



УДК 547.321.057

© 1991 г.

А. М. Корнилов, С. И. Вдовенко, А. Е. Сорочинский,  
В. П. Кужарь

## ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АЦЕТИЛЕНОВ В СИНТЕЗЕ ФТОРИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Институт биоорганической химии и нефтехимии АН УССР, Киев*

Замена атомов водорода на фтор в молекулах природных соединений представляется в настоящее время особенно привлекательной как для достижения новых свойств или усиления имеющихся, так и для выяснения механизма действия и метаболизма углеводородных прототипов [1].

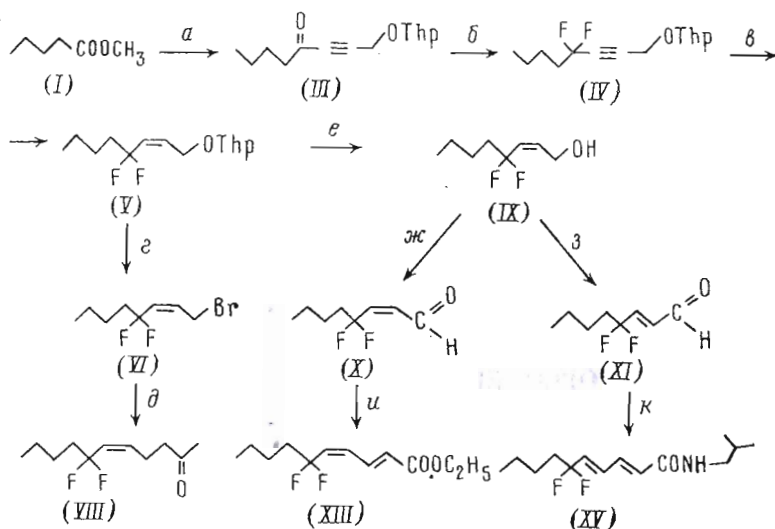
Поскольку большое число природных веществ содержит как важный элемент структуры тройные или двойные связи, нами предлагается метод стереоселективного введения дифтораллильной группировки в органические соединения, ключевой стадией которого является фторирование морфолинотрифторидом серы доступных алкинилкетонев [2]. В качестве модельных объектов выбраны различные типы биоактивных соединений, содержащих как изолированную двойную связь, так и сопряженную диеновую систему.



При обработке метилового эфира валериановой кислоты (I) литиевым производным тетрагидропиранильного эфира пропаргилового спирта (II) в присутствии эфирата трехфтористого бора был получен 1-тетрагидропиранилокси-4-оксоокт-2-ин (III) [3]. Его нагревание с морфолинотрифторидом серы при 75° С в течение 2,5 ч приводит к 1-тетрагидропиранилокси-4,4-дифторокт-2-ину (IV). После хроматографической очистки на силикагеле дифторацетилен (IV) был выделен с выходом 65%. По данным ГЖХ, чистота фторированного продукта более 95%. ЯМР- и ИК-спектры подтверждают строение соединения (IV).

Селективное восстановление тройной связи в дифторацетилене (IV) на катализаторе Линдлара приводит к (Z)-дифторолефину (V). Реакция восстановления легко контролируется по спектрам <sup>19</sup>F-ЯМР (сигналы атомов фтора располагаются относительно CCl<sub>3</sub>F в более сильном поле), так как спектр дифторацетилена (IV) представляет собой триплет триплетов при δ 83,4 м. д. (J<sub>F,H</sub> 16,2 Гц, J<sub>F,H</sub> 2,4 Гц), а спектр дифторолефина (V) — триплет дублетов при δ 91,13 м. д. (J<sub>F,H</sub> 15 Гц, J<sub>F,H</sub> 15 Гц). Константа взаимодействия олефиновых протонов в <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре соединения (V) составляет 12,2 Гц.

При взаимодействии защищенного спирта (V) с PPh<sub>3</sub>·Br<sub>2</sub> в одну стадию был получен (Z)-1-бром-4,4-дифтор-2-октен (VI). Обработка диметилгидразона ацетона (VII) 1 экв. BuLi, а затем бромдифтороктеном (VI) и кислотный гидролиз образующегося алкилированного гидразона приводит к (Z)-7,7-дифтор-5-ундецен-5-ону (VIII), являющемуся аналогом феромона ножных гланд *Damaliscus dorcas dorcas* [4].

Кислотный гидролиз защитной группировки в соединении (V), проведённый в мягких условиях, даёт (Z)-4,4-дифтор-2-октен-1-ол (IX). При окислении дифтораллилового спирта (IX) активной окисью марганца Z-конфигурация двойной связи сохраняется и образуется (Z)-4,4-ди-



а:  $\text{ThpOCH}_2\text{C}\equiv\text{CLi}$  (II),  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; б:   $\text{NSF}_3$ ,  $75^\circ\text{C}$ ; в:  $\text{H}_2$ , катализатор Лундлара, хинолин, гексан,  $25^\circ\text{C}$ ; г:  $\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ ; д:   $\text{N}-\text{N}$  (VII),  $\text{BuLi}$ , THF,  $-5^\circ\text{C}$ , затем 1 н.  $\text{HCl}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; е:  $n\text{-TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ; ж:  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ; з:  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}^+)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , цеолит 3А; и:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  (XII),  $\text{NaNH}$ , толуол,  $0^\circ\text{C}$ ; к:  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CONH}\text{Bu}^1$  (XIV),  $\text{NaNH}$ , толуол,  $0^\circ\text{C}$ .

