

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ НАПРОКСЕНА И ЕГО СОЛЕЙ РЕАГЕНТОМ F-TEDA-BF₄

© 2023 г. Г. И. Бородкин*, И. Р. Еланов, В. Г. Шубин

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

*e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.08.2022 г.

После доработки 28.08.2022 г.

Принята к публикации 29.08.2022 г.

Изучено механохимическое фторирование напроксена и его солей (Li, Na и K) бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, F-TEDA-BF₄). Реакция напроксена с избытком Selectfluor дает 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионовую кислоту с высоким выходом. Использование небольшого количества Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ионных жидкостей (ИЖ), краун-эфиров и N-оснований увеличивает скорость реакции напроксена с Selectfluor и долю продукта монофторирования по сравнению с продуктом дифторирования.

Ключевые слова: NF-реагент, напроксен, соли напроксена, механохимическое фторирование

DOI: 10.31857/S0514749223110034, **EDN:** NHKYSI

ВВЕДЕНИЕ

Напроксен – 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионовая кислота (**1**) и ее натриевая соль являются нестероидными противовоспалительными препаратами [1, 2]. Недавно была обнаружена противораковая и противовирусная активность напроксена в отношении штаммов гриппа А(H1N1, H3N2) [3–5]. Эффективность действия напроксена близка эффективности его натриевой соли, которая однако быстрее всасывается в желудочно-кишечном тракте. В медицинской химии введение фтора в молекулу обычно повышает метаболическую стабильность и липофильность лекарственного средства, увеличивая его связывание с молекулами-мишенями и нередко улучшая его проникновение в клетку [6–8]. В литературе известно несколько примеров синтеза фторированных производных напроксена, при этом, как правило, использовали многостадийные схемы и неблагоприятные для окружающей среды фторирующие реагенты и растворители [9–13]. В настоящее время наблю-

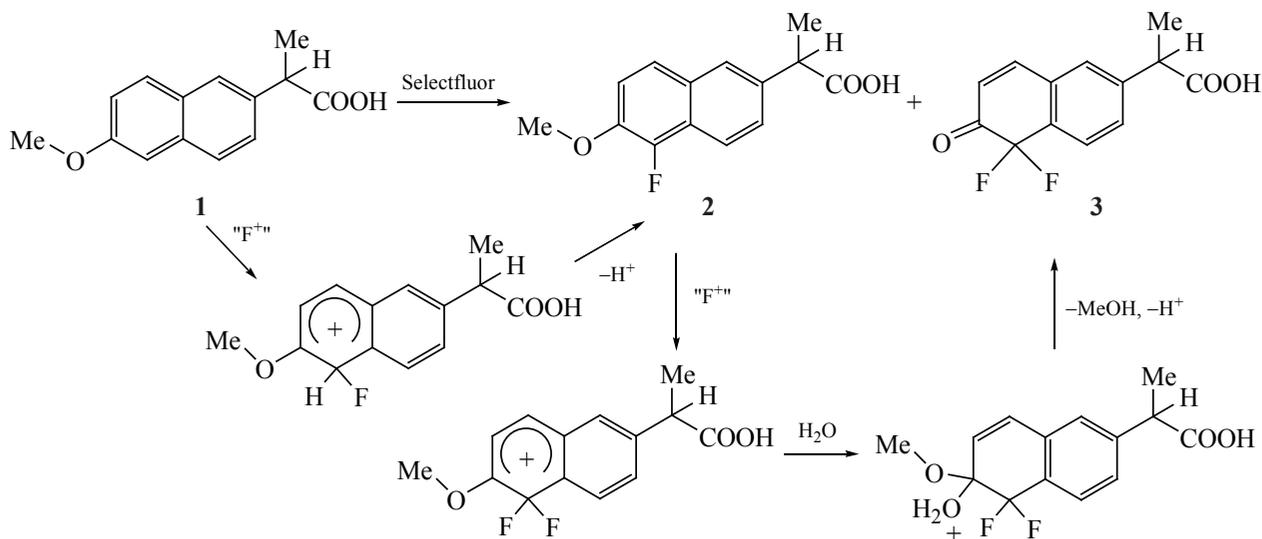
дается возрастание интереса к механохимическим реакциям как экологически безопасным, широко применяющимся в различных областях химии [14–16]. Механохимический синтез признан как инновационная методология [17]. Возможными преимуществами механохимии являются отказ от растворителя, сокращение времени реакции и повышение селективности реакции.

