени.



Схема 36

Следующим этапом исследования стало исследование влияния «эффекта поддержки» на реакционную способность борпроизводных *N,N*-диметиланилинов и диметиламинонафталинов. Эту работу мы начали с получения борпроизводных 1,8-(бис)-диметиламинонафталина **34** из литийорганических соединений, полученных из соответствующих галогенидов. Так, 4-литий-1,8-(бис)-диметиламинонафталин был введен в реакцию с триметилборатом (схема 37). Однако, обработка реакционной массы водой привела к образованию **34** в качестве единственного продукта. Вероятно, это происходит вследствие вызванного действием присутствующих в реакционной массе оснований деборилирования образующейся бороновой кислоты. Обработка реакционной массы избытком 50% хлорной кислоты действительно позволила подавить деборилирование и выделить желаемый продукт в виде осадка, дальнейшее промывание которого дихлорметаном позволило получить \*\* достаточной степени чистоты (85-90%). Попытки перекристаллизации \*\* из воды провалились из-за термического деборилирования. В данном случае низкая стабильность продукта может быть обусловлена, во-первых, увеличением стерического напряжения в молекуле вследствие пери-взаимодействий между B(OH)2 группой и C5-атомом водорода, во-вторых, способствующим протодеборилированию сильным +*M*-эффектом двух диметиламиногрупп.



Схема 37

Второй фактор, в совокупности с «эффектом поддержки» особенно заметно сказывается на стабильности соединений **94b-c** (схема 38). **94c** не удалось получить в тех же условиях, а **94b** получается вместе с некоторым количеством **34**·HClO4, который так же удаляется промывкой дихлорметаном.



Схема 38

В то же время, *пери*-дилитийпроизводное **94d** в аналогичных условиях образует циклический ангидрид **95**, за счет сильного стерического отталкивания двух B(OH)2 групп в изначально образующемся \*\*, что приводит к стабилизации молекулы путем дегидратации и образования цикла (схема 39).

Схема 39

Из-за трудностей в разделении смесей получаемых перхлоратов, были предприняты попытки перевести кислоты **94a и** **94b** в их пинаконовые эфиры, обладающие более высокой растворимостью в неполярных органических растворителях и большей устойчивостью к деборилированию (за счет меньшей Льюисовской кислотности). После этерификации и обработки водным аммиаком соответствующие эфиры **96** и **97** были получены с умеренным выходом (схема 40), в то время как ангидрид **95** в реакцию не вступил.



Схема 40

Стоит отметить, что эфир **96a** может быть получен в чистом виде после промывки пентаном, в то время как очистка **96b** от примеси **34** ни тем же способом, ни с помощью перекристаллизации, ни с помощью хроматографии не дали удовлетворительного результата. Более того, если получение **94b** имеет отличную воспроизводимость и происходит практически количественно, то его обработка основанием протекает непредсказуемо и иногда приводит к значительной степени деборилирования. Вышесказанное демоснтрирует негативное влияние «эффекта поддержки» на стабильность исследованных борпроизводных.

Другим способом введения BPin группы является реакция литийпроизводных **34** с MeOBPin (схема 41). В результате действительно получаются эфиры **96a** и **96b** с умеренным выходом, однако объемность данного реагента приводит к образованию заметного количества **34** при реакции со стерически напряженными литийпроизводными.



Схема 41.

Рентгеноструктурные исследования с целью изучения влияния содержащих бор заместителей на искажение структуры 1,8-бис(диметиламино)нафталина удалось провести для соединений **95** и **96b**. Структура обоих является вполне типичной для производных **34** (таблица 10, рисунок 2). При этом перхлорат **95** имеет абсолютно плоскую структуру и среднее для катионов 1,8-бис(диметиламино)нафталина расстояние N..N. В кристаллическом состоянии отдельные молекулы связаны через водородные связи вида BOH…OCl с перхлорат-анионами. Эфир **96b** имеет более искаженную чем у **34** структуру за счет стерического отталкивания 1-NMe2 группы и BPin-заместителя. Данное отталкивание так же вызывает уплощение 1-NMe2 группы в \*\* (ΣC-N-C = 355.5°). Расстояние B…N (3.05 A), и углы N-C1-C2 C1-C2-B (120.7° and 126.0° соответственно) в **96b** подобны им же в молекуле **95.**

Таблица 10

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Соединение | Расстояние  N…N , Å | Торсионный угол, ° | ΣC-N-C, ° |
| 34[56] | 2.804 | 11.50 | 346.5 |
| 34·HBF4[58] | 2.564 | 7.3 | 335.7 |
| **95** | 2.577 | 3.00 | 335.75 |
| **96b** | 2.795 | 11.65 | 355.5 |

A screenshot of a video game

Description automatically generated

Рисунок 2.

