

**Синтез 2,2'-азанедиил-бис((N,N-бис(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-гептадекафторандецил)ацетамида) – нового фторсодержащего вторичного амина с четырьмя звеньями перфторокила**

Anikó Nemes, Gitta Schlosser, Antal Csámpai, Dénes Szabó and József Rábai\*

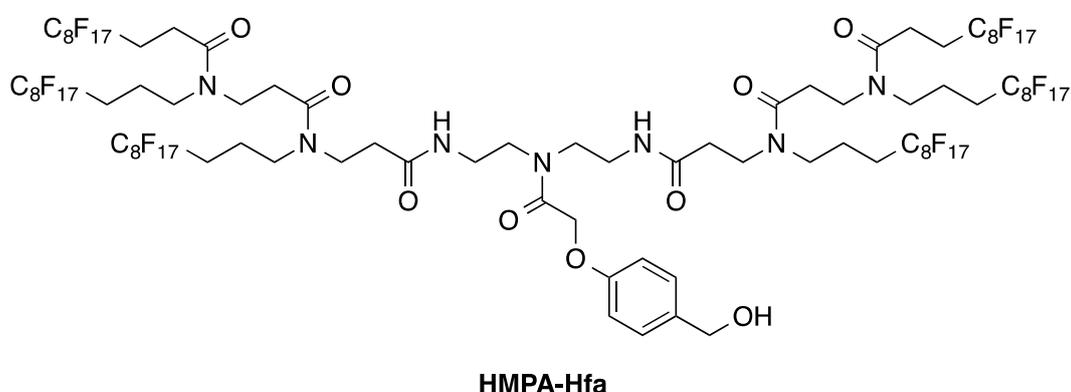
Institute of Chemistry, Eötvös Loránd University, Pázmány Péter sétány 1-A, 1117 Budapest, Hungary

E-mail: [rabai@elte.hu](mailto:rabai@elte.hu)

**Аннотация:** Бис(перфторокилпропил)амин и ди(пентафторфенил) N-(бензилоксикарбонил)иминацетат были нагреты в C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> образуя фторированные диамиды с четырьмя перфторокиловыми звеньями, которые со снятием защиты при каталитическом гидрировании в растворителе FC-72 (смесь перфторгексанов) давали соответствующие вторичные амины с хорошим выходом. Несмотря на то, что фторированные вторичные амины показали довольно низкую растворимость в перфторалканах при нормальных условиях, было установлено их роль в повышении растворимости коллоидных частиц платины в эфире, бензотрифториде и перфторалканах.

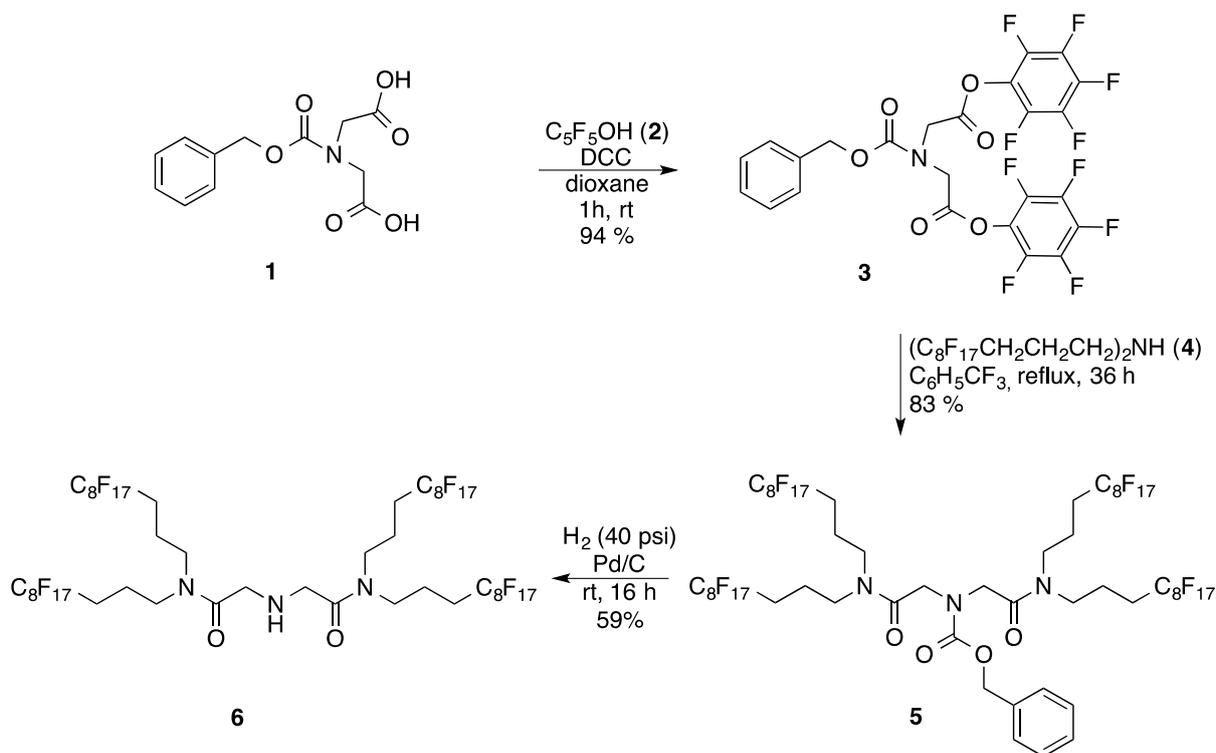
**Ключевые слова:** фторсодержащие амины, фторные акцепторы, фторные дендримеры

