

УДК 547-327+ 547.221

Повідайчик М.В., асп.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Михайличенко С.С., к.х.н., с.н.с.; Шермолович Ю.Г., д.х.н., проф.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## СИНТЕЗ ТА БРОМУВАННЯ ПРОПАРГІЛЬНОГО АМІДУ ТРИФТОРОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;  
e-mail: mariannapovidajchuk@gmail.com

Аміди карбонових кислот є зручними реагентами органічного синтезу, які є перспективними білдінг-блоками для отримання великого числа ациклічних і гетероциклічних сполук.

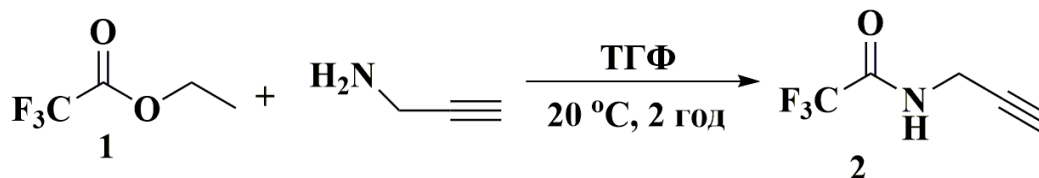
Серед різноманітних аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних амідів найменш вивчені фторвмісні похідні. Наявність карбонільної групи, фторалкільного замісника і алкілзаміщеної амінофункції визначає різноманітність перетворень цього класу сполук [1-4].

Введення ненасиченого алкільного замісника до амідного атома нітрогену та наявність додаткового нуклеофільного центру атому оксигену чи нітрогену робить

такі аміди перспективними для дослідження їх реакцій з електрофільними реагентами.

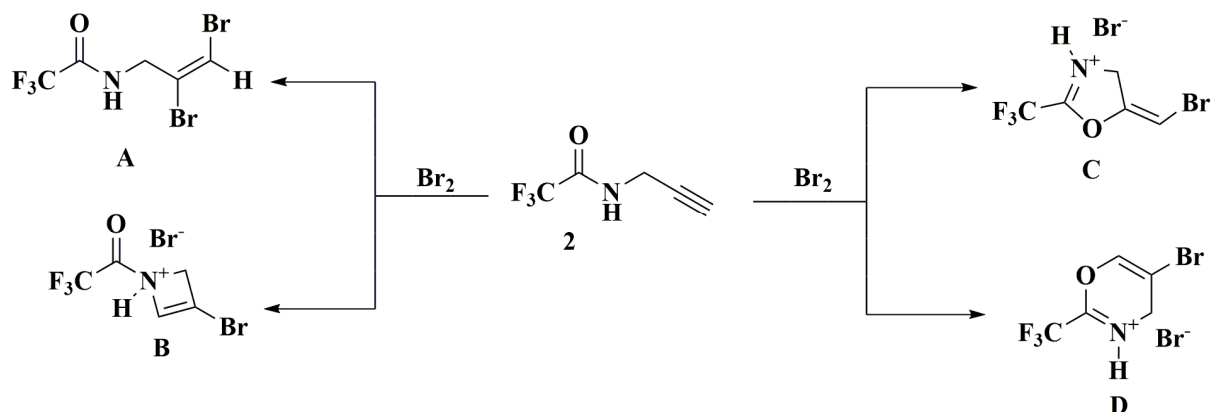
Метою даної роботи є синтез пропаргільного амиду трифтороцтОВОЇ кислоти та дослідження його взаємодії з бромом.

Пропаргіламід трифтороцтОВОЇ кислоти **2** одержано з етилового естеру трифтороцтОВОЇ кислоти **1** і пропаргіламіну в середовищі тетрагідрофурану. Підтвердженням утворення амиду **2** є дані спектру ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), де проявляються синглет метилового протону при 2.35 м.ч., дублет протонів метиленової групи при 4.16 м.ч. та уширений синглет амідного протону при 6.60 м.ч. Зміщення сигналу трифторометильної групи в спектрі ЯМР  $^{19}\text{F}$  свідчить про нуклеофільне заміщення і утворення амиду **2**.



