

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»



ГАЙДАРЖИ ІВАН ІВАНОВИЧ

УДК 547.-32 + 661.744.14

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ АЛІФАТИЧНИХ
ПЕРФТОРОАЛКОКСІАЛКІЛАМІНІВ ТА
ПЕРФТОРОАЛКОКСИБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі органічних і фармацевтичних технологій Державного університету «Одеська політехніка» Міністерства освіти і науки України, м. Одеса.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Куншенко Борис Васильович
Державний університет «Одеська політехніка»
МОН України, м. Одеса
професор кафедри органічних і фармацевтичних технологій

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Александрова Катерина Вячеславівна
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, м. Запоріжжя,
завідувач кафедри біологічної хімії;

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
Герус Ігор Іванович
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря
НАН України,
завідувач відділу тонкого органічного синтезу

Захист відбудеться «24» вересня 2021 р. о 11⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, проспект Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, проспект Гагаріна, 8.

Автореферат розісланий « 19 » серпня 2021 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03



К.В. Янова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Аліфатичні аміни мають широке використання в якості вихідних речовин для синтезу лікарських препаратів, що застосовуються в лікуванні захворювань серцево-судинної системи як протипухлинні препарати, місцеві анестетики, анальгезуючі та протизапальні засоби. Крім того, аліфатичні аміни застосовуються в синтезі амінотрифторосульфуранів – аналогів чотирифтористої сірки, які за кімнатної температури перебувають у рідкому стані, що дає можливість роботи з ними без використання спеціальної реакційної апаратури.

В свою чергу, ароматичні карбонові кислоти та їх похідні є вихідними сполуками для одержання гербіцидів, пестицидів та інших агрохімікатів. Також необхідно відзначити застосування похідних ароматичних карбонових кислот в якості лікарських речовин, що мають антиаритмічну, жарознижувальну, знеболюючу або місцевоанестезуючу дію.

У загальному випадку наявність одного або декількох атомів фтору в органічних молекулах приводить до збільшення термічної стабільності одержаних сполук у порівнянні з їх нефторованими аналогами. У організмі людини такі сполуки зазвичай мають вищу метаболічну стабільність та краще проникають через мембрани клітин. Однак аліфатичні аміни, що містять у своїй будові перфтороалкоксигрупи, раніше описані не були. До початку наших робіт був відомий лише один приклад синтезу первинного аміну, що містить трифторометоксигрупу, в якому були використані важкодоступні реагенти.

Недостатньо уваги приділено і одержанню перфтороалкоксибензойних кислот. Окремі приклади синтезу таких кислот, що зустрічаються у літературі, не висвітлюють загальних закономірностей синтезу бензойних кислот з перфтороалкоксигрупами. Саме тому розробка синтетичних підходів до одержання аліфатичних амінів та ароматичних карбонових кислот, що містять перфтороалкоксигрупи, є актуальним завданням.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетної науково-дослідної теми кафедри органічних і фармацевтичних технологій Державного університету «Одеська політехніка» «Синтез і дослідження властивостей аліфатичних амінів з перфтороалкоксигрупами» (2018–2022 рр., № держреєстрації 0118U003758).

Мета дослідження. Мета дисертаційної роботи – розробка методів синтезу первинних та вторинних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот, синтез на їх основі нових термостабільних фторуючих агентів і фторовмісних потенційних місцевих анестетиків.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- розробити метод синтезу перфтороалкоксіалкіламінів шляхом взаємодії фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів з SF₄ у розчині безводного HF та подальшого гідразінолізу одержаних N-перфтороалкоксіалкілфталімідів;

- розробити метод синтезу вторинних аліфатичних трифторометоксивмісних амінів взаємодією N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з COF_2 та SF_4 у розчині безводного HF;

- розробити метод синтезу вторинних моно- та біс(пентафтороетоксіетил)амінів на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та SF_4 у розчині безводного HF;

- знайти нові термостабільні фторуючі агенти та дослідити їх взаємодію із заміщеними бензойними кислотами з метою поліпшення методу синтезу *para*-заміщених трифторометилбензенів;

- розробити метод синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот на основі відповідних естерів трифтороацетоксибензойних кислот та SF_4 у розчині безводного HF, дослідити закономірності перебігу реакцій в залежності від умов їх проведення;

- розробити методи синтезу пентафтороетоксивмісних аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнамідю, провести попередню оцінку їх місцевоанестезуючої активності, вивчити зв'язок між будовою одержаних сполук та їх активністю.

Об'єкт дослідження: аліфатичні перфтороалкоксиалкіламіни та перфтороалкоксибензойні кислоти.

Предмет дослідження: синтез алкіламінів з трифторометокси- та пентафтороетоксигрупами, одержання на їх основі диалкіламінотрифторидів сірки; синтез пентафтороетоксибензойних кислот, їх естерів та N-заміщених амідів.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (мас-спектрометрія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F), хроматографія, елементний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропоновано зручний метод синтезу первинних трифторометокси- та пентафтороетоксіалкіламінів на основі фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів та чотирифтористої сірки у розчині безводного фтористого водню.

Вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів, який полягає у послідовній взаємодії N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з COF_2 та чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню, встановлено, що в результаті реакції відбувається утворення фторобензену, наведене пояснення цього процесу.

Вперше на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та SF_4 у розчині безводного HF отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

Знайдено новий термостабільний фторуючий агент – біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфурани, успішно застосований у новому методі синтезу *para*-заміщених трифторометилбензенів з відповідних бензойних кислот.

Вперше встановлені та пояснені основні закономірності взаємодії алкілових естерів трифтороацетоксибензойних кислот з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню та запропоновані схеми відповідних концертних перегрупувань, що дало змогу розробити методи синтезу недоступних раніше моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.

Запропоновано схеми концертних перегрупувань всіх спостережених реакцій, рушійною силою яких є внутрішньомолекулярні взаємодії $nO(N) \rightarrow \sigma_{C-F}^*$ та $nF \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, що підтверджено аналізом впливу замісників на продукти перетворень.

Розроблені методи синтезу аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнаміду, що містять пентафтороетоксигрупу замість аміногрупи, проведено попередню оцінку їх місцевоанестезуючої активності. Встановлено, що заміна аміногрупи на пентафтороетоксигрупу позитивно відображається на активності одержаних сполук, а домінуючий вплив у цьому має саме положення групи пентафтороетоксигрупи у бензеновому ядрі.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці методів синтезу первинних та вторинних аліфатичних амінів, що містять трифторометокси- або пентафтороетоксигрупу. Аліфатичні аміни та ароматичні карбонові кислоти з перфтороалкоксигрупами є корисними білдинг-блоками, наприклад, для одержання термостабільних фторуючих агентів. Одержано невідомі раніше пентафтороетоксибензойні кислоти, їх естери та аміді, досліджено місцевоанестезуючу активність синтезованих похідних пентафтороетоксибензойних кислот.

Особистий внесок здобувача.

Особисто здобувачем виконані основна частина експериментальної роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови синтезованих сполук, пошук та аналіз наукової літератури та формулювання висновків роботи. Постановка задачі та обговорення результатів проведені з науковим керівником д.х.н., проф. Куншенко Б.В. (Державний університет «Одеська політехніка»). Окремі етапи дослідження виконані спільно з д.б.н., проф. Кравченко І.А. (Державний університет «Одеська політехніка»).

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені на наукових конференціях: 18TH European Symposium on Fluorine Chemistry (м. Київ, 2016 р.), Українська науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, професора Павла Олексійовича Петюніна (м. Харків, 2014 р.), Десята Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю (м. Вінниця, 2017 р.), Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, (м. Луцьк, 2019р.), XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2020" (ХКЧ'20) (Харків, 2020 р.), XXI Наукова молодіжна конференція (Одеса, 2020 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у фахових періодичних виданнях, одне з яких індексується міжнародною наукометричною базою Scopus та тези 6 доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 163 аркушах машинописного тексту. Робота складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку використаних джерел (122 найменування). Зміст роботи ілюструється 111 схемами, 26 таблицями та 5 рисунками.

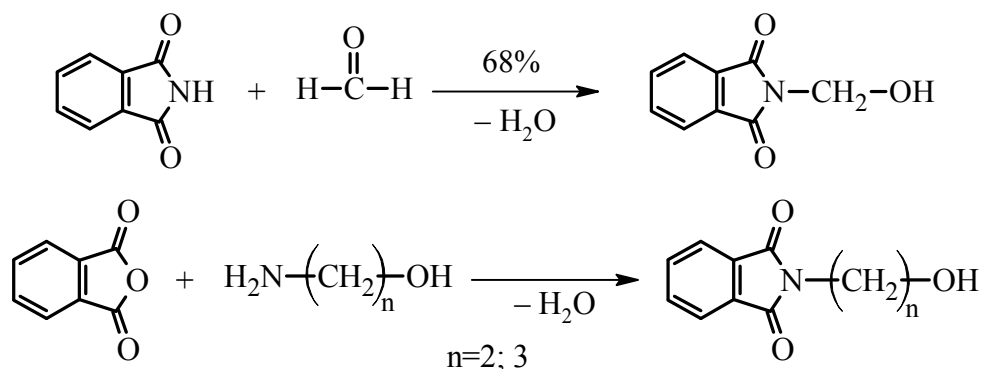
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтована актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету дослідження, наведена наукова новизна та пояснене практичне значення отриманих результатів.

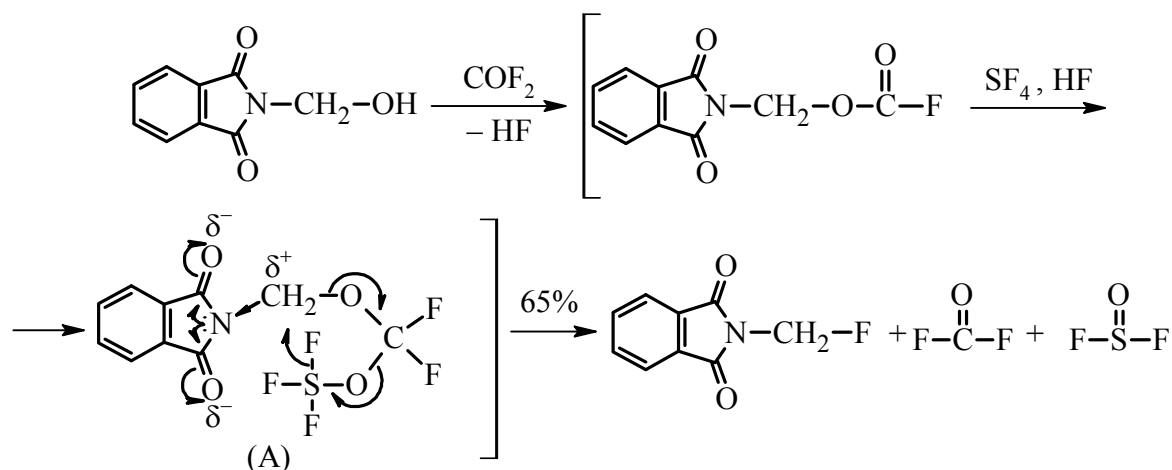
Перший розділ роботи (огляд літератури) присвячено описаним в літературі способам одержання аліфатичних та ароматичних сполук, що містять трифторометокси- та пентафтороетоксигрупи.

