

# Фторирование некоторых функционализированных циклоалкенов путем эпексидирования и раскрытия оксирана с помощью Deoxofluor\* или XtalFluor-E\*

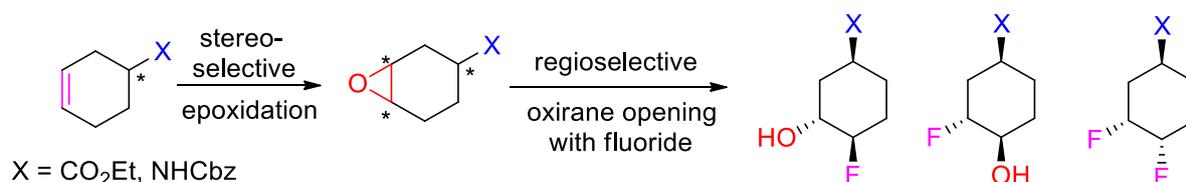
Attila Márió Remete,<sup>1</sup> Ferenc Fülöp,<sup>1,2</sup> Loránd Kiss<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

<sup>2</sup>MTA-SZTE Stereochemistry Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

Email: [kiss.lorand00@gmail.com](mailto:kiss.lorand00@gmail.com)

## Графическая аннотация:



## Аннотация:

Описан удобный, простой синтетический метод для получения некоторых фторсодержащих высокофункциональных производных циклоалканов. Метод синтеза включает в себя стереоселективное эпексидирование отобранных замещенных циклогексенов с последующим региоселективным раскрытием эпексидов с помощью Deoxofluor (bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub>) and XtalFluor-E (Diethylamino)difluorosulfonium tetrafluoroborate) при различных условиях.

**Keywords:** Циклоалканы, оксиран, фторирование, селективность.

## Введение

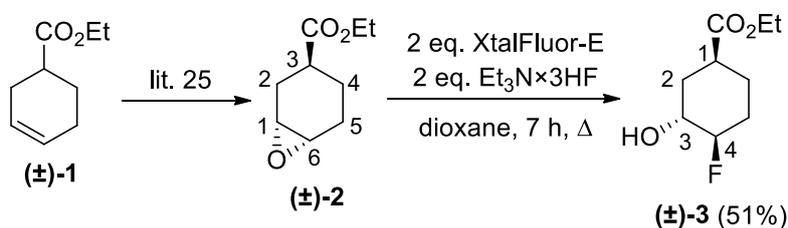
Эпексидирование двойной связи углерод-углерод и раскрытие кольца получающихся оксиранов при взаимодействии с множеством нуклеофилов является широко распространенным методом введения различных функциональных групп в скелет органического остова [1-5].

Ввиду большой важности фторированных биомолекул для разработки лекарств, введение одного или более атомов фтора в органическую молекулу на протяжении последних десяти лет вызывает большой интерес [6-10]. Принимая во внимание значимость атома фтора в органической молекуле, раскрытие эпоксида при помощи фторида, несомненно, очень эффективный подход для введения атома фтора в конкретную молекулу [11-13]. Многочисленные синтетические подходы, включая асимметрический, были разработаны для раскрытия эпоксида при помощи фторида. Некоторыми из таких являются фторсодержащие вещества, такие как пиридин·HF [14-15], Et<sub>3</sub>N·3HF [16], BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> [17], HBF<sub>4</sub> [18], KHF<sub>2</sub> [19], TBAF/KHF<sub>2</sub>, TBAF·3H<sub>2</sub>O/KF [20], KHF<sub>2</sub>/18-краун-6/хиральный хромовый комплекс Якобсена [21], AgHF<sub>2</sub> с рутениевым катализатором [22], а также бензоил фторид с основанием и гексафторизопропанолом [23]. Несмотря на такое изобилие реагентов, стереоселективные и региоселективные трансформации различных функционализированных алициклических фрагментов по-прежнему представляют сложность. Бициклические оксиран-соединенные кольцевые системы, в частности, до сих пор считаются сложными субстратами для раскрытия кольца при помощи фторида. Таким образом, однозначно имеется необходимость для развития новых методов с учетом данного способа фторирования.

