

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол № ____ засідання кафедри
Від «__» _____ 2021 року

**ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ
ОРГАНОТРИФТОРБОРАТНИХ СОЛЕЙ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки напряму підготовки
102 «Хімія»

Максимович Валерії Вячеславівни

Науковий керівник, завідувач кафедрою
супрамолекулярної хімії, професор, д. х.н.

Комаров Ігор Володимирович

Оцінка захисту роботи

Київ - 2021

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Дослідження та оптимізація методів отримання органотрифторборатних солей»: 55 сторінок, 29 рисунків, 4 таблиці, 51 використаних джерел, 27 додатків.

Об'єкт дослідження – синтез органотрифторборатних солей.

Мета дипломної роботи – дослідити та оптимізувати методи отримання органотрифторборатних солей.

Методи дослідження – спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{13}C , органічний синтез, мас-спектрометрія.

Предмет дослідження – оптимізація методів синтезу органотрифторборатних солей з різними функціональними групами.

Матеріали дипломної роботи рекомендується використовувати під час проведення наукових досліджень і в практичній діяльності хіміків для вивчення та синтезу органотрифторборатних солей з різними функціональними групами та їх подальшого використання для синтезу білдинг блоків у розробці лікарських засобів.

Ключові слова: БІЛДІНГ БЛОКИ, БОРОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ, ТРИФТОРБОРАТИ, БОРОНАТИ, ЯМР, СИНТЕЗ, ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ, ДОСЛІДЖЕННЯ, ПЕРЕТВОРЕННЯ

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| РЕФЕРАТ | 2 |
| ЗМІСТ | 3 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ..... | 4 |
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 7 |
| 1. Крос сполучення Сузукі – Міяура..... | 7 |
| 2. Боронові реагенти | 9 |
| 3. Механізм крос сполучення Сузукі-Міяура..... | 10 |
| 4. Солі органотрифторборату..... | 13 |
| 5. Висновки до розділу | 20 |
| РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ | 23 |
| 2.1 Дослідження реакцій отримання органотрифторборатних солей з алкілбромідів | 23 |
| 2.2. Дослідження реакцій отримання органотрифторборатних солей з алкінів та алілброміду..... | 28 |
| 2.3. Реакція отримання органотрифторборатних солей з відповідних пінаколатів | 32 |
| 2.3 Модельне крос-сполучення Сузукі | 36 |
| РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА | 37 |
| 3.1 Методики реакцій..... | 37 |
| ВИСНОВКИ..... | 42 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 43 |
| ДОДАТКИ..... | 46 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|----------------|---|
| cat | каталізатор (catalyst) |
| DIPEA | <i>N,N</i> -діізопропілетиламін (<i>N,N</i> -diisopropylethylamine) |
| DMAP | диметиламінопіридин |
| DPPA | дифенілфосфорилазид (diphenylphosphoryl azide) |
| DPPF | Біс-(дифенілфосфіно)фероцен |
| LCMS | рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектором (liquid chromatography – mass spectrometry) |
| MW | молекулярна маса |
| rt | кімнатна температура (room temperature) |
| DMCO, DMSO | диметилсульфоксид |
| DMFA, DMF | диметилформамід |
| год, h | година, години |
| к.т., кімн. т. | кімнатна температура |
| ТГФ, THF | тетрагідрофуран |
| ЯМР | ядерний магнітний резонанс |
| SM, CM | Сузукі-Міяура |

ВСТУП

Актуальність теми. В останні десятиліття боронові кислоти та їх похідні здобули значного поширення в органічному синтезі як реагенти для утворення зв'язків карбон – карбон та карбон – гетероатом. Зокрема, такі перетворення представлені реакцією Сузукі, яку в 2010 році було відзначено Нобелівською премією [1,2], а також більш сучасними реакціями Чена-Лема [3]. Вже класичним у цій галузі є використання ароматичних та гетероароматичних бороорганічних сполук; відповідні насичені аліфатичні похідні почали активно досліджуватися лише останнім часом. У той же час невеликі за розміром функціоналізовані молекули є перспективними в якості білдинг блоків для створення лікарських засобів.

Органічні трифторборати калію можна легко приготувати у великих масштабах (> 200 г), додаючи KHF_2 до різноманітних проміжних сполук органобору. Фтористий водень калію є недорогим джерелом фтору. Крім того, отримані трифторборати калію є мономерними твердими речовинами, прості у виділенні і можуть зберігатися на полиці протягом тривалого часу [7].

Цінність цих солей полягає у їх більшій нуклеофільності, стійкості до повітря та легкій доступності, а також низькій токсичності, тим самим поєднуючи найкращі властивості бор похідних сполук. Вони є більш низькомолекулярними, ніж більшість органоборатів, що використовуються в реакціях сполучення, і вода може бути використана як розчинник або співрозчинник, мінімізуючи кількість органічного розчинника [3].

Мета роботи – дослідити та оптимізувати методи отримання органотрифторборатних солей.

Об'єкт дослідження – синтез органотрифторборатних солей.

Предмет дослідження – оптимізація методів синтезу органотрифторборатних солей з різними функціональними групами.

Методи дослідження – спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{13}C , органічний синтез, мас-спектрометрія.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у систематизації та узагальненні синтезу трифторборатів в залежності від функціональних груп.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці загальних препаративних підходів до синтезу органотрифторборатних солей.

Особистий внесок випускника. Весь обсяг експериментальних досліджень за темою дипломної роботи, аналіз літературних даних, статистична обробка результатів, їх опис, аналіз виконані випускником особисто під керівництвом д. х. н., професора Комарова І.В. на базі ТОВ НВП «ЕНАМІН».

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Борорганічні сполуки є надзвичайно корисними та легкодоступними синтетичними інтермедіатами в органічному синтезі. Важливість цих сполук підтверджується впродовж багатьох десятиліть роботами Нобелівського лауреата Г.Ч. Брауна (1979 р.) з хімії органоборанів [4], [5], роботами Нобелівського лауреата Сузукі (2010 р.) з розробки паладій-каталізованих реакцій боронових кислот [6] та більш сучасними дослідженнями реакцій крос-сполучення Чена-Лема [7], радикальних окисно-відновних реакцій трифлуороборатів [8] тощо. Слід зазначити, що цікавість до борорганічних сполук як білдінг блоків для побудови більш складних молекул в останні роки збільшується, про що свідчать наявні літературні огляди [9–12]. Також борорганічні сполуки знайшли широке застосування в медичній хімії, зокрема для дизайну та синтезу ковалентних інгібіторів [13–15].

1. Крос сполучення Сузукі – Міяура

За останні два десятиліття поява практичних та масштабованих реакцій крос сполучення, що каталізуються перехідними металами, зробила революцію в органічному синтезі. Широке розмаїття комплексів і лігандів паладію є комерційно доступними, і зазвичай існує низька термодинамічна різниця між окисненим і відновленим станами, в даному випадку 0 і +2, як це потрібно для ефективного перебігу реакції при крос сполученні. Властивість Pd(0) до окисного приєднання з широким спектром органогалогенідів та псевдогалогенідів, разом із розвитком та поширенням нуклеофільних реагентів реакції, призвела до дуже широкого застосування у крос сполученні. Можна розділити нуклеофіли по сполученню на такі, що базуються на органічних реагентах, наприклад алкени (Heck) [16,17] та алкіни (Sonogashira) [18] та нуклеофіли на основі органометалів або

органометаллоїдів, такі як магній (Kumada) [19], цинк (Negishi) [20], олово (Stille) [21], кремній (Hiyama) [22] і бор (Suzuki– Міяура) [23] (схема 1.1). Визнання цих ключових внесків у розвиток синтетичних методів було зроблено з присудженням Нобелівської премії з хімії 2010 року трьом вченим у цій галузі.

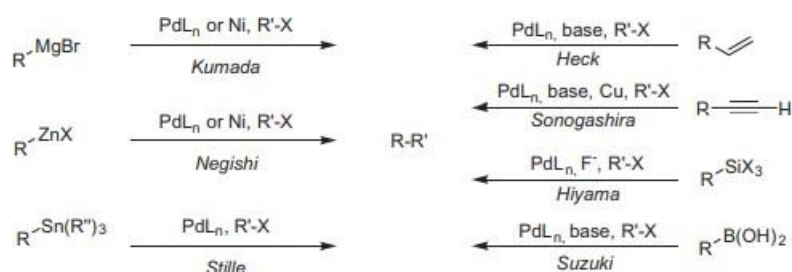


Рис. 1.1. Підбірка реакцій крос каплінгу, каталізованих Pd

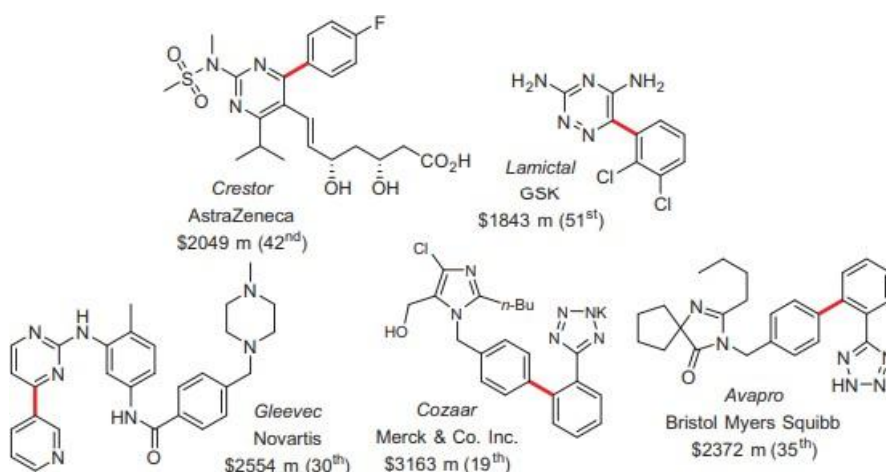


Рис. 1.2. Приклади лікарських засобів, що містять біарил

З досліджених реакцій, що каталізуються паладієм (схема 1.1), реакція Сузукі – Міяура (SM) виявилася найбільш популярною, із численними порівняно нетоксичними та стабільними реагентами, які зараз є у продажу. Повідомляється про широкий спектр розробок, [24] від розширення набору субстратів з включенням неактивованих арилхлоридів[25] і стерично затруднених субстратів, [26] до зменшення кількості каталізатора до дуже низьких рівнів (менше 0.05 мол.%), [27] і зниження температура реакції. [28,29] SM-каплінг став «золотим стандартом» для синтезу біарилів, що,

можливо, призвело до широкого використання цього компонента в сучасній медичній хімії (малюнок 8.1). [30]

2. Боронові реагенти

Ключ до успіху реакції сполучення SM впливає з виняткової толерантності до функціональної групи каталітичної системи та м'яких умов реакції. Причиною цьому є відносна стабільність, нешкідлива та екологічно чиста природа реагенту, що містить бор. Тим не менше, трансметилування сполук органобору з відповідним комплексом паладію (II) протікає швидко та ефективно. Ці комбіновані особливості сприяють практичному виходу реакції, разом із відносно низькою вартістю реагентів пояснюють його значення для хімічної, фармацевтичної та агрохімічної промисловості.

Гідроборування кінцевих алкінів призводить до отримання алкенілборанів та складних ефірів катехолборону [31,32]. Практичне значення реакції SM полягає у різноманітності реагентів, які класифікуються не лише за органічним фрагментом, але й за положенням заміщення бору. У 1980-х рр. досліджувані реагенти етеру бору та етеру катехолборону, як правило, замінювались більш реакційно здатними борними кислотами, особливо для арильних сполук. Далі сфера застосування була розширена завдяки впровадженню етерів пінаколборону в 1990-х роках, що стало доступним за нещодавно розробленим протоколом борилуванням Міяура. В останнє десятиліття відбулося значне збільшення кількості реагентів, для використання в реакції Сузукі-Міяура (рис. 1.3), з характеристиками, розробленими для більш конкретних завдань, таких як повільне вивільнення лікарського засобу.

