

Поступило в редакцию: май 2013

УДК 541.64; 547.321

Стереоселективность протонирования аддуктов перфтораллилбензола с N-метилпирролом

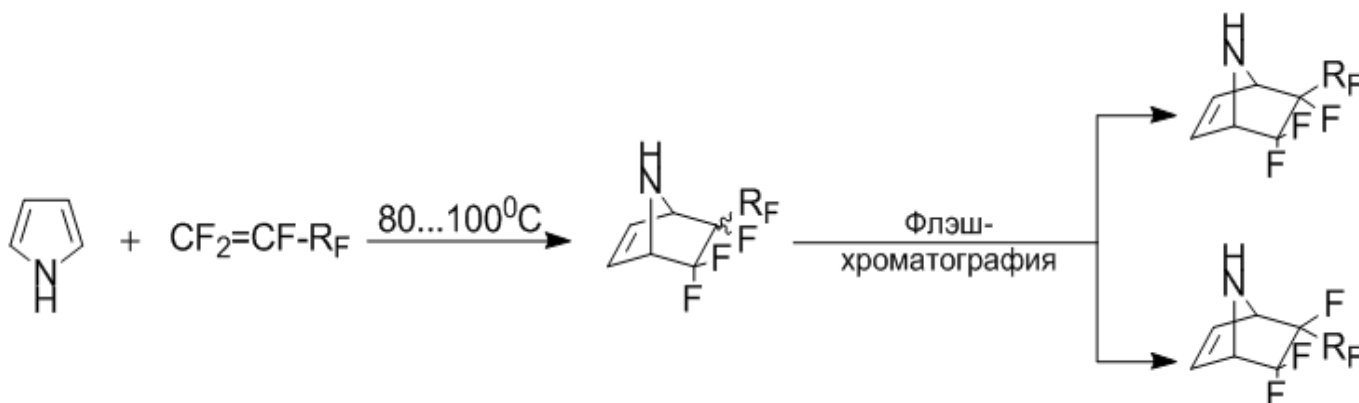
И.Ю. Бабкин, О.П. Юдина, С.Е. Галан, А.Ю. Ламанов, А.Ф. Елеев

Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии", 111024, Москва, шоссе Энтузиастов, 23
e-mail: dir@gosniokht.ru

Аннотация. Реакция N-метилпиррола с перфтораллилбензолом приводит к образованию продуктов [2+4]-циклоприсоединения в смеси экзо- и эндо-изомеров. Различие реакционной способности стереоизомеров полученного аддукта позволяет разделить и выделить стерео-изомеры количественно в индивидуальном виде как химическим способом, так и посредством флэш-хроматографии с использованием в качестве сорбента сферического силикагеля повышенной плотности (размер частиц 15 мкм), а в качестве элюента – хлороформа (или хлористого метилена).

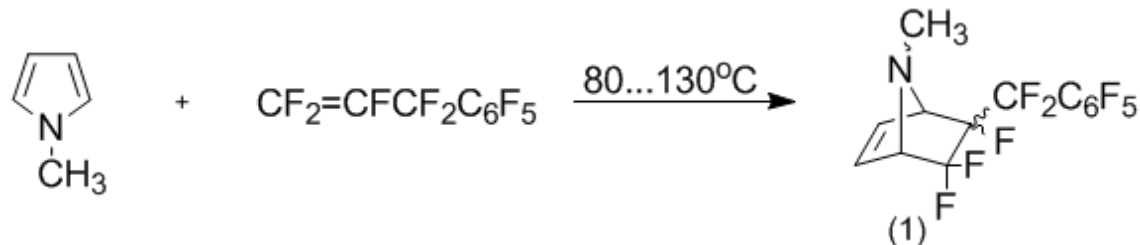
Ключевые слова: N-метилпиррол, перфтораллилбензол, [2+4]-циклоприсоединение, 5,5,6-трифтор-6-экзо-полифторалкил- и 5,5,6-трифтор-6-эндо-полифторалкил-7-азабицикло-[2.2.1]гепт-2-ены, флэш-хроматография, спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C , HSQC и COSY-спектры, масс-спектрометрия.

Ранее [1-3], было показано, что пиррол взаимодействует с фторолефинами с образованием аддуктов различного структурного типа. Так, взаимодействие пиррола с перфтораллилбензолом осуществляется с образованием продукта [2+4]-циклоприсоединения [4]. Разделение, образующейся в реакции стерео-изомерной смеси, было осуществлено с использованием флэш-хроматографии.