Дополнительно мы провели исследование каталитического борилирования 1,8-бис(диметиламино)нафталина **34** (схема 42). Как уже упоминалось в литературном обзоре, процессы каталитического борилирования главным образом контролируются стерическими факторами. Действительно, взаимодействие **34** с B2Pin2 в присутствии [Ir(COD)OMe]2 приводит к селективному образованию продуктов *мета*-функционализации, однако структурные особенности субстрата приводят к некоторым неочевидным результатам (таблица 11). Так, сильный электронодонорный эффект двух диметиламиногрупп приводит к значительному замедлению реакции: большинство известных субстратов легко борилируются при комнатной температуре, и лишь обладающие сильно донорными заместителями молекулы (например, 1,3-диметоксибензол) требуют продолжительного (10-16 часов) нагревания, в то время как для полного борилирования **34** требуется нагревание до 50 °С в течение 72 часов.



Схема 42

Таблица 11

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опыт | B2Pin2 (экв.) | T, °C | Время, ч | Соотношение продуктов | | |
| **34** | **97a** | **97b** |
| 1 | 0.5 | 25 | 12 | 3 | 1 | 0.1 |
| 2 | 0.5 | 25 | 48 | 1.5 | 1 | 0.2 |
| 3 | 0.5 | 50 | 5 | 3 | 1 | 0.1 |
| 4 | 0.5 | 50 | 24 | 1 | 1 | 0.2 |
| 5 | 0.5 | 50 | 48 | 1 | 1 | 0.3 |
| 6 | 0.5 | 50 | 72 | 1 | 1 | 0.3 |
| 7 | 1 | 50 | 24 | 1 | 1.3 | 0.4 |
| 8 | 1 | 50 | 72 | 0.6 | 1 | 0.5 |
| 9 | 1.5 | 50 | 48 | 0.3 | 0.7 | 1 |
| 10 | 2 | 50 | 72 | 0 | 0 | 1 |
| 11 | 2 | 25 | 72 | 1 | 0.8 | 0.2 |

Так же, вне зависимости от времени реакции, использование 0.5 или 1 эквивалента B2Pin2 приводит к конверсии субстрата не более 50% несмотря на то, что одна молекула B2Pin2 способна быть источником двух BPin групп. Это можно объяснить тем фактом, что молекула 1,8-бис(диметиламино)нафталина способна удерживать малые бораны в своем межазотном пространстве, и образующийся в ходе первого каталитического цикла HBPin может быть деактивирован подобным образом и не вступать в дальнейшую реакцию.

Стоит отметить, что второе *мета*-борилирование протекает гораздо быстрее, чем первое. Так, даже при использовании 0.5 эквивалента B2Pin2 образуется заметное количество диборпроизводного. К сожалению, препаративное разделение производных **97a** и **97b** оказалось невозможным, но использование двух молярных эквивалентов B2Pin2 позволяет получить 3,6-производное с выходом 88%, а его основный гидролиз и последующая обработка HClO4 приводят к образованию перхлората соответствующей кислоты с хорошим выходом (схема 43).



Схема 43

Наконец, все полученные борпроизводные 1,8-бис(диметиламино)нафталина были протестированы на реакционную способность (схема 44). Вначале, были предприняты попытки провести их кросс-сочетание (реакцию Сузуки-Мияуры) с довольно активным 4-фтор-йодбензолом. В результате **94a,95,96a,97b** не проявили никакой активности в широком диапазоне условий, однако **94b** подвергался полному деборилированию даже в мягких условиях. Так, его нагревание в смеси бензол-вода при 100 °C с K2CO3 и Pd(PPh3)4 дает **34** в качестве единственного продукта. Использование системы DMF/KOH/Pd(PPh3)4 при 100 °C, так же как THF/KF/Pd(dppf)2Cl2 либо THF-H2O/KOH/Pd(dppf)2Cl2 в диапазоне 25–60°C приводит к аналогичному результату.