У **другому розділі** розглянуто синтез та властивості аліфатичних амінів з перфтороалкоксигрупами.

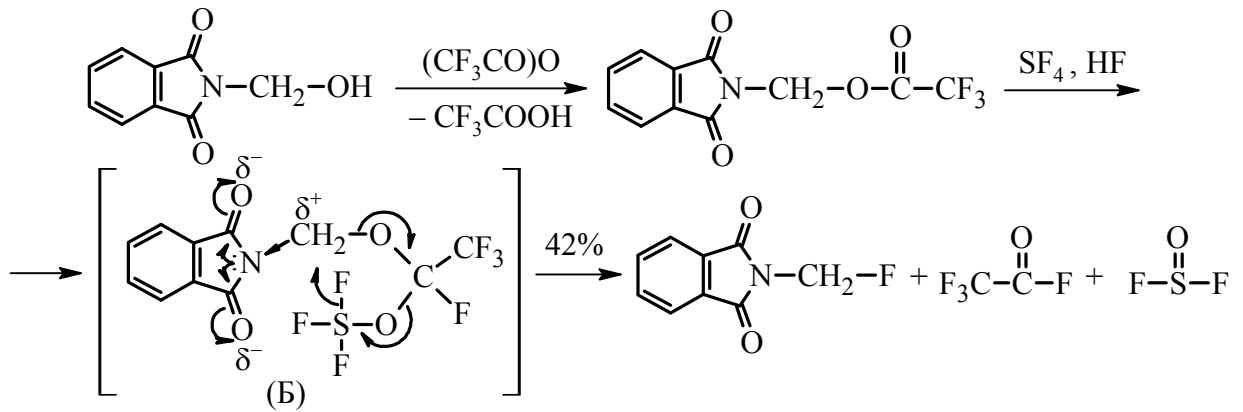
В якості вихідних реагентів були використані N-гідроксиметилфталімід, який утворювався під дією 30% розчину формальдегіду на фталімід з виходом 68%, а також N-(2-гідроксіетил)фталімід та N-(3-гідроксипропіл)фталімід, що утворювалися із відповідних аміноспиртів та фталевого ангідриду з виходами 90% та 80%:



Фтороформіат, одержаний при взаємодії N-гідроксиметилфталіміду з карбонілфторидом, під дією SF₄ у розчині безводного HF перетворюється в N-фторометилфталімід з виходом 65%:

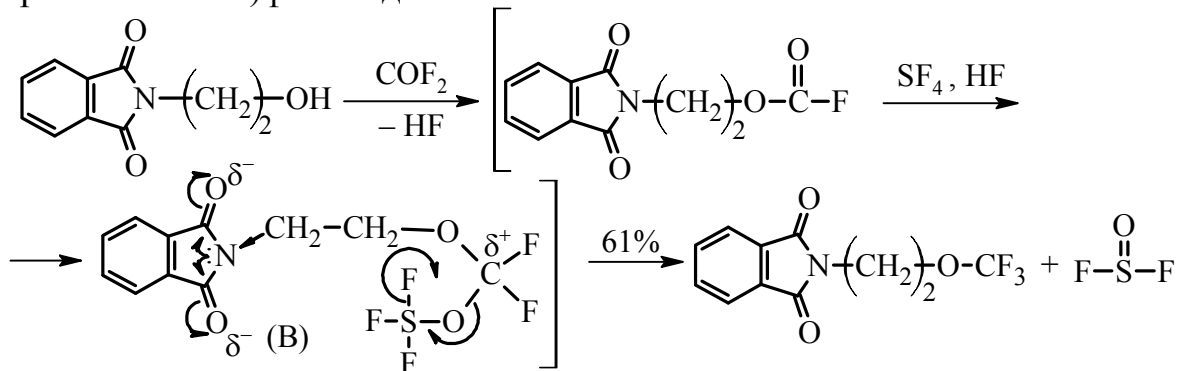


Несподівано виявилось, що N-трифтороацетоксиметилфталімід реагує з SF₄ у розчині безводного HF аналогічно його фтороформільному аналогу з утворенням N-фторометилфталіміду:

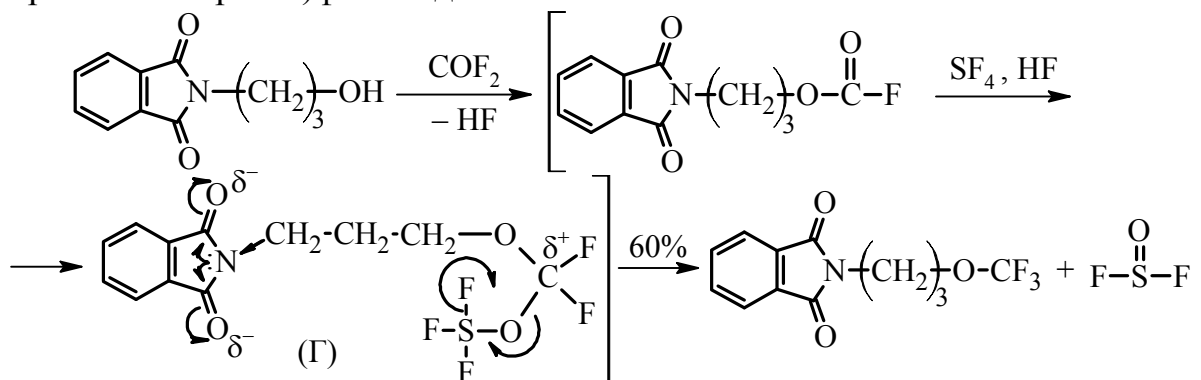


Вірогідно, напрямок реакцій визначається концертним перегрупуванням внаслідок узгодженої дії внутрішньомолекулярних взаємодій $nO \rightarrow \sigma_{SF}^*$ і $nF \rightarrow \sigma_{OC}^*$. Однаковий напрямок реакцій обумовлений присутністю достатньо електрофільного зв'язку CH_2-O внаслідок одночасного індукційного впливу фталімідного циклу та особливо групи OCF_2 (OF_2CF_3). При цьому вирішальне значення має індукційний вплив груп $C(O)F$ та $C(O)CF_3$; аналогічний вплив фталімідного залишку значно менший.

Іншим чином взаємодіє фтороформільне похідне N-(2-гідроксіетил)фталіміду з чотирифтористою сіркою у розчині безводного HF. В результаті реакції утворення N-фторометилфталіміду не відбувалося. Натомість було одержано N-(2-трифторометоксіетил)фталімід:



Подібним чином з чотирифтористою сіркою реагує фтороформільне похідне N-(3-гідроксипропіл)фталіміду. В результаті з виходом 60% утворюється N-(3-трифторометоксипропіл)фталімід:

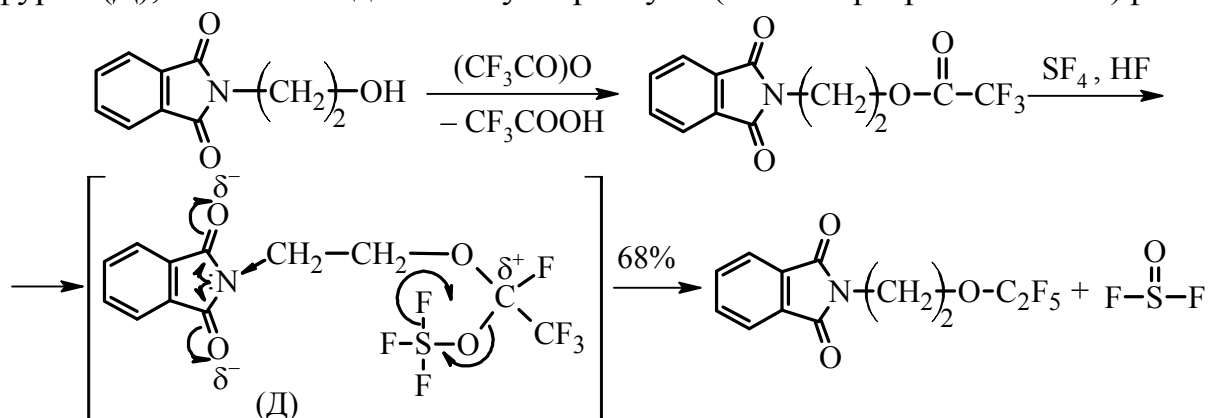


Утворення трифторометоксипохідних узгоджується зі зробленим вище припущенням. Внаслідок подовження метиленового містка між атомами нітрогену фталімідної групи та оксигену гідроксильної групи зменшується індукційний вплив

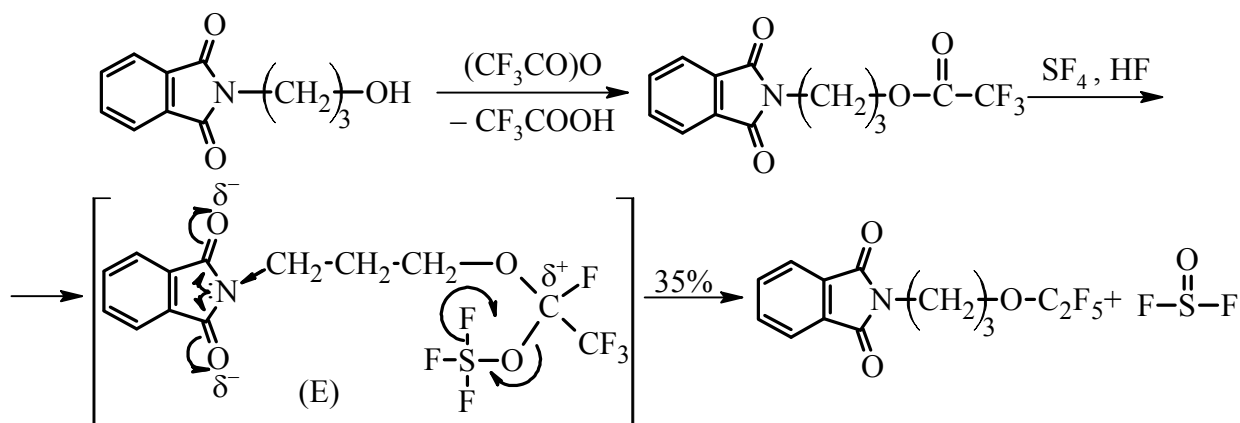
фталімідної групи і найбільш електрофільним зв'язком стає зв'язок $O-C(O)F$. В цих випадках можлива реалізація лише взаємодій $nO \rightarrow \sigma_{SF}^*$ та $nF \rightarrow \sigma_{O-C(O)F}^*$, що й приводять до утворення відповідних трифторометокси- та пентафтороетокси- похідних.