Целью настоящей работы является изучение влияния твердых оксидов, солей, краун-эфиров, N-оснований и ионных жидкостей (ИЖ) на селективность механохимического фторирования напроксена и его солей бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, F-TEDA-BF₄).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Механохимическое фторирование напроксена (**1**) реагентом Selectfluor™ дает 2-(5-фтор-6-метоксинафталин-2-ил)пропионовую (**2**) и 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропио-

Схема 1



новую (**3**) кислоты в качестве основных продуктов (схема 1).

Ранее нами показано, что образование дифторида **3** при обработке напроксена NF-реагентами в MeCN протекает через монофторид **2** [13]. Методом меченых атомов с использованием H_2O^{18} установлено, что источником кислорода в фрагменте C=O является вода. Относительные количества продуктов **2**, **3** в механохимической реакции сильно зависят от условий реакции и использованных добавок (табл. 1).

Среди оксидов и солей наибольшее влияние на выход продуктов фторирования проявили SiO_2 и AgNO_3 , причем увеличение относительного количества SiO_2 приводит к неожиданному уменьшению выхода. По-видимому, это обусловлено уменьшением доли субстрата по отношению к Selectfluor. При использовании карбонатов металлов в реакцию могут вступать интермедиаты **1'** и **2'** (схема 2), причем их образование может увеличить скорость реакции и выход продуктов фторирования. Действительно, при использовании оснований Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 и Cs_2CO_3 наблюдается более высокий общий выход продуктов фторирования. Отметим, что Li_2CO_3 и CaCO_3 практически не влияют на суммарный выход продуктов **2**, **3** (табл. 1, опыты 4, 16–21; рис. 1), что, возможно, связано с их малой способностью участвовать в образовании интермедиатов типа **1'** и **2'**.

Селективность фторирования реагентом SelectfluorTM (соотношение соединений **2** и **3**) заранее приготовленных солей напроксена **1'** с $M = \text{Na}$, K (табл. 2) мало изменяется по сравнению с селективностью при использовании добавок карбонатов Na_2CO_3 , K_2CO_3 , тогда как при использовании соли **1'** ($M = \text{Li}$) наблюдаются существенные различия (табл. 1, опыты 16–18; табл. 2, опыты 1–3), которые также можно объяснить малой склонностью Li_2CO_3 к образованию интермедиатов **1'**, **2'**.

Добавки жидкостей могут быть использованы в качестве мощного инструмента улучшения механохимического измельчения при управлении органическими реакциями. Замена токсичных органических растворителей является одной из важнейших проблем «зеленой химии». Многие ИЖ отвечают требованиям «зеленой химии» [18–21]. До сих пор ИЖ успешно применялись в нескольких реакциях электрофильного фторирования с SelectfluorTM [22–26]. Реагент SelectfluorTM растворим в ИЖ, поэтому можно ожидать, что ИЖ будут действовать как промоторы в «зеленом» механохимическом фторировании органических соединений. К настоящему времени в органической химии широко используются ИЖ имидазольного и пирролидиниевого типа: [Emim][X] (Emim = 1-этил-3-метилимидазолий), [Bmim][X] (Bmim = 1-бутил-3-метилимидазолий) и [Pyr][X] (Pyr = пирролидиний), которые мы исследовали в качестве промоторов механохимического фторирования напроксена.

Таблица 1. Механохимическое фторирование напроксена реагентом Selectfluor™ при комнатной температуре

