

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГАЙДАРЖИ ІВАН ІВАНОВИЧ**

УДК 547.-32 + 661.744.14

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

02.00.03 – органічна хімія  
02 – хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ І.І. Гайдаржи

Науковий керівник: Куншенко Б. В., д-р. хім. наук, професор

Одеса – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Гайдаржи І.І.* Синтез і властивості аліфатичних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (хімічні науки). – Державний університет «Одеська політехніка» Міністерства освіти і науки України, м. Одеса; «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено синтезу аліфатичних первинних та вторинних амінів, що містять трифторометокси- та пентафтороетоксигрупи, а також пентафтороетоксибензойних кислот з однією або двома пентафтороетоксигрупами в різних положеннях бензенового ядра, їх етилових та N,N-діетил-2-аміноетилових естерів, а також N,N-діетил-2-аміноетиламідів.

В роботі розроблено метод одержання первинних аліфатичних амінів з трифторометоксигрупою шляхом взаємодії фталімідозахищених первинних аміноалканолів з карбонілфторидом та подальшим фторуванням одержаних фтороформіатів чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню. Завдяки тому, що фталімідне захисне угруповання є стійким до дії чотирифтористої сірки у розчині безводного фтористого водню, вдається одержувати N-трифторометоксиалкілфталіміди, які після зняття фталімідного захисного угруповання перетворюються на трифторометоксиалкіламіни.

Використання у розробленому методі трифтороцтового ангідриду замість карбонілфториду дозволило одержати не описані раніше пентафтороетоксиалкіламіни з хорошими виходами.

Описано синтетичний підхід до вторинних аліфатичних амінів, що містять пентафтороетоксигрупи шляхом взаємодії вторинних алканоламінів з трифтороцтовим ангідридом та подальшої реакції одержаних трифтороацетокситрифтороацетамідів з чотирифтористою сіркою в розчині

безводного фтористого водню. Завдяки використанню трифтороцтового ангідриду, трифтороацетилювання вторинних алканоламінів протікає як по атому кисню, так і по атому нітрогену. При цьому під дією чотирифтористої сірки у розчині безводного фтористого водню трифтороацетоксигрупа перетворюється на пентафтороетоксигрупу, а трифтороацетамідна група залишається незмінною.

Розроблено метод синтезу вторинних аліфатичних амінів з трифторометоксигрупами, який передбачає застосування N-алкіл-N-алканоланілінів або N,N-діалканоланілінів, що спочатку взаємодіють з карбонілфторидом, після чого одержані фтороформіати без виділення вводять в реакцію з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню. Цей метод дозволяє одержувати N-алкіл(трифторометоксіалкіл)аміни та біс(трифторометоксіалкіл)аміни.

Синтезовано новий термостабільний фторуєчий 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  $\text{SF}_4$  у розчині безводного HF, запропоновані схеми відповідних концертних перегруповань, завдяки чому розроблено методи синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.

Показано, що при фторуванні у м'яких умовах естерів *m*- або *n*-трифтороацетоксибензойних кислот утворюються відповідні естери пентафтороетоксибензойних кислот, фтороангідриди пентафтороетоксибензойних кислот та пентафтороетоксибензотрифториди. У випадку фторування естерів *o*-трифтороацетоксибензойної кислоти навіть у м'яких умовах відбувалося осмолення реакційної суміші. Виявлено залежність між тривалістю реакції фторування та її продуктами. Знайдено оптимальну тривалість реакції фторування, за якої основним продуктом реакції є алкілові естери пентафтороетоксибензойних кислот, а фтороангідриди та бензотрифториди

утворюються в незначній кількості. Продemonстровано, що збільшення тривалості фторування призводить до збільшення виходів фтороангідридів пентафтороетоксибензойних кислот та пентафтороетоксибензотрифторидів.

Вивчено фторування естерів біс(трифторацетокси)бензойних кислот чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню. Показано, що перетворення трифторацетоксигруп на пентафтороетоксигрупи у молекулах естерів біс(трифторацетокси)бензойних кислот можливо тільки для тих груп, що не знаходяться в *o*-положенні до естерної. Трифторацетоксигрупи, що знаходяться в *o*-положенні до естерної групи, не взаємодіють з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню у м'яких умовах, тобто одержання *o*-пентафтороетоксибензойних кислот з естерів *o*-трифторацетоксибензойних кислот неможливе.

З огляду на вищевикладене, був розроблений метод синтезу бензойних кислот, які містять пентафтороетоксигрупу в *o*-положенні бензенового ядра. Цей метод передбачає взаємодію монобромованих одно- або двоатомних фенолів з трифтороцтовим ангідридом, фторування одержаних трифторацетатів чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню та перетворення синтезованих моно- або біс(пентафтороетокси)бромбензенів на відповідні карбонові кислоти шляхом магнійорганічного синтезу.

Запропоновано схеми концертних перегруповань 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 новокаїнамідів, 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.

### Наукова новизна одержаних результатів.

1. Вперше запропоновано зручний метод синтезу первинних трифторометоксі- та пентафтороетоксіалкіламінів на основі фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів та чотирифтористої сірки у розчині безводного фтористого водню.

2. Вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів, який полягає у послідовній взаємодії N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з  $\text{COF}_2$  та чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню, встановлено, що в результаті реакції відбувається утворення фторобензену, наведене пояснення цього процесу.

3. Вперше на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного HF отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

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

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

6. Запропоновано схеми концертних перегруповань 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

7. Розроблені методи синтезу аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнамідів, 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 пентафтороетоксигрупи у бензеновому кільці.

**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 білдінг-блоками, наприклад, для одержання термостабільних фторуючих агентів. Одержано невідомі раніше пентафтороетоксибензойні кислоти, їх естери та аміді, досліджено місцевоанестезуючу активність синтезованих похідних пентафтороетоксибензойних кислот.

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

## ABSTRACT

*Gaidarzhi I.I.* Synthesis and properties of aliphatic perfluoroalkoxyalkylamines and perfluoroalkoxybenzoic acids. – Qualifying scientific work, the manuscript. Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – Odessa Polytechnic State University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Odessa; 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 synthesis of primary and secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy and pentafluoroethoxy groups, pentafluoroethoxybenzoic acids containing one or two pentafluoroethoxy groups in different positions of benzene nucleus, their ethyl, (N,N-diethyl-2-amino)ethyl esters and (N,N-diethyl-2-amino)ethyl amides.

The method for obtaining primary aliphatic amines containing trifluoromethoxy group by interaction of phthalimide-protected primary aminoalcohols with carbonyl fluoride and subsequent fluorination of the obtained fluoroformates by sulfur tetrafluoride in a solution of anhydrous hydrogen fluoride has been developed. Due to the fact that the phthalimide protective group is resistant to the action of sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution, it is possible to obtain N-trifluoromethoxyalkylphthalimides, which after removal of the phthalimide protective group are converted into trifluoromethoxyalkylamines.

The use of trifluoroacetic anhydride instead of carbonyl fluoride in the developed method allowed obtaining previously unknown pentafluoroethoxyalkylamines in good yields.

A synthetic approach to secondary aliphatic amines containing pentafluoroethoxy groups by the interaction of secondary alkanolamines with trifluoroacetic anhydride and the subsequent reaction of the obtained trifluoroacetoxytrifluoroacetamides with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution has been described. Due to the use of trifluoroacetic anhydride, trifluoroacetylation of secondary alkanolamines occurs both on the oxygen and the nitrogen atoms. Under the action of sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution, the trifluoroacetoxy group is converted into a pentafluoroethoxy group, and the trifluoroacetamide group remains unreacted.

A method for the synthesis of secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy groups has been developed. The method involves the use of N-alkyl-N-alkanolanilines or N, N-dialkanolanilines, which firstly interact with carbonyl fluoride, and after that the obtained fluoroformates without further purification are introduced into the reaction with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution. This method allows obtaining N-alkyl(trifluoromethoxyalkyl) amines and bis(trifluoromethoxyalkyl) amines.

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  $\text{SF}_4$  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.

It has been shown that fluorination of *m*- or *p*-trifluoroacetoxybenzoates under mild conditions produces the corresponding pentafluoroethoxybenzoates, pentafluoroethoxybenzoic acid fluorides and pentafluoroethoxybenzotrifluorides. In the case of *o*-trifluoroacetoxybenzoates fluorination, even under mild conditions, the reaction mixture has been completely resinified. The dependence between the duration of the fluorination reaction and its products is revealed. The duration of the fluorination reaction that allows obtaining alkyl pentafluoroethoxybenzoates as the major products, while corresponding acid fluorides and benzotrifluorides are formed in small quantities, has been found. It has been demonstrated that increasing the duration of fluorination leads to rising of the yields of corresponding acid fluorides and benzotrifluorides.

The fluorination of bis(trifluoroacetoxy)benzoates by sulfur tetrafluoride in an anhydrous hydrogen fluoride medium has been studied. It has been shown that the conversion of trifluoroacetoxy groups to pentafluoroethoxy groups in bis(trifluoroacetoxy)benzoates is possible only for those groups that are not at the *o*-position to the ester group. The trifluoroacetoxy group at the *o*-position to the ester group does not react with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride medium under mild conditions, so obtaining of *o*-pentafluoroethoxybenzoates from corresponding *o*-trifluoroacetoxybenzoates is impossible.

Considering the above facts, a method for the synthesis of benzoic acids containing a pentafluoroethoxy group in the *o*-position of the benzoic nucleus has been developed. This method involves the interaction of monobrominated mono- or diatomic phenols with trifluoroacetic anhydride, subsequent fluorination of the obtained trifluoroacetates by sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride medium and



conversion of the synthesized mono- or bis(pentafluoroethoxy)bromobenzenes to the corresponding carboxylic acids using Grignard reagents.

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.

#### **Scientific novelty of the obtained results.**

For the first time, a convenient method for the synthesis of primary trifluoromethoxy- and pentafluoroethoxyalkylamines based on fluoroformyl or trifluoroacetyl derivatives of N-hydroxyalkylphthalimides and sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution has been proposed.

For the first time, a method for the synthesis of secondary trifluoromethoxyalkylamines which consists in the sequential interaction of N-phenyl derivatives of N-alkylaminoethanols and diethanolamine with  $COF_2$  and sulfur tetrafluoride in a solution of anhydrous hydrogen fluoride has been developed.

For the first time, secondary mono- and bis (pentafluoroethoxyethyl) amines have been obtained starting with trifluoroacetyl derivatives of secondary aminoethanols and  $SF_4$  in anhydrous HF solution.

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

For the first time, the basic regularities of interaction of alkyl esters of trifluoroacetoxybenzoic acids with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution have been established and explained, schemes of corresponding concert rearrangements have been proposed, which made it possible to develop methods for synthesizing previously unavailable benzoxy acids.

Schemes of concert rearrangements of all observed reactions have been proposed, the driving force of which is 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 the synthesis of benzocaine, procaine and procainamide analogues containing pentafluoroethoxy group instead of amino group have been developed, and a preliminary evaluation of their local anesthetic activity has been performed. It has been shown that the replacement of the amino group by the pentafluoroethoxy group has a positive effect on the activity of the obtained compounds, and the position of the pentafluoroethoxy group in the benzene nucleus has a dominant influence in this process.

**The practical significance of the obtained results** lays in developing methods for the synthesis of primary and secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy or pentafluoroethoxy group. Aliphatic amines and aromatic carboxylic acids containing perfluoroalkoxy groups are useful building blocks, for example for the production of thermostable fluorinating agents. Previously undescribed pentafluoroethoxybenzoic acids, their esters and amides have been obtained, the local anesthetic activity of the synthesized derivatives of pentafluoroethoxybenzoic acids has been investigated.

### Список публікацій

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 новокаїнаміду./ 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
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. // 18<sup>TH</sup> 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 пентафторостоксигрупи. // 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).

## ЗМІСТ

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....                                                                   | 15 |
| ВСТУП.....                                                                                       | 16 |
| РОЗДІЛ 1 ОДЕРЖАННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ<br>ПЕРФТОРОАЛКОКСИГРУПИ (Огляд літератури)..... | 21 |
| 1.1 Методи введення перфтороалкоксигруп в ароматичні сполуки .....                               | 23 |
| 1.1.2 Нуклеофільне введення трифторометокси-групи.....                                           | 24 |
| 1.1.3 Нуклеофільне введення трифторометильної групи.....                                         | 26 |
| 1.1.4 Радикальне трифторометоксильовання .....                                                   | 30 |
| 1.2 Методи введення перфтороалкоксигруп в аліфатичні сполуки.....                                | 32 |
| 1.2.1 Приєднання трифторометоксигрупи за кратними зв'язками .....                                | 32 |
| 1.2.2 Фтородекарбоксильовання арилдифтороцтових карбонових кислот .....                          | 37 |
| 1.2.3 Нуклеофільне заміщення як метод отримання перфтороалкоксипохідних... 38                    |    |
| 1.2.5 Заміна карбонільного атома кисню на два атоми фтору .....                                  | 39 |
| 1.2.5 Інші методи синтезу алкілперфтороалкілових етерів .....                                    | 41 |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ АЛІФАТИЧНИХ АМІНІВ, ЩО МІСТЯТЬ<br>ПЕРФТОРОАЛКОКСИГРУПИ .....                    | 45 |
| 2.1 Синтез первинних аліфатичних амінів, що містять перфтороалкоксигрупи....                     | 45 |
| 2.2 Синтез вторинних аліфатичних амінів з перфтороалкоксигрупами.....                            | 49 |
| 2.3 Синтез амінотрифторосульфуранив з перфтороалкоксигрупами.....                                | 58 |
| РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ МОНО- ТА БІС(ПЕНТАФТОРОЕТОКСИ)БЕНЗОЙНИХ<br>КИСЛОТ.....                          | 65 |
| 3.1 Синтез моно(пентафтороетокси)бензойних кислот .....                                          | 65 |
| 3.2 Синтез біс(пентафтороетокси)бензойних кислот .....                                           | 73 |
| РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЕСТЕРІВ ТА АМІДІВ<br>ПЕНТАФТОРОЕТОКСИБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ .....       | 83 |

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                           | 14  |
| 4.1 Синтез етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот.....         | 84  |
| 4.2 Синтез аналогів новокаїнамідів, що містять пентафтороетоксигрупи..... | 87  |
| 4.3 Синтез аналогів новокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи .....     | 93  |
| РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....                                  | 98  |
| 5.1 Експериментальна частина розділу 2 .....                              | 98  |
| 5.2 Експериментальна частина розділу 3 .....                              | 111 |
| 5.3 Експериментальна частина розділу 4.....                               | 132 |
| ВИСНОВКИ.....                                                             | 149 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                                          | 151 |
| ДОДАТОК А.....                                                            | 164 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|                                          |                                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| DAST                                     | – діетиламініотрифторид сірки                      |
| MTBE                                     | – метил- <i>трет</i> -бутиловий етер               |
| ДМФА                                     | – N,N-диметилформамід                              |
| ЯМР                                      | – ядерний магнітний резонанс                       |
| $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ | – трис(2,2'-біпіридин)рутенію(II) гексафторофосфат |
| с.                                       | – сінглет                                          |
| д.                                       | – дублет                                           |
| т.                                       | – триплет                                          |
| к.                                       | – квартет                                          |
| м.                                       | – мультиплет                                       |
| уш. с.                                   | – уширений сигнал                                  |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** 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 амінотрифторосульфуранив – 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 і завдання 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  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$  та подальшого гідразинолізу одержаних N-перфтороалкоксіалкілфталімідів;

- розробити метод синтезу вторинних аліфатичних трифторометоксивмісних амінів взаємодією N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з  $\text{COF}_2$  та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$ ;

- розробити метод синтезу вторинних моно- та біс(пентафтороетоксietил)амінів на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$ ;

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

- розробити метод синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот на основі відповідних естерів трифтороацетоксибензойних кислот та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$ , дослідити закономірності перебігу реакцій в залежності від умов їх проведення;

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

*Об'єкт дослідження* – синтез алкіламінів з трифторометокси- та пентафтороетоксигрупами, одержання на їх основі диалкіламінотрифторидів сірки; синтез пентафтороетоксибензойних кислот, їх естерів та N-заміщених амідів.

*Предмет дослідження* – аліфатичні перфтороалкоксиалкіламіни та перфтороалкоксибензойні кислоти.

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

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

1. 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.

2. Вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів, який полягає у послідовній взаємодії N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну з  $\text{COF}_2$  та чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню, встановлено, що в результаті реакції відбувається утворення фторобензену, наведене пояснення цього процесу.

3. Вперше на основі трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного HF отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

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

5. 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.

6. 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

7. 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 пентафтороетоксигрупи у бензеновому кільці.

**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 білдінг-блоками, наприклад, для одержання термостабільних фторуючих агентів. Одержано невідомі раніше пентафтороетоксибензойні кислоти, їх естери та амідни, досліджено місцевоанестезуючу активність синтезованих похідних пентафтороетоксибензойних кислот.

**Публікації за темою дисертації.** 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.

**Апробація роботи.** Результати роботи були представлені на наукових конференціях: 18<sup>TH</sup> 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.).

### **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»).

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота викладена на 163 аркушах машинописного тексту. Робота складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку використаних джерел (122 найменувань). Зміст роботи ілюструється 111 схемами, 26 таблицями та 5 рисунками. Перший розділ роботи (огляд літератури) присвячено описаним в літературі способам одержання органічних сполук, що містять трифторометокси- або пентафтороетоксигрупи. У другому розділі розглянуто синтез та властивості аліфатичних амінів з перфтороалкоксигрупами. Третій розділ присвячено одержанню перфтороалкоксибензойних кислот. В четвертому розділі розглянуто синтез естерів та N-заміщених амідів перфтороалкоксибензойних кислот та проведена попередня оцінка їх місцевоанестезуючої активності. П'ятий розділ являє собою експериментальну частину дисертаційної роботи.

# РОЗДІЛ 1

## ОДЕРЖАННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ ПЕРФТОРОАЛКОКСИГРУПИ (Огляд літератури)

Фторорганічні сполуки знаходять широке застосування в фармації, агрохімії та матеріалознавстві, згідно з даними, опублікованими в оглядових роботах [1-6].

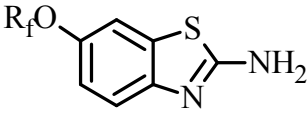
Все більший інтерес викликають дослідження, що стосуються методів введення в органічну молекулу не тільки одного атома фтору, а й фтороалкільних, фтороалкілтіо- і фтороалкоксигруп [7-15]. Нажаль, більшість робіт присвячені введенню перфтороалкільних груп в ядро ароматичних сполук. Результати цих досліджень, як правило, неможливо використовувати для введення перфтороалкоксигруп в аліфатичні аміни.

У порівнянні з добре вивченою групою  $\text{OCF}_3$ , її більш об'ємний аналог, пентафтороетоксигрупа  $\text{OC}_2\text{F}_5$ , вивчена набагато менше. Фактично, група  $\text{OC}_2\text{F}_5$  має подібні з групою  $\text{OCF}_3$  властивості з точки зору електронної природи, ліпофільності і метаболічної стабільності [16-17], що робить її привабливою при розробці нових ліків і агрохімікатів.

Наприклад, Jimonet і співавтори [18] оцінили вплив різних поліфтороалкоксильних замісників в положенні 6 2-бензотіазоламіна на «антиглутаматну» активність в дослідженнях *in vivo*. Значення величини  $\text{ED}_{50}$  – дози ліків (мг/кг), яка повністю захищала 50% випробовуваних щурів від клонічних судом – ясно показали, що сполуки, які містять групу  $\text{OC}_2\text{F}_5$ , більш активні, ніж рилузол і інші його похідні, що містять поліфтороалкоксигрупи ( $\text{OCF}_2\text{H}$  [19],  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$  [20] і  $\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$  [21]) (Таблиця 1.1).

Таблиця 1.1.

«Антиглутаматна» активність 6-фтороалкокси-2-бензотіазоламінів

|  |                            |                       |                          |                          |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| $\text{R}_f$                                                                         | $\text{CF}_3$<br>(рілузол) | $\text{CF}_2\text{H}$ | $\text{CH}_2\text{CF}_3$ | $\text{CF}_2\text{CF}_3$ | $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ |
| $\text{ED}_{50}$                                                                     | 3,2                        | 7,5                   | 6,5                      | 2,5                      | 8,5                              |

Слід зазначити, що пентафтороетилові етери не можуть бути отримані з використанням пентафтороетилйодиду через обернену електронну густину [22-24].

В роботах [4, 25] показано, що введення в молекулу препарату, що знижує рівень холестерину в крові, групи  $\text{OC}_2\text{F}_5$  (Сполуки 1.1, 1.2) замість групи  $\text{CF}_3$  (Сполуки 1.3, 1.4) приводить до значного підвищення стабільності отриманої сполуки в організмі людини (Схема 1.1).

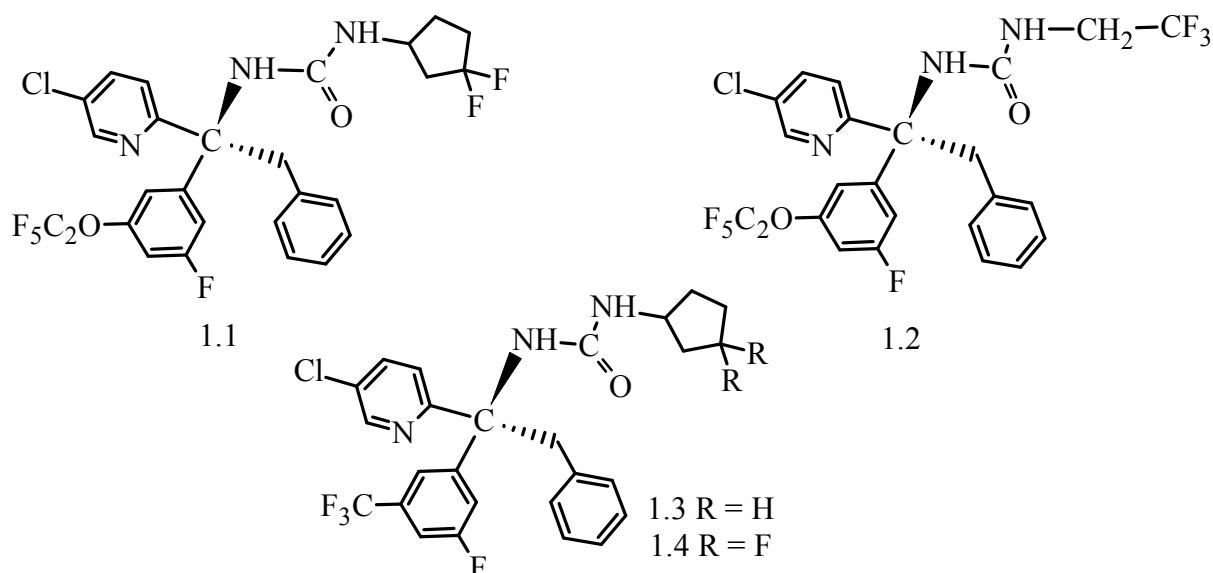


Схема 1.1

Останнім часом розроблено нові реагенти- переносники перфтороалкільних груп – 4-ціано-N-перфтороалкоксипіридинію трифліміди – речовини, що поведуть себе як формальні перфтороалкілюючі агенти, завдяки яким можна проводити пряме перфтороалкілювання ароматичних сполук [26] (Схема 1.2).



Схема 1.2

В роботі [27] наведено приклади використання сполук з перфтороетоксигрупою в якості рідких кристалів (Схема 1.3).

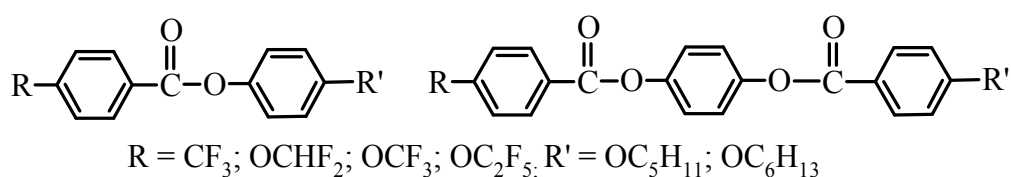


Схема 1.3

## 1.1 Методи введення перфтороалкоксигруп в ароматичні сполуки

### 1.1.1 Заміна атомів галогенів на атоми фтору

Вперше арилтрифторометилкові етери одержані Л.М. Ягупольським по реакції Сватрса при фторуванні трихлорометоксипохідних бензену трифтористою сурмою у присутності каталітичних кількостей п'ятифтористої сурми (Схема 1.4) [28].

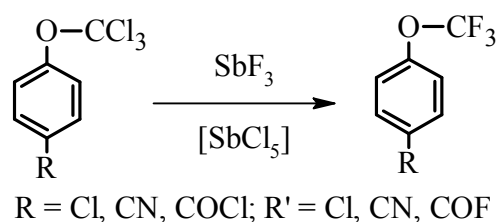


Схема 1.4

Виходи одержуваних арилтрифторометилкових етерів збільшуються, якщо вихідний фенол має електроноакцепторний замісник в ароматичному кільці.

Арилтрихлорметилкові етери можна одержати шляхом взаємодії відповідних фенолів з тіофосгеном. В результаті утворюються арилхлортіонілформіати, які під дією молекулярного хлору перетворюються на арилтрихлорметилкові етери. Одержані сполуки під дією трифтористої сурми утворюють арилтрифторометилкові етери (Схема 1.5а) [29]. Арилхлортіонілформіати під дією гексафториду молібдену перетворюються на арилтрифторометилкові етери в одну стадію (Схема 1.5б) [30].

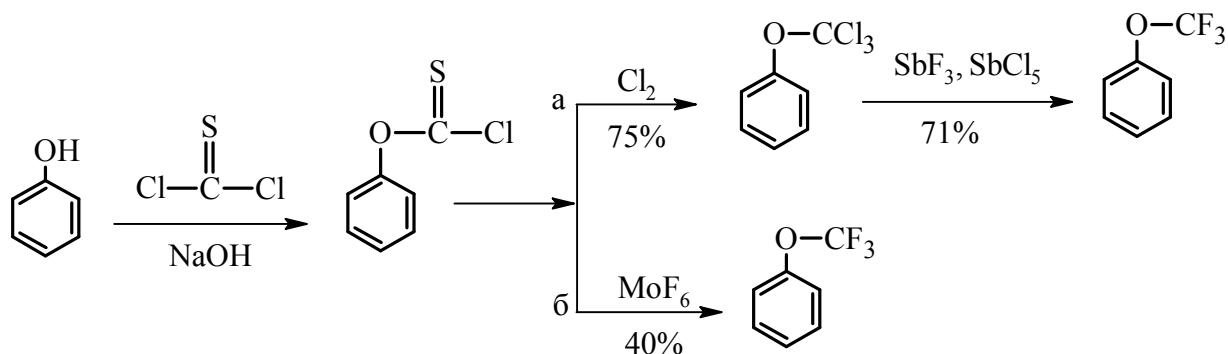


Схема 1.5.

Токсичність тіофосгену та арилхлортіонілформіатів обмежує їх широке використання в лабораторній практиці та промисловості.

В роботі [31] показано, що атом хлору в арилдифторохлорметиллових етерах під дією фториду тетрабутиламонію у розчині диметилсульфоксиду може заміщуватись на атом фтору з утворенням відповідних трифторометоксипохідних (Схема 1.6).

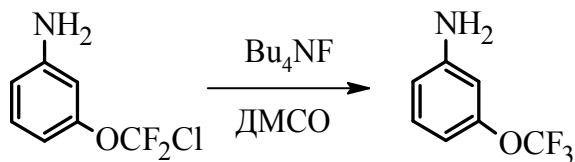


Схема 1.6

Трифторометоксипохідні хіноксалінів можна одержати дією комплексу піридину з фтористим воднем в присутності окису ртуті на бромдифторометокси-похідні хіноксалінів у розчині діізопропілового етеру (Схема 1.7) [32].

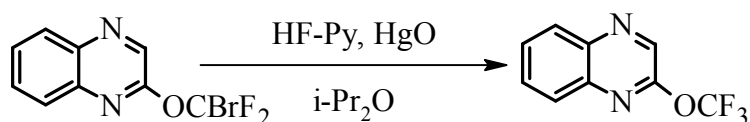


Схема 1.7

Зручним методом одержання арилтрифторометиллових етерів є нагрівання при 150 °С відповідних фенолів з чотирехлористим вуглецем, безводним фтористим воднем та каталітичними кількостями трифтористого бору у автоклаві за автогенного тиску (Схема 1.8) [33].

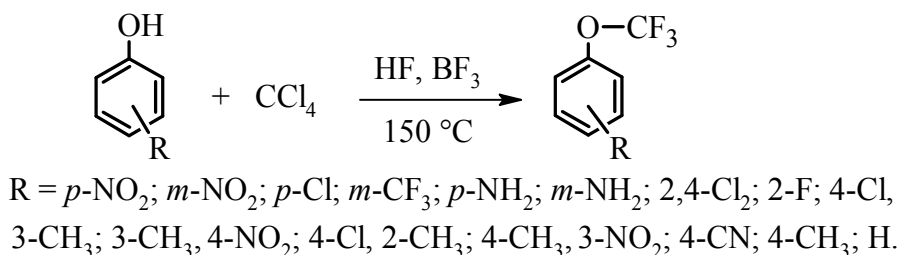


Схема 1.8.

### 1.1.2 Нуклеофільне введення трифторометокси-групи

Автори роботи [34] описали синтез арилтрифторометиллових етерів шляхом нуклеофільного перфтороалкілювання арилстаннатів (Схема 1.9) та арилборних кислот (Схема 1.10).



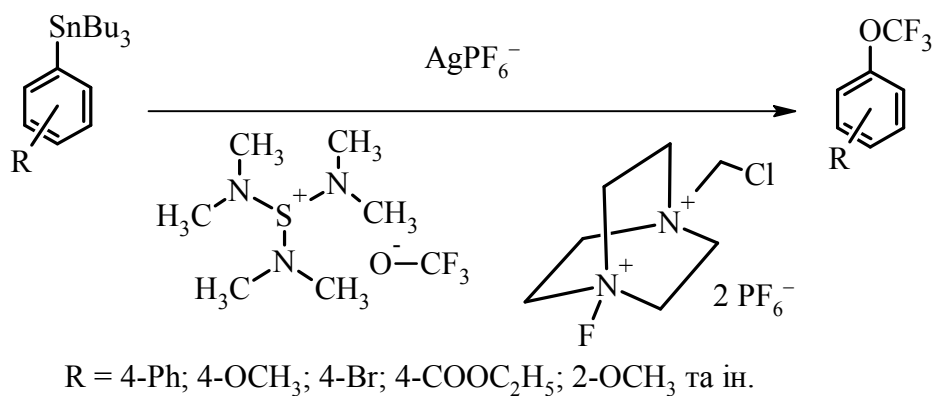


Схема 1.9

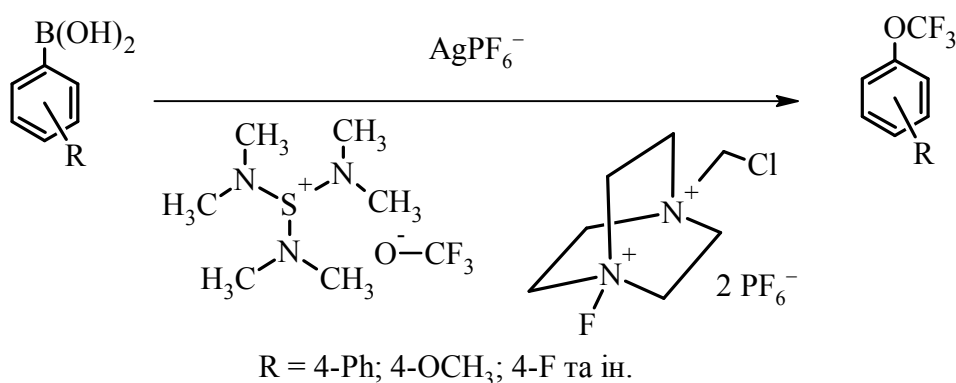


Схема 1.10

Запропонована авторами [34] реакція трифторометоксилювання залишає незмінними такі функціональні групи як спиртова, естерна, етерна, кетонна, атоми галогенів та подвійні зв'язки. В реакцію вступають арени як з електродонорними, так і з електроноакцепторними замісниками, а також орто-заміщені арени. Арилтрифторометиллові етери при цьому утворюються з виходами 59 – 88%.