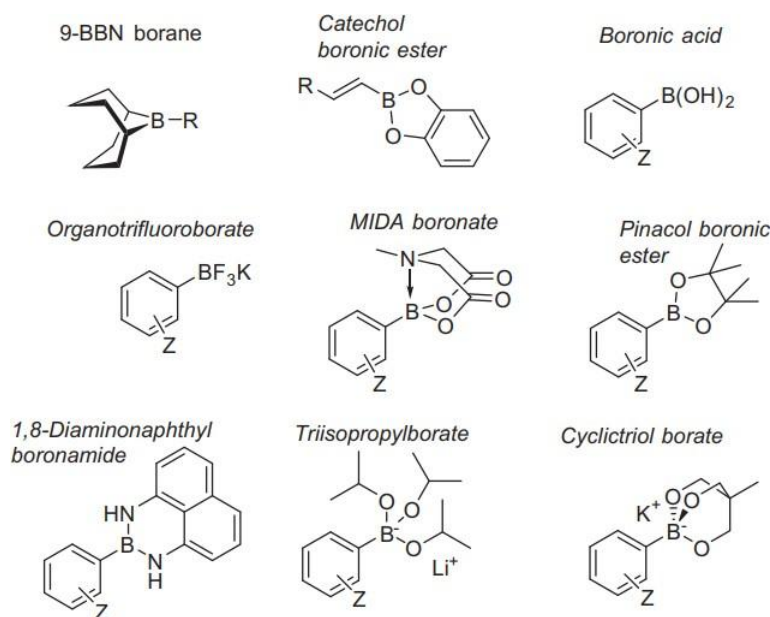
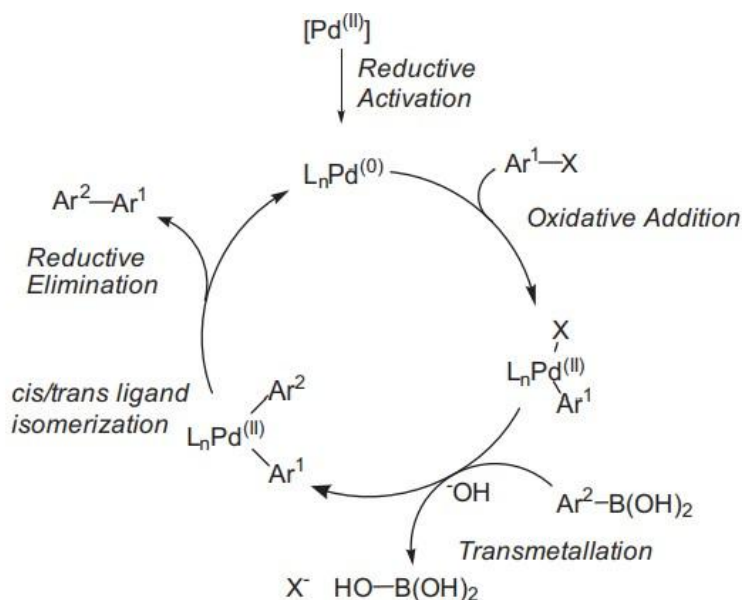


Рис. 1.3. Деякі з найпопулярніших борових реагентів, що використовуються в реакціях сполучення SM

Електрони зовнішньої оболонки, що зв'язують нейтральні борові реагенти ($2s^2$, $3p^1$), утворюють трикоординований центр бору sp^2 з тригональною плоскою геометрією та незв'язуваною вакантною p -орбітальною ортогонально до цієї площини. Завдяки вакантній p -орбіталі реакційна здатність проявляється в борорганічних сполуках, оскільки дефіцит електрону бору робить його сприйнятливим до донорів електронів у реакції з основами Льюїса. Реагентами цього типу є органіборани, складні етери борної кислоти. При координації утворюється тетраедричний аніонний комплекс, який є більш стійким до побічних реакцій завдяки «блокуванню» вакантної p -орбіталі. Прикладами реагентів цього типу є органотрифтороборати, борат MIDA (MIDA = N метилімінодіоцтова кислота), триізопропілборат та циклічні триолборатні солі.

3. Механізм крос сполучення Сузукі-Міяура

Механізм реакції сполучення SM встановлено як протікання через множинний цикл Pd (0) –Pd (II). Реагент з органогалогенного каплінгу окисно приєднується до координовано ненасиченого комплексу паладію (0), з яким відбувається трансметалізація. Наприклад, для похідних біарилів, наведено на схемі 1.4.



Scheme 8.2 A generic catalytic cycle for SM coupling of two aryl partners.

Рис. 1.4. Загальний каталітичний цикл для SM-зв'язування двох арильних реагентів

Комплекси паладію (0) не стійкі і здатні до розкладання, наприклад, через окислення лігандів, що означає, що робота з ними та зберігання для використання в якості каталізатора в реакції SM зазвичай не є зручними. Значно частіше активний комплекс Pd утворюється *in situ* за рахунок відновлення більш стабільного прекаталізатора паладію (II). Це генерує вільну координаційну ділянку в багатому електронами металічному центрі, який потім може брати участь у реакції окисного додавання з органогалогенідом або псевдогалогеном, наприклад OTf. Легкість утворення поляризованого ковалентного зв'язку, як правило, пропорційна ентальпії дисоціації зв'язку, а приблизний порядок реакційної здатності становить $I >$

$OTf \approx Br \gg OTs \approx Ms \approx Cl$, хоча інші фактори можуть це суттєво змінити, наприклад, в арилгалогенідах може полегшитись процес протікання реакції через зміщення електронної густини з галогеніду, тим самим послаблюючи зв'язок. Індуктивний ефект може також сприяти асоціації з багатим електронами центром металу. Часто виявляється, що окислювальне приєднання обмежує протікання реакції; отже, використання дуже багатих електронами лігандів, таких як триалкілфосфіни, [25] може бути використано для подолання цього бар'єру через їх сильну здатність до донорства, формально дестабілізуючи Pd (0) та стабілізуючи Pd (II). Таким чином, хлорорганічні сполуки, які є найдешевшими, але часто найменш реакційноздатними органогалогенідами (за винятком фторидів), можуть легко брати участь у реакціях крос каплінгу. Дійсно, завдяки високоактивуючим багатим електронами лігандам, які зараз широко доступні, лімітуючу стадію можна переключити з окисного приєднання на трансметалізацію або відновлювальну елімінацію. Більш того, взаємодія між (псевдо) - галогенідною групою, яка є відхідною, та протиіоном металу з нуклеофільним реактивом бору може зробити стадію трансметалювання значно більш ефективною з хлоридом, у порівнянні з бромідом або йодидом, таким чином змінюючи загальний порядок реакційної здатності для арилгалогенідів, зазначених вище.

Присутність основи необхідна для ефективного перебігу реакції, але з механічної точки зору її точна роль у трансметалізації не завжди зрозуміла. [33,34] Борні кислоти, що містять багаті електронами фрагменти, як правило, піддаються подальшому трансметалюванню з окисненим паладієм (II) легше, ніж ті, що містять бідні електронами фрагменти. Однак, як буде показано більш детально далі, численні етапи, які беруть участь у трансметалізації, роблять детальний аналіз такого ефекту нетривіальним. Таким чином, хоча електронодонорні замісники роблять борний центр більш слабкою кислотою

Льюїса, зменшуючи його здатність до асоціації з гідроксилом, це також пришвидшить перенесення арильної групи з отриманого комплексу.

Після трансметалізації боровим реагентом утворений диорганопаладієвий комплекс часто повинен пройти серію дисоціації лігандів та як асоціації, щоб ізомеризувати транс до цис-ізомеру, який потім може зазнати відновного відщеплення. Потім координаційно ненасичений комплекс паладію (0) вивільняється для подальших каталітичних циклів. Зазвичай відновне відщеплення відбувається швидко, особливо з об'ємними лігандами, які стерично полегшують цей етап. Джутанд та його колеги[34] з'ясували додаткову роль введення гідроксил іону як основи у сполученні SM: було виявлено, що він прискорює етап відновного елімінування шляхом утворення пентакоординованого проміжного продукту (схема 1.5) з псевдоротацією, міняючи умови формальної ізомерізації лігандів.

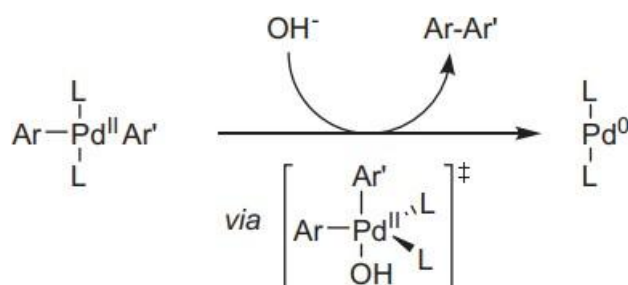


Рис. 1.5. Відновне елімінування

4. Солі органотрифторборату

Солі органотрифторборату калію ($\text{R-BF}_3\text{K}$) були відкриті в 1960 р. Чеймберс та інші [37], але наступні три десятиліття їм не було приділено достатньо уваги, лише у декількох публікаціях були описані ці сполуки. З середини 90-х років їх застосування значно зросло - справді, вони швидко стали дуже широко використовуваним класом органоборного реагенту. Вони легко готуються з борної кислоти або естеру шляхом реакції з KHF_2 , [38] або

набагато менш агресивним процесом, що включає послідовну обробку KF і винною кислотою[39] (схема 1.6).

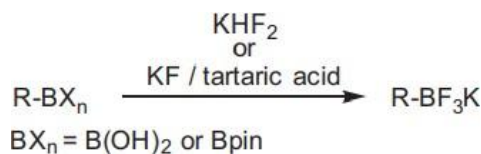


Рис. 1.6. Синтез солей трифторборату з борних кислот або естерів

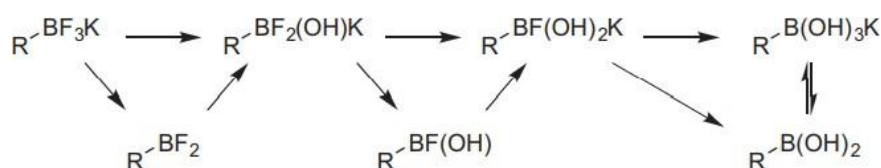


Рис. 1.7. Гідроліз органічних трифторборатів до борних кислот

На відміну від борних кислот та естерів, органотрифторборати за геометрією є тетрадральними і не кислотами Льюїса, завдяки додатковому ліганду, зв'язаному з боровим центром. Тетрагональна будова з надзвичайно міцними B-F-зв'язками надає їм гарні фізичні властивості, такі як: сипуча кристалічна сіль, з високою температурою плавлення і розкладу. Окрім того, що вони мономерні за своєю природою, вони стійкі до повітря та вологи у твердому стані. Ці фактори роблять їх легкими в використанні при постановці синтезу, на відміну, наприклад, від невеликих алкілборних кислот, які можуть розкладатися на повітрі, [40] або естерів пінаколборону, багато з яких є рідинами або твердими речовинами, з низькою температурою плавлення. У розчині трифторборатна сіль стабільна в безводних умовах, але у воді або в присутності кислоти вони здатні до гідролізу в рівновазі з утворенням відповідної борної кислоти або відповідного естеру.[36] В результаті гідролізу виділяється HF, що може спричинити травлення посуду у водному середовищі, якщо його швидко не гасять основою або іншим природним фторофілом для запобігання розкладу скляного посуду.

Початкові практичні дослідження щодо походження високої реакційної здатності органотрифторборатних солей при сполученні SM, особливо у порівнянні з відповідною борною кислотою, [41] показали, що сама органотрифторборатна сіль не є активним видом трансметалювання.[28,42] за допомогою ЯМР-спектроскопії показано, що гідроліз відбувався за допомогою змішаних проміжних сполук фтор-гідроксиборат (схема 1,7). Базові титрування трифторборату та спостереження за змішаними лігованими видами за допомогою електророзпилювальної іонізаційної мас-спектрометрії підтвердили це припущення. [35,43]

Однак пізніше було показано, що змішані фтор-гідроксиборати зазвичай є електрон дифіцитними молекулами, і обчислювальний аналіз (ДФТ) трансметалювання різних проміжних сполук показав, що умови стали більш сприятливим, оскільки всі фторидні ліганди на борі були послідовно замінені гідроксидом.[44] Це підтверджується тим, що зменшується нуклеофільність органічного фрагмента при заміні на сильно електронегативний фторид, а також зменшенням здатності ліганду утворювати трицентровий зв'язок з металами. Іншими словами, змішані фтор-гідроксиборати є виключно проміжними сполуками на шляху до борної кислоти, причому трансметалювання відбувається переважно через останню. [42,44]

Цей висновок був підкріплений кінетичним аналізом [$^2\text{H}_4$] -3 та [$^2\text{H}_0$] -4 за умов їх конкурування за приєднання 5, підтверджуючи борну кислоту як найбільш реакційноздатну речовину.[42,44] Дійсно, навіть коли частка [$^2\text{H}_4$] -3 становила лише 10% при наявності 90% без маркування [$^2\text{H}^0$] -4, лише після 10% конверсії поперечно зв'язаний продукт 6 містив 60% міченого кільця, тобто продукту, що утворюється з [$^2\text{H}_4$] -3, до того, як його ізотопний

вміст був зменшений до 10% при 100% конверсії (схема 1.8).

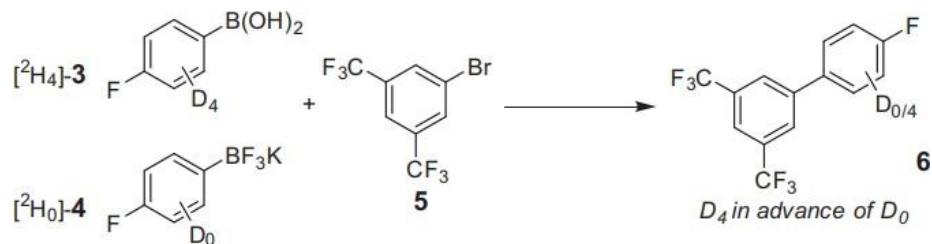


Рис. 1.8. Кінетичний аналіз між $[^2\text{H}_4]$ -борною кислотою **3** та $[^2\text{H}_0]$ - трифторборату **4**

В цілому, можна зробити висновок, що висока ефективність трифторборатів у сполученні SM не зумовлена вивільненням більш ефективних змішаних фтор-гідроксиборатних видів для трансметалювання, а натомість зменшенням кількості побічних продуктів, що утворюються[44]. Ці побічні реакції походять переважно від реагенту борної кислоти (схема 1.9), із застосуванням органотрифторборатних солей, що сильно їх пригнічує.