Фторированные первичные (1°), вторичные (2°) и третичные (3°) амины типа [R<sub>fn</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>fn</sub>]<sub>x</sub>NH<sub>3-x</sub> являются важными конструкционными блоками и реагентами в химии фтора [1]. Их прекурсоры фторированных альдегидов и фторалкил иодидов достаточно доступны [2]. Вторичный амин [(C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NH с шестью перфторгексилами был синтезирован и применен как фтор-акцептор мочевины в автоматическом параллельном синтезе в жидкой фазе, осуществленном Curren с сотр. [3]. Другое применение сильной фторной поддержки в виде шести перфторокильных звеньев (Схема 1) позволяло провести синтез биоактивного пептида Лей-энкефалина с использованием Fmoc-стратегии как сообщал Mizuno с сотр. [4].



**Схема 1.** Структура с сильной фторной поддержкой, используемая для пептидного синтеза [4].

Синтез нового фторичного фторсодержащего амина с четырьмя перфторокильными группами (**6**) описан здесь, который включает реакцию бис(перфторокил пропил)амин (4) и дипентафторфенилового эфира N-(бензилоксикарбонил)иминодиуксусной кислоты (**3**) с последующей депротекцией промежуточного фторного карбамата (**5**) при использовании каталитического гидрирования в растворителе FC-72 [5] (Схема 2).



**Схема 2.** Синтез фторного амина **6** дендримерного типа с четырьмя перфторокильными звеньями.

Впрочем, синтез прекурсора активного эфира **3** был оптимизирован, давая выход 94%, применением перекристаллизации N-защитенной иминодиуксусной кислоты вместе с свежеперегнанным пентафторфенолом и исключением воздействия влаги воздуха. Реакция **3** (1 mol) и амина **4** (2 mol) имела место при гомогенных условиях в бензотрифториде, давая 5-защитенный диамид с четырьмя перфторокильными группами с 83% выходом, который представлял собой палевое желтое масло после двухфазного экстрактивного выделения.

Карбамат **5** (%F = 61.35) показал высокую растворимость в перфторалканах, тогда как твердый фторсодержащий амин **6** (%F = 65.52), полученный каталитическим гидрированием **5** на Pd/C, показал относительно низкую растворимость во фторсодержащих растворителях и имел Тпл. 99-101°C.

Это поведение находится в соответствии с эмпирическими принципами, которые предсказывают, что внутримолекулярное аттрактивное взаимодействие должно быть минимизировано, для того чтобы достичь высокого сродства к фтору и высокой растворимости в фторуглеродах [6].

Поэтому амин **6**, несмотря на более высокое содержание фтора, чем в прекурсор карбамате **5**, не подходит по требованиям для применения как акцептор фтора [7]. Однако, соединение **6** может использоваться как фторсодержащий конструкционный блок или как реагент для стабилизации и придания растворимости коллоидов Pd в перфторалканах. Небольшое количество смеси выпавшего в осадок **6** и Pd/C были нагреты с несколькими миллилитрами перфторметилциклогексана (CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>) в течении минуты и затем отфильтрованы, давая ярко-коричневый раствор. Это наблюдение является индикацией образования растворимого во фторуглероде палладиевого коллоида. После того, как этот раствор встряхивали с Rh<sub>3</sub>P в толуоле, получали бесцветный слой перфторметилциклогексана, но вскоре на границе фаз появлялся черный осадок. В различных экспериментах такие коллоиды палладия разлагали полностью кипячением в течении нескольких минут.