Аналогічні результати отримані при фторуванні трифтороацетильних похідних N-(2-гідроксіетил)- та N-(3-гідроксипропіл)фталімідів.

Так, трифтороацетильне похідне N-(2-гідроксіетил)фталіміду під дією чотирифтористої сірки в розчині безводного фтористого водню перетворюється на сульфуран (Д), який з виходом 68% утворює у N-(2-пентафтороетоксіетил)фталімід:

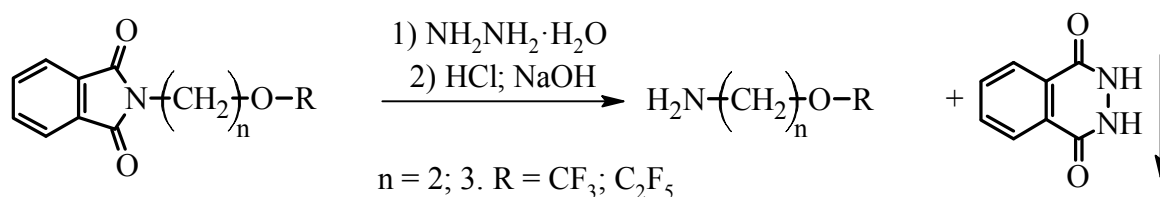


В результаті аналогічної реакції трифтороацетильне похідне N-(3-гідроксипропіл)фталіміду перетворюється на сульфуран (Е), який далі з виходом 35% перетворюється на N-(3-пентафтороетоксипропіл)фталімід:



Таким чином, з вищеведеного випливає, що збільшення довжини вуглеводневого ланцюга в перфтороацетильних похідних алканолфталімідів приводить до зміни напрямку перегрупування трифторосульфуранив від фторометилфталімідів до утворення перфтороалкоксіалкілфталімідів.

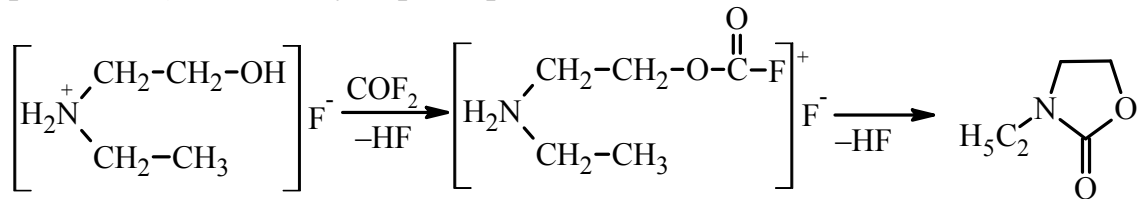
В результаті реакції трифторометокси- та пентафтороетокси- похідних алкілфталімідів з гідразингідратом утворюються відповідні трифторометокси- та пентафтороетокси- алкіламіни:



Застосування фталімідної захисної групи в реакціях з карбонілфторидом, трифтороцтовим ангідридом та чотирифтористою сіркою дозволяє успішно одержувати лише первинні перфтороалкоксивмісні алкіламіни.

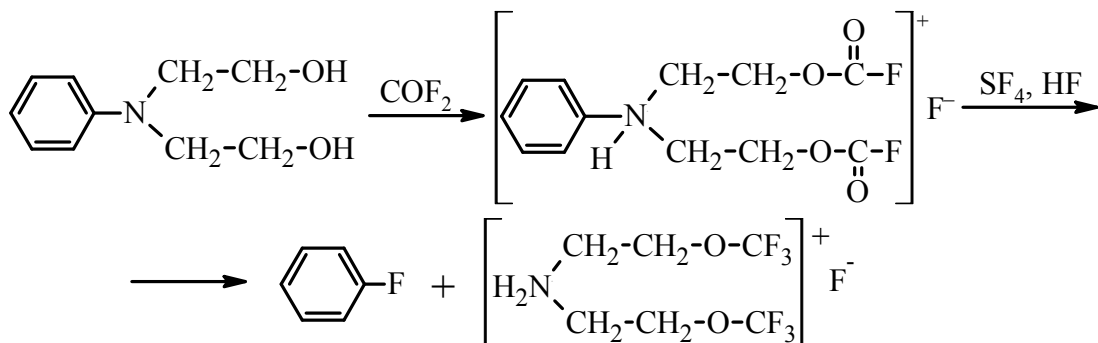
Ми припустили, що вторинну аміногрупу в реакціях з SF_4 в розчині безводного HF можна захистити за рахунок утворення фтористоводневих солей відповідних амінів. Але при взаємодії діетаноламіну з карбонілфторидом та подальшій реакції з SF_4 в розчині безводного HF утворення біс(2-трифторометоксиетил)аміну не відбувалося. Натомість протікали процеси полімеризації та осмолення реакційної суміші.

Одержаний в реакції гідрофториду 2-(етилетаміно)етанолу з карбонілфторидом фтороформіат замість утворення відповідного N-етил-(2-трифторометоксі)-етиламіну перетворюється на 3-етилпиперидин-2-он:

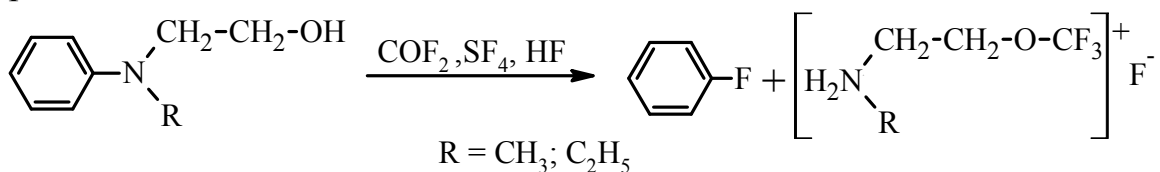


Судячи з усього, утворений фтороформіат швидко вступає в реакцію внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням циклічного аміду, який далі не взаємодіє з SF_4 в середовищі HF . Отже, одержання трифторометоксивмісних вторинних амінів шляхом фторування відповідних фтороформіатів чотирифтористою сіркою є неможливим.

Нами вперше показано, що вторинні аміни, які містять трифторометоксигрупу, можна отримати з високими виходами з третинних жирноароматичних етаноламінів. При взаємодії N-фенілдіетаноламіну з COF_2 та SF_4 в середовищі HF з виходом 75% утворюються гідрофторид біс(2-трифторометоксіетил)аміну та фторобензен:



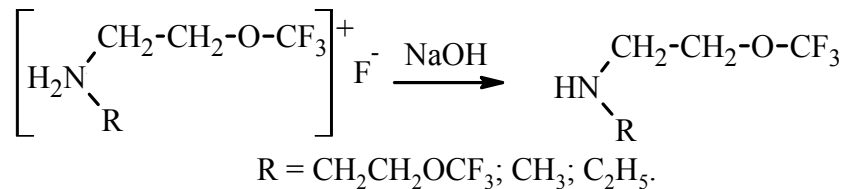
Аналогічно при взаємодії 2-(алкіл(феніл)аміно)етанолів з COF_2 та SF_4 в середовищі HF , відбувається утворення фтористоводневих солей трифторометоксивмісних амінів:



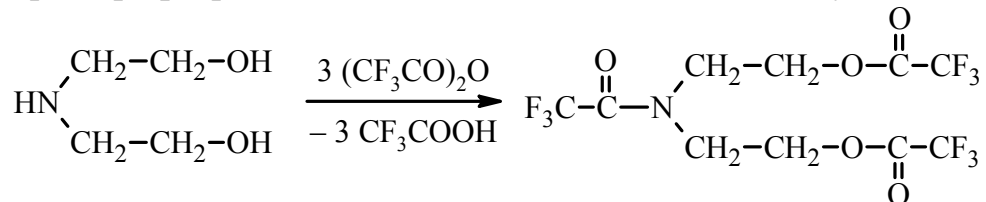
Вочевидь, протонування третинної аміногрупи приводить до різкого збільшення електрофільності зв'язку $C-N$, що обумовлює можливість

міжмолекулярної взаємодії типу $nF \rightarrow \sigma_{N-C}^*$ і сприяє утворенню фторобензену. Відсутність аналогічної реакції для зняття фталімідної групи, вірогідно, зумовлена її меншою електроноакцепторною здатністю порівняно з протонованою третинною фенілдіалкіламіногрупою.

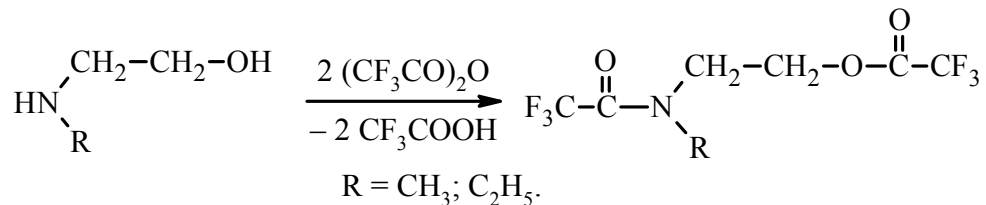
Взаємодія одержаних фтористоводневих солей з 10% розчином гідроксиду натрію приводить до утворення вторинних амінів, що містять трифторометоксигрупу:



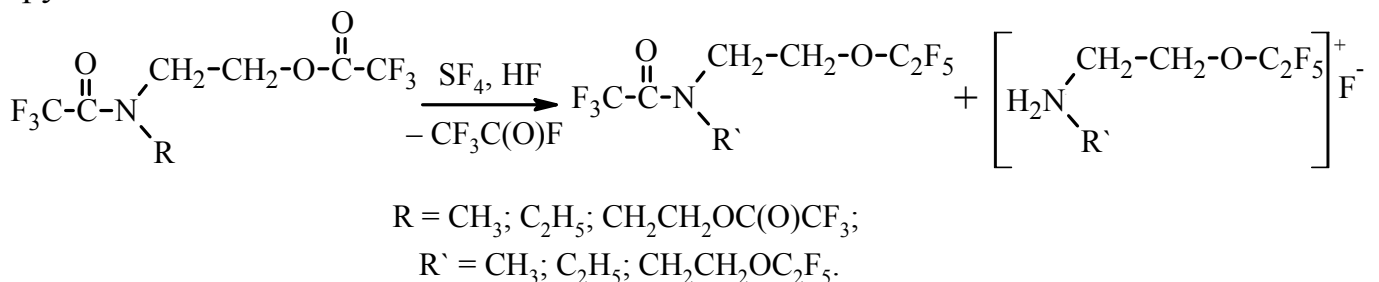
З метою одержання вторинних амінів, які містять пентафтороетоксигрупи, попередній захист аміногрупи здійснювали трифтороцтовим ангідридом. При взаємодії діетаноламіну з трьома еквівалентами трифтороцтового ангідриду, трифтороацетилювання протікає як по гідроксигрупам, так і по атому нітрогену, з утворенням трис-трифтороацетильного похідного діетаноламіну:



В реакцію трифтороацетилювання також вводились 2-(метиламіно)- та 2-(етиламіно)етаноли. В результаті трифтороацетилювання з майже кількісними виходами утворюються біс-трифтороацетильні похідні 2-(метиламіно)- та 2-(етиламіно)етанолів:



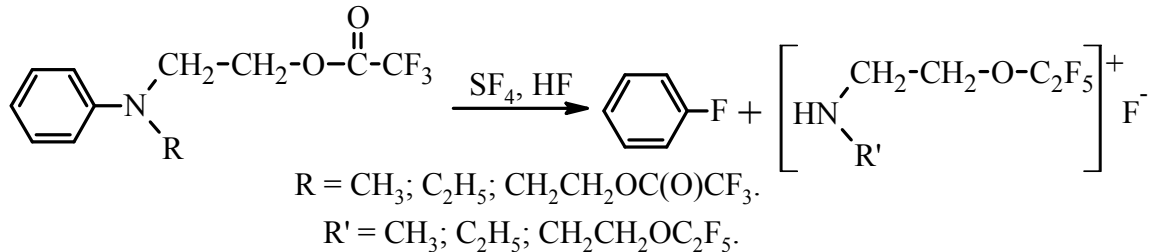
Отримані біс- та трис-трифтороацетильні похідні при взаємодії з чотирифтористою сіркою в середовищі HF несподівано утворюють поряд з цільовими N-трифтороацетильними похідними N-алкіл- або біс(2-пентафтороалкоксіетил)амінів і продукти зняття захисної трифтороацетильної групи:



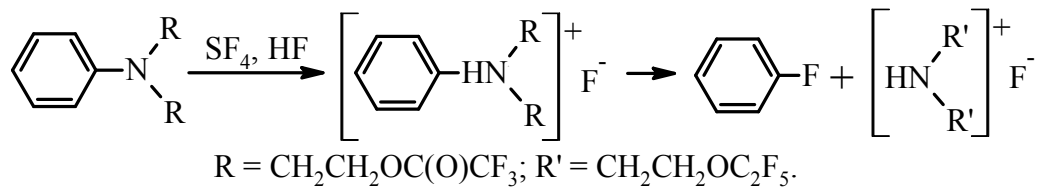
Це спостереження цілком узгоджується з висловленим нами припущенням з приводу причини відсутності зняття фталімідної групи. В цих сполуках під впливом

трифтороацетильної групи амідний атом нітрогену навряд чи здатен протонуватися, як і атом нітрогену фталімідної групи. В той же час, висока електроноакцепторна здатність трифтороацетильної групи сприяє збільшенню електрофільності зв'язку N–C(O), тобто взаємодії $nF \rightarrow \sigma^*_{N-C(O)}$, що і полегшує її відщеплення.

Пентафтороетоксивмісні вторинні аміни можна також одержувати з трифтороацетильних похідних N-фенілдіетаноламіну та 2-(алкіл(феніл)аміно)етанолів:

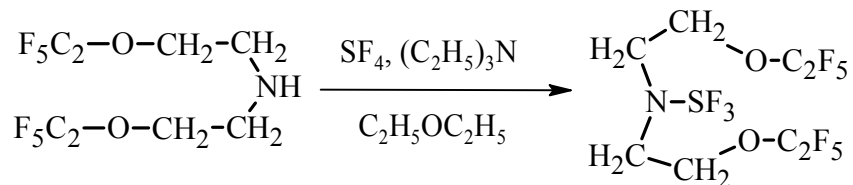


Судячи з усього, заміщення амонійної групи на атом фтору відбувається через утворення відповідної фтористоводневої солі. Утворена амонійна група нуклеофільно заміщується на атом фтору, що призводить до одержання не лише фторовмісних вторинних амінів, але й сполук, які містять атом фтору в ароматичному кільці:

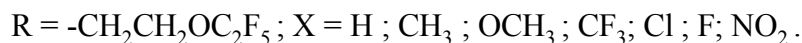
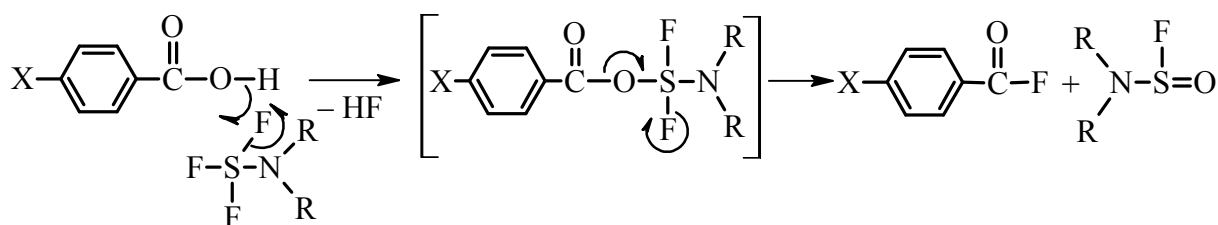


Таким чином, встановлено, що вторинні аміни, які містять трифторометоксигрупи, можуть бути отримані з третинних жирноароматичних амінів, в той час як пентафтороетоксивмісні вторинні аміни можна одержувати як з відповідних трифтороацетильних похідних вторинних аміноалканолів, так і з третинних жирноароматичних амінів.

На основі біс(2-пентафтороетоксietил)аміну та SF_4 синтезовано термостабільний фторуючий реагент – біс(2-пентафтороетоксietил)аміно-трифторосульфуран:

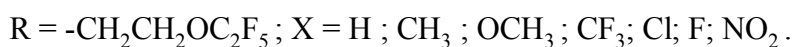
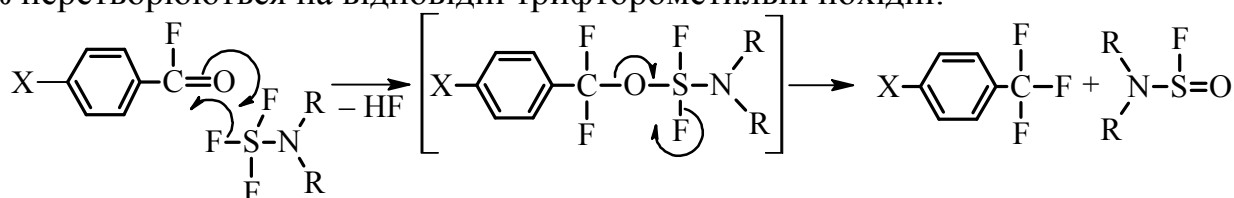


При фторуванні *para*-заміщених бензойних кислот біс(2-пентафтороетоксietил)амінотрифторосульфураном утворюються відповідні фторангідриди з виходами 89% – 99%.



Вірогідно, саме такий напрямок реакції також пояснюється концертним перегрупуванням унаслідок доміантного впливу внутрішньомолекулярних взаємодій $n_p\text{N} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ та $n\text{F} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$. Частковим підтвердженням цьому може бути аналіз практичних виходів фтороангідридів заміщених бензойних кислот в залежності від природи замісників в *para*-положеннях до групи $\text{C}(\text{O})\text{F}$ – виходи продуктів реакції в цілому зростають із збільшенням електроноакцепторних властивостей замісників, що приводить до зростання електрофільності зв'язку C-O у відповідному інтермедіаті а, отже, і до збільшення енергії взаємодії $n\text{F} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$.

Отримані фтороангідриди в результаті реакції з біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфуром за 130 – 150 °С з виходами 58% – 90% перетворюються на відповідні трифторометильні похідні:



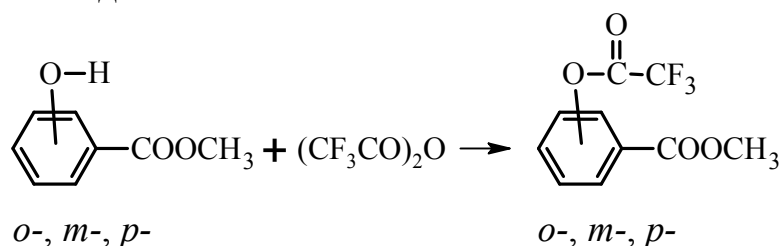
Зрозуміло, що утворення заміщених трифторометилбензенів також відбувається внаслідок концертного перегрупування за рахунок внутрішньомолекулярних взаємодій $n_p\text{N} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ та $n\text{F} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$. Достатньо вагомим підтвердженням цьому є збільшення виходів продуктів реакції зі зростанням електрофільності зв'язку C-O у відповідному інтермедіаті із збільшенням електроноакцепторних властивостей замісників.

Таким чином, в результаті дослідження вперше розроблено методи синтезу первинних та вторинних трифторометокси- та пентафтороетоксіалкіламінів взаємодією фтороформільних або трифтороацетильних похідних *N*-гідроксіалкілфталімідів з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню. Розроблено новий метод синтезу *para*-заміщених трифторометилбензенів взаємодією відповідних бензойних кислот з вперше синтезованим біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфуром.

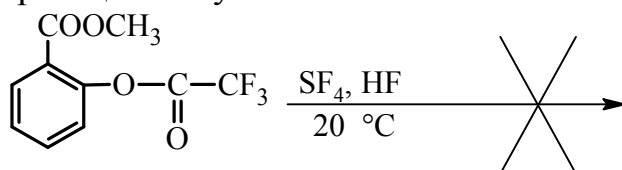
Запропоновано схеми концертних перегрупувань всіх спостережених реакцій, рушійною силою яких, на наш погляд, є внутрішньомолекулярні взаємодії $n\text{O}(\text{N}) \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ та $n\text{F} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$, що підтверджено відповідним аналізом впливу замісників на продукти перетворень.

Третій розділ присвячено одержанню перфтороалкоксибензойних кислот. Метилкові естери *ortho*-, *meta*- та *para*-гідроксибензойних кислот піддавалися трифтороацетилюванню в автоклаві за температури 150 °С протягом 5 годин з

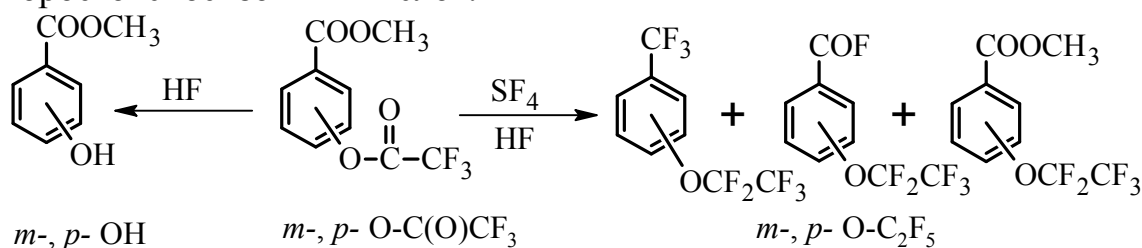
утворенням відповідних метилових естерів трифторацетоксибензойних кислот з майже кількісними виходами.