Групою авторів [35] повідомлено про трифторометоксилювання тетрафтороборатів арилдіазонію та гетероарилдіазонію в присутності трифторометоксиду срібла. Цей метод, який можна вважати варіантом реакції Зандмейєра, використовує ароматичні або гетероароматичні аміни як вихідні сполуки та трифторометоксид срібла в якості трифторометоксилюючого агента (Схема 1.11).

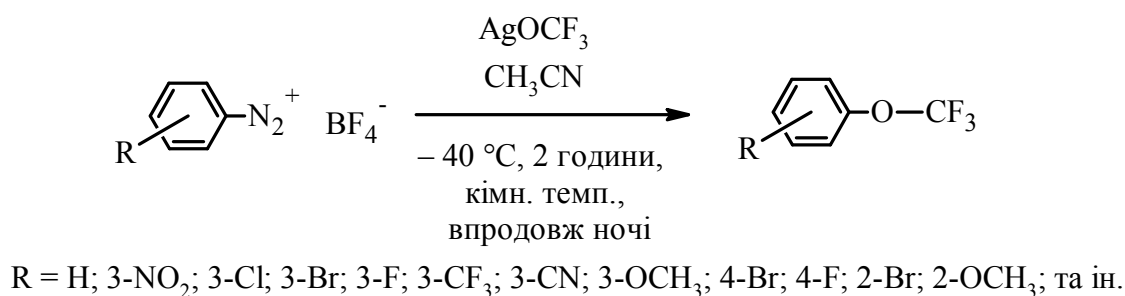


Схема 1.11

### 1.1.3 Нуклеофільне введення трифторометильної групи до атома кисню

В роботах [36, 37] описане О- та С-трифторометилювання фенолів реагентом Тогні II (Схема 1.12).

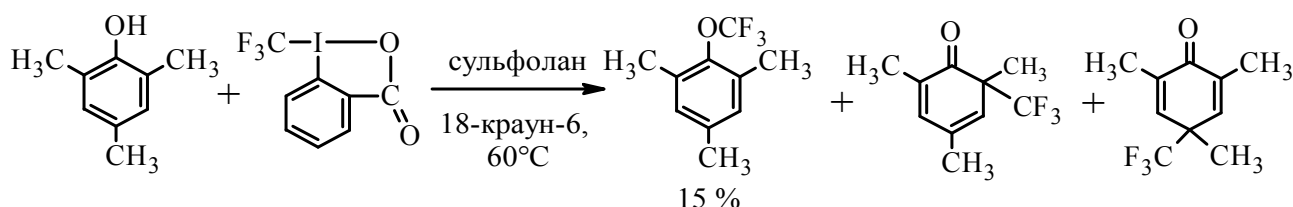


Схема 1.12

Трифторометилювання ароматичних сполук шляхом послідовного О-трифторометилювання N-арил-N-гідроксиамінів та внутрішньомолекулярної міграції групи OCF<sub>3</sub> дозволило одержати похідні аніліну, що містять трифторометоксигрупу в *орто*-положенні [38]. Для трифторометилювання вихідних N-арил-N-гідроксиамінів використовували реагент Тогні II та карбонат цезію у розчині хлороформу, міграція групи OCF<sub>3</sub> відбувалася в результаті нагрівання відповідної трифторометоксивмісної сполуки у нітрометані (Схема 1.13).

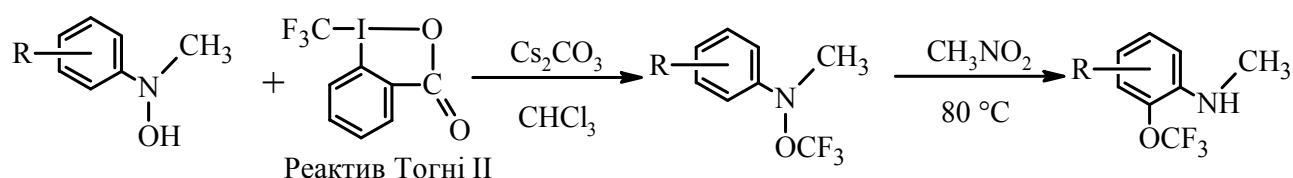


Схема 1.13

Автори роботи [39] описують регіоселективне трифторометоксилювання з використанням реагенту Тогні I (Схема 1.14).

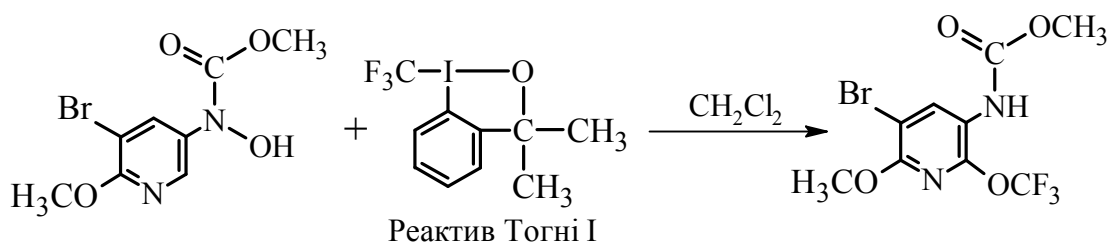


Схема 1.14

У межах опису одержання О-(трифторометил)добензофуранієвих солей та їх використання в якості переносників групи  $\text{CF}_3$  [40 – 43]. За участі цих реагентів відбувається як О-, так і N-трифторометилювання спиртів, фенолів, амінів, анілінів та піридинів за м'яких умов (Схема 1.15). Недоліком цього методу є необхідність роботи за низької температури ( $-100\text{ }^\circ\text{C}$ ) та труднощі одержання О-(трифторометил)добензофуранієвих солей.

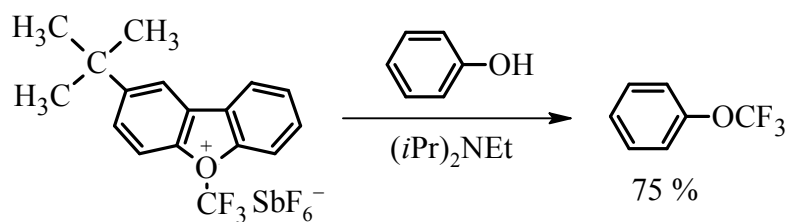


Схема 1.15

Для одержання арилтрифторометиллових етерів також використовують сульфурани [44]. Біс(трифторометил)біс(трифторометокси)сульфуран при реакції з фенолом або *пара*-крезолом утворює фенілтрифторометилловий етер або 4-трифторометокситолуен (Схема 1.16).

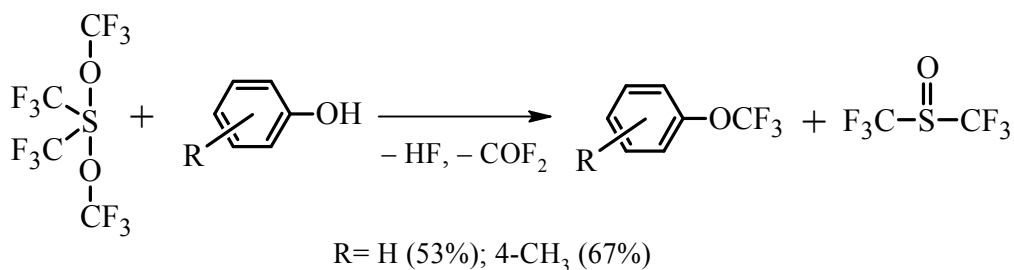
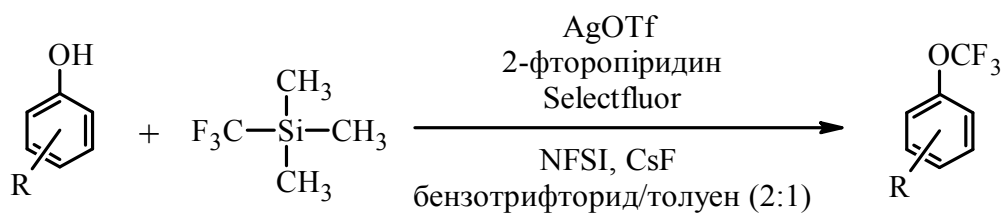


Схема 1.16

В роботах [45, 46] описано окиснювальне О-трифторометилування фенолів та бензилових спиртів. Запропонований метод має універсальний характер та може бути застосований до широкого кола вихідних фенолів як з електродонорними, так і з електроноакцепторними замісниками. Окиснювальне трифторометилування здійснюється з використанням триметилтрифторометилсилану, трифлату срібла, 2-фторопіридину, реагенту Selectfluor, N-фторобензенсульфоніміду (NFSI) та фтористого цезію. У якості розчинника використовують суміш бензотрифториду та толуену (Схема 1.17).



R = 4-NO<sub>2</sub>; 4-CN; 3-CN; 4-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 4-SCF<sub>3</sub> та ін.

Схема 1.17

В роботі [47] запропонований метод окисного пентафтороетилювання фенолів та бензилових спиртів нуклеофільним агентом – (пентафтороетил)триметилсиланом (TMSCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) за участю трифлату срібла (AgOTf) і використанням реагенту SelectFluor в якості окисника в м'яких умовах (Схема 1.18).

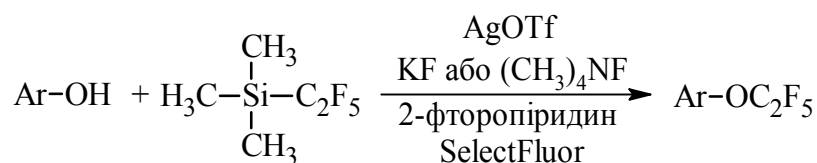


Схема 1.18

Промотоване сріблом окиснювальне трифторометоксилювання бензильної групи описане авторами роботи [48]. Під дією трифторометиларилсульфонату арили з різноманітними функціональними групами піддавалися трифторометоксилюванню по зв'язкам С–Н бензильної групи з утворенням трифторометилефірів за м'яких умов (Схема 1.19).



### 1.1.4 Радикальне трифторометоксилювання

Автори роботи [52] описали спосіб прямого С-трифторометоксилювання ароматичних та гетероароматичних сполук із застосуванням зручних у використанні реагентів. Спосіб здійснюється за кімнатної температури та дозволяє зберегти в незмінному вигляді різноманітні функціональні групи та складні молекули, наприклад, похідні цукрів та природних продуктів. Автори відзначають, що розроблений ними спосіб вимагає застосування невеликої кількості окисно-відновного каталізатора (лише 0,03% моль), не потребує застосування спеціалізованого обладнання. Окисно-відновний каталізатор є активним як у звичайному, так і у фотоініційованому стані. Авторами проведено дослідження механізму розробленої ними реакції та показано, що трифторометоксилювання аренів та гетероаренів відбувається за радикальним механізмом з утворенням трифторометокси-радикалу, який далі зв'язується з ароматичним або гетероароматичним ядром. Загальна схема трифторометоксилювання аренів та гетероаренів відповідно до розробленого авторами способу та окремі приклади одержаних сполук наведені на схемі 1.21.

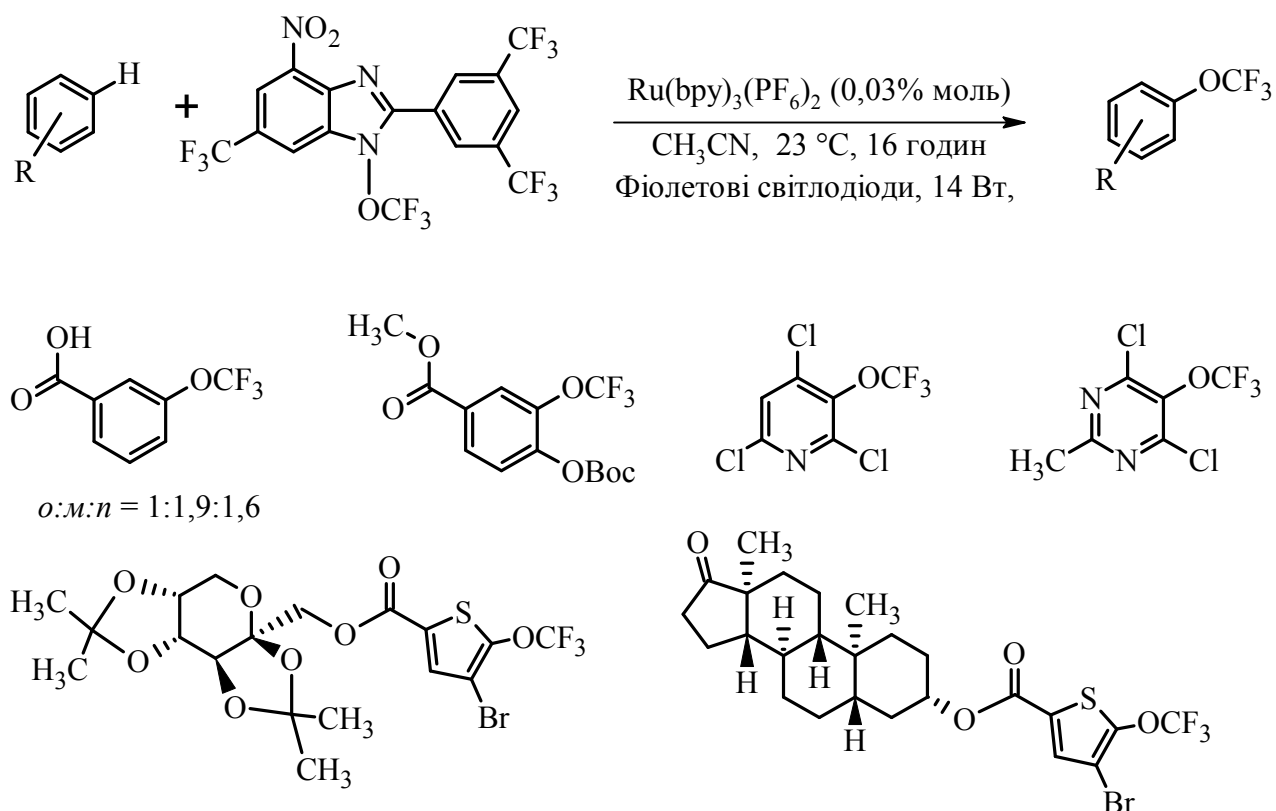


Схема 1.21

В роботі [53] описаний катіонний реагент, здатний утворювати трифторометокси-радикал у контрольований та селективний спосіб під дією каталізатору у фотокаталітичних умовах. Розроблений авторами реагент дозволяє проводити міжмолекулярне С–Н трифторометоксилювання широкого спектру ароматичних, гетероароматичних та біологічно активних сполук. Авторами досліджено механізм реакції та показано, що в результаті переходу електрону від збудженого видимим світлом фотокаталізатора до катіонного реагенту утворюється трифторометокси-радикал, який далі приєднується до ароматичних або гетероароматичних сполук з одержанням трифторометоксильованих циклогексادیєнілових радикалів, які далі окиснюються та депротонюються, утворюючи трифторометоксильовані продукти. Загальна схема реакції та приклади одержаних сполук наведена на схемі 1.22.

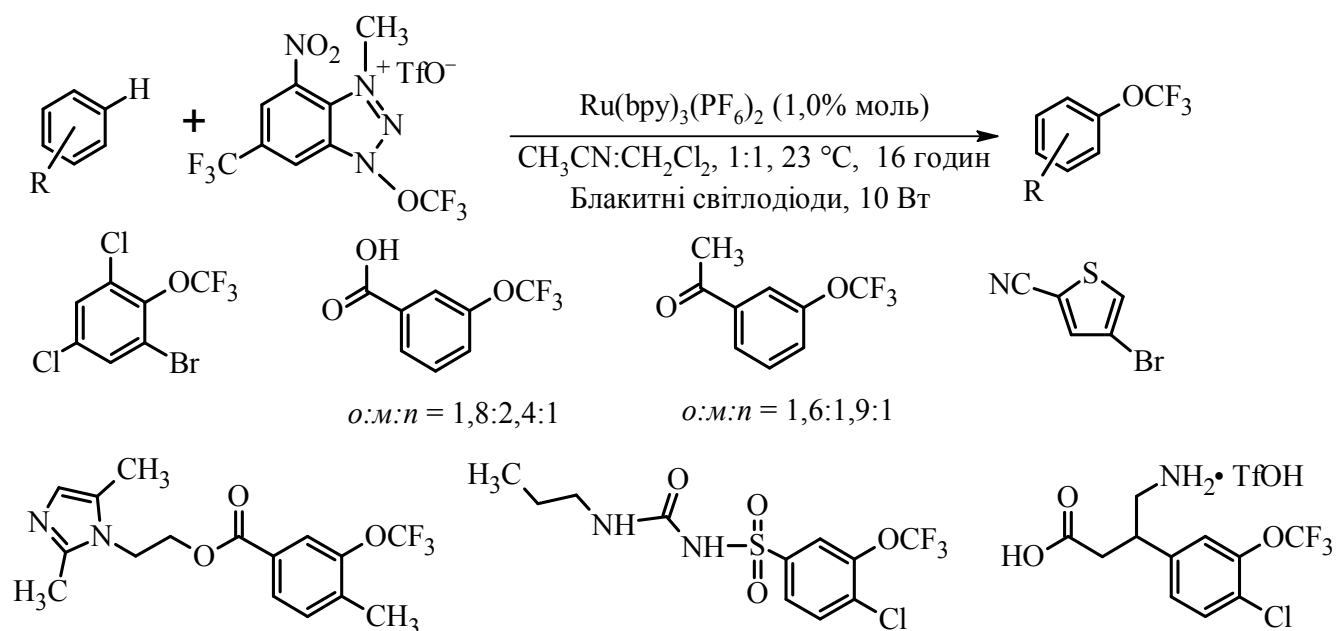


Схема 1.22

Простий метод трифторометоксилювання, який дозволяє здійснювати ненаправлене введення групи OCF<sub>3</sub> за зв'язком С–Н з утворенням трифторометиллових етерів, описаний в роботі [54]. Процес формування радикала OCF<sub>3</sub> за цим методом відбувається за рахунок розриву зв'язку N–O. Запропонований авторами реагент на основі піридину є стабільним при зберіганні та зручним у використанні (Схема 1.23).

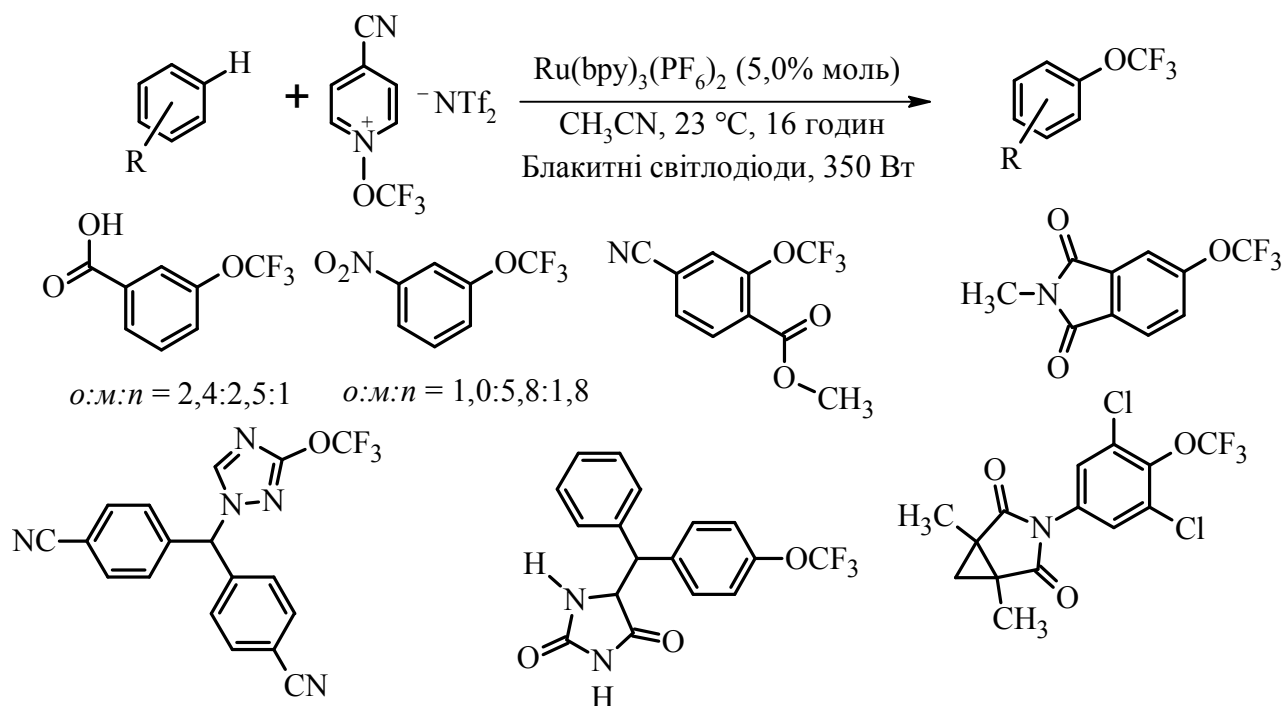


Схема 1.23

Тогні та співавтори [55] повідомили про радикальне трифторометоксилювання аренів, викликане видимим світлом. Автори успішно використали стабільний при зберіганні реагент на основі піридинію для прямого трифторометоксилювання аренів з різноманітними функціональними групами з утворенням *орто*-, *мета*- та *пара*-ізомерів (Схема 1.24).

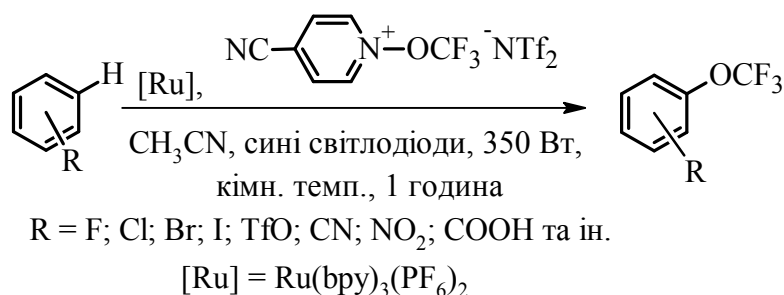


Схема 1.24

## 1.2 Методи введення перфтороалкоксигруп в аліфатичні сполуки

### 1.2.1 Приєднання трифторометоксигрупи за кратними зв'язками

У 1980 році Лерман і Розен відкрили спосіб введення групи  $\text{OC}_2\text{F}_5$  шляхом приєднання пентафтороетилгіпофториту до олефінів [56-57], однак цей метод вимагає застосування отруйного і корозійно-активного  $\text{C}_2\text{F}_5\text{OF}$  (Схема 1.25).





Схема 1.25

Приєднанням трифторометилгіпофториту до олефінів можна одержати відповідні етери [58] (Схема 1.26).

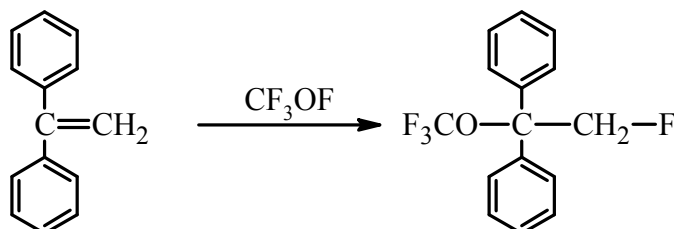


Схема 1.26

В роботі [59] показано каталізоване сріблом внутрішньомолекулярне бромотрифторометоксидування алкенів трифторометиларилсульфонатом (TFMS). В реакції застосовують 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (DBDMH), гідрокінінін-1,4-фталазінеділдіетер ((DHQD)<sub>2</sub>PHAL), фторид цезію та фторид срібла у суміші ацетонітрилу та дихлорметану (Схеми 1.27, 1.28).

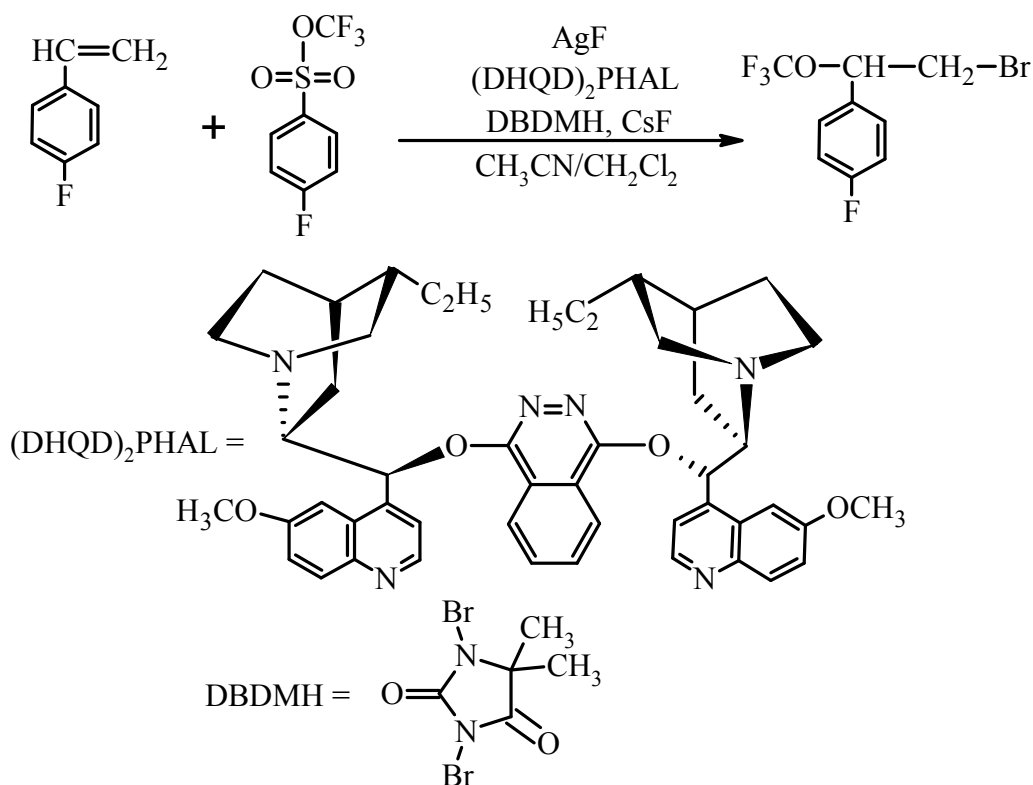


Схема 1.27

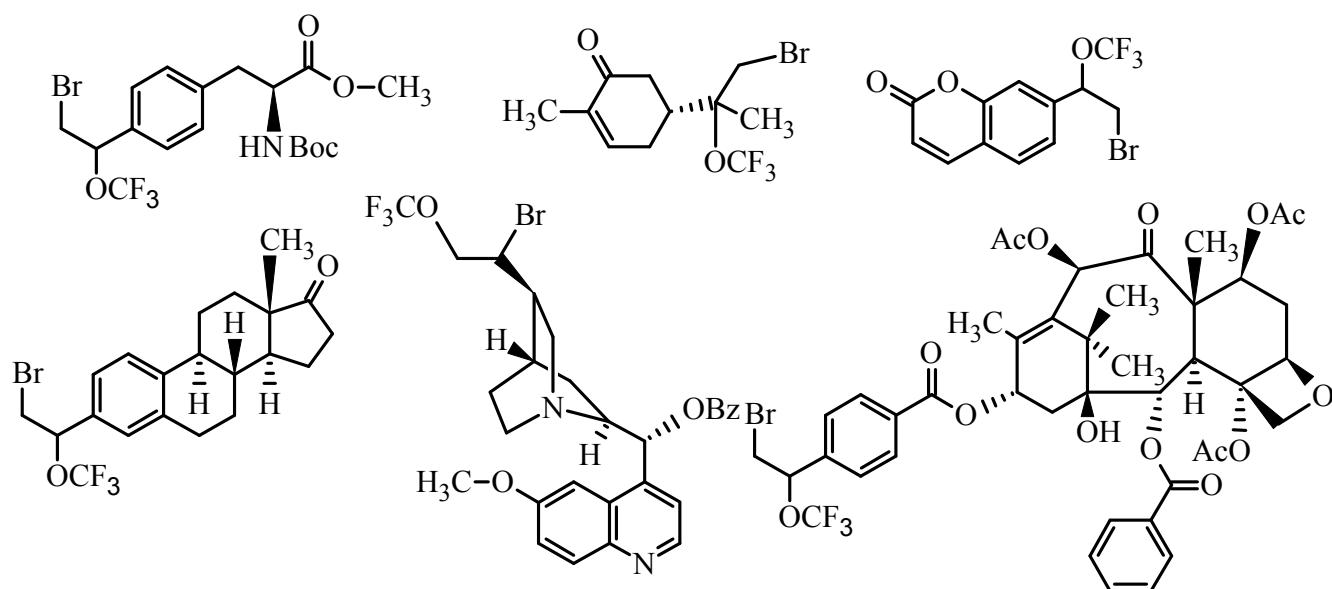


Схема 1.28

Авторами роботи [60] описано реакцію міжмолекулярного алільного С-трифторометоксилювання алкенів з використанням каталізатора на основі паладію, трифторометилату цезію в якості джерела трифторометоксид-аніонів та бензохінону в якості окисника. Розроблена реакція є ефективним методом одержання алільних трифторометокси похідних з відповідних термінальних алкенів з відмінною регіоселективністю. Описаний метод дозволяє одержувати трифторометокси похідні різноманітних алкенілвмісних ароматичних, гетероароматичних та природних сполук (Схема 1.29).