### Экспериментальная часть

Прекурсоры **1** и **4** были получены как сообщено в работах [8] и [1b] соответственно. Фторированная инертная жидкость FC-72, бензотрифторид и CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH были приобретены у FC Chemicals, тогда как другие реагенты и органические растворители были приобретены у Sigma-Aldrich и MOLAR. <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и <sup>19</sup>F-ЯМР спектры были получены на приборе Bruker Avance 250 с использованием инверсионной 5 мм <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C/<sup>31</sup>P/<sup>19</sup>F измерительной головки при комнатной температуре. Химические сдвиги (δ) даны в м.д. относительно остаточных пиков растворителя (CDCl<sub>3</sub>) (δ=7.26 для <sup>1</sup>H, δ=77.0 для <sup>13</sup>C) и к CFC<sub>3</sub> как внешнему стандарту (δ=0.00 для <sup>19</sup>F). Определение молекулярной массы и сбор данных тандемных масс-спектров проводили масс-спектрометрией с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI-MS) на масс-спектрометре Bruker Daltonics Esquire 3000 plus (Германия) с ионной ловушкой. Образцы растворяли в смеси растворителей ацетонитрил-трифторэтанол (50:50 об.) Масс спектры были получены в диапазоне 200-3000 m/z. Напряжение на капилляре было 4000 В, давление газа в капилляре 10 psi (фунтов на квадратный дюйм), расход осушающего газа (drying gas flow) – 4 л в мин., температура капилляра 250 °C. Образцы вводили в источник ионов в потоке 10 μL/мин. используя поршневой насос.

Температуры плавления определяли с помощью аппарата Боеция для микро-определения точки плавления и не корректировали. ГЖХ анализ летучих продуктов определяли на приборе Hewlett-Packard 5890 Series II с PONA [сшитая метилсиликоновая смола] 50 m x 0.2mm x 0.5 mm колонкой, H<sub>2</sub> газ-носитель, детектор ДИП; Программа: 120 °С, 5 мин., 10 °С/мин., 250 °С, 5 мин., Температура инжектора: 250°С, Детектора: 280°С.

### **Бис(пентафторфенил) 2,2'(((бензилокси)карбонил)азанедиил)диацетат (3)**

В осушенную прокаливанием колбу и в атмосфере аргона при перемешивании магнитной мешалкой смеси *N*-(бензилоксикарбонил)-имнодиуксусной кислоты (1) (3.00g, 11.2 mmol) and C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH (2) (4.58 g, 24.6 mmol) в абсолютном диоксане (60 mL) был по каплям добавлен раствор 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) абсолютном диоксане (12 mL) при комнатной температуре в течении 1 часа. Прогресс реакции наблюдали по образованию густого белого осадка (DCU, *N,N'*-Dicyclohexylurea, *N,N'*-дициклогексилмочевина). Смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, затем осадок отфильтровывали.

Осадок промывали диоксаном (3 × 10 mL) и сушили с получением 5.05 g (22.6 mmol, 92%) DCU как побочного продукта. Фильтрат испаряли используя роторный испаритель при температуре бани 50 °С и остаточном давлении 16 мм. рт. ст. в течении 30 минут с получением 8.2 г расплавленного «сырца», который затвердевал при охлаждении до комнатной температуры. Перекристаллизация из *n*-гептана (50 mL) дала 5.10 g (76%) белого кристаллического продукта с Тпл.=80-82°С. Масштабирование этого синтеза в 4 раза (т.е. 12.0 g соединения 1 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>]) привело к получению 25.2 g (94%) продукта той же самой чистоты, как и ранее. Спектральные характеристики согласуются с сообщенными в работе [9].

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (δ, м.д.): 7.29, s, (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.17, s, (2H, PhCH<sub>2</sub>); 4.46, s, (NCH<sub>2</sub>C=O, А-цепь); 4.55, s, (NCH<sub>2</sub>C=O, В- цепь).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (δ, м.д.): 128.9 (C<sub>ар</sub>-4); 129.0 (C<sub>ар</sub>-3,5); 128.5 (C<sub>ар</sub>-2,6); 135.7 (C<sub>ар</sub>-1); 69.3 (CH<sub>2</sub>OCO); 155.8 (CH<sub>2</sub>OCO); 49.1 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, А-цепь); 165.9 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, А-цепь); 49.4 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, В-цепь); 166.0 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, В-цепь).

