

УДК 547.472+547.221+547.298.1+547.333+547.333.4

## РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТОКСИТЕТРАФТОРПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНАМИ

Т. П. Васильева\*, В.И. Дяченко, Д. В. Воробьева

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,*

*Российская Федерация, 119334 Москва, ул. Вавилова, 28, стр. 1*

*Факс: (499) 135 5085. E-mail: [d-20@mail.ru](mailto:d-20@mail.ru)*

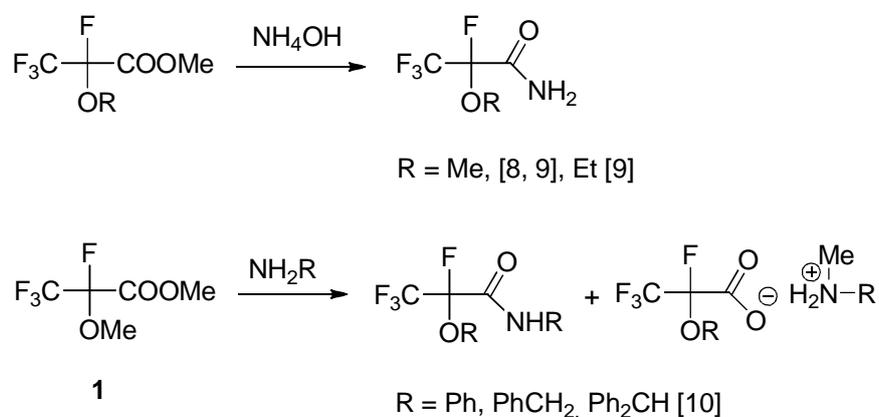
**Аннотация:** Изучены реакции метилового эфира и хлорангидрида 2-метокситетрафторпропановой кислоты с гетероциклическими аминами и 2-фенилэтиламин. Показано, что лучшие выходы продуктов аминолита достигаются при использовании 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноилхлорида. Взаимодействие метилового эфира той же кислоты с гетероциклическими аминами осложняется конкурирующей реакцией *N*-метилирования аминов. В результате образуется смесь целевых амидов и *N*-метиламмониевых солей 2-метокситетрафторпропановой кислоты, соотношение которых зависит от структуры используемого амина.

**Ключевые слова:** амины, метил-2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропионат, 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноилхлорид, аминолит, фторсодержащие 2-метоксипропанамины, *N*-метиламмониевые соединения.

Повышенный интерес к химии фторсодержащих *O*- или *N*-гетероциклов в последние годы связан с их высокой физиологической активностью [1]. В то же время известно, что производные  $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -трифторметилкарбоновых кислот также обладают уникальными фармацевтическими свойствами; в работах по синтезу лекарств описано более 2800 соединений, содержащих эту структурную единицу [2]. Поэтому синтез гетероциклических производных  $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-кислот, объединяющих преимущества обоих классов соединений, является актуальной задачей. В предыдущих работах нами был разработан метод получения производных  $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-карбоновых кислот, содержащих  $\alpha$ -арильный заместитель [3], а также фурановый или 1,2,3-триазольный гетероцикл в  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении [4]. В продолжение этих исследований в настоящей работе изучена реакционная способность производных 2-метокситетрафторпропановой кислоты по

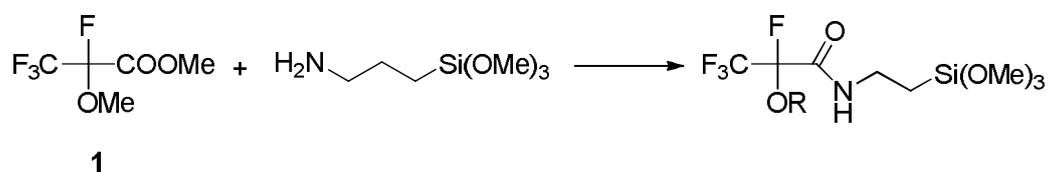
отношению к гетероциклическим аминам и 2-фенилэтиламину. Сообщалось, что арилэтиламиды алифатических кислот обладают радиозащитной активностью; отмечалось также, что введение атомов фтора в противолучевые средства повышает их радиозащитный эффект и терапевтический индекс [5,6].

