

УДК 547.677.2

Зеленцова М.В., Моисеев С.К.

СИНТЕЗ АРИЛ-21,21,21-ТРИФТОРТЕВИНОЛОВ

Зеленцова Мария Валерьевна, магистрант 1-ого курса кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТ БМП), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, Москва, Миусская площадь, д. 9.

Моисеев Сергей Константинович, д.х.н, доцент, в.н.с. лаборатории Тонкого органического синтеза, e-mail: skm@ineos.ac.ru. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28.

Синтез трифтортевинолов, важных прекурсоров для получения биологически активных соединений, с использованием арилмагнийбромидов. В результате работы синтезированы три новых производных с использованием реактивов Гриньяра, полученных из п-бромт олуола, п-броманизола и п-дибромбензола.

Ключевые слова: тевинон, реакция Гриньяра, реакция Дильса-Альдера, анальгетики, реактив Рупперта-Пракаша.

SYNTHESIS OF ARYL-21,21,21-TRIFLUOROTHEVINOLS

Zelentsova M.V.¹, Moiseev S.K.^{2*}

¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

²A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia

Synthesis of trifluorothevinols, important substances for the preparation pharmaceutical compounds, using arylmagnesium bromides. Three new derivatives were obtained using Grignard reagents, prepared from p-bromotoluene, p-bromoanisole and p-dibromobenzene.

Keywords: thevinone, Grignard reaction, Diels-Alder reaction, analgesics, Ruppert-Prakash reagent.

Введение. Морфинановые алкалоиды обладают рядом ценных фармакологических свойств и, помимо прочего, применяются в качестве анальгетиков в хирургии, онкологии, неврологии и других областях медицины. Однако, являясь лигандами опиоидных рецепторов, они способны оказывать нежелательные побочные эффекты на организм: угнетение дыхания, нарушение работы ЖКТ, развитие толерантности и др. Поэтому на сегодняшний день исследования в этой области направлены на поиск новых соединений данного типа с повышенной селективностью действия и пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов.

Алкалоид тебаин I является одним из важнейших природных морфинанов, так как в нем присутствует электронообогащенный диеновый фрагмент, способный принимать участие в реакциях Дильса-

Альдера, в том числе, с образованием тевинона II, который является исходным соединением для синтеза тевинолов IIIa и, далее, орвинолов IIIb – важнейших физиологически активных веществ класса морфиновых алкалоидов (Схема 1).

Известно, что введение атомов фтора в физиологически активные соединения изменяет профиль их физиологической активности и выраженность эффекта [1]. Поэтому важной синтетической задачей, с точки зрения медицинской химии, является получение фторсодержащих орвинолов и их предшественников – фторсодержащих тевинолов.

Ключевым соединением в синтезе фторсодержащих тевинолов является трифтортевинон VI, который получают в соответствии со схемой 2 [2].

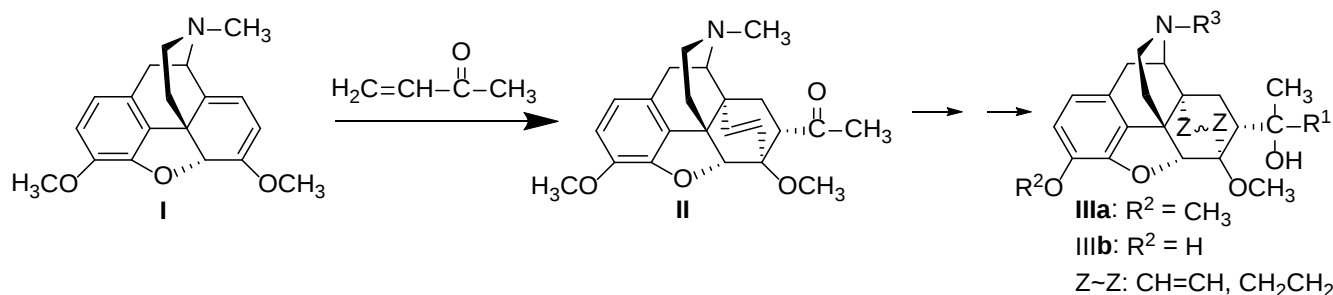


Схема 1. Получение тевинолов IIIa и орвинолов IIIb.