Схема 44.

Далее мы попытались провести с указанными выше соединениями реакции галодеборилирования, гидроксилирования и аминирования. В условиях реакции Чана-Лэма все они претерпели полное деборилирование. Тот же результат был получен в условиях катализируемого медью(I) галодеборилирования, аминирования и гидроксилирования. Вероятно, медь(I) внедряется в связь C-B гораздо легче, чем палладий, однако дальнейшее сочетание протекает намного медленнее, чем протолиз промежуточных соединений, что, в данном случае может быть вызвано сильным +*M*-эффектом двух диметиламиногрупп, приводящему к поляризации связи С-M. Однако, успешным оказалось получение 3,6-дийодпроизводного **99** путем обработки **97b** CuI в DMF (схема 45). Эта реакция открывает широкие возможности для дальнейшего получения ранее практически не известных димета-производных 1,8-бис(диметиламино)нафталина.



Схема 45

Для того, чтобы распространить наши результаты на другие стерически затрудненные *N,N*-диметиланилины необходимо было разработать метод получения соответствующих литийпроизводных. В процессе решения этой задачи мы обнаружили неочевидно сильнее влияние «эффекта поддержки» на легкость протекания галоген-литиевого обмена. Для изучения этого явления в качестве модельных соединений были синтезированы анилины **100a-d**. Выбор данных соединений обусловлен тем, что, как было показано выше, конформация диметиламино группы сильно зависит от размера соседних заместителей. Данное обстоятельство несомненно должно влиять на протекание литий-галогенного обмена и позволяет установить взаимосвязь между размерами заместителя и его влиянием на процесс обмена.

Соединения **100a-d** были получены в несколько стадий из коммерчески доступного сульфаниламида, для чего нами была разработана специальная синтетическая схема (схема 46).



Схема 46.

Полученные броманилины были обработаны *н*- и *трет*-бутиллитием в гексане, эфире и ТГФ при различных температурах, после чего реакционная масса была обработана дегазированной водой (схема 47, таблица 12). При этом в случае успешного литий-галогенного обмена в реакционной массе удавалось обнаружить продукты замещения галогена на водород.



Схема 47

Соединения **100a-e** были исследованы в порядке уменьшения размеров заместителя R. Так, обладающее наиболее объемным заместителем соединение **100b** при его обработке н-бутиллитием в гексане, диэтиловом эфире при -25 °С в течение 24 часов не реагирует. Повышение температуры до 5 °С в тех же условиях приводит лишь к частичной конверсии субстрата. Использование тетрагидрофурана в качестве растворителя позволяет достичь гораздо большей конверсии. Наибольшая степень превращения была достигнута во всех трех растворителях при комнатной температуре.

Исходя из предположения, что объемные олигомеры *н*-бутиллития не могут эффективно атаковать стерически затрудненное положение, было решено использовать *трет*-бутиллитий, обладающий меньшей склонностью к аггрегации. Действительно, в этом случае наблюдается увеличение выхода продукта уже при −25 °С, а при 5 °С удалось достичь полной конверсии в гексане. Дальнейшее повышение температуры было нецелесообразным, поскольку при температуре выше 0 °С *трет*-бутиллитий достаточно активно начинает реагировать с эфирными растворителями, что подтверждается снижением выхода в опыте 14.