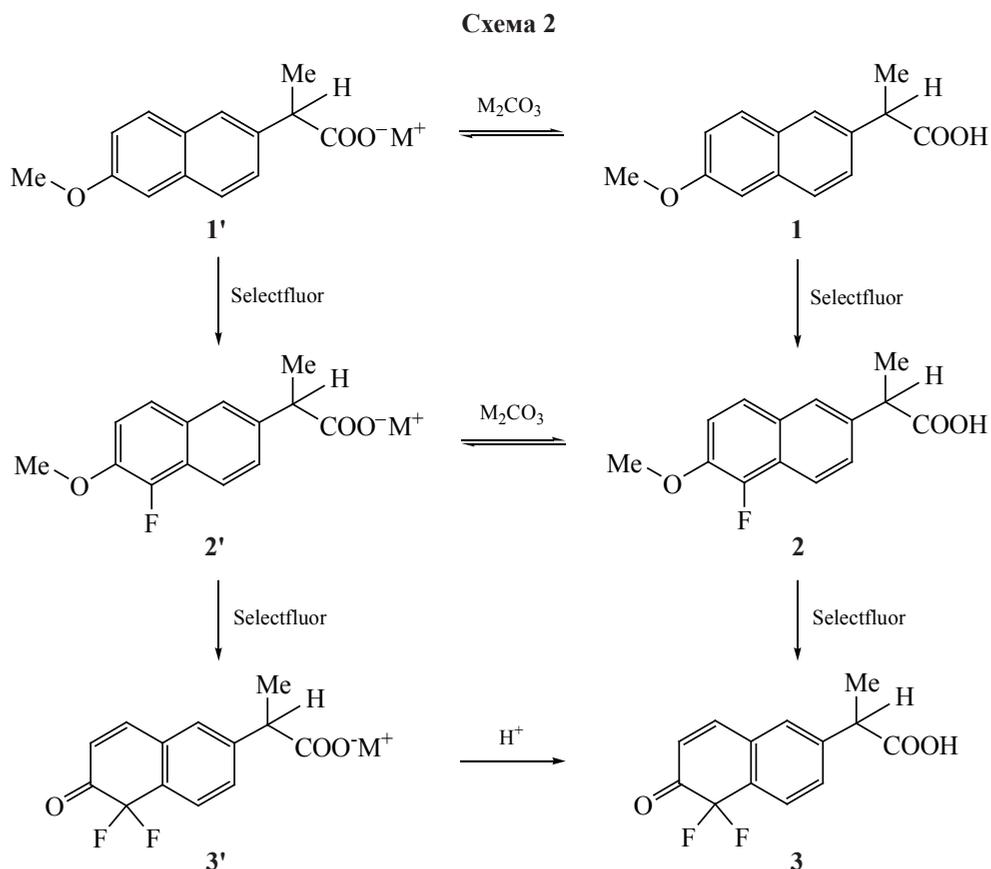
Опыт	Соотношение соединений 1–Selectfluor, моль/моль	Добавка	Время, мин	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				соединения 2	соединения 3		
1	1:1.1	–	5	1	2	0.5	3
2	1:1.1	–	10	2	5	0.4	7
3	1:1.1	–	20	4	15	0.3	19
4	1:1.1	–	30	3	14	0.2	17
5	1:1.1	–	60	5	17	0.3	22
6	1:1.1	–	90	9	20	0.4	29
7	1:2.2	–	60	10±2 ^b	38±5 ^b	0.3	48
8	1:4	–	60	0	78	0	78
9	1:1.1	–	120	11	25	0.4	36
10	1:1.1	SiO ₂ ^c	30	20	18	1.1	38
11	1:1.1	SiO ₂ ^d	30	14	8	1.8	22
12	1:1.1	Al ₂ O ₃ ^c	30	13	12	1.1	25
13	1:1.1	NaCl ^c	30	5	15	0.3	20
14	1:1.1	Na ₂ SO ₄ ^c	30	8	14	0.6	22
15	1:4	AgNO ₃ ^e	30	11	54	0.2	65
16	1:1.1	Li ₂ CO ₃ ^f	30	6	10	0.6	16
17	1:1.1	Na ₂ CO ₃ ^f	30	19	10	1.9	29
18	1:1.1	K ₂ CO ₃ ^f	30	25	8	3.1	33
19	1:1.1	Rb ₂ CO ₃ ^f	30	24	10	2.4	34
20	1:1.1	Cs ₂ CO ₃ ^f	30	26	11	2.4	37
21	1:1.1	CaCO ₃ ^f	30	5	15	0.3	20

^a Определено методом ЯМР ¹⁹F^b Приведено усредненное значение выходов, полученное в результате 3 экспериментов^c Массовое соотношение Selectfluor–добавка = 34:108^d Массовое соотношение Selectfluor–добавка = 34:216^e Мольное соотношение соединение 1–AgNO₃ = 1:1^f Мольное соотношение соединение 1–Selectfluor–M₂CO₃ = 1:1.1:1

Использование небольшого количества ИЖ в качестве добавки приводит к ускорению реакции (табл. 1, 3, рис. 2). Влияние ИЖ заметно уже при мольном отношении ИЖ–соединение 1, равном 1. Установлено, что влияние аниона ИЖ на скорость реакции более выражено по сравнению с катионом, причем эффективность влияния анионов снижается в ряду [OTf⁻] > [HSO₄⁻] > [BF₄⁻] ~

[PF₆⁻] (табл. 3, опыты 7–10; рис. 3), [OTf⁻] > [NTf₂⁻] (табл. 3, опыты 4, 5). Эффективность катионов снижается в ряду [Emim] > [Vmim] > [Pyr] (табл. 3, опыты 4, 7, 11).