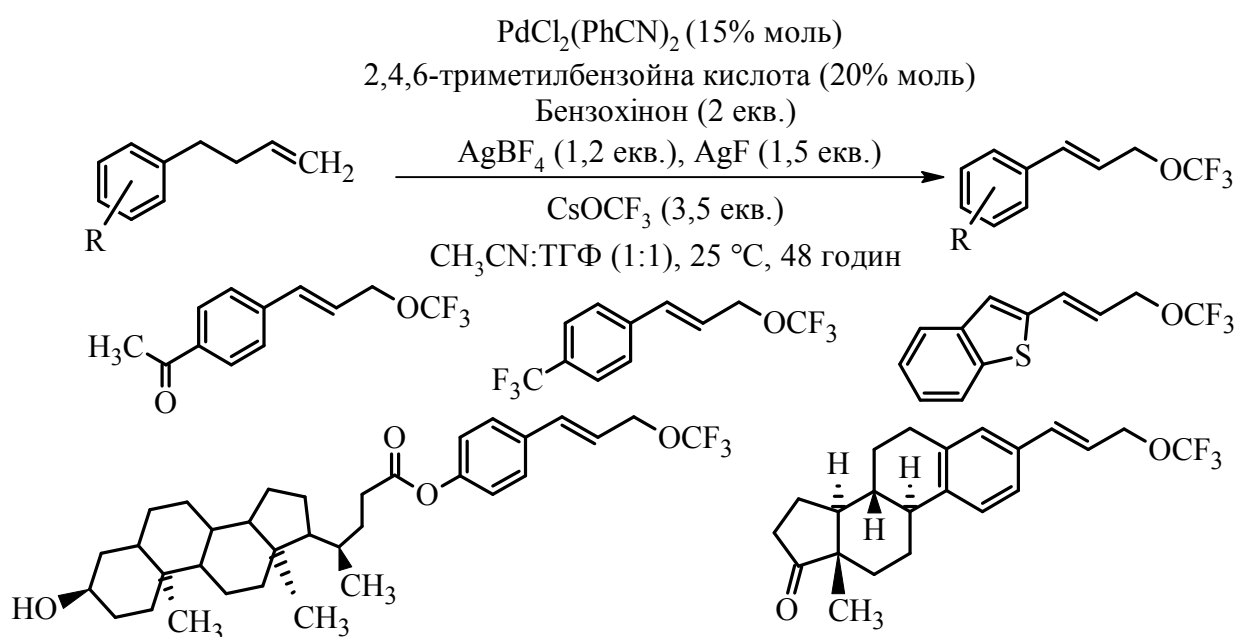


Схема 1.29

В роботі [61] розглянуто каталізовану паладієм реакцію міжмолекулярного біс-трифторометоксилювання алкенів з використанням реагенту Selectfluor<sup>CN</sup> в якості сильного окиснювача та трифторометилата срібла в якості джерела трифторометоксид-аніону. Реакція була успішно застосована для біс-трифторометиксилювання термінальних алкенів, що містили імідні, естерні, альдегідні та інші функціональні групи (Схема 1.30).

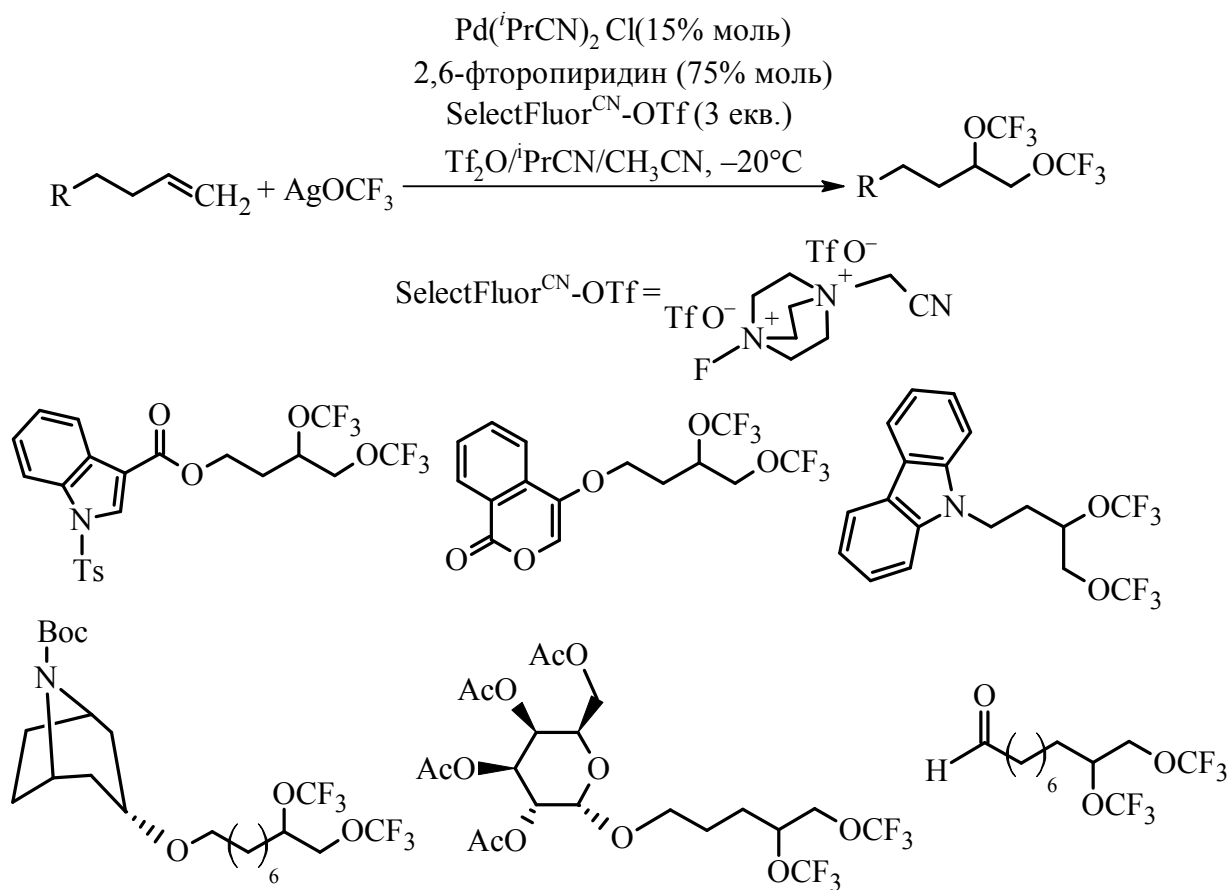


Схема 1.30

Приклад азидотрифторометоксилювання стиренів за рахунок синергетичного поєднання ініційованого світлом фотоокисного та срібного каталізаторів показаний в роботі [62]. Трифторометиларилсульфонат та реагент Жданкіна були використані в якості трифторометоксилюючого агента та джерела азиду відповідно. Розроблений авторами метод дозволяє зберегти функціональні групи в молекулах вихідних речовин та проводиться за м'яких умов, завдяки чому може бути застосований для азотрифторометоксилювання на пізніх стадіях синтезу (Схема 1.31).

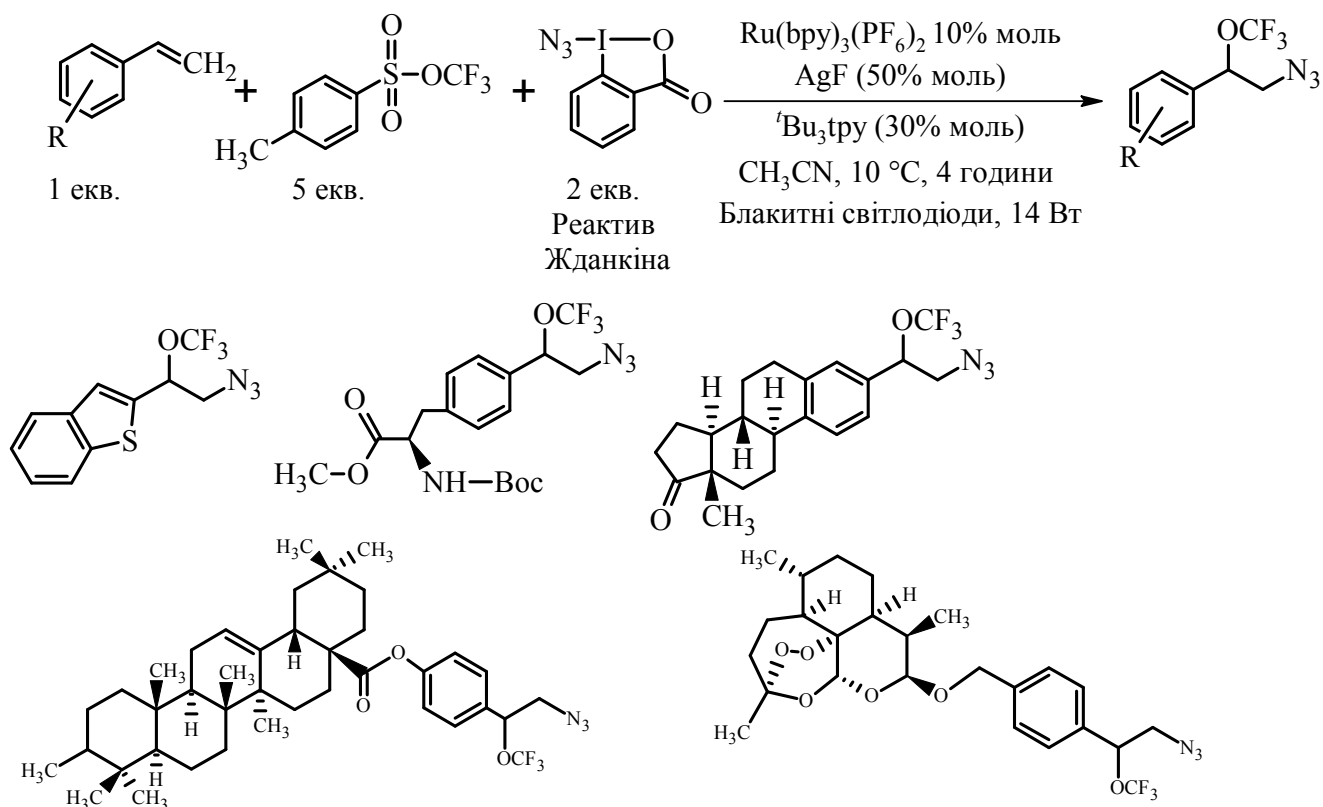


Схема 1.31

Каталітичним трифторометоксилюванням дезактивованих алкенів з використанням біс(ацетонітрил)дихлорпаладію в якості каталізатору, трифторометоксиду срібла як джерела трифторометоксид-аніонів та реагенту Selectfluor в якості окисника, з хорошими виходами одержані 3-трифторометоксизаміщені піперидини (Схема 1.32) [63].

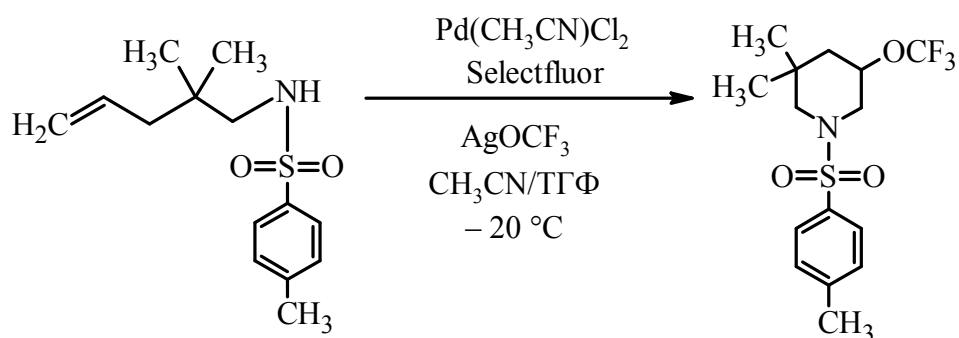


Схема 1.32

Слід відзначити, що розглянуті методи введення перфтороалкоксигруп не придатні для отримання термінальних перфтороалкоксиалкілпохідних (приєднання до алкенів завжди відбувається за  $\beta$ -положенням за виключенням алілпохідних).

Також повідомлялося, що арилтрифторометилкові етери утворюються за рахунок взаємодії трифторометоксид-аніону з бензинами або  $\alpha$ -нафтинами [64]. Останні сполуки утворюються безпосередньо в ході реакції з відповідних 2-(триметилсиліл)фенілтрифлатів. Окрім арилтрифторометилкових етерів в якості побічного продукту реакції утворюються арилфториди. Співвідношення вмісту сполук в реакційній суміші складає відповідно 85:15 (Схема 1.33).

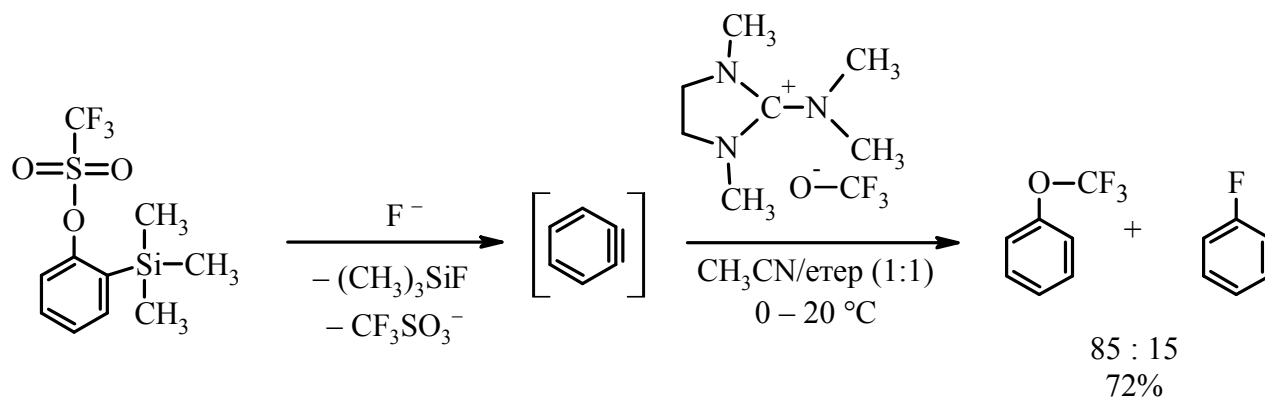
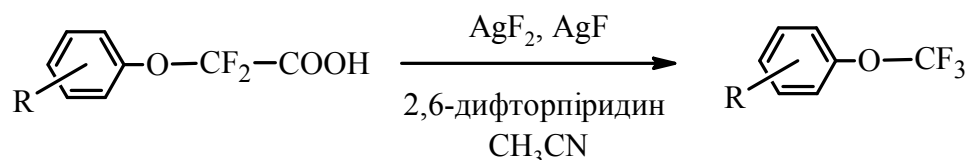


Схема 1.33

### 1.2.2 Фтородекарбоксилування арилдифтороцтових карбонових кислот

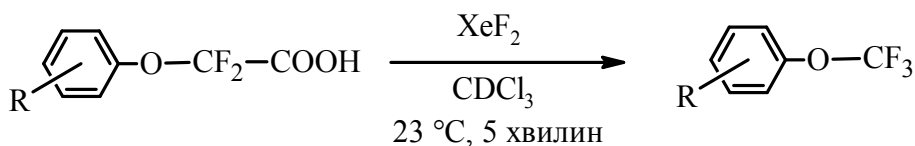
Цікавим є метод фтородекарбоксилування арилоксидифтороцтових кислот з утворенням відповідних арилтрифторометилкових етерів [65]. Під дією AgF<sub>2</sub> відбувається декарбоксилування арилоксидифтороцтових кислот, а фторид срібла AgF виступає в якості джерела фтору, утворюючи продукти фтородекарбоксилування. Реакцію проводять з додаванням 2,6-дифторопіридину, який збільшує активність AgF<sub>2</sub> (Схема 1.34).



R = 4-F; 4-Cl; 4-Br; 4-CN; 3-COOCH<sub>3</sub>; 3-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> та ін.

Схема 1.34

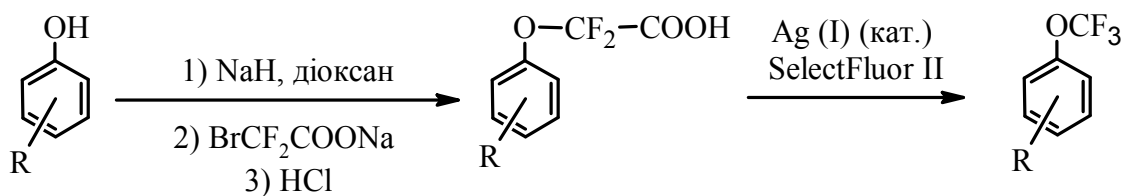
В реакціях фтородекарбоксилування дифтороарилоксиоцтових кислот дифторид ксенону проявив себе як ефективний переносник атомів фтору (Схема 1.35) [66].



R = H; 4-Br; 4-Cl; 4-CF<sub>3</sub>; 4-F; 3-Br; 4-OCH<sub>3</sub> та ін.

Схема 1.35

Також повідомлено [67] про синтез арилтрифторометиллових етерів шляхом О-карбоксихлорометилування фенолів з послідовним декарбоксихлорувальним фторуванням (Схема 1.36).



R = H; 3-CH<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>; 3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-COOCH<sub>3</sub>; 3-CF<sub>3</sub> та ін

Схема 1.36

Перераховані методи пов'язані з труднощами одержання вихідних сполук і малоприсади для синтезу перфтороалкоксилкіламінів.

### 1.2.3 Нуклеофільне заміщення як метод отримання перфтороалкоксипохідних

Описано метод отримання α-перфтороетоксикацетифенона шляхом заміщення атома бром у α-бромацетифеноні пентафтороетилатом цезію. Останній виходить шляхом додавання фториду цезію до фтороангідриду трифтороцтової кислоти [68] (Схема 1.37).

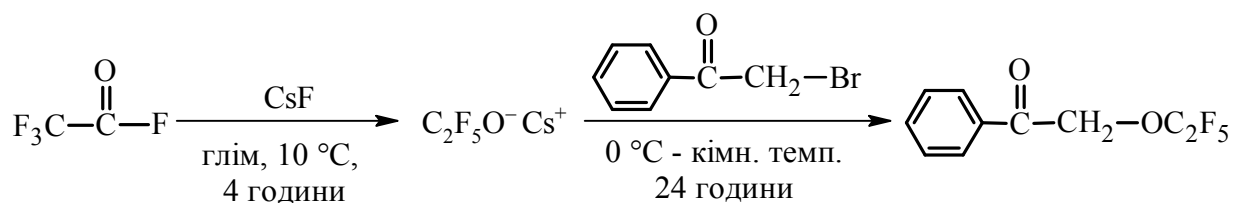


Схема 1.37

Тенг та співавтори [69] розробили метод нуклеофільного трифторометоксилювання алкілгалідів без використання срібла. В якості трифторометоксилюючого агенту автори використали різні (Е)-О-

трифторометилбензальдоксими (TFBO), та показали, що найвищі виходи можна одержати при використанні (E)-O-трифторометил-4-*трет*-бутилбензальдоксиму. Реакцію проводять у розчині диметилацетаміду (DMA) при 70 °C в присутності карбонату цезію (Схема 1.38).

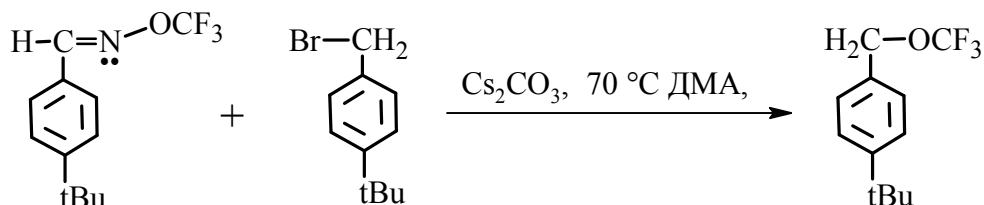


Схема 1.38

Реакцією алкіл  $\alpha$ -діазоарилацетатів з трифторометилтрифлатом та фторидом срібла в атмосфері азоту за температури від – 30 °C до 10 °C одержували  $\alpha$ -трифторометоксиарилацетати з виходами до 90% (Схема 1.39) [70].

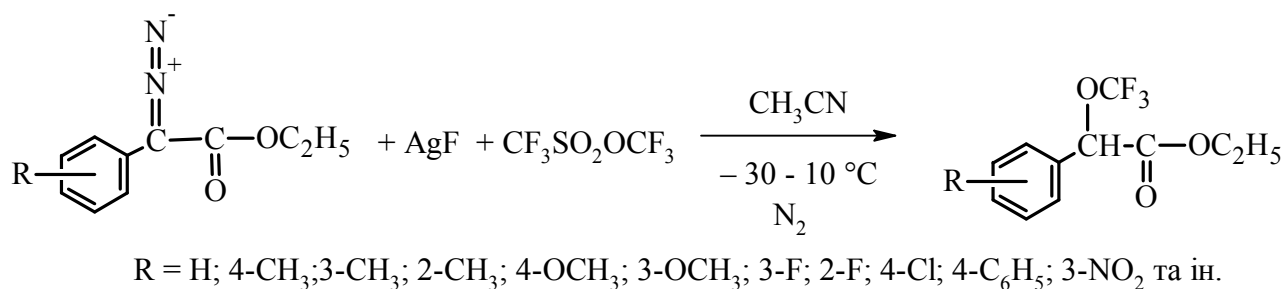


Схема 1.39

### 1.2.5 Заміна карбонільного атома кисню на два атоми фтору

Шепард [71] розробив двостадійний метод одержання арилтрифторометилкових етерів з використанням карбонілфториду та чотирифтористої сірки. На першій стадії вихідні феноли взаємодіють з карбонілфторидом з утворенням відповідних арилфтороформіатів, які при нагріванні з чотирифтористою сіркою у присутності безводного фтористого водню перетворюються на арилтрифторометилкові етери (Схема 1.40).

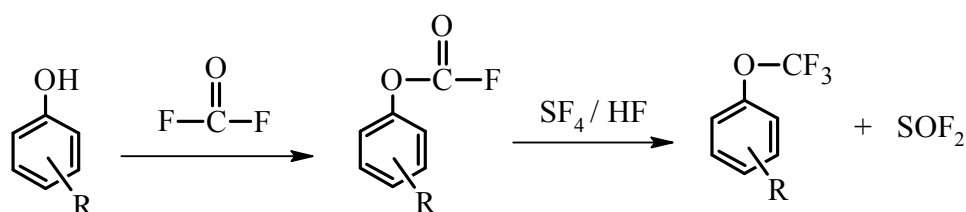


Схема 1.40

Описаний Шепардом метод не вимагає виділення проміжних арилфтороформіатів. Виходи арилтрифторометиллових етерів, одержаних за цим методом, залежать від будови вихідного фенолу. Так, наявність електронодонорних замісників в молекулі фенолу призводить до значного зниження виходу продукту у порівнянні з незаміщеним фенолом, а наявність електроноакцепторних замісників має протилежну дію.

Автори роботи [72] використали вищеописаний підхід для одержання алкілтрифторометиллових етерів з аліфатичних спиртів. Реакція протікає з хорошими виходами тільки у разі наявності одного або декількох електроноакцепторних замісників у  $\beta$ -положенні відносно спиртової групи (Схема 1.41).

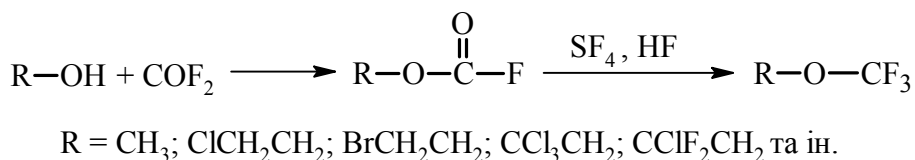


Схема 1.41

Зважаючи на відносну простоту метода Шепарда, вважаємо, що саме він може бути найбільш перспективним для синтезу фтороалкоксіалкіламінів, що й є метою дійсної роботи. Додатковим підтвердженням цього є зручна заміна карбонільного атома кисню в арилтрифтороацетатах аналогічним чином.

Вперше пентафтороетиллові естери були синтезовані нуклеофільним фторуванням відповідних трифтороацетатів чотирьохфтористою сіркою з додаванням каталітичних кількостей фтористого водню [71] за температури від 100 до 175 °C з виходами від 61 до 83% (Схема 1.42).

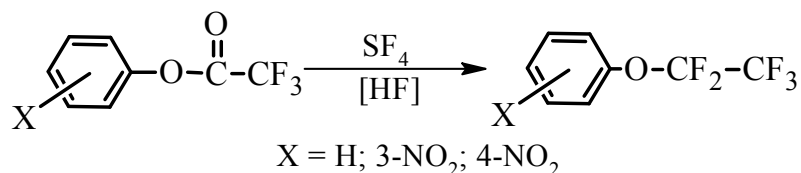


Схема 1.42

Проведення реакції фторування трифтороацетатів  $\text{SF}_4$  в розчині фтористого водню протікає при значно меншій температурі з високими виходами [73]. При цьому вдається отримати арилпентафтороетиллові естери, що містять не тільки



електроноакцепторні, але і електронодонорні замісники в бензеновому кільці (Схема 1.43).

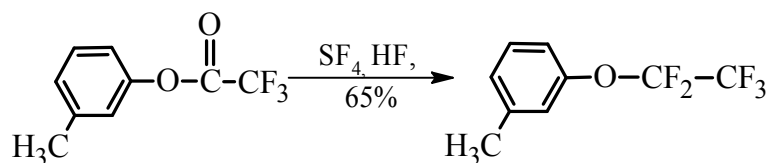


Схема 1.43

Під дією чотирифтористої сірки в розчині фтористого водню вдається з високими виходами одержати *о*-, *м*- і *п*-біс(пентафтороетокси)бензени з відповідних трифторацетильних похідних [74] (Схема 1.44).

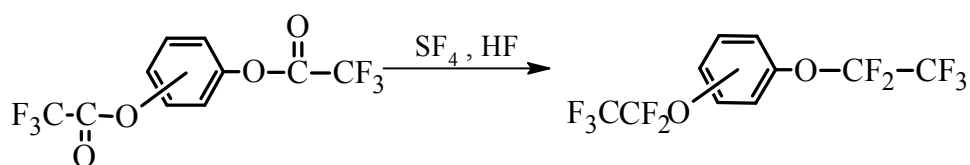


Схема 1.44

Арилпентафтороетилові етери також синтезовані в результаті реакції арилтрифторацетатів з дифториду ксенону в присутності гідрофториду піридинію [75] (Схема 1.45).

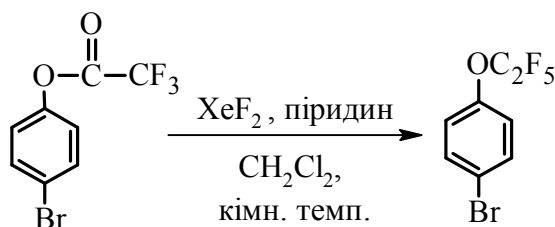


Схема 1.45

### 1.2.5 Інші методи синтезу алкілперфтороалкілових етерів

Кращих виходів алкілтрифторометиллових етерів можна досягти використовуючи метод, що базується на окиснювальному десульфуруванні-фторуванні. При взаємодії дитіокарбонатів зі значним надлишком комплексу фтористого водню з піридином та 1,3-дибромо-5,5-диметилгідантоїном з виходами від середніх до відмінних утворюються відповідні трифторометиллові етери (Схема 1.46) [76].

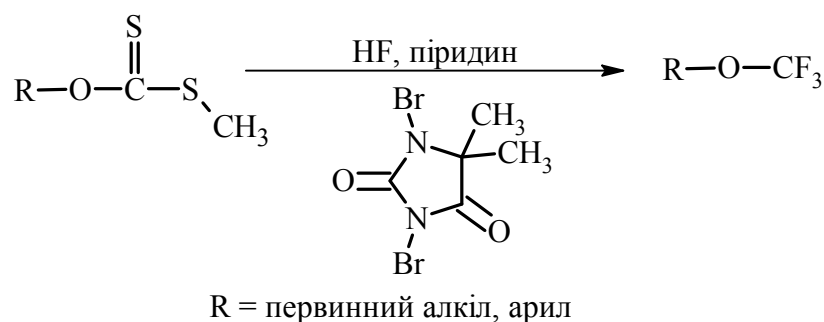


Схема 1.46

Найкращі виходи спостерігаються для первинних спиртів та фенолів, гірші— для бензилових спиртів та вторинних алканолів, у випадку третинних спиртів реакція не протікає [77-78].

Пентафтороестилові етери вірогідно можна синтезувати при використанні 2-трифторометилтрифлату дитіанілія (1), що утворюється при взаємодії пропан-1,3-дитіолу з трифтороцтовим ангідридом і наступною обробкою трифторометансульфою [80] (Схема 1.47).

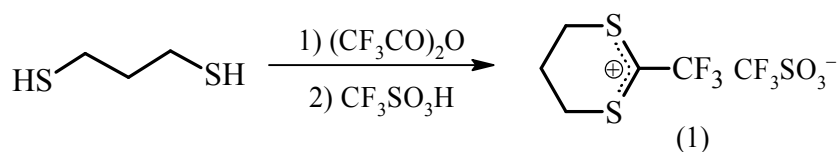


Схема 1.47

Підставою для такого твердження є відома взаємодія *n*-нітрофенолу з гідридом натрію з подальшою дією 2-трифторометилтрифлату дитіанілія (1), що приводить до утворення дитіоортоестеру (2), який, в свою чергу, в результаті окиснювального фтородесульфування з використанням в якості каталізатора 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBH) в 70% розчині HF/піридин перетворюється на 4-нітрофенілпентафтороестиловий етер (3) (Схема 1.48)

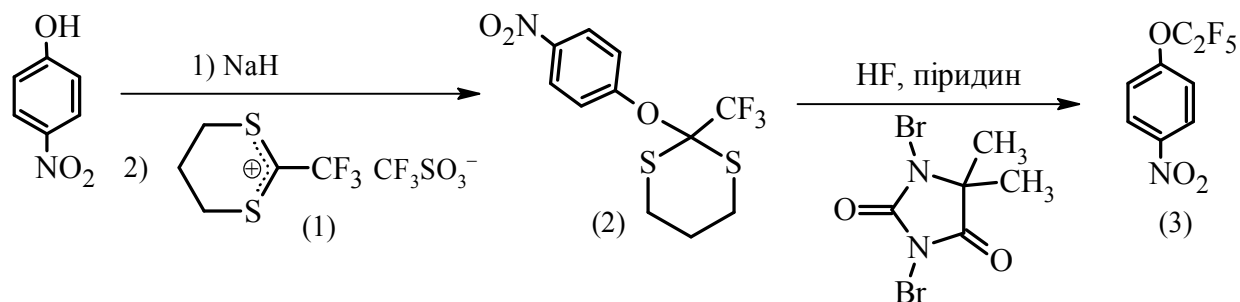


Схема 1.48

Враховуючи, що алкоголяти натрію є більш сильними нуклеофілами, ніж *пара*-нітрофенолят натрію, слід очікувати, що за подібною схемою можливо й утворення алкілперфтороалкілових етерів. Однак в літературі відсутні дані з цього приводу.

Пентафтороетиллові естери також можуть бути отримані з фторогалогеналкілових етерів [81] з використанням в якості фторуєчого агента трифторида бром. При цьому з хорошими виходами утворюються фторовані етилметиллові естери високої чистоти (> 99%), що містять пентафтороетоксигрупу. Цим методом були отримані різні інгаляційні анестетики (Схема 1.49).



Схема 1.49

Повідомлялося про реакції алкілгалогенідів з перфтороетоксид-аніоном [68, 82], проте оборотне розкладання аніону пентафтороетоксиду перешкоджало широкому застосуванню цього методу (Схема 1.50).

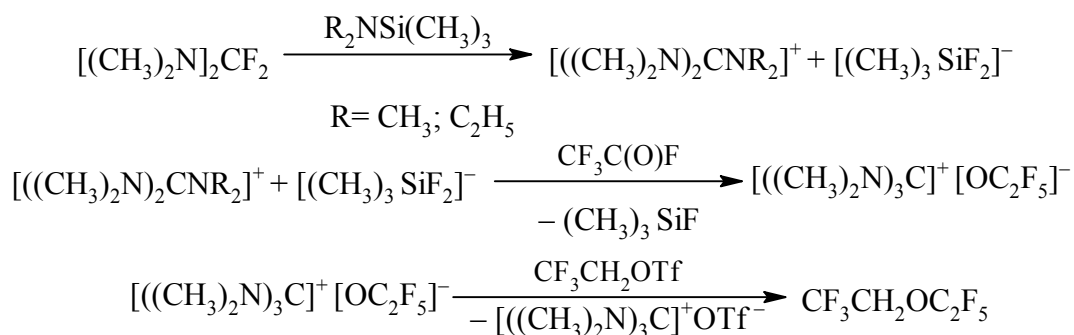


Схема 1.50.