фтор-2-октеналь (X), который после хроматографической очистки, по данным ЯМР-спектров, не содержит примеси *E*-изомера. В спектре  $^{19}\text{F}$ -ЯМР дифтороктеналя (X) наблюдается триплет дублетов при  $\delta$  90,1 м. д. ( $J_{\text{F},\text{H}}$  15 Гц,  $J_{\text{F},\text{H}}$  15 Гц), а константа взаимодействия олефиновых протонов в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре составляет 12,4 Гц. В то же время окисление дифтораллильного спирта (IX) пиридинийхлорхроматом дает (*E*)-4,4-дифтор-2-октеналь (XI), спектр  $^{19}\text{F}$ -ЯМР которого содержит триплет дублетов при  $\delta$  99,4 м. д. ( $J_{\text{F},\text{H}}$  16,3 Гц,  $J_{\text{F},\text{H}}$  10,9 Гц), а константа взаимодействия олефиновых протонов в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре равна 16 Гц.

Конденсация по Хорнеру — Виттигу (*Z*)-4,4-дифтор-2-октеналя (X) с фосфонацетатом (XII) гладко приводит к (2*E*, 4*Z*)-этил-6,6-дифтор-2,4-декадиеноату (XIII). Известно, что его углеводородный прототип (2*E*, 4*Z*)-этил-2,4-дикадиеноат определяет вкусовые качества груш сорта Bartlett [5]. Конденсацией (2*E*)-дифтореналля (XI) с фосфонацетамидом (XIV) был получен (2*E*, 4*E*)-*N*-изобутил-6,6-дифтор-2,4-декадиенамид (XV), представляющий собой аналог 2*E*, 4*E*-диенамидов, обладающих высокой инсектицидной активностью [6]. Для генерирования фосфонатных карбанионов использовался  $\text{NaNH}$  в толуоле.

Данные ЯМР-спектров подтверждают строение соединений (XIII) и (XV). Конфигурация диенов (XIII) и (XV) изучалась также методом ИК-спектроскопии. В спектре соединения (XIII) наблюдались две полосы средней интенсивности при  $1652$  и  $1612\text{ см}^{-1}$ , отнесенные нами к  $\nu(\text{C}=\text{C})$ , соответственно 2*E*- и 4*Z*-конфигураций. Для спектра соединения (XV) также характерно наличие двух полос валентных колебаний  $\nu(\text{C}=\text{C})$  связей  $1648$  и  $1622\text{ см}^{-1}$ , отнесенных нами к  $\nu(\text{C}=\text{C})$  *all-E*-конфигураций. Исследованные полосы обладают переменной интенсивностью, что отражает изменения сопряжения в системе ненасыщенных связей в различных конфигурациях. Влияние введения атомов фтора на сопряжение в этой системе требует дальнейших исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Filler R., Kobayachi Y.* // Biomedical aspects of fluorine chemistry / Tokyo, Kodansha Ltd. and Elsevier Biomedical Press, 1982.
2. *Корнилов А. М., Сорочинский А. Е., Кухарь В. И.* // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 12. С. 2520—2523.
3. *Yamaguchi M., Shibato K., Fujiwara S., Hirao J.* // Synthesis. 1986. № 5. P. 421—422.
4. *Yamashita M., Matsumiya K., Murakami K., Suemitsu R.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1988. V. 61. № 9. P. 3368—3370.
5. *Byrne B., Lawler L., Wengenroth K.* // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 13. P. 2607—2609.
6. *Bloch R., Hasson-Gonzales D.* // Tetrahedron. 1986. V. 42. № 18. P. 4975—4981.

Поступило в редакцию  
27.VII. 1990

A. M. KORNILOV, S. I. VDOVENKO, A. E. SOROCHINSKY, V. P. KUCIAR  
FLUORINE-CONTAINING ACETYLENES. APPLICATION IN SYNTHESIS  
OF FLUORINE ANALOGUES OF NATURAL COMPOUNDS

*Institute of Bioorganic Chemistry and Oil Chemistry,  
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev*

A method of synthesizing various types of fluorine-modified bioactive compounds is described involving fluorination of alkynyl ketones by morpholinosulfur trifluoride as the key step. N-Isobutyl 6,6-difluoro-2*E*,4*E*-decadienamamide, ethyl-6,6-difluoro-2*E*,4*Z*-decadienoate and 6,6-difluoro-5*Z*-undecen-2-one of a high degree of stereoisomeric purity were efficiently synthesized by this method.

Технический редактор *Н. Н. Беляева*

|                        |                             |                                      |
|------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Сдано в набор 19.12.90 | Подписано к печати 08.02.91 | Формат бумаги 70×108 <sup>1/16</sup> |
| Высокая печать         | Усл. печ. л. 12,6           | Усл. кр.-отт. 9,8 тыс.               |
|                        | Тираж 761 экз.              | Уч.-изд. л. 14,4 Бум. л. 4,5         |
|                        | Зак. 856                    | Цена 2 р. 60 к.                      |

Адрес редакции: 117871, ГСП-7, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 32, ком. 306  
Телефон: 330-60-38  
2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6