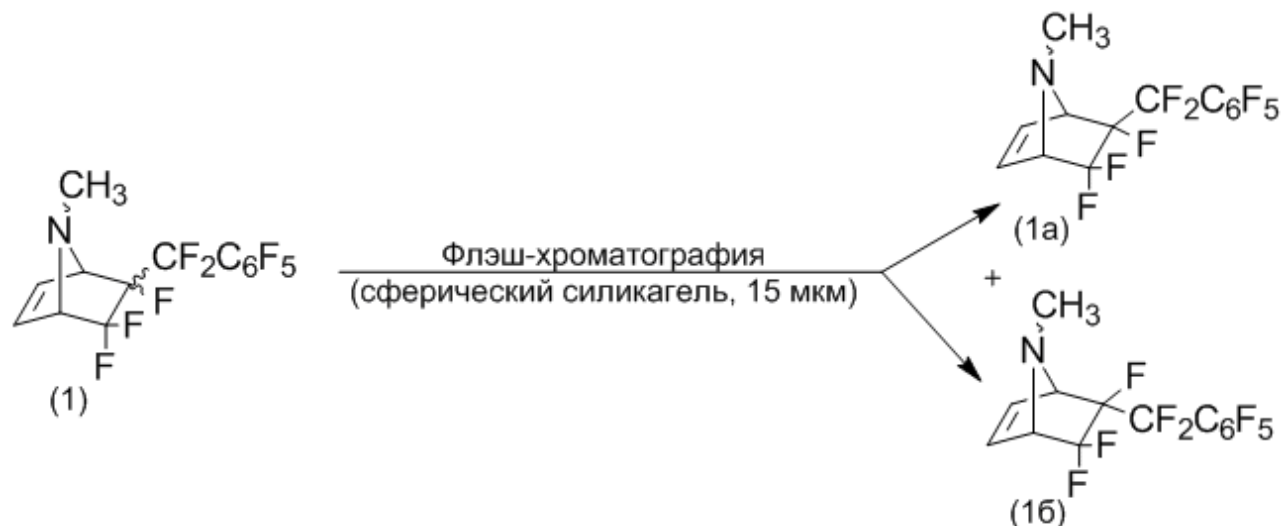


где: $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{Cl}$, $\text{CF}_2\text{C}_6\text{F}_5$

Как правило, наличие не замещенного атома азота пиррольного ядра может промотировать образование различных побочных продуктов [1, 4]. В связи с этим, было оценено изменение реакционной способности пиррольного ядра введением метильной группы по атому азота. Так, выдерживание смеси N-метилпиррола и перфтораллил-бензола при постоянном перемешивании и при температуре 80–130°C в течение 10 суток приводит лишь к образованию аддукта [2+4]-цикло-присоединения (1) в виде смеси стереоизомеров относительно перфторбензильной группы.

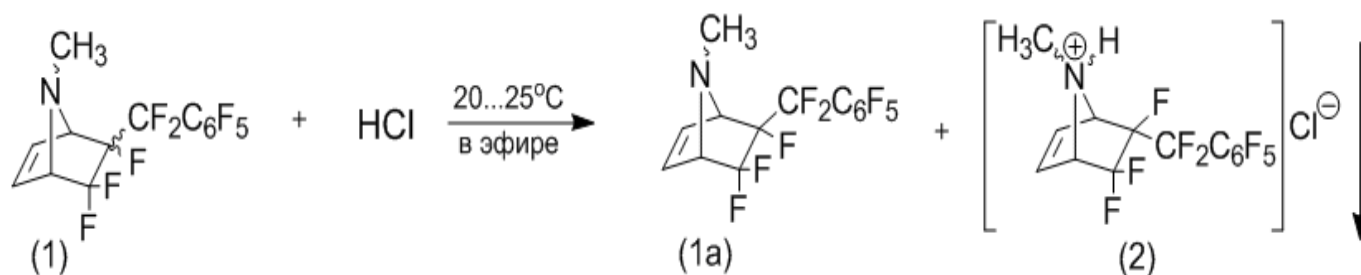


Как и было показано ранее [1], разделение стерео-изомерной смеси соединения (1) может быть осуществлено флэш-хроматографией с применением в качестве сорбента просеянного сферического силикагеля повышенной плотности с размером частиц 15 мкм.