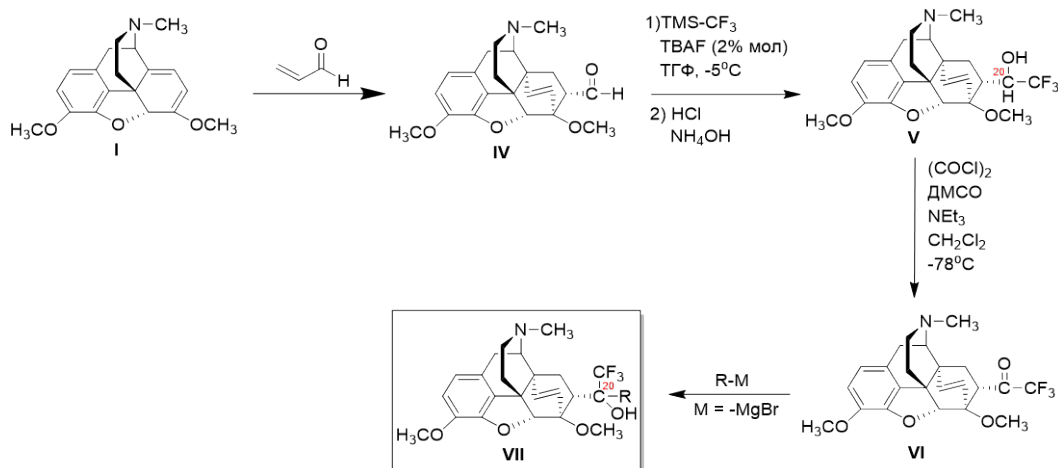


Схема 2. Получение триптортевинона V и триптортевинолов VI.

Обсуждение результатов. Приоритетной задачей на данный момент является получение триптортевинолов VII, содержащих различные заместители R, которые могли бы являться прекурсорами для синтеза соответствующих фторированных орвинолов реакцией О-деметилирования. Ранее, кроме вторичного спирта V, сообщалось только о получении соединения VII, в котором R = Ph [2].

В данной работе нами были получены некоторые фторсодержащие тевинолы с ароматическими заместителями в положении C-20. В качестве исходного соединения был использован триптортевинон VI, который получали в соответствии со схемой 2 [2]. Спирт V образовывался в виде смеси 20S- и 20R-эпимеров. В спектре $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР им соответствуют синглетные сигналы с химическими сдвигами -74.68 и -76.48 м. д., соответственно. Соотношение эпимеров (18 : 1) определяли по соотношению интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектре. Суммарный выход спиртов V составил 89%. Полученный из данной смеси спиртов триптортевинон VI очищали колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из смеси бензол-гексан (1:4), выход кетона VI составил 70%.

Заместители R вводились в молекулу кетона VI посредством реакции Гриньяра (Схема 3). В качестве исходных ароматических соединений для этого R нами были выбраны *n*-бромтолуол, *n*-броманизол и *n*-дибромбензол. Соответствующие магнийорганические производные готовились по стандартной методике взаимодействием указанных арилбромидов с магнием в тетрагидрофуране.

Взаимодействие V с *n*-анизилмагнийбромидом в ТГФ при комнатной температуре в течение 2 ч приводит к образованию смеси продуктов, из которой

перекристаллизацией из метанола удалось выделить целевой спирт VIII с выходом 37%. Строение данного продукта было установлено с помощью ^1H и ^{19}F ЯМР. В спектре ^1H ЯМР помимо характерных сигналов морфинаового скелета с соответствующими химическими сдвигами и мультиплетностью присутствуют дополнительные сигналы, соответствующие ароматическому фрагменту и метоксигруппе. В ^{19}F ЯМР присутствует единственный синглетный сигнал с химическим сдвигом -68.74 м.д.

Реакция VI с *n*-бромфенилмагнийбромидом в аналогичных условиях также проходит гладко. Необходимый продукт IX выделяли колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из метанола, выход составил 29%. Аналогично *n*-анизильному производному, в спектре ^1H ЯМР этого продукта присутствуют сигналы протонов, соответствующих дополнительному *n*-бромфенильному заместителю, а в спектре ^{19}F ЯМР наблюдается синглет с химическим сдвигом -68.67 м.д.

