

М.В. Пономаренко, Л.Ф. Лур'є, Ю.О. Сергучов

### ТРАНСАНУЛЯРНА ЦИКЛІЗАЦІЯ 3,7-ДИМЕТИЛЕНБІЦИКЛО[3.3.1]НОНАНУ ПІД ДІЄЮ $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$

Показано, що реакція 3,7-диметиленбіцикло[3.3.1]нонану з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  у присутності нуклеofilів протікає як трансанулярна циклізація з утворенням похідних 1-фторометиладамантану.

Важливою проблемою органічної хімії є розробка нових селективних методів введення фтору і фторовмісних груп у молекули органічних сполук, що модифікує їхні біологічні властивості, підвищує їх стабільність до метаболізму і збільшує тривалість дії лікарських препаратів на їх основі. Розробка селективних методів синтезу фторовмісних функціональнозаміщених похідних адамантану є актуальною задачею, оскільки останні є структурними блоками ряду фізіологічно активних сполук [1, 2].

Для селективного фторування органічних сполук в останні роки використовують електрофільні N–F реагенти [3]. Реакції електрофільних N–F реагентів з ненасиченими сполуками зазвичай проводять у нуклеофільних і дисоціюючих розчинниках, оскільки ці реакції в апротонних малополярних розчинниках з низькою нуклеофільністю ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Freon-113, ТГФ та ін.) протікають з утворенням складної суміші продуктів [4].

У протонних розчинниках і ацетонітрилі циклічні і фенілзаміщені олефіни взаємодіють з N-фторобіс[трифторометилсульфоніл]імідом [4], 1-фторо-2,3,4,5,6-пентахлоропіридиній трифлатом [5], N,N'-дифторобіпіридиній біс(тетрафтороборатом) [6] і 1-хлорометил-4-фторо-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октаном біс(тетрафтороборатом), відомим як F–TEDA–BF<sub>4</sub> [7], з утворенням продуктів приєднання до кратного зв'язку атома фтору і відповідного зовнішнього нуклеофілу.

Одним з комерційно доступних N–F реагентів є  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ , що являє собою білу кристалічну речовину, яка розчиняється в більшості органічних розчинників (ефір, ТГФ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{PhCH}_3$ ) [3]. Реагент використовується для фторування карбаніонів, енолятів, ефірів енолів і застосовується при одержанні фторованих проміжних сполук для виробництва лікарських засобів. Однак в літературі практично не відомі реакції  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  з олефінами. У роботі [8] при фторуванні глікалів з використанням  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  в ацетонітрилі продукт фторування був отриманий з виходом лише 30 %. Мабуть, це пояснюється тим,

що  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  є набагато слабшим електрофільом, ніж F–TEDA–BF<sub>4</sub> та інші фторуючі реагенти, в яких атом фтору зв'язаний з зарядженим четвертинним атомом азоту ( $\text{R}_3\text{N}^+\text{F}$ ) [9].

У попередніх роботах ми вивчали трансанулярну циклізацію 3,7-диметиленбіцикло[3.3.1]нонану при дії реагенту F–TEDA–BF<sub>4</sub> у нуклеофільних розчинниках [10] і в моноглімі [11], в результаті був отриманий ряд заміщених 1-фторометиладамантанів, які можуть бути фізіологічно активними сполуками.

У цій роботі ми повідомляємо про результати вивчення фторуючих властивостей реагенту  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  у реакціях трансанулярної циклізації 3,7-диметиленбіцикло[3.3.1]нонану (1).

У результаті взаємодії  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  із сполукою 1 у середовищі нуклеофільних розчинників відбувається трансанулярна циклізація з утворенням продуктів фторування (2) і продуктів кислотної циклізації (3) (схема 1), вихід яких у залежності від умов приведений у таблиці.

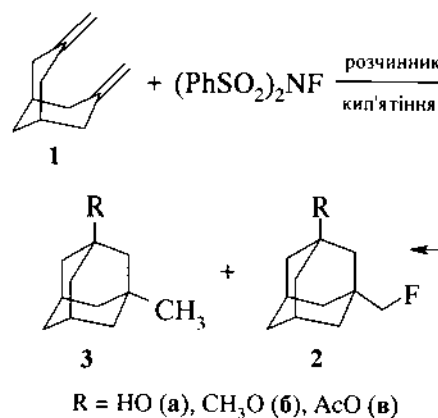


Схема 1.