### **Бензил бис(2-(бис(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-гептадекафторандецил)амино)-2-оксоэтил) карбамат (5)**

В атмосфере аргона перемешиваемая смесь 4 (7.12 g, 7.60 mmol) и активного эфира 3 (2.28 g, 3.80 mmol) в C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> (30 mL) нагревалась в колбе с обратным холодильником при температуре

масляной бани 130°C до тех пор, пока хроматографический анализ образца не показал, что более не происходит увеличение соотношения **2:4**. Это заняло примерно 36 часов. С помощью роторного испарителя растворитель испаряли, после чего остающуюся масляную жидкость растворяли в FC-72 (35 mL) – CH<sub>3</sub>OH би-фазной системе. Побочный C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH преимущественно был в CH<sub>3</sub>OH фазе. Нижняя фтористая фаза была отделена и последовательно промыта CH<sub>3</sub>OH (2 × 15 mL) и 2M NaOH (2 × 50 mL). Разделение фаз, которое показало четкий верхний водный слой, было облегчено добавлением нескольких капель CH<sub>3</sub>OH. Слой FC-72 был промыт снова CH<sub>3</sub>OH (2 × 15 mL), после чего был отделен и осушен (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Фильтрат концентрировали отгонкой растворителя при атмосферном давлении, что позволило регенерировать большую часть растворителя FC-72 (25 mL). Следы FC-72 из оставшейся масляной жидкости были удалены при 16 мм. рт. ст. и температуре 110°C в течении 1 часа. Выход: 6.65 г (83%), бледно-жёлтое масло. Соединение **5** полностью смешивается с перфторалканами, бензотрифторидом и эфиром. Соединения **2** и **4**, как определено хроматографией, отсутствовали.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CF<sub>2</sub>Cl/CFCl<sub>2</sub>-CDCl<sub>3</sub>, 1:1 v/v, TMS) (δ, м.д.): 4.17, s, (2H, NCH<sub>2</sub>CO-, A-цепь); 4.25 s, (2H, NCH<sub>2</sub>CO-, B-цепь); 5.04 s, (2H, PhCH<sub>2</sub>OCO-); 7.13, ~s, (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CF<sub>2</sub>Cl/CFCl<sub>2</sub>-CDCl<sub>3</sub>, 1:1 v/v, TMS) (δ, м.д.): 136.3 (C<sub>ar</sub>-1); 128.5 (C<sub>ar</sub>-2, 6); 128.7 (C<sub>ar</sub>-3,5); 128.6 (C<sub>ar</sub>-4); 68.5 (PhCH<sub>2</sub>); 156.4 (PhCH<sub>2</sub>OC=O); 48.7 (CH<sub>2</sub>C(=O)N, A-цепь); 168.6 (CH<sub>2</sub>C(=O)N, A-цепь); 47.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, A-1-chain); 45.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, A-2-chain); 49.4 (CH<sub>2</sub>C(=O)N, B-цепь); 169.1 (CH<sub>2</sub>C(=O)N, B-цепь); 46.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, B-1-chain); 45.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, B-2-chain).

### **2,2'-азанедиил-бис((N,N-бис(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-гептадекафторандецил)ацетамид) (6)**

В 250 мл стеклянный сосуд автоклава среднего давления поместили карбамат **5** (6.74 г, 3.2 mmol), растворенный в FC-72 (60 mL), и 10% Pd/C катализатора (600 mg Pd-C). После этого смесь гидрировали при давлении водорода 40 psi (фунтов на квадратный дюйм) при комнатной температуре в течении 16 часов. Сырец был выделен фильтрацией, промыт FC-72 и осушен под вакуумом. Выход: 6.27 г (~ 90%) беловатого твердого вещества (**6** и Pd/C). Этот сырец экстрагировали кипящим эфиром в аппарате Сокслета в течении 48 часов. Экстракт испаряли в роторном испарителе и затем полученный кристаллический продукт отфильтровывали, промывали CH<sub>3</sub>OH и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакууме. Выход: 3.69 г (59%), белый кристаллический продукт, Тпл. = 99-101°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CF}_2\text{ClCFCl}_2\text{-CDCl}_3$ , 1:1 v/v, TMS) ( $\delta$ , м.д.): 3.51, s, (2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 3.45, t, (2H, 7.6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , А-цепь); 3.37, t, (2H, 7.6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , В-цепь); 2.12, br, (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , А-цепь и В-цепь); 1.92, tt, (4H, 14.4 Hz, 7.3 Hz, А-цепь and В-цепь).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР: 50.5 (H- $\text{NCH}_2$ ); 171.2 (C=O); 45.6 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , А-цепь); 20.6 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , А-цепь); 29.1, t, (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$ , А-цепь); 46.9 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , В-цепь); 19.5 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , В-цепь); 28.7, t, (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$ , В-цепь).