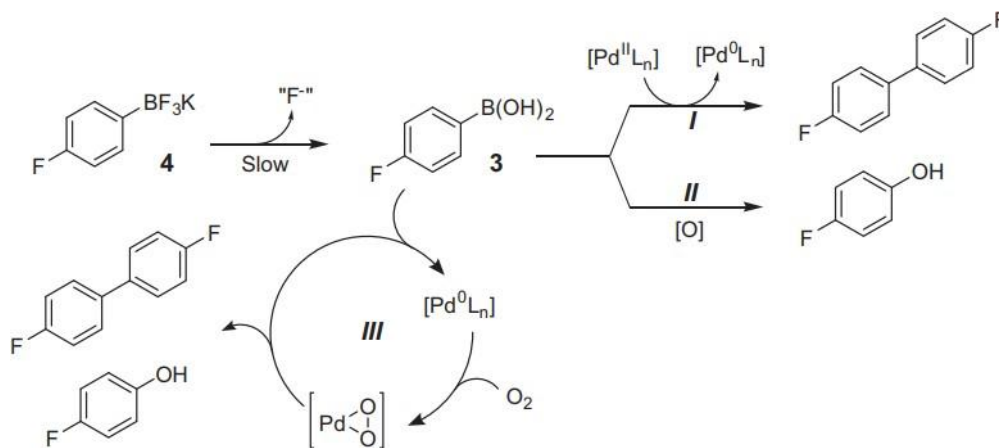


Рис. 1.9. Шляхи лімітування реакції (I, II та III) 4-фторфенілборонової кислоти (**3**), які зменшуються завдяки повільному її утворенню з трифторборату **4** та фтору, який виділяється також

Активація прекаталізатора паладію (II) борною кислотою генерує гомосполучений продукт за допомогою двоступеневої послідовності

подвійного трансметалювання-відновлення. Показано, що фторид здійснює гідролітичне відновлення паладію (II), що утворює монофосфіновий комплекс[45,46]. Дослідження маркування ^{18}O органотрифторборатного SM-сполучення показали, що фтор, що виділяється при гідролізі органотрифторборату, привів до активації паладію (II). У тому ж дослідженні також було встановлено, що органотрифторборати проявляють інгібуючий ефект наявних окисників, які містяться в етерних розчинниках.

Остаточним механізмом, в якому органотрифторборати зменшували кількість побічних продуктів реакції, було повільне вивільнення активних видів борної кислоти. [44,47] Цей повільний гідроліз дозволяє підтримувати реакційноздатні речовини в низькій концентрації. Було показано, що це призводить до сприятливого розподілу між крок каплінгом та окислювальним гомозв'язуванням, завдяки чому нижча концентрація борної кислоти зменшує каталітичний потік через побічний цикл. Абсолютна швидкість протодеборонізації також сповільнюється через цей ефект, що є дуже корисним для каплінгу нестійких субстратів. [48] Ефект уповільненого вивільнення (slow-release) був підтверджений додаванням борної кислоти за допомогою повільного шприцевого насоса до реакційної суміші на повітрі, де спостерігались дуже низькі рівні гомозчеплення. [21]

Огляд умов реакції, що застосовується для сполучення солей $\text{R-BF}_3\text{K}$, показав, що для кожного класу реагентів існує унікальний набір оптимізованих умов.[36] Цей аналіз сам по собі свідчить про те, що не існує єдиного механістичного режиму гідролізу для трансметалюючих видів. Таким чином, оптимізація температури реакції, розчинника, попереднього каталізатора, основи та часу є ретельним балансом між забезпеченням найповільнішого гідролізу в поєднанні з найшвидшим оборотом. Подальші практичні дослідження гідролізу солей $\text{R-BF}_3\text{K}$ в умовах сполучення SM були проведені для з'ясування цих спостережень, щоб можна було зробити більший контроль та передбачуваність для майбутніх оптимізацій. Практично показано, що каталізований кислотою шлях дає найбільші

швидкості гідролізу до відповідних борних кислот. Основні умови сполучення СМ здебільшого інгібували цей шлях. За цих регулярних умов система ТГФ/вода 10:1, 3 екв. Cs_2CO_3 , біфаза існує з дуже основною незначною водною фазою та органічною об'ємною фазою, рис. 8.4. Таким чином, виявилось, що доступ до каталізованого кислотою шляху залежить від ефективності змішування фаз. Умови, які при хорошому змішуванні, такі як форма посудини, швидкість перемішування, ультразвук тощо, призводили до припинення каталізованого кислотою гідролізу і повільного фонового некаталізованого шляху. Системи, що спричинили погане змішування фаз, призвели до швидких темпів гідролізу через каталізований кислотою шлях. Потім швидкість вивільнення борної кислоти безпосередньо корелювала із утвореними побічними продуктами, тобто повільний гідроліз внаслідок ефективного змішування призводив до низької концентрації борної кислоти та меншого утворення побічних продуктів.

Швидкості гідролізу вимірювали для ряду солей $\text{R-BF}_3\text{K}$ і виявили, що вони охоплюють п'ять порядків. Встановлено, що ця варіація корелює з довжиною зв'язку $\text{B} - \text{F}$, отриманою за допомогою DFT, проміжного дифторборану $[\tau(\text{B} - \text{F})]$, оскільки вона чутлива до структурних характеристик, які домінують у швидкості гідролізу. Таким чином, було знайдено надійний параметр для прогнозування відносних швидкостей гідролізу і, отже, ефективності певної реакції крос каплінгу. Крім того, більш легке джерело резонансу Суейна – Луптона для R , який поводить себе як паразамісник в ароматичному кільці, у поєднанні з його зваженим стеричним параметром Чартона, добре корелював зі швидкістю гідролізу, таким чином, давав швидкий і простий інструмент для їх прогнозування.

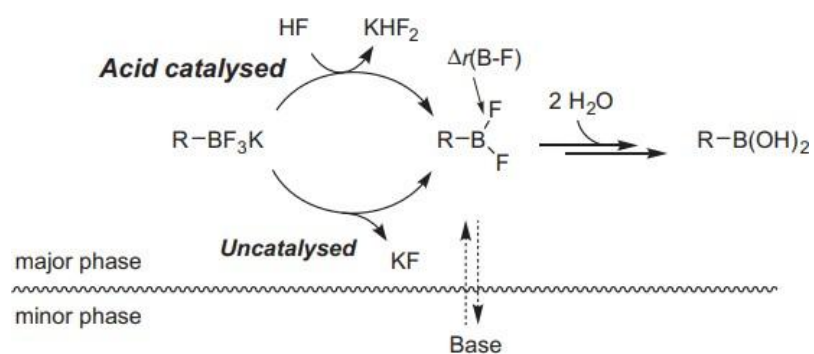


Рис. 1.10. Гідроліз трифторборатів до борної кислоти, що вказує на механізми каталітичного і некаталізованого шляхів. Каталізований кислотою шлях послаблюється, коли відбувається ефективне змішування з основною та мінорною біфазою

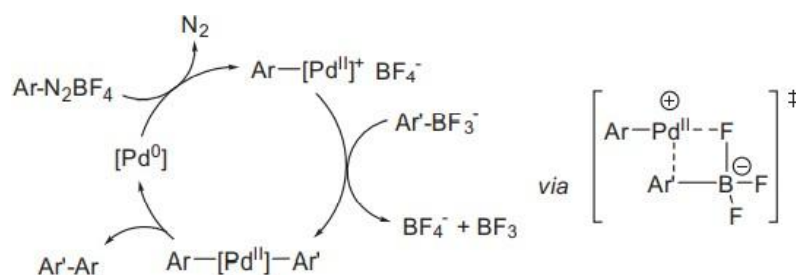


Рис. 1.11. Катіонні види паладію в сполученні СМ з солями арендіазонію

Органічні трифторборати, які дуже багаті електронами, наприклад циклопропіл та 4-метоксифеніл зазнають дуже швидкого гідролізу *in situ*. Гідроліз настільки швидкий, що вихід від зменшення побічних реакцій через повільне вивільнення (*slow release*) зменшується. Подібним чином, органотрифторборати, які дуже бідні електронами, наприклад 3-нітрофеніл, 3,5-трифторметилфеніл або алкілтрифторборати настільки стабільні, що гідролітична активація часто відбувається досить повільно для кроскаплінгу. Отже, ці види частіше піддаються безпосередньому трансметалуванню з паладієм (II), що вимагає більш високих температур та кількостей каталізатора, та більш тривалий час реакції. Реагенти класу I мають період

напіввиведення менше 1 години, клас II - від 1 до 24 годин, а клас III - протягом 24 годин. Оскільки органотрифторборати класу II гідролізують у тому самому масштабі часу, що і більшість реакцій SM, використовуються найбільші переваги умов повільної конверсії. Інші два класи не виграють від повільного вивільнення; однак є випадки, коли швидке вивільнення виявилось корисним.[49]

Як повідомляється, використання органотрифторборатних солей у реакції SM з солями арендіазонію є ефективним процесом у безводних умовах.[50] Це означає, що не потрібна непряма активація, і трифторборат піддається прямому трансметалюванню. Ці реакції SM демонстрували кращі результати відповідного сполучення з борними кислотами, що є інтуїтивно зрозумілим, враховуючи, що утворений катіонний комплекс паладію реагує ефективніше з аніонними трифторборатними солями, ніж нейтральна борна кислота [51] (схема 1.11). Під час трансметалювання або його попередника гідроксид утворює активний комплекс В з Pd ефективніше, ніж фторид, отже [44] солі арендіазонію в поєднанні з попередньо утвореним тригідроксиборатом можуть бути особливо ефективними реагентами для сполучення SM.

5. Висновки до розділу

Реагенти бору, що використовуються при сполученні SM, можна розділити на три окремі групи (рис. 1.12). Слід підкреслити, що така категоризація підлягає майбутнім практичним дослідженням.

Для органоборанів, таких як 9-BBN-боран і борна кислота, очевидно, що може відбуватися пряме трансметалювання, або шляхом реакції бору або борної кислоти з проміжним продуктом оксо-паладію, або шляхом простого приєднання гідроксиду з утворенням бороната, який реагує з галогенідним комплексом паладію (II) або катіонним комплексом паладію (II). Завдяки високій кислотності Льюїса та низькій стеричній перешкоді навколо бору,

борні кислоти є найбільш реакційноздатним борним реагентом для трансметалізації при сполученні SM.

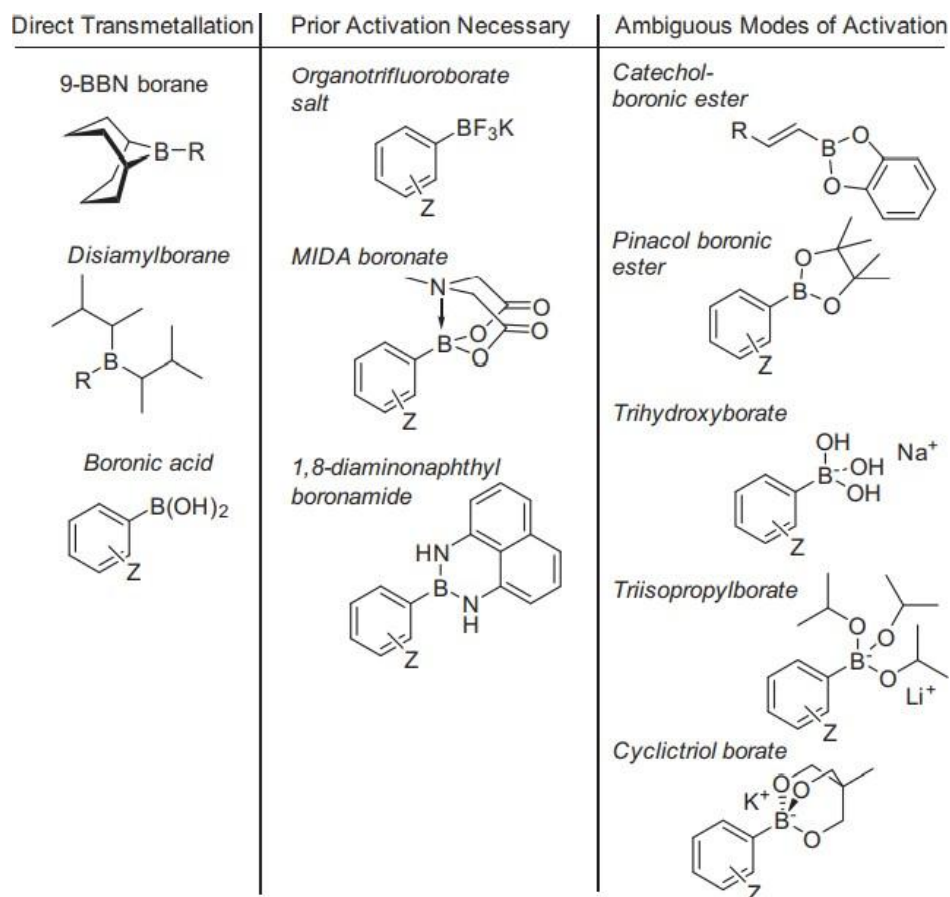


Рис. 1.12. Класифікація боронових реагентів при сполученні SM: ті, що трансметалюють безпосередньо, ті, які потребують попереднього заміщення ліганду, та ті, механізми активації яких неоднозначні.

Наступний клас реагентів включає органотрифторборатні солі, MIDA боронати та бороніміди DAN, де встановлено, що в більшості випадків для подальшого трансметалювання має відбуватися попередня активація. Самі реагенти, як правило, не активуються паладієм (II), отже, повинен відбуватися обмін лігандами, щоб підготувати їх для ефективного трансметалювання оксо-паладієм або боронатним шляхом. Для конкретних реагентів, активація є гідролітичною. Гідроліз органотрифторборату каталізується кислотою, але також продовжується до завершення в основних водних умовах завдяки рівновазі, яка рухається до борної кислоти при

нейтралізації виділеної HF. Бідні на електрони арилтрифторборати та алкілтрифторборати гідролізуються повільніше, ніж багаті електронами арилтрифторборати та алкілтрифторборани. Боронати MIDA піддаються активації в м'яких водних основних умовах [NaOH (вод.), ТГФ]. Швидкість реакції висока, але її можна уповільнити, змінивши основу та систему розчинників [K₃PO₄, діоксан – вода (5: 1)]. Ця варіація швидкості між групами є набагато менш чутливою, ніж з органотрифторборатними солями, і, отже, ці реагенти піддаються крос каплінгу широкого спектра нестабільних борних кислот за допомогою простого та надійного методу.