Известно, что одним из часто используемых методов получения амидов карбоновых кислот является взаимодействие аминов со сложными эфирами путем присоединения амина по двойной C=O связи с последующим элиминированием спирта [7]. Таким путем действием гидроксида аммония на эфиры 2-алкокситетрафторпропионовой кислоты были получены соответствующие амиды с хорошими выходами [8,9] (Схема 1).



**Схема 1.** Результаты аммонолиза и аминализа эфиров 2-алкокситетрафторпропановой кислоты [8-10].

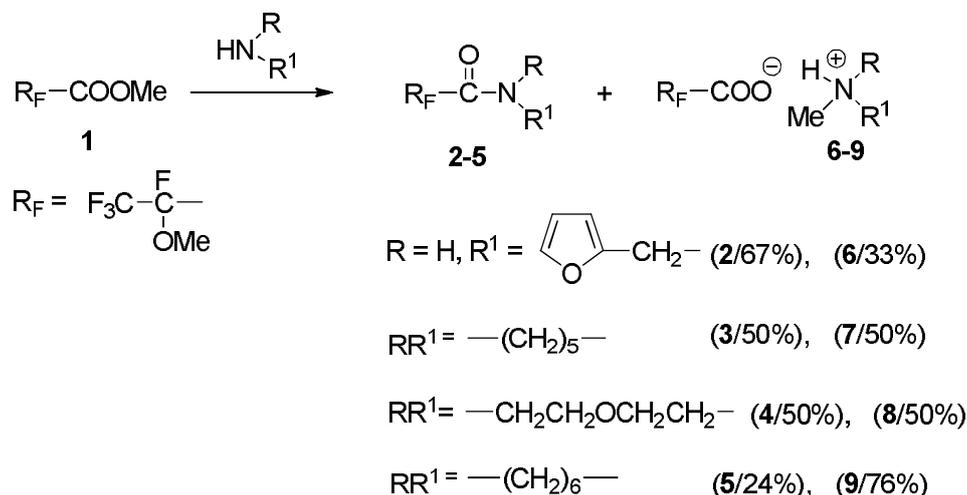
Поэтому для синтеза целевых амидов 2-метокситетрафторпропановой кислоты в качестве исходного соединения был выбран легкодоступный метиловый эфир **1**. Однако позже О. Paleta впервые обнаружил, что в отличие от нефторированных аналогов в результате реакций эфира **1** с первичными аминами наряду с амидами образуются продукты метилирования аминов, соотношение которых зависит от температуры реакции и растворителя [10] (Схема 1). По другим данным, действие такого первичного амина, как (3-аминопропил)триметоксисилан на эфир **1** дает единственный продукт – соответствующий амид, который используют для получения гидрофобных аэрогелей, применяемых как изоляторы, носители для катализаторов и оптические материалы [11] (Схема 2).



**Схема 2.** Реакция эфира **1** с аминоалкилсиланом [11].

Традиционным способом - аминолизом соответствующего хлорангидрида ( $R_F\text{COCl}$ ) был получен только (*S*)-(-)-1-фенэтиламид-*a*-метокситетрафторпропановой кислоты [12,13], который является интермедиатом в синтезе летучих ингаляционных анестетиков общей формулы  $\text{CF}_3\text{CF}(\text{OR})\text{H}$ , где  $R=\text{Me}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  и  $\text{C}(\text{Cl})(\text{F})\text{H}$  [12-14].

