

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-325

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07F 7/12 (2006.01)

C07F 7/14 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.05.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2014**
(Věstník č. 46/2014)

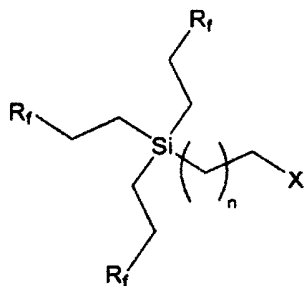
(71) Přihlašovatel:
Ústav chemických procesů Akademie věd České republiky, Praha 6, CZ

(72) Původce:
Ing. Tomáš Strašák, Ph.D., Domašov u Brna, CZ
doc. Ing. Jan Čermák, CSc., Horoměřice, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Petr Řezáč, CSc., Jihozápadní III 1145/4,
141 00 Praha 4 - Spořilov

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Polyfluorované činidlo a způsob jeho
přípravy**

(57) Anotace:
Polyfluorované činidlo obecného vzorce I, kde $n = 1$ až 2 , R_f je vybrán ze skupiny: $CF_2CF_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_3CF_3$, $CF_2(CF_2)_4CF_3$, $CF_2(CF_2)_5CF_3$, $CF_2(CF_2)_6CF_3$, $CF_2(CF_2)_7CF_3$, $CF_2(CF_2)_8CF_3$, $CF_2(CF_2)_9CF_3$, $CF_2(CF_2)_{10}CF_3$ a X pro $n = 1$ je vybrán ze skupiny Cl, Br, I a pro $n = 2$ je X vybrán ze skupiny CL, Br, I, N_3 , SH, CCH, C_5H_5 a způsob přípravy vybraných sloučenin podle tohoto vzorce.



CZ 2013 - 325 A3

Polyfluorované činidlo a způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká polyfluorovaného činidla podle obecného vzorce I a způsobu jeho přípravy.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, opatřené jedním nebo více řetězci složenými z sp^3 hybridizovaných perfluorovaných uhlíků, již řadu let poutají pozornost. Fluorová doména dodává molekule unikátní vlastnosti, které jsou předmětem studia fluorové chemie a daly vzniknout mnoha aplikacím. Zájem o fluorofilní sloučeniny vzrostl po uveřejnění zásadní práce, [Science, 1994, 266, 72] v níž jsou nastíněny a na několika příkladech demonstrovány principy fluorových dvoufázových systémů. Tento koncept byl později rozšířen také na třífázový systém a vzniklo mnoho variant, které v oblasti separací různých komponent reakčních směsí, nalezly uplatnění v homogenní katalýze, organické syntéze, kombinatoriální chemii atd.

Fluorovaná rozpouštědla tvoří za laboratorní teploty, ortogonálně k vodné a organické, třetí fluorovou fázi. Tato rozpouštědla jsou silně hydrofobní a jejich mísitelnost s organickými rozpouštědly je teplotně závislá. Afinita sloučenin k fluorové fázi obecně roste s počtem atomů fluoru v molekule (hrají roli i jiné vlivy jako je hybridizace atomu uhlíku připojeného k fluoru, sterické bránění atd.). Přestože činidla se třemi vysoce fluorovanými řetězci jsou v této oblasti velice užitečná, odborná literatura nabízí poměrně chudý výběr takových činidel. Ta mají navíc většinou specifickou reaktivitu a jsou navržena pro konkrétní aplikace. Komerční dostupnost těchto látek se doposud omezuje pouze na řadu cínčitých derivátů.

Silan se třemi perfluorovanými řetězci $\text{BrSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R})_3$, je doposud nejrozšířenější činidlo tohoto druhu. Pro připojení k substrátu slouží reaktivní Si-Br vazba. Bylo ho použito například pro dočasné zvýšení fluorofility jednoho z reaktantů při multikomponentních kondenzačních reakcích podle Ugiho and Biginelliho. Produkty, amidy aminokyselin a dihydropyrimidiny s připojenou fluorovou doménou, jsou z reakční směsi izolovány extrakcí do perfluorovaného rozpouštědla. Následně je fluorová doména odštěpena fluoridovým aniontem a extrahována opět do fluorového rozpouštědla. Produkt je tak získán ve vysoké čistotě bez nutnosti chromatografie nebo jiných separačních metod [J. Org. Chem. 1997, 62, 2917; US 5777121A]. Snadnou výměnou atomu bromu za allyloxy skupinu získáme substrát, který cykloadicí s nitril-oxidy poskytne příslušné isoxazoly. Produkt je izolován podle stejného protokolu jako v předcházejícím příkladu. [Science 1997, 275, 823] Podobně, byl tento silan zaveden na benzylovou chránicí skupinu. Ta