Таблица 12.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опыт | RLi | Агрегат RLi | Растворитель | T, °C | Время | **100b**:**102b** |
| 1 | *n*-BuLi | hexamer | hexane | −25 | 24 ч | 1 : 0 |
| 2 | *n*-BuLi | tetramer | Et2O | −25 | 24 ч | 1 : 0 |
| 3 | *n*-BuLi | hexamer | hexane | 5 | 24 ч | 1 : 0.6 |
| 4 | *n*-BuLi | tetramer | Et2O | 5 | 24 ч | 1 : 0.7 |
| 5 | *n*-BuLi | dimer | THF | −25 | 24 ч | 1 : 3.3 |
| 6 | *n*-BuLi | dimer | THF | 5 | 24 ч | 1 : 3.3 |
| 7 | *n*-BuLi | hexamer | hexane | 25 | 24 ч | 1 : 1 |
| 8 | *n*-BuLi | tetramer | Et2O | 25 | 24ч | 1 : 6 |
| 9 | *n*-BuLi | dimer | THF | 25 | 24 ч | 1 : 5 |
| 10 | *t*-BuLi | tetramer | hexane | −25 | 24 ч | 1 : 0.32 |
| 11 | *t*-BuLi | dimer | Et2O | −25 | 24 ч | 1 : 1 |
| 12 | *t*-BuLi | monomer | THF | −25 | 24 ч | 1 : 1.6 |
| 13 | *t*-BuLi | tetramer | hexane | 5 | 24 ч | 0 : 1 |
| 14 | *t*-BuLi | dimer | Et2O | 5 | 24 ч | 1 : 3 |

При переходе к соединению **100с** c более конформационно мобильной SMe-группой наблюдаются заметные изменения в реакционной способности (таблица 13) . Так, **100c** при -25 °С не реагирует в гексане, частично реагирует в эфире и с достаточно высоким выходом реакция протекает в ТГФ.

При повышении температуры до комнатной реакция значительно ускоряется и полный обмен происходит в течение нескольких минут. Однако, в более полярных эфирных растворителях результаты плохо воспроизводимы и наблюдается неполная конверсия. Предположительно это связано с тем, что в данных условиях SMe-группа довольно легко подвергается металлированию, которое в данном случае способно конкурировать с литий-галогенным обменом.

Переход к конформационно жесткому метильному заместителю приводит к затруднению обмена в сравнении с \*\* при низких температурах в гексане и эфире, однако в тетрагидрофуране субстрат реагирует достаточно быстро, за 2 минуты превращаясь практически на 50%.

Повышение температуры до комнатной приводит к практически полной конверсии в течение нескольких минут вне зависимости от растворителя.

Таблица 13

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опыт | Соединение | R | Растворитель | T, °C | Время | **Соотношение**  **100**:**102** |
| 1 | **100e** | H | hexane | −25 | 24 ч | 0 : 1 |
| 2 | **100c** | SMe | hexane | −25 | 24 ч | 1 : 0.1 |
| 3 | **100c** | SMe | Et2O | −25 | 24 ч | 1 : 0.5 |
| 4 | **100c** | SMe | THF | −25 | 24 ч | 1 : 4.9 |
| 5 | **100c** | SMe | hexane | 25 | 2 мин | 0 : 1 |
| 6 | **100c** | SMe | Et2O | 25 | 2 мин | 1 : 1.4 |
| 7 | **100c** | SMe | THF | 25 | 2 мин | 1 : 1 |
| 8 | **100d** | Me | hexane | −25 | 24 ч | 1 : 0.1 |
| 9 | **100d** | Me | Et2O | −25 | 24 ч | 1 : 0.1 |
| 10 | **100d** | Me | THF | −25 | 2 мин | 1 : 0.9 |
| 11 | **100d** | Me | hexane | 25 | 2 мин | 1 : 4.1 |
| 12 | **100d** | Me | Et2O | 25 | 2 мин | 0 : 1 |
| 13 | **100d** | Me | THF | 25 | 2 мин | 0 : 1 |

Следующим шагом исследования стало изучение влияния эффекта поддержки на стабильность полученных литийаренов и их устойчивости к протолизу растворителем. Для экспериментального исследования соединения **103a-e** были получены in situ и обработаны диметилформамидом (Таблица 14). Использование ДМФ позволяет получить в качестве продуктов соответствующие альдегиды, хорошо различимые в ЯМР спектрах.



Схема 48

В гексане все полученные литийпроизводные крайне устойчивы при температурах вплоть до комнатной, что видно по практически количественному образованию соответствующих альдегидов. При переходе к эфиру и ТГФ результат реакции сильно меняется.