### **Результаты и обсуждение:**

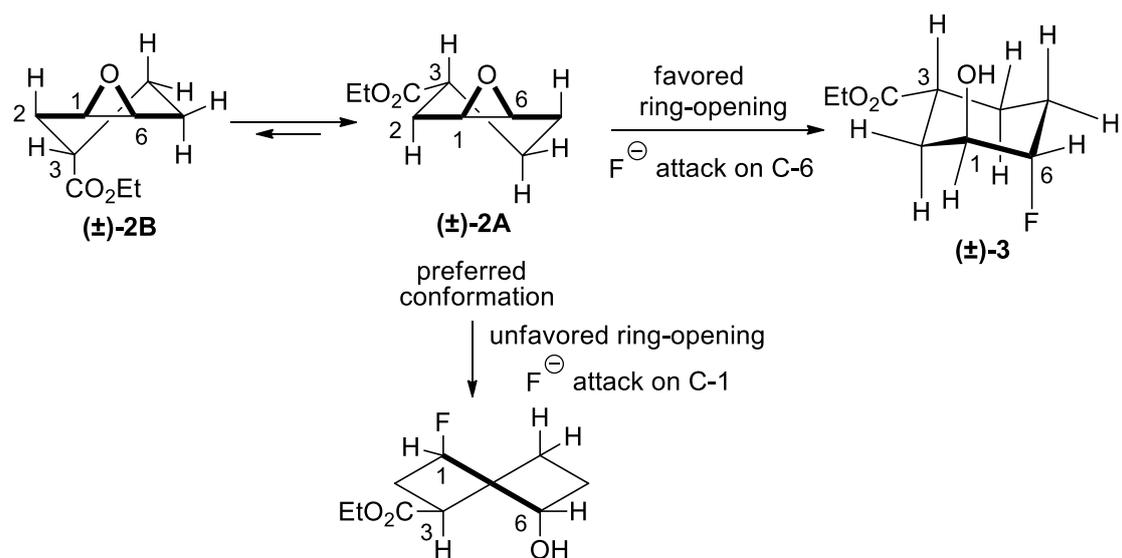
Целью данной статьи является описание метода синтеза, основанного на окислительном превращении замещенных циклогексенов путем эпоксидирования с последующим нуклеофильным раскрытием трехчленной *O*-гетероциклической кольцевой системы при помощи фторида с использованием Deoxofluor или XtalFluor-E. Это продолжение нашего исследования химического поведения различных эпокси-2-аминоциклогексан- или циклопентанкарбоксилатов в селективных фторированиях, описанных в недавней статье [24]. Помимо изучения участия соседних функциональных групп, также было исследовано синергетическое влияние одновременного присутствия карбоксилата и *N*-защищенных амино фрагментов на результаты фторирования. Таким образом, принимая во внимание ранее полученные результаты, мы описываем раскрытие некоторых оксиранов, содержащих только одну функциональную группу на циклогексеновом скелете: или карбоксилат, или защищенную амино-группу.

Наше экспериментальное исследование началось с коммерчески доступного рацемического этилциклогексен-3-карбоксилата ( $\pm$ )-**1**, который был подвергнут эпоксицированию, согласно описанной в литературе методике [25]. В связи со стереохимическими факторами, эфиры эпоксициклогексена ( $\pm$ )-**2** и ( $\pm$ )-**4** имеют выходы 55% и 29%, соответственно. Попытки раскрытия эпоксидного кольца в ( $\pm$ )-**2** предпринимались при различных условиях в зависимости от фторирующего реагента (Deoxofluor или XtalFluor-E), растворителя ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF или 1,4-dioxane) и температуры. К сожалению, Deoxofluor не позволил получить какой либо идентифицируемый продукт. После нескольких попыток мы обнаружили, что раскрытие оксиранового кольца происходит при наличии 2 эквивалентов XtalFluor-E, в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  HF в кипящем диоксане, с региоселективностью приводящей через фторидную атаку на С-6 к фторсодержащему продукту. Структура продукта фторгидрина ( $\pm$ )-**3** была определена на основе данных 2D ЯМР (Схема 1). Необходимо отметить, что ни использование большего количества реагента XtalFluor-E, ни Deoxofluor не обеспечили получение ожидаемого гидрокси-фтор продуктов замещения, а были получены только либо непрореагировавший исходный эфир, либо материалы разложения.