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

Здійснивши огляд літератури присвяченої вивченню трифторборатів, їх отриманню та реакції Сузукі-Міяури, ми прийшли до висновку що треба детальніше дослідити практичне застосування синтезу трифторборатів. Робота була присвячена тому щоб перевірити можливість масштабування реакції отримання трифторботатів з алкілбромідів та приєднання НВРiп до кратного зв'язку з подальшим перетворенням на трифторборат для отримання кінцевих сполук в мультиграмових кількостях. І провести модельну реакцію Сузукі-Міяура. Проаналізувавши літературу, в якості катализатора для модельної реакції ми вирішили обрати катаксіум, бо він є найбільш поширеним для такого виду реакцій.

2.1 Дослідження реакцій отримання органотрифторборатних солей з алкілбромідів

Ми обрали 2 способи отримання трифторборатів з алкілбромідів, які були поширеними в літературі. Загальні схеми яких я привела у рис. 2.1.

В основі моєї роботи лежать найрозповсюджені реакції отримання пінаколатів з алкілбромідів з подальшим перетворенням у трифторборати, а саме:

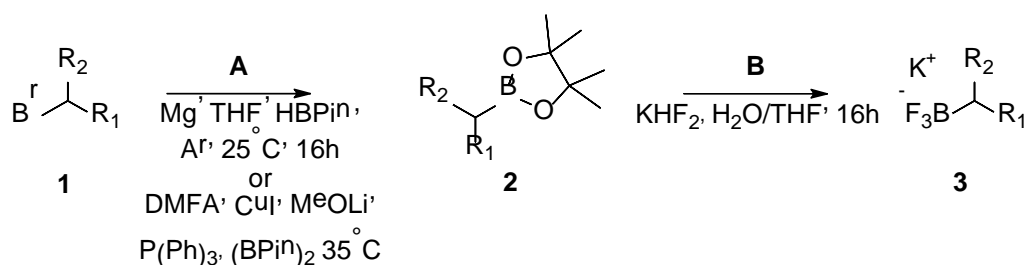
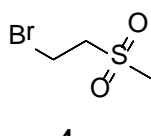
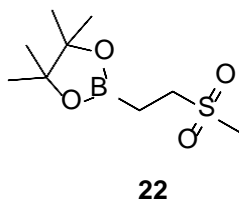
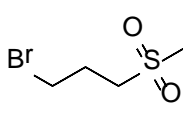
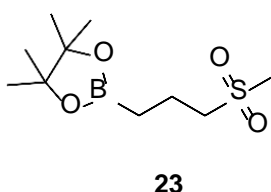
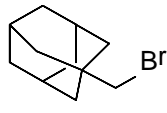
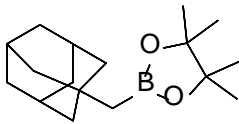
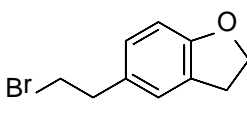
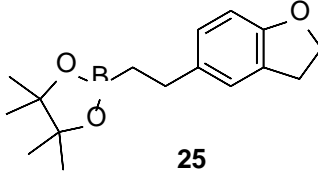


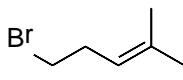
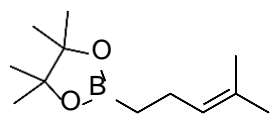
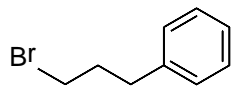
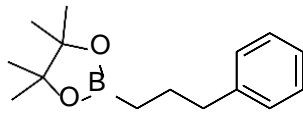
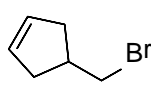
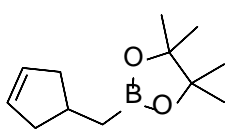
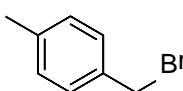
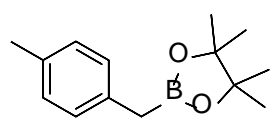
Рис.2.1. Метод отримання трифторборатів з алкілбромідів

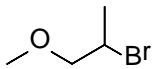
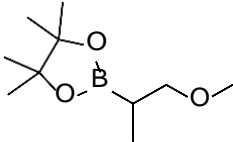
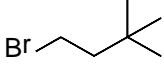
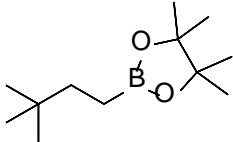
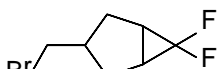
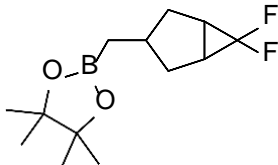
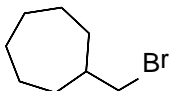
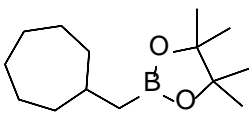
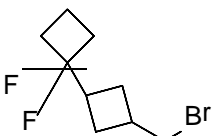
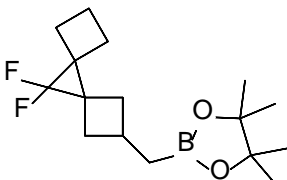
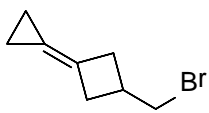
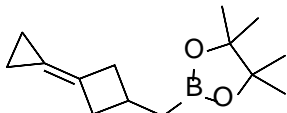
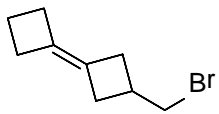
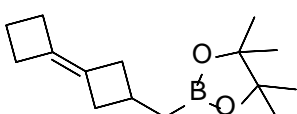
Спочатку нами було синтезовано необхідні етери борної кислоти **22-39** для проведення реакції отримання органотрифторборатних солей калію за допомогою KHF_2 . Їх було отримано декількома методами, які описані в таблиці.

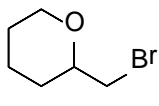
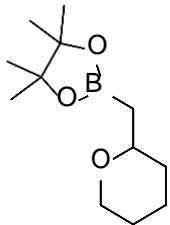
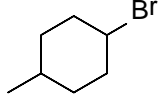
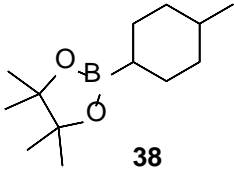
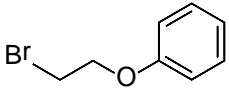
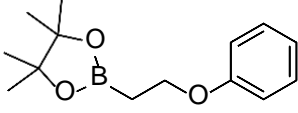
Таблиця 2.1

Результати та умови реакції Міяури

| Вихідна сполука | Продукт | Оптимальні умови / маса з одного синт. підходу | Конве рсія (%) | Вихід (%) |
|---|--|---|----------------------|--------------|
|  4 |  22 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 120 g. | 100 | 90 |
|  5 |  23 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 60 g. | 100 | 90 |
|  6 |  24 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 80 g. | 100 | 82 |
|  7 |  25 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 130 g. | 100 | 91 |
| | | DMFA, CuI (0.1 eq.), | 100 | 65 |

| | | | | |
|--|--|--|-----|----|
|  8 |  26 | MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 145 g. | | |
| | | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), Ar, 25°C, 16 h, - | 100 | - |
| | | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 120 g. | 100 | 90 |
|  9 |  27 | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), Ar, 25°C, 16 h, 80 g. | 100 | 91 |
|  10 |  28 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 160 g. | 100 | 70 |
| | | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 155 g. | 100 | 85 |
|  11 |  29 | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 200 g. | 100 | 75 |

| | | | | |
|--|--|--|-----|----|
|  <p>12</p> |  <p>30</p> | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 190 g. | 100 | 70 |
|  <p>13</p> |  <p>31</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), Ar, 25°C, 16 h, 150 g. | 100 | 90 |
|  <p>14</p> |  <p>32</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 150 g. | 100 | 90 |
|  <p>15</p> |  <p>33</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 100 g. | 100 | 90 |
|  <p>16</p> |  <p>34</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 110 g. | 100 | 90 |
|  <p>17</p> |  <p>35</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 100 g. | 100 | 90 |
|  <p>18</p> |  <p>36</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPIn (1.1 eq.), DIPEA (1.6 eq.), Ar, 25°C, 16h, 100 g. | 100 | 90 |

| | | | | |
|---|---|--|-----|----|
|  <p>19</p> |  <p>37</p> | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 200 g. | 100 | 90 |
|  <p>20</p> |  <p>38</p> | Mg (1.5 eq.), THF, HBPin (1.1 eq.), Ar, 25°C, 16 h, 160 g. | 100 | 85 |
|  <p>21</p> |  <p>39</p> | DMFA, CuI (0.1 eq.), MeOLi (2.1 eq.), P(Ph) ₃ (0.13 eq.), (BPin) ₂ (1.5 eq.), Ar, 35°C, 16 h, 170 g. | 100 | 70 |

В моїй роботі можна розділити методи синтезу пінаколатів на дві принципово різні методики. Я буду позначати їх М1 (каплінг) та М2 (реакція з утворенням реактиву Грін'яру) для зручності позначення їх у тексті.

М1 є не дуже зручним у постановці, виділенні та масштабуванні, через це може погіршуватись вихід реакції. Але цей метод підходить для синтезу практично всіх алкілборпінаколатів з різними замісниками в різних положеннях.

Як показала практика, М2 простий у постановці, виділенні та масштабуванні при дотриманні температури 25°C. Через це ми маємо кращий вихід, в порівнянні з М1. М2 має дві варіації:

- з додаванням основи (в нашому випадку це DIPEA);
- без додавання основи.

Без додавання основи в М2 ми можемо отримати не широкий спектр сполук. В цю реакцію ми можемо запускати вихідні алкілброміди без додаткових замісників, без кратних зв'язків, циклічні або нециклічні,

неароматичні та без захисних груп (наприклад, метоксі група або феноксі група) тощо. Це може пояснюватися тим, що при проходженні реакції виділяється НВг та приєднується до кратних зв'язків. Через це припущення ми вирішили додати основу для нейтралізації кислоти при постановці реакції з реагентом з подвійним зв'язком, яка пройшла успішно та з гарними виходами. Таким чином, додавання основи в М2 необхідне в тому випадку, коли ми маємо речовину з кратним зв'язком або з замісниками, наприклад, фтор.

Отже, можна зробити висновки, що М1 має більш м'які умови, а М2 більш агресивні. Тому, більший спектр речовин ми можемо отримати М1, але якщо речовина має вище наведені характеристики для постановки методом М2, тоді краще обрати його, бо він є легшим у постановці, масштабуванні та виділенні.

2.2. Дослідження реакцій отримання органотрифторборатних солей з алкінів та алілброміду

В цьому розділі ми обрали два методи отримання пінаколатів з алкінів та алкіл броміду. Перший метод полягає у синхронному приєднанні НВРin до потрібного зв'язку, що дає можливість функціоналізувати потрібний зв'язок до трифторборату. Другий метод полягає у приєднанні НВРin до подвійного зв'язку алілброміду з подальшим перетворенням на трифторборати, таким чином, з'являється можливість отримувати бромпінаколати, де можливо перетворити функціональну групу (бром) на інші. На рис. 2.2 можна побачити загальні схеми цих реакцій.

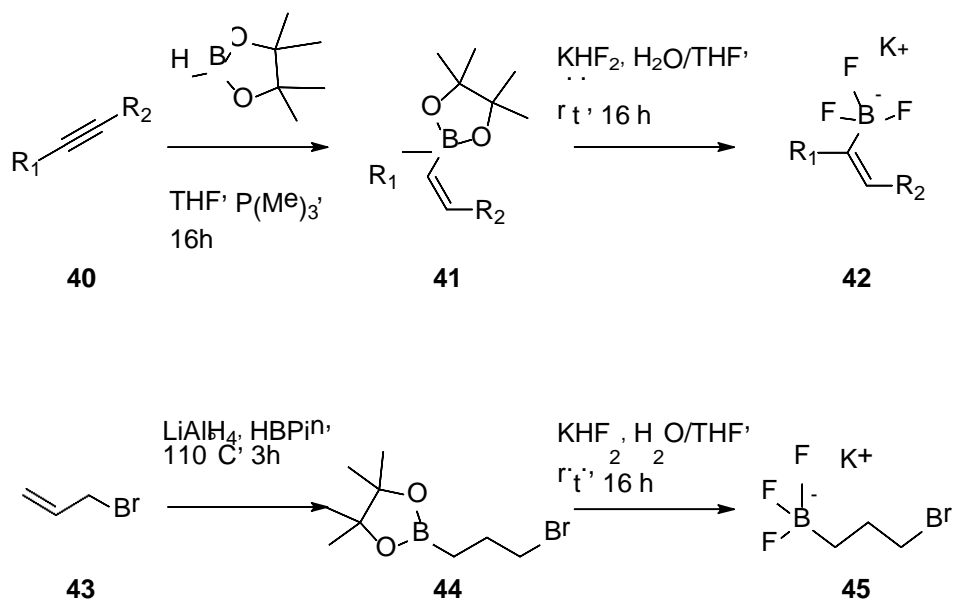


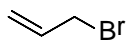
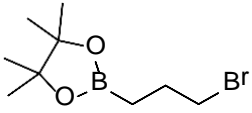
Рис.2.2 Методи отримання трифторборатів з функціоналізацією кратного зв'язку

В таблиці 2.2 представлені реакції отримання пінаколатів з алкінбромідів та алілброміду.

Таблиця 2.2

Результати та умови реакцій функціоналізації кратного зв'язку

| Вихідна сполука | Продукт | Оптимальні умови / маса з одного синт. підходу | Конверсія (%) | Вихід (%) |
|-----------------|-----------|--|---------------|-----------|
| <p>46</p> | <p>48</p> | THF, $P(Me)_3$, (0.1 eq.), 16h, 180 g. | 100 | 80 |
| <p>47</p> | <p>49</p> | THF, $P(Me)_3$, (0.1 eq.), 16h, 200 g. | 100 | 72 |

| | | | | |
|--|--|---|-----|----|
|  43 |  44 | LiAlH ₄ (0.1 eq.), НВРin (1.5 eq.), 110°C, 3h, 250g. | 100 | 90 |
|--|--|---|-----|----|

Реакція отримання сполук **48** та **49** не описана на конкретних прикладах, що є в моїй роботі. Але зустрічається часто в літературі, де необхідно функціоналізувати потрійний зв'язок до борпінаколату. Після отримання кінцевих сполук **50** та **52** ми вирішили відновити подвійний зв'язок в наших молекулах. Таким чином, при дії водню з паладієм, в молекулі **51** не тільки відновився подвійний зв'язок, але й ще розкрився циклопропановий цикл, що зафіксувалося у спектрі ¹H NMR. У сполуці **53** ця реакція пройшла успішно. Проблемою, з якою ми зустрілися, була погана розчинність органотрифторборатних солей в неполярних розчинниках. Для вирішення цього питання нами було вирішено додати в реакційну суміш пару крапель води та підігріти її. Схеми та умови реакцій ви можете побачити на рис. 2.3.

