

УДК 541.64 :543.544

СИНТЕЗ ЭФИРОВ 2-АКРИЛАМИНО-3,3,3-ТРИФТОРПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

В. И. Дяченко

*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
Российская Федерация, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д.28, стр.1
Факс: (499) 135 5085. E-mail: vic-d.60@mail.ru*

Аннотация: Реакцией эфиров 3,3,3-трифторпировиноградной кислоты с акриламидом получены исходные CF_3 -содержащие N-гидроксиметилакриламиды. При их кипячении в SOCl_2 с высоким выходом синтезированы соответствующие хлорзамещенные акриламиды. Восстановление их цинком в уксусной кислоте приводит к образованию эфиров 2-акриламино-3,3,3-трифторпропионовой кислоты. Вновь синтезированные CF_3 -содержащие акриламиды предлагаются как потенциальные мономеры.

Ключевые слова: акриламид, метил (этил) 3,3,3-трифторпироват, фторсодержащие мономеры, эфиры 2-акриламино-3,3,3-трифторпропионовой кислоты.

Полимеры и сополимеры, полученные на основе фторсодержащих акриламидов, обладают рядом ценных специфических свойств, которые не присущи нефторированным аналогам [1]. Помимо появления новых физико-химических свойств, некоторые из них обладают способностью реагировать на внешнее воздействие, что особенно востребовано в нанотехнологии для создания сенсоров, функциональных материалов и микроустройств [2-4].

Следует отметить, что в настоящее время среди фторсодержащих акриламидов имеется весьма ограниченное количество коммерчески доступных мономеров для проведения целенаправленных исследований в этой области. В связи с этим наиболее часто используются хорошо показавшие себя в этом направлении N-(2-фторэтил)акриламид (**F1EA**), N-(2,2-дифторэтил)акриламид (**F2EA**) и N-(2,2,2-трифторэтил)акриламид (**F3EA**) (рисунок 1) [5].

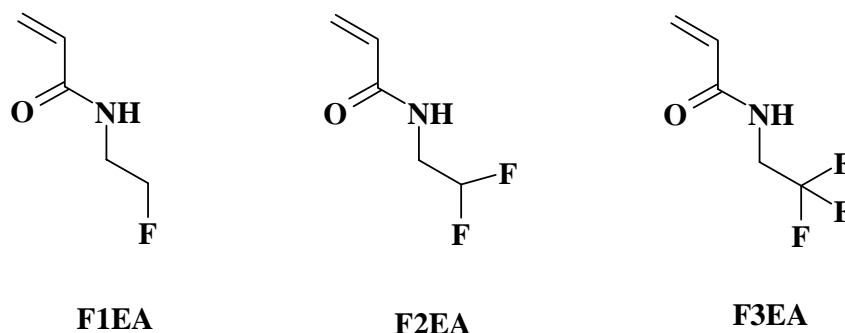


Рисунок 1. N-(2-фторэтилзамещенные) акриламиды.

Оказалось, что **F3EA** за счет влияния электрооакцепторной CF_3 -группы обладает резко усиленной и смещенной в красную область фотолюминесценцией, что не является характерным для такого рода малых молекул [6]. Причем показано, что квантовый выход фотолюминесценции зависит от условий и среды (температура, катионы металлов), что является перспективным для использования в медицинской диагностике.

Многообещающими являются результаты сополимеризации дифторакриламида **F2EA** с N-(2-гидроксипропил)метакриламидом изложенные в работе [7]. Образующиеся при этом водорастворимые биосовместимые термочувствительные сополимеры и наногели были успешно использованы для МРТ ^{19}F визуализации ангиогенеза и маркировки островков поджелудочной железы.

Весьма интересные результаты получены в результате RAFT-сополимеризации **F1EA**, **F2EA** и **F3EA** с N,N-диметиламиноэтилметакрилатом. Полученные на их основе статистические термочувствительные сополимеры при продувке способны многократно переключаться как на кислород, так и на углекислый газ [8].

Таким образом, анализ вышеизложенных научных исследований свидетельствует о перспективности синтеза новых CF_3 -содержащих акриламидов как мономеров для получения функциональных полимерных материалов.