Таблица 14.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cоединение | **104**:**102** | | | |
| Hexane | Et2O | | THF |
| 25 °C | −25 °C | 25 °C | −25 °C |
| **103a** | 1 : 0 | – | – | – |
| **103b** | 1 : 0 | – | 0 : 1 | 0 : 1 |
| **103c** | 1 : 0 | 0 : 1 | 0 : 1 | 0 : 1 |
| **103d** | 1 : 0 | 1 : 0 | 0 : 1 | 1 : 0 |
| **103e** | 1 : 0 | 1 : 0 | 1 : 0 | – |

Так, незамещенный в положение 6 амин **103e** проявляет стабильность в эфире даже при комнатной температуре, и альдегид **104e** получается с хорошим выходом. Однако **103a** в ТГФ при выдерживании в течение 24 часов при -24оС и последующей обработке ДМФ образует сложную смесь продуктов, в которой нет ни целевого альдегида, ни продукта протолиза. Амин **103b** в ТГФ при -24оС или в эфире при 25оС стремительно разлагается, и через 24 часа в реакционной массе после обработки ДМФ обнаруживается только продукт протолиза. Это вызвано стерическим напряжением, которое не позволяет **103b** эффективно образовывать устойчивые самоассоциаты и смещает равновесие в сторону образования высокоосновных мономеров, которые активно реагируют с растворителем.

Метил и метилтио анилины **103c и** **103d** при комнатной температуре нестабильны в диэтиловом эфире и полностью разлагаются. При -25оС амин **103c** полностью разлагается в ТГФ за 24 часа, в то время как **103d** довольно стабилен.

Таким образом, эффект поддержки значительно снижает стабильность описанных выше литийанилинов в эфирных растворителях и, в отличие от большинства производных фениллития они стремительно разлагаются в ТГФ и, в некоторых случаях, в диэтиловом эфире даже при пониженных температурах. Следовательно, грамотный выбор растворителя является ключевым аспектом для синтетического применения данных соединений. Но, несмотря на некоторые особенности образования подобных соединений в гексане, описанные выше, именно этот растворитель лучше всего подходит для функционализации соединений **100a-e**.

# Выводы

1. Введение объемных заместителей в *орто*-положение к диметиламино группе приводит к стерическому экранированию СН-связи или атома галогена во втором *орто*-(*пери*-)положении за счет проявления «эффекта поддержки». Сила «эффекта поддержки» напрямую зависит от размера «поддерживающего» заместителя и его конформационной мобильности.
2. В реакциях СН-литиирования сипользованеи «эффекта поддержки» открывает беспрецедентные возможности *мета*-литиирования таких соединений с использованием объёмных высокоосновных реагентов.
3. В реакциях литий-галогенного обмена стерическое экранирование *орто*-галогенида приводит к существенному затруднению процесса и необходимости использования менее агрегированных и более активных реагентов.
4. В реакции каталитического борилирования 1,8-бис(диметиламино)нафталина «эффект поддержки» обеспечивает идеальную *мета*-селективность процесса.
5. Проявление «эффекта поддержки» препятствует эффективной агрегации *орто*-литий-*N,N*-диметиланилов, что понижает их стабильность в эфирных растворителях. В случае бор производных 1,8-бис(диметиламино)нафталина «эффект поддержки» способствует деборилированию.

Результаты работы опубликованы:

1. Antonov, A. S., Bardakov, V. G., Pozharskii, A. F., Vovk, M. A., Misharev, A. D.

«Laying the way to meta-functionalization of naphthalene proton sponge via the use of Schlosser's superbase». Journal of Organometallic Chemistry, 2018

2. Antonov, A. S., Bardakov, V. G., Mulloyarova, V. V.

«Sterically facilitated meta-lithiation of arenes, containing electron-donating groups». Journal of Organometallic Chemistry, 2020

3. Victor G. Bardakov, Artyom A. Yakubenko, Valeriy A. Verkhov and Alexander S. Antonov

«Organoboron derivatives of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene: synthesis, structure, stability and reactivity». Organometallics, 2022

4. Stepan A. Meshalkin, Dr. Semyon V. Tsybulin, Victor G. Bardakov, Ilya A. Tatarinov, Daniil A. Shitov, Dr. Elena Y. Tupikina, Dr. Mariia M. Efremova, Dr. Alexander S. Antonov

«Buttressing Effect” in the Halogen-Lithium Exchange in ortho-Bromo-N,N-dimethylanilines and Related Naphthalenes», Chemistry a European journal, 2024

1. *Compounds, H.* 357 8.1. 14 / H. Compounds, G. Introduction, H. Compounds. – 2014.