byla využita při protekci hydroxylových skupin při syntéze disacharidů [Tetrahedron Lett.1998, 39, 4937/.

Jedna z variant třífázového postupu při izolaci produktů je popsána na příkladu Grignardovy reakce. Po přidání Grignardova činidla k vybraným aldehydům je přidán nadbytek $\text{BrSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f)_3$. Ten po navázání na produkt umožní jeho extrakci do fluorové fáze ve třífázovém kapalném systému. Pak je fluororová část oddělena a produkt ve druhé extrakci přechází do organické fáze [Science 1997,275, 823/. Trvale byly tímto činidlem funkcionalizovány například chirální ligandy BINOL a BINAP. Ty byly pak využity ve fluorové dvoufázové katalýze jako ligandy při asymetrické adici diethylzinku na aromatické aldehydy a při asymetrické Heckově reakci. Po ukončení reakce byly tyto ligandy extrahovány od reakční směsi do fluorové fáze a znovu použity [J. Fluor. Chem. 2003, 120, 121].

Příprava cyklopentadienových prekurzorů ligandů s třemi a šesti perfluorovanými řetězci byla provedena reakcí $\text{BrSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f)_3$ s cyklopentadienidem lithným [J. Organomet. Chem. 695 (2010) 537–545]. Autoři uvádějí, že v produktu byl vždy přítomen siloxanový dimer $(\text{R}_f\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{SiOSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f)_3$. Je to způsobeno značnou citlivostí činidla ke vzdušné vlhkosti. Je nutné ho tedy připravovat těsně před samotnou reakcí (nebo skladovat v přísně inertních podmínkách).

Z perfluorovaných silanů $\text{HSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f)_3$ se vycházelo při přípravě aminů, které slouží jako vychytávače reakční komponenty, která byla použita ve stechiometrickém přebytku. Tento vychytávač (scavenger), byl připraven hydrosilylací tris(perfluorohexylethyl)silanu N-allyl trifluoroacetamidem. Odchránění trifluoroacetamidu vede k požadovanému fluorovanému aminu. [J. Org. Chem. 1999, 64, 2835]

Vazba křemík-aromatický kruh je za určitých reakčních podmínek nestabilní. Proto byl připraven terciální alkohol $\text{HOC}((\text{CH}_2)_2\text{Rf}_6)_3$, který byl Friedel-Craftsovou reakcí připojen na aromatické jádro za vzniku stabilní C-C vazby. Sekvencí dalších reakcí byl připraven derivát efedrinu, jako stereoselektivní ligand [Tetrahedron, 57 (2001) 5565–5571].

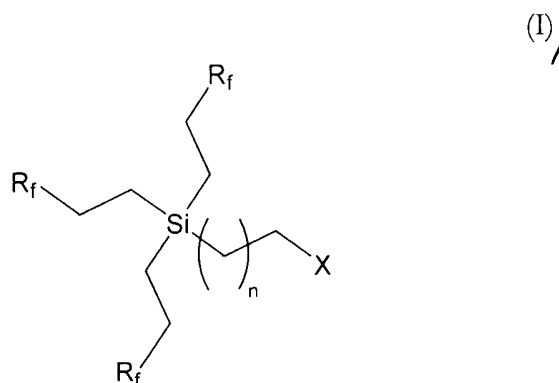
Trialkylstannany jsou, i přes svou toxicitu a problémy se separací vedlejších produktů reakce obsahujících cín, poměrně rozšířené v organické syntéze. Problém separace se snaží vyřešit jejich fluorované analogy. Dobré rozpustnosti polyfluorovaných sloučenin v superkritickém oxidu uhličitém bylo využito při radikálových redukcích v tomto médiu. Redukčním činidlem zde byly cínčitě hydridy $\text{HSn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f)_3$ a substrátem bromadamantan, steroidní jodidy, bromidy a fenyly selenidy. [J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7406]. Vedle hydridů byly připraveny také azidy, jako alternativa k běžným tributylcínčitým azidům při konverzi nitrilů na tetrazoly. [Tetrahedron, 1999, 55, 8997; US 5777121A]. Arylcínčitá fluorová činidla byla testována ve Stilleho reakcích s různými halogenidy a trifláty. Koncentrovaná reakční směs byla podrobena třífázové separaci $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{FC-72}$ přičemž produkt zůstal v organické a tris(polyfluoralkyl)cín chlorid ve