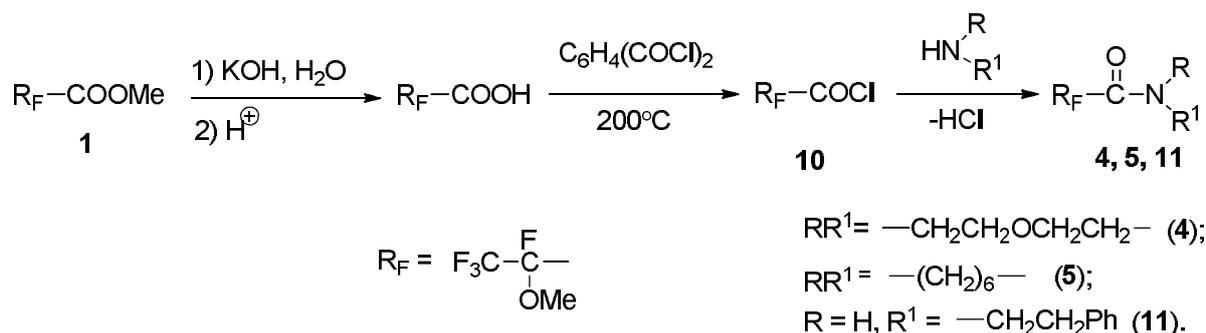
Вследствие противоречивости литературных данных относительно аминолиза эфира **1** представлялось интересным выяснить результаты новых реакций **1** с гетероциклическими аминами. В качестве аминов нами были выбраны 2-фурфуриламмин, пиперидин, морфолин и гексаметиленмин. Оказалось, что эти реакции наряду с ожидаемыми амидами дают также и *N*-метиламмониевые соли 2-метокситетрафторпропановой кислоты в результате конкурирующей атаки амином карбонильного атома углерода и метильной группы. При этом относительные количества продуктов зависят от структуры взятого субстрата. С первичным амином – 2-фурфуриламином – образуется смесь (~2:1) соответствующего амида **2** и продукта метилирования **6** в виде аммониевой соли. Действие на эфир **1** гетероциклических вторичных аминов (пиперидина или морфолина) дает примерно равные количества амидов **3** или **4** и *N*-метиламмониевых солей **7** или **8**. Реакция стерически затрудненного гексаметиленмина с **1** приводит к преимущественному образованию продукта *N* метилирования **9** – соотношение амида **5** и соли **9** составляет ~1:3,2 (Схема 3).



**Схема 3.** Соотношение продуктов реакций метилового эфира **1** с гетероциклическими аминами.

Полученные амиды **2-5** очищены перегонкой в вакууме. Соли **6-9** не удастся очистить (об этом также сообщалось и в работе [10] для аналогичных солей), и они охарактеризованы спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ . Значения  $R_F$  у амидов **2-5** в ТСХ (в системе ацетон- $\text{CCl}_4 = 1:3$ ) находятся в интервале 0,58-0,73, а соли **6-9** остаются у старта ( $R_F = 0-0,18$ ).

Поскольку аминолиз эфира **1** давал невысокие выходы фторсодержащих амидов после выделения (21-62%), нами получено другое производное 2-метокситетрафторпропановой кислоты – хлорангидрид **10** путем омыления эфира **1** до кислоты [8] и последующей реакции с фталоил дихлоридом [12] (Схема 4). Реакции хлорангидрида **10** с морфолином, гексаметиленимином и фенилэтиламином давали соответствующие амиды **4**, **5**, **11** с высокими выходами (71-91%), причем в качестве акцептора HCl мы использовали дополнительно еще 1 экв. амина или триэтиламин (Схема 4).



**Схема 4.** Синтез фторсодержащих амидов **4**, **5**, **11** из хлорангидрида **10**.

Согласно спектру ЯМР  $^{19}\text{F}$  гексаметиленимид **5**, полученный из  $\text{R}_F\text{COCl}$  **10**, существует в виде смеси двух стереоизомеров в соотношении 6:1. Синтезированные нами фторзамещенные алкиламиды **2-5** и **11** являются новыми соединениями, состав и строение которых доказаны данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  и элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  амидов сигнал CF-группы проявляется в области -49,93, -58,07 м.д., а сигнал CF<sub>3</sub>-группы – при -2,15, -4,90 м.д.

Таким образом, нами показано, что результаты аминолиза эфира **1** зависят от структуры амина. Согласно нашим и литературным данным [10, 11] получение амидов с препаративными выходами удастся только при использовании пространственно незатрудненных первичных метиленаминов общей формулы  $\text{R-CH}_2\text{NH}_2$ . По отношению к стерически затрудненным вторичным гетероциклическим аминам метиловый эфир **1** проявляет двойственную реакционную способность, и в результате образуется смесь соответствующих амидов и *N*-метиламмониевых солей 2-метокситетрафторпропановой кислоты. В этих случаях для получения амидов вместо эфира **1** следует использовать хлорангидрид  $\text{R}_F\text{COCl}$  **10**. Поскольку многие лекарства содержат амидную функцию [15, 16], синтез фторсодержащих амидов является актуальной задачей.

### Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР регистрировали на приборах «Bruker Avance-200» и «Bruker Avance-300» с рабочими частотами 200 МГц и 300 МГц (внутренний стандарт SiMe<sub>4</sub>) для <sup>1</sup>H ЯМР и 188 МГц и 282 МГц для <sup>19</sup>F ЯМР (CF<sub>3</sub>COOH) соответственно. Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Контроль протекания реакций методом ТСХ осуществляли на пластинах фирмы «Merck» (силикагель 60 F<sub>254</sub>, 0.25 мм). Значения R<sub>F</sub> полученных соединений определены в системе ацетон-CCl<sub>4</sub> = 1:3. Исходный метиловый эфир **1** синтезировали взаимодействием эпоксида гексафторпропена с метанолом [8]. 2,3,3,3-Тетрафтор-2-метоксипропаноил хлорид **10** получали из соответствующей кислоты [8] и фталоил дихлорида, как описано в работах [12, 13]. Все используемые растворители очищали по стандартным методикам.

### *Аминолиз метил- 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропионата (1).*

#### *Реакция 1 с 2-фурфуриламином.*

Смесь 3,5 г (18,4 ммоль) эфира **1** и 1,0 г (10,3 ммоль) 2-фурфуриламина нагревали при перемешивании при 50-60°C до завершения реакции (~9 ч.). Температуру доводили до комнатной, реакционную смесь упарили в вакууме и получали 3,05 г масла, содержащего согласно ТСХ-анализу и спектрам ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F) смесь (~2:1) целевого амида **2** и *N*-(фуран-2-илметил)-*N*-метил-*O*-(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)гидроксил-аммония **6**. Для удаления соли **6** полученное масло растворяли в диэтиловом эфире, промывали водой, разбавленной соляной кислотой и еще раз водой. Эфирный слой отделяли, упаривали в вакууме, к остатку добавляли CCl<sub>4</sub>, и раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля (~5 мм). Удаление растворителя в вакууме давало 1,64 г (62%) оранжевого масла (после обработки холодным петролейным эфиром - светло-желтый порошок). Получен 2,3,3,3-тетрафтор-*N*-(фуран-2-илметил)-2-метоксипропанамид **2**, т.пл. 30°C, R<sub>F</sub> = 0,66 (раствор в CCl<sub>4</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, CD<sub>3</sub>OD, *d*, м.д.): 3,51 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,43 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,84 (с, 1H, NH); 6,19-6,25 (м, 1H, фуран); 6,30-6,36 (м, 1H, фуран); 7,41 (с, 1H, фуран). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (188 МГц, CD<sub>3</sub>OD, *d*, м.д.): -4,90 (уш. с, 3F, CF<sub>3</sub>); -53,26 (уш. с, 1F, CF). Найдено (%): C, 42,21; H, 3,62; N, 5,33. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): C, 42,35; H, 3,53; N, 5,49.

#### *Реакция 1 с пиперидином.*

Синтез проводили из 1,71 г (9,0 ммоль) эфира **1** и 0,81 г (9,5 ммоль) пиперидина аналогично, но при 72°C в течение ~5,5 ч. Получили 2,1 г масла, содержащего согласно

ТСХ анализу и спектрам ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) смесь (~1:1) целевого 2,3,3,3-тетрафтор-2-метокси-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она **3** ( $R_F = 0,58$ ) и 1-метил-1-((2,3,3,3-тетрафтор-2-метокси-пропаноил)окси)пиперидин-1-ия **7** ( $R_F = 0,18$ ). Амид **3** выделяли из смеси перегонкой с выходом 0,77 г (35%) в виде бесцветного масла с т. кип.  $72^\circ\text{C}/3$  мм.рт.ст. **Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР** (200 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $d$ , м.д.): 1,07-1,27 (м, 6H,  $3\text{CH}_2$ ); 3,28 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,22-3,54 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ). **Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР** (188 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $d$ , м.д.): -2,15 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ); -49,93 (с, 1F, CF). **Найдено** (%): C, 44,29; H, 5,44; N, 5,68.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ . **Вычислено** (%): C, 44,44; H, 5,35; N, 5,76.