Механохимическое моно- и дифторирование напроксена можно контролировать, используя в качестве добавок краун-эфиры и *N*-основания, КОЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 11 2023



торые могли бы уменьшить активность Selectfluor благодаря координации с ними и увеличить селективность фторирования. Действительно, в присутствии краун-эфиров и N-оснований наблюдалось увеличение доли монофторирования по сравне-

нию с дифторированием (табл. 4, опыты 1–12). Выход монофторида **2** уменьшается в ряду 18-краун-6 > 15-краун-5 (табл. 4, опыты 1, 7) и 4-NMe₂Py ~ 1,10-фенантролин > 4-MeOPy > 4-CNPy > акридин (табл. 4, опыты 8–12).

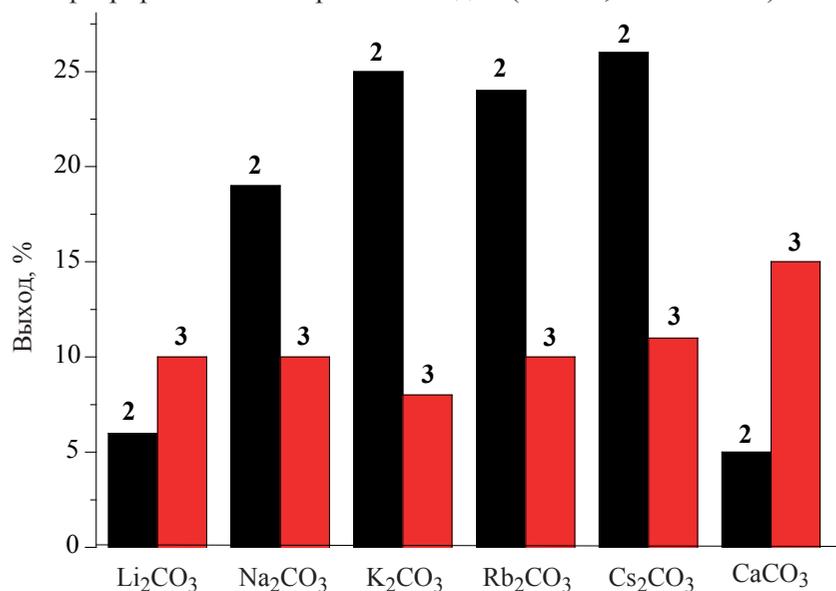


Рис. 1. Влияние добавок карбонатов металлов на выход продуктов **2**, **3** при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor™

Таблица 2. Механохимическое фторирование солей напроксена при комнатной температуре

Опыт	M ⁺	Соотношение соль напроксена–Selectfluor, моль/моль	Время, мин.	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				соединения 2	соединения 3		
1	Li ⁺	1:1.1	30	21	5	4.2	26
2	Na ⁺	1:1.1	30	20	6	3.3	26
3	K ⁺	1:1.1	30	19	8	2.4	27

^a Приготовление соединений 2 и 3 см. в экспериментальной части. Выходы определены методом ЯМР ¹⁹F

Наряду с Selectfluor среди *N*-фторреагентов для фторирования органических соединений широко используется *N*-фторбензолсульфонимид (NFSI) [7, 15, 27]. Однако он является более слабым фторирующим реагентом [28], поэтому фторид 2 не образуется при механохимическом фторировании напроксена в приведенных выше условиях (комнатная температура, растирание в течение 30 мин).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометре Bruker AV-300 (ФРГ) с использованием внутренних стандартов: сигнал остаточного протона для растворителя CDCl₃ (δ_H 7.24 м.д.), (CD₃)₂SO (δ_C 39.52 м.д.) и PhCF₃ (δ_F –63.73 м.д.). Химические сдвиги (δ) даны в м.д. относительно

TMC (¹H, ¹³C) и CFC1₃ (¹⁹F). Температуру плавления измеряли с помощью прибора Mettler-Toledo FP81 (Швейцария).