fluorové fázi [J. Org. Chem. 1996, 61, 6480; J. Org. Chem. 1997, 62, 8341]. Většina těchto cínčitých činidel je komerčně dostupná [Fluorous.com].

Pokračující zájem o fluorovou chemii [Chem. Commun., 2012, 48, 11382] však vyžaduje vývoj nových činidel (tagů), která budou dostatečně flexibilní a umožní realizaci nových směrů v této oblasti.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je polyfluorované činidlo obecného vzorce I



kde $n = 1$ až 2 , R_f je vybrán ze skupiny: $CF_2CF_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_4CF_3$, $CF_2(CF_2)_6CF_3$, $CF_2(CF_2)_8CF_3$, $CF_2(CF_2)_3CF(CF_3)_2$, $CF_2(CF_2)_5CF(CF_3)_2$ a X pro $n = 1$ je vybrán ze skupiny Cl , Br , I a pro $n = 2$ je X vybrán ze skupiny Cl , Br , I , N_3 , SH , CCH , C_3H_5 .

Podstata způsobů přípravy strukturní modifikace polyfluorovaného činidla podle vynálezu obecného vzorce I, kde $X = Cl$, spočívá v tom, že v prvním stupni se při teplotě v rozmezí -90 až -60 °C připraví reakcí jodidu $R_fCH_2CH_2I$ s terc-butyllithiem roztok organolithného činidla $R_fCH_2CH_2Li$ ve směsi pentan-diethylether v poměru $1 - 2 : 1$ a ve druhém stupni se k tomuto roztoku přidá silanový substrát $Cl(CH_2)_nSiCl_3$ kde $n = 2, 3$ v molárním poměru organolithného činidla k silanovému substrátu $3 - 4 : 1$.

Dále jsou uvedeny další výhodné způsoby přípravy některých dalších strukturních modifikací polyfluorovaného činidla obecného vzorce I.

Sloučeninu, kde $X = Br, I, N_3$, lze výhodně připravit tak, že jako výchozí látka se použije činidlo připravené způsobem podle předchozího odstavce, které se v přítomnosti aprotického polárního rozpouštědla vybraného ze skupiny butan-2-on, dimethylsulfoxid a dimethylformamid nechá reagovat s látkou vybranou ze skupiny $LiBr$, NaI nebo NaN_3 .

Sloučeninu obecného vzorce I kde $X = C\equiv CH, C_3H_5$, lze připravit tak, že jako výchozí látka se použije činidlo připravené způsobem podle předchozího odstavce, kde $X = Br$ nebo I , které se nechá reagovat s látkou vybranou ze skupiny acetylid lithný, acetylid sodný,

cyklopentadienid lithný, cyklopentadienid sodný nebo cyklopentadienid draselný v přítomnosti rozpouštědla vybraného ze skupiny diethylether, terc-butyl methyl ether a tetrahydrofuran.

Předmětem vynálezu je série činidel určených k zvýšení fluorofility cílové molekuly a jejich příprava. Činidla, obecného vzorce I, obsahují tři perfluorované řetězce připojené přes dvě $-\text{CH}_2-$ spojky k atomu křemíku, který plní úlohu stabilního větvícího prvku. Dále je připojen alkyldenový řetězec zakončený funkční skupinou. Spojky $-\text{CH}_2-$ izolují funkční skupinu od vlivu elektronegativních fluorů i středového křemíku. Funkční skupina se tedy po chemické stránce chová standardně a lze na ni aplikovat postupy běžné organické chemie. Činidlo ve složení, kde $\text{X} = \text{Cl}$ je připraveno z komerčně dostupných prekurzorů v jedné reakční nádobě substitucí atomů chloru na křemíku in-situ připraveným karbaniontovým polyfluorovaným řetězcem (schéma 1). Výtěžky se pohybují okolo 90%.