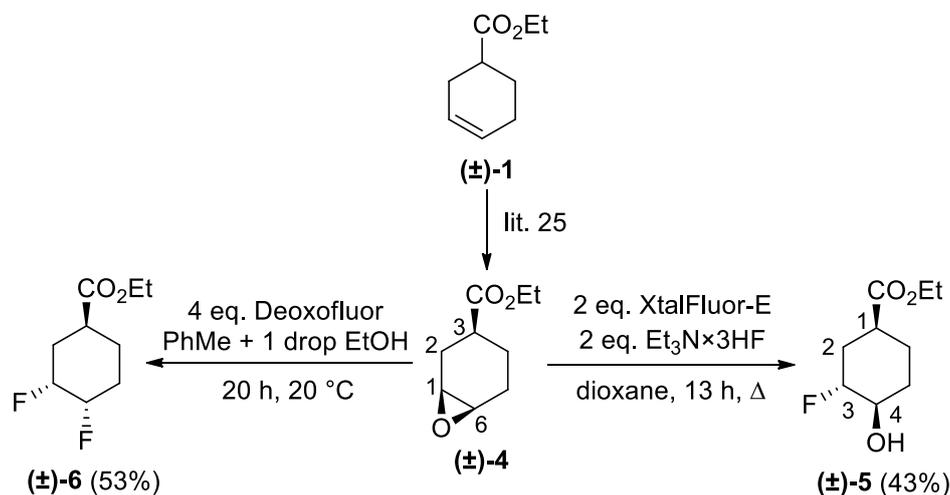


**Схема 1**

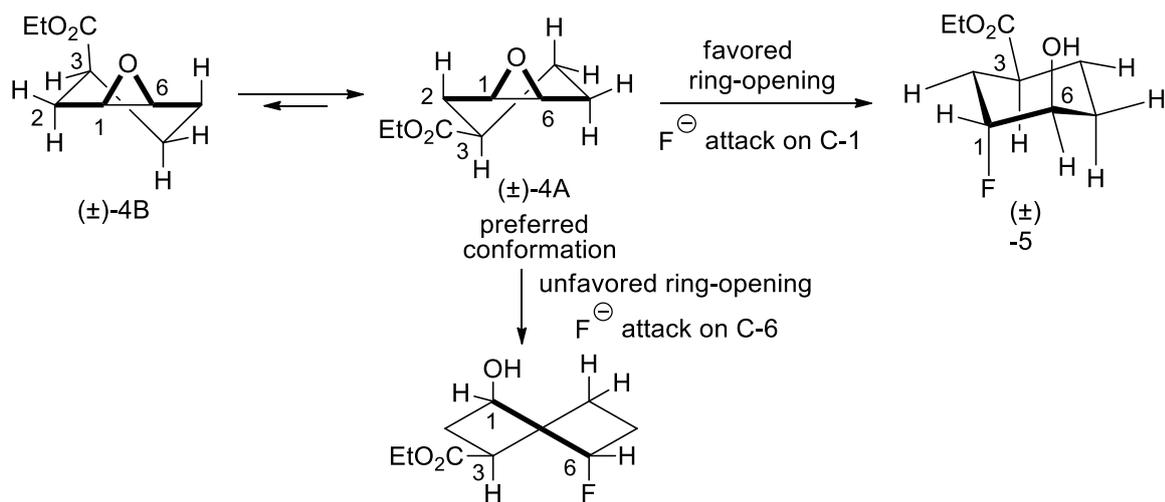
Региоселективность вышеуказанной реакции можно объяснить хорошими диаксиальными конформациями во время раскрытия оксирана. Атака фторид-иона на оксирановое кольцо на позиции С-6 приводит к тому, что предпочтительная поддержка диаксиальной конформации с гидроксильной группой и фтором в исходных положениях приводит к 4-фторированному производному. Атака фторид-иона на оксирановое кольцо в позиции С-1 генерирует нежелательные искажения диаксиальной конформации кресла со фтором и гидроксильными группами на диаксиальных направлениях; таким образом, соответствующее 3-фторпроизводное получено не было (Схема 2; Следует отметить различие в нумерации эпоксидной системы и фторзамещенного продукта!).



Следующий эпоксид **(±)-4** подвергался фторированию при различных условиях. 2 эквивалента XtalFluor-E индуцировали раскрытие оксиранового кольца в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$  в кипящем диоксане и региоселективно дали фторированный продукт, который был идентифицирован согласно 2D ЯМР как соединение **(±)-5**, с атомом фтора, присоединенным к С-3 циклогексанового скелета.



Опять же, региоселективность раскрытия данного эпоксида можно объяснить хорошей диаксиальной конформацией кресла как показано на схеме 4.