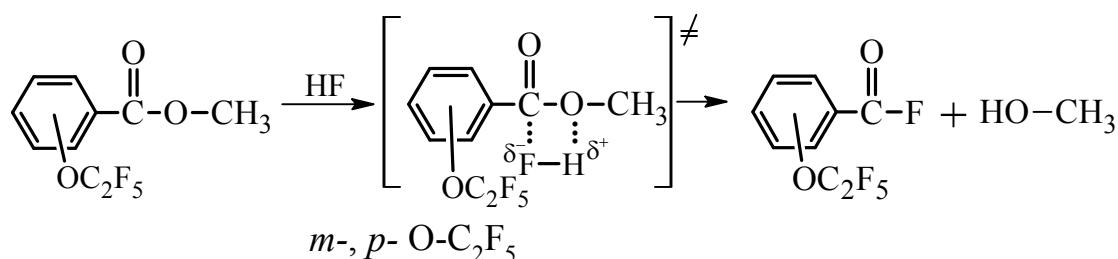
Далі метилові естери трифторацетоксибензойних кислот піддавали фторуванню чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню. Однак фторування метилового естеру *o*-трифторацетоксибензойної кислоти призвело до осмолення реакційної суміші навіть за кімнатної температури.



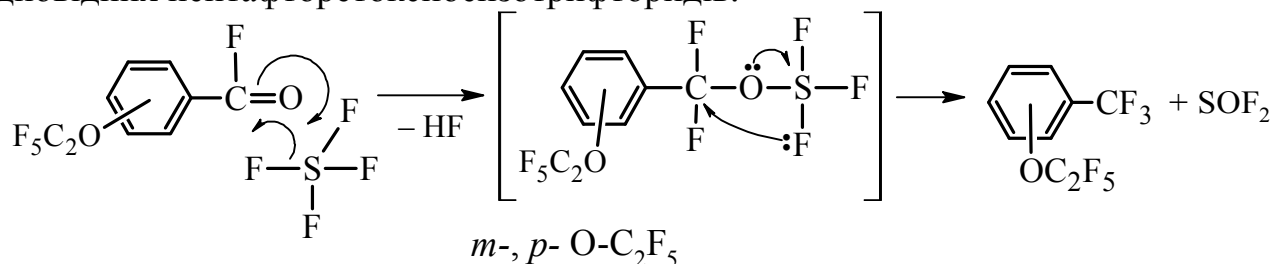
У той же час, у випадку аналогічного фторування відповідних *мета*- та *пара*-ізомерів осмолення не відбувалося, а утворювалася суміш пентафтороетоксипентафторидів і відповідних естерів та фтороангідридів пентафтороетоксибензойних кислот:



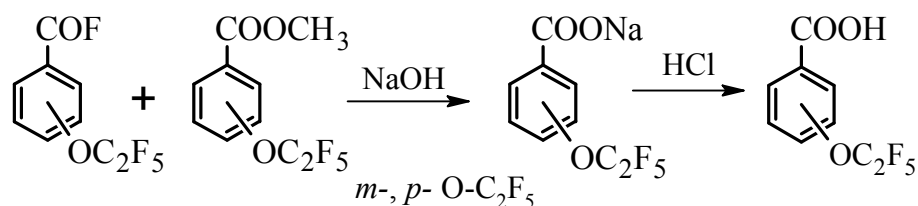
Судячи з усього, протікає не тільки фторування трифторацетоксигрупи до групи OC_2F_5 , але і розщеплення естерної групи COOCH_3 під дією фтористого водню до відповідних фтороангідридів і метилового спирту.



Утворені фторангідриди далі фторуються чотирифтористою сіркою до відповідних пентафтороетоксипентафторидів.



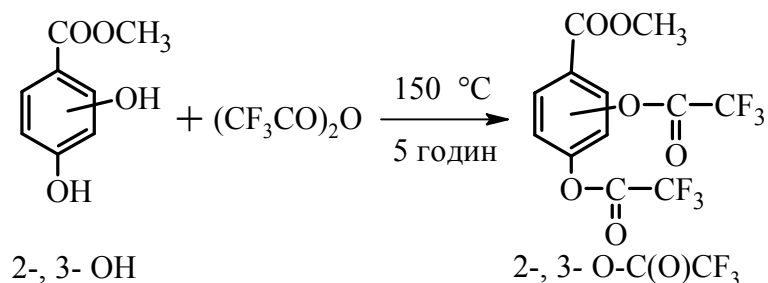
Суміш естерів та фтороангідридів монопентафтороетоксибензойних кислот після обробки розчином гідроксиду натрію та підкислення реакційної суміші соляною кислотою перетворюється на відповідні *мета*- або *пара*-пентафтороетоксибензойні кислоти з високими виходами.



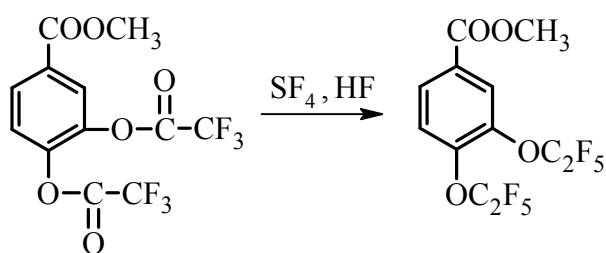
Окремо слід відзначити, що у разі відсутності перемішування реакційної суміші до 40% вихідних естерів трифтороацетоксибензойних кислот під дією фтористого водню розщеплюються до естерів гідроксибензойних кислот. Разом з тим, збільшення тривалості реакції фторування естерів трифтороацетоксибензойних кислот призводить до підвищення виходу відповідних бензотрифторидів.

Отже, нами показано, що *м*- та *п*-пентафтороетоксибензойні кислоти можна одержувати фторуванням естерів трифтороацетоксибензойних кислот SF_4-HF . Розроблена методика була використана для одержання біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.

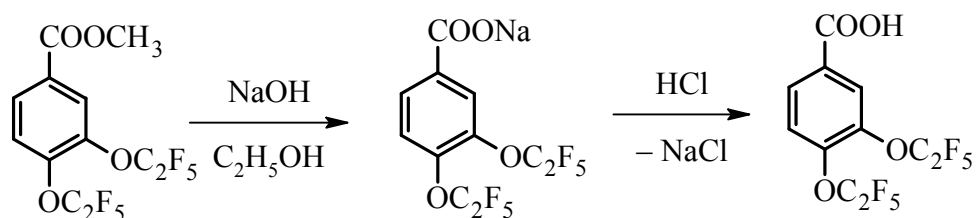
Метиліві естери 3,4- та 2,4-дигідроксибензойної кислоти при взаємодії з трьома еквівалентами трифторооцтового ангідриду за температури 150 °C протягом 5 годин були перетворені на відповідні естери 3,4- або 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойних кислот з близькими до кількісних виходами.



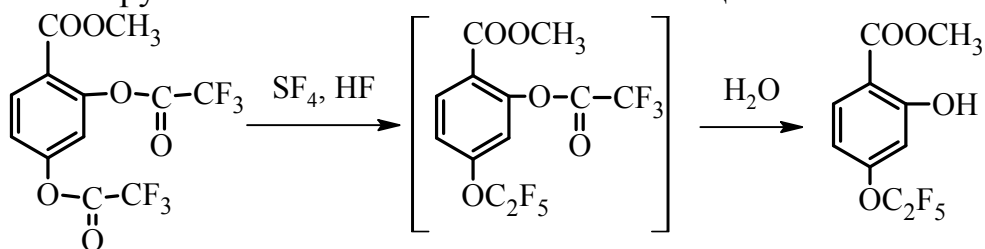
Перетворення трифтороацетоксигруп на пентафтороетоксигрупи здійснювали під дією чотирифтористої сірки в розчині безводного фтористого водню. При цьому з метилового естеру 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти утворюється метиловий естер 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти.



3,4-Біс(пентафтороетокси)бензойну кислоту отримали гідролізом метилового естеру 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти спиртовим лугом та подальшим підкисленням реакційної суміші.



На відміну від метилового естеру 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти, у випадку метилового естеру 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти під дією SF_4 в розчині безводного HF в м'яких умовах фторується лише одна трифтороацетоксигрупа в положенні 4 бензольного кільця:

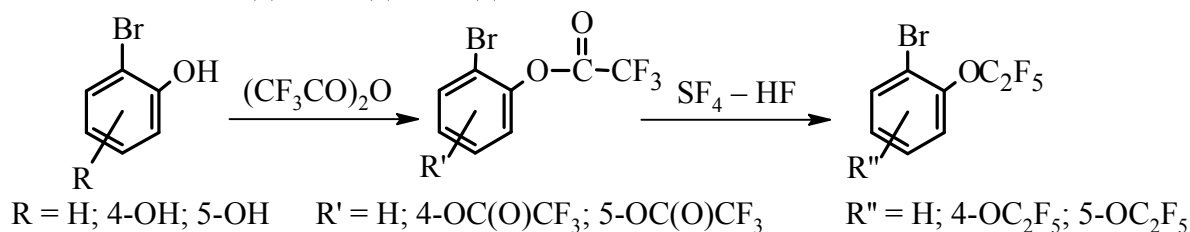


Проведення процесу при більш високій температурі призводить до осмолення реакційної суміші, так само як і у випадку з метиловим естером 2-трифтороацетоксибензойної кислоти.

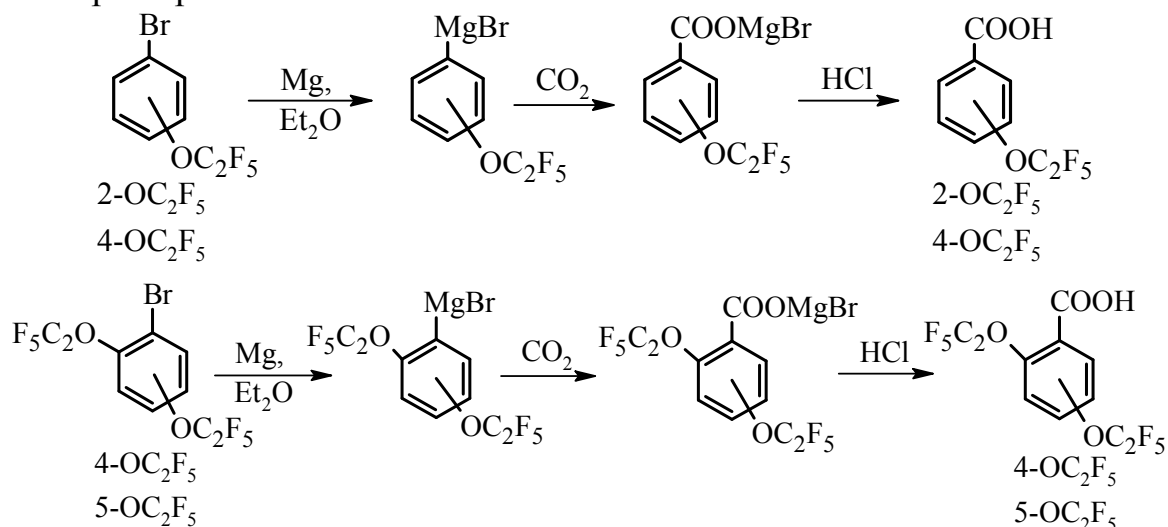
Очевидно, внаслідок просторових перешкод, створених естерною групою, трифтороацетоксигрупа в положенні 2 не перетворюється на пентафтороетоксигрупу. Замість цього з метилового естеру 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти утворюється метиловий естер 4-пентафтороетокси-2-трифтороацетоксибензойної кислоти. Після обробки метилового естеру 4-пентафтороетокси-2-трифтороацетоксибензойної кислоти водою утворюється метиловий естер 2-гідрокси-4-пентафтороетоксибензойної кислоти.