2. *Capriati, V.* “The Great Beauty” of organolithium chemistry: A land still worth exploring / V. Capriati, F.M. Perna, A. Salomone // Dalton Transactions. – 2014. – Vol. 43. – № 38. – P. 14204-14210.

3. *Clayden, J.* Directed metallation of aromatic compounds/ J. Clayden. – 2009.

4. *Exchange, H.* Regioselective Synthesis of Organolithiums by Deprotonation 2.1 General points / H. Exchange, R. Lithiation.

5. Buttressing Effect as a Key Design Principle towards Highly Efficient Palladium/N-Heterocyclic Carbene Buchwald–Hartwig Amination Catalysts / Y. Zhang [et al.] // Chemistry - A European Journal. – 2017. – Vol. 23. – № 55. – P. 13792-13801.

6. Non-classical buttressing effect: Gas-phase ionization of some methyl-substituted benzoic acids / M. Decouzon [et al.] // Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2. – 1996. – Vol. 4. – № 4. – P. 475-479.

7. Buttressing effects on haloarene deprotonation: A merely kinetic or also thermodynamic phenomenon? / J. Gorecka [et al.] // Organic Letters. – 2004. – Vol. 6. – № 24. – P. 4591-4593.

8. Combination of “Buttressing” and “Clothespin” Effects for Reaching the Shortest NHN Hydrogen Bond in Proton Sponge Cations / V.A. Ozeryanskii [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 4. – P. 3637-3647.

9. Synthesis of 2-Aryl- and 2,7-Diaryl-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes. Overview of the “Buttressing effect” in 2,7-Disubstituted Proton Sponges / E.A. Filatova [et al.] // ChemistrySelect. – 2020. – Vol. 5. – № 32. – P. 9932-9945.

10. The Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reaction and its Synthetic Applications / H.G. Cheng [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 7. – № 3. – P. 490-508.

11. Chan-lam-type s-arylation of thiols with boronic acids at room temperature / H.J. Xu [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 77. – № 6. – P. 2878-2884.

12. Advances in Carbon-Element Bond Construction under Chan-Lam Cross-Coupling Conditions: A Second Decade / A. Vijayan [et al.] // Synthesis (Germany). – 2021. – Vol. 53. – № 5. – P. 805-847.

13. A general copper-catalyzed sulfonylation of arylboronic acids / A. Kar [et al.] // Organic Letters. – 2007. – Vol. 9. – № 17. – P. 3405-3408.

14. *Hall, D.G.* Boronic acid catalysis / D.G. Hall // Chemical Society Reviews. – 2019. – Vol. 48. – № 13. – P. 3475-3496.

15. Metallation of N,N-Dimethylaniline / A.R. Lepley [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1966. – Vol. 31. – № 7. – P. 2047-2051.

16. Mixed crystalline lithium organics and interconversion in solution / A.C. Pöppler [et al.] // Organometallics. – 2012. – Vol. 31. – № 1. – P. 42-45.

17. Ortho-lithiations reassessed: The advantages of deficiency catalysis in hydrocarbon media / D.W. Slocum [et al.] // Organometallics. – 2013. – Vol. 32. – № 6. – P. 1674-1686.

18. Metalation of Aromatic Tertiary Diamines with n-Butyllithium / G. Friedmann [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1979. – Vol. 44. – № 2. – P. 237-239.

19. First Trimeric Organolithium Compound / S. Harder [et al.]. – 1989. – № 5. – P. 1696-1700.

20. *Ludt, R.E.* The Effect of Tetramethylethylenediamine on the Metalation of o-and p-N,N-Dimethyltoluidines with n-Butyllithium. Deuteration and Electrophilic Condensation of Intermediate Lithioamines / R.E. Ludt, G.P. Crowther, C.R. Hauser // Journal of Organic Chemistry. – 1970. – Vol. 35. – № 5. – P. 1288-1296.

21. Synthesis and molecular structures of (2-dialkylaminophenyl)alcohols and of 2-phenylaminoalkyl-dimethylaminobenzene derivatives / H.T. Al-Masri [et al.] // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – № 2. – P. 333-339.