**Схема 4**

Последующие попытки заменить вновь созданную гидроксигруппу в  $(\pm)\text{-5}$  на фтор, как с помощью XtalFluor-E так и с помощью Deoxofluor не принесли результатов. Примечательно то, что вопреки поведению эпоксида  $(\pm)\text{-2}$ , стереоизомер  $(\pm)\text{-4}$  с 4 эквивалентами Deoxofluor и одной каплей EtOH в толуоле превратился во фторированный продукт, идентифицированный как  $(\pm)\text{-5}$ . Данное вещество было получено в региоселективном раскрытии оксирана и гидроксифтор замещении через конфигурационную инверсию (Схема 3).

Далее были проведены исследования на амино-замещенном циклогексене. Cbz (Carboxybenzyl)-защищенный циклогексен  $(\pm)\text{-8}$ , полученный из имеющегося в продаже циклогекс-3-ен карбоновой кислоты  $(\pm)\text{-7}$  [26], был подвержен эпоксидированию с м-метахлорпероксибензойной кислотой, давая только один стереоизомер, идентифицированный как  $(\pm)\text{-9}$  в *cis*-диастереоселективном виде. В этом продукте, карбаматная группа и оксирановое кольцо имеют одинаковое пространственное расположение относительно шестичленного кольца. Стереоселективность данной реакции может быть приписана влиянию присоединенных атомов водорода в процессе промежуточного состояния окисления [27, 28]. Как ни удивительно, фторирование  $(\pm)\text{-9}$  с XtalFluor-E не дало какой либо идентифицируемый продукт. В противоположность, реакция с Deoxofluor, индуцированная фторированием, через региоселективное раскрытие эпоксида, с последующим гидроксифтор взаимным преобразованием приводит к получению дифтористого производного  $(\pm)\text{-10}$  в качестве единственного продукта (Схема 5). Сравнение этого с аналогичным процессом для получения  $(\pm)\text{-6}$  показано на Схеме 3.

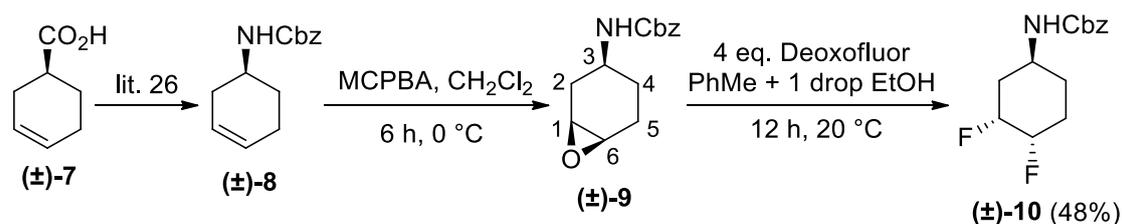


Схема 5

### Выводы:

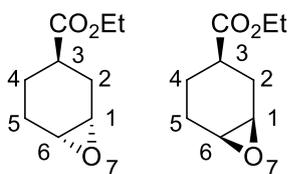
Для получения высокофункционализированных фторсодержащих аллильных структур были изучены циклогексильные производные в качестве модельных субстратов в процессе окисления с последующим фторированием. Метод синтеза основан на эпоксировании кольцевой ненасыщенной связи с последующим раскрытием кольца образующегося функционализированного замкнутого циклогексильного оксирана с помощью XtalFluor-E и Deoxofluor, используемых в качестве фторирующих реагентов.

### Экспериментальная часть

#### Общая информация:

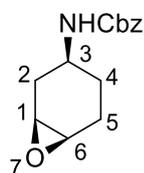
Химические реактивы были закуплены в Sigma-Aldrich. Используемые растворители были получены от поставщиков. Температура плавления определялась на приборе Кофлера. Элементные анализы были получены на приборе Perkin–Elmer CHNS-2400 Ser II. Силикагель 60 F254 был закуплен в Merck. Спектры ЯМР записывались при комнатной температуре на приборе Bruker Avance 400 spectrometer with 11.75 T magnetic field strength ( $^1\text{H}$  частота 400.13 МГц;  $^{19}\text{F}$  частота 376.50 МГц,  $^{13}\text{C}$  частота 100.76 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{D}_6\text{-DMSO}$  растворе, используя дейтериевый сигнал растворителя, чтобы ограничить поле.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  химические сдвиги даны относительно TMS и  $^{19}\text{F}$  относительно  $\text{CFCl}_3$  (0.00 ppm).