### **Реакция 1 с морфолином.**

Смесь 0,51 г (2,7 ммоль) эфира **1** и 0,23 г (2,7 ммоль) морфолина перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  до завершения реакции (7 дней). После вакуумирования реакционной смеси получили 0,5 г низкоплавкого продукта, содержащего согласно ТСХ-анализу и спектру ЯМР ( $^{19}\text{F}$ ) смесь (~1:1) целевого амида **4** и 4-метил-4-((2,3,3,3-тетрафтор-2-метокси-пропаноил)окси)-морфолин-4-ия **8**. **Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР** (188 МГц, ацетон- $d_6$ ,  $d$ , м.д.): -1,50 (с, 3F,  $\text{CF}_3$  для **8**); -3,00 (с, 3F,  $\text{CF}_3$  для **4**); -48,42 (с, 1F, CF для **8**); -51,25 (с, 1F, CF для **4**).

### **2,3,3,3-Тетрафтор-2-метокси-1-морфолино-пропан-1-он (4).**

К раствору 1,52 г (7,8 ммоль)  $\text{R}_f\text{COCl}$  **10** в 10 мл диэтилового эфира при охлаждении холодной водой прибавляли 1,39 г (16 ммоль) морфолина в 14 мл диэтилового эфира. На следующий день выпавший осадок хлоргидрата отфильтровывали, маточник упаривали в вакууме, остаток перегоняли. Получили 1,6 г (84%) амида **4** в виде бесцветного масла с т. кип.  $61^\circ\text{C}/0.045$  мм.рт.ст.,  $n_D = 1,4209$  ( $20,5^\circ\text{C}$ ). **Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР** (200 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $d$ , м.д.): 3,02 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,04-3,28 (м, 8H,  $4\text{CH}_2$ ). **Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР** (188 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $d$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): -2,18 (д, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 4,0$ ); -50,32 (с, 1F, CF). **Найдено** (%): C, 39,05; H, 4,57; N, 5,65.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ . **Вычислено** (%): C, 39,18; H, 4,49; N, 5,71.

### **Реакция 1 с гексаметиленимином.**

Синтез проводили из 1,06 г (5,6 ммоль) эфира **1** и 0,59 г (6,0 ммоль) гексаметиленимином аналогично реакции **1** с морфолином. Получили 1,55 г масла, содержащего согласно ТСХ-анализу и спектрам ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) смесь (~1:3,2) целевого амида **5** и 1-метил-1-((2,3,3,3-тетрафтор-2-метокси-пропаноил)окси)азепан-1-ия **9**. **Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР** (188 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $d$ , м.д.): -2,00 и -4,70 (оба с, 3F,  $\text{CF}_3$  для **5**); -4,10 (с, 3F,  $\text{CF}_3$  для **9**); -50,10 и

-59,40 (оба с, 1F, CF для **5**); -53,60 (с, 1F, CF для **9**). Амид **5** выделяли из смеси перегонкой с выходом 0,30 г (21%) в виде светло-желтого масла с т. кип. 81-83°C/3 мм.рт.ст.

***1-(Азепан-1-ил)-2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропан-1-он (5).***

К раствору 1,6 г (8,2 ммоль)  $R_FCOCl$  **10** в 8 мл диэтилового эфира при охлаждении ледяной водой прибавляли раствор 1,0 г (10,1 ммоль) гексаметиленмина и 0,83 г (8,2 ммоль) триэтиламина в 12 мл диэтилового эфира при перемешивании. На следующий день выпавший осадок хлоргидрата отфильтровывали, маточник упаривали в вакууме, остаток перегоняли. Получили 1,49 г (71%) амида **5** в виде бесцветного масла с т. кип. 58-60°C/0.05 мм.рт.ст.,  $n_D = 1,4271$  (20,5°C) и  $R_F = 0,73$  (раствор в бензоле). Спектр  $^1H$  ЯМР (200 МГц,  $C_6D_6$ ,  $d$ , м.д.): 1,00-1,46 (м, 8H, 4CH<sub>2</sub>); 3,10 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,86-3,36 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>). Спектр  $^{19}F$  ЯМР (188 МГц,  $C_6D_6$ ,  $d$ , м.д.): -2,17 и -4,87 (с, 3F, CF<sub>3</sub>); -50,52 и -58,00 (с, 1F, CF). Найдено (%): С, 46,54; Н, 5,98; N, 5,31.  $C_{10}H_{15}F_4NO_2$ . Вычислено (%): С, 46,69; Н, 5,84; N, 5,45.