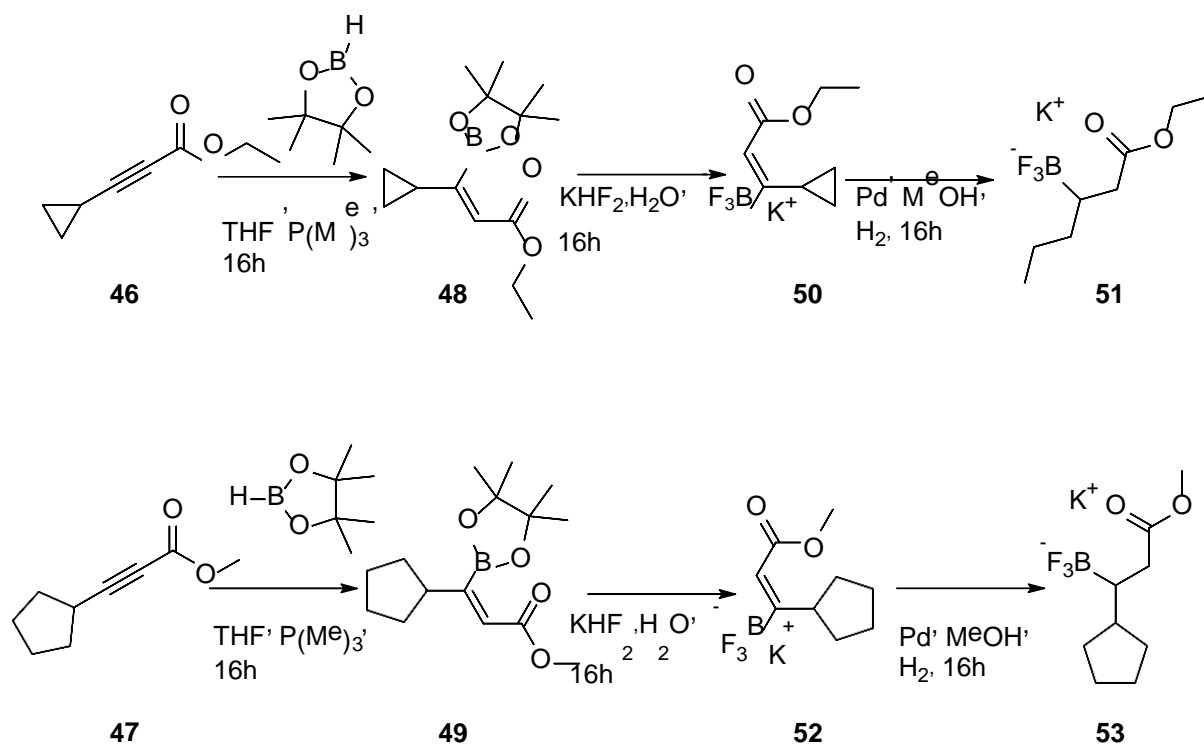


Рис. 2.3. Схема отримання органотрифторборатних солей за допомогою функціоналізації потрійного зв'язку

Реакція отримання речовини **44** була описана у журналі *Organic Letters* у 2019 році [19], де було представлено одержання пропілбромпінаколату (0.2 г). Я оптимізувала масштабування у 1000 разів, що дало можливість отримувати 200 грам продукту за один синтетичний підхід. Проблемою, в ході постановки реакції, стало те, що реакція проходить екзотермічно, з виділенням водню, без розчинників, тому, було вирішено вибирати посуд таким чином, щоб вільний об'єм реактора був не менше ніж чотири літра. Ця реакція дуже проста у виділенні.

Сполука **44** представляє собою велику цінність, бо її можна по-різному функціоналізувати. На рисунку 2.4 можна побачити, що ми робили не тільки заміну брому на нітрил, а ще й поставили реакцію алкілування і отримали сполуку **57**. Це дає гарне підґрунтя для подальшого вивчення та синтезу нових органотрифторборатів.

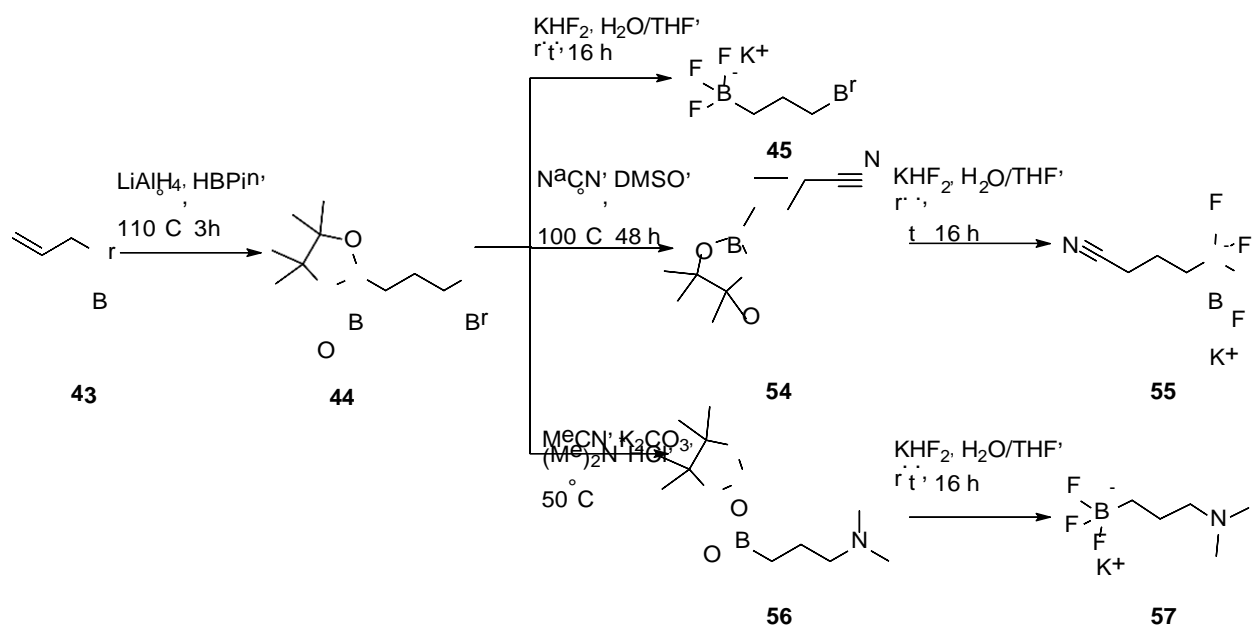


Рис. 2.4. Отримання органотрифторборатних солей за допомогою функціоналізації подвійного зв'язку

2.3. Реакція отримання органотрифторборатних солей з відповідних пінаколатів

Реакція отримання органотрифторборатних солей з відповідних пінаколатів є загальною для всіх випадків. У системі THF/H₂O 1:1 з 2.5 eq. KHF₂ ставиться реакція на 16 годин. У наслідок чого утворюється пінаколовий спирт та трифторборат. Постановка та виділення реакції є елементарними. KHF₂ є не дорогим та легкодоступним джерелом фтору. У рис. 2.5 показана загальна методика отримання органотрифторборатних солей з відповідних борпінаколатів.

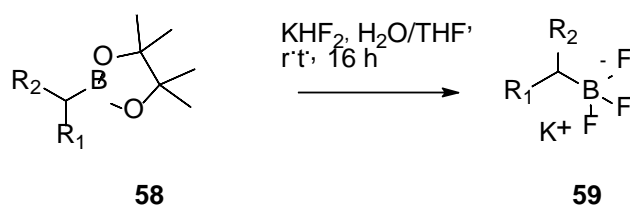
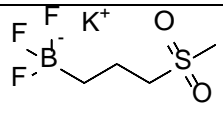
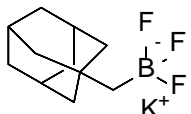
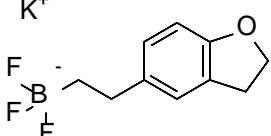
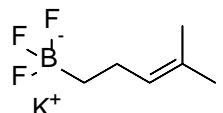
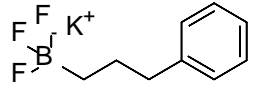
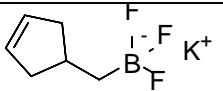
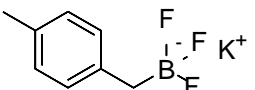
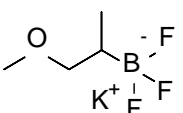
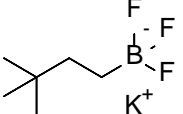


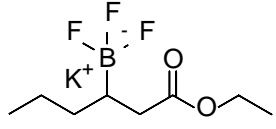
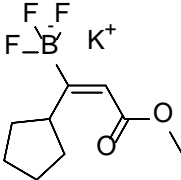
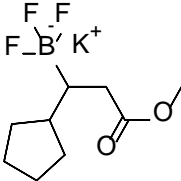
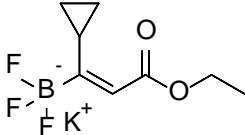
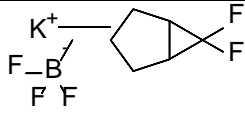
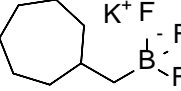
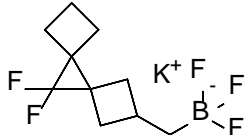
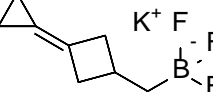
Рис 2.5. Загальна методика отримання органотрифторборатних солей з відповідних борпінаколатів

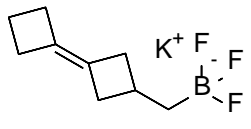
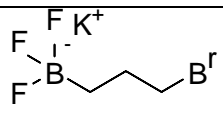
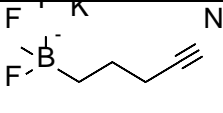
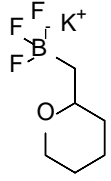
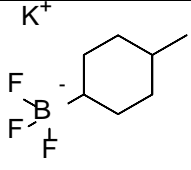
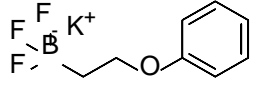
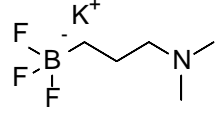
Також нижче наведена таблиця з синтезованими нами трифторборатами, конверсія, вихід та отримана маса за один синтетичний підхід.

Таблиця 2.3
Отримані органотрифторборатні солі калію

| Трифторборат | Маса з одного синт. підходу, г | Конверсія (%) | Вихід (%) |
|--|--------------------------------|---------------|-----------|
| <p style="text-align: center;">60</p> | 90 | 100 | 75 |

| | | | |
|--|-----|-----|----|
|  <p style="text-align: center;">61</p> | 45 | 100 | 75 |
|  <p style="text-align: center;">62</p> | 67 | 100 | 84 |
|  <p style="text-align: center;">63</p> | 80 | 100 | 62 |
|  <p style="text-align: center;">64</p> | 74 | 100 | 61 |
|  <p style="text-align: center;">65</p> | 60 | 100 | 75 |
|  <p style="text-align: center;">66</p> | 105 | 100 | 66 |
|  <p style="text-align: center;">67</p> | 150 | 100 | 75 |
|  <p style="text-align: center;">68</p> | 136 | 100 | 72 |
|  <p style="text-align: center;">69</p> | 93 | 100 | 62 |

| | | | |
|--|-----|-----|----|
|  <p style="text-align: center;">51</p> | 40 | 100 | 42 |
|  <p style="text-align: center;">52</p> | 160 | 100 | 80 |
|  <p style="text-align: center;">53</p> | 90 | 100 | 56 |
|  <p style="text-align: center;">50</p> | 95 | 100 | 53 |
|  <p style="text-align: center;">70</p> | 100 | 100 | 75 |
|  <p style="text-align: center;">71</p> | 63 | 100 | 63 |
|  <p style="text-align: center;">72</p> | 56 | 100 | 51 |
|  <p style="text-align: center;">73</p> | 55 | 100 | 55 |

| | | | |
|--|-----|-----|----|
|  <p>74</p> | 43 | 100 | 43 |
|  <p>45</p> | 30 | 100 | 60 |
|  <p>55</p> | 25 | 100 | 50 |
|  <p>75</p> | 127 | 100 | 64 |
|  <p>76</p> | 110 | 100 | 69 |
|  <p>77</p> | 95 | 100 | 56 |
|  <p>57</p> | 27 | 100 | 54 |

Середній вихід реакції отримання органотрифторборатних солей з відповідних пінаколатів становить 63%. Це може пояснюватися тим, що органотрифторборати калію можуть бути частково розчинні у неполярних розчинниках, які ми використовуємо для затирання від пінаколового спирту.