Обычно N-фторалкилакриламиды формулы **II** получают взаимодействием фторсодержащих алкиламинов **I** с ангидридами (а) или хлорангидридами (b) акриловой кислоты в присутствии акцепторов (NEt_3 , Ru) выделяющихся в реакции кислот [9, 10] (схема 1).

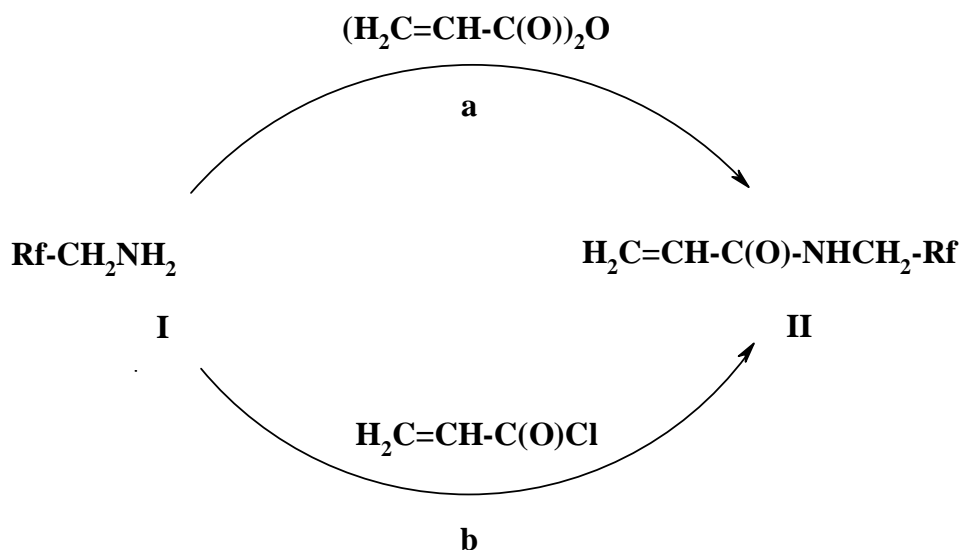


Схема 1. Получение N-фторалкилакриламидов

Необычность подхода к синтезу новых соединений, представленных в настоящей работе, заключается в том, что модификация аминной составляющей акриламида осуществляется непосредственно в самой его молекуле (схема 3).

Ранее было обнаружено, что полифторкарбонильные соединения (III), в отличие от их нефторированных аналогов, легко вступают в реакцию с амидами (IV) различных алифатических и ароматических карбоновых кислот, образуя стабильные N-амидоокси соединения (V) [11-15] (схема 2).

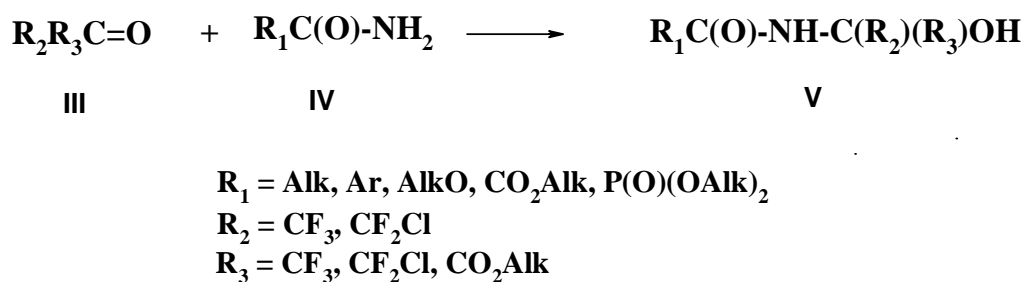


Схема 2. Получение N-амидоокси соединений (V).

Также показано, что OH-группа в соединениях такого типа при действии SOCl_2 легко замещается на хлор. Причем галоген в полученных аддуктах обладает достаточно высокой подвижностью и может быть легко восстановлен [15].