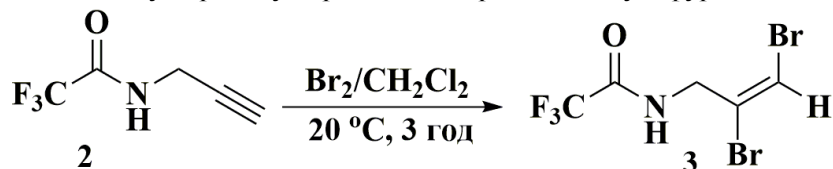
З літературних даних [5-12] відомо, що наявність кратного зв'язку та додаткового внутрішньомолекулярного нуклеофільного центру в пропаргільних амінах та амідах створює передумови для проходження реакції циклізації під дією галогеновмісних електрофільних реагентів. Такі структурні особливості притаманні і для N-пропаргільтрифторацетаміду **2**, а саме кратний зв'язок

пропаргільного фрагменту та додаткові внутрішньомолекулярні нуклеофільні центри атоми нітрогену та оксигену. При дії бромом як електрофільного реагенту на **2** можливе утворення як продукту приєднання **A**, так і циклізації з утворенням азетидинового **B**, оксазолінового **C** чи оксазинового **D** гетероциклів.



Реакцію бромовання N-пропаргілтрифлорацетаміду **2** проводили в дихлорометані з еквімолярною кількістю реагентів в присутності поташу. Згідно спектральних даних утворюється продукт приєднання **3**, тобто реалізується напрямок **A**. В спектрі ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) спостерігається сильно-польне зміщення сигналу протону бромометиліденової групи. Натомість, сигнал метиленової групи майже не змінюється, а наявність уширеного синглету амідного протону свідчить про утворення саме продукту приєднання **3**. Очевидно, відсутність процесу циклізації пояснюється меншою нуклеофільністю атома оксигену в порівнянні з сульфуром.

метиліденової групи. Натомість, сигнал метиленової групи майже не змінюється, а наявність уширеного синглету амідного протону свідчить про утворення саме продукту приєднання **3**. Очевидно, відсутність процесу циклізації пояснюється меншою нуклеофільністю атома оксигену в порівнянні з сульфуром.



### Висновки

Таким чином, в результаті бромовання N-пропаргілтрифлорацетаміду електрофільна гетероциклізація не відбувається, а отримано продукт приєднання.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для <sup>1</sup>H 400 МГц, <sup>19</sup>F 200 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Етилтрифлорацетат **1** куплений у комерційних постачальників.

**N-Пропаргілтрифлорацетамід 2.** До 0,03 моль етилтрифлорацетату **1**, розчиненого у 10 мл ТГФ і охолодженого до 0 °С, додають 0,03 моль пропаргіламіну, розчиненого у 5 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують 2 години при кімнатній температурі. Утворене темно-червоне масло переганяють при температурі 42-44 °С (0,4 мм.рт.ст). Згідно [13] 51 °С (5 мм.рт.ст). Вихід 74%.; ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35 (с, 1H), 4,16 (д, J 2.8 Гц, 2H), 6,59 (с, 1H). ЯМР<sup>19</sup>F (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ -75.2.

### N-(2,3-дибромпроп-2-ен-1-іл)трифлорацетамід 3.

До 0,005 моль N-пропаргілтрифлорацетаміду **2**, розчиненого у 5 мл дихлорметану, додають 0,005 моль бром, розчиненого у 5 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають 0,005 моль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 мл етанолу і перемішують 2 год. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з етанолу. Вихід 36%.; T<sub>топл</sub> 66-71 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,25 (д, J 5.6 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 9,98 (с, 1H). ЯМР<sup>19</sup>F (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ -76.7.

### Список використаної літератури

- Herszman J.D., Berger M., Waldvogel S.R. Fluorocyclization of N-Propargylamides to Oxazoles by Electrochemically Generated ArIF<sub>2</sub>. *Org. Lett.* 2019, 21(19), 7893–7896. Doi: 10.1021/acs.orglett.9b02884.
- Nilsson B.M., Hacksell U. Base-Catalyzed cyclization of N-propargylamides to oxazoles. *J. Het. Chem.* 1989, 26(2), 269–275. Doi: 10.1002/jhet.5570260201.