Розглянувши відомі методи введення перфтороалкоксигруп в органічні молекули, ми вважаємо, що найбільш зручним і доступним методом, що дозволяє отримувати як перфтороалкоксіалкіламіни, так і перфтороалкоксібензойні кислоти є фторування відповідних перфтороацильних похідних  $\text{SF}_4$  в розчині безводного  $\text{HF}$ . Цей метод повинен бути зручним і для отримання перфтороалкоксіалкіламінів, оскільки він, на наш погляд, як виключає утворення

побічних продуктів, так і дозволяє використовувати естери трифтороцтової кислоти для отримання практично не досліджених пентафтороетоксисивмісних сполук.

## РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ АЛІФАТИЧНИХ АМІНІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕРФТОРОАЛКОКСИГРУПИ

Аліфатичні аміни широко застосовуються в синтезі різноманітних лікарських препаратів, які використовуються в терапії серцево-судинних захворювань, хіміотерапії раку та в якості місцевих анестезуючих, анальгезуючих та протизапальних засобів [83].

Аміни, які містять перфтороалкоксильні угруповання до початку наших робіт описані не були. Був відомий лише один приклад синтезу первинного аміну, який містить трифторометоксигрупу, – N-(2-трифторометоксіетил)амін, який був охарактеризований у вигляді хлористоводневої солі [84].

### 2.1 Синтез первинних аліфатичних амінів, що містять перфтороалкоксигрупи

Нами розроблено зручний метод синтезу первинних перфтороалкоксіалкіламінів із відповідних аміноспиртів. В результаті взаємодії N-гідроксіалкілфталімідів з карбонілфторидом або трифтороцтовим ангідридом та подальшої реакції з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню утворюються відповідні перфтороалкоксипохідні.

В якості вихідних реагентів були використані N-гідроксиметилфталімід (2.1), який утворювався під дією 30% розчину формальдегіду на фталімід з виходом 68%, а також N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2) та N-(3-гідроксипропіл)фталімід (2.3), що утворювалися із відповідних аміноспиртів та фталевого ангідриду з виходами 90% та 80% (Схема 2.1).

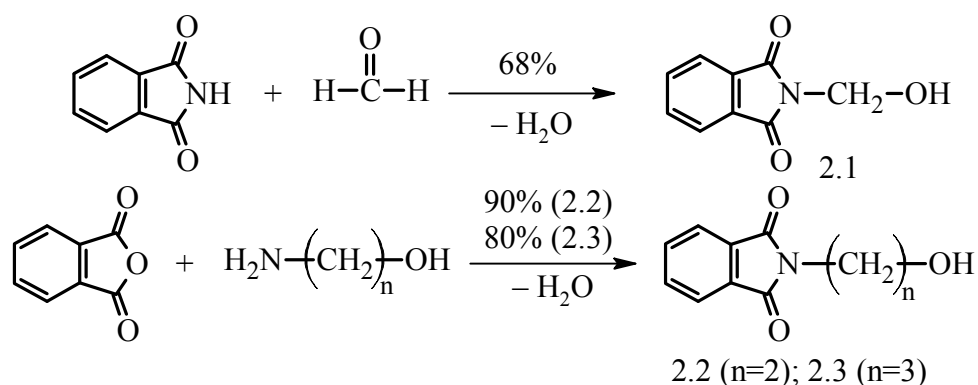


Схема 2.1.

Фтороформіат, одержаний при взаємодії N-гідроксиметилфталіміду (2.1) з  $\text{COF}_2$ , під дією  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$  утворює в N-фторометилфталімід (2.4) з виходом 65% (Схема 2.2).

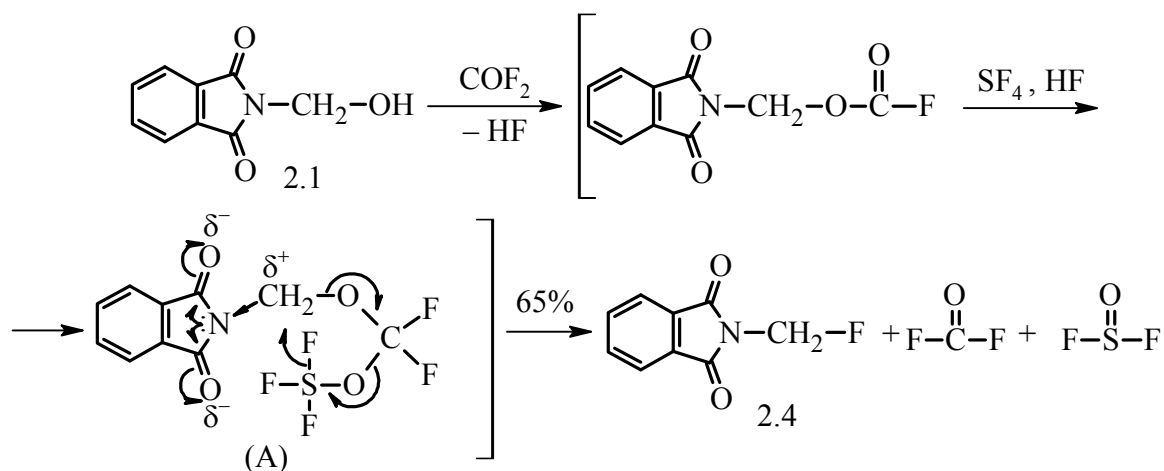


Схема 2.2.

Для одержання первинних амінів, які містять пентафтороетоксигрупу, нами синтезовані трифторацетильні похідні N-гідроксіалкілфталімідів, які утворювалися в результаті взаємодії сполук (2.1 – 2.3) з трифтороцтовим ангідридом з виходами, близькими до кількісних.

Виявилося, що N-трифторацетоксиметилфталімід (2.5) реагує з  $\text{SF}_4$  у розчині безводного  $\text{HF}$  аналогічно його фтороформільному аналогу з утворенням N-фторометилфталіміду (Схема 2.3).

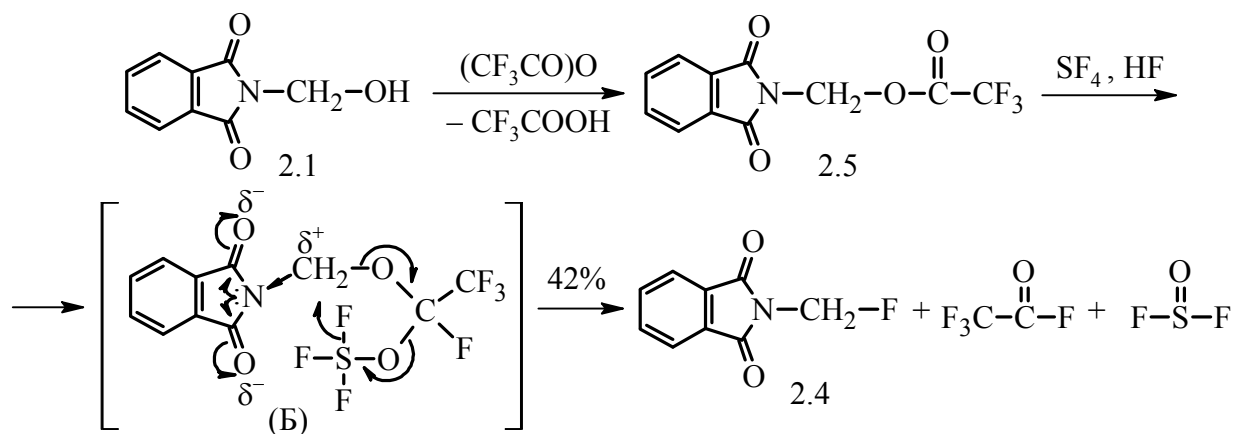


Схема 2.3.

Вірогідно, напрямок реакцій за схемами 2.2 та 2.3 визначається концерним перегрупуванням внаслідок узгодженої дії вільної електронної пари атома (ВЕП) оксигену з розпушуючою орбіталлю зв'язку  $\text{S-F}$  ( $n\text{O} \rightarrow \sigma_{\text{SF}}^*$ ), ВЕП атома фтору з

розпушуючою орбіталлю зв'язку O–C ( $nF \rightarrow \sigma_{OC}^*$ ) з утворенням N-фторометилфталіміду (2.4), фтористого тіонілу та фторангідридів фтормурашиної і трифтороцтової кислот, відповідно. Однаковий напрямок реакцій обумовлений присутністю достатньо електрофільного зв'язку  $CH_2-O$  внаслідок одночасного індукційного впливу фталімідного циклу та особливо групи  $OCF_2$  ( $OF CF_3$ ). При цьому вирішальне значення має індукційний вплив груп  $C(O)F$  та  $C(O)CF_3$  ( $\sigma_i$  становить 0,48 та 0,54 [17]); аналогічний вплив фталімідного залишку значно менший ( $\sigma_i$  малеїнімідної групи становить 0,36).

Іншим чином реагує N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2). В результаті взаємодії сполуки (2.2) з  $COF_2$  та подальшої реакції одержаного фтороформіату з  $SF_4 - HF$  утворюється N-(2-трифторометоксіетил)фталімід (2.6) (Схема 2.4).

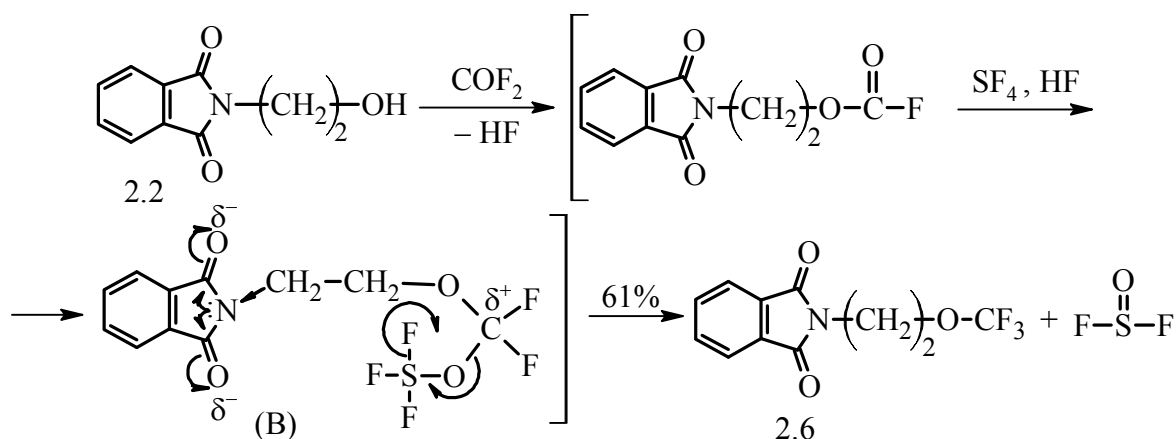


Схема 2.4.

Аналогічно з  $COF_2$  та  $SF_4$  у розчині безводного  $HF$  реагує N-(3-гідрокси-пропіл)фталімід (2.3) з утворенням N-(3-трифторометоксипропіл)фталіміду (2.7) (Схема 2.5).

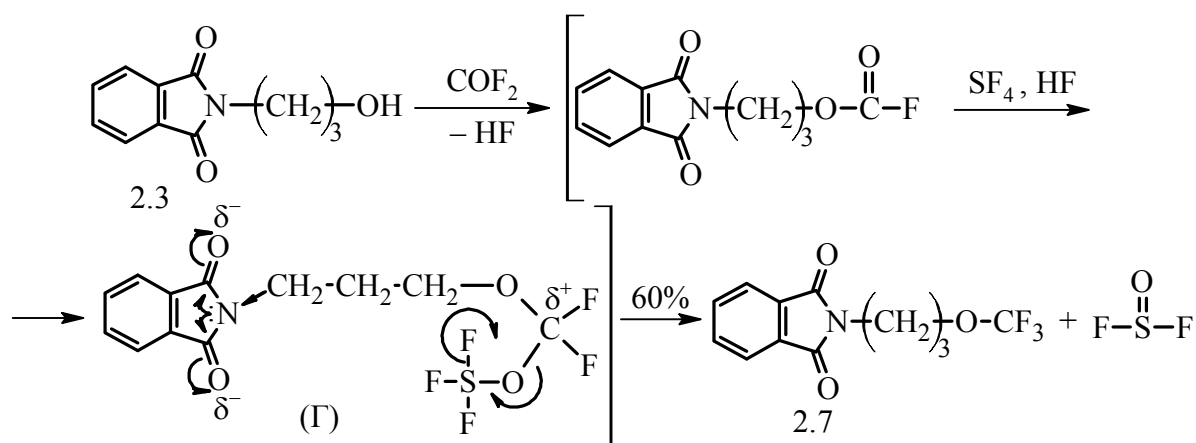


Схема 2.5.

Утворення трифторометоксипохідних в реакціях за схемами 2.4 та 2.5 чудово узгоджується зі зробленим вище припущенням. Внаслідок подовження метиленового містка між атомами нітрогену фталімідної групи та кисню гідроксильної групи зменшується індукційний вплив фталімідної групи і найбільш електрофільним зв'язком стає зв'язок  $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{F}$ . Відповідно, в цих випадках можлива реалізація лише взаємодій  $\text{nO} \rightarrow \sigma^*_{\text{SF}}$  та  $\text{nF} \rightarrow \sigma^*_{\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{F}}$ , що й приводять до утворення відповідних трифторометоксипохідних (2.6) та (2.7).

N-(2-трифторацетоксіетил)фталімід (2.8) та N-(3-трифторацетокси-пропіл)фталімід (2.10) реагують з чотирифтористою сіркою в середовищі HF з утворенням сульфуранів (Д) та (Е), які з виходами 68% та 35% перетворюються у відповідні пентафтороетоксипохідні (2.9 та 2.11) (Схема 2.6 та 2.7).

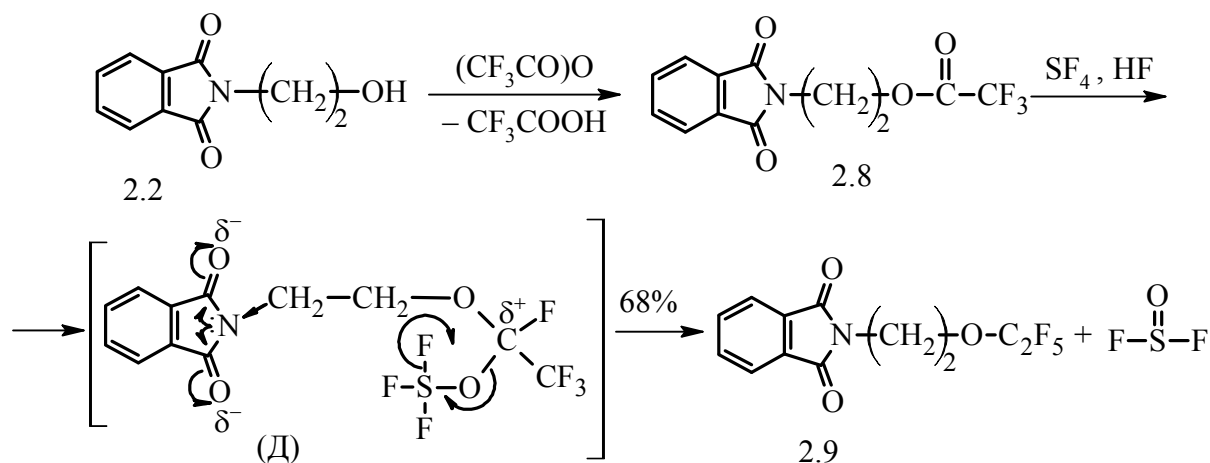


Схема 2.6.

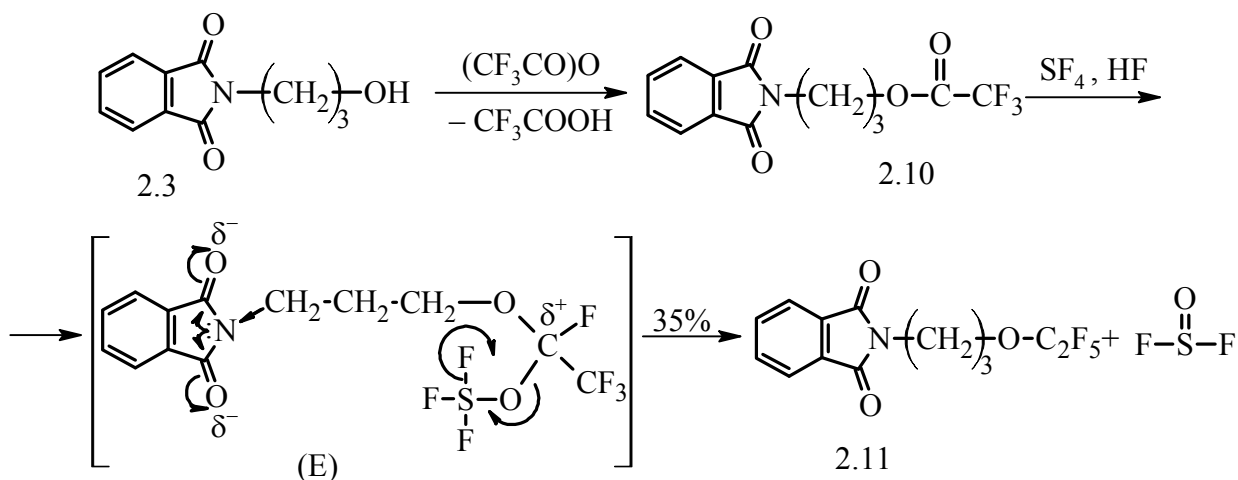


Схема 2.7.



Утворення пентафтороестоксигрупи за схемами 2.6 та 2.7, незважаючи на відносно зменшення електрофільності зв'язку  $\text{O}-\text{CFCF}_3$  порівняно зі зв'язком  $\text{O}-\text{CF}_2$  внаслідок меншої електроноакцепторної здатності трифторометильної групи порівняно з атомом фтора додатково підтверджує справедливості зробленого нами припущення (індукційний ефект та електронегативність для трифторометильної групи і атома фтору відповідно становлять 0,38 і 0,45 [17] та 2,71 і 4,00 [85]).

Таким чином, з вищенаведеного випливає, що збільшення довжини вуглеводневого ланцюга в перфтораційних похідних алканолфталімідів приводить до зміни напрямку перегруповування трифторосульфуранив від утворення фторалкілфталімідів до утворення перфторалкоксиалкілфталімідів.

В результаті реакції сполук (2.6 – 2.7) та (2.9 – 2.11) з гідразингідратом утворюються відповідні трифторометоксі- (2.12, 2.13) та пентафтороестоксі-алкіламіни (2.14, 2.15) [86] (Схема 2.8).

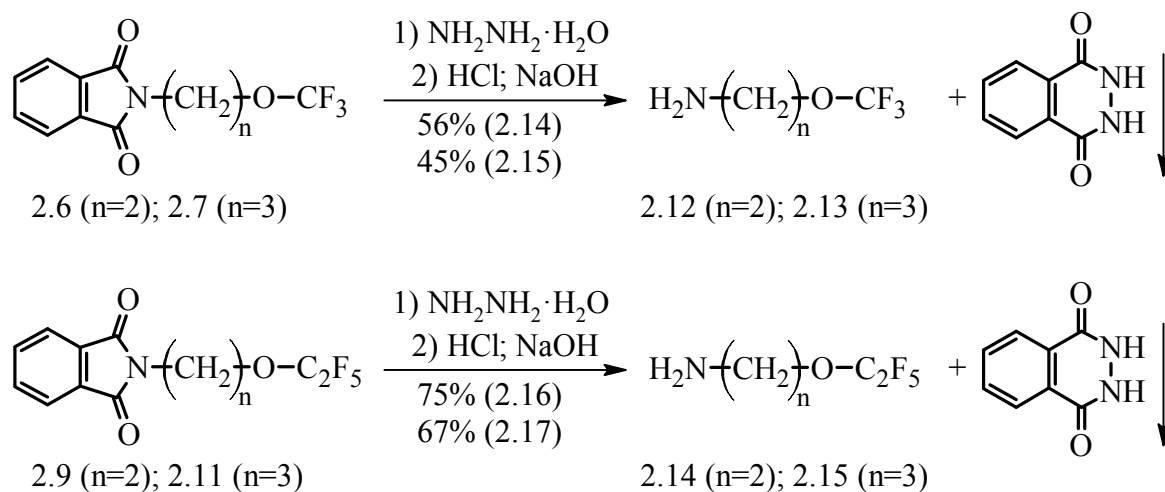


Схема 2.8.

## 2.2 Синтез вторинних аліфатичних амінів з перфтороалкоксигрупами

Фталімідна група придатна для захисту тільки первинних амінів. Ми припустили, що вторинну аміногрупу в реакціях з  $\text{SF}_4$  в розчині безводного  $\text{HF}$  можна захистити за рахунок утворення фтористоводневих солей відповідних амінів.

Однак, в результаті взаємодії діетаноламіну з карбонілфторидом та подальшої реакції з  $\text{SF}_4$  в розчині безводного  $\text{HF}$  утворення біс(2-трифторометоксиетил)аміну не відбувалося. Натомість протікали процеси полімеризації та осмолення реакційної суміші (Схема 2.9).

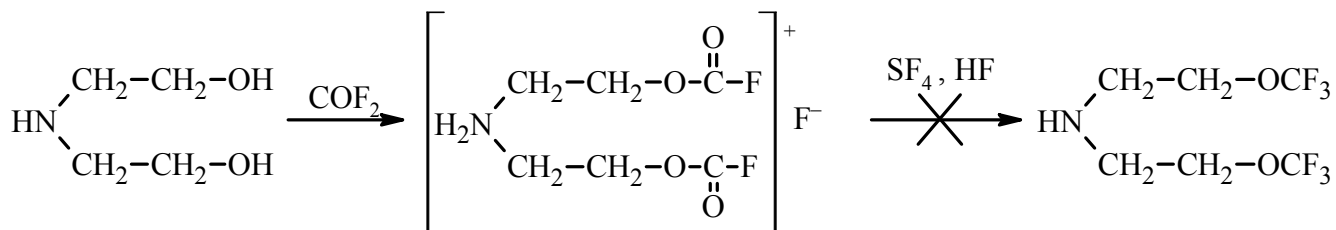


Схема 2.9.

При захисті вторинної аміногрупи в 2-(етилетаміно)етанолі фтористим воднем також не вдалося одержати трифторометоксипохідні. В результаті реакції гідрофториду 2-(етиламіно)етанолу (2.16) з карбонілфторидом фтороформіат (2.17) при подальшій обробці  $\text{SF}_4$  замість відповідного N-етил-(2-трифторометоксі)-етиламіну переважно утворюється циклічний продукт – 3-етиллоксазолідин-2-он (2.18) (Схема 2.10).

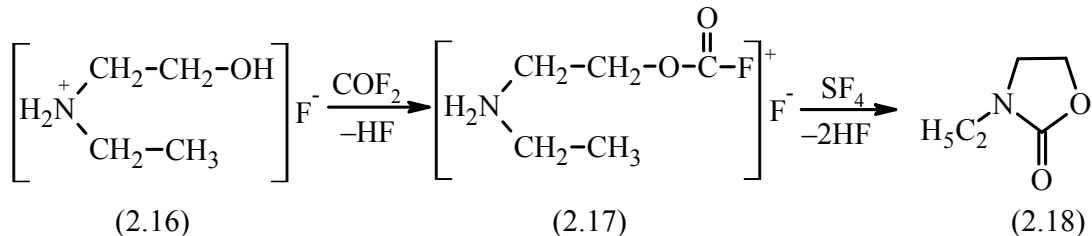


Схема 2.10.

Судячи з усього, утворений на першій стадії фтороформіат (2.17) легко ацилює аміногрупу навіть в розчині фтористого водню з одержанням циклічного естеру (2.18), який далі не взаємодіє з  $\text{SF}_4$ . Отже, утворення фтористоводневої солі не є ефективним методом захисту вторинної аміногрупи від дії чотирифтористої сірки, а одержання трифторометоксивмісних вторинних амінів шляхом фторування відповідних фтороформіатів чотирифтористою сіркою є неможливим.

Нами вперше показано, що вторинні аміни, що містять трифторометоксигрупу, можна отримати з високими виходами з третинних

жирноароматичних етаноламінів. При взаємодії N-фенілдіетаноламіну (2.19) з  $\text{COF}_2$  та  $\text{SF}_4$  в середовищі  $\text{HF}$  з виходом 75% утворюються гідрофторид біс(2-трифторометоксіетил)аміну (2.20) та фторобензен (Схема 2.11).

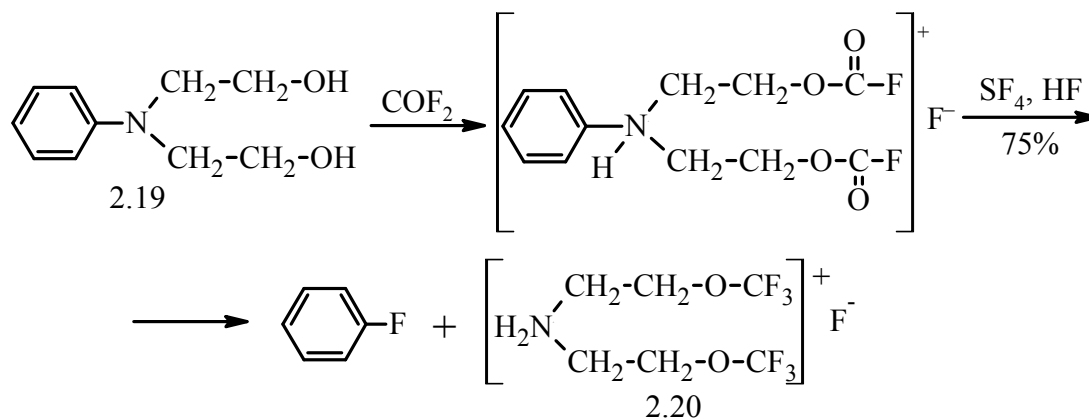


Схема 2.11

Аналогічно при взаємодії 2-(алкіл(феніл)аміно)етанолів (2.21, 2.22) з  $\text{COF}_2$  та  $\text{SF}_4$  в середовищі  $\text{HF}$  відбувається утворення фтористоводневих солей трифторометоксивмісних амінів (2.23, 2.24) з виходами 65% та 60% відповідно (Схема 2.12).

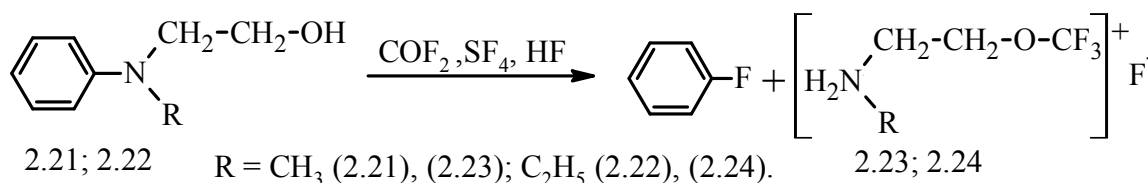


Схема 2.12.

Раніше [87] нами було показано, що  $\text{SF}_4$  в розчині безводного фтористого водню утворює не тільки надзвичайно реакційноздатний сульфонієвий іон  $\text{SF}_3^+$ , але і іон  $\text{HF}_2^-$ , який є джерелом аніонів фтору. Вочевидь, протонування третинної аміногрупи сполук (2.19, 2.21, 2.22) приводить до різкого збільшення електрофільності зв'язку  $\text{C-N}$ , що обумовлює можливість міжмолекулярної взаємодії типу  $n\text{F} \rightarrow \sigma_{\text{N-C}}^*$  і сприяє утворенню фторобензену. Відсутність аналогічної реакції (зняття фталімідної групи) в реакціях за схемами 2.2 – 2.7, вірогідно, зумовлена меншою електроноакцепторною здатністю фталімідної групи порівняно з протонованою третинною фенілдіалкіламіногрупою.



Як відомо з літератури [88], карбонільна група естерів в середовищі безводного фтористого водню під дією  $\text{SF}_4$  перетворюється на дифторометильну, в той час як амідний карбоніл в цих умовах з чотирифтористою сіркою не реагує. Трис-трифтороацетильне похідне діетаноламіну (2.29) реагує з чотирифтористою сіркою в середовищі  $\text{HF}$  аналогічним чином, з утворенням трифтороацетильного похідного біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.30). Однак, в умовах реакції фторування відбувається часткове зняття трифтороацетильного захисту з утворенням фтористоводневої солі біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.31) [89] (Схема 2.15).

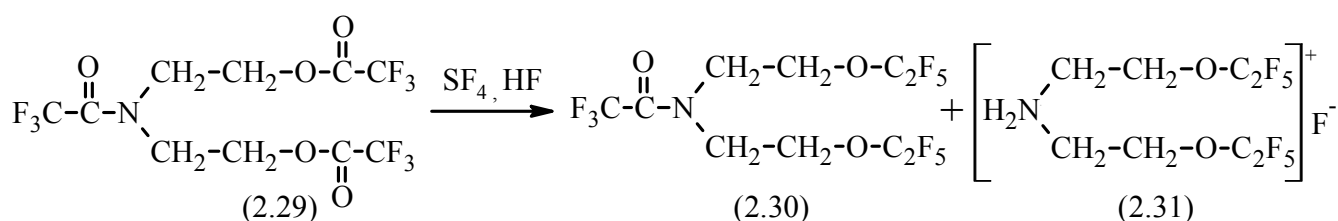


Схема 2.15.

Це спостереження цілком узгоджується з висловленим нами раніше припущенням з приводу причини відсутності зняття фталімідної групи. В сполучі (2.29) 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  $\text{N}-\text{C}(\text{O})$ , тобто взаємодії  $n\text{F} \rightarrow \sigma^*_{\text{N}-\text{C}(\text{O})}$ , що і полегшує її відщеплення.

Фтористоводнева сіль біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.31) під дією гідроксиду натрію перетворюється на біс(2-пентафтороетоксіетил)амін (2.32) (Схема 2.16).

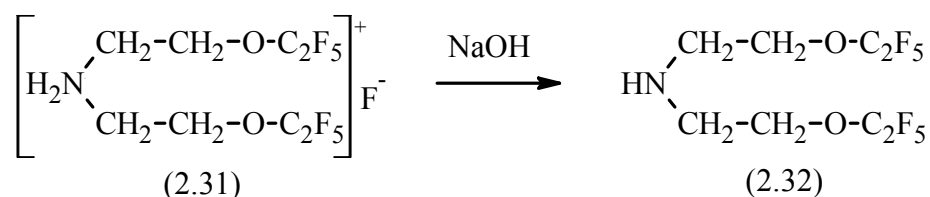


Схема 2.16

У протонному спектрі біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.32) спостерігаються два триплети з величинами хімічного зсуву  $\delta_i$  2,95 м.ч. та

$\delta_2$  4,10 м.ч., співвідношення інтегральних інтенсивностей яких складає 4:4, що відповідає двом парам  $\text{CH}_2$ -груп сполуки (2.25). Також спостерігається уширений синглет з  $\delta$  1,55 м.ч. та інтегральною інтенсивністю 1, що відповідає протонам аміногрупи сполуки (2.32).

У спектрі ЯМР  $^{19}\text{F}$  біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.32) спостерігаються синглети з  $\delta_1$  – 85,60 м.ч. та  $\delta_2$  – 90,24 м.ч. у співвідношення інтегральних інтенсивностей яких складає 3:2, що відповідає пентафтороетоксигрупам речовини (2.32).