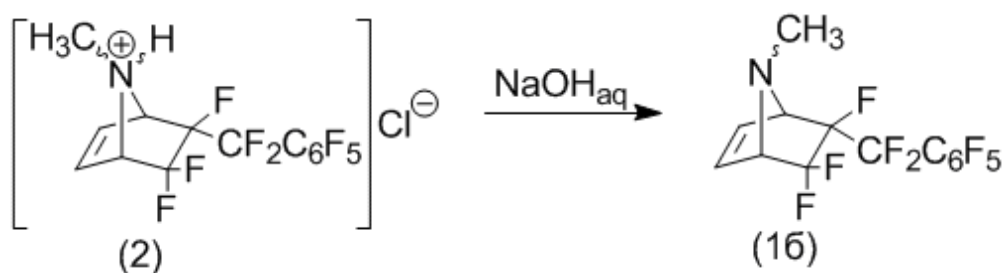


Однако, необходимо отметить, что полученные стерео-изомеры обладают существенно различной реакционной способностью в реакции с газообразным хлористым водородом в эфире. Так, оказалось, что экзо-перфторбензил-стереоизомер (1a) вообще не реагирует с хлористым водородом, в то время как эндо-изомер (1b) с количественным выходом превращается в гидрохлорид.

Причем, введение избытка газообразного хлористого водорода в эфирный раствор соединения (1), представляющего смесь стерео-изомеров, приводит к образованию гидрохлорида только 6-эндо-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (2) в виде белого кристаллического осадка. 6-Экзо-перфторбензил-стереоизомер (1a) остаётся в растворе без изменений, поэтому отделение эндо-стереоизомера гидрохлорида (2) от экзо-стереоизомера, препаративно, не представляет трудности.

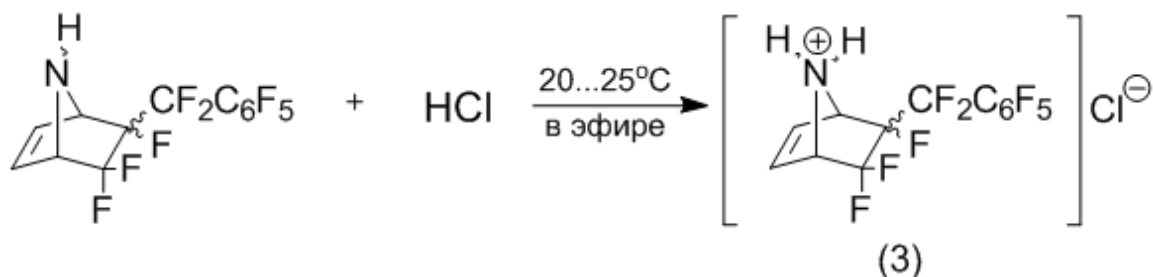


Обработкой гидрохлорида (2) гидроксидом натрия получают 6-эндо-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 в форме основания (1b).



В свою очередь, взаимодействие такого же структурного типа соединения, как 6-перфторбензил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 [1] с хлористым водородом не

является стерео-селективным.



Причем, образование гидрохлорида (3) не является стерео-селективным даже при введении 1/10 эквивалента хлористого водорода.

Таким образом, введение метильной группы по атому азота фторсодержащего 7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 приводит к различной реакционной способности стерео-изомеров. Например, реализуется возможность разделения смеси изомеров (1а) и (1б) обработкой хлористым водородом.

Экспериментальная часть

Структура синтезированных соединений подтверждена данными масс-, ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , HSQC и COSY-спектров.

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , HSQC и COSY получены на спектрометре «Agilent DD2 NMR System 600» при температуре 250°C по стандартным методикам 1D и 2D экспериментов. В качестве растворителей использовали дейтерированные диметилсульфоксид и хлороформ. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в шкале δ относительно внутреннего стандарта: тетраметилсилана (^1H , ^{13}C) и трифторуксусной кислоты (^{19}F).

Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре с масс-детектором HP 5975C, 70 эВ.

N-метил-5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1). Колбу Эрленмейера, ёмкостью 250 мл, снабжают якорем магнитной мешалки, Ч-образной трубкой с обратным холодильником и трубкой ввода аргона. В колбу помещают 8,1 г (0,1 моль) N-метилпиррола и 29,8 г (0,1 моль) перфтораллилбензола. Полученную смесь перемешивают в атмосфере аргона при 90–100°C в течение 10 суток. Охлаждают до комнатной температуры. Исходные реагенты упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл хлороформа и фильтруют через силикагель, промывая 300 мл хлороформа. Растворитель упаривают. Получают 26,4 г (69,6 %) N-метил-5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (1) в виде смеси стерео-изомеров.