В то же время, вышеописанные превращения не были изучены применительно к (мет)акриламидам, которые широко используются в настоящее время и являются промышленно доступными. Действительно, полученные на их основе фторалкилсодержащие

акриламиды могут быть востребованы в синтезе функциональных (со)полимеров, о чем было сказано выше [2-8].

Целью настоящей работы является получение новых CF_3 -содержащих мономеров - метил 2-акриламино-2-хлор-, этил 2-акриламино-2-хлор-, метил 2-акриламино- и этил 2-акриламино-3,3,3-трифторпропионатов **4a,b** и **5a,b** соответственно (Рисунок 2).

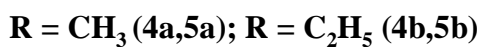


Рисунок 2. CF₃-содержащие акриламиды.

Недавно нами было показано, что метиловый (**2a**) и этиловый (**2b**) эфиры 3,3,3-трифторпировиноградной кислоты легко вступают в реакцию с акриламидом (**1**), образуя продукты N-оксиамидоалкилирования (**3a,b**). При этом в результате данных превращений метиловый (**3a**) и этиловый (**3b**) эфиры 2-акриламино-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропионовой кислоты образуются с препаративным выходом более 90% (схема 3). Также показано, что при инициации AIBN **3a,b** вступают в полимеризацию [16].

Нами установлено, что кипячение **3a** в избытке тионилхлорида на протяжении 1,5-2 часов приводит к количественному замещению OH-группы на хлор. Течение реакции хорошо поддается ТСХ контролю в системе этилацетат – метилен хлористый = 1:3. Несмотря на агрессивную реакционную среду, связанную с обильным выделением HCl и SO₂, заметного образования побочных продуктов и продуктов полимеризации не наблюдается.

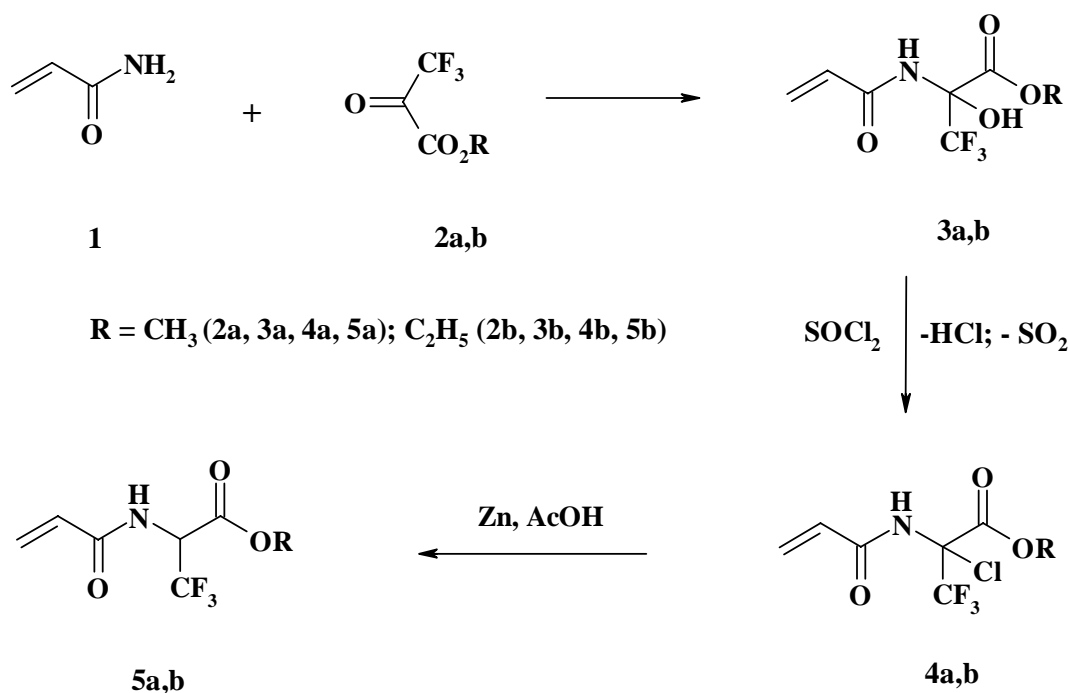


Схема 3. Получение CF₃-содержащих акриламидов.