Для одержання вторинних амінів, що містять пентафтороалкоксіетильне угруповання, в реакцію трифтороацетилювання нами також вводились 2-(метиламіно)- та 2-(етиламіно)етаноли (2.33, 2.34). В результаті трифтороацетилювання з майже кількісними виходами утворюються біс-трифтороацетильні похідні 2-(метиламіно)- та 2-(етиламіно)етанолів (2.35, 2.36) (Схема 2.17).

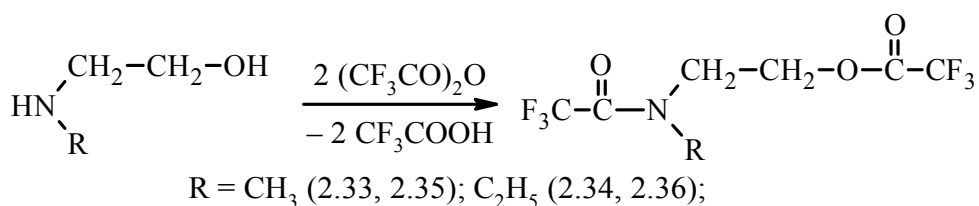


Схема 2.17.

Отримані біс-трифтороацетильні похідні (2.35, 2.36) при взаємодії з чотирифтористою сіркою в середовищі HF перетворюються на суміш фтористоводневих солей N-алкіл-(2-пентафтороалкоксіетил)амінів (2.37, 2.38) та їх трифтороацетильних похідних (2.39, 2.40) (Схема 2.18):

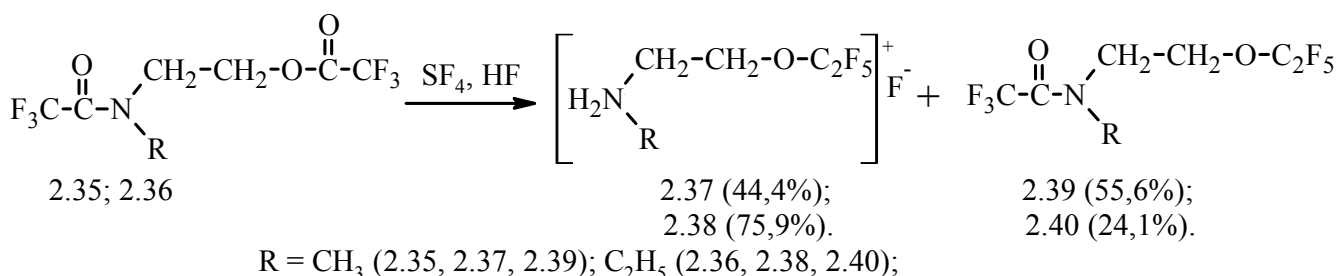


Схема 2.18

Необхідно відзначити, що при взаємодії сполук (2.29, 2.35, 2.36) з чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню завжди утворюється суміш фтористоводневих солей N-алкіл-2-(пентафтороалкоксіетил)амінів (2.37, 2.38) та їх трифтороацетильних похідних (2.39, 2.40), а також суміш фтористоводневої солі біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.30) та його трифтороацетильного похідного (2.31). Ми припустили, що фтористоводневі солі вторинних амінів, які містять пентафтороетоксигрупу, утворюються в результаті часткового зняття трифтороацетильного захисту в сполуках (2.31, 2.39, 2.40) під дією фтористого водню.

З метою перевірки цього припущення, виділені нами трифтороацетильні похідні пентафтороетоксіетиламінів (2.31, 2.39, 2.40) піддавались як кислотному, так і лужному гідролізу.

Виявилось, що зняття трифтороацетильного захисту трифтороацетильних похідних N-метил- та N-етил-(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.36) та (2.37) відбувається лише в кислому середовищі, а при дії навіть 40% водного розчину лугу залишається повністю незмінним. Гідроліз трифтороацетильного похідного біс(2-пентафтороетоксіетил)аміну (2.30) протікає в лужному середовищі в дуже жорстких умовах.

Очевидно, наявність двох об'ємних замісників біля атому нітрогену ускладнює зняття трифтороацетильного захисту під дією гідроксид-іону. Взаємодія з фторид-іоном при цьому відбувається значно легше (Схема 2.19).

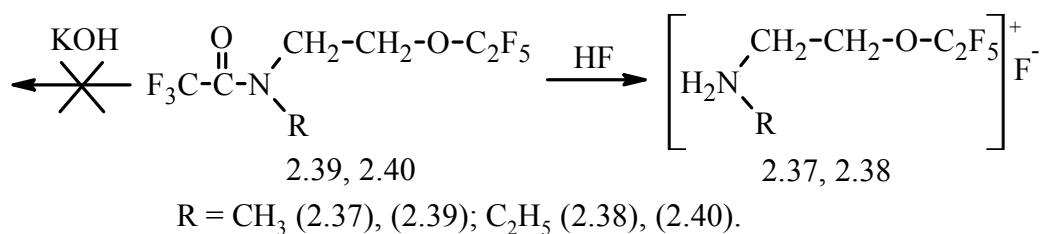


Схема 2.19.





Таким чином, нами показано, 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 трифторацетильних похідних вторинних аміноалканолів, так і з третинних жирноароматичних амінів. Будову одержаних сполук доведено з використанням методу ЯМР-спектроскопії  $^1\text{H}$  і  $^{19}\text{F}$  (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1.

ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри синтезованих амінів

| Номер соплуки | Структурна формула                                                                | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                       | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 2.14*         | $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$                                   | 2,97 т (2H, H-2, J 4,8 Гц),<br>4,33 т (2H, H-3, J 4,8 Гц),<br>8,50 с (3H, $\text{NH}_3$ )                                       | – 59,77 с (3F, F-1)                                           |
| 2.15*         | $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$                        | 2,01 тт (2H, H-3, J 6, 5,2 Гц),<br>2,86 т (2H, H-2, J 6 Гц),<br>4,20 т (2H, H-4, J 5,2 Гц),<br>8,26 с (3H, $\text{NH}_3$ )      | – 59,41 с (3F, F-1)                                           |
| 2.16          | $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3$                        | 1,36 с (2H, $\text{NH}_2$ ), 2,97 т (2H, H-2, J 4,6 Гц), 4,01 т (2H, H-3, J 4,6 Гц)                                             | – 86,47 с (3F, F-2),<br>– 90,90 с (2F, F-1)                   |
| 2.17*         | $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3$             | 2,02 тт (2H, H-3, J 7, 6,5 Гц),<br>2,85 т (2H, H-2, J 7 Гц),<br>4,27 т (2H, H-4, J 6,5 Гц),<br>8,26 с (3H, $\text{NH}_3$ )      | – 85,94 с (3F, F-2),<br>– 89,71 с (2F, F-1)                   |
| 2.32          | $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3)_2$                      | 1,36 с (1H, NH), 2,97 т (4H, H-2, H-4 J 5 Гц), 4,13 т (4H, H-3, H-5 J 5 Гц)                                                     | – 85,77 с (3F, F-2),<br>– 90,41 с (2F, F-1)                   |
| 2.34          | $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3)\text{CH}_3$             | 1,89 с (1H, NH), 2,45 с (3H, H-4), 2,87 т (2H, H-2 J 5 Гц), 4,11 т (2H, H-3 J 5 Гц),                                            | – 86,51 с (3F, F-2),<br>– 91,33 с (2F, F-1)                   |
| 2.35          | $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  | 1,10 т (3H, H-5 J 5,5 Гц),<br>1,75 с (1H, NH), 2,68 кв (2H, H-4 J 5,5 Гц), 2,90 т (2H, H-2 J 4,5 Гц), 4,11 т (2H, H-3 J 4,5 Гц) | – 86,51 с (3F, F-2),<br>– 91,31 с (2F, F-1)                   |
| 2.25          | $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ | 1,36 с (1H, NH), 2,90 т (4H, H-2, H-4 J 5 Гц), 4,00 т (4H, H-3, H-5 J 5 Гц)                                                     | – 61,4 с (6F, F-1, F-2)                                       |

| Номер соплуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                        | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч |
|---------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 2.26          |                    | 1,81 с (1H, NH), 2,42 с (3H, H-4), 3,25 т (2H, H-2 <i>J</i> 5 Гц), 3,74 т (2H, H-3 <i>J</i> 5 Гц),                                               | – 59,82 с (3F, F-1)                                           |
| 2.27          |                    | 1,09 т (3H, H-5 <i>J</i> 5 Гц), 1,68 с (1H, NH), 2,62 кв (2H, H-4 <i>J</i> 5 Гц), 2,96 т (2H, H-2 <i>J</i> 5 Гц), 3,81 т (2H, H-3 <i>J</i> 5 Гц) | – 59,73 с (3F, F-1)                                           |

\* наведені дані для хлористоводневої солі

### 2.3 Синтез амінотрифторосульфуранив з перфтороалкоксигрупами

Діалкіламініотрифториди сірки (DAST) є хорошими фторуєчими агентами для заміни гідроксильної групи в спиртах та кислотах на атом фтору, а також карбонільного кисню в альдегідах і кетонах на два атоми фтору [88]. Однак, діалкіламініотрифторосульфурани з етильними або морфоліновим замісниками біля атома нітрогену, що використовуються до теперішнього часу, відносно термічно нестабільні і розкладаються за досить низьких температур ( $\approx 90^\circ\text{C}$ ). В роботі Міддлтона [90] показано, що розпад діалкіламініотрифторосульфуранив відбувається в результаті міжмолекулярного диспропорціонування. При цьому виділяється велика кількість токсичного газу, теплової енергії та спостерігається осмолення реакційної суміші (Схема 2.23).

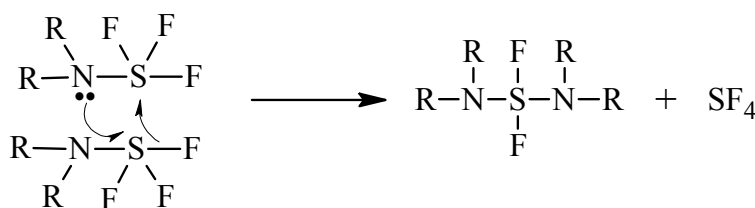


Схема 2.23

Автори роботи [91] показали, що стійкість діалкіламініотрифторосульфуранив можна збільшити, якщо біля атома нітрогену помістити об'ємні замісники, які екранують  $\text{SF}_3$ -угруповання і ускладнюють реакції диспропорціонування. Ними був синтезований біс-(2-метоксіетил)

аміотрифторосульфуран (Deохо-Fluor реагент), який виявився більш термічно стійким, ніж DAST і його аналоги (Схема 2.24).

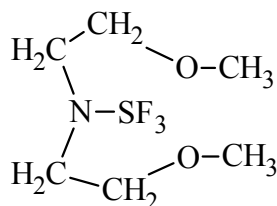


Схема 2.24. Deохо-Fluor реагент

Незважаючи на більш високу термічну стабільність Deохо-Fluor реагенту, його використання не дозволяє перетворити карбоксильну групу на трифторометильну. Ми припустили, що збільшення акцепторності замісника біля атома нітрогену приведе до підвищення термічної стабільності аміотрифторосульфуранів. Такі аналоги Deохо-Fluor реагенту були синтезовані нами [92] з вторинних амінів, що містять пентафтороетоксигрупу (2.32, 2.41, 2.42), (Схема 2.25).

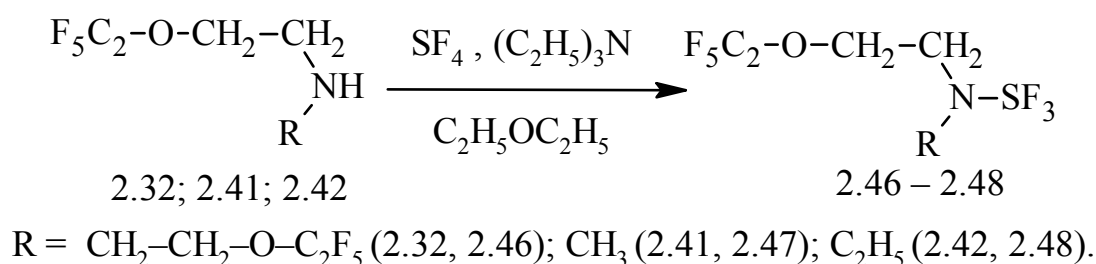


Схема 2.25.

При підвищених температурах DAST і Deохо-Fluor реагент мають вибухонебезпечний термічний ефект розкладання у вузькому інтервалі температур 165 °C (для DAST) і 175 °C (для Deохо-Fluor реагенту), в той час як термічний розклад отриманих нами сульфуранів (2.46 – 2.48) відбувається поступово в більш широкому інтервалі температур 150 – 190 °C. Отже, сульфурани (2.46 – 2.48) не є вибухонебезпечними реагентами, що дозволяє використовувати їх як в лабораторній практиці, так і в промисловості за більш високих температур [93, 94]. Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу синтезованих аміотрифторосульфуранів (2.44 – 2.46) наведені в таблиці 2.2.

Фізичні константи, дані елементного аналізу та виходи фторовмісних  
аміотрифторосульфуранів

| Номер<br>сполуки | Вихід,<br>% | Т кип.,<br>°C<br>(р, мм<br>рт. ст.) | Знайдено, % |      |       |      | Брутто-<br>формула                                              | Розраховано, % |      |       |      |
|------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|------|-------|------|-----------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|------|
|                  |             |                                     | C           | H    | F     | N    |                                                                 | C              | H    | F     | N    |
| 2.46             | 75          | 40 – 41<br>(0,01)                   | 22,34       | 1,90 | 57,54 | 3,24 | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S | 22,38          | 1,86 | 57,57 | 3,26 |
| 2.47             | 70          | 78<br>(20)                          | 22,41       | 2,61 | 54,0  | 5,23 | C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> F <sub>8</sub> NOS                | 21,35          | 2,49 | 54,09 | 4,98 |
| 2.48             | 70          | 90<br>(20)                          | 24,37       | 3,10 | 51,50 | 4,71 | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> F <sub>8</sub> NOS                | 24,41          | 3,05 | 51,52 | 4,75 |

Одержання трифторосульфуранів, що містять перфтороетоксигрупи (2.46 – 2.48) було доведено за допомогою елементного аналізу та спектроскопії ЯМР <sup>19</sup>F. Дані спектрів ЯМР <sup>19</sup>F наведені в таблиці 2.3

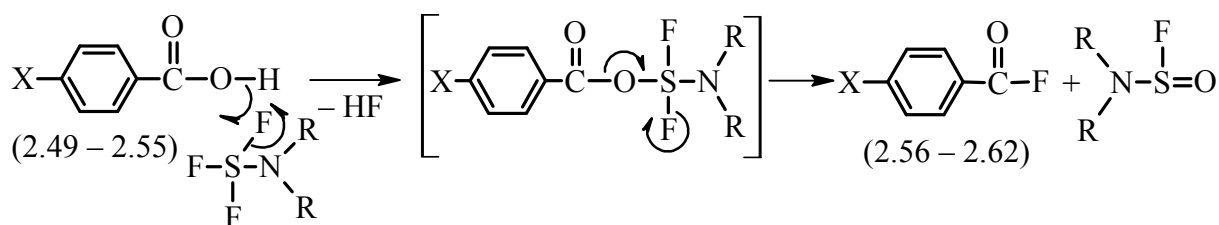
Таблиця 2.3.

Сpektри ЯМР <sup>19</sup>F фторовмісних аміотрифторосульфуранів

| №<br>сполуки | Спектр ЯМР <sup>19</sup> F, CDCl <sub>3</sub> , δ, м.ч                                                   |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.46         | – 88,67 (с, 3F), – 91,72 (с, 2F), 58,40 (д, 2F гр. SF <sub>3</sub> ), 27,70 (т, 1F гр. SF <sub>3</sub> ) |
| 2.47         | – 86,61 (с, 3F), – 90,94 (с, 2F), 58,65 (д, 2F гр. SF <sub>3</sub> ), 28,01 (т, 1F гр. SF <sub>3</sub> ) |
| 2.48         | – 86,57 (с, 3F), – 90,91 (с, 2F), 58,48 (д, 2F гр. SF <sub>3</sub> ), 28,11 (т, 1F гр. SF <sub>3</sub> ) |

В спектрах ЯМР <sup>19</sup>F одержаних трифторосульфуранів (2.46 – 2.48) спостерігаються два сінглети у співвідношенні 2:3, що відповідають CF<sub>2</sub> та CF<sub>3</sub> групам, а також дублет та тріплет у слабкій області поля у співвідношенні 2:1, що відповідає двум аксіальним та одному екваторіальному атомам фтору угруповання SF<sub>3</sub>.

Ми дослідили фторування ароматичних карбонових кислот біс(2-пентафтороетоксіетил)аміотрифторосульфураном (2.46). В результаті взаємодії ароматичних карбонових кислот (2.49 – 2.55) зі сполукою (2.46) за кімнатної температури в розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з виходами 89% – 99% утворюються відповідні фтороангідриди (2.56 – 2.62) (Схема 2.26) фізичні константи яких добре узгоджуються з літературними даними [95] (Таблиця 2.4).



R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>; X = H (2.49, 2.56); CH<sub>3</sub> (2.50, 2.57); OCH<sub>3</sub> (2.51, 2.58); CF<sub>3</sub> (2.52, 2.59); Cl (2.53, 2.60); F (2.54, 2.61); NO<sub>2</sub> (2.55, 2.62).

Схема 2.26.

Вірогідно, саме такий напрямок реакції також пояснюється концентним перегрупованням унаслідок домінантного впливу внутрішньомолекулярних взаємодій  $n_P N \rightarrow \sigma^*_{C-F}$  та  $n_F \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ . Частковим підтвердженням цьому може бути аналіз практичних виходів фтороангідридів заміщених бензойних кислот в залежності від природи замісників в *пара*-положеннях до групи C(O)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  $n_F \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ .

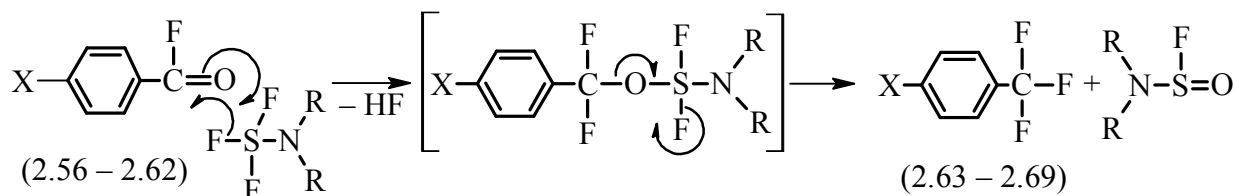
Таблиця 2.4.

Виходи та фізичні константи одержаних фтороангідридів.

| Вихідна кислота | Фтороангідрид | Вихід, % | t кип, °C (p, мм рт. ст.) |
|-----------------|---------------|----------|---------------------------|
|                 |               | 93       | 155-156                   |
|                 |               | 90       | 135 (150)                 |
|                 |               | 89       | 165 (150)                 |
|                 |               | 95       | 150 (150)                 |
|                 |               | 92       | 110 (42)                  |
|                 |               | 99       | 144-146*                  |
|                 |               | 98       | 104-105 (150)             |

\* Температура плавлення

Отримані фтороангідриди (2.56 – 2.62) в результаті фторування сполукою (2.46) за 130 – 150 °С з виходами 58% – 90% перетворюються на відповідні трифторометильні похідні (2.63 – 2.69) (Схема 2.27), фізичні константи яких збігаються з даними літератури [96] (Таблиця 2.5).



R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>; X = H (2.56, 2.63); CH<sub>3</sub> (2.57, 2.64); OCH<sub>3</sub> (2.58, 2.65); CF<sub>3</sub> (2.59, 2.66); Cl (2.60, 2.67); F (2.61, 2.68); NO<sub>2</sub> (2.62, 2.69).

Схема 2.27.

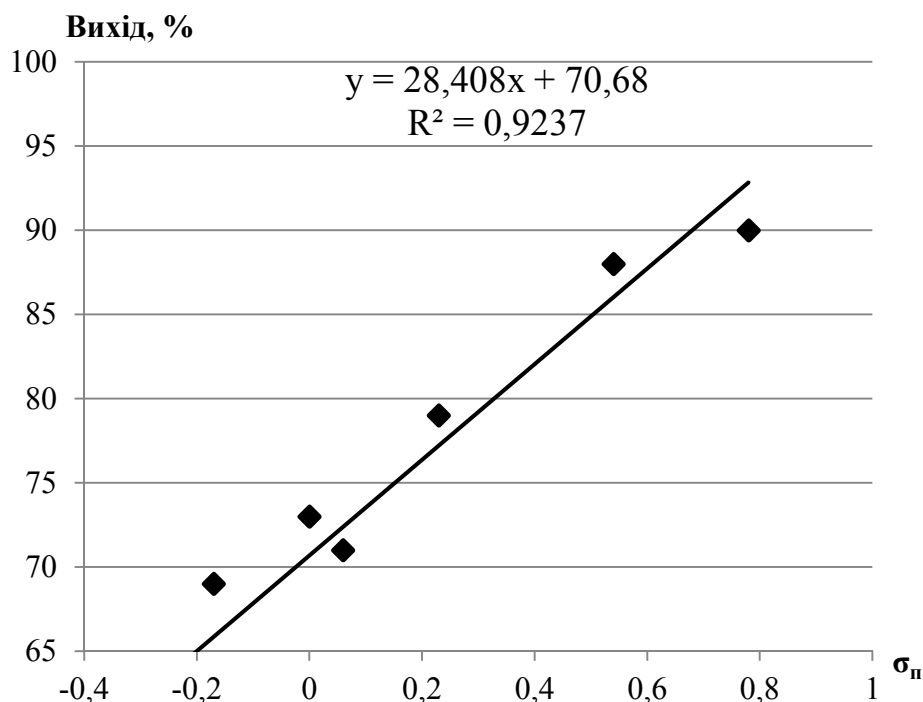
Таблиця 2.5.

Виходи та фізичні константи одержаних трифторометильних похідних.

| Вихідний фтороангідрид | Трифторометильне похідне | Вихід, % | t кип, °С |
|------------------------|--------------------------|----------|-----------|
|                        |                          | 73       | 103       |
|                        |                          | 69       | 130       |
|                        |                          | 58       | 170       |
|                        |                          | 79       | 138       |
|                        |                          | 71       | 102       |
|                        |                          | 90       | 75-76     |
|                        |                          | 88       | 113-115   |

Зрозуміло, що утворення сполук (2.63 – 2.69) 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 за схемою 2.27 зі зростанням електрофільності зв'язку С–О у відповідному інтермедіаті із збільшенням електроноакцепторних властивостей замісників. Графічне зображення залежності виходів бензотрифторидів (2.63 – 2.69) від  $\sigma_p$  замісників наведено на рисунку 2.1.



Рисунк 2.1 Залежність виходів бензотрифторидів (2.63 – 2.69) від  $\sigma_p$ .

З рисунку 2.1 видно, що збільшення величини  $\sigma_p$  замісників приводить до підвищення виходів *пара*-заміщених бензотрифторидів. Одержана залежність має лінійний характер та добре описується рівнянням (2.1):

$$B = 28,408\sigma_p + 70,68 \quad (2.1)$$

Отже, синтезовані нами фторовмісні моно- та біс(пентафтороетоксі-етил)аміотрифторосульфурані є хорошими фторуєчими агентами та можуть застосовуватися для заміни гідроксильної групи в спиртах або кислотах, карбонільної групи в альдегідах та кетонах або карбоксильної групи на один, два або три атоми фтору відповідно [92]. Наявність пентафтороетоксигруп в молекулах аміотрифторосульфуранів (2.46 – 2.48) підвищує їх термічну

стабільність, завдяки чому з'являється можливість проведення реакції фторування за температури 130 °C без осмолення реакційної суміші.

Підвищення термічної стабільності сполук (2.46 – 2.48) у порівнянні з Deохо-Fluor реагентом можна пояснити більшим індукційним ефектом пентафтороетоксигрупи у порівнянні з метоксигрупою (0,55 та 0,29, відповідно). Також можна припустити, що більш об'ємна пентафтороетоксигрупа краще ніж метоксигрупа екранує групу  $\text{NSF}_3$  в молекулах амінотрифторосульфуранив (2.46 – 2.48), ускладнюючи їх диспропорціонування та збільшуючи таким чином їх термічну стабільність.

Таким чином, в результаті дослідження вперше розроблено метод синтезу первинних трифторометокси- та пентафтороетоксіалкіламінів взаємодією фтороформільних або трифтороацетильних похідних N-гідроксіалкілфталімідів з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню з наступним гідразинолізом.

На основі N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів послідовною взаємодією з  $\text{COF}_2$  та чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню. Пояснено утворення фторобензену в якості побічного продукту.

Взаємодією трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню вперше отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

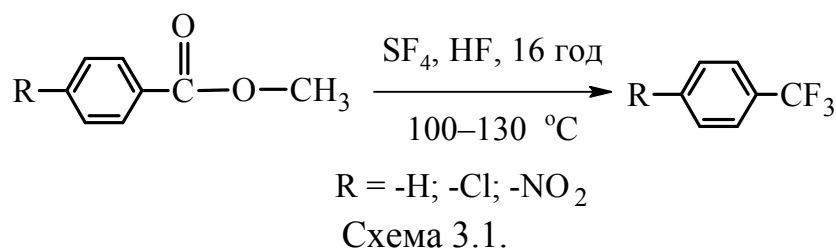
Розроблено новий метод синтезу *пара*-заміщених трифторометилбензенів взаємодією відповідних бензойних кислот з вперше синтезованим біс(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторосульфураном.

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



### РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ МОНО- ТА БІС(ПЕНТАФТОРОЕТОКСИ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Раніше [97, 98] було показано, що естери бензенкарбонових кислот в середовищі безводного фтористого водню за температури 100–130°C взаємодіють з SF<sub>4</sub> та з високими виходами перетворюються на відповідні трифторометильні похідні (Схема 3.1).



З іншого боку, описані способи одержання арилперфтороестилових етерів шляхом трифтороацитування фенолів трифторооцтовим ангідридом з подальшим фторуванням арилтрифтороацетатів чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню [71, 73] (Схема 3.2).

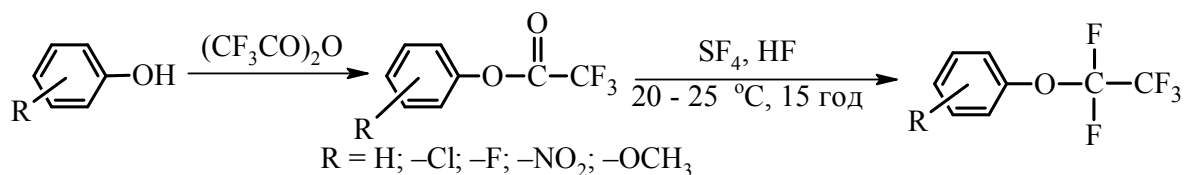


Схема 3.2

#### 3.1 Синтез моно(пентафтороетокси)бензойних кислот

До початку наших робіт трифтороацетилювання гідроксибензойних кислот та подальше фторування трифтороацетильних похідних гідроксибензойних кислот чотирифтористою сіркою описане не було. Нами розроблено метод синтезу бензойних кислот, що містять одну [99] або дві [100] групи OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> в різних положеннях бензенового кільця.

Спроба прямого трифтороацетилювання гідроксибензойних кислот призвела до осмолення реакційної суміші (Схема 3.3).

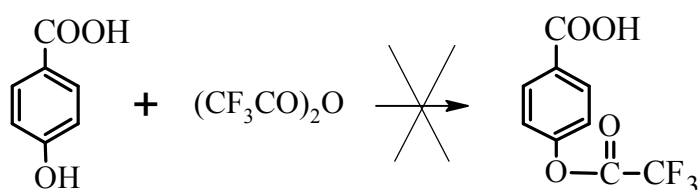


Схема 3.3

Тому для захисту карбоксильної групи ми проводили естерифікацію гідроксибензойних кислот метиловим спиртом з утворенням відповідних метилових естерів (3.1a – 3.3a) (Схема 3.4).

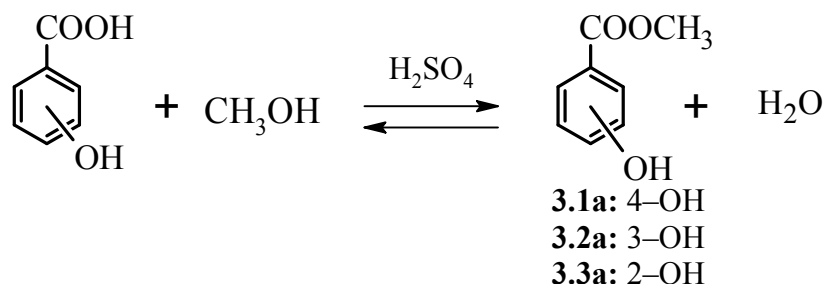


Схема 3.4

Одержані метилові естери *орто*-, *мета*- та *пара*-гідроксибензойних кислот піддавалися трифторацетилюванню в автоклаві за температури 150 °С протягом 5 годин з утворенням відповідних метилових естерів трифторацетоксибензойних кислот (3.4a – 3.6a) з близькими до кількісних виходами (Схема 3.5).

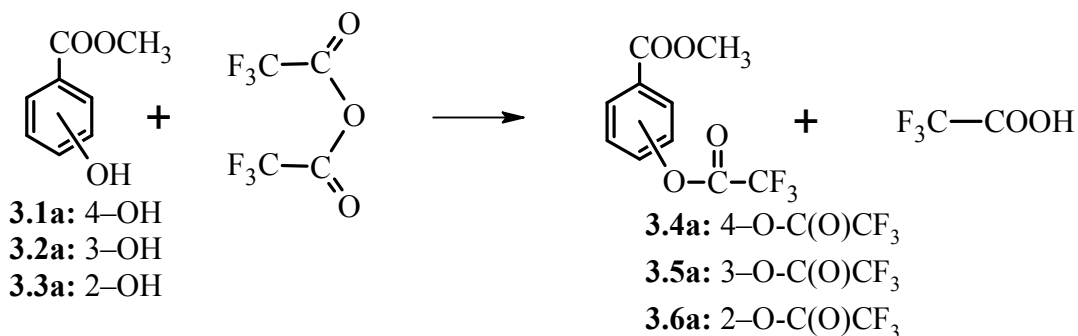


Схема 3.5

Далі метилові естери трифторацетоксибензойних кислот піддавали фторуванню чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню. Фторування метилового естеру *о*-трифторацетоксибензойної кислоти (3.6a) не привело до позитивного результату: реакційна суміш осмолялася, навіть якщо реакція проводилася за кімнатної температури (Схема 3.6)

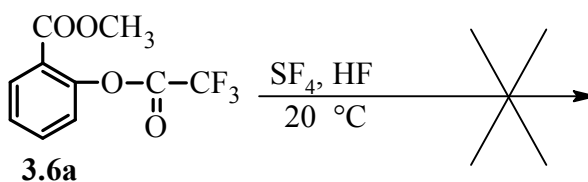


Схема 3.6

При фторуванні чотирифтористою сіркою в середовищі фтористого водню метилових естерів *мета*- та *пара*-трифторацетоксибензойних кислот (3.4a та 3.5a) осмолення не відбувалося, а утворювалася суміш фтороангідридів (3.9 та 3.10) та естерів пентафтороетоксибензойних кислот (3.11a та 3.12a), а також відповідних пентафтороетоксибензотрифторидів (3.7 та 3.8). При цьому до 40% вихідних естерів трифторацетоксибензойних кислот під дією фтористого водню розщеплюються до естерів гідроксибензойних кислот (3.1a та 3.2a) (Схема 3.7).