Напроксен, SelectfluorTM, NFSI и ИЖ приобретены у фирм AlfaAesar, Sigma-Aldrich, AcrosOrganics и использовались без дополнительной очистки. Соли напроксена получали реакцией напроксена с 1 эквивалентом гидроксидов металлов (LiOH, NaOH, KOH) в воде, водные растворы упаривали при пониженном давлении до постоянной массы, получены белые твердые соли: напроксен лития, т.пл. 287.6°C (разл.); напроксен натрия, т.пл. 250.4°C (разл.); напроксен калия, т.пл. 242.9°C (разл.). Строение солей подтверждено методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C (в DMSO-*d*₆).

Таблица 3. Механохимическое фторирование напроксена реагентом SelectfluorTM при комнатной температуре с добавками ИЖ

Опыт	ИЖ ^a	Время, мин	Выход, % ^b		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
			соединения 2	соединения 3		
1	[Emim][OTf]	5	4	6	0.7	10
2	[Emim][OTf]	10	5	15	0.3	20
3	[Emim][OTf]	20	6	25	0.2	31
4	[Emim][OTf]	30	6	27	0.2	33
5	[Emim][NTf ₂]	30	5	11	0.5	16
6	[Emim][OTf]	60	5	29	0.2	34
7	[Bmim][OTf]	30	11	15	0.7	26
8	[Bmim][BF ₄]	30	3	1	3	4
9	[Bmim][PF ₆]	30	2	1	2	3
10	[Bmim][HSO ₄]	30	5	4	1.2	9
11	[Pyr][OTf]	30	9	8	1.1	17

^a Мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1

^b Определено методом ЯМР ¹⁹F

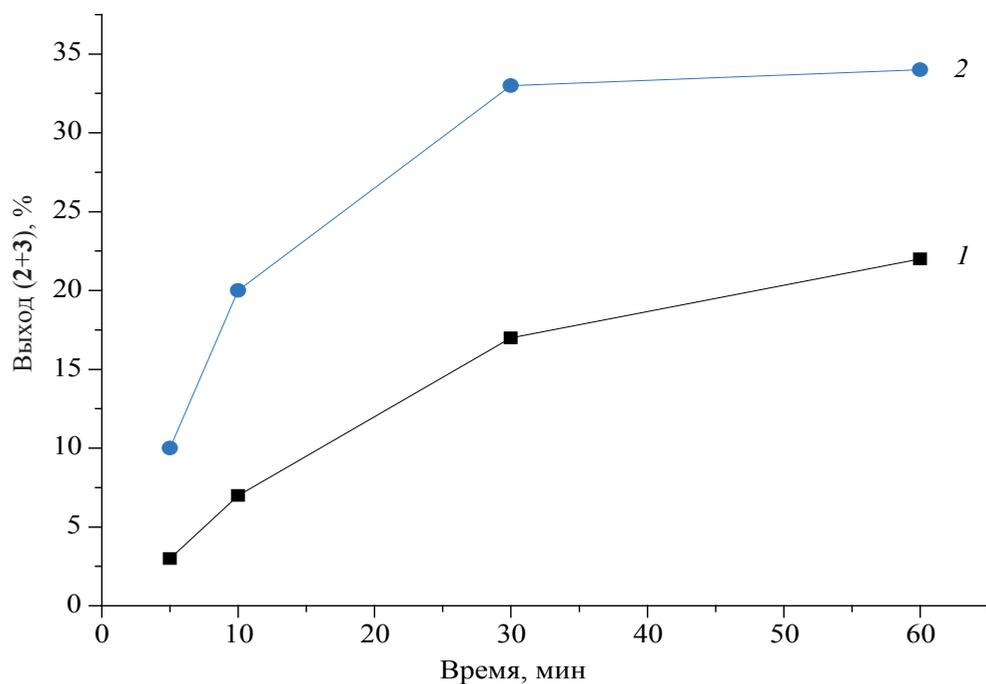


Рис. 2. Влияние [Emim][OTf] на суммарный выход продуктов 2, 3 при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor (мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1): 1 – без использования ИЖ, 2 – с добавкой ИЖ [Emim][OTf]