#### Ethyl (1*S*\*,3*R*\*,6*R*\*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate and ethyl (1*R*\*,3*R*\*,6*S*\*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate



В раствор этил циклогекс-3-енкарбоксилата (1.87 г, 12.1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) добавляли 3-хлорпербензойной кислоты (1.2 эквивалента). После перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл), промывали раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1.3 г в 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  растворе), затем промывали с  $2 \times 30$  мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Смесь продукта отделяли путем колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-hexane/EtOAc). Выходы: 55% этил (1*S*\*,3*R*\*,6*R*\*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate и 29% этил (1*R*\*,3*R*\*,6*S*\*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (lit. 25).

### Benzyl (1*S*\*,3*S*\*,6*R*\*)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamate



Бензил циклогекс-3-ен-1-илкарбамата (0.50 г, 2.16 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл), охлаждали до 0 °С, затем добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (1.2 эквивалента). После перемешивания в течении 4 часов, в течении которых позволили реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл), промывали раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (0.5 г в 25 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ ), затем мыли  $2 \times 25$  мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-hexane/EtOAc).

Белое твердое вещество; Выход: 75%;  $R_f = 0.50$  (*n*-hexane/EtOAc 3:2); Мр 56-65 °С.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO, TMS)  $\delta = 1.18$ -1.31 (m, 1H, H-4), 1.34-1.43 (m, 1H, H-4), 1.52-1.62 (m, 1H, H-2), 1.75-1.87 (m, 1H, H-5), 1.98-2.07 (m, 1H, H-5), 2.12-2.22 (m, 1H, H-2), 3.01-3.09 (m, 2H, H-1 and H-6), 3.21-3.28 (m, 1H, H-3), 4.99 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.08 (d,  $J = 7.40$  Hz, 1H, NH), 7.27-7.40 (m, 5H, CH-Ar).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO, TMS)  $\delta = 24.6$ , 25.5, 31.0, 46.2, 51.2, 51.8, 66.0, 128.6, 129.2, 138.1, 156.1. MS (ESI, pos)  $m/z$  248 ( $M + 1$ ). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 67.69; H, 6.66; N, 5.31.

## Раскрытие оксиранового кольца с помощью фторида:

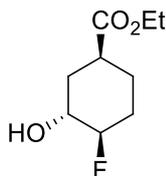
### Способ А

В раствор исходного эпоксида (0.50–0.75 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) в атмосфере аргона добавляли одну каплю EtOH и 50% Deoxofluor в толуоле (4 эквивалента) затем раствор перемешивали при температуре 20 °С в течение времени, указанного в статье. Затем раствор разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и органический слой отмывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-hexane/EtOAc).

### Способ В

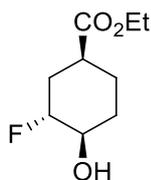
В раствор исходного эпоксида (0.50–0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона добавляли Et<sub>3</sub>N·3HF (2 эквивалента), затем добавляли XtalFluor-E (1 эквивалент). Реакционная смесь кипятили в течение времени, указанного в статье. Раствор после охлаждения разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и органический слой мыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-hexane/EtOAc or *n*-hexane/acetone).

### Ethyl (1S\*,3R\*,4R\*)-4-fluoro-3-hydroxycyclohexanecarboxylate



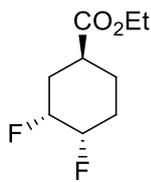
Бесцветное масло; Выход 51%; R<sub>f</sub> = 0.47 (*n*-hexane/EtOAc 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ = 1.27 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56-1.83 (m, 3H, H-2, H-5 and H-6), 1.89-2.09 (m, 2H, H-5 and H-6), 2.19-2.31 (m, 1H, H-2), 2.67-2.79 (m, 1H, H-1), 3.90-4.02 (m, 1H, H-3), 4.16 (q, *J* = 7.12 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.28-4.49 (m, 1H, H-4). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -184.71. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ = 14.6, 24.3 and 24.4 (<sup>3</sup>*J* = 7.21 Hz), 26.7 and 26.9 (<sup>2</sup>*J* = 19.17 Hz), 32.2 and 32.3 (<sup>3</sup>*J* = 3.64 Hz), 38.1, 61.0, 69.1 and 69.3 (<sup>2</sup>*J* = 22.58 Hz), 92.9 and 94.6 (<sup>1</sup>*J* = 172.97 Hz), 174.9. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub>: C, 56.83; H, 7.95. Found: C, 56.53; H, 7.69.