22. *Slocum, D.W.* Directed Metalation Reactions. 6. Competition of Substituents for Ortho Direction of Metalation in Substituted Anisoles / D.W. Slocum, C.A. Jennings // Journal of Organic Chemistry. – 1976. – Vol. 41. – № 23. – P. 3653-3664.

23. *Bunnett, J.F.* The Base‐Catalyzed Halogen Dance / J.F. Bunnett // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1971. – Vol. 10. – № 8. – P. 579-579.

24. Regioselective formylation of 1 , 3-disubstituted benzenes through in situ lithiation / L. Wang [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – № 45. – P. 6053-6056.

25. Proton mobility in 2-substituted 1,3-dichlorobenzenes: “ortho” or “meta” metalation? / M. Schlosser [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 25. – № 19. – P. 4398-4404.

26. *Betz, J.* NMR and calculational studies on the regioselective lithiation of 1-methoxynaphthalene / J. Betz, W. Bauer // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 124. – № 29. – P. 8699-8706.

27. *Kirby, A.J.* SYNTHESIS OF SUBSTITUTED l-NAPHTHYLAMINE DERIVATIVES . EXCEPTIONAL REACTIVITY OF THE SUBSTITUENTS . / A.J. Kirby, J.M. Percy. – 1988. – Vol. 44. – P. 6903-6910.

28. Palladium-Catalyzed Methylation of Aryl and Vinyl Halides by Stabilized Methylaluminum and Methylgallium Complexes / J. Blum [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1997. – Vol. 62. – № 25. – P. 8681-8686.

29. *Jastrzebski, J.T.B.H.* Pentacoordinate [8-(dimethylamino)naphthyl]diorganotin halides containing a rigid, flat NCCCSn chelate ring. An unexpected redistribution reaction between [8-(dimethylamino)naphthyl]trimethyltin and trimethyltin halide / J.T.B.H. Jastrzebski, C.T. Knaap, G. van Koten // Journal of Organometallic Chemistry. – 1983. – Vol. 255. – № 3. – P. 287-293.

30. *Pozharskii, A.F.* Organolithium and organomagnesium compounds of the naphthalene series in organic synthesis / A.F. Pozharskii, O. V Ryabtsova // Russian Chemical Reviews. – 2006. – Vol. 75. – № 8. – P. 709-736.

31. Ring lithiation of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene: Another side of the “proton sponge coin” / A.S. Antonov [et al.] // Dalton Transactions. – 2015. – Vol. 44. – № 40. – P. 17756-17766.

32. Laying the way to meta-functionalization of naphthalene proton sponge via the use of Schlosser’s superbase / A.S. Antonov [et al.] // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 855. – P. 18-25.

33. Organometallic Synthesis of 2,3,6,7-Tetrasubstituted 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalenes for Investigation of the Double Buttressing Effect in Proton Sponges / A. V. Marchenko [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 87. – № 24. – P. 16506-16516.

34. *Mortier, J.* Arene chemistry: Reaction mechanisms and methods for aromatic compounds / J. Mortier // Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds. – 2015. – P. 1-959.

35. *Schlosser, M.* The 2 x 3 toolbox of organometallic methods for regiochemically exhaustive functionalization / M. Schlosser // Angewandte Chemie - International Edition. – 2005. – Vol. 44. – № 3. – P. 376-393.

36. Quinoline synthesis: Scope and regiochemistry of photocyclisation of substituted benzylidenecyclopentanone O-alkyl and O-acetyloximes / M. Austin [et al.] // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2007. – Vol. 5. – № 23. – P. 3778-3786.

37. Selective Halogen-Lithium Exchange in 2,5-Dibromobenzenes and 2,5-Dibromopyridinel / W.E. Parham [et al.]. – 1977. – Vol. 42. – № 2. – P. 11-14.

38. *Synthesis, R.* o ,, e / R. Synthesis, X. Exchange. – 1938.

39. Intramolecular Borylation via Sequential B−Mes Bond Cleavage for the Divergent Synthesis of B,N,B-Doped Benzo[4]helicenes / J.A. Knöller [et al.] // Angewandte Chemie - International Edition. – 2020. – Vol. 59. – № 8. – P. 3156-3160.