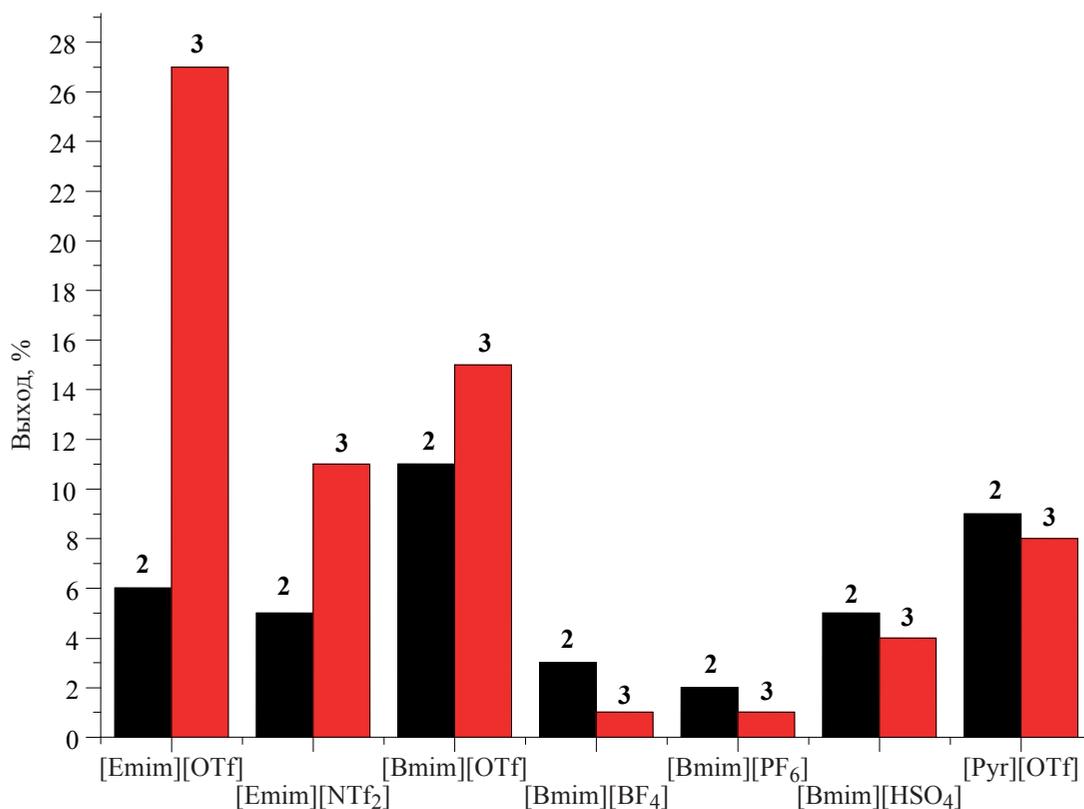


Рис. 3. Влияние ИЖ на выход продуктов 2, 3 при механохимическом фторировании напроксена реагентом Selectfluor™ (мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–ИЖ = 1:1.1:1; 30 мин., комнатная температура)

Таблица 4. Влияние краун-эфиров и *N*-оснований на соотношение продуктов механохимического моно- и дифторирования напроксена реагентом Selectfluor™ при комнатной температуре

Опыт	Мольное соотношение соединения 1–Selectfluor–добавка	Добавка	Время, мин	Выход, % ^a		Соотношение соединений 2 и 3	Общий выход соединений 2 и 3, %
				2	3		
1	1:1.1:1	18-краун-6	30	15	7	2.1	22
2	1:1.1:2	18-краун-6	30	25	9	2.8	34
3	1:1.1:4	18-краун-6	30	30	6	5	36
4	1:1.1:4	18-краун-6	60	39	15	2.6	54
5	1:1.1:6	18-краун-6	30	35	12	2.9	47
6	1:1.1:10	18-краун-6	30	30	5	6	35
7	1:1.1:1	15-краун-5	30	13	7	1.9	20
8	1:1.1:1	4-NMe ₂ Py	30	16	3	5.3	19
9	1:1.1:1	4-MeOPy	30	13	2	6.5	15
10	1:1.1:1	4-CNPy	30	9	10	0.9	19
11	1:1.1:1	1,10-фенантролин	30	16	4	4	20
12	1:1.1:1	акридин	30	6	2	3	8

^a Выход определен методом ЯМР ¹⁹F

Напроксен лития. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.34 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.46 к (1H, CH, *J* 7.0 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.07 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.4 Гц), 7.21 д (1H_{аром}, *J* 2.1 Гц), 7.48 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.6, 0.9 Гц), 7.59–7.65 м (2H_{аром}), 7.69 д (1H_{аром}, *J* 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.08 (CH₃), 48.62 (CH), 55.08 (CH₃O), 105.59 (CH_{аром}), 118.03 (CH_{аром}), 125.03 (CH_{аром}), 125.77 (CH_{аром}), 127.70 (CH_{аром}), 128.49 (C_{аром}), 128.88 (CH_{аром}), 132.59 (C_{аром}), 140.88 (C_{аром}), 156.45 (C_{аром}), 177.54 (C=O).