Uvedené produkty lze s výhodou dále jednoduše derivatizovat nebo je využít pro připojení na jiné molekuly a tím zvýšit jejich fluorofilitu. Dále je možné je využít jako výchozích látek k syntéze nových fluorofilních sloučenin.

Popis obrázků na výkrese

Na připojeném výkrese představuje Obr. 1 - schéma syntézy polyfluorovaného činidla, kde skupina $\text{X} = \text{Cl}$; Obr. 2 - schéma syntézy polyfluorovaného činidla kde skupina $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{N}_3$; Obr. 3 - schéma syntézy polyfluorovaného činidla kde skupina $\text{X}_1 = \text{Br}$ nebo I a $\text{X}_2 = \text{C}\equiv\text{CH}$, C_5H_5 .

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (3-chlorpropyl)tris(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl)silanu podle obr. 1.

1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-tridekafluor-8-jodoktan (23,5 g) je rozpuštěn ve směsi suchého pentanu (180 ml) a diethyletheru (120 ml). Směs je za míchání ochlazena na -78°C . Po přidání t-butyllithia (31,5 ml; 1,6 M) je reakční směs míchána za chlazení 15 minut a pak je přidán trichlor(3-chlorpropyl)silan (3 g). Směs je ještě dvě hodiny míchána za chlazení pak se nechá ohřát na laboratorní teplotu a míchá se ještě hodinu. Výsledná směs je pak nalita na led (300g) a po rozpuštění ledu míchána ještě 15 minut. Vodná vrstva je extrahována diethyletherem (3 x 50 ml) a spojené organické fáze přefiltrovány přes silika gel. Nakonec je organický roztok sušen MgSO_4 a po filtraci je rozpouštědlo odpařeno. Tímto způsobem se získá 15 g (92 %) produktu.

Příklad 2

Příprava (3-jodpropyl)tris(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl)silanu podle obr. 2.

K roztoku (3-chlorpropyl)tris(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl)silanu (8 g) v butan-2-onu (50 ml), byl přidán NaI (5,2 g). Reakční směs je míchána a zahřívána na teplotu 60°C po dobu 48 hodin. Poté je reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu. Následuje filtrace od vyloučených solí a odpaření rozpouštědla. Odpařený zbytek se rozpustí v diethyletheru (50 ml) a promyje roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Organická vrstva je pak sušena MgSO_4 . Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 3,5 g (81%) produktu.

Příklad 3

Příprava (3-(cyklopentadienyl)propyl)tris(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluorooctyl)silanu podle obr. 3.

K roztoku (3-jodpropyl)tris(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyl)silanu (2 g) v diethyletheru (10 ml) byl za chlazení na -78 °C přikapán stříkačkou cyklopentadienid sodný (0,8 ml); 2M roztok v THF). Reakční směs je pak míchána za laboratorní teploty 10 hodin. Následuje filtrace a odpaření rozpouštědla. Odpařený zbytek se rozpustí v diethyletheru (50 ml) a promyje roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Organická vrstva je pak sušena MgSO_4 . Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 1,4 g (74%) produktu.

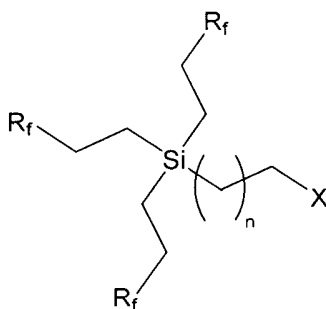
Průmyslová využitelnost

Polyfluorované činidlo podle vynálezu je určeno ke zvýšení fluorofility cílové molekuly, nebo jako výchozí látka při syntéze fluorofilních molekul.