3. Short K.M., Ziegler C.B. An addition-elimination strategy for the synthesis of oxazoles. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34(1), 71–74. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)60060-6.
4. Arcadi A., Cacchi S., Cascia L., Fabrizi G., Marinelli F. Preparation of 2,5-Disubstituted Oxazoles from N-Propargylamides. *Org. Lett.* 2001, 3(16), 2501–2504. Doi: 10.1021/ol016133m.
5. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53(5), 709–716. Doi: 10.1134/S1070428017050104.
6. Urbanaite A., Jonusis M., Buksnaitiene R., Balkaitis S., Cikotiene I. Electrophile-Mediated Reactions of Functionalized Propargylic Substrates. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 7091–7113. Doi: 10.1002/ejoc.201501063.
7. Sanemitsu Y., Kawamura S., Satoh J., Katayama T., Hashimoto S. Synthesis and herbicidal activity of 2-acylimino-3-phenyl-1,3-thiazolines – A new family of bleaching herbicides. *J. Pestic. Sci.*, 2006, 31(3), 305–310. Doi: 10.1584/jpestics.31.305.
8. Arshadi S., Vessally E., Edjlali L., Hosseinzadeh-Khanmiri R., Ghorbani-Kalhor E. N-Propargylamines: versatile building blocks in the construction of thiazole cores. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 625–638. Doi: 10.3762/bjoc.13.61.
9. Fedoseev P., Sharma N., Khunt R., Ermolat'ev D., Van Der Eycken E. Iodine-mediated regioselective gunilation-amination of propargylamines towards the synthesis of diversely substituted 2-aminoimidazoles. *RSC Adv.* 2016, 6, 75202-75206. Doi: 10.1039/c6ra13371a.
10. Gazzola S., Beccalli E.M., Borelli T., Castellano C., Chiacchio M.A., Diamante D., Broggin G. Copper(II)-Catalyzed Alkoxyhalogenation of Alkynyl Ureas and Amides as a Route to Haloalkylidene-Substituted Heterocycles *J. Org. Chem.* 2015, 80(14), 7226–7234. Doi: 10.1021/acs.joc.5b01227.
11. Viart H.M.-F., Larsen T.S., Tassone C., Andresen T.L., Clausen M.H. Propargylamine–isothiocyanate reaction: efficient conjugation chemistry in aqueous media. *Chem. Commun.*, 2014, 50, 7800. Doi: 10.1039/c4cc00863d.
12. Huang S., Shao Y., Liu R., Zhou X. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I<sub>2</sub> (NBS). *Tetrahedron*, 2015, 71(24), 4219–4226. Doi: 10.1016/j.tet.2015.04.080.
13. Stephen A., Hashmi K., Hffner T., Yang W., Pankajakshan S., Schfer S., Schultes L., Rominger F. Gold Catalysis: Non-Spirocyclic Intermediates in the Conversion of Furanynes by the Formal Insertion of an Alkyne into an Aryl–Alkyl CC Single Bond. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 10480–10486. Doi: 10.1002/chem.201200306.

Стаття надійшла до редакції: 02.11.2020.

## SYNTHESIS AND BROMINATION OF PROPARGYLIC TRIFLUOROACETIC ACID AMIDE

**Povidaichyk M.V., Onysko M.Yu., Mykhaylychenko S.S., Shermolovich Yu.G., Lendel V.G.**

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: mariannapovidaichyk@gmail.com*

Carboxylic acid amides are convenient reagents for organic synthesis, and are promising building blocks for obtaining a large number of acyclic and heterocyclic compounds.

Among the various aliphatic, aromatic and heterocyclic amides, fluorine-containing derivatives are the least studied. The presence of a carbonyl group, a fluoroalkyl substituent and an alkyl-substituted amino functional groups determines the variety of transformations for this class of compounds. The introduction of an unsaturated alkyl substituent to the amide nitrogen atom and the presence of an additional nucleophilic center of the oxygen or nitrogen atom makes such amides promising for the study of their reactions with electrophilic reagents.

The aim of this work is the synthesis of propargyl trifluoroacetic acid amide and the study of its interaction with bromine.

Trifluoroacetic acid propargylamide was prepared from trifluoroacetic acid ethyl ester and propargylamine in tetrahydrofuran medium, its structure was confirmed by NMR1H and NMR19F spectra.

It is known from the literature sources that the presence of a multiple bond and an additional intramolecular nucleophilic center in propargyl amines and amides creates the pre-conditions for the cyclization reaction under the action of halogen-containing electrophilic reagents. Such structural features are also characteristic for N-propargyltrifluoroacetamide, namely the multiple bond of the propargyl moiety and additional intramolecular nucleophilic centers of nitrogen and oxygen atoms. Under the action of bromine as an electrophilic reagent on N-propargyltrifluoroacetamide, the formation of both the coupling product and the cyclization with the formation of azetidine, oxazoline or oxazine heterocycles is possible.