Напроксен натрия. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.37 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.51 к (1H, CH, *J* 7.1 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.03 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.9, 2.5 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, *J* 2.4 Гц), 7.47 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.4, 1.3 Гц), 7.56–7.68 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.19 (CH₃), 48.83 (CH), 55.05 (CH₃O), 105.59 (CH_{аром}), 117.93 (CH_{аром}), 124.81 (CH_{аром}), 125.63 (CH_{аром}), 127.68 (CH_{аром}), 128.48 (C_{аром}), 128.81 (CH_{аром}), 132.49 (C_{аром}), 141.35 (C_{аром}), 156.36 (C_{аром}), 177.08 (C=O).

Напроксен калия. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 3.33 к (1H, CH, *J* 7.1 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.07 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.8, 2.2 Гц),

7.21 д (1H_{аром}, *J* 2.0 Гц), 7.46 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.5, 1.1 Гц), 7.56–7.66 м (2H_{аром}), 7.70 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.31 (CH₃), 49.39 (CH), 55.05 (CH₃O), 105.57 (CH_{аром}), 117.87 (CH_{аром}), 124.72 (CH_{аром}), 125.54 (CH_{аром}), 127.83 (CH_{аром}), 128.52 (C_{аром}), 128.80 (CH_{аром}), 132.41 (C_{аром}), 141.88 (C_{аром}), 156.28 (C_{аром}), 175.96 (C=O).

Механохимическое фторирование напроксена (1) (общая методика). Смесь 20 мг (0.087 ммоль) напроксена (1), F-TEDA-BF₄ (1.1, 2.2 или 4 экв) или NFSI (1.1 экв) с добавками ИЖ, оснований или оксидов (1–10 экв) растирали аналогично [29] в фарфоровой ступке в течение времени, указанного в табл. 1, 3, 4. В смесь прибавляли 4 мл CHCl₃, тщательно перемешивали для растворения органических соединений, затем прибавляли небольшую порцию CDCl₃ и навески (CHCl₂)₂ и PhCF₃ в качестве внутренних стандартов для определения выхода фторированных продуктов 2 и 3 [13] по данным ЯМР ¹H и ¹⁹F.

Механохимическое фторирование солей напроксена (общая методика). Проводили аналогично приведенной выше методике для фториро-

вания напроксена. Непрореагировавший F-TEDA-BF₄ гасили водным раствором KI (8 мл, с ~ 2.5%) и Na₂S₂O₃ (0.32 г, 2 ммоль), при этом смесь перемешивали до полного расходования йода. Для перевода солей в кислую форму использовали небольшой избыток CF₃COOH. Смесь экстрагировали CHCl₃ (2×5 мл), органический слой сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и полученное желтоватое твердое вещество (смесь соединений **2** и **3**) растворяли в CDCl₃ для записи спектров ЯМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод механохимического фторирования напроксена и его солей с использованием бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана. Реакция напроксена с избытком этого реагента дает 2-(5,5-дифтор-6-оксо-5,6-дигидронафталин-2-ил)пропионовую кислоту с высоким выходом. Использование Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ИЖ, краун-эфиров и N-оснований в качестве добавок увеличивает скорость реакции, а также улучшает селективность по монофторированному продукту. Влияние природы аниона ИЖ как добавки более ярко выражено по сравнению с катионом. Механохимический метод является более экологически приемлемым для получения фторированных производных напроксена по сравнению с традиционными методами с использованием обычных растворителей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение анализов методом ЯМР-спектроскопии (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00700А).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бородкин Геннадий Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2691-9272>