Як впливає з вищенаведеного, одержання бензойних кислот, що містять пентафтороетоксигрупу в *орто*- положенні до карбоксильної групи з відповідних трифтороацетильних похідних гідроксибензойних кислот неможливе. Тому одержання 2-пентафтороетокси-, а також 2,4- та 2,5-біс(пентафтороетокси)бензойних кислот здійснено з використанням відповідних бромовмісних одно- або двоатомних фенолів.

Трифтороацетилювання монобромпохідних фенолу, резорцину та гідрохінону з майже кількісними виходами приводить до утворення відповідних бромовмісних трифтороацетильних похідних, які під дією чотирифтористої сірки у розчині фтористого водню перетворюються на моно- або біс(пентафтороетокси)-бромобензени з виходами від 50% до 85%.



Синтезовані пентафтороетоксисмісні бромобензени використані для синтезу реактивів Гріньяра:

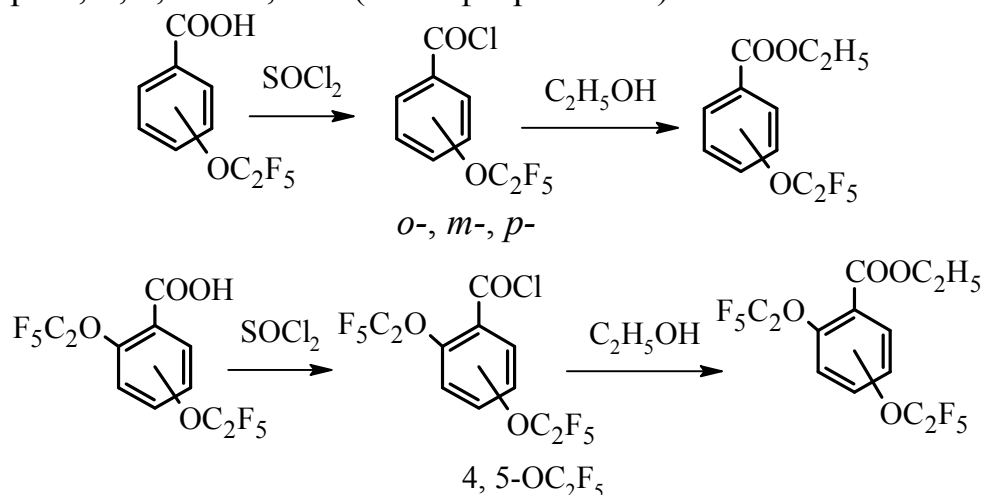


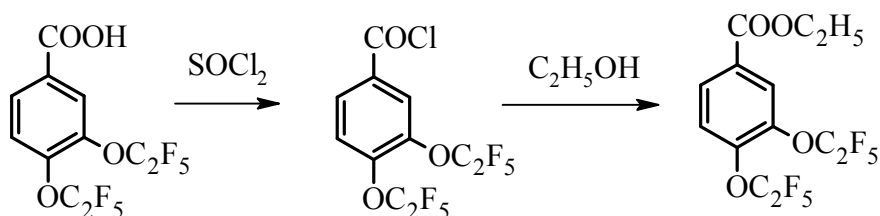
Одержані магнійорганічні сполуки шляхом карбоксилювання у автоклаві газоподібним CO_2 та подальшого підкислення реакційної суміші соляною кислотою з виходами 50 – 70% перетворювалися на відповідні моно- та біс(пентафтороетокси)бензойні кислоти, що містять групу OC_2F_5 в *орто*-положенні до карбоксильної групи.

Таким чином, розроблені методи синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот взаємодією відповідних естерів трифтороацетоксибензойних кислот з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню. Встановлені та пояснені основні залежності протікання реакцій (співвідношення продуктів реакцій) від умов їх проведення. Запропоновані схеми відповідних концертних перегрупувань.

В **четвертому розділі** описано синтез та розглянуто місцевоанестезуючі властивості естерів та N-заміщених амідів перфтороалкоксибензойних кислот.

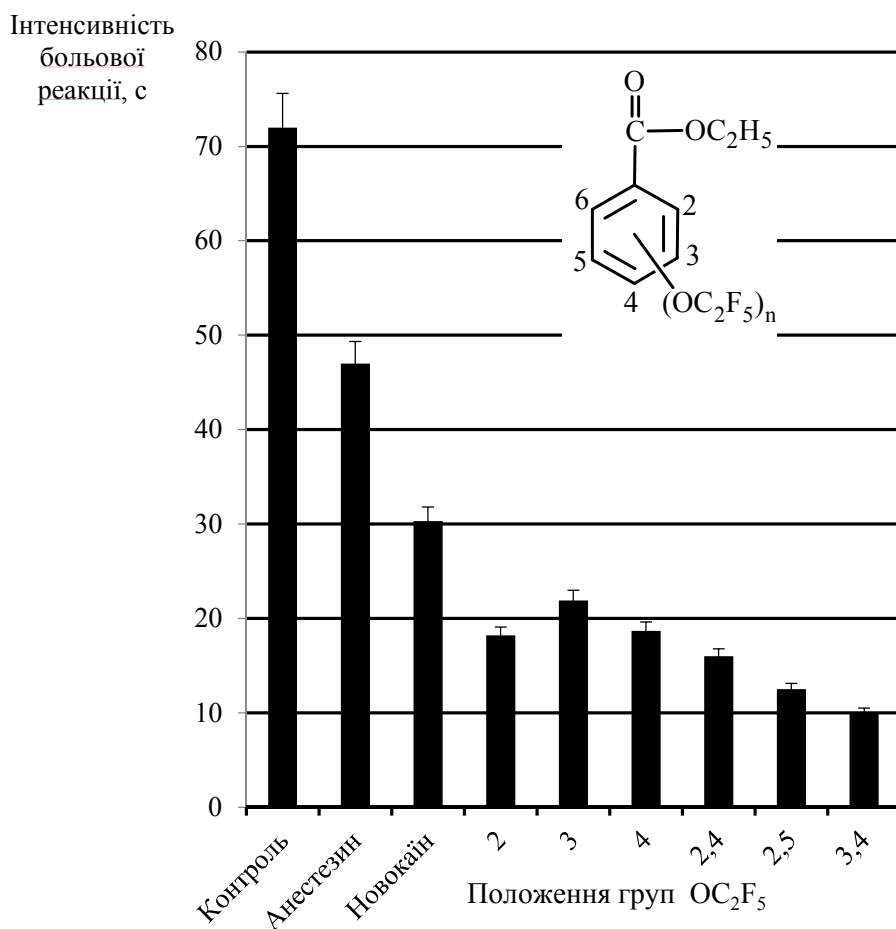
Синтез етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот здійснювали шляхом перетворення відповідної кислоти на хлорангідрид та подальшою взаємодією останнього з абсолютним етанолом. Таким чином, нам вдалося одержати етилові естери орто-, мета- та пара-пентафтороетоксибензойних кислот, а також етилові естери 2,4-, 2,5- та 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойних кислот:



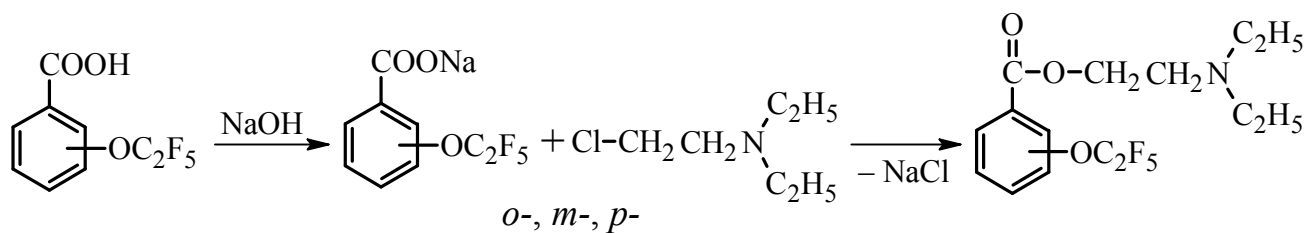


Проведено визначення місцевоанестезуючої активності синтезованих етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот в «капсаїциновому» тесті та здійснено порівняння активності одержаних сполук з речовинами, які використовують в якості місцевих анестетиків – бензокаїном та новокаїном. Досліджено вплив положення пентафтороетоксигрупи в ароматичному кільці на активність одержаних сполук

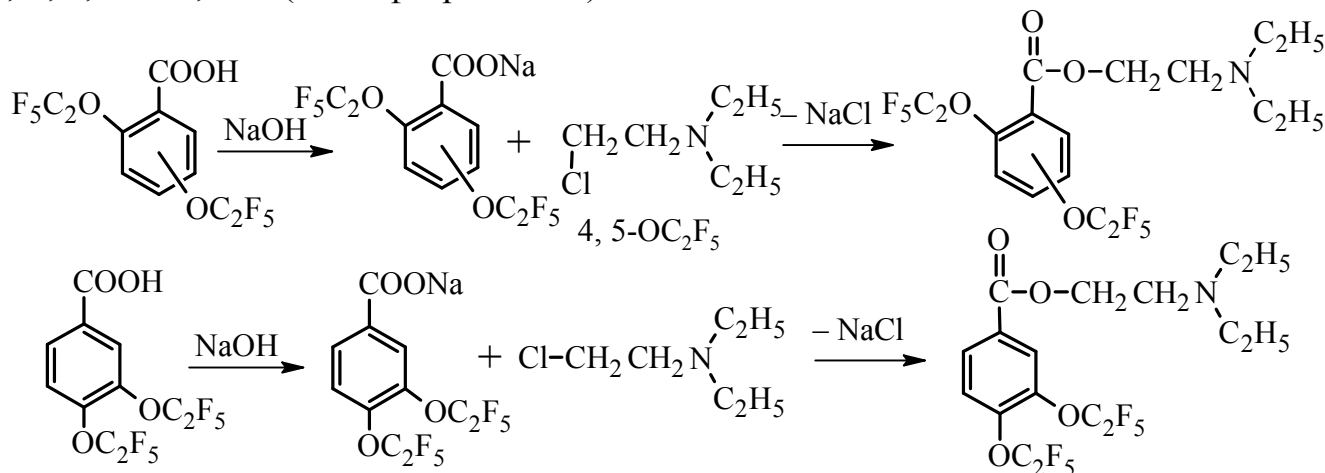
Виявилося, що істотний вплив на місцевоанестезуючу активність одержаних сполук чинить саме положення пентафтороетоксигрупи в ароматичному кільці. Всі етилові естери пентафтороетоксибензойних кислот показали наявність більшої місцевоанестезуючої активності у порівнянні з анестезином та новокаїном. Разом із тим, найкращі результати були одержані для етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот, що мають групу OC_2F_5 у положеннях 2-, 2,5- та 3,4- ароматичного кільця.