После удаления избытка SOCl₂ и охлаждения продукт реакции самопроизвольно кристаллизуется. Спектрально чистый **4a** получали с выходом 88% (схема 3). По аналогичной методике из амидооксисоединения **3b** был получен этиловый эфир 2-акриламино-2-хлор-3,3,3-трифторпропионовой кислоты **4b** с выходом 81% (схема 3).

Ранее было показано, что галоген, находящийся у соседнего с азотом атома углерода, в соединениях подобного строения легко подвергается восстановлению трифенилфосфином с выходом 57-85% [15]. В настоящей работе мы прибегли к более дешевому способу восстановления хлорпроизводных **4a,b** цинком в уксусной кислоте. Обнаружено, что восстановление хлора в соединении **4a** в этих условиях происходит экзотермически и нуждается в охлаждении реакционной массы. После стандартной процедуры выделения (см. экспериментальную часть) и перекристаллизации эфир **5a** был получен с выходом 61% (схема 3). Аналогичным образом из **4b** с выходом 62% был получен акрилат **5b**.

Способность вновь синтезированных соединений **4a,b** и **5a,b** вступать в реакцию (со)полимеризации является предметом дальнейшего изучения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записаны в D₆-DMSO и CDCl₃ на приборе Bruker Avance 300 с рабочими частотами (300 и 282 МГц соответственно). Химические сдвиги в ЯМР-спектрах приведены в шкале δ (м.д.) относительно TMS в качестве внутреннего стандарта (спектры ЯМР ¹H) и CCl₃F в качестве внешнего стандарта (спектры ЯМР ¹⁹F). Константы спин-

спинового взаимодействия приведены в Гц. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах фирмы «Merck» (силикагель 60 F254, 0.25 мм). Значения R_f синтезированных соединений определены в системе этилацетат – метилен хлористый = 1:3. Элементный анализ определяли в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Масс-спектры сняты на квадрупольном масс-спектрометре FINNIGAN MAT INCOS 50, прямой ввод, электронный удар, энергия ионизации 70 эВ.

Использованы промышленно доступные исходные реагенты - акриламид [CAS 79-06-1], тионилхлорид [CAS 7719-09-7], а также метиловый [CAS 13089-11-7] и этиловый [CAS 13089-18-0] эфиры 3,3,3-трифторпировиноградной кислоты ООО НПО «ПиМ-Инвест».

Метиловый эфир 2-акриламино-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропионовой кислоты (3a)

Получали из акриламида **1** и метил 3,3,3-трифторпировата **2a** с выходом 95% с помощью метода, описанного ранее [16]. Т.пл. 125-126°C (бензол).

Этиловый эфир 2-акриламино-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропионовой кислоты (3b)

Получали из акриламида **1** и этил 3,3,3-трифторпировата **2b** с выходом 90% с помощью метода, описанного ранее [16]. Т.пл. 95-96°C (бензол).

Метиловый эфир 2-акриламино-2-хлор-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (4a)

В стеклянную грушевидную колбу, снабженную магнитной мешалкой с нагревом и обратным холодильником, помещали 2,95 г (13 ммоль) **3a** и 6 мл SOCl_2 . Реакционную массу кипятили 2 часа при интенсивном перемешивании (до прекращения выделения HCl и SO_2). Избыток SOCl_2 и летучие продукты реакции удаляли на роторном испарителе. Получали 3,1 г вязкого светло-желтого масла, кристаллизующегося при охлаждении. Сырой продукт растворяли в хлороформе и пропускали через слой силикагеля ($D=20\text{mm}$, $h=10\text{mm}$). Остатки продукта 2 раза смывали с колонки небольшим количеством хлороформа и упаривали на роторном испарителе до постоянного веса. Получали 2,8 г масла, кристаллизующегося при охлаждении. Выход 88%, т. пл. 85-86°C (CCl_4), $R_f = 0,47$.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7,08 (с, 1H, NH), 6,22 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H(шис)}}=18$, $^3J_{\text{H-H(транс)}}=12$), 6,43 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C=}$, $^3J_{\text{H-H}}=18$), 5,86 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C=}$, $^3J_{\text{H-H}}=12$), 3,91 (с, 3 H, OCH_3).

Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -76,06 (с, 3F, CF_3).

Найдено, %: С 34,14; Н 2,94; N 5.81. $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}_3$. **Вычислено, %:** С 34,24; Н 2,87; N 5,70.

Этиловый эфир 2-акриламино-2-хлор-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (4b)

В круглодонную стеклянную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой с нагревом, помещали 2,6 г (10 ммоль) **3b** и 5 мл SOCl_2 . Реакционную массу кипятили 2 часа при интенсивном перемешивании до прекращения выделения SO_2 . После удаления на роторном испарителе избытка SOCl_2 получали вязкое светло-желтого масла, кристаллизующееся при охлаждении. Сырой продукт растворяли в хлороформе и пропускали через слой силикагеля ($D=15\text{mm}$, $h=10\text{mm}$). Остатки продукта смывали с колонки хлороформом, а полученный фильтрат упаривали на роторном испарителе до постоянного веса. Полученный остаток кристаллизовали из циклогексана. Получали 2,1 г белого кристаллического вещества. Выход 81%, т. пл. $75-76^\circ\text{C}$, $R_f=0,52$.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6,94 (с, 1H, NH), 6,44 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=18$), 6,21 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H(цис)}}=18$, $^3J_{\text{H-H(транс)}}=9$), 5,85 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=9$), 4,37 (кв, 2H, OCH_2 , $^3J_{\text{H-H}}=6$), 1,32 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{H-H}}=6$).

Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -75,98 (с, 3F, CF_3).

Масс-спектр, m/z, (%): 224 (1) [M^+-35], 214 (3), 187 (3), 168 (8), 152 (28), 69 (6), 55 (100), 50 (1), 43 (2), 36 (2), 32 (6), 27 (48).

Найдено, %: C 36,94; H 3,61; N 5,44; F 21,49. $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_3$. **Вычислено, %:** C 37,01; H 3,49; N 5,40; F 21,95.

Метилловый эфир 2-акриламино-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (5a)

В круглодонную стеклянную колбу, снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой, помещали 245 мг (1 ммоль) **4a** и 1,1 мл ледяной уксусной кислоты. При интенсивном перемешивании и температуре 20°C в реакционную массу прибавляли 600 мг цинка в виде пыли. Реакцию проводили в этих условиях на протяжении 1 часа. Затем реакционную массу разбавляли уксусной кислотой и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, получали стеклообразный остаток. Его растворяли в 10 мл CH_3CN , обрабатывали 0,5 г SiO_2 и полученную взвесь пропускали через тонкий слой силикагеля. После удаления растворителя на роторном испарителе получали 200 мг целевого продукта в виде белого твердого вещества, имеющего по данным ЯМР ^{19}F следовые количества исходного реагента **1**. Перекристаллизацией из водного метанола получали аналитически чистое соединение **5a** в виде бесцветных продолговатых сыпучих кристаллов. Выход 61%, т.пл. $105-106^\circ\text{C}$, $R_f=0,59$.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9,16 (д, 1H, NH, $^3J_{\text{H-H}}=9$), 6,42 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H(цис)}}=18$, $^3J_{\text{H-H(транс)}}=9$), 6,24 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=18$), 5,67 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=9$), 5,36 (гепт., 1H, HC-CF_3 , $^3J_{\text{H-H}}=9$), 3,82 (с, 3 H, OCH_3).

Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -71,15 (с, 3F, CF_3).

Масс-спектр, m/z , (%): 211 (1) $[\text{M}]^+$, 180 (1), 152 (8), 135 (5), 98 (9), 69 (1), 59 (4), 55 (100), 44 (1).

Найдено, %: С 39,71; Н 4,02; N 6,67; F 26,81. $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$. **Вычислено, %**: С 39,82; Н 3,82; N 6,63; F 26,99.