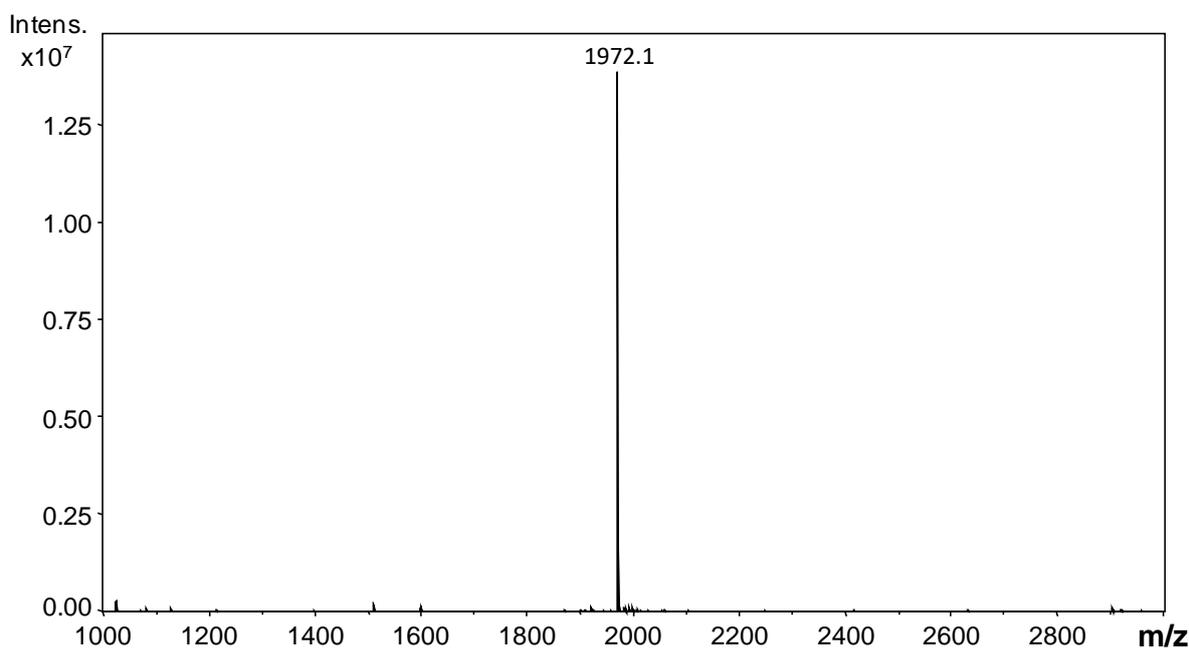
MS(ESI) ( $\text{CH}_3\text{CN} : \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH} = 1:1$  v/v): Вычислено:  $\text{C}_{48}\text{H}_{29}\text{F}_{68}\text{N}_3\text{O}_2 = 1971.1$ ; Получено: 1971.1

## БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим National Research, Development and Innovation Office за финансовую поддержку M-ERA.Net COR\_ID программы (NKFIH NN117633). G. S. благодарит за поддержку MTA János Bolyai Research Scholarship и MTA Premium Post-Doctorate Research Program Венгерской Академии наук (HAS, MTA).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

На Рис. 1 приведен масс спектр соединения **6**.



**Рисунок 1.** ESI-MS спектр соединения **6** на масс-спектрометре Bruker Daltonics Esquire 3000 plus (Германия) с ионной ловушкой. Образец был растворен в смеси ацетонитрил- трифторэтанол (50:50 об.) Зарегистрированный ион соответствует протонированной молекуле  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Литература

1. (a) C. Rocaboy, W. Bauer, and J.A. Gladysz, CONVENIENT SYNTHESIS OF A FAMILY OF EASILY RECOVERABLE FLUOROUS PRIMARY, SECONDARY, AND TERTIARY ALIPHATIC AMINES  $\text{NH}_{3-x}[(\text{CH}_2)_m(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3]_x$  ( $m=3-5$ ;  $x=1, 2, 3$ ) - FINE TUNING OF BASICITIES