***2,3,3,3-Тетрафтор-2-метокси-N-фенэтилпропанамид (11).***

К раствору 1,33 г (11,0 ммоль) 2-фенилэтиламина в 13 мл бензола при охлаждении холодной водой прибавляли 1,07 г (5,5 ммоль)  $R_FCOCl$  **10** в 5 мл бензола. На следующий день выпавший осадок хлоргидрата отфильтровывали, маточник упаривали в вакууме, в остатке – желтое кристаллизующееся масло. Получили 1,4 г (91%) амида **11** в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 62-64°C,  $R_F = 0,71$  (раствор в бензоле). Спектр  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $C_6D_6$ ,  $d$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2,34-2,51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 3,09 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,13-3,28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>N); 5,95 (уш. с, 1H, NH); 6,98 (д, 2H, Ph,  $J = 7,0$ ); 7,09-7,21 (м, 3H, Ph). Спектр  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $C_6D_6$ ,  $d$ , м.д.): -4,7 (с, 3F, CF<sub>3</sub>); -58,07 (с, 1F, CF). Найдено (%): С, 51,48; Н, 4,74; N, 4,95.  $C_{12}H_{13}F_4NO_2$ . Вычислено (%): С, 51,61; Н, 4,66; N, 5,02.

**Благодарности**

Работа выполнена в рамках Государственного задания №075-00697-22-03 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

**Список литературы**

1. Салоутин В.И., Салоутина Л.В., Запевалов А.Я., Чупахин О.Н., Изв. АН. Сер. хим., **2016**, 2163.
2. Wang P., Feng L.-W., Wang L., Li J.-F., Liao S., Tang Y., J. Am. Chem. Soc., **2015**, 137, 4626.
3. Васильева Т.П., Воробьева Д.В., Изв. АН. Сер. хим., **2018**, 1426.
4. Васильева Т.П., Воробьева Д.В., Изв. АН. Сер. хим., **2020**, 300.
5. Васильева Т.П., Знаменский В.В., Хим.-фарм. Журн., **1994**, 28, 33.
6. Васильева Т.П., Лисина Н.И., Знаменский В.В., Хим.-фарм. журн., **1997**, 31, 40.
7. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Пер. с нем./Под ред. Алексева Ю.Е. М.:Мир, **2009**, с.162.
8. Sianesi D., Pasetti A., Tarli F., J. Org. Chem., **1966**, 31, 2312.
9. Pasetti A., Tarli F., Sianesi D., Gazz.Chim. Ital., **1968**, 98, 277.
10. Dolensky B., Kvičala J., Paleta O., J. Fluorine Chem., **2016**, 185, 31.
11. Lermontov S., Sipyagina N., Malkova A., Yarkov A., Vasil'ev S., Simonenko N., Baranchikov A., Ivanov V., RSC Advances, **2016**, 6(84), 80766.
12. Rozov L., Rafalko P., Evans S., Brockunier L., Ramig K., J. Org. Chem., **1995**, 60, 1319.
13. Rozov L., Ramig K., Tetrahedron Lett., **1994**, 35, 4501.
14. Ramig K., Brockunier L., Rafalko P., Rozov L., Angew. Chem., Int., Ed., **1995**, 34, 222.
15. Nicholson W., Barreteau F., Leitch J., Payne R., Priestley I., Godineau E., Battilocchio C., Browne D., Angew. Chem. Int. Ed., **2021**, 60, 21868.
16. Ning X., Lou S., Mao Y., Xu Z., Xu D., Org. Lett. **2018**, 20, 2445.