PATENTOVÉ NÁROKY

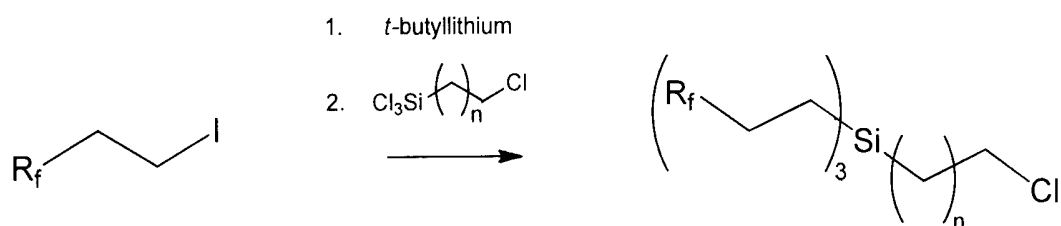
1. Polyfluorované činidlo obecného vzorce I

(I)

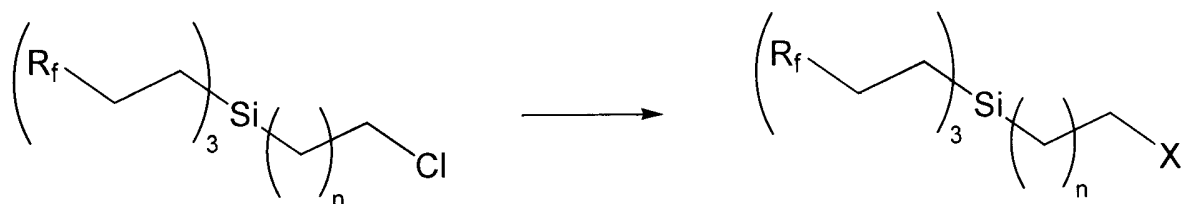


- kde $n = 1$ až 2 , R_f je vybrán ze skupiny: $CF_2CF_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_2CF_3$, $CF_2(CF_2)_4CF_3$, $CF_2(CF_2)_6CF_3$, $CF_2(CF_2)_8CF_3$, $CF_2(CF_2)_3CF(CF_3)_2$, $CF_2(CF_2)_5CF(CF_3)_2$ a X pro $n = 1$ je vybrán ze skupiny Cl , Br , I a pro $n = 2$ je X vybrán ze skupiny Cl , Br , I , N_3 , SH , CCH , C_5H_5 .
2. Způsob přípravy polyfluorovaného činidla obecného vzorce I podle nároku 1 kde $X = Cl$, vyznačující se tím, že v prvním stupni se při teplotě v rozmezí -90 až -60 °C připraví reakcí jodidu $R_fCH_2CH_2I$ s terc-butylihem roztok organolithního činidla $R_fCH_2CH_2Li$ ve směsi pentan-diethylether v objemovém poměru $1 : 2 : 1$ a ve druhém stupni se k tomuto roztoku přidá silanový substrát $Cl(CH_2)_nSiCl_3$ kde $n = 2, 3$ v molárním poměru organolithního činidla k silanovému substrátu $3 : 4 : 1$.
3. Způsob přípravy polyfluorovaného činidla obecného vzorce I podle nároku 1 a 2 kde $X = Br, I, N_3$, vyznačující se tím, že jako výchozí látka se použije činidlo připravené způsobem podle nároku 2, které se v přítomnosti aprotického polárního rozpouštědla vybraného ze skupiny butan-2-on, dimethylsulfoxid a dimethylformamid nechá reagovat s látkou vybranou ze skupiny $LiBr$, NaI nebo NaN_3 .
4. Způsob přípravy polyfluorovaného činidla obecného vzorce I podle nároku 1 a 3 kde $X = C\equiv CH, C_5H_5$, vyznačující se tím, že jako výchozí látka se použije činidlo obecného vzorce I připravené způsobem podle nároku 3, kde $X = Br$ nebo I , které se nechá reagovat s látkou vybranou ze skupiny acetylid lithný, acetylid sodný, cyklopentadienid lithný, cyklopentadienid sodný nebo cyklopentadienid draselný v přítomnosti rozpouštědla vybraného ze skupiny diethylether, terc-butyl methyl ether a tetrahydrofuran.

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