Этиловый эфир 2-акриламино-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (5b)

В стеклянную круглодонную колбу, снабженную хлоркальциевой трубкой, магнитной мешалкой и водяной баней, помещали 260 мг (1 ммоль) **4b** и 1,1 мл ледяной уксусной кислоты. При интенсивном перемешивании и температуре 20°C в реакционную массу прибавляли по частям 600 мг цинковой пыли. Реакцию проводили в этих условиях на протяжении 30 минут. Затем реакционную массу разбавляли 5 мл уксусной кислоты, интенсивно перемешивали 5-10 минут при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, получали прозрачный плотный остаток. Его кристаллизация из водного метанола приводит к образованию 140 мг спектрально и хроматографически чистого соединения **6** в виде белых пушистых кристаллов. Выход 62%, т.пл. $102\text{-}103^\circ\text{C}$, $R_f=0,67$.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9,34 (д, 1H, NH, $^3J_{\text{H-H}}=9$), 6,40 (дд, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H(цис)}}=16$, $^3J_{\text{H-H(транс)}}=9$), 6,23 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=16$), 5,77 (уш.д, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $^3J_{\text{H-H}}=9$), 5,47 (гепт., 1H, HC-CF_3 , $^3J_{\text{H-H}}=9$), 4,22 (кв, 2 H, OCH_2 , $^3J_{\text{H-H}}=6$), 1,33 (т, 3 H, CH_3 , $^3J_{\text{H-H}}=6$).

Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -68,17 (с, 3F, CF_3).

Масс-спектр, m/z , (%): 225 (1) $[\text{M}]^+$, 180 (7), 153 (21), 84 (22), 69 (4), 55 (100), 50 (1), 43 (2), 28 (88).

Найдено, %: С 42,02; Н 4,77; N 6,29; F 24,53. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$. **Вычислено, %**: С 42,67; Н 4,48; N 6,22; F 25,31.

Благодарности

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-03-2023-642 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Выражаем благодарность ООО НПО «ПиМ-Инвест» за представленный для исследованный этил 3,3,3-трифторпируват.

Список литературы

1. M. Guerre, G. Lopez, B. Améduri, M. Semsarilar, V. Ladmira, Polym. Chemistry, **2021**, 12 (27), 3852–3877.
2. K. Akamatsu, M. Shimada, T. Tsuruoka, H. Nawafune, S. Fujii and Y. Nakamura, Langmuir, **2010**, 26, 1254–1259.
3. K. Paek, H. Yang, J. Lee, J. Park and B. J. Kim, ACS Nano, **2014**, 8, 2848–2856.
4. R. J. Williams, A. M. Smith, R. Collins, N. Hodson, A. K. Das and R. V. Ulijn, Nat. Nanotechnol., **2009**, 4, 19–24.
5. Changkui Fu *, Ye Yu, Xin Xu, Qiaoyun Wang, Yixin Chang, Cheng Zhang, Jiacheng Zhao, Hui Peng, Andrew K. Whittaker, Progress in Polymer Science, **2020**, 108, 101286.
6. Jiayu Long, Jiankai Shan, Yaxin Zhao, Ying Ji, Hongwei Tan, and Huiliang Wang, Chem Asian J., **2021**, 16, 2426–2430.
7. K. Kolouchova, O. Sedlacek, D. Jirak et al., Biomacromolecules, **2018**, 19(8), 3515–3524.
8. L. Lei, Qi Zhang, S. Shuxian, Z. Shiping, Polym. Chemistry, **2016**, 7(34), 5456–5462.
9. Патент US 2782184, **1953**.
10. Патент DE 1012920, **1957**.
11. Патент US 3324178, **1967**.
12. Патент US 3549705, **1970**.
13. S. N. Osipov, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Sciences, **1988**, 3, 122-126.
14. Патент DE 3917835, **1990**.
15. A. Yu. Aksinenko, A. N. Pushin, V. A. Sokolov, Russian Chemical Bulletin, **2002**, 51(11), 2136-2138.
16. О. А. Мельник, А. А. Корлюков, В. И. Дяченко, Fluorine Notes, **2023**, 3(148), 1-2.