- AND FLUOROUS PHASE AFFINITIES, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2621-2628;  
DOI: 10.1002/1099-0690(200007)2000:14<2621::AID-EJOC2621>3.0.CO;2-H
- (b) Z. Szlávik, G. Tárkányi, Á. Gömör, Gy. Tarczay, J. Rábai, CONVENIENT SYNTHESSES AND CHARACTERIZATION OF FLUOROPHILIC PERFLUOROCTYL-PROPYLAMINES AND AB INITIO CALCULATIONS OF PROTON AFFINITIES OF RELATED MODEL COMPOUNDS, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 108, 7-14.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)00398-5](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)00398-5)
- (c) Szabó, D.; Mohl, J.; Bálint, A.-M.; Bodor, A.; Rábai, J. NOVEL GENERATION PONYTAILS IN FLUOROUS CHEMISTRY: SYNTHESIS OF PRIMARY, SECONDARY, AND TERTIARY (NONAFLURO-TERT-BUTYLOXY)ETHYL AMINES. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1496-1504;  
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.06.020
2. (a) Nemes, A.; Berta, M.; Ivanko, P.; Szabó, D.; Rábai, J. SYNTHESIS OF 3-PERFLUOROALKYLPROPANALS AND 3-PERFLUOROALKYLPROPIONITRILES. FLUORINE NOTES / FTORNIE ZAMETKI: 6(103):November-December (2015);  
DOI 10.17677/fn20714807.2015.06.02;  
(b) Menczinger, B.; Jakab, G.; Szabó, D.; Rábai, J. SYNTHESIS OF 1-iodo-3-perfluoroalkylpropanes and 1-iodo-4-perfluoroalkylbutanes. FLUORINE NOTES / FTORNIE ZAMETKI: (3) 94. May-June(2014).
3. Linclau, B., Singh, A.K. and Curran, D.P., ORGANIC-FLUOROUS PHASE SWITCHES: A FLUOROUS AMINE SCAVENGER FOR PURIFICATION IN SOLUTION PHASE PARALLEL SYNTHESIS. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2835-2842.  
DOI:10.1021/jo9823442
4. Mizuno, M.; Goto, K.; Miura, T.; Matsuura, T.; Inazu, T. PEPTIDE SYNTHESIS ON FLUOROUS SUPPORT. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3425-3428. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.03.013
5. <http://multimedia.3m.com/mws/media/648920/fluorinert-electronic-liquid-fc-72.pdf> (accessed 03.08.2017)
6. Kiss, L. E.; Kövesdi, I., Rábai, J. AN IMPROVED DESIGN OF FLUOROPHILIC MOLECULES: PREDICTION OF THE LN P FLUOROUS PARTITION COEFFICIENT, FLUOROPHILICITY, USING 3D QSAR DESCRIPTORS AND NEURAL NETWORKS. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 108, 95-109. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(01\)00342-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(01)00342-6)
7. (a) Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H.; Strauss, K. A. FLUOROUS-TETHERED AMINE BASES FOR ORGANIC AND PARALLEL SYNTHESIS: SCOPE AND LIMITATIONS. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 6319-6323.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01399-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01399-0)  
(b) Chen, H.-T. C.; Zhang, W. FLUOROUS REAGENTS AND SCAVENGERS VERSUS SOLID-SUPPORTED REAGENTS AND SCAVENGERS, A REACTION RATE AND KINETIC COMPARISON. *Molecular Diversity*, **2005**, 9, 353-359.  
DOI: 10.1007/s11030-005-8104-3
8. Abalain, C.; Langlois, M., SYNTHESIS OF DIBENZYLIMINODIACETIC ACID DERIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITORS OF HIV-1 ASPARTYL PROTEASE. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 33 (2) **1998**, 155-160.  
[https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(98\)80041-X](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(98)80041-X)
9. (a) Lutter, H.-D., Diederich, F. SYNTHESIS OF A MACROBICYCLIC THIAZOLIUM-HOST AND SUPRAMOLECULAR CATALYSIS OF THE BENZOIN CONDENSATION. *Angew. Chem.*, GE, 98 (12) 1986, 1125-1127; DOI: 10.1002/anie.198611251  
(b) Diederich, F.; Schurmann, G.; Chao, I., DESIGNED WATER-SOLUBLE MACROCYCLIC ESTERASES: FROM NONPRODUCTIVE TO PRODUCTIVE BINDING. *J. Org. Chem.*, 53 (12), **1988**, 2744-2757. DOI: 10.1021/jo00247a017