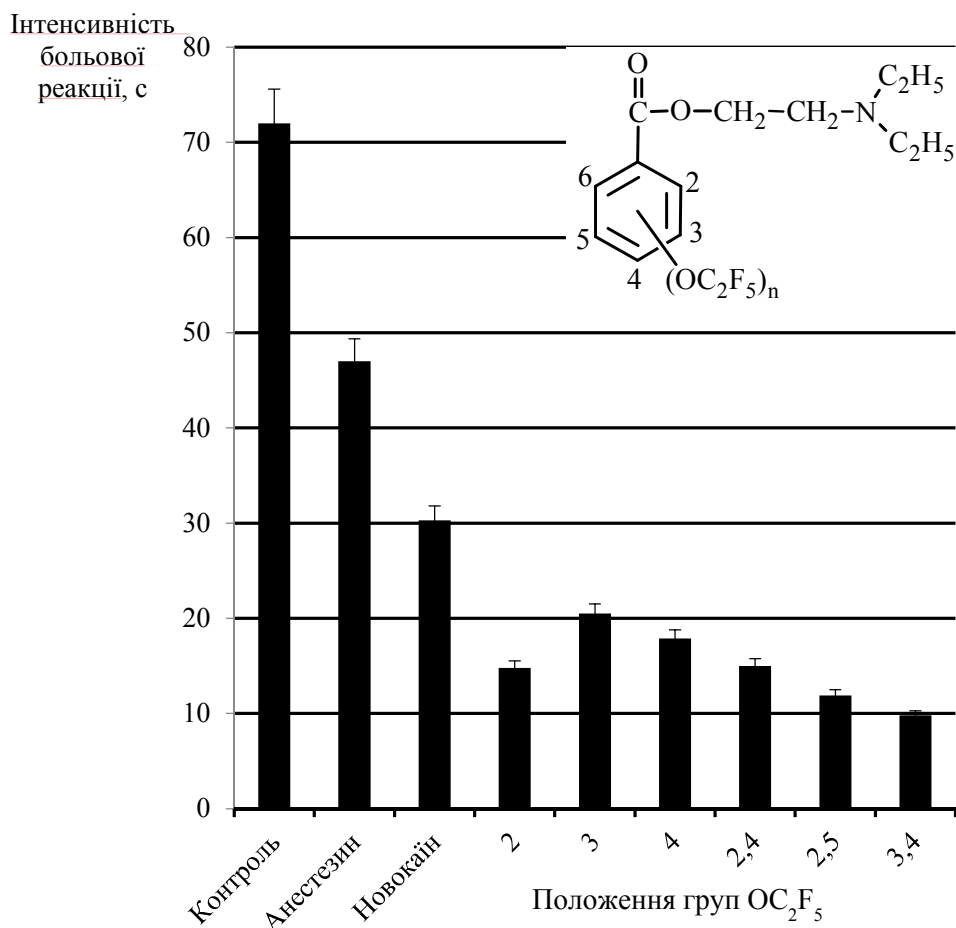
Для синтезу аналогів новокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи, використовували натрієві солі пентафтороетоксибензойних кислот, які конденсували з N-[2-(діетиламіно)етил]хлоридом у розчині N,N-диметилформаміду з утворенням 2-(діетиламіно)етилівих естерів пентафтороетоксибензойних кислот:



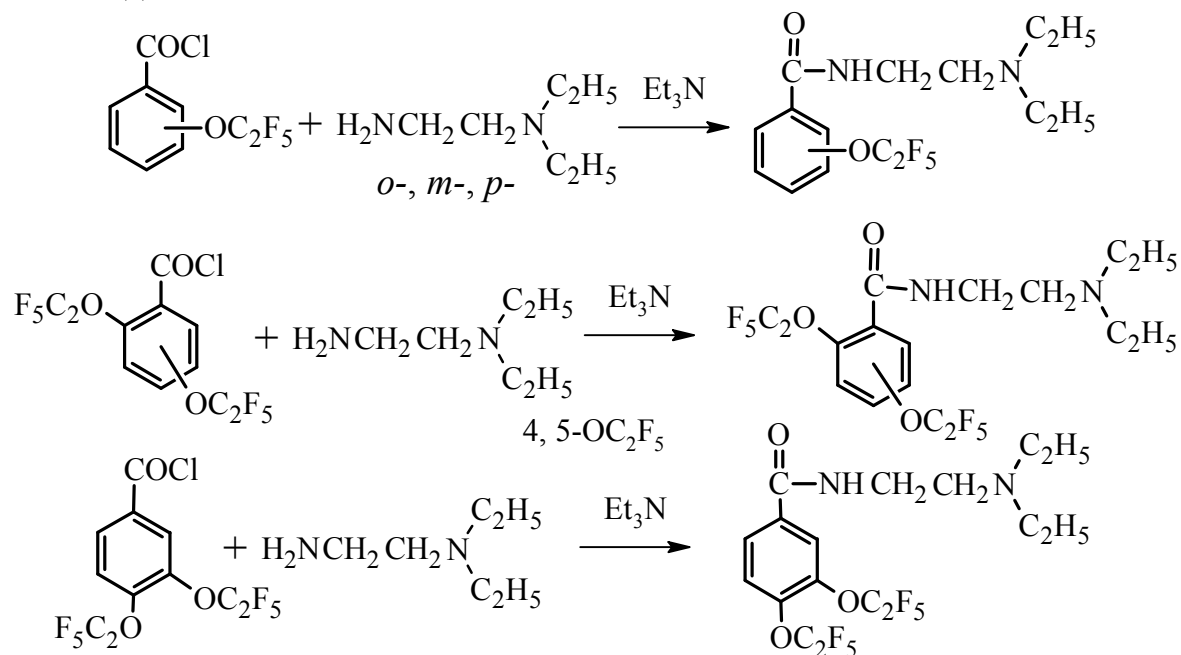
Аналогічним чином були одержані 2-(діетиламіно)етилові естери 2,4-, 2,5- та 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойних кислот:



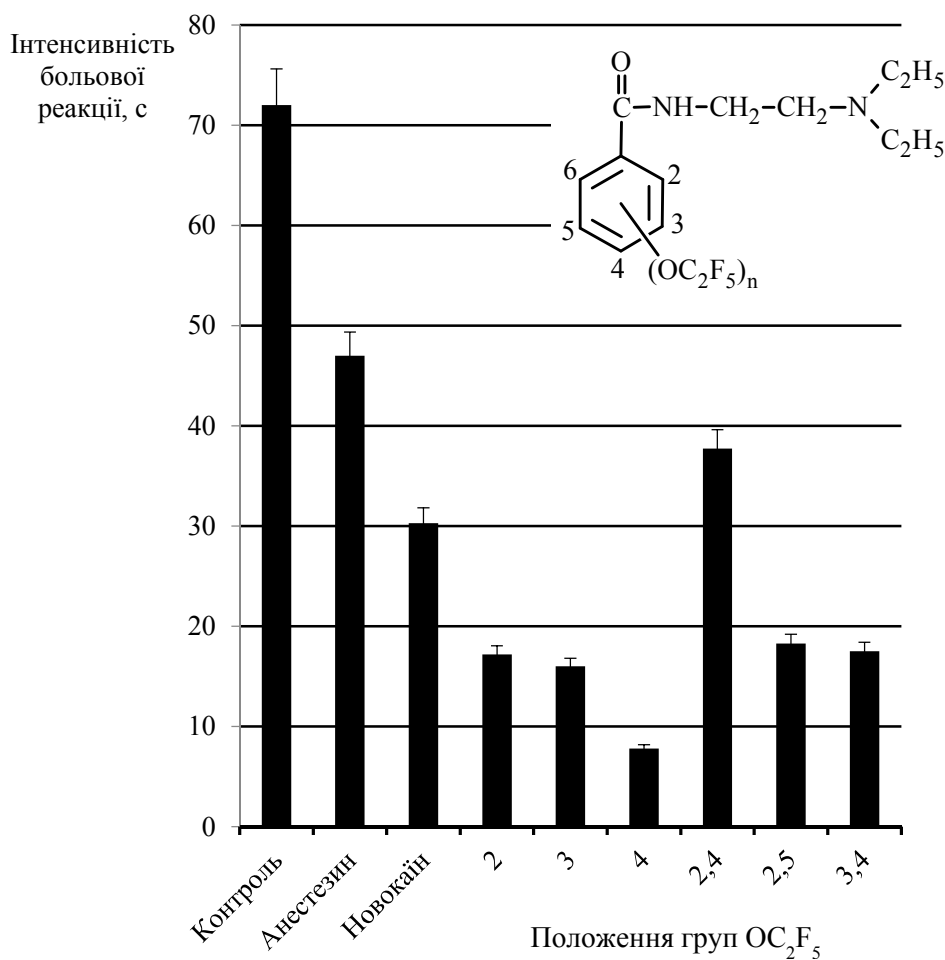
Синтезовані нами (N,N-діетиламіноетилові) естери показали наявність більшої місцевої анестезуючої активності, у порівнянні з анестезином та новокаїном, найкращі результати показали сполуки, що мають пентафтороетоксигрупи у положеннях 2-, 2,5- та 3,4.



Пентафтороетоксивмісні аналоги новокаїнаміду отримані з високими виходами взаємодією хлорангідридів відповідних кислот з N,N -діетилетилендіаміном:



Синтезовані (N,N -діетил-2-аміноетил)аміди показали наявність більшої місцевоанестезуючої активності у порівнянні з анестезином та новокаїном, найкращі результати показали сполуки, що мають пентафтороетоксигрупи у положеннях 2-, 3- та 4.



П'ятий розділ являє собою експериментальну частину дисертаційної роботи. Описано методики проведених експериментів, умови отримання спектрів ЯМР ^1H , ^{19}F та ^{13}C , мас- та хромато-мас-спектрів.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційної роботи досягнута основна мета дослідження – розроблені методи синтезу первинних та вторинних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот, на основі яких створені нові термостабільні фторуючі агенти та фторовмісні місцеві анестетики.

1. Вперше розроблено метод синтезу первинних трифторометоксі- та пентафтороетоксіалкіламінів взаємодією фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню з наступним гідразінолізом.

2. На основі N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів послідовною взаємодією з COF_2 та SF_4 у розчині безводного HF. Встановлено, що реакція супроводжується неочікуваним утворенням фторобензену, пояснено його утворення.

3. Взаємодією трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів з SF_4 у розчині безводного HF вперше отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

4. Розроблено метод синтезу нового термостабільного фторуючого агента – біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфурану, на основі якого розроблено метод синтезу *пара*-заміщених трифторометилбензенів взаємодією останнього з відповідними бензойними кислотами.