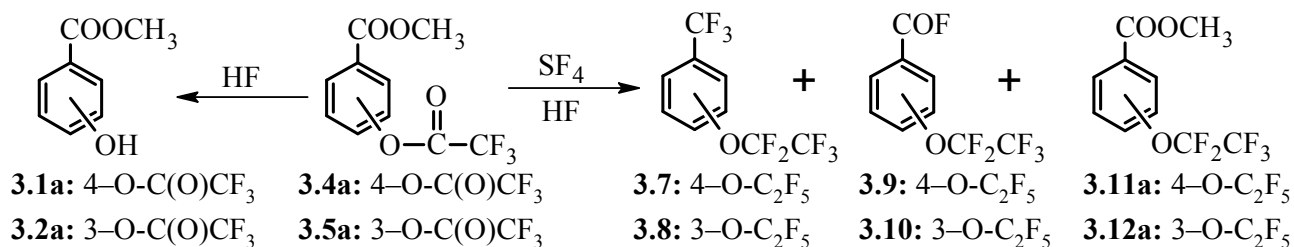


Схема 3.7

Естери пентафтороетоксибензойних кислот утворюються при взаємодії метилових естерів *м*- або *п*-трифторацетоксибензойної кислоти з чотирифтористою сіркою у розчині безводного фтористого водню. Трифторосульфуран (А), що утворився, далі зазнає перегрупування до відповідних пентафтороетоксипохідних (Схема 3.8).

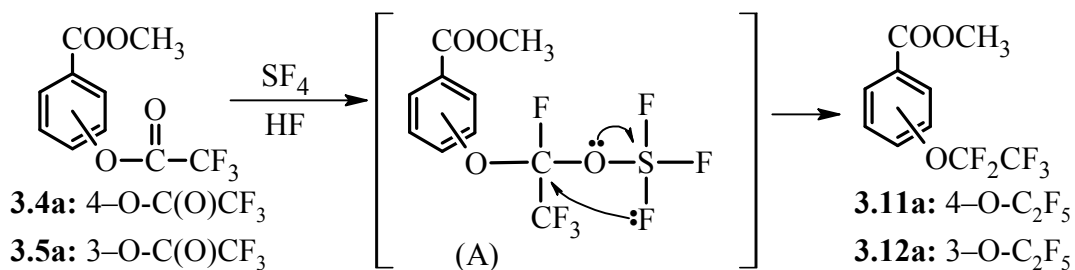


Схема 3.8

Слід зазначити, що якщо утворення пентафтороетильної групи в похідних N-алкілфталіміду (схеми 2.6 та 2.7) вимагає витримки реакційної суміші за 95–100 °С протягом 4 годин, то в естерах трифторацетоксибензойних кислот (схема 3.8) реакція відбувається за 35 °С протягом 7 годин. Підвищена реакційна здатність останніх, з одного боку, обумовлена збільшенням електрофільності зв'язку С–О внаслідок ефективного супряження фенольного атома оксигену з ароматичним кільцем, з іншого – підтверджує запропоновану схему концертного

перегрупування внаслідок узгодженої дії внутрішньомолекулярних взаємодій  $nO \rightarrow \sigma^*_{C-F}$  та  $nF \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ .

Фтороангідриди пентафтороетоксибензойних кислот, швидше за все, утворюються за рахунок того, що навіть за кімнатної температури відбувається часткове розщеплення естерної групи  $-\text{COOCH}_3$  під дією фтористого водню до відповідних фтороангідридів і метилового спирту (Схема 3.9).

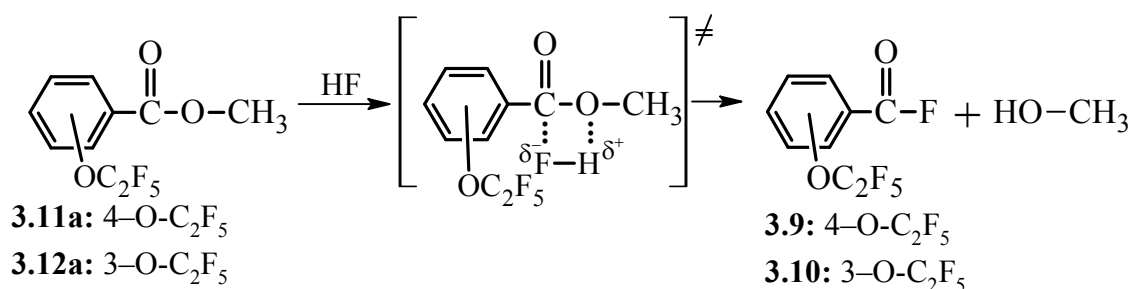


Схема 3.9

Утворені фтороангідриди (3.9 та 3.10) фторуються чотирифтористою сіркою до відповідних трифторометильних похідних (3.7 та 3.8) (Схема 3.10).

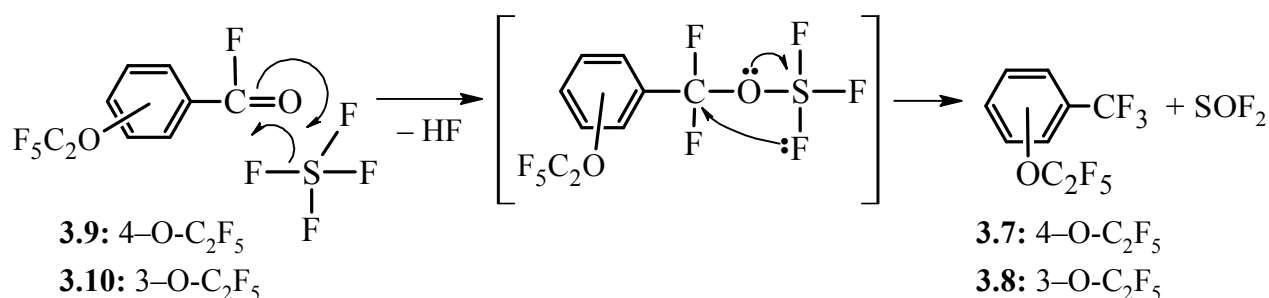


Схема 3.10

Очевидно, під дією фтористого водню також відбувається розщеплення естерів трифторацетоксибензойних кислот до відповідних вихідних естерів гідроксибензойних кислот (Схема 3.11).

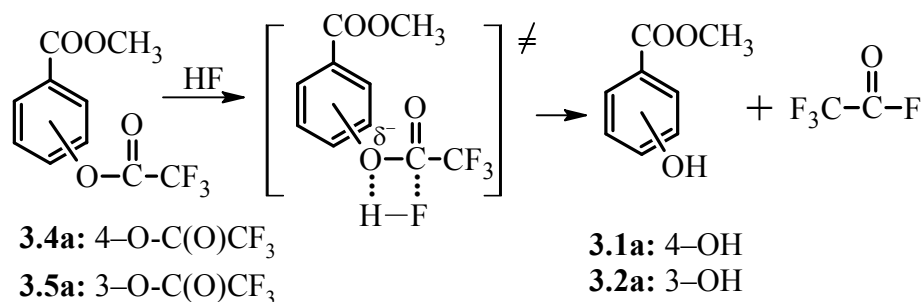


Схема 3.11

Склад одержаної суміші естерів пентафтороетоксибензойних кислот та їх фтороангідридів та пентафтороетоксибензотрифторидів підтверджено даними хромато-мас-спектрометрії.

Доцільно було вивчити вплив розміру алкільного радикалу у вихідних естерах 4-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.4 а-с) та 3-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.5 а-с), часу проведення реакції та наявності перемішування на загальні виходи і співвідношення продуктів реакції з  $\text{SF}_4\text{--HF}$  (Схеми 3.12 та 3.13). Результати взаємодії естерів (3.4 а-с) з  $\text{SF}_4\text{--HF}$  наведені в таблиці 3.1, естерів (3.5 а-с) – в таблиці 3.2.

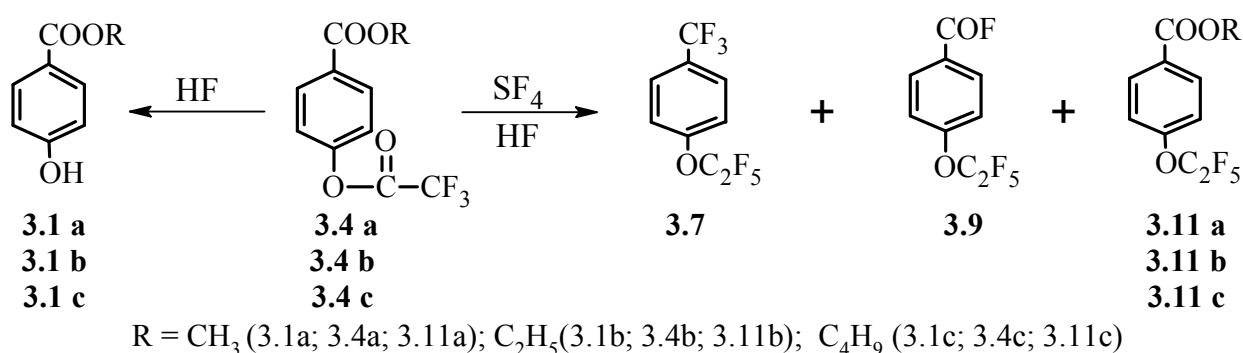


Схема 3.12

Таблиця 3.1.

Фторування естерів *пара*-трифтороацетоксибензойної кислоти

| Вихідний естер                           |                                       |                  | Вихід, г<br>(%) | Співвідношення продуктів в суміші, % |       |            |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|------------|-----------|
| Загальна формула                         | R                                     | Завантаження*, г |                 | 3.7                                  | 3.9   | 3.11 (а-с) | 3.1 (а-с) |
|                                          |                                       |                  |                 |                                      |       |            |           |
| <div><p>3.4a<br/>3.4b<br/>3.4c</p></div> | Без перемішування, 35°C, 17 годин     |                  |                 |                                      |       |            |           |
|                                          | -CH <sub>3</sub> (3.4a)               | 28,00            | 15,5 (67)       | 1,2                                  | 8,8   | 49,7       | 40,3      |
|                                          | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.4b) | 24,00            | 12,9 (65)       | 1,8                                  | 8,1   | 48,9       | 41,2      |
|                                          | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.4c) | 33,00            | 17,9 (64)       | 2,2                                  | 7,9   | 47,4       | 42,5      |
|                                          | З перемішуванням, 35°C, 7 годин       |                  |                 |                                      |       |            |           |
|                                          | -CH <sub>3</sub> (3.4a)               | 28,00            | 23,6 (78)       | 2,4                                  | 17,1  | 80,5       | -         |
|                                          | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.4b) | 24,00            | 19,5 (76)       | 1,93                                 | 15,67 | 82,4       | -         |
|                                          | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.4c) | 33,00            | 24,4 (71)       | 2,8                                  | 23,2  | 74         | -         |
|                                          | З перемішуванням, 35°C, 17 годин      |                  |                 |                                      |       |            |           |
|                                          | -CH <sub>3</sub> (3.4a)               | 28,00            | 23,2 (77)       | 19,9                                 | 39,7  | 40,4       | -         |
|                                          | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.4b) | 24,00            | 19,1 (76)       | 20,6                                 | 37,8  | 41,6       | -         |
|                                          | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.4c) | 33,00            | 23,4 (73)       | 21,7                                 | 38,4  | 39,9       | -         |

\*20 г  $\text{SF}_4$  і 20 мл HF

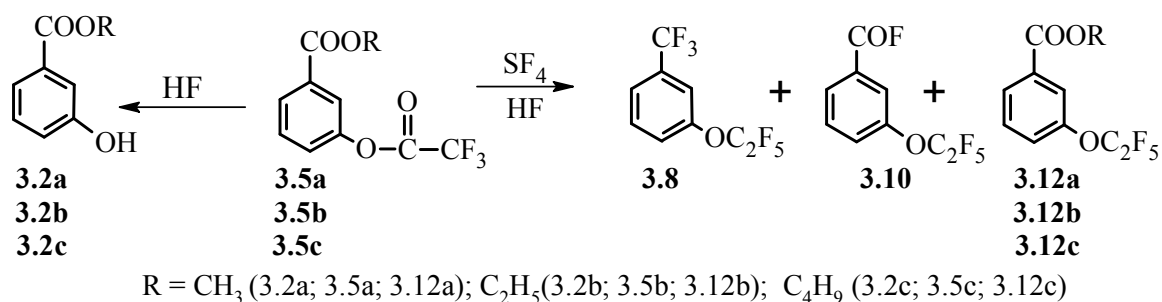
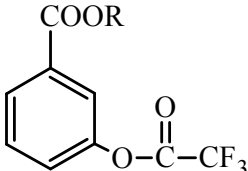


Схема 3.13

Таблиця 3.2.

Фторування естерів *мета*-трифтороацетоксибензойної кислоти

| Вихідний естер                                                                                                                  |                                       |                  | Вихід, г (%) | Співвідношення продуктів в суміші, % |       |            |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------------|--------------------------------------|-------|------------|-----------|
| Загальна формула                                                                                                                | R                                     | Завантаження*, г |              | 3.8                                  | 3.10  | 3.12 (а-с) | 3.2 (а-с) |
|                                                                                                                                 |                                       |                  |              |                                      |       |            |           |
| <div></div> <div>3.5a<br/>3.5b<br/>3.5c</div> | Без перемішування, 35°C, 17 годин     |                  |              |                                      |       |            |           |
|                                                                                                                                 | -CH <sub>3</sub> (3.5a)               | 32,00            | 18,0 (69)    | 1,3                                  | 6,2   | 50,5       | 42,0      |
|                                                                                                                                 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.5b) | 26,00            | 14,4 (67)    | 1,7                                  | 6,8   | 48,3       | 43,2      |
|                                                                                                                                 | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.5c) | 27,00            | 14,1 (62)    | 2,1                                  | 7,2   | 47,0       | 43,7      |
|                                                                                                                                 | З перемішуванням, 35°C, 7 годин       |                  |              |                                      |       |            |           |
|                                                                                                                                 | -CH <sub>3</sub> (3.5a)               | 32,00            | 27,0(78)     | 2,29                                 | 18,24 | 79,47      | -         |
|                                                                                                                                 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.5b) | 26,00            | 21,1(76)     | 1,87                                 | 16,58 | 81,55      | -         |
|                                                                                                                                 | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.5c) | 27,00            | 21,0(75)     | 2,5                                  | 22,28 | 75,22      | -         |
|                                                                                                                                 | З перемішуванням, 35°C, 17 годин      |                  |              |                                      |       |            |           |
|                                                                                                                                 | -CH <sub>3</sub> (3.5a)               | 32,00            | 26,8 (78)    | 20,4                                 | 38,5  | 41,1       | -         |
|                                                                                                                                 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (3.5b) | 26,00            | 20,2 (75)    | 21,2                                 | 38    | 40,8       | -         |
|                                                                                                                                 | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (3.5c) | 27,00            | 19,3 (73)    | 21,8                                 | 37,7  | 40,5       | -         |

\*20 г SF<sub>4</sub> і 20 мл HF

Виявилося, що при фторуванні метилових, етилових та бутилових естерів *мета*- і *пара*-трифтороацетоксибензойних кислот чотирифтористою сіркою в середовищі HF загальні виходи і співвідношення продуктів реакції практично не залежать від розміру алкільного радикала алкоксикарбонільної групи, але істотно залежать від тривалості реакції та наявності перемішування.

З таблиць 3.1 та 3.2 випливає, що при проведенні реакції естерів *м*- і *п*-трифтороацетоксибензойних кислот (3.4а-с та 3.5а-с) з SF<sub>4</sub>–HF протягом 17 годин за температури 35 °С без перемішування приводить до утворення з порівняльними виходами як естерів пентафтороетоксибензойних кислот (3.11),

(3.12), так і вихідних естерів *m*- і *n*-гідроксибензойних кислот (3.1), (3.2) внаслідок розщеплення естерного зв'язку трифторацетоксигрупи фтористим воднем. Напевно, такий наслідок реакції пов'язаний як з недостатньою розчинністю вихідних естерів трифторацетоксибензойних кислот у фтористому водні, так і з відносною нестачею чотирифтористої сірки (мольне співвідношення  $\text{HF}:\text{SF}_4$  в вихідній реакційній суміші 4:1). Тому поряд з утворенням естерів пентафтороетоксибензойних кислот (3.11), (3.12) спостерігається і утворення вихідних естерів (3.1), (3.2). Більш показовим є співвідношення утворених фтороангідридів (3.9), (3.10) відносно трифторометильних похідних (3.7), (3.8), яке, незважаючи на стадійність перетворень, приблизно складає також 4:1.

Проведення реакції за тих самих умов, але при перемішуванні дозволяє уникнути розщеплення трифторацетоксигрупи, що, з одного боку, однозначно вказує на більшу швидкість реакції фторування порівняно з розщепленням естерного зв'язку трифторацетоксигрупи фтористим воднем, з іншого, на більшу стійкість естерного зв'язку в пентафтороетоксипохідних порівняно з естерним зв'язком в трифторацетоксипохідних.

Разом з тим, звертає на себе увагу різке збільшення виходів естерів пентафтороетоксибензойних кислот (3.11) та (3.12) при зменшенні тривалості реакції до 7 годин. Зрозуміло, що такий наслідок пов'язаний, в першу чергу, зі стадійністю реакцій фторування. Збільшення тривалості реакції до 17 годин призводить до зменшення виходу цільових естерів (3.11), (3.12) і відповідного зростання виходів фтороангідридів (3.9), (3.10) та трифторометильних похідних (3.7), (3.8).

Отже, умовами одержання естерів пентафтороетоксибензойних кислот з найбільшими виходами є проведення фторування  $\text{SF}_4$  в розчині безводного  $\text{HF}$  протягом 7 годин при  $35\text{ }^\circ\text{C}$  з перемішуванням. При цьому реакційна суміш має найменший вміст бензотрифторидів (3.7 та 3.8). Утворення естерів пентафтороетоксибензойних кислот підтверджено методом спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3. ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри естерів пентафтороетоксибензойних кислот

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.<br>(КССВ, J, Гц)                                                                                                                     | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч      |
|---------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 3.12 a        |                    | 3,92 с (3H, H-5), 7,04 ддд (1H, H-2, $J$ 7,3, 2,0, 1,0 Гц), 7,34 – 7,39 м (2H, H-1, H-3), 7,45 ддд (1H, H-4, $J$ 8,0, 2,0, 0,9 Гц)                                                               | – 76,00 с (3F, F-2),<br>– 71,29 с (2F, F-1)                        |
| 3.12 b        |                    | 1,36 т (3H, H-6, $J$ 4,9 Гц), 4,31 кв (2H, H-5, $J$ 4,9 Гц), 7,07 ддд (1H, H-2 $J$ 7,3, 2,0, 1,0 Гц), 7,32 – 7,40 м (2H, H-1, H-3), 7,45 ддд (1H, H-4 $J$ 8,2, 2,5, 1,0 Гц)                      | – 76,00 с (3F, F-2),<br>– 79,70 с (2F, F-1)                        |
| 3.12 c        |                    | 0,99 т (3H, H-8, $J$ 5,5 Гц), 1,47 м (2H, H-7), 1,73 тт (2H, H-6, $J$ 8,7, 8,4 Гц), 4,28 т (2H, H-5, $J$ 8,4 Гц), 7,05 – 7,08 м (1H, H-2), 7,33 – 7,41 м (2H, H-1, H-3), 7,43 – 7,51 м (1H, H-4) | – 79,70 с (3F, F-2),<br>– 87,06 с (2F, F-1)                        |
| 3.11 a        |                    | 3,89 с (3H, H-5), 7,29 д (2H, H-2, H-3, $J$ 8,0 Гц), 7,98 д (2H, H-1, H-4 $J$ 8,0 Гц)                                                                                                            | –85,80 (3F, с, $\text{CF}_3$ );<br>– 88,65 (2F, с, $\text{CF}_2$ ) |
| 3.11 b        |                    | 1,36 т (3H, H-6, $J$ 4,9 Гц), 4,31 кв (2H, H-5, $J$ 4,9 Гц), 7,30 д (2H, H-2, H-3 $J$ 8,0 Гц), 7,96 д (2H, H-1, H-4 $J$ 8,0 Гц)                                                                  | –86,55 (3F, с, $\text{CF}_3$ );<br>– 88,33 (2F, с, $\text{CF}_2$ ) |
| 3.11 c        |                    | 0,99 т (3H, H-8, $J$ 5,5 Гц), 1,47 м (2H, H-7), 1,73 тт (2H, H-6, $J$ 8,7, 8,4 Гц), 4,28 т (2H, H-5, $J$ 8,4 Гц), 7,30 д (2H, H-2, H-3 $J$ 8,0 Гц), 8,01 д (2H, H-1, H-4 $J$ 8,0 Гц)             | – 81,99 с (3F, F-2),<br>– 87,07 с (2F, F-1)                        |

Слід зазначити, що навіть у випадку одержання естерів пентафтороетоксибензойних кислот з максимальними виходами реакційна суміш все одно містить фтороангідриди пентафтороетоксибензойних кислот та відповідні бензотрифториди, що не дає можливості одержання цільових естерів у



чистому вигляді. Саме тому одержані естери та фтороангідриди були перетворені нами на пентафтороетоксибензойні кислоти наступним чином. Суміш естерів та фторангідридів пентафтороетоксибензойних кислот, а також відповідних бензотрифторидів обробляли розчином NaOH.

Пентафтороетоксибензотрифториди (3.7 та 3.8) видаляли перегонкою з водяною парою. Після підкислення реакційної суміші утворюються відповідні *мета*- або *пара*-пентафтороетоксибензойні кислоти (3.13 та 3.14) з високими виходами (Схема 3.14).

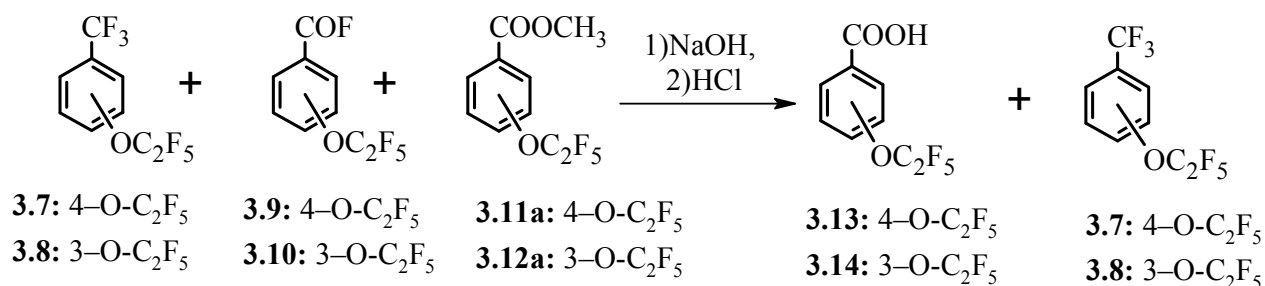


Схема 3.14

Отже, нами показано, що *м*- та *п*-пентафтороетоксибензойні кислоти можна одержувати фторуванням естерів трифторацетоксибензойних кислот SF<sub>4</sub>-HF.

### 3.2 Синтез біс(пентафтороетокси)бензойних кислот

Розроблена нами методика одержання моно-пентафтороетоксибензойних кислот шляхом взаємодії естерів трифторацетоксибензойних кислот з SF<sub>4</sub> в розчині безводного HF була використана для одержання біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.

Метиллові естери 2,4- та 3,4-дигідроксибензойних кислот отримані нами з хорошими виходами з відповідних кислот по реакції естерифікації в присутності H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Схема 3.15).

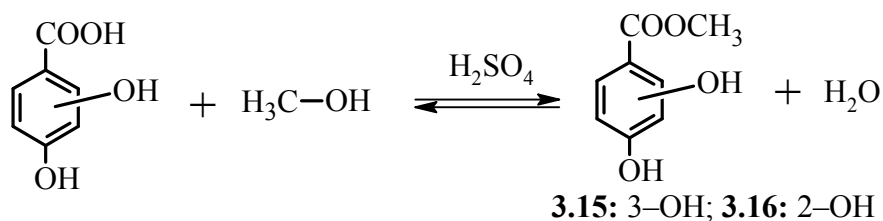


Схема 3.15

Метилловий естер 3,4-дигідроксибензойної кислоти (3.15) а також метилловий естер 2,4-дигідроксибензойної кислоти (3.16) при взаємодії з трифторооцтовим ангідридом за температури 150 °С протягом 5 годин перетворюються на відповідні естери 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти (3.17) та 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти (3.18) з майже кількісними виходами (Схема 3.16).

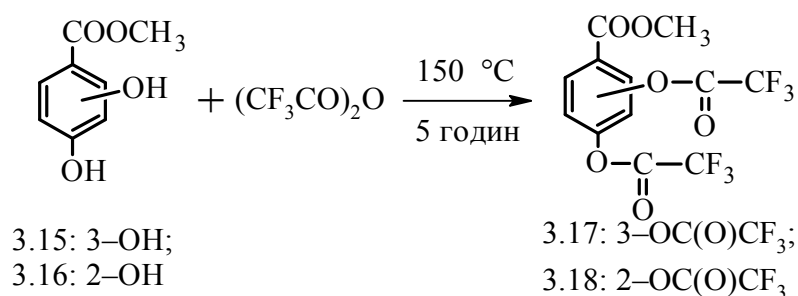


Схема 3.16

Фізичні константи та дані елементного аналізу одержаних нами естерів біс(трифтороацетокси)бензойних кислот наведені в таблиці 5.2 експериментальної частини.

Перетворення трифтороацетоксигруп на пентафтороетоксигрупи здійснювали під дією чотирифтористої сірки в середовищі фтористого водню. При цьому, згідно з даними хромато-мас-спектрометрії, з метилового естеру 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти (3.17) утворюється метилловий естер 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (3.19) з високим виходом (Схема 3.17).

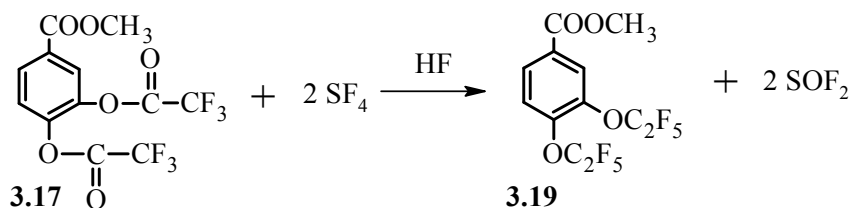


Схема 3.17

3,4-Біс(пентафтороетокси)бензойну кислоту (3.21) отримали гідролізом метилового естеру 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (3.19) спиртовим лугом та подальшим підкисленням реакційної суміші (Схема 3.18).

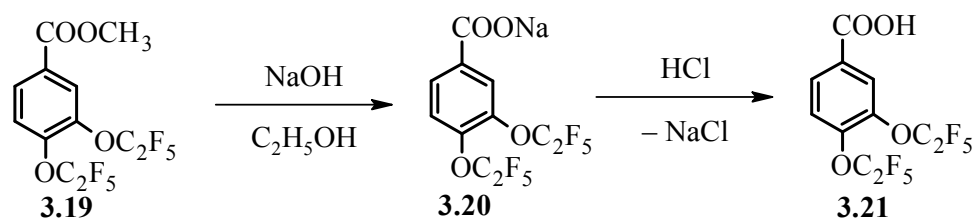


Схема 3.18

Несподівано виявилося, що на відміну від метилового естеру 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (3.17), в естерах 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (3.18 а, 3.18b) під дією SF<sub>4</sub> в розчині безводного HF в м'яких умовах відбувається фторування лише однієї трифторацетоксигрупи в положенні 4 бензенowego ядра. Проведення процесу при більш високій температурі призводить до осмолення реакційної суміші, так само як і у випадку з метиловим естером 2-трифторацетоксибензойної кислоти (3.6). Очевидно, внаслідок просторових перешкод, створених естерною групою, в сполуках (3.18 а) та (3.18 б) трифторацетоксигрупа в положенні 2 не перетворюється на пентафтороетоксигрупу. Замість цього з естерів 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (3.18 а, 3.18b) утворюються естери 4-пентафтороетокси-2-трифторацетоксибензойної кислоти (3.22 а, 3.22 б) з високими виходами. Після обробки їх водою з виходом 95-97% утворюються відповідно метиловий (3.23 а) та етиловий (3.23b) естери 2-гідрокси-4-пентафтороетокси-бензойної кислоти, що підтверджено даними хромато-масс-спектрометрії (Схема 3.19).

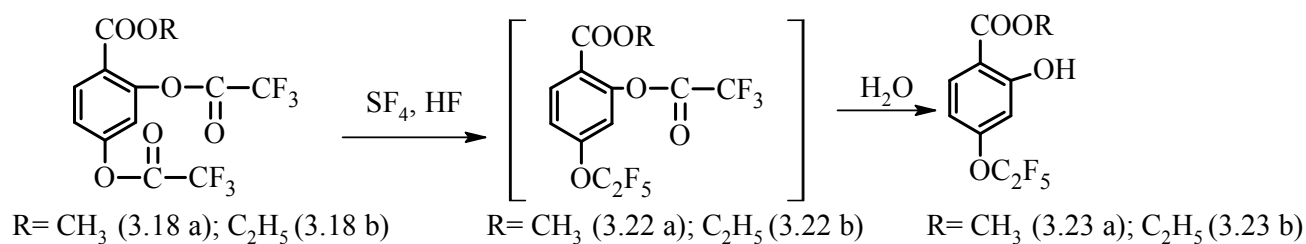


Схема 3.19

Утворення сполук (3.19) та (3.23 а) і (3.23 б) підтверджено методом спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4. ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри (3.19) та (3.23 а) і (3.23 б)

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                   | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч |
|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 3.19          |                    | 3,92 с (3H, H-4), 7,18 д (1H, H-2, $J$ 8,0 Гц), 7,34 д (1H, H-1 $J$ 1,9 Гц), 7,93 дд (1H, H-3, $J$ 8,0, 1,9 Гц)                                             | – 76,32 с (6F, F-2, F-4),<br>– 79,70 с (4F, F-1, F-3)         |
| 3.23 а        |                    | 3,85 с (3H, H-5), 6,69 д (1H, H-1, $J$ 2,3 Гц), 7,26 дд (1H, H-2, $J$ 8,1, 2,3 Гц), 7,82 д (1H, H-3, $J$ 8,1 Гц), 10,56 с (1H, H-4)                         | – 79,70 с (3F, F-2),<br>– 77,43 с (2F, F-1)                   |
| 3.23 б        |                    | 1,37 т (3H, H-6, $J$ 4,9 Гц), 4,33 кв (2H, H-5, $J$ 4,9 Гц), 6,65 д (1H, H-1, $J$ 2,2 Гц), 7,26 дд (1H, H-2, $J$ 8,3, 2,2 Гц), 7,81 д (1H, H-3, $J$ 8,3 Гц) | – 79,70 с (3F, F-2),<br>– 87,06 с (2F, F-1)                   |

Подальший лужний гідроліз естерів (3.23 а, 3.23 б) з високим виходом приводить до 2-гідрокси-4-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.25) (Схема 3.20).