40. *Gao, X.* New Boronic Acid Fluorescent Reporter Compounds. 2. A Naphthalene-Based On-Off Sensor Functional at Physiological pH / X. Gao, Y. Zhang, B. Wang // Organic Letters. – 2003. – Vol. 5. – № 24. – P. 4615-4618.

41. Photochemical electron transfer mediated addition of naphthylamine derivatives to electron-deficient alkenes / R. Jahjah [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 76. – № 17. – P. 7104-7118.

42. *Su, B.* Iridium-Catalyzed, Silyl-Directed, peri-Borylation of C−H Bonds in Fused Polycyclic Arenes and Heteroarenes / B. Su, J.F. Hartwig // Angewandte Chemie - International Edition. – 2018. – Vol. 57. – № 32. – P. 10163-10167.

43. Structure-Guided Development of Covalent and Mutant-Selective Pyrazolopyrimidines to Target T790M Drug Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor / J. Engel [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60. – № 18. – P. 7725-7744.

44. *Gardner, P.M.* Sugar synthesis in a protocellular model leads to a cell signalling response in bacteria / P.M. Gardner, K. Winzer, B.G. Davis // Nature Chemistry. – 2009. – Vol. 1. – № 5. – P. 377-383.

45. Naphthalene-based environmentally sensitive fluorescent 8-substituted 2′-deoxyadenosines: Application to DNA detection / A. Suzuki [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 886-892.

46. Ortho-ketimines of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene: Synthesis, hydrolytic stability and transfer of basicity from proton sponge moiety to the imino function / A.S. Antonov [et al.] // Synthesis (Germany). – 2014. – Vol. 46. – № 23. – P. 3273-3282.

47. *Degtyarev, A. V*. PROTON SPONGES-BASED / A. V Degtyarev, A.F. Pozharskii. – 2008. – Vol. 44. – № 9. – P. 1138-1145.

48. *Tsybulin, S. V.* Transition-Metal-Free Synthesis of 2-Substituted Benzo[cd]Indoles via the Reaction of 1-Halo-8-lithionaphthalenes with Nitriles / S. V. Tsybulin, M. V. Kaplanskiy, A.S. Antonov // Chemistry - A European Journal. – 2024. – Vol. 30. – № 10. – P. 2-11.

49. Lithiation of 2,4,5,7-Tetrabromo-1,8-bis(dimethylamino)naphthalene: Peculiarities of Directing Groups’ Effects and the Possibility of Polymetalation / A.A. Yakubenko [et al.] // Organometallics. – 2021. – Vol. 40. – № 21. – P. 3627-3636.

50. Iridium-catalyzed C-H borylation of quinolines and unsymmetrical 1,2-disubstituted benzenes: Insights into steric and electronic effects on selectivity / H. Tajuddin [et al.] // Chemical Science. – 2012. – Vol. 3. – № 12. – P. 3505-3515.

51. *Cho, J.Y.* Steric and chelate directing effects in aromatic borylation [3] / J.Y. Cho, C.N. Iverson, M.R. Smith // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122. – № 51. – P. 12868-12869.

52. Remote steric control for undirected meta-selective C-H activation of arenes / B. Ramadoss [et al.] // Science. – 2022. – Vol. 375. – № 6581. – P. 658-663.

53. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program / O. V Dolomanov [et al.] // Journal of Applied Crystallography. – 2009. – Vol. 42. – № 2. – P. 339-341.

54. *Schlosser, M.* Selective mono- or dimetalation of arenes by means of superbasic reagents / M. Schlosser, H.C. Jung, S. Takagishi // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46. – № 16. – P. 5633-5648.

55. *Sheldrick, G.M.* SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick, IUCr // urn:issn:2053-2733. – 2015. – Vol. 71. – № 1. – P. 3-8.

56. Charge density distribution in the “proton sponge” compound 1,8- bis(dimethylamino)naphthalene / P.R. Mallinson [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 121. – № 19. – P. 4640-4646.

57. *Sheldrick, G.M.* A short history of SHELX. Vol. 64 / G.M. Sheldrick. – International Union of Crystallography, 2008.

58. STUDIES ON STERICALLY AFFECTED / E.S.P.B. V [et al.]. – 1990. – Vol. 240. – P. 111-118.

59. *Agilent Technologies*. CrysAlisPro / Agilent Technologies. – Agilent Technologies, 2012.