Разделение стерео-изомеров N-метил-5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (1) флэш-хроматографией.

Разделение осуществляют на картридже с просеянным сферическим силикагелем с размером частиц 15 мкм и массой 300 г (Interchim, PF 15SHP/300G). Элюент – хлористый метилен.

25,0 г N-метил-5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (1) в виде смеси стерео-изомеров растворяют в 25 мл хлористого метилена. Полученный раствор вводят в насыщенный элюентом картридж. Выделяют поочерёдно 11,2 г 6-**эндо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (1б), т.пл. 89,7°C.; а затем 13,4 г 6-**экзо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1а), т.пл. 77,9°C.

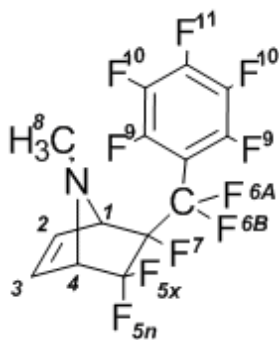
Идентификацию соединений по фракциям осуществляют с использованием ГХ-масс-спектрометрии.

Гидрохлорид 6-эндо-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (2) и 6-экзо-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1а).

20,0 г соединения (1) растворяют в 200 мл безводного диэтилового эфира. При интенсивном перемешивании реакционной массы вводят сухой хлористый водород до прекращения выпадения белого кристаллического осадка. Выпавший осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром. Получают 9,8 г (количественно) гидрохлорида 6-эндо-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (2), т.пл. 167,7°C. Фильтрат упаривают и

сушат в вакууме при 1 мм рт.ст. 4 часа. Получают 9,3 г 6-экзо-перфторбензил-стереоизомера (1а).

6-**Экзо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1а):



Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3): 2,11 с (8-Н, 3Н); 3,87 д м (4-Н, $J_{5x-4} = 6$ Гц, 1Н); 4,32 м (1-Н, 1Н); 6,35 д.м (2-Н, $J_{2-3} = 6$ Гц, 1Н); 6,39 д.м (3-Н, $J_{3-2} = 6$ Гц, 1Н).

Спектр ЯМР ^{19}F (в CDCl_3): -113,95 д м (5x-F, $J_{5x-5n} = 230$ Гц, 1F); 105,57 д (5n-F, $J_{5n-5x} = 230$ Гц, 1F); 97,85 д.д.кв (6A-F, $J_{6A-6B} = 283$ Гц, 1F); -102,17 д т (6B-F, $J_{6B-6A} = 283$ Гц, $J = 35,2$ Гц, 1F); 167,79 м (7-F, 1F); 161,42 т (9-F, $J = 18,5$ Гц, 2F); -136,48 м (10-F, 2F); 149,57 т (11-F, $J = 21$ Гц, 1F).

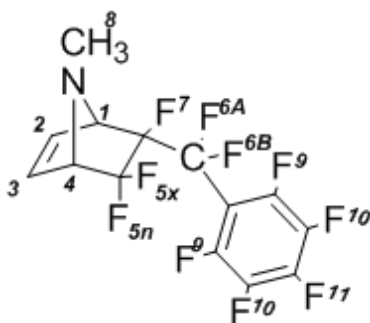
Спектр ЯМР ^{13}C (в CDCl_3): 32,8 с (8-C); 70,0 д (1-C, $J = 25,1$ Гц); 72,1 дд (4-C, $J' = 22,4$ Гц, $J'' = 26,5$ Гц); 118,9 д (CF); 120,7 д (CF); 122,5 д (CF); 131,9 с (3-C); 132,7 с (2-C); 137,1 м (CF); 138,8 м (CF); 141,9 м (CF); 144,8 м (CF); 146,5 м (CF).

Масс-спектр, m/z (%): 379 (M^+ , 1); 360 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 4); 298 ($[\text{C}_9\text{F}_{10}]^+$, 8); 279 ($[\text{C}_9\text{F}_9]^+$, 7); 248 ($[\text{C}_8\text{F}_8]^+$, 8); 217 ($[\text{C}_7\text{F}_7]^+$, 26); 167 ($[\text{C}_6\text{F}_5]^+$, 4); 81 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{N}^+$, 100).