Довольно необычным оказалось то, что взаимодействие V с *n*-толилмагнийбромидом в условиях, указанных выше, не идет. Поэтому реакцию проводили при нагревании в течение 2 ч. Продукт X был выделен из смеси продуктов перекристаллизацией из метанола с выходом 40%. В пользу образования X говорит наличие сигналов *n*-толильной группы в ^1H ЯМР спектре. В $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре наблюдается синглет с химическим сдвигом -68.63 м.д. Интересным также является тот факт, что в ходе данной реакции образуются побочные продукты восстановления триптортевинона V до соответствующих эпимерных вторичных спиртов V, о чем свидетельствует наличие в спектре $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР смеси продуктов реакции до перекристаллизации синглетных сигналов с характерными химическими сдвигами -74.68 и -76.48 м.д.

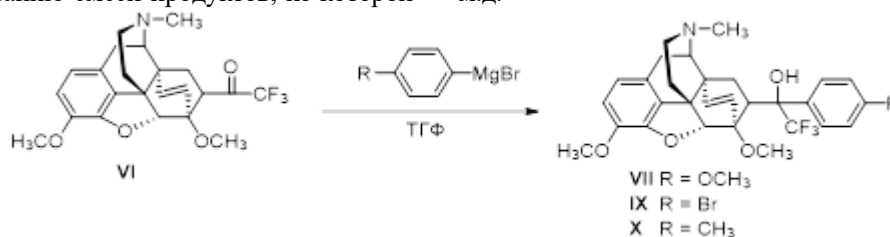


Схема 3. Получение соединений VIII, IX и X.

Обращает на себя внимание то, что химические сдвиги сигнала CF_3 -группы в ^{19}F ЯМР спектрах полученных спиртов VIII-X (–68.74 м.д., –68.67 м.д. и –68.63 м.д.) различаются очень незначительно. То есть во всех трех продуктах ароматический заместитель Ag практически не влияет на пространственное окружение расположенной по соседству CF_3 -группы. Это является серьезным свидетельством в пользу того, что продукты VIII-X имеют одинаковую абсолютную конфигурацию хирального центра в положении C(20). Для сравнения можно указать, что приведенные выше химические сдвиги CF_3 -групп в эписмерных вторичных спиртах V, содержащих в качестве заместителя при C(20) очень маленький по размеру (по сравнению с арильной группой) и изотропный по своему магнитному влиянию атом водорода, отличаются на 1.8 м.д.!

Таким образом, показано, что взаимодействие трифтортевинона V с различными ароматическими реактивами Гриньяра протекает с образованием фторированных спиртов VI, продуктов присоединения ArMgBr по карбонильной группе кетона V. Абсолютные конфигурации нового хирального центра в положении C(20) образовавшихся трифтортевинолов VI в настоящее время установить не удалось. Не получено также однозначных данных, свидетельствующих в пользу или против образования в ходе реакции Гриньяра C(20)-эписмеров полученных спиртов VIII-X.

Экспериментальная часть. Все реакции проводились в атмосфере сухого аргона с использованием абсолютных растворителей. Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе Bruker (400 МГц) в CDCl_3 , химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно тетраметилсилана. Спектры ЯМР ^{19}F регистрировались на приборе Bruker (376,5 МГц) для ^{19}F в CDCl_3 , химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно CFCl_3 . Отнесение аксиальных и экваториальных протонов H-15ак, H-15эк, H-16ак и H-16эк проводилось по аналогии с литературными данными, так как эти протоны имеют характерные химические сдвиги и формы сигналов.

Приготовление реактивов Гриньяра осуществлялось по стандартной методике в соответствии с [3].

***n*-Анизил-21,12,21-трифтортевинол (VIII).** К раствору 150 мг (0,345 ммоль) трифтортевинона в 5 мл. ТГФ прибавляют 1,70 мл 0.4 М раствора (0,68 ммоль) *n*-анизилмагнийбромида в ТГФ и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют 25 мл насыщенного раствора NH_4Cl , 25 мл воды и экстрагируют 25 мл диэтилового эфира. Органический слой отделяют, промывают водой (2×15 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 .