The bromination reaction of N-propargyltrifluoroacetamide was performed in dichloromethane with an equimolar amount of reagents in the presence of potash. According to the spectral data, the coupling product N-(2,3-dibromoprop-2-en-1-yl) trifluoroacetamide is formed, which is confirmed by the NMR1H and NMR19F spectra. The absence of the cyclization process can be explained via the lower nucleophilicity of the oxygen atom compared to sulfur.

**Keywords:** N-propargyltrifluoroacetamide; N-(2,3-dibromoprop-2-en-1-yl) trifluoroacetamide; electrophilic connection.

### References

1. Herszman J.D., Berger M., Waldvogel S.R. Fluorocyclization of N-Propargylamides to Oxazoles by Electrochemically Generated ArF<sub>2</sub>. *Org. Lett.* 2019, 21(19), 7893–7896. Doi: 10.1021/acs.orglett.9b02884.
2. Nilsson B.M., Hacksell U. Base-Catalyzed cyclization of N-propargylamides to oxazoles. *J. Het. Chem.* 1989, 26(2), 269–275. Doi: 10.1002/jhet.5570260201.
3. Short K.M., Ziegler C.B. An addition-elimination strategy for the synthesis of oxazoles. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34(1), 71–74. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)60060-6.
4. Arcadi A., Cacchi S., Cascia L., Fabrizi G., Marinelli F. Preparation of 2,5-Disubstituted Oxazoles from N-Propargylamides. *Org. Lett.* 2001, 3(16), 2501–2504. Doi: 10.1021/ol016133m.
5. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53(5), 709–716. Doi: 10.1134/S1070428017050104.
6. Urbanaite A., Jonusis M., Buksnaitiene R., Balkaitis S., Cikotiene I. Electrophile-Mediated Reactions of Functionalized Propargylic Substrates. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 7091–7113. Doi: 10.1002/ejoc.201501063.
7. Sanemitsu Y., Kawamura S., Satoh J., Katayama T., Hashimoto S. Synthesis and herbicidal activity of 2-acylimino-3-phenyl-1,3-thiazolines – A new family of bleaching herbicides. *J. Pestic. Sci.*, 2006, 31(3), 305–310. Doi: 10.1584/jpestics.31.305.
8. Arshadi S., Vessally E., Edjlali L., Hosseinzadeh-Khanmiri R., Ghorbani-Kalhor E. N-Propargyl-amines: versatile building blocks in the construction of thiazole cores. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 625–638. Doi: 10.3762/bjoc.13.61.
9. Fedoseev P., Sharma N., Khunt R., Ermolat'ev D., Van Der Eycken E. Iodine-mediated regioselective gunilation-amination of propargylamines towards the synthesis of diversely substituted 2-aminoimidazoles. *RSC Adv.* 2016, 6, 75202–75206. Doi: 10.1039/c6ra13371a.
10. Gazzola S., Beccalli E.M., Borelli T., Castellano C., Chiacchio M.A., Diamante D., Brogini G. Copper(II)-Catalyzed Alkoxyhalogenation of Alkynyl Ureas and Amides as a Route to Haloalkylidene-Substituted Heterocycles. *J. Org. Chem.* 2015, 80(14), 7226–7234. Doi: 10.1021/acs.joc.5b01227.
11. Viart H.M.-F., Larsen T.S., Tassone C., Andresen T.L., Clausen M.H. Propargylamine–isothiocyanate reaction: efficient conjugation chemistry in aqueous media. *Chem. Commun.*, 2014, 50, 7800. Doi: 10.1039/c4cc00863d.
12. Huang S., Shao Y., Liu R., Zhou X. Facile access to oxazolidin-2-imine, thiazolidin-2-imine and imidazolidin-2-imine derivatives bearing an exocyclic haloalkylene via direct halocyclization between propargylamines, heterocumulenes and I<sub>2</sub> (NBS). *Tetrahedron*, 2015, 71(24), 4219–4226. Doi: 10.1016/j.tet.2015.04.080.
13. Stephen A., Hashmi K., Hffner T., Yang W., Pankajakshan S., Schfer S., Schultes L., Rominger F. Gold Catalysis: Non-Spirocyclic Intermediates in the Conversion of Furanynes by the Formal Insertion of an Alkyne into an Aryl–Alkyl CC Single Bond. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 10480–10486. Doi: 10.1002/chem.201200306.