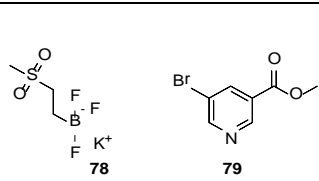
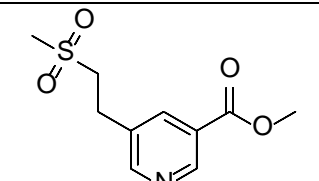
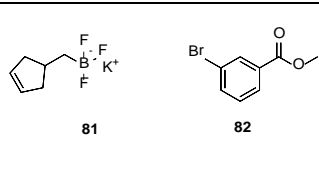
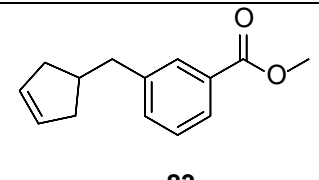
Також іноді ми вимушені проводити додаткову чистку трифторборату від домішок у полярних розчинниках.

2.3 Модельне крос-сполучення Сузукі

Для підтвердження актуальності застосування трифторборатів ми вирішили провести модельні реакції крос сполучення Сузукі. Умови проведення та вихід можна побачити у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Умови проведення реакції крос-сполучення Сузукі

| Вихідні сполуки | Продукт | Оптимальні умови | Конверсія (%) | Вихід (%) |
|---|---|--|---------------|-----------|
|  <p>78</p> <p>79</p> |  <p>80</p> | <p>Cataxium, Cs₂CO₃, Toluene/H₂O, Ar, 100°C, 48 h</p> | 100 | 80 |
|  <p>81</p> <p>82</p> |  <p>83</p> | <p>Cataxium, Cs₂CO₃, Toluene/H₂O, Ar, 100°C, 48 h</p> | 100 | 72 |

Отже, модельні реакції підтвердили актуальність використання синтезованих трифторборатів.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР отримані на приладі DRX-400 “Bruker”, у розчинах сполук у дейтеродиметилсульфоксиді з використанням ТМС в якості стандарту. Хроматомас-спектрометричні дослідження проводились на GC–MS інструменті (іонізація електроним ударом (EI)) та на LC–MS інструменті (хімічна іонізація (CI)).

3.1 Методики реакцій

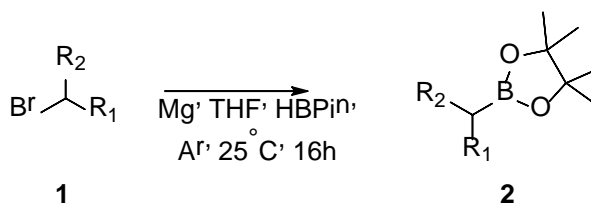


Рис. 3.1. Загальна методика отримання пінаколатів методом M2 (а)

В THF розчинити HBPiñ (1.1 eq.) у тоці аргону, додати Mg (1.5 eq.), після чого прикапувати алкілбромід при 25°C, залишити перемішуватись на 16 годин. Після цього відфільтрувати реакційну суміш, упарити, залити МТБЕ, промити розчином гідросульфату. Органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити.

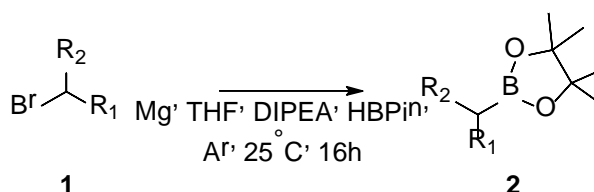


Рис. 3.2. Загальна методика отримання пінаколатів методом M2 (б)

В THF розчинити HBPiñ (1.1 eq.) у тоці аргону, додати Mg (1.5 eq.), додати DIPEA (1.5 eq.), після чого прикапувати алкілбромід при 25°C,

залишити перемішуватись на 16 годин. Після цього відфільтрувати реакційну суміш, упарити, залити МТБЕ, промити розчином гідросульфату. Органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити.

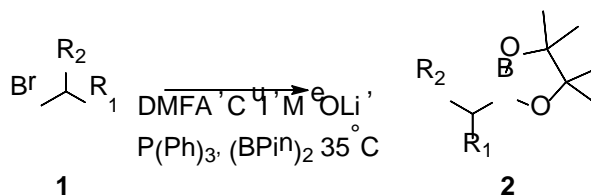


Рис. 3.3. Загальна методика отримання пінаколатів методом M1

У DMFA розчинити CuI (0.1 eq.), MeOLi (12.5 eq.), P(Ph)₃ (0.13 eq.) (BPin)₂ (1.5 eq.), дегазувати, задути аргоно. Процедуру дегазування краще повторити два-три рази. Після чого в тоці аргону порціями додавати вихідний бромід та нагріти до 35°C. Оставити перемішуватись при таких умовах на 16 годин. Потім відфільтрувати через SiO₂, розбавити великою кількістю МТБЕ та промити водою декілька разів. Органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити.

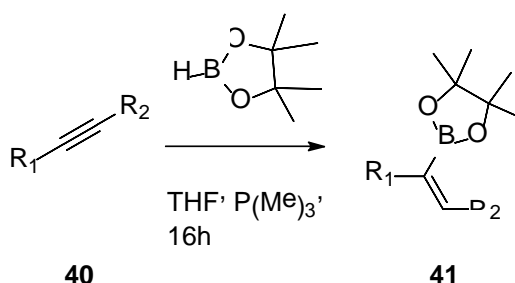


Рис. 3.4. Загальна методика отримання пінаколатів з алкінів

У THF розчинити алкін, в тоці аргона додати P(Me)₃ (0.1 eq.), після чого в тоці аргона прикапувати HBPi_n (1.1 eq.). Реакція екзотермічна та з виділенням газу. Залишити при кімнатній температурі на 16 годин. Далі реакцію слід упарити.

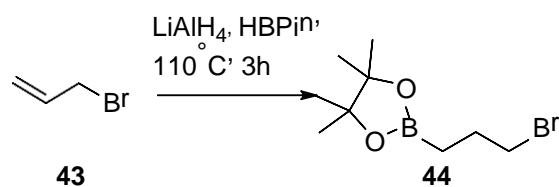


Рис. 3.5. Методика отримання 2-(3-бромпропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолану

У трьохгорлий реактор додати алілбромід (1 ек.), у тоці аргону додати алюмогідрид літію та НВРіп (0.1 ек.). Гріти 110°C, перемішуючи протягом 3 годин, після чого охолодити до кімнатної температури, суміш розбавити діхлорметаном та загасити алюмогідрид літію водою. Далі необхідно сфільтрувати реакційну суміш через сульфат натрію та упарити.

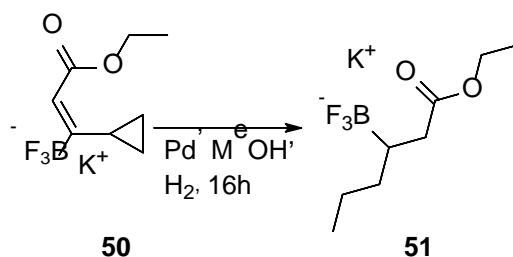


Рис.3.6. Методика отримання potassium (1-етоху-1-охогексан-3-іл)трифтороборату

Розчинити вихідну сполуку в метанолі, додати 10 масових відсотків паладію, відвакуувувати та задути водень. Перемішувати 16 годин в атмосфері водню. Після чого сфільтрувати та упарити.

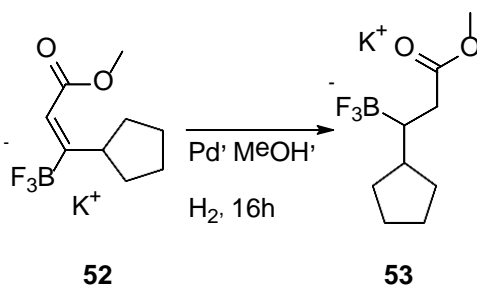


Рис.3.7. Методика отримання potassium (1-циклопентил-3-метоху-3-охопропил)трифтороборату

Розчинити вихідну сполуку в метанолі, додати 10 масових відсотків паладію, відвакуумувати та задути водень. Перемішувати 16 годин в атмосфері водню. Після чого сфільтрувати та упарити.

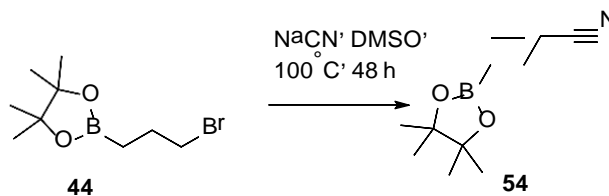


Рис. 3.8. Методика отримання 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butanenitrile

У DMSO розчинити вихідну сполуку, додати NaCN (3 eq), гріти 100°C, перемішуючи, протягом двох днів. Після чого залити EtOAc та промити водою. Далі органічну фазу посушити над сульфатом натрію та упарити.

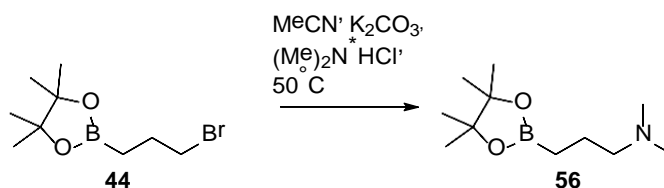


Рис. 3.9. Методика отримання N,N-dimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-1-amine

Розчинити $(\text{Me})_2\text{N}^+\text{HCl}$ (3 eq.) в ацетонітрилі (2eq.), додати карбонат цезію (4 eq.), додати вихідний бромід (1 eq.), гріти 50°C протягом 16 годин, перемішуючи. Відфільтрувати та упарити.

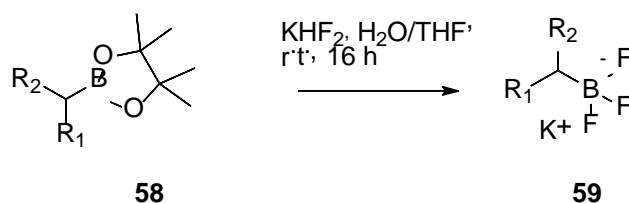


Рис 3.10 Загальна методика отримання органотрифторборатних солей з відповідних борпінаколатів

Розчинити KHF_2 в H_2O , розчинити вихідний пінаколат у THF. Змішати ці дві фази. Оставити, добре перемішуючись, на 16 годин при кімнатній температурі. Після чого упарити, затерти в гарячому EtOAc та відфільтрувати. Осад промити гарячим ацетонітрилом. Ацетонітрил упарити.

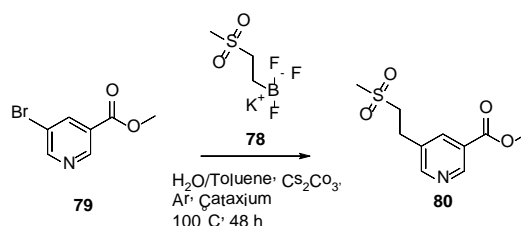


Рис. 3.11 Методика отримання methyl 5-(2-(methylsulfonyl)ethyl)nicotinate

Розчинити у системі толуол/вода 10:1 1 ед. сполуки **79**, 1 ед. трифторборату **78** і 2 ед. карбонату цезію. Відвакуумувати та задути аргоном. В тоці аргону присипати 10 мольних відсотки катаксіуму. Гріти 100°C протягом 48 годин, добре перемішуючи систему. Промити толуол водою та упарити.

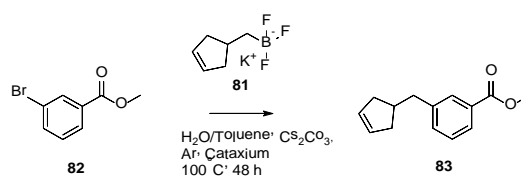


Рис. 3.12 Методика отримання methyl 3-(cyclopent-3-en-1-ylmethyl)benzoate

Розчинити у системі толуол/вода 10:1 1 ед. сполуки **82**, 1 ед. трифторборату **81** і 2 ед. карбонату цезію. Відвакуумувати та задути аргоном. В тоці аргону присипати 10 мольних відсотки катаксіуму. Гріти 100°C протягом 48 годин, добре перемішуючи систему. Промити толуол водою та упарити.

ВИСНОВКИ

В даній роботі була проаналізована література з методів отримання пінаколатів та трифторборатів, розроблені та оптимізовані методи синтезу трифторборатів з різними функціональними групами. Використання чотирьох методів дозволяє отримати більше різноманіття пінаколатів.

Для підтвердження актуальності застосування трифторборатів були проведені модельні реакції крос сполучення Сузукі. Вони підтвердили актуальність використання синтезованих трифторборатів.

Отже, у органотрифторборатів тетрагональна будова з надзвичайно міцними В-*F*-зв'язками. Це надає їм гарні фізичні властивості, такі як: сипуча кристалічна сіль, з високою температурою плавлення і розкладу. Окрім того, що вони мономерні за своєю природою, вони стійкі до повітря та вологи у твердому стані. Ці фактори роблять їх легкими в використанні при постановці синтезу, на відміну, наприклад, від невеликих алкілборних кислот, які можуть розкладатися на повітрі або естерів пінаколборону, багато з яких є рідинами або твердими речовинами, з низькою температурою плавлення.