Растворитель отгоняют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 69 мг (37%) продукта VIII в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР: 1.35 (дд, $^2J_{\text{H-8}\alpha, \text{H-8}\beta} = 10,9$ Гц, $^3J_{\text{H-8}\alpha, \text{H-7}\beta} = 5,2$ Гц, 1H, H-8 α), 1.74 (м, 2H, H-15эк, H-15ак), 2.16-2.41 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 3.10 (д, 1H, $^3J_{\text{H-9, H-10}\alpha} = 6,2$ Гц, H-9), 3.19 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.85 (м, 9H, OCH_3), 4.50 (уш. с., 1H, H-5), 5.56 (д, $^3J_{\text{H-18, H-19}} = 9,3$ Гц, 1H, H-19), 6.14 (уш. д., 1H, H-18), 6.54+6.65 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (уш. с., 1H, OH), 6.92 (д, $J = 9,34$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4), 7.52 (д, $J = 8,01$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: –68.74 (с, CF_3).

Взаимодействие трифтортевинона V с (4-бромфенил)магнийбромидом (IX). Аналогично получению VIII. Выход 29%.

^1H ЯМР: 1.33 (м, 1H, H-8 α), 1.70 (ддд, $^2J_{\text{H-15ак, H-15эк}} = 12,7$ Гц, $^3J_{\text{H-15ак, H-16ак}} = 12,3$ Гц, $^3J_{\text{H-15ак, H-16эк}} = 6,2$ Гц, 1H, H-15ак), 1.79 (м, 1H, H-15эк), 2.18-2.42 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 3.10 (д, 1H, $^3J_{\text{H-9, H-10}\alpha} = 6,5$ Гц, H-9), 3.20 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.85 (д, 6H, 3- OCH_3 , 6- OCH_3), 4.49 (с., 1H, H-5), 5.57 (д, $^3J_{\text{H-18, H-19}} = 9,8$ Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш. д., 1H, H-18), 6.55+6.65 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8,5$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.72 (с, 1H, OH), 7.52 (м, 4H, 4H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: –68.67 (с, CF_3).

Взаимодействие трифтортевинона V с п-магнийбромтолуолом (X). К раствору 150 мг (0,345 ммоль) трифтортевинона в 5 мл. ТГФ прибавляют 1,15 мл (0,69 ммоль) п-магнийброманизола (0,6 моль/л) и перемешивают при кипячении в течение 2 часов. Обработка реакционной смеси аналогично VII. Выход 40%.

^1H ЯМР: 1.37 (дд, $^2J_{\text{H-8}\alpha, \text{H-8}\beta} = 12,6$ Гц, $^3J_{\text{H-8}\alpha, \text{H-7}\beta} = 5,9$ Гц, 1H, H-8 α), 1.69-1.79 (м, 2H, H-15эк, H-15ак), 2.16-2.41 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 3.10 (д, 1H, $^3J_{\text{H-9, H-10}\alpha} = 6,6$ Гц, H-9), 3.19 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.84 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.85 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.50 (с., 1H, H-5), 5.56 (д, $^3J_{\text{H-18, H-19}} = 9,2$ Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш. д., 1H, H-18), 6.54+6.65 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (уш. с., 1H, OH), 7.20 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4), 7.50 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: –68.63 (с, CF_3).

Список литературы.

1. Purser S. et. al. Fluorine in medicinal chemistry // Chem. Soc. Rev. – 2008. – Vol. 32. № 16. – P. 320-330.
2. Sandulenko I.V. et. al. 21,21,21-Trifluorothevinone: the Straightest Way to Fluorinated Thevinols and Orvinols // ChemistrySelect. – 2016. – Vol. 5. – P. 1004-1005.
3. Bingwei Z. et. al. Iron-catalyzed Remote Arylation of Aliphatic C-H Bond Via 1,5-Hydrogen Shift // ACS Cat. – 2018. – Vol. 8. №1. – P. 8-11.