

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **231878**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422969**

(51) Int.Cl.

C07C 245/08 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **26.09.2017**

(54) **Fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
04.06.2018 BUP 12/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.04.2019 WUP 04/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

KATARZYNA MATCZYSZYN, Wrocław, PL

PIOTR MŁYNARZ, Kielczów, PL

MARTA DUDEK, Dańczów, PL

MARCO DEINA, Wrocław, PL

ZIEMOWIT POKŁADEK, Kielce, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 231878 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami znajdujące zastosowanie głównie jako przełącznik molekularne w biologii, które umożliwiają kontrolę aktywności biomolekuł. Przedmiotem wynalazku jest również sposób ich wytwarzania.

Dotychczas w literaturze naukowej oraz patentowej nie została opisana żadna z fluorowych pochodnych azobenzenu z poliaminami będąca przedmiotem wynalazku oraz sposobu ich wytwarzania.

Istotą wynalazku są fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają pochodną dietylotriaminy lub R_1 oznacza pochodną dietylotriaminy a R_2 oznacza wodór, w postaci *N*-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo(2,6-difluoro)benzoesowego oraz *N,N'*-Di-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego.

Sposób wytwarzania fluorowych pochodnych azobenzenu z poliaminami o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają pochodną dietylotriaminy lub R_1 oznacza pochodną dietylotriaminy a R_2 oznacza wodór polega na tym, że do roztworu odpowiedniej fluorowej pochodnej azobenzenu w dimetyloformamidzie dodaje się DIPEA (*ang.* *N,N*-diisopropylethylamine), HATU (*ang.* 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate) oraz *N,N'*-Di-Boc-dietylenotriaminę, a następnie kolejno otrzymuje się *N*-Boc aminowe pochodne azobenzenu zawiesza się w dichlorometanie i dodaje się kwas trifluorooctowy, po czym usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, w efekcie czego otrzymuje się fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami o wzorze ogólnym 1, w formie soli kwasu trifluorooctowego, w postaci pomarańczowego lub czerwonego proszku.

Wytworzone według wynalazku, fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami charakteryzują się wysoką rozpuszczalnością w wodzie, do czego przyczynia się fragment poliaminowy oraz bardzo wysoką stabilnością termiczną formy *cis*, czas połowicznego zaniku formy *cis* w temperaturze 25°C wynosi ponad rok. Związki o wzorze 1 oraz 2 posiadają atomy fluoru w pozycji *orto* w stosunku do wiązania azowego, które przyczyniają się do rozseparowania pasm odpowiedzialnych za przejście $n \rightarrow \pi^*$ o ok. 50 nm³. Umożliwia to selektywną indukcję danej formy przy użyciu światła widzialnego. Ponadto, związki te selektywnie oddziałują z DNA, na wskutek działania światłem na fluorową pochodną azobenzenu z poliaminami następuje zmiana formy DNA z B - A i z A - B.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach wykonania oraz na schematach reakcji.

Przykład 1

W kolbie okrągłodennej umieszcza się 0.14 g (0.48 mmol) kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo(2,6-difluoro)benzoesowego, 20 ml dimetyloformamidu, 0.15 g (1.16 mmol) DIPEA oraz 0.22 g (0.58 mmol) HATU, a następnie dodaje się 0.18 g (0.58 mmol) *N,N'*-di-Boc-dietylenotriaminy. Roztwór pozostawia się na mieszanie na 12 h, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie wykonuje się ekstrakcję w układzie woda/eter dietylowy (3 x 50 ml), fazę organiczną suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu magnezu oraz odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent octan etylu. W efekcie otrzymuje się czerwony proszek 0.20 g (0.34 mmol) będący *N*-Boc aminową pochodną azobenzenu z wydajnością 69%. Otrzymany związek 0.20 g (0.34 mmol) umieszcza się w 10 ml dichlorometanu, a następnie dodaje się 1 ml kwasu trifluorooctowego. Roztwór miesza się przez 2 godziny, po czym odparowuje się rozpuszczalnik wraz z kwasem trifluorooctowym pod zmniejszonym ciśnieniem. W efekcie czego otrzymuje się 0.13 g *N*-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo(2,6-difluoro)benzoesowego w postaci jego soli kwasu trifluorooctowego, z wydajnością 100%.

Otrzymany produkt w formie trans charakteryzuje się następującymi właściwościami spektroskopowymi:

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ:

7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.24 (m, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ:

162.91, 162.62, 117.36, 115.04, 113.00, 112.47, 112.2, 111.78, 47.77, 44.32, 36.38, 35.31.