### Ethyl (1S\*,3R\*,4R\*)-3-fluoro-4-hydroxycyclohexanecarboxylate



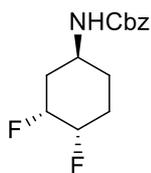
Бесцветное масло; Выход 43%;  $R_f = 0.41$  (*n*-hexane/acetone 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51-1.69 (m, 2H, H-5 and H-6), 1.74-1.86 (m, 1H, H-2), 1.86-2.07 (m, 2H, H-5 and H-6), 2.23-2.41 (m, 1H, H-2), 2.70-2.79 (m, 1H, H-1), 3.73-3.84 (m, 1H, H-4), 4.15 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.49-4.70 (m, 1H, H-3).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -185.90$ .  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta = 14.6$ , 24.3, 28.4 and 28.5 ( $^3J = 3.76$  Hz), 30.2 and 30.4 ( $^2J = 19.83$  Hz), 38.8 and 38.9 ( $^3J = 7.28$  Hz), 61.1, 70.5 and 70.7 ( $^2J = 22.29$  Hz), 91.8 and 93.5 ( $^1J = 171.89$  Hz), 174.7. Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{FO}_3$ : C, 56.83; H, 7.95. Found: C, 56.51; H, 8.38.

#### Ethyl (1S\*,3R\*,4S\*)-3,4-difluorocyclohexanecarboxylate



Бесцветное масло; Выход 53%;  $R_f = 0.47$  (*n*-hexane/EtOAc 9:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta = 1.26$  (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49-1.64 (m, 1H, H-6), 1.70-1.88 (m, 1H, H-2), 1.88-2.14 (m, 3H, 2  $\times$  H-5 and H-6), 2.26-2.39 (m, 1H, H-2), 2.66-2.76 (m, 1H, H-1), 4.14 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.41-4.67 (m, 1H, H-4), 4.84-5.06 (m, 1H, H-3).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -188.58$ , -200.35.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta = 14.6$ , 25.4 and 25.5 ( $^3J = 9.91$  Hz), 25.7 and 25.7 and 25.9 and 25.9 ( $^2J = 19.96$  Hz,  $^3J = 3.33$  Hz), 31.2 and 31.2 and 31.4 and 31.4 ( $^2J = 20.34$  Hz,  $^3J = 5.59$  Hz), 37.1 and 37.2 ( $^3J = 2.93$  Hz), 61.1, 87.4 and 87.6 and 89.2 and 89.3 ( $^1J = 177.81$  Hz,  $^2J = 17.43$  Hz), 89.3 and 89.5 and 91.1 and 91.3 ( $^1J = 181.41$  Hz,  $^2J = 18.18$  Hz), 174.8. Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$ : C, 56.24; H, 7.34. Found: C, 55.88; H, 6.99.

#### Benzyl (1S\*,3R\*,4S\*)-3,4-difluorocyclohexyl)carbamate



Белый твердый; Yield 48%;  $R_f = 0.53$  (*n*-hexane/EtOAc 2:1); Mp 102-106 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , TMS)  $\delta = 1.27$ -1.43 (m, 1H, H-6), 1.50-1.71 (m, 1H, H-2), 1.72-1.95 (m, 3H,

H-6 and 2 × H-5), 2.01-2.17 (m, 1H, H-2), 3.56-3.72 (m, 1H, H-1), 4.57-4.84 (m, 1H, H-4), 4.85-5.12 (m, 3H, H-3 and OCH<sub>2</sub>), 7.21-7.44 (m, 6H, CH-Ar and NH). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ = -185.60, -196.57. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO, TMS) δ = 25.3 and 25.5 (<sup>2</sup>J = 20.04 Hz), 28.6, 34.6 and 34.8 (<sup>2</sup>J = 19.21 Hz), 45.2, 66.2, 88.7 and 88.9 and 90.4 and 90.6 (<sup>1</sup>J = 174.10 Hz, <sup>2</sup>J = 17.29 Hz), 89.5 and 89.7 and 91.3 and 91.4 (<sup>1</sup>J = 178.17 Hz, <sup>2</sup>J = 17.80 Hz), 128.7, 129.2, 138.0, 156.3. MS (ESI, pos) m/z 270 (M + 1). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 62.44; H, 6.36; N, 5.20. Found: C, 62.10; H, 6.09; N, 4.86.

### **Благодарности**

Мы благодарим Hungarian Research Foundation (NKFIH Nos. K 115731 and K 119282) за финансовую поддержку. Мы также благодарим за поддержку по гранту GINOP-2.3.2-15-2016-00014. Данное исследование также поддержано EU-funded Hungarian grant EFOP-3.6.1-16-2016-00008.

Данные <sup>1</sup>H-NMR и <sup>13</sup>C-NMR спектров см. английскую версию статьи.