Еланов Иннокентий Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5088-1254>

Шубин Вячеслав Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4254-532X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ilyas S., Jilani K., Sikandar M., Siddiq S., Riaz M., Naveed A., Bibi I., Nawaz H., Irfan M., Asghar A. *Dose Response Inter. J.* **2020**, *18*, 1–6. doi 10.1177/1559325819899259
2. Saji R.S., Prasana J.C., Muthu S., George J., Kuruvilla T.K., Raajaraman B.R. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2020**, *226*, 117614. doi 10.1016/j.saa.2019.117614
3. Mohammed A., Yarla N.S., Madka V., Rao C.V. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2332–2349. doi 10.3390/ijms19082332
4. Hui D.S., Lee N., Chan P.K., Beigel J.H. *Antivir. Res.* **2018**, *150*, 202–216. doi 10.1016/j.antiviral.2018.01.002
5. Lejal N., Tarus B., Bouguyon E., Chenavas S., Bertho N., Delmas B., Ruigrok R.W.H., Primo C.D., Slama-Schwok A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2231–2242. doi 10.1128/AAC.02335-12
6. Yerien D.E., Bonesi S, Postigo A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398–8427. doi 10.1039/c6ob00764c
7. Zaikin P.A., Borodkin G.I. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. A. Postigo. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 105–135.
8. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
9. Alvarez F.S. Пат. 3637767А (1972). США
10. Schlosser M., Michel D., Guo Z.-w., Sih C.J. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 8257–8262. doi 10.1016/0040-4020(96)00411-5
11. Goj O., Kotila S., Haufe G. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 12761–12774. doi 10.1016/0040-4020(96)00758-2
12. Fujisawa H., Fujiwara T., Takeuchi Y., Omata K. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 524–528. doi 10.1248/cpb.53.524
13. Borodkin G.I., Elanov I.R., Gatilov Yu.V., Shubin V.G. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *228*, 109412. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109412
14. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961

15. Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1209–1242. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1369–1397.] doi 10.1134/S1070428021090013
16. Zaikin P.A., Dyan Ok Ton, Elanov I.R., Borodkin G.I. *Molecules.* **2021**, *26*, 5756. doi 10.3390/molecules26195756
17. Gomollón-Bel F. *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12–17. doi 10.1515/ci-2019-0203
18. *Ionic Liquids in Synthesis.* Eds. P. Wasserscheid, T. Welton. Weinheim: Wiley, **2008**. doi 10.1002/9783527621194
19. Sandhu S., Sandhu J.S. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 289–310. doi 10.1080/17518253.2011.572294
20. Maton C., Vos N.D., Stevens C.V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5963–5977. doi 10.1039/c3cs60071h
21. Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1761–1783. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1745–1770.] doi 10.1134/S1070428006120013
22. Laali K.K., Borodkin G.I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2002**, 953–957. doi 10.1039/b111725d
23. Heravi M.R.P. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 217–221. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.11.006
24. Pavlinac J., Zupan M., Laali K.K., Stavber S. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 5625–5662. doi 10.1016/j.tet.2009.04.092
25. Bogautdinov R.P., Fidarov A.F., Morozkina S.N., Zolotarev A.A., Starova G.L., Selivanov S.I., Shavva A.G. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *168*, 218–222. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.09.030
26. Laali K.K. *Arkivoc.* **2016**, *i*, 50–171. doi 10.3998/ark.5550190.p009.490
27. Gu Q., Vessally E. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 6756–16768. doi 10.1039/D0RA00324G
28. Timofeeva D.S., Ofial A.R., Mayr H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11474–11486. doi 10.1021/jacs.8b07147
29. Zaikin P.A., Dyan Ok Ton, Evtushok D.V., Usoltsev A.N., Borodkin G.I., Karpova E.V., Shubin V.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2469–2474. doi 10.1002/ejoc.201700179

Mechanochemical Fluorination of Naproxen and Its Salts with F-TEDA-BF₄

G. I. Borodkin*, I. R. Elanov, and V. G. Shubin

Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, prosp. Acad. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia
*e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

Received August 22, 2022; revised August 28, 2022; accepted August 29, 2022

The mechanochemical fluorination of naproxen and its salts (Li, Na and K) using 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (Selectfluor™, F-TEDA-BF₄) has been studied. The reaction of naproxen with an excess of Selectfluor gives 2-(5,5-difluoro-6-oxo-5,6-dihydronaphthalene-2-yl)-propionic acid in high yield. The use of a small amount of Al₂O₃, SiO₂, M₂CO₃ (M = Na, K, Rb, Cs), ionic liquids (ILs), crown ethers, and N-bases enhances the rate of reaction of naproxen with Selectfluor and increases the proportion of the monofluorination product compared to the difluorination product.

Keywords: NF-reagent, naproxen, naproxen salts, mechanochemical fluorination