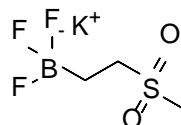
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hall, D.G. Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine, Wiley.
2. Carreras, J.; Caballero, A.; Pérez, P.J. Chem. – An Asian J. 2019, 14, 329–343.
3. Munir, I.; Zahoor, A.F.; Rasool, N.; Naqvi, S.A.R.; Zia, K.M.; Ahmad, R. Mol. Divers. 2019, 23, 215–259.
4. Matsui, J.K.; Lang, S.B.; Heitz, D.R.; Molander, G.A. ACS Catal. 2017, 7, 2563–2575.
5. Brown, H.C. (Herbert C. Organic syntheses via boranes, Wiley.
6. Morrison, J.D.; Scott, J.W. Asymmetric synthesis, Academic Press.
7. António, J.P.M.; Russo, R.; Carvalho, C.P.; Cal, P.M.S.D.; Gois, P.M.P. Chem. Soc. Rev. 2019, 48, 3513–3536.
8. M. Heravi, M.; Malmir, M.; Moradi, R. Curr. Org. Chem. 2020, 23, 2469–2488.
9. Friese, F.W.; Studer, A. Chem. Sci. 2019, 10, 8503–8518.
10. Tan, J.; Yudin, A.K. Drug Discov. Today Technol. 2018, 29, 51–60.
11. Fernandes, G.F.S.; Denny, W.A.; Dos Santos, J.L. Eur. J. Med. Chem. 2019, 179, 791–804.
12. Yang, F.; Zhu, M.; Zhang, J.; Zhou, H. Medchemcomm 2018, 9, 201–211.
13. Leśnikowski, Z.J. Expert Opin. Drug Discov. 2016, 11, 569–578.
14. R. F. Heck and J. P. Nolley, J. Org. Chem., 1972, 37, 2320.
15. I. P. Beletskaya and A. V. Cheprakov, Chem. Rev., 2000, 100, 3009.
16. R. Chinchilla and C. Najera, Chem. Rev., 2007, 107, 874.
17. M. Kumada, K. Tamao and K. Sumitani, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 4374.
18. E. Negishi, A. O. King and N. Okukado, J. Org. Chem., 1977, 42, 1821.
19. J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508.

20. Y. Hatanaka and T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 918.
21. N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457.
22. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot and V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5062; H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn and T. J. Colacot, *ACS Catal.*, 2012, 2, 1147.
23. A. F. Littke and G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 4176.
24. G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann and F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15195.
25. J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 9550.
26. G. C. Fu, A. F. Littke and C. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 4020.
27. D. Zim, A. S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont and A. L. Monteiro, *Org. Lett.*, 2000, 2, 2881.
28. T. W. J. Cooper, I. B. Campbell and S. J. F. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8082; see also e.g. the proportion of biaryls present in the best-selling five-membered ring heterocyclic pharmaceuticals: M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley and N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, 7, 442.
29. N. Miyaura and A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 866.
30. N. Miyaura, K. Yamada and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 20, 3437.
31. A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 147; N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 54; (c) A. J. J. Lennox and G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 7362.
32. See e.g. (a) T. Kamikawa and T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7087; (b) G. Espino, A. Kurbangalieva and J. M. Brown, *Chem. Commun.*, 2007, 1742.
33. C. Amatore, A. Jutand and G. Le Duc, *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 2492; (b) C. Amatore, G. Le Duc and A. Jutand, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 10082.
34. C. A. Hutton and A. K. L. Yuen, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 7899.

- 35.A. J. J. Lennox and G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 7431.
- 36.Y. Nishihara, H. Onodera and K. Osakada, *Chem. Commun.*, 2004, 192. Boron Reagent Activation in Suzuki–Miyaura Coupling 35155. G. Zou, Y. K. Reddy and J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7213.
- 37.R. D. Chambers, H. C. Clark and C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 5298.
- 38.E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin and M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 3020.
- 39.A. J. J. Lennox and G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 9385.
- 40.D. G. Hall, *Structure, Properties and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
41. G. A. Molander and B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 9240.
- 42.G. A. Molander and T. Ito, *Org. Lett.*, 2001, 3, 393; G. A. Molander and B. Biolatto, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4302.
43. R. A. Batey and T. D. Quach, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 9099.
44. M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones and P. M. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 5156.
45. J. G. Verkade and M. R. Mason, *Organometallics*, 1990, 9, 864.
46. J. G. Verkade and P. A. McLaughlin, *Organometallics*, 1998, 17, 5937.
47. A. J. J. Lennox and G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.*, 2010, 50, 664.
48. W. Ren, J. Li, D. Zou, Y. Wu and Y. Wu, *Tetrahedron*, 2012, 68, 1351.
- 49.J.-K. Lee, M. C. Gwinner, R. Berger, C. Newby, R. Zentel, R. H. Friend, H. Sirringhaus and C. K. Ober, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 9949.
- 50.S. Darses, J.-P. Genêt, J.-L. Brayer and J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4393.
51. P. Mastrorilli, N. Taccardi, R. Paolillo, V. Gallo, C. F. Nobile, M. Räsänen and T. Repo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007, 4645.

ДОДАТКИ

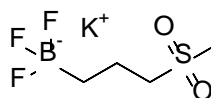


potassium trifluoro(2⁻
(methylsulfonyl)ethyl)borate

¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.20 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J = 7.5$ Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 49.26 (q, $J = 7.0$ Hz), 41.07, 38.24 (q, $J = 26.9$ Hz).

¹⁹F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -140.37.

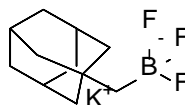


potassium trifluoro(3 (methylsulfonyl)propyl)borate

¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.85 (2H, tt, $J = 7.5, 7.4$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 56.24 (q, $J = 4.1$ Hz), 42.98 (q, $J = 27.1$ Hz), 40.44, 15.07 (q, $J = 7.0$ Hz).

¹⁹F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -139.87.



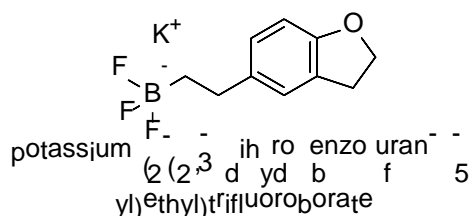
potassium ((1*R*:3*R*:5*S*)⁻adamantan-1⁻yl)methyltrifluoroborate

¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.65 (2H, s), 1.57-1.71 (10H, 1.62 (dt, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.66 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.67 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.67 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.64 (dt, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.64 (dt, $J = 13.2, 2.8$ Hz), 1.62

(dt, J = 13.2, 2.8 Hz)), 1.67 (2H, dd, J = 13.2, 2.8 Hz), 1.83-1.92 (3H, 1.87 (sept, J = 2.8 Hz), 1.87 (sept, J = 2.8 Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 58.49 (q, J = 26.9 Hz), 41.87 (q, J = 4.1 Hz), 37.09, δ 34.3, 29.45.

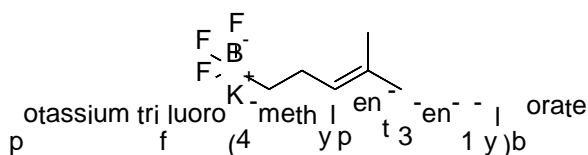
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -140.80.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.88 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.27 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.14 (2H, ddd, J = 15.5, 6.8, 1.7 Hz), 4.41 (2H, ddd, J = 14.1, 8.0, 6.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 6.94-7.00 (2H, 6.97 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 158.71, 132.83 (q, J = 4.1 Hz), 126.78, 126.40, 125.31, 108.51, 70.37, 45.35 (q, J = 26.9 Hz), 29.29, 26.63 (q, J = 7.2 Hz).

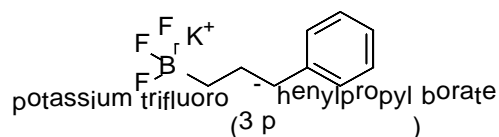
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -142.15.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.78 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.53 (6H, 1.52 (s), 1.52 (s)), 1.75 (2H, td, J = 7.3, 7.1 Hz), 5.23 (1H, t, J = 7.1 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 131.85, 126.27 (q, J = 4.1 Hz), 43.60 (q, J = 27.1 Hz), 24.43, 19.63, 17.54 (q, J = 7.0 Hz).

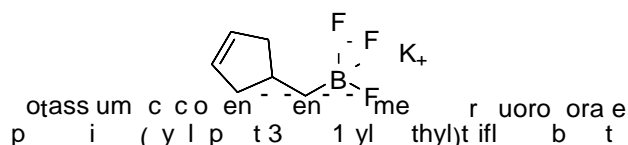
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -141.87.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.45 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.13-7.21 (3H, 7.17 (tt, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.17 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.0, 0.5$ Hz)), 7.26 (2H, tdd, $J = 7.7, 1.8, 0.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 140.59, 128.48, 128.38, 126.95, 44.25 (q, $J = 27.1$ Hz), 34.74 (q, $J = 4.1$ Hz), 18.76 (q, $J = 7.0$ Hz).

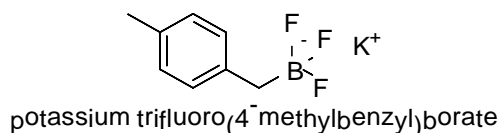
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -139.87.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.68 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.67 (1H, ttt, $J = 7.9, 7.0, 6.7$ Hz), 2.07-2.19 (4H, 2.13 (ddd, $J = 11.0, 7.9, 1.7$ Hz), 2.13 (ddd, $J = 11.0, 6.7, 1.7$ Hz)), 6.00 (2H, dt, $J = 5.2, 1.7$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 127.25, 51.51 (q, $J = 26.9$ Hz), 41.60 (q, $J = 3.9$ Hz), 31.87 (q, $J = 6.9$ Hz).

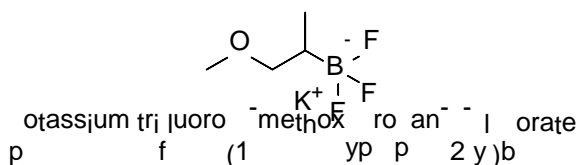
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -136.45.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.65 (2H, s), 2.23 (3H, s), 6.96 (2H, ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.5$ Hz), 7.10 (2H, ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 137.23, 129.52 (q, $J = 6.9$ Hz), 128.93 – 127.35 (m), 48.58 (q, $J = 27.1$ Hz), 21.03.

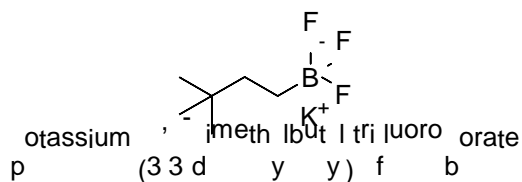
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -141.80.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.88 (3H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.13 (1H, qt, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 3.10-3.14 (2H, 3.12 (d, $J = 7.6$ Hz), 3.12 (d, $J = 7.6$ Hz)), 3.18 (3H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 69.52 (q, $J = 7.2$ Hz), 67.76 (q, $J = 26.9$ Hz), 58.76, 12.28 (q, $J = 7.0$ Hz).

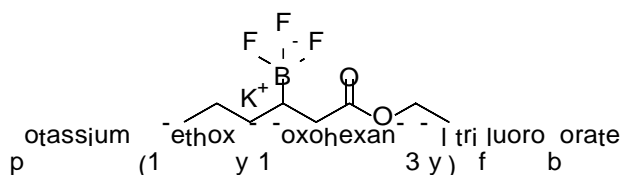
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -145.00.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.72 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.82 (9H, s), 1.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 41.34 (q, $J = 27.1$ Hz), 34.44 (q, $J = 7.0$ Hz), 31.22, 29.29.

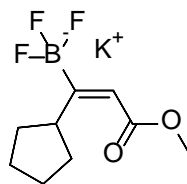
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -137.20.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.10-1.29 (7H, 1.21 (tt, $J = 7.4, 7.2$ Hz), 1.16 (dt, $J = 7.2, 7.0$ Hz), 1.21 (tq, $J = 7.0, 6.9$ Hz), 1.21 (tq, $J = 7.0, 6.9$ Hz), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz)), 1.16 (1H, dt, $J = 7.2, 7.0$ Hz), 2.35-2.40 (2H, 2.37 (d, $J = 7.4$ Hz), 2.37 (d, $J = 7.4$ Hz)), 4.08-4.12 (2H, 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 173.56 (q, $J = 4.1$ Hz), 60.96, 48.32 (q, $J = 26.9$ Hz), 34.26 (q, $J = 7.0$ Hz), 29.38 (q, $J = 6.9$ Hz), 18.92 (q, $J = 4.1$ Hz), 14.05 (d, $J = 18.1$ Hz).

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -146.00.

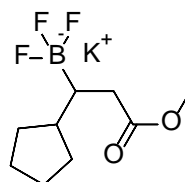


potassium (Z)-1-cyclopentyl-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yltrifluoroborate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.46-1.82 (8H, 1.54 (dddd, $J = 9.8, 8.1, 6.8, 4.1, 1.7$ Hz), 1.71 (dddd, $J = 18.2, 9.4, 7.6, 6.8$ Hz), 1.71 (dddd, $J = 18.2, 7.0, 5.3, 1.7$ Hz), 1.58 (dddd, $J = 9.8, 8.1, 7.6, 7.0, 4.1$ Hz)), 2.35 (1H, tt, $J = 9.4, 5.3$ Hz), 3.44 (3H, s), 5.17 (1H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 172.56 (q, $J = 48.9$ Hz), 167.09 (q, $J = 3.9$ Hz), 120.53 (d, $J = 1.1$ Hz), 51.23, 43.11 (q, $J = 7.0$ Hz), 31.47 (q, $J = 4.1$ Hz), 25.81.

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -121.68.

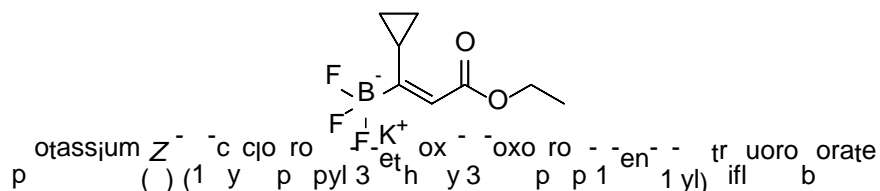


potassium (1-cyclopentyl-3-methoxy-3-oxopropyl)trifluoroborate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 1.15 (1H, td, $J = 7.4, 5.1$ Hz), 1.33 (1H, ttd, $J = 9.4, 5.3, 5.1$ Hz), 1.35-1.69 (8H, 1.50 (dddd, $J = 9.4, 8.1, 6.8, 4.1, 1.7$ Hz), 1.46 (dddd, $J = 15.7, 9.4, 7.6, 6.8$ Hz), 1.57 (dddd, $J = 15.7, 7.0, 5.3, 1.7$ Hz), 1.46 (dddd, $J = 15.7, 9.4, 7.6, 6.8$ Hz), 1.57 (dddd, $J = 15.7, 7.0, 5.3, 1.7$ Hz), 1.60 (dddd, $J = 9.4, 8.1, 7.6, 7.0, 4.1$ Hz), 1.60 (dddd, $J = 9.4, 8.1, 7.6, 7.0, 4.1$ Hz), 1.50 (dddd, $J = 9.4, 8.1, 6.8, 4.1, 1.7$ Hz)), 2.36-2.41 (2H, 2.39 (d, $J = 7.4$ Hz), 2.39 (d, $J = 7.4$ Hz)), 3.75 (3H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 173.22 (q, $J = 3.9$ Hz), 70.40 (q, $J = 27.1$ Hz), 51.82, 38.67 (q, $J = 7.0$ Hz), 32.18 (q, $J = 7.0$ Hz), 31.02 (q, $J = 4.0$ Hz), 25.25.