У середовищі водного діоксану продукт фторування 2а утворюється з виходом 64 %, а побічним є продукт кислотної циклізації 3а. Продукт 3а, очевидно, є результатом взаємодії дієну 1 з імідом  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NH}$ , що утворюється за реакцією та має кислотні властивості (рН водного

**Умови проведення реакцій сполуки 1 з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$**

Розчинник	$\tau$ , год	Вихід продуктів*, %	
		2	3
Діоксан/ $\text{H}_2\text{O} = 12.5/1$	30	2а — 64	3а — 35
Метанол	14	2б — 36	3б — 64
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/2.5$	30	2в — 39	3в — 60
$\text{CH}_2\text{Cl}_2^{**}$	~230	2в — 93	—

\* Вихід по ГРХ; \*\* 1 :  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} = 1:3$ .

розчину дорівнює 3—4 [12]).

При проведенні реакції сполуки 1 з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  в метанолі і суміші  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/2.5$  продукти фторування 2б і 2в утворюються з виходами до 40 %, основними є продукти кислотної циклізації 3б і 3в з виходами ~60 %.

Найбільший вихід продукту фторування при взаємодії сполуки 1 з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  отримали в хлористому метилені з додаванням оцтової кислоти у триразовому надлишку до дієну 1. Продукт 2в у зазначених умовах утворюється з виходом 93 %, але через значне зниження полярності реакційного середовища час реакції складає близько 230 год. Реакція дієну 1 з F-TEDA-BF<sub>4</sub> в аналогічних умовах не відбувається через нерозчинність фторуєчого реагенту в хлористому метилені.

Структура продуктів 2 а-в і 3 а-в підтверджена даними спектрів ПМР, <sup>19</sup>F ЯМР і <sup>13</sup>C ЯМР, що цілком відповідають даним спектрів для цих сполук, наведених у роботі [10]. Для сполук 2 а-в характерними сигналами є триплет при -230 м.ч. у спектрі <sup>19</sup>F ЯМР і дублет біля 4 м.ч. у спектрі ПМР групи CH<sub>2</sub>F з константою спин-спінової взаємодії фтору з протонами ~48 Гц. У спектрах ПМР продуктів 3 а-в спостерігається характерний синглет близько 0.86 м.ч. протонів CH<sub>3</sub>-групи. Крім того, в ПМР-спектрі сполуки 3б при 3.3 м.ч. спостерігається синглет протонів OCH<sub>3</sub>-групи, а в ПМР-спектрі сполуки 3в — синглет протонів C(O)CH<sub>3</sub>-групи при 1.96 м.ч.

Високий вихід продукту дифторування був отриманий у реакції дієну 1 з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  у моноглімі в присутності  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$  (співвідношення 1/((C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) = 1/3), де 1-фторометил-3-фтороадамтан (4) утворюється з виходом 81 % (схема 2).

Спектральні дані сполуки 4 аналогічні наведеним у роботах [10, 11] для цього продукту. Крім сигналів групи CH<sub>2</sub>F, які аналогічні сигналам

цієї групи для продуктів 2 а-в, у спектрі <sup>19</sup>F ЯМР продукту 4 спостерігається характерний для фтору у вузловому положенні адамантану синглет при -133.41 м.д.

Можливо, у цій реакції "електрофільний" фтор  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  приєднується до подвійного зв'язку дієну, а фторид-аніон з тетрафтороборатного протийона  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$  зв'язується з вузловим положенням адамантану в результаті атаки на проміжний адамантильний карбокатион, через який протікає реакція [13].

Утворення продукту 4 підтверджує участь тетрафтороборатного протийона F-TEDA-BF<sub>4</sub> як донору фторид-аніона в реакціях з олефінами в моноглімі [11] і нітрометані [8].

У цілому слід зазначити високу селективність трансанулярної циклізації дієну 1 з  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ . Висока розчинність  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  у слабополярних органічних розчинниках (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, моноглімі та ін.) дозволяє варіювати умовами проведення реакцій для досягнення найбільших виходів продуктів фторування 3,7-диметиленбіцикло[3.3.1]нонану. Відсутність власного протийона у реагента  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  дає можливість при фторуванні ненасичених сполук більш ефективно використовувати для синтетичних цілей добавки зовнішніх нуклеofilів, тому що при цьому зникає конкуренція з власними протийонами, яка має місце при використанні четвертинних NF реагентів (R<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-F).