6-**Эндо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1б)

12,0 г гидрохлорида (2) помещают в 100 мл 2н раствора гидроксида натрия. Встряхивают в течение 10...15 минут и экстрагируют хлористым метиленом (4 раза по 50 мл). Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия. Декантируют. Растворитель упаривают в вакууме. Получают 10,5 г (95,9%) 6-**эндо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (1б), т.пл. 89,7°C.

6-**Эндо**-перфторбензил-N-метил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептен-2 (1б):



Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3): 2,25 с (8-Н, 3Н); 3,84 д.м (4-Н, $J_{5x-4} = 5$ Гц, 1Н); 3,96 д.м (1-Н, $J_{1-7} = 4,5$ Гц, 1Н); 6,39 д.м (2-Н, $J_{2-3} = 6$ Гц, 1Н); 6,41 д.м (3-Н, $J_{3-2} = 6$ Гц, 1Н).

Спектр ЯМР ^{19}F (в CDCl_3): -109,8 д.м. (5x-F, $J_{5x-5n} = 228$ Гц, 1F); -106,7 д. (5n-F, $J_{5n-5x} = 228$ Гц, 1F); 101,6 д.д.кв (6A-F, $J_{6A-6B} = 290$ Гц, $J = 10,4$ Гц, $J = 21,0$ Гц, 1F); -96,1 д.т (6B-F, $J_{6B-6A} = 290$ Гц, $J = 25,2$ Гц, 1F); -165,1 м. (7-F, 1F); 160,0 т (9-F, 2F); -137,4 м (10-F, 2F); -148,3 т. (11-F, $J = 20,5$ Гц, 1F).

Спектр ЯМР ^{13}C (в CDCl_3): 33,3 с (8-C); 71,7 дд (1-C, $J' = 22$ Гц, $J'' = 27$ Гц); 72,5 дд (4-C, $J' = 3$ Гц, $J'' = 19$ Гц); 121,4 (CF); 123,1 (CF); 131,5 (3-C); 131,8 (2-C); 137,3 д (CF); 139,0 (CF);

142,3 (CF); 144,6 (CF); 146,3 (CF).

Масс-спектр, m/z (%): 379 (M^+ , 1); 360 ($[M-F]^+$, 2); 298 ($[C_9F_{10}]^+$; 7); 279 ($[C_9F_9]^+$; 3); 248 ($[C_8F_8]^+$; 5); 217 ($[C_7F_7]^+$; 23); 67 ($[C_5H_7N]^+$; 100).

Гидрохлорид 5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (3)

5,0 г 5,5,6-трифтор-6-перфторбензил-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (3) растворяют в 50 мл безводного диэтилового эфира. При интенсивном перемешивании реакционной массы вводят сухой хлористый водород до прекращения выпадения кристаллического осадка. Выпавший осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром. Получают 5,5 г (количественно) стереоизомерную смесь гидрохлоридов 6-эндо-перфторбензил-5,5,6-трифтор-7-азабицикло[2.2.1]гептена-2 (3).

Список литературы

1. Kobayashi Y., Honda M., Hanzawa Y., Kumsdaki I., J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1970, p. 1743.
2. Kobayashi Y., Kumsdaki I., Ohsawa A., Sekine Y., Ando A. Studies on Organic Fluorine Compounds. Part 23. Diels-Alder Reactions 1,2,3,4-Tetraakis(trifluoromethyl)-5-thiabicyclo[2.1.0]pent-2-ene. – J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1977, pp. 2355...2357.
3. Barlow M.G., Haszeldine R.N., Hubbard R. Valence-bond Isomer Chemistry. Part II. Diels-Alder Reactions of Hexafluorobicyclo[2.2.0]hexa-2,5-diene. Pyrrole as a diene. , J. Chem. Soc. (C), 1971, Iss. 1, pp.90...95.
4. Бабкин И.Ю., Юдина О.П., Галан С.Е., Моисеев С.В., Елеев А.Ф. Аддукты пиррола с фторсодержащими олефинами. // Fluorine notes: сетевой журн., 2013, vol, 3(88), URL: /public/2013/3_2013/letters/rusletter2.html (дата обращения 05.07.2013)

Статья представлена членом редколлегии профессором А.Ф.Елеевым.