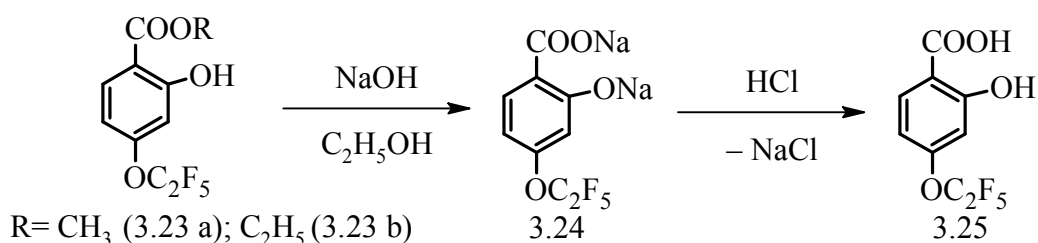


Схема 3.20

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу одержаних нами метилових, етилових та бутилових естерів моно- та біс(пентафтороетокси)-бензойних кислот наведені в таблиці 5.3 експериментальної частини.

Як впливає з вищенаведеного, одержання бензойних кислот, що містять пентафтороетоксигрупу в *орто*- положенні до карбоксильної групи з відповідних трифтороацетильних похідних гідроксибензойних кислот неможливе. Тому ми

синтезували 2-пентафтороетокси-, а також 2,4- та 2,5-біс(пентафтороетокси)бензойні кислоти з відповідних бромовмісних одно- або двоатомних фенолів. Для одержання останніх ми використовували діоксан-дибромід, що дозволяє одержувати монобромовані одно- та двоатомні феноли з хорошими виходами [101].

Для одержання *o*-бромфенолу ми провели бромовання метилового естеру 4-гідроксибензойної кислоти комплексом броду з діоксаном. При цьому в результаті погодженої дії естерної та гідроксигруп з хорошим виходом утворюється метиловий естер 3-бром-4-гідроксибензойної кислоти (3.26), який після гідролізу та кип'ятіння з водою легко декарбоксилюється до *o*-бромфенолу (3.28) (Схема 3.21).

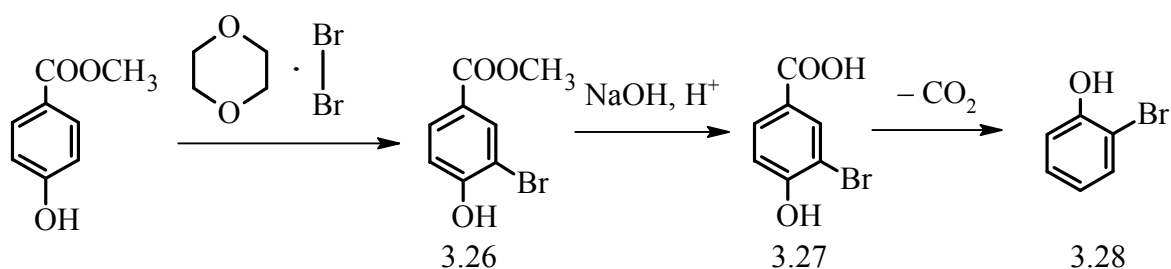


Схема 3.21

Під час бромовання діоксан-дибромідом резорцину та гідрохінону з хорошими виходами утворюються відповідні монобромпохідні (3.29) та (3.30), які легко відділяються від незначних домішок дибромпохідних шляхом вакуумної перегонки або перекристалізації (Схеми 3.22 та 3.23).

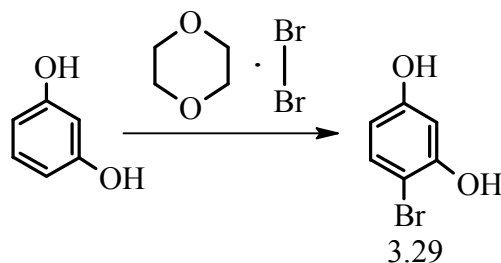


Схема 3.22

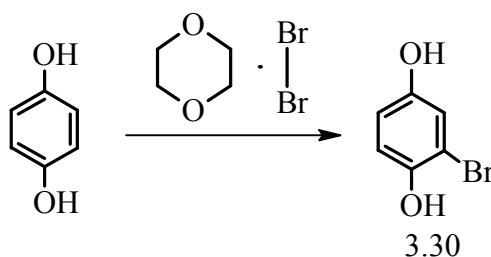


Схема 3.23

Трифторацетилювання одержаних бромпохідних фенолу, резорцину та гідрохінону з майже кількісними виходами приводить до утворення відповідних трифторацетильних похідних, які під дією чотирифтористої сірки у розчині фтористого водню перетворюються на пентафтороетокси похідні з хорошими виходами (Схема 3.24).

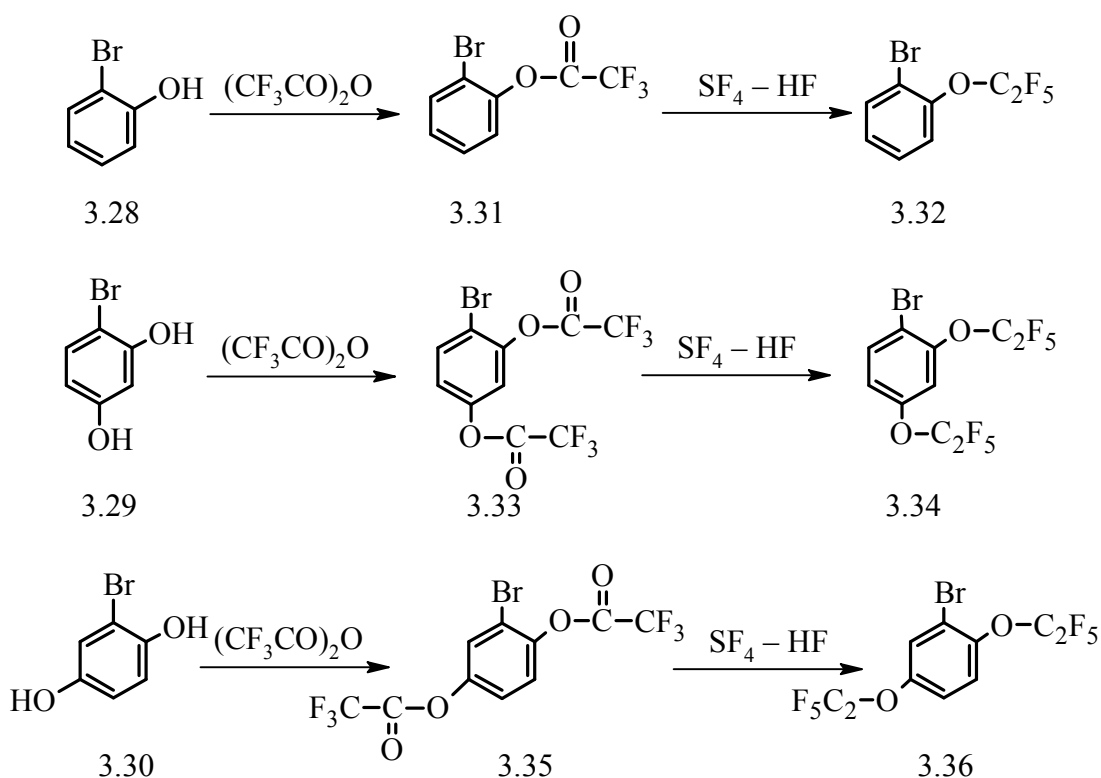


Схема 3.24

Фізичні константи та дані елементного аналізу одержаних нами моно- та біс(трифторацетокси)бромбензенів наведені в таблиці 5.2.

Отримання 2-пентафтороетоксибромбензену (3.34) 2,4-біс(пентафтороетокси)-бромбензену (3.37) та 2,5-біс(пентафтороетокси)бромбензену (3.39) підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  (Таблиця 3.4).

ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри пентафтороетоксибромбензенів

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                                                                   | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                      |
|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.32          |                    | 6,99 (1H, м, H-3, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,25 (1H, д, J = 8,6, H-4 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,32 (1H, м, H-2, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,42 (1H, д, J = 7,4, H-1, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ) | -86,35 (3F, с, F-2, $\text{CF}_3$ ); -87,83 (2F, с, F-1, $\text{CF}_2$ )                                                                           |
| 3.34          |                    | 6,87 (1H, д, J = 8,3, H-3, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,16 (1H, с, H-1, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,72 (1H, д, J = 8,3, H-2, $\text{H}_{\text{аром.}}$ )                                               | -85,23 (3F, с, F-4, $\text{CF}_3$ ); -85,77 (3F, с, F-2, $\text{CF}_3$ ); -86,74 (2F, с, F-3, $\text{CF}_2$ ); -86,74 (2F, с, F-1, $\text{CF}_2$ ) |
| 3.36          |                    | 7,36 (2H, м, H-1, H-2, $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,62 (1H, д, J = 3,3, H-3, $\text{H}_{\text{аром.}}$ )                                                                                                 | -85,87 (3F, с, F-4, $\text{CF}_3$ ); -86,32 (3F, с, F-2, $\text{CF}_3$ ); -86,73 (2F, с, F-3, $\text{CF}_2$ ); -88,16 (2F, с, F-1, $\text{CF}_2$ ) |

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу одержаних моно- та біс-пентафтороетоксибромбензенів наведені в таблиці 5.4 експериментальної частини.

Одержані пентафтороетоксибромбензени використовували для синтезу реактивів Гріньяра шляхом прикапування відповідних бромпохідних до суспензії попередньо активованих кристалічним іодом магнієвих стружок у діетиловому етері.

Реактиви Гріньяра після карбоксилювання у автоклаві та підкислення реакційної суміші соляною кислотою перетворювалися на відповідні моно- та біс(пентафтороетокси)бензойні кислоти, що містять групу  $\text{C}_2\text{F}_5\text{O}$  в *орто*- положенні

до карбоксильної групи. Пентафтороетоксибензойні кислоти утворюються з виходами 50 – 70% (Схема 3.25).

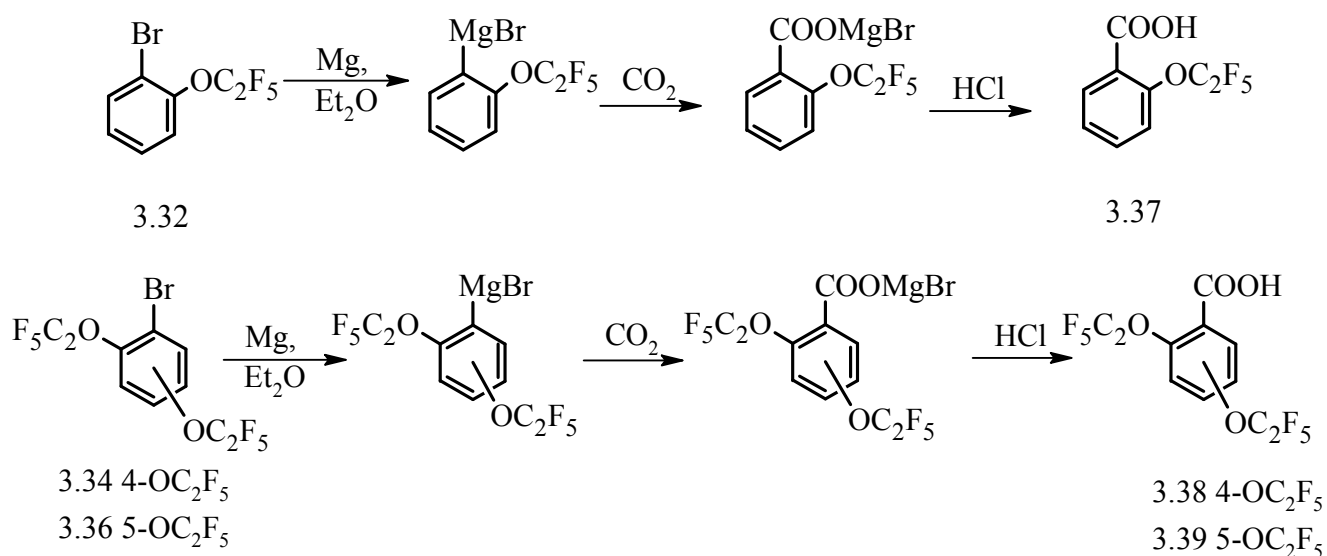
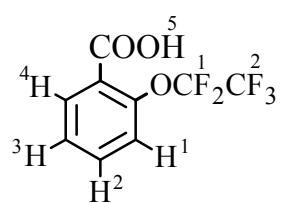
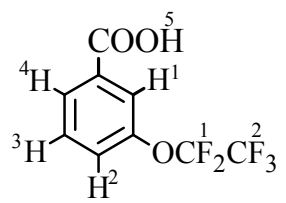


Схема 3.25

Будову моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот доведено із використанням методу спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.5.

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F пентафтороетоксибензойних кислот

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                  | Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , δ, м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                          | Спектр ЯМР <sup>19</sup> F, CDCl <sub>3</sub> , δ, м.ч                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 3.37          |  | 7,60 (1H, м, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 7,73 (1H, д, J = 8,4, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 7,80 (1H, м, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 7,96 (1H, д, J = 7,8, H-4, H <sub>аром.</sub> ); 13,90 (1H, уш.с., H-5, COOH)                | -86,29 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -87,70 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 3.14          |  | 7,80 (1H, д, J = 6,0, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 7,74 (1H, дд, J = 7,1, 6,0, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 8,27 (1H, с, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 8,39 (1H, д, J = 8,0, H-4, H <sub>аром.</sub> ); 13,80 (1H, уш.с., H-5, COOH) | -86,73 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -88,67 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |



| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                             | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                              |
|---------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.13          |                    | 7,67 (2H, д, J = 8,8, H-2, H-3, 2H <sub>аром.</sub> ); 8,49 (2H, д, J = 8,8, H-1, H-4, 2H <sub>аром.</sub> ); 13,65 (1H, уш.с., H-5, COOH)                            | -86,62 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -88,39 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                               |
| 3.38          |                    | 7,59 (1H, м, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 7,60 (1H, д, J = 8,4, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 8,07 (1H, д, J = 8,4, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 13,70 (1H, уш.с, H-4, COOH) | -85,34 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); -85,83 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -86,98 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); -87,90 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 3.39          |                    | 7,62 (2H, м, H-2, H-1, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,74 (1H, д, J = 3,0, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 13,80 (1H, уш.с, H-4, COOH)                                            | -85,60 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); -86,11 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -86,92 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); -87,99 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 3.21          |                    | 7,87 (1H, д, H-2, J = 9,0, H <sub>аром.</sub> ); 8,46 (2H, м, H-1, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 13,75 (1H, уш.с, H-4, COOH)                                             | -86,64 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); -86,92 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -88,87 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); -88,91 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 3.25          |                    | 7,71 (2H, м, H-2, H-1, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,85 (1H, д, J = 3,0, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 10,99 с (1H, уш.с, H-4, OH) ; 13,00 (1H, уш.с, H-5, COOH)              | -86,70 с (3F, F-2, CF <sub>3</sub> ), -88,55 с (2F, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                                 |

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу описаних нами пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.5.

Синтезовані нами бензойні кислоти, що містять одну або дві пентафтороетоксигрупи застосовувалися для одержання фторовмісних місцевих анестетиків – аналогів бензокаїну, прокаїну та прокаїнаміду.

Таким чином, розроблені методи синтезу моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот взаємодією відповідних естерів трифторацетоксибензойних кислот з чотирифтористою сіркою у розчині

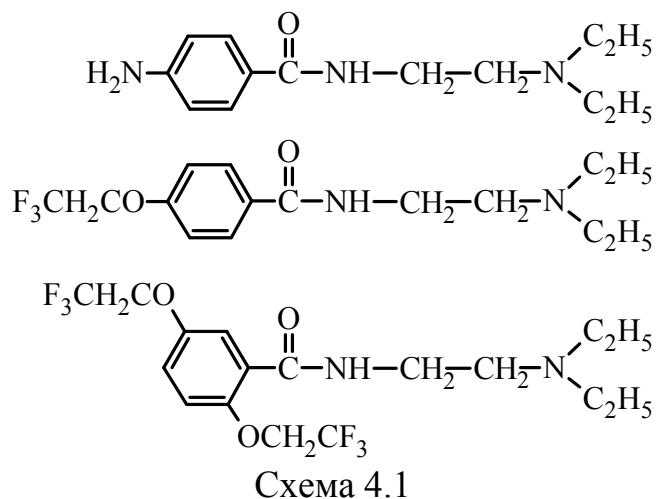
безводного фтористого водню. Встановлені та пояснені основні залежності протікання реакцій (співвідношення продуктів реакцій) від умов їх проведення. Запропоновані схеми відповідних концертних перегруповань.

## РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЕСТЕРІВ ТА АМІДІВ

### ПЕНТАФТОРОЕТОКСИБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Одними з найбільш широко застосовуваних місцевоанестезуючих засобів є анестезин, новокаїн та новокаїнамід, останній з яких також застосовується в якості антиаритмічного засобу [102].

У роботах [103 – 105] описаний синтез ряду аналогів новокаїнамиду, що замість аміногрупи містять від однієї до трьох трифтороетоксигруп в різних положеннях бензенового кільця. Автори відзначають високу місцевоанестезуючу активність одержаних сполук та демонструють, що положення трифтороетоксигрупи в бензеновому ядрі має значний вплив на їх місцевоанестезуючу активність. Наприклад, наявність трифтороетоксигрупи замість аміногрупи в молекулі новокаїнамиду приводить до підвищення місцевоанестезуючої активності одержаної сполуки. У випадку розташування трифтороетоксигрупи у положеннях 2, 5 спостерігається різке збільшення їх місцевоанестезуючої активності як у порівнянні з новокаїнамідом, так і у порівнянні з його трифтороетоксивмісним аналогом (Схема 4.1).



Швидше за все, збільшення місцевоанестезуючої активності трифтороетоксивмісних аналогів новокаїнамиду пов'язане зі збільшенням ліпофільності молекули при введенні трифтороетоксигрупи замість аміногрупи. З огляду на вищевикладене, було доцільним дослідити місцевоанестезуючу активність аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнамиду, які замість аміногрупи містили б одну або дві пентафтороетоксигрупи у бензеновому ядрі.

#### 4.1 Синтез етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот

Описані в розділі 3 пентафтороетоксибензойні кислоти після обробки хлористим тіонілом перетворювалися на відповідні хлорангідриди (4.1 – 4.6), які в результаті взаємодії з абсолютним етанолом утворювали етилові естери (3.11b, 3.12b, 4.7 – 4.10) (Схема 4.2).

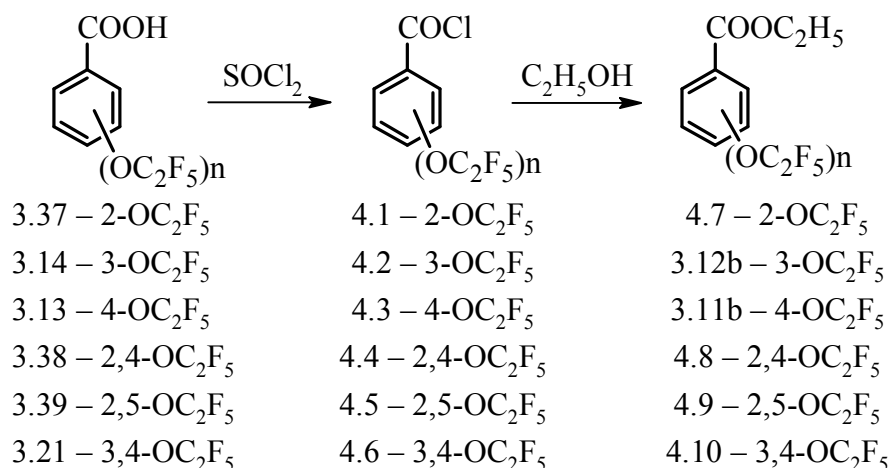


Схема 4.2

Одержання етилових естерів моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот підтверджено методом спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1.

ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                                    | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                |
|---------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 4.7           |                    | 1,33 (3H, т, J = 7,1, H-6, CH <sub>3</sub> ); 4,35 (2H, к, J = 7,1, H-5, CH <sub>2</sub> ); 7,30 (1H, д, J = 8,4, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 7,34 (1H, м, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 7,50 (1H, м, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 7,92 (1H, д, J = 7,8, H-4, H <sub>аром.</sub> )                 | –86,29 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –87,70 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 3.12 b        |                    | 1,40 (3H, т, J = 7,1, H-6, CH <sub>3</sub> ); 4,39 (2H, к, J = 7,1, H-5, CH <sub>2</sub> ); 7,40 (1H, д, J = 6,0, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 7,34 (1H, дд, J = 7,1, 6,0, H-3, H <sub>аром.</sub> ); 7, 87 (1H, с, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 7,99 (1H, д, J = 8,0, H-4, H <sub>аром.</sub> ) | –86,52 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,30 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                    | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                              |
|---------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.11 b        |                    | 1,39 (3H, т, J = 7,2, H-6, CH <sub>3</sub> ); 4,38 (2H, к, J = 7,2, H-5, CH <sub>2</sub> ); 7,27 (2H, д, J = 8,8, H-2, H-3, 2H <sub>аром.</sub> ); 8,09 (2H, д, J = 8,8, H-1, H-4, 2H <sub>аром.</sub> )                                                                     | –86,55 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,33 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                               |
| 4.8           |                    | $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,34 (3H, т, J = 7,1, H-5, CH <sub>3</sub> ); 4,36 (2H, к, J = 7,1, H-4, CH <sub>2</sub> ); 7,19 (1H, с, H-1, H <sub>аром.</sub> ); 7,24 (1H, д, J = 8,7, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 8,02 (1H, д, J = 8,7, H-3, H <sub>аром.</sub> ) | –86,40 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); –86,88 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,17 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); –89,00 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.9           |                    | 1,36 (3H, т, J = 7,1, H-5, CH <sub>3</sub> ); 4,38 (2H, к, J = 7,1, H-4, CH <sub>2</sub> ); 7,36–7,40 (2H, м, H-1, H-2, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,80 (1H, д, J = 2,6, H-3, H <sub>аром.</sub> )                                                                               | –86,14 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); –86,53 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,58 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); –88,59 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.10          |                    | 1,40 (3H, т, J = 7,2, H-5, CH <sub>3</sub> ); 4,40 (2H, к, J = 7,2, H-4, CH <sub>2</sub> ); 7,47 (1H, д, J = 9,0, H-2, H <sub>аром.</sub> ); 8,06 (2H, м, H-1, H-3, H <sub>аром.</sub> )                                                                                     | –86,78 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); –86,84 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,74 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); –88,81 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

Утворення етилових естерів моно- та біс-пентафтороетоксибензойних кислот в залежності від будови вихідних кислот відбувалося з виходами від 77% до 96%.

Виходи, фізичні константи, дані мас-спектрометрії та елементного аналізу одержаних етилових естерів моно та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот наведені в таблиці 5.6.

Нами було проведено попередню оцінку місцевоанестезуючої активності синтезованих етилових естерів пентафторетоксибензойних кислот в

капсаїциновому тесті за описаною в літературі методикою [106]. Досліди проводили на білих безпорідних мишах. Піддослідним тваринам на кінцівку наносили 70 мг мазі, що містила досліджувану речовину у концентрації 0,121 ммоль/г. Через 5 хвилин після нанесення мазі у тварин індукували біль введенням 20 мкл розчину капсаїцину у 1,2-пропіленгліколі (0,3 мг/мл). Тварину поміщали у прозорий бокс та спостерігали за нею протягом 5 хвилин, фіксуючи час, витрачений на облизування ураженої кінцівки.

Місцевоанестезуючу активність синтезованих сполук оцінювали за сумарною тривалістю патернів облизування, тобто, чим меншою була інтенсивність больової реакції, тим більш активною вважалася сполука. Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті пентафторетоксивмісних аналогів бензокаїну наведені в таблиці 4.2 та на рисунку 4.1.

Таблиця 4.2.

Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті аналогів бензокаїну, що містять пентафторетоксигрупи.

| Позиція групи C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> O | Час больової реакції, с | Розраховане значення ліпофільності logP* |
|-----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| Контроль                                      | 72±6,0                  | —                                        |
| Анестезин                                     | 47± 8                   | 1,95 ± 0,25                              |
| Новокаїн                                      | 30,3±3,6                | 2,36 ± 0,52                              |
| 2                                             | 18,2 ± 1,8              | 4,97 ± 0,79                              |
| 3                                             | 21,9 ± 2,2              | 5,01 ± 0,81                              |
| 4                                             | 18,7 ± 1,2              | 5,20 ± 0,75                              |
| 2,4                                           | 16,0 ± 4,6              | 7,32 ± 0,93                              |
| 2,5                                           | 12,5 ± 1,7              | 7,30 ± 0,94                              |
| 3,4                                           | 10,0 ± 2,6              | 7,38 ± 0,94                              |

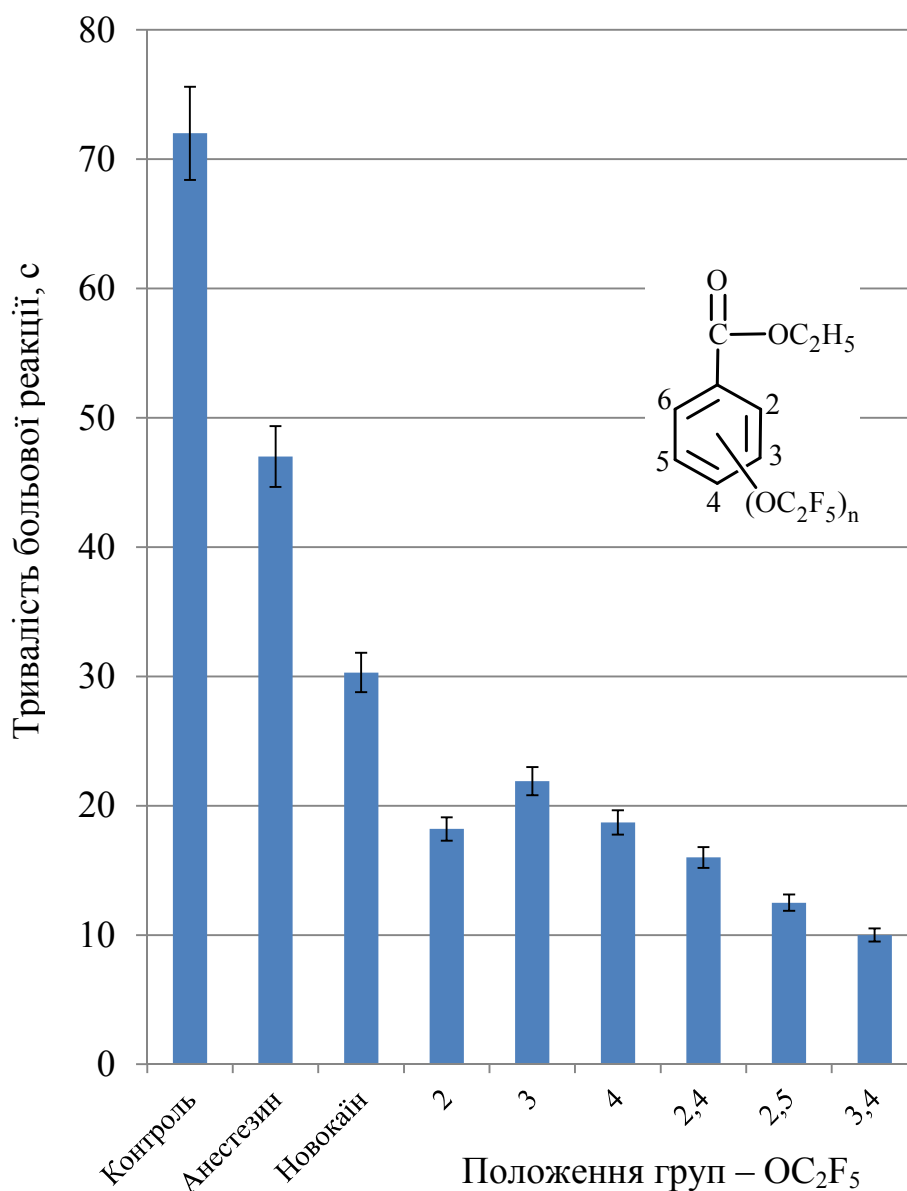


Рисунок 4.1. Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті аналогів бензокаїну, що містять пентафторетоксигрупи.

Синтезовані нами сполуки показали збільшення місцевоанестезуючої активності у порівнянні з анестезином та новокаїном, найкращі результати показали сполуки, що мають пентафторетоксигрупи у положеннях 2,5 та 3,4.

#### 4.2 Синтез аналогів новокаїнамідів, що містять пентафторетоксигрупи

Описані вище хлорангідриди моно- та біс(пентафторетокси)бензойних кислот були використані нами для одержання аналогів новокаїнамідів, які замість аміногрупи у ароматичному кільці містили б одну або дві пентафторетоксигрупи у різних положеннях бензольного ядра. З метою одержання таких сполук нами

була проведена конденсація хлороангідридів пентафтороетоксибензойних кислот з N,N-діетилетилендіаміном у розчині безводного 1,2-дихлоретану у присутності триетиламіну, який використовували для зв'язування хлористого водню, що виділявся протягом реакції.

Виявилося, що при взаємодії хлорангідриду *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.3) з N,N-діетилетилендіаміном у еквімолярних кількостях крім цільового N-[2-(діетиламіно)етил]аміду *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.11) також утворюється відповідне діацильне похідне (4.12) (Схема 4.3).

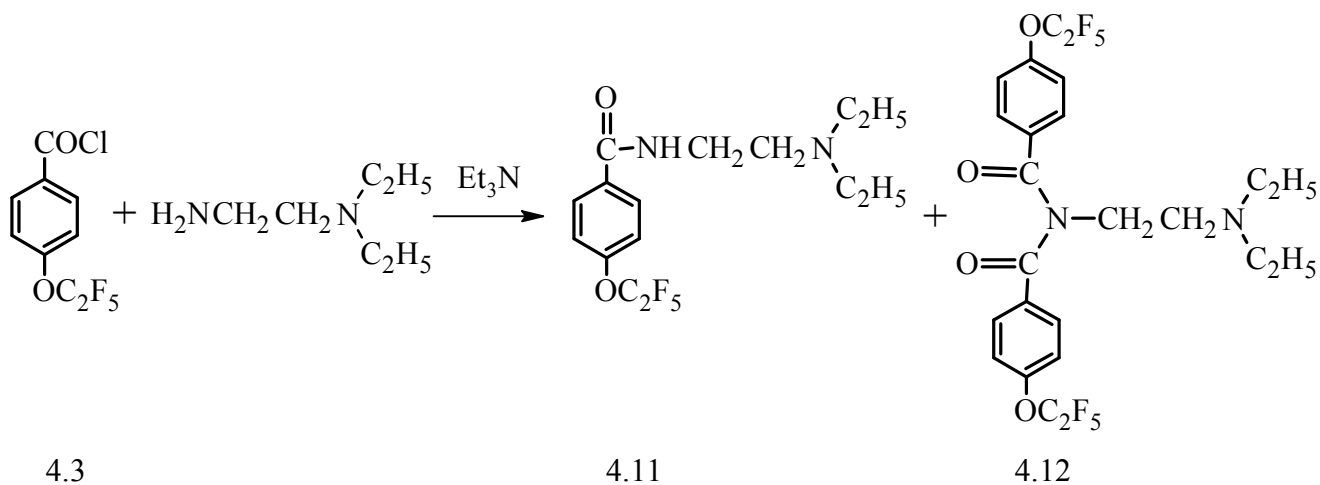


Схема 4.3

Утворення сполук (4.11) та (4.12) підтверджено даними мас-спектрометрії (рисунок 4.2). В мас-спектрі (БША) продуктів взаємодії хлорангідриду 4-пентафтороетоксибензойної кислоти з N,N-діетилетилендіаміном наявний пік молекулярного іону з відношенням  $m/z = 355$  та інтенсивністю 100%, що відповідає сполуці (4.11). Також присутній пік молекулярного іону з  $m/z = 593$  та інтенсивністю 14 %, що відповідає сполуці (4.12). В результаті взаємодії хлорангідриду (4.3) з N,N-діетилетилендіаміном у співвідношенні 1:2 відбувається утворення сполуки (4.11) з високим виходом та без утворення сполуки (4.12). Будова сполуки (4.12) підтверджена методом елементного аналізу, мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$ .