HRMS *m/z* (ESI): wymagane dla [M+H]⁺: 384.1447 znalezione: 384.1447

Przykład 2

W kolbie okrągłodennej umieszcza się 0.05 g (0.15 mmol) kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego, kolejno rozpuszcza się go w 10 ml dimetyloformamidu. Następnie dodaje się

0.11 g (0.87 mmol) DIPEA i 0,16 g (0,43 mmol) HATU. Kolejno do mieszaniny dodaje się 0.23 g (0.77 mmol) *N,N'*-Boc-dietylenotriaminy. Reakcję pozostawia się na mieszanie przez noc, po czym rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czerwony proszek. W kolejnym kroku, wykonuje się ekstrakcję w układzie woda/eter dietylowy (3 x 50 ml), po czym fazy organiczne łączy się, osusza za pomocą bezwodnego siarczanu magnezu oraz odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent gradient: początkowo dichlorometan (100%) przechodząc do octanu etylu (100%). Po oczyszczeniu otrzymuje się *N*-Boc aminową pochodną azobenzenu, jako pomarańczowy proszek z wydajnością 78%. W kolejnym etapie, otrzymany wcześniej związek – 0,11 g (0,12 mmol), rozpuszcza się w 10 mL dichlorometanu oraz dodaje się 1 ml kwasu trifluorooctowego, reakcję prowadzi się przez 2 h, a następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, w wyniku czego otrzymuje się *N,N'*-Di-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego w postaci soli kwasu trifluorooctowego z wydajnością 100%. Otrzymany produkt w formie trans charakteryzuje się następującymi właściwościami spektroskopowymi :

¹H NMR (601 MHz, D₂O) δ:

7.68 - 7.55 (m, 4H), 3.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.54 - 3.34 (m, 12H).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O) δ:

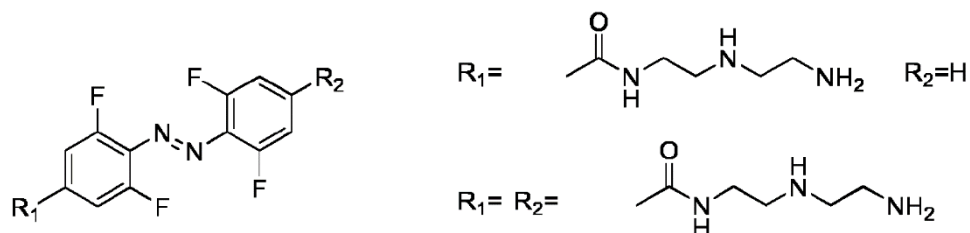
167.74, 154.83, 137.09, 132.54, 112.2, 47.85, 44.42, 36.52, 35.38.

HRMS *m/z* (ESI): wymagane dla [M+H]⁺: 513.2350 znalezione: 513.2327.

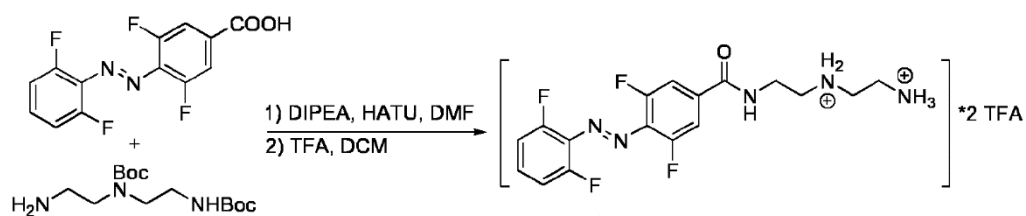
Zastrzeżenia patentowe

1. Fluorowe pochodne azobenzenu z poliaminami o wzorze ogólnym 1 w którym R₁ i R₂ oznaczają pochodną dietylotriaminy lub R₁ oznacza pochodną dietylotriaminy a R₂ oznacza wodór, w postaci: *N,N'*-Di-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego oraz *N*-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo-(2,6-difluoro)benzoesowego.
2. Sposób wytwarzania fluorowych pochodnych azobenzenu z poliaminami o wzorze ogólnym 1 w którym R₁ i R₂ oznaczają pochodną dietylotriaminy lub R₁ oznacza pochodną dietylotriaminy a R₂ oznacza wodór **znamienny tym**, że do roztworu kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo(2,6-difluoro)benzoesowego lub kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego w dimetyloformamidzie dodaje się DIPEA, HATU oraz *N,N'*-Di-Boc-dietylenotriaminę, następnie odblokowuje się grupy aminowe poprzez zawieszenie danego związku w dichlorometanie oraz dodanie kwasu trifluorooctowego, po czym rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, w efekcie czego, otrzymuje się: *N*-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 4-(2,6-difluorofenylo)azo(2,6-difluoro)benzoesowego lub *N,N'*-Di-[2-*N*-(2-aminoetylo)aminoetylo]amid kwasu 2,2',6,6'-tetrafluorobenzeno-4,4'-dikarboksylowego w formie soli kwasu trifluorooctowego, w postaci pomarańczowego lub też czerwonego proszku.

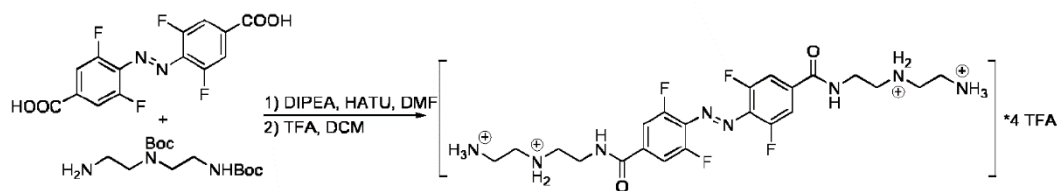
Rysunki



Wzór ogólny 1



Schemat reakcji 1



Schemat reakcji 2