5. Запропоновано схеми концертних перегрупувань всіх спостережених реакцій, рушійною силою яких є внутрішньомолекулярні взаємодії $\text{nO(N)} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ та $\text{nF} \rightarrow \sigma_{\text{C-O}}^*$, що підтверджено аналізом впливу замісників на продукти перетворень.

6. Розроблено методи синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот взаємодією відповідних естерів трифтороацетоксибензойних кислот з SF_4 у розчині безводного фтористого водню. Встановлені та пояснені основні закономірності протікання реакцій і співвідношення продуктів в залежності від умов їх проведення. Запропоновані схеми відповідних концертних перегрупувань.

7. Розроблено метод синтезу недоступних раніше моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот, що містять пентафтороетоксигрупу у положенні 2- бензенового кільця.

8. Вперше розроблені методи синтезу пентафтороетоксивмісних аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнамиду та досліджено їх місцевоанестезуючу активність. Показано, що заміна аміногрупи на пентафтороетоксигрупу приводить до значного підвищення місцевоанестезуючої активності одержаних сполук, а домінуючий вплив на їх активність має положення останньої в бензеновому ядрі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гайдаржи І.І. Синтез пентафтороетоксибензойних кислот./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 53-60. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.1\(69\).158419](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.1(69).158419)
2. Гайдаржи І.І. Синтез фторовмісних аналогів анестезину та новокаїну./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 60-70. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2\(70\).169230](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2019.2(70).169230).
3. Гайдаржи І.І. Синтез фторовмісних аналогів новокаїнамідю./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 50-59. [doi.org/10.18524/2304-0947.2019.3\(71\).177733](doi.org/10.18524/2304-0947.2019.3(71).177733)
4. Гайдаржи І.І. Взаємодія естерів 2,4- та 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойних кислот з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 66-73. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2020.2\(74\).204384](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2020.2(74).204384).
5. Гайдаржи І.І. Синтез аналогів прокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи у ароматичному ядрі. // І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Питання хімії та хімічної технології. – 2021. – № 3(336), с. 64-72.
6. Гайдаржи І.І. Синтез аліфатичних амінів, що містять перфтороалкоксигрупи. / Б.В. Куншенко, І.І. Гайдаржи, Б.В. Куншенко, Л.А. Мотняк // Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences. – 2015. – № 58. – С. 53-57.
7. Гайдаржи І.І. Фторування ароматичних карбонових кислот трифторосульфуранами, що містять пентафтороетоксигрупи./ Б.В. Куншенко, І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк // Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. –2018. – № 157. – С. 45-48.
8. I.I. Gaidargy, B.V. Kunshenko, L.A. Motnyak. Synthesis of secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy and pentafluoroethoxy groups. // 18TH European Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, 7–12 August 2016
9. Гайдаржи І.І., Тябус К.А. Синтез потенційного місцевого анестетика – етилового естеру 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти. // Проблеми та досягнення сучасної хімії: Збірник тез доповідей XXI Наукової молодіжної конференції (Одеса, 7-8 травня 2020 р.) / ред. Семенішин М. М. – Одеса, Бондаренко М. О., 2020. – 64 с.
10. Гайдаржи І.І., Куншенко Б. В., Окішор Т. С., Мотняк Л. А. Взаємодія етилового естеру 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню. // XII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2020" (ХКЧ'20) (Харків, 21-23 квітня 2020 р.) – Харків, Видавництво ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2020. – 159 с.
11. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куншенко Б.В. Аналоги бензокаїну та прокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи. // Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 16 – 20 вересня 2019, м. Луцьк.

12. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куншенко Б.В. Синтез фторовмісних сульфамідних препаратів. // Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2017): збірник тез доповідей Десятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю, 27–29 березня 2017 р., м. Вінниця

13. И.И. Гайдаржи, Б.В. Куншенко, Б.Б. Куншенко Синтез фторовмісних протизапальних препаратів нестероїдного типу. // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матер. Укр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна (24-25 квітня 2014 р., м. Харків).

АНОТАЦІЯ

Гайдаржи І.І. Синтез і властивості аліфатичних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено розробці методів синтезу первинних та вторинних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот, створенню на їх основі нових термостабільних фторуючих агентів та фторовмісних місцевих анестетиків.

Запропоновано зручний метод синтезу первинних трифторометоксі- та пентафтороетоксіалкіламінів на основі фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів та SF₄ у розчині безводного HF.

Розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів, який полягає у послідовній взаємодії N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з SOF₂ та чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню, встановлено, що в результаті реакції відбувається утворення фторобензену, наведено пояснення цього процесу.

Описано отримання вторинних моно- та біс(пентафтороетоксіетил)амінів на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та SF₄ у розчині безводного фтористого водню.

Синтезовано новий термостабільний фторуючий агент – біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфурани, який був використаний у новому методі синтезу *para*-заміщених трифторометилбензенів з відповідних бензойних кислот.

Виявлено та пояснено основні закономірності взаємодії алкілових естерів трифтороацетоксибензойних кислот з SF₄ у розчині безводного HF, запропоновані схеми відповідних концертних перегрупувань, завдяки чому розроблено методи синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.

Запропоновано схеми концертних перегрупувань спостережених реакцій, рушійною силою яких, швидше за все, є внутрішньомолекулярні взаємодії $nO(N) \rightarrow \sigma_{C-F}^*$ та $nF \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, що підтверджено аналізом впливу замісників на продукти перетворень.

Розроблені методи отримання аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнаміду, що містять пентафтороетоксигрупу замість аміногрупи, проведено

попередню оцінку їх місцевоанестезуючої активності. Встановлено, що заміна аміногрупи на пентафтороетоксигрупу сприяє підвищенню активності одержаних сполук, а вирішальне значення у цьому має положення пентафтороетоксигрупи у бензеновому кільці.

Ключові слова: чотирифториста сірка, фтористий водень, перфтороалкоксигрупи, аміотрифторосульфурани, DAST, бензойні кислоти, місцеві анестетики.

АННОТАЦІЯ

Гайдаржи І.І. Синтез и свойства алифатических перфторалкоксиалкиламинов и перфторалкоксибензойных кислот. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2021

Диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза первичных и вторичных перфторалкоксиалкиламинов и перфторалкоксибензойных кислот, получению на их основе новых термостабильных фторирующих агентов и фторсодержащих местных анестетиков.

Предложен удобный метод синтеза первичных трифторметокси- и пентафторэтоксиалкиламинов на основе фторформильных или трифторацетильных производных N-гидроксиалкилфталимидов и SF₄ в растворе безводного HF.

Разработан метод синтеза вторичных трифторметоксиалкиламинов, заключающийся в последовательном взаимодействии N-фенилпроизводных N-алкиламиноэтанолов и диэтанолamina с COF₂ и четырехфтористой серой в растворе безводного фтористого водорода, установлено, что в результате реакции происходит образование фторбензола, дано объяснение этого процесса.

Описано получение вторичных моно- и бис (пентафторэтоксиэтил)аминов на основе трифторацетильных производных вторичных аминоэтанолов и SF₄ в растворе безводного фтористого водорода.

Синтезирован новый термостабильный фторирующий агент – бис (2-пентафторэтоксиэтил)аминотрифторсульфуран, который был использован в новом методе синтеза *para*-замещенных трифторметилбензолов из соответствующих бензойных кислот.

Установлены и объяснены основные закономерности взаимодействия алкиловых эфиров трифторацетоксибензойных кислот с SF₄ в растворе безводного HF, предложены схемы соответствующих концертных перегруппировок, благодаря чему разработаны методы синтеза моно- и бис (пентафтороетокси)бензойных кислот.

Предложены схемы концертных перегруппировок наблюдаемых реакций, движущей силой которых, скорее всего, являются внутримолекулярные взаимодействия $nO(N) \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ и $nF \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, что подтверждено анализом влияния заместителей на продукты превращений.

Разработаны методы получения аналогов анестезина, новокаина и новокаинамида, содержащих пентафторэтоксигруппу вместо аминогруппы, проведена предварительная оценка их местноанестезирующей активности.

Установлено, что замена аминогруппы на пентафторэтоксигруппу способствует повышению активности полученных соединений, а решающее значение в этом имеет положение пентафторэтоксигруппы в бензольном кольце.

Ключевые слова: четырехфтористая сера, фтористый водород, перфтороалкоксигруппы, аминотрифторсульфураны, DAST, бензойные кислоты, местные анестетики.

ABSTRACT

Gaidarzhi I.I. Synthesis and properties of aliphatic perfluoroalkoxyalkylamines and perfluoroalkoxybenzoic acids. - Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – State Higher Educational institution “Ukrainian State University of Chemical Technology”, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnipro, 2021.

The thesis is devoted to the development of methods for the synthesis of primary and secondary perfluoroalkoxyalkylamines and perfluoroalkoxybenzoic acids, obtaining on their basis new thermostable fluorinating agents and fluorine-containing local anesthetics.

A convenient method for the synthesis of primary trifluoromethoxy- and pentafluoroethoxyalkylamines based on fluoroformyl or trifluoroacetyl derivatives of N-hydroxyalkylphthalimides and SF₄ in anhydrous HF solution has been proposed.

A method for the synthesis of secondary trifluoromethoxyalkylamines, consisting in the sequential interaction of N-phenyl derivatives of N-alkylaminoethanols and diethanolamine with COF₂ and sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution has been developed.

A method for obtaining secondary mono- and bis(pentafluoroethoxyethyl)amines based on trifluoroacetyl derivatives of secondary aminoethanols and SF₄ in anhydrous hydrogen fluoride solution has been described.

A new thermostable fluorinating agent, bis(2-pentafluoroethoxyethyl)amino-trifluorosulfurane, has been synthesized and used in a new method for the synthesis of *para*-substituted trifluoromethylbenzenes starting with the corresponding benzoic acids.

The basic regularities of the interaction of alkyl trifluoroacetoxybenzoates with SF₄ in anhydrous HF solution have been established and explained, schemes of corresponding concert rearrangements have been proposed, which made possible developing of methods for the synthesis of mono- and bis(pentafluoroethoxy) benzoic acids.

Schemes of concert rearrangements of the observed reactions have been proposed, the driving force of which is probably the intramolecular interactions $nO(N) \rightarrow \sigma_{C-F}^*$ and $nF \rightarrow \sigma_{C-O}^*$, which is confirmed by the analysis of the influence of substituents on the transformation products.

Methods for obtaining analogues of benzocaine, procaine and procainamide containing a pentafluoroethoxy group instead of an amino group have been developed, and a preliminary study of their local anesthetic activity has been performed. It has been shown that the replacement of the amino group with a pentafluoroethoxy group increases the activity of the obtained compounds, and the position of the pentafluoroethoxy group in the benzene ring is crucial in this process.

Keywords: sulfur tetrafluoride, hydrogen fluoride, perfluoroalkoxy, aminotrifluorosulfuranes, DAST, benzoic acids, local anesthetics.