Отже, в реакції конденсації з хлорангідридами пентафтороетоксибензойних кислот N,N-діетилетилендіамін слід вводити у двократному надлишку відносно хлорангідриду.



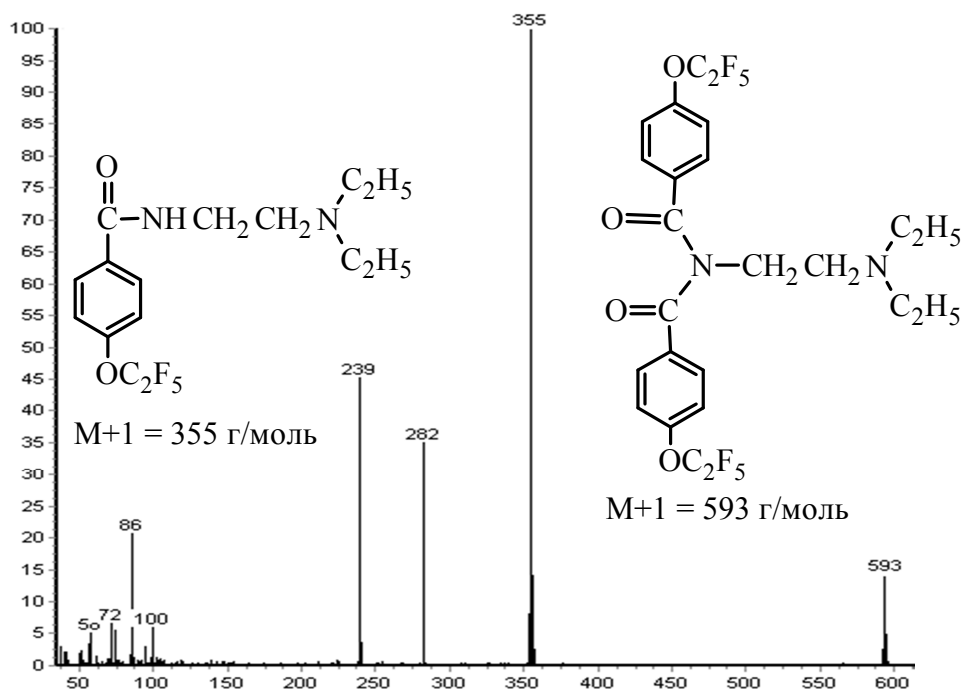


Рисунок 4.2. Мас-спектр продуктів взаємодії хлорангідриду 4-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.7) з N,N-діетилетилендіаміном

Розроблена нами методика була успішно застосована для конденсації хлорангідридів 2- та 3-пентафтороетоксибензойних кислот (4.1) та (4.2) з N,N-діетилетилендіаміном з одержанням сполук (4.13) та (4.14) (Схема 4.4).

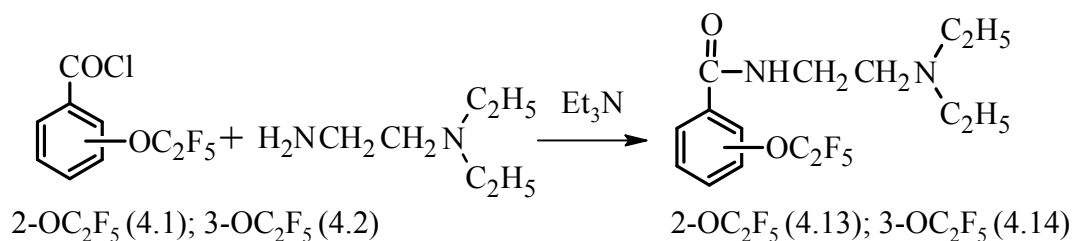


Схема 4.4

Аналогічним чином реагують з N,N-діетилетилендіаміном хлорангідриди 2,4-, 2,5-, та 3,4-біс(пентафтороетоксибензойних кислот) (Схеми 4.5, 4.6).

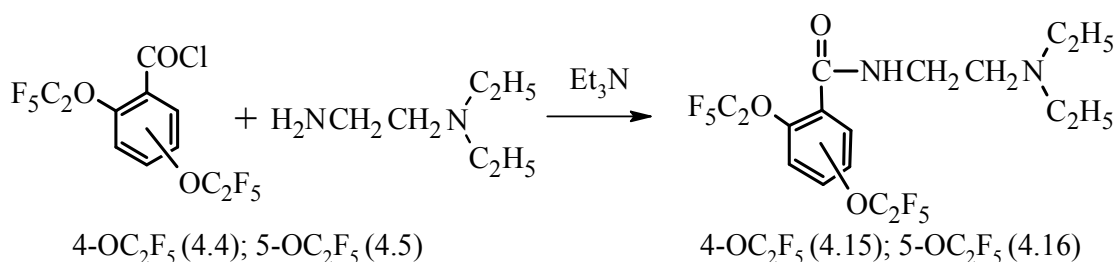


Схема 4.5

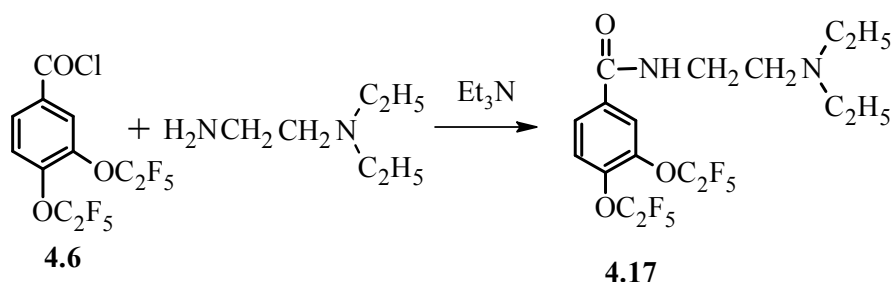


Схема 4.6

Утворення N,N-діетиетиламіноетиламідів моно- та біс(пентафтороетокси)-бензойних кислот підтверджено за допомогою методу ЯМР-спектроскопії  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  (Таблиця 4.3).

Таблиця 4.3.

ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  спектри N-[2-(діетиламіно)етил]амідів пентафтороетоксибензойних кислот

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.<br>(КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                |
|---------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 4.13          |                    | 0,96 (6H, т, J = 7,1, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,52 (4H, к, J = 7,1, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,60 (2H, т, J = 6,0, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,46 (2H, т, J = 6,0, H-6, CH <sub>2</sub> ); 6,76 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,26 (1H, д, J = 8,4, H-8, H <sub>аром.</sub> ); 7,34 (1H, м, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,44 (1H, м, H-10, H <sub>аром.</sub> ); 7,79 (1H, д, J = 7,8, H-11, H <sub>аром.</sub> )               | -86,22 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -87,92 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.14          |                    | 1,41 (6H, т, J = 7,3, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 3,17 (4H, к, J = 7,3, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,26 (2H, т, J = 6,4, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,89 (2H, т, J = 6,4, H-6, CH <sub>2</sub> ); 5,52 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,33 (1H, д, J = 8,2, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,49 (1H, дд, J = 8,0, 7,8 H-10, H <sub>аром.</sub> ); 7,92 (1H, H-8, с, H <sub>аром.</sub> ); 8,10 (1H, д, J = 7,8, H-11, H <sub>аром.</sub> ) | -86,50 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -88,13 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.11          |                    | 1,42 (6H, т, J = 7,0, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 3,18 (4H, к, J = 7,0, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,25 (2H, т, J = 5,2, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,89 (2H, т, J = 5,2, H-6, CH <sub>2</sub> ); 5,44 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,28 (2H, д, J = 8,4, H-9, H-10, 2H <sub>аром.</sub> ); 8,17 (2H, д, J = 8,4, H-8, H-11, 2H <sub>аром.</sub> )                                                                                   | -86,60 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); -88,31 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

## Продовження таблиці 4.3

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.<br>(КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                                       |
|---------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.15          |                    | 1,01 (6H, т, J = 7,4, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,58 (4H, к, J = 7,4, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,66 (2H, т, J = 6,5, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,51 (2H, т, J = 6,5, H-6, CH <sub>2</sub> ); 6,92 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,18 (1H, с, H-8, H <sub>аром.</sub> ); 7,27 (1H, д, J = 8,4, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,91 (1H, д, J = 8,4, H-10, H <sub>аром.</sub> ) | –85,64 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> );<br>–86,02 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> );<br>–87,69 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> );<br>–88,16 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.16          |                    | 0,94 (6H, т, J = 7,1, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,51 (4H, к, J = 7,1, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,58 (2H, т, J = 5,7, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,44 (2H, т, J = 5,7, H-6, CH <sub>2</sub> ); 6,86 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,30 (2H, м, H-8, H-9, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,68 (1H, с, H-10, H <sub>аром.</sub> )                                                     | –86,28 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> );<br>–86,69 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> );<br>–88,27 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> );<br>–88,62 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.17          |                    | 1,06 (6H, т, J = 7,1, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,62 (4H, к, J = 7,1, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,70 (2H, т, J = 5,7, H-5, CH <sub>2</sub> ); 3,50 (2H, т, J = 5,7, H-6, CH <sub>2</sub> ); 6,54 (1H, уш.с., H-7, NH); 7,45 (1H, д, J = 8,6, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,76 (1H, д, J = 8,6, H-10, H <sub>аром.</sub> ); 7,86 (1H, с, H-8, H <sub>аром.</sub> ) | –86,12 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> );<br>–86,17 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> );<br>–88,10 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> );<br>–88,21 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

Результати попередньої оцінки місцевоанестезуючої активності сполук (4.11) та (4.13 – 4.17) наведені в таблиці 4.4 та на рисунку 4.3. Одержані нами пентафтороетоксивмісні аналоги новокаїнамідів показали наявність хорошої місцевоанестезуючої активності, виняток склала лише сполука (4.15), що містила групу  $\text{C}_2\text{F}_5\text{O}$  у положеннях 2, 4. На відміну від пентафтороетоксивмісних аналогів анестезину, найбільшу місцевоанестезуючу активність продемонстрували сполуки (4.11), (4.13) та (4.14), які містили тільки одну пентафтороетоксигрупу у ароматичному ядрі.

Таблиця 4.4.

Результати визначення місцевоанестезуючої активності сполук (4.13 – 4.17).

| Позиція групи $-\text{OC}_2\text{F}_5$ | Час больової реакції, с | Розраховане значення ліпофільності $\log P^*$ |
|----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|
| Контроль                               | $72 \pm 6,0$            | –                                             |
| Анестезин                              | $47 \pm 8,0$            | $1,95 \pm 0,25$                               |
| Новокаїн                               | $30,3 \pm 3,6$          | $2,36 \pm 0,52$                               |
| 2                                      | $17,2 \pm 1,6$          | $5,39 \pm 0,87$                               |
| 3                                      | $16,0 \pm 2,2$          | $5,43 \pm 0,88$                               |
| 4                                      | $7,8 \pm 0,9$           | $5,62 \pm 0,86$                               |
| 2,4                                    | $37,7 \pm 3,5$          | $7,74 \pm 0,96$                               |
| 2,5                                    | $18,3 \pm 1,7$          | $7,72 \pm 0,97$                               |
| 3,4                                    | $17,5 \pm 1,5$          | $7,80 \pm 0,96$                               |

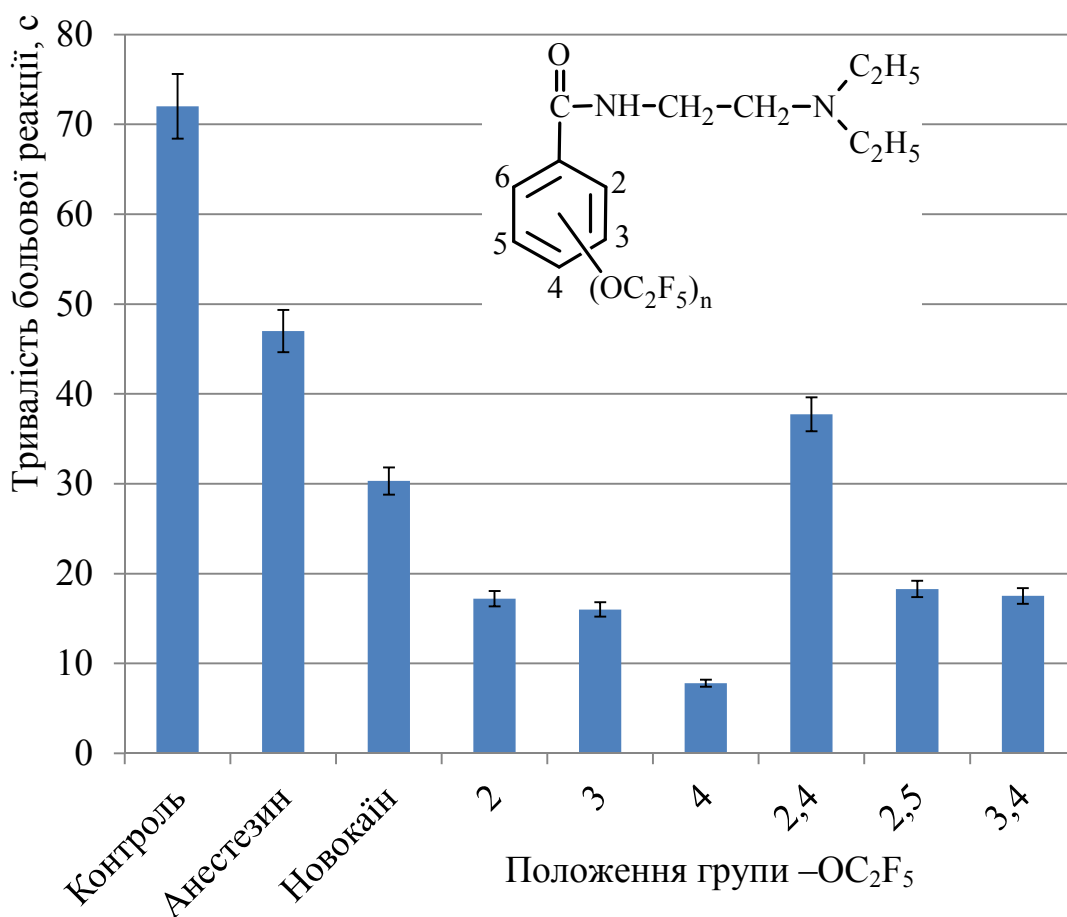


Рисунок 4.3. Результати попередньої оцінки місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті аналогів новокаїнамідів, що містять пентафтороетоксигрупу.

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу сполук (4.13 – 4.17) наведені в таблиці 5.7.

### 4.3 Синтез аналогів новокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи

Для синтезу аналогів новокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи ми використовували натрієві солі пентафтороетоксибензойних кислот, які конденсували з N-[2-(діетиламіно)етил]хлоридом у розчині N,N-диметилформаміду з утворенням 2-(діетиламіно)етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот [107]. Натрієві солі пентафтороетоксибензойних кислот одержували шляхом взаємодії відповідних кислот (3.13), (3.14) та (3.40) з еквімолярною кількістю 0,5 н титрованого розчину гідроксиду натрію та упарення одержаного розчину (Схема 4.7).

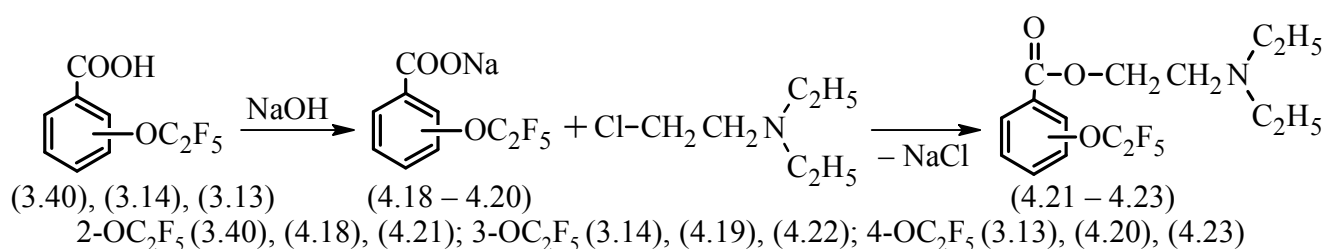


Схема 4.7

Естери (4.21–4.23) були одержані нами з високими виходами. Утворення сполук (4.21–4.23) підтверджено методами елементного аналізу, мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F.

Аналогічним чином нами були одержані 2-(діетиламіно)етилові естери 2,4-, 2,5- та 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойних кислот (Схеми 4.8 та 4.9).

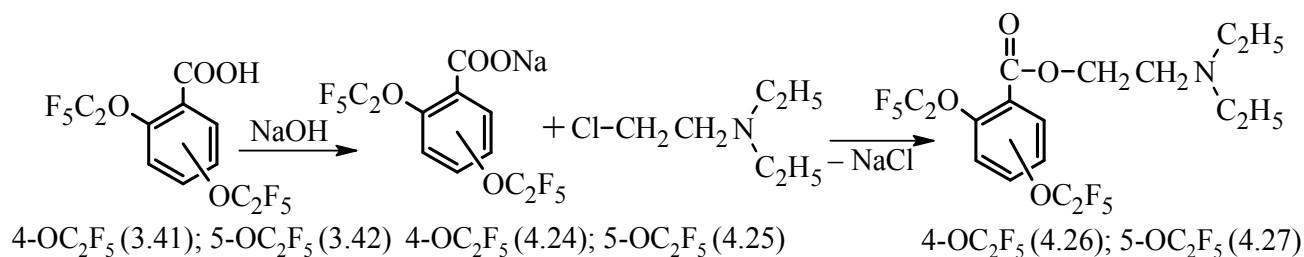


Схема 4.8

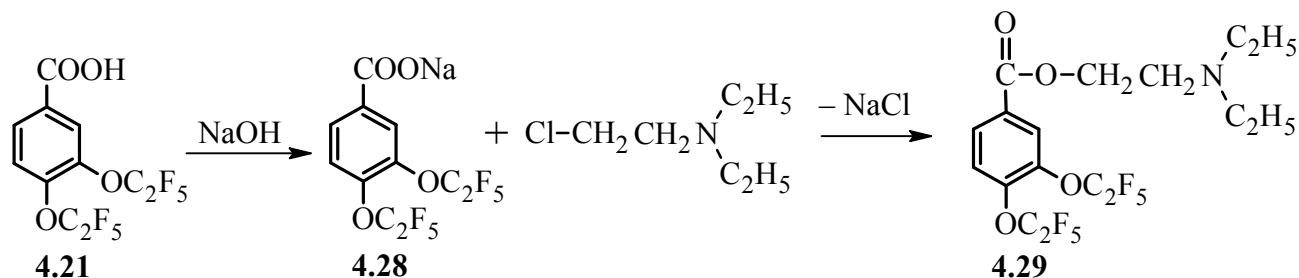


Схема 4.9

Утворення 2-(діетиламіно)етилових естерів 2,4-, 2,5-, та 3,4-біс( пентафторо-етокси)бензойних кислот підтверджено методом ЯМР-спектроскопії  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  (Таблиця 4.5).

Таблиця 4.5.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  сполук (4.21 – 4.29).

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.<br>(КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                                       |
|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.21          |                    | 1,15 (6H, т, J = 7,2, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,88 (4H, к, J = 7,2, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,10 (2H, т, J = 6,1, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,55 (2H, т, J = 6,1, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,16–7,21 (1H, м, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,21–7,29 (1H, м, H-8, H <sub>аром.</sub> ); 7,51 (1H, тд, J = 7,8, 1,8, H-7, H <sub>аром.</sub> ); 7,90 (1H, дд, J = 7,8, 1,8, H-10, H <sub>аром.</sub> ) | –85,69 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> );<br>–86,65 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                                     |
| 4.22          |                    | 0,99 (6H, т, J = 7,2, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,54 (4H, к, J = 7,2, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,77 (2H, т, J = 6,2, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,33 (2H, т, J = 6,2, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,32 (1H, д, J = 8,2, H-8, H <sub>аром.</sub> ); 7,34–7,48 (1H, м, H-9, H <sub>аром.</sub> ); 7,82 (1H, с, H-7, H <sub>аром.</sub> ); 7,92 (1H, д, J = 7,8, H-10, H <sub>аром.</sub> )                  | –86,38 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,05 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                                        |
| 4.23          |                    | 1,33 (6H, т, J = 7,2, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 3,19 (4H, к, J = 7,2, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,41 (2H, т, J = 5,4, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,74 (2H, т, J = 5,4, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,14 (2H, д, J = 8,3, H-8, H-9, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,98 (2H, д, J = 8,3, H-7, H-10, 2H <sub>аром.</sub> )                                                                                           | –86,73 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,40 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> )                                                                                        |
| 4.26          |                    | 1,15 (6H, т, J = 7,2, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,87 (4H, к, J = 7,2, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,08 (2H, т, J = 6,1, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,54 (2H, т, J = 6,1, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,18 (2H, м, H-8, H-7, 2H <sub>аром.</sub> ); 8,02 (1H, д, J = 8,9, H-9, H <sub>аром.</sub> )                                                                                                           | –85,78 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> );<br>–86,33 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> );<br>–87,13 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> );<br>–88,33 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

| Номер сполуки | Структурна формула | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.<br>(КССВ, J, Гц)                                                                                                                                                                                                                             | Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч                                                                                              |
|---------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.27          |                    | 1,17 (6H, т, J = 7,3, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,97 (4H, к, J = 7,3, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 3,19 (2H, т, J = 5,9, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,61 (2H, т, J = 5,9, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,27–7,43 (2H, м, , H-7, H-8, 2H <sub>аром.</sub> ); 7,72 (1H, д, J = 2,7, H-9, H <sub>аром.</sub> ) | –86,44 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); –87,03 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –87,63 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); –88,11 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |
| 4.29          |                    | 1,06 (6H, т, J = 7,1, H-1, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 2,62 (4H, к, J = 7,1, H-2, H-4, 2CH <sub>2</sub> ); 2,84 (2H, т, J = 6,1, H-5, CH <sub>2</sub> ); 4,41 (2H, т, J = 6,1, H-6, CH <sub>2</sub> ); 7,47 (1H, д, J = 8,4, H-8, H <sub>аром.</sub> ); 7,98–8,12 (2H, м, H-7, H-9, H <sub>аром.</sub> )    | –86,12 (3F, с, F-4, CF <sub>3</sub> ); –86,17 (3F, с, F-2, CF <sub>3</sub> ); –88,10 (2F, с, F-3, CF <sub>2</sub> ); –88,21 (2F, с, F-1, CF <sub>2</sub> ) |

Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті пентафтороетоксивмісних аналогів новокаїну наведені в таблиці 4.6 та на рисунку 4.4. Найвищу місцевоанестезуючу активність показали сполук, що мають групи  $\text{C}_2\text{F}_5\text{O}$  у положеннях 2, 2,5, та 3,4.

Таблиця 4.6.

Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті аналогів новокаїну, що містять пентафторетоксигрупи.

| Позиція групи $\text{C}_2\text{F}_5\text{O}$ | Час больової реакції, с | Розраховане значення ліпофільності $\log P^*$ |
|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|
| Контроль                                     | 72±6,0                  | –                                             |
| Анестезин                                    | 47± 8                   | 1,95 ± 0,25                                   |
| Новокаїн                                     | 30,3±3,6                | 2,36 ± 0,52                                   |
| 2                                            | 14,8±1,6                | 4,2 ± 0,82                                    |
| 3                                            | 20,5±2,1                | 4,02 ± 0,84                                   |
| 4                                            | 17,9±1,3                | 4,55 ± 0,82                                   |
| 2,4                                          | 15,0±1,6                | 6,64 ± 0,93                                   |
| 2,5                                          | 11,9±1,2                | 6,28 ± 0,94                                   |
| 3,4                                          | 9,8±1,1                 | 6,49 ± 0,94                                   |

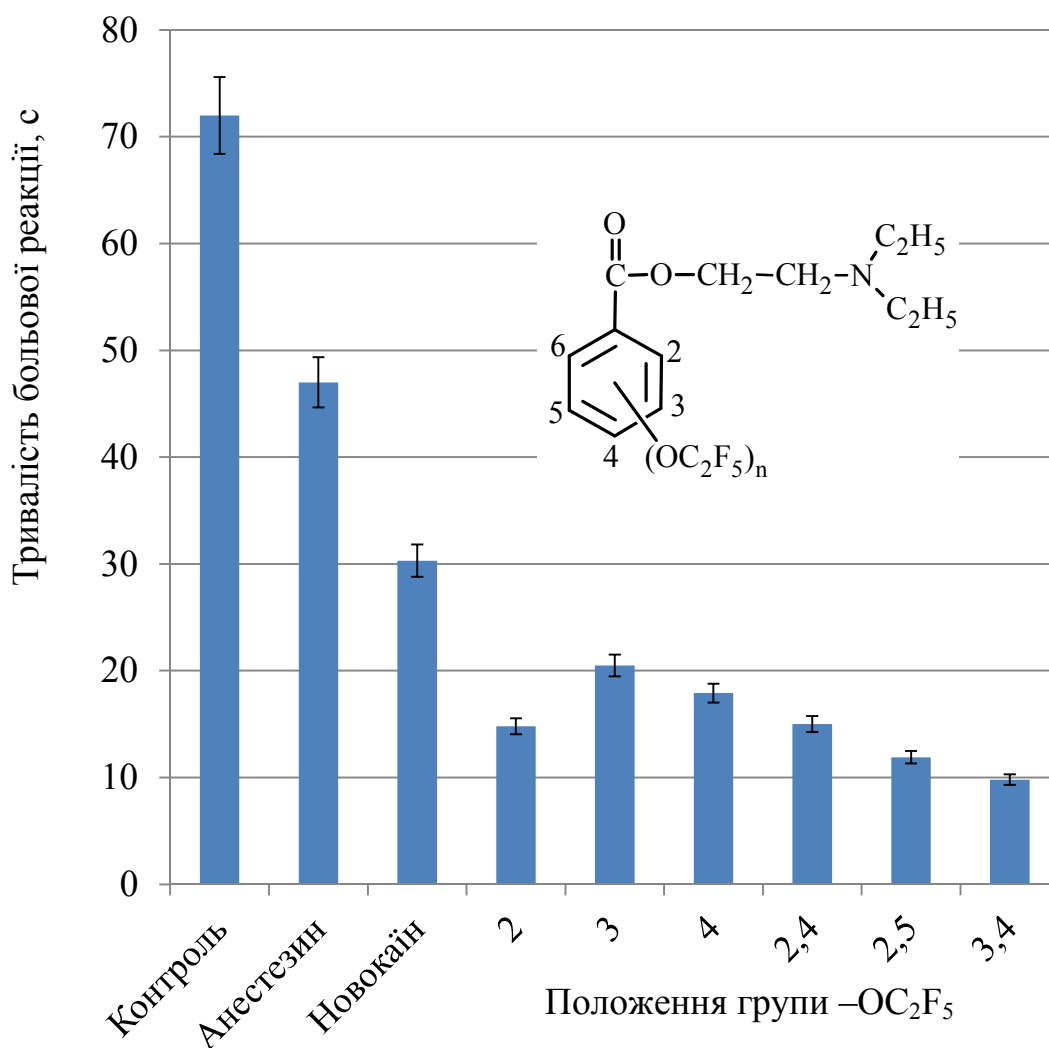


Рисунок 4.4. Результати визначення місцевоанестезуючої активності в «капсаїциновому» тесті аналогів новокаїну, що містять пентафтороетоксигрупи.

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу синтезованих нами 2-(діетиламіно)етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.8.

Отже, заміна аміногрупи в молекулах анестезину, новокаїну та новокаїнамідів на пентафтороетоксигрупи приводить до різкого збільшення місцевоанестезуючої активності одержаних сполук. Також слід відзначити, що кількість груп  $-\text{OC}_2\text{F}_5$  та їх положення мають значний вплив на місцевоанестезуючу активність одержаних сполук.

Таким чином, нами вперше розроблені методи синтезу пентафтороетоксивмісних аналогів анестезину, новокаїну та новокаїнамідів та



досліджено їх місцевоанестезуючу активність. Показано, що заміна аміногрупи в анестезині, новокаїні та новокаїнаміді на групу  $C_2F_5O$  приводить до значного підвищення місцевоанестезуючої активності одержаних сполук, а визначний вплив на їх активність має положення пентафтороестоксигруп в бензеновому ядрі.

## РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники були очищені відповідно до стандартної процедури.  $^1\text{H}$ -,  $^{19}\text{F}$ -ЯМР-спектри були записані на спектрометрах «Varian VXR-300» (робоча частота 300 МГц та 282,18 МГц відповідно) та Bruker Avance 500 (при 499,9 МГц та 470,3 МГц відповідно). Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  записані на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 при 126 МГц. Хімічні зсуви наведені в мільйонних частках відносно тетраметилсилану TMS ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) або  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ).

Мас-спектр реєструвалися на приборі MX-1321. Метод іонізації - електронний удар. Температура джерела іонів 220 °C. Енергія іонізації електронів 70 eV.

Дослідження методом хромато-мас-спектрометрії проводилися на комбінованій системі ВЕРХ-МС - рідинний хроматограф 1260 Infinity та детектор 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США). Колонка з нержавіючої сталі розміром 25 см  $\times$  4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсілільним для хроматографії з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза: ацетонитрил / розчин мурашиної кислоти 0,1% (70:30); швидкість елюювання 0,5 мл/хв; температура колонки 30 °C; об'єм інжекції 1 мкл; час проведення аналізу 10 хв; детектування: мас-детектор (за загальним іонним струмом); спосіб іонізації - подвійний електроспрей при атмосферному тиску, в позитивному електричному полі; температура газа-носія 250 °C; потужність фрагментації 150 Вт.

### 5.1 Експериментальна частина розділу 2

#### Одержання карбонілфториду ( $\text{COF}_2$ )

У тригорлу круглодонну колбу ємністю 1 л з механічною мішалкою, газовідною трубкою й охолоджуванім сухим льодом зворотнім холодильником, послідовно з'єднаним гумовим шлангом із двома пастками, охолодженими до  $-78$  °C та  $-110$  °C, завантажують 100 г (2,4 моль) тонкоподрібненого прожареного фториду натрію та 200 мл абсолютного ацетонітрилу. Колбу нагрівають до 40–50 °C і при енергійному перемішуванні в суспензію протягом 2,5–3 годин пропускають з балона 72 г ( $\approx 0,73$  моль) карбонілхлориду. При цьому в пастці, охолодженій до  $-110$  °C, збирають 35 г (0,53 моль, 30 мл) зрідженого карбонілфториду. Карбонілфторид з пастки випаровують в охолоджуваний рідким азотом попередньо вакуумований сталевий балон зі сталевим вентилям і зберігають у балоні. Вихід карбонілфториду 72,6%.

## Одержання N-гідроксіалкілфталімідів (2.1 – 2.3)

### N-гідроксиметилфталімід (2.1)

У круглодонну колбу місткістю 500 мл зі зворотним холодильником завантажують 40 г (0,27 моль) фталіміду, 80 мл 37% розчину формальдегіду (2,17 моль) та 80 мл (4,44 моль) води. Реакційну суміш кип'ятять протягом 4,5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають холодною водою та перекристалізують з води.

Вихід 32,91 г (68 %). Білі кристали. Т. пл. 139–141 °С. (літ. 140 °С [108]).

### N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2) та N-(3-гідроксипропіл)фталімід (2