Сpektри ЯМР отриманих продуктів записані на приладі Varian VXR-300 у CDCl<sub>3</sub>; ПМР — 299.95 МГц (внутрішній стандарт — TMC); <sup>13</sup>C ЯМР — 75.4 МГц; <sup>19</sup>F ЯМР — 282.2 МГц (внутрішній стандарт — CFCl<sub>3</sub>). Контроль протікання реакції і чистоти продуктів здійснювався за допомогою ГРХ на приладі Chrom-5 і ТШХ на пла-

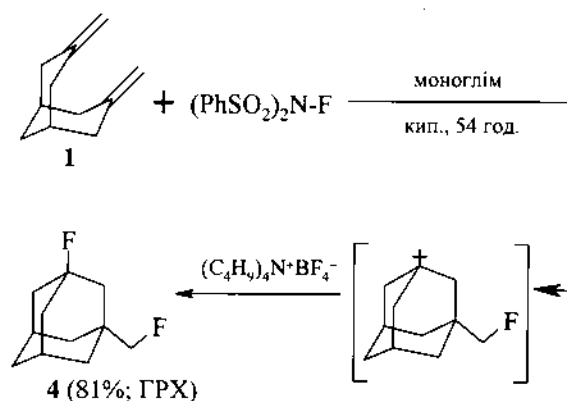


Схема 2.

стинках Silufol. Для препаративного розділу продуктів методом колоночної хроматографії використовували силікагель фірми Merck — Geduran® Si60 (0.063—0.200 мм).

3,7-Диметиленбіцикло[3.3.1]нонан (1) отримували по відомим методикам [14].

У типовій експериментальній процедурі 1.23 ммоль дієну 1, 1.43 ммоль  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні в 10 мл розчинника 14—54 год. Розчинник на 3/4 упарювали, доливали 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5×10 мл), потім висушували та випаровували. У досліді, в якому продукт 2в був одержаний з виходом 93 %, у реакційну суміш додавали оцтову кислоту 3.69 ммоль і кип'ятили 230 год (таблиця). Для одержання продукту 4 (схема 2) в реакційну суміш разом із сполукою 1 і  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  додавали 3.69 ммоль  $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$ .

Продукти виділяли колоночною хроматографією на силікагелі (елюент — гексан : ефір = 20:1).

Автори щиро дякують професору Ю.Г. Шермолівичу за надання реагенту  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  для наших досліджень.

РЕЗЮМЕ. Показано, что реакция 3,7-бисметиленбицикло[3.3.1]нонана с  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  в присутствии нуклеофилов протекает как трансаннулярная циклизация с образованием производных 1-фторметиладаммантана.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

SUMMARY. It is established that 3,7-dimethylenebicyclo[3.3.1]nonane with  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  in the presence of nucleophiles undergo transannular cyclization to 1-fluoromethyladamantane derivatives.

1. Villhauer E.B., Brinkman J.A., Naderi G.B. et al. // J. Med. Chem. -2003. -**46**. -P. 2774—2789.
2. Даниленко Г.И., Шабловская Е.А., Антонова Л.А. и др. // Хим.-фарм. журн. -1998. -**32**, вып. 2. -С. 28—30.
3. Фурин Г.Г., Файнзильберг А.А. // Успехи химии. -1999. -**68**, вып. 3. -С. 725—759.
4. Des Marteau D.D., Xu Z.-Q., Witz M. // J. Org. Chem. -1992. -**57**. -P. 629—635.
5. Umemoto T., Fukami S., Tomizawa G. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -1990. -**112**. -P. 8563—8575.
6. Umemoto T., Nagayoshi M., Adashi K., Tomizawa G. // J. Org. Chem. -1998. -**63**. -P. 3379—3385.
7. Banks R.E. // J. Fluorine Chem. -1998. -**87**, № 1. -P. 1—17.
8. Albert M., Dax K., Ortner J. // Tetrahedron. -1998. -**54**. -P. 4839—4848.
9. Gilinski A.G., Pez G.P., Syvret R.G., Lal G.S. // J. Fluorine Chem. -1992. -**59**. -P. 157—162.
10. Serguchev Yu.A., Lourie L.F., Ponomarenko M.V. // Mendeleev Commun. -2000. -№ 3. -P. 121—123.
11. Serguchev Yu.A., Lourie L.F., Ponomarenko M.V. // Ibid. -2002. -№ 1. -P. 23—25.
12. Дыханов Н.Н. // Журн. общ. химии. -1959. -**29**. -С. 3602—3606.
13. Нестеренко А.М., Пономаренко М.В., Лурье Л.Ф., Сергучев Ю.А. // Теорет. и эксперим. химия. -2002. -**38**, № 3. -С. 153—158.
14. Stepanov F.N., Suchoverchov V.D. // Angew. Chem. -1967. -**79**, № 19. -S. 860.

Надійшла 21.02.2005