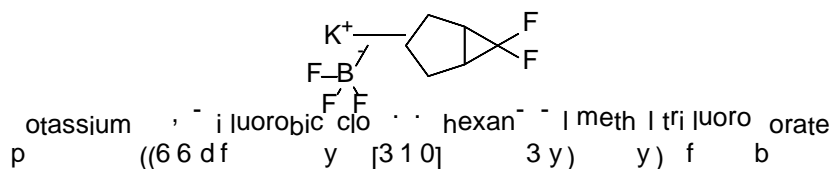
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -146.00.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.77-0.94 (4H, 0.85 (ddt, $J = 9.1, 8.1, 7.5$ Hz), 0.85 (dtd, $J = 9.1, 8.1, 7.5$ Hz)), 1.07 (1H, tt, $J = 8.1, 7.5$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.20 (1H, s).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 167.79 (q, $J = 4.1$ Hz), 158.23 (q, $J = 49.1$ Hz), 119.06 (d, $J = 1.2$ Hz), 60.32, 15.32 (q, $J = 6.9$ Hz), 14.36, 6.93 (q, $J = 4.0$ Hz).

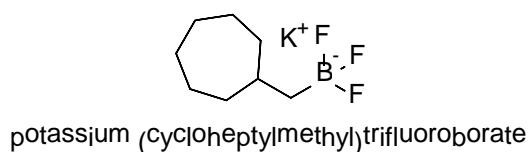
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -121.68.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.68 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.02 (2H, ddd, $J = 8.1, 7.9, 3.1$ Hz), 1.65 (1H, ttt, $J = 8.3, 6.8, 6.3$ Hz), 1.82-1.97 (4H, 1.90 (ddd, $J = 12.8, 7.9, 6.3$ Hz), 1.90 (ddd, $J = 12.8, 8.3, 3.1$ Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 105.34 (t, $J = 267.9$ Hz), 50.41 (q, $J = 26.9$ Hz), 31.13 (q), 29.17 (m), 28.40 (t, $J = 26.9$ Hz).

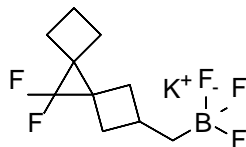
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -136.45, -152.08.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.64 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.29-1.59 (13H, 1.39 (dddd, $J = 14.1, 5.1, 1.6, 1.5$ Hz), 1.50 (ddtdd, $J = 9.3, 7.2, 6.9, 4.8, 1.6$ Hz), 1.52 (dddd, $J = 12.8, 7.0, 5.0, 1.7, 1.6$ Hz), 1.39 (dddd, $J = 12.8, 9.3, 7.2, 4.8, 1.6$ Hz), 1.37 (dddd, $J = 10.4, 7.0, 5.1, 1.6, 1.5$ Hz), 1.48 (dddd, $J = 10.4, 9.4, 7.2, 1.7, 1.4$ Hz), 1.44 (dddd, $J = 14.1, 9.4, 7.2, 1.4$ Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 50.75 (q, $J = 26.9$ Hz), 34.39 (q, $J = 3.9$ Hz), 33.62 (q, $J = 7.0$ Hz), 28.27, 27.03.

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d6) δ -136.45.

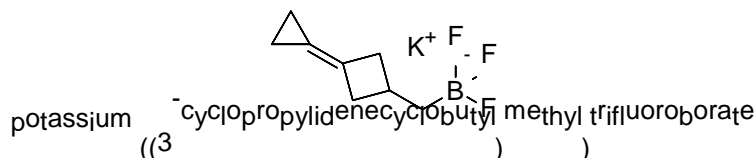


potassium ((9,9-difluorodispiro[3.0]3⁵.1⁴ nonan-2-yl)methyl)trifluoroborate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.69 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44-1.73 (5H, 1.67 (dd, $J = 14.9, 6.8$ Hz), 1.54 (ttt, $J = 8.9, 6.9, 6.8$ Hz), 1.63 (dd, $J = 14.9, 8.9$ Hz)), 1.86 (1H, dtt, $J = 14.5, 8.9, 6.8$ Hz), 1.83-2.02 (5H, 1.90 (ddd, $J = 10.2, 8.9, 6.8$ Hz), 1.93 (dtt, $J = 14.5, 6.8, 2.3$ Hz), 1.90 (ddd, $J = 10.2, 6.8, 2.3$ Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 99.46 (t, $J = 267.9$ Hz), 48.45 (q, $J = 27.1$ Hz), 42.03 (t, $J = 27.1$ Hz), 41.13 (t, $J = 26.9$ Hz), 32.72 (m), 29.03 (m), 25.17 (t, $J = 10.0$ Hz), 19.73 (t, $J = 2.0$ Hz).

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d6) δ -136.45, -152.08.

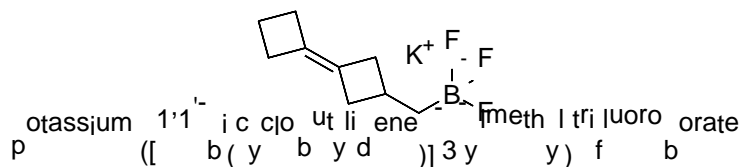


potassium (3-cyclopropylidenecyclobutyl)methyl trifluoroborate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.69 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.45-1.58 (4H, 1.50 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 3.3$ Hz), 1.53 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 3.2$ Hz)), 2.13-2.24 (4H, 2.19 (dd, $J = 13.7, 2.3$ Hz), 2.19 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz)), 2.36 (1H, ttt, $J = 7.0, 6.8, 2.3$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 127.04, 123.10, 48.17 (q, $J = 27.1$ Hz), 40.64 (q, $J = 3.9$ Hz), 25.79 (q, $J = 6.9$ Hz), 5.22.

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d6) δ -136.45.



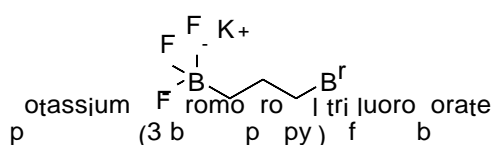
potassium (1,1-bicyclobutylidene)3-ylmethyl trifluoroborate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.69 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.86 (1H, dtt, $J = 14.1, 9.0, 6.7$ Hz), 2.08-2.45 (10H, 2.33 (ddd, $J = 13.6, 6.7, 2.3$ Hz), 2.31

(ttt, $J = 7.0, 6.8, 2.3$ Hz), 2.21 (dd, $J = 13.6, 2.3$ Hz), 2.14 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 2.23 (dt, $J = 14.1, 6.8, 2.3$ Hz), 2.37 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 6.8$ Hz)).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 136.61, 128.44, 48.17 (q, $J = 27.1$ Hz), 38.90 (q, $J = 4.0$ Hz), 32.53, 25.84 (q, $J = 6.9$ Hz), 18.37.

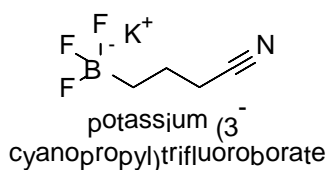
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -136.45.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.51 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 7.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 43.99 (q, $J = 26.9$ Hz), 32.53 (q, $J = 4.0$ Hz), 21.08 (q, $J = 7.0$ Hz).

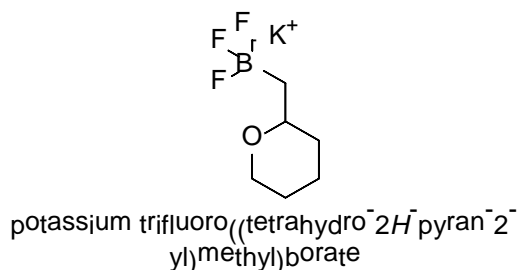
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -139.87.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.66 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.49 (2H, tt, $J = 7.7, 7.5$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 119.27, 43.85 (q, $J = 26.9$ Hz), 16.51 (q, $J = 4.1$ Hz), 14.76 (q, $J = 7.0$ Hz).

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -139.87.

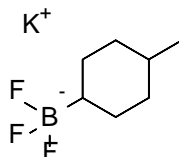


^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.88-0.92 (2H, 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz)), 1.41-1.74 (4H, 1.51 (dddd, $J = 12.9, 3.5, 2.9, 2.7, 2.2$

Hz), 1.52 (dtt, J = 12.9, 10.2, 3.5 Hz), 1.68 (dddd, J = 12.6, 3.5, 2.7, 2.2 Hz), 1.60 (dddd, J = 12.6, 10.3, 10.2, 3.5 Hz), 1.50 (1H, dtt, J = 12.9, 3.5, 2.2 Hz), 1.88 (1H, ddddd, J = 12.9, 10.3, 10.2, 3.5, 2.6 Hz), 3.38 (1H, dtd, J = 10.3, 6.5, 2.7 Hz), 3.48 (1H, ddd, J = 4.3, 2.9, 2.6 Hz), 3.64 (1H, ddd, J = 10.3, 4.3, 2.7 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 70.84 (q, J = 6.9 Hz), 67.15, 49.92 (q, J = 26.9 Hz), 31.12 (q, J = 3.9 Hz), 25.56, 22.02.

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -136.50.

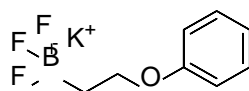


potassium trifluoro(4⁻methylcyclohexyl)borate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.90 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.09 (1H, tt, J = 10.3, 2.8 Hz), 1.28-1.48 (7H, 1.37 (dq, J = 12.7, 2.8 Hz), 1.38 (dtd, J = 12.9, 10.3, 2.8 Hz), 1.38 (tqt, J = 10.3, 6.9, 2.8 Hz), 1.37 (dtd, J = 12.7, 10.3, 2.8 Hz)), 1.37 (2H, dq, J = 12.9, 2.8 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 52.22 (q, J = 27.1 Hz), 31.80 (q, J = 4.1 Hz), 30.48, 26.23 (q, J = 7.0 Hz), 21.50.

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -146.00.

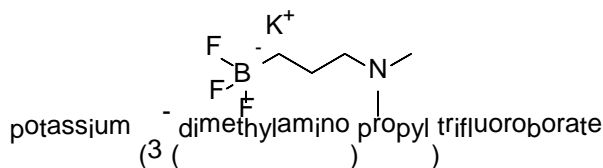


potassium trifluoro(2⁻phenoxyethyl)borate

^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.93 (1H, tt, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.01 (2H, dddd, J = 8.2, 1.6, 1.3, 0.5 Hz), 7.31 (2H, dddd, J = 8.2, 7.9, 1.4, 0.5 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 158.16, 129.40, 122.06, 114.93, 58.66 (q, J = 6.9 Hz), 44.08 (q, J = 27.1 Hz).

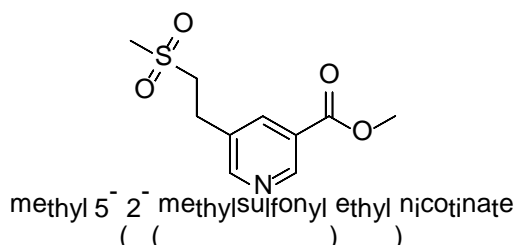
^{19}F NMR (472 MHz, DMSO-d₆) δ -143.00.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 0.75 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.38 (2H, tt, $J = 7.1, 4.6$ Hz), 2.20 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J = 4.6$ Hz).

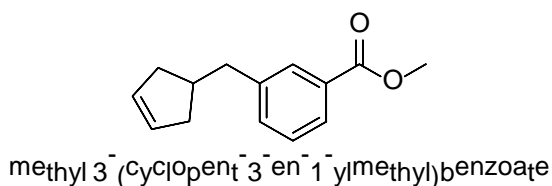
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 58.38 (q, $J = 3.9$ Hz), 45.07, 43.33 (q, $J = 26.9$ Hz), 16.63 (q, $J = 6.9$ Hz).

^{19}F NMR (472 MHz, DMSO- d_6) δ -139.87.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 2.97 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 7.95 (1H, dd, $J = 1.9, 1.8$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 1.9, 1.7$ Hz), 8.89 (1H, t, $J = 1.7$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165.84, 151.46, 149.18, 134.82, 133.13, 126.60, 56.12, 52.15, 41.05, 28.44.



^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide): δ 2.19-2.48 (5H, 2.25 (ddd, $J = 13.2, 6.7, 1.7$ Hz), 2.38 (ttt, $J = 7.9, 6.7, 6.6$ Hz), 2.25 (ddd, $J = 13.2, 7.9, 1.7$ Hz)), 2.58 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 6.03 (2H, dt, $J = 5.2, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.3, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.9, 0.4$ Hz), 7.88 (1H, ddd, $J = 8.2, 1.9, 1.2$ Hz), 7.96 (1H, ddd, $J = 1.9, 1.3, 0.4$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 166.53, 138.27, 132.09, 130.64, 129.26, 128.68, 127.87, 127.44, 52.10, 40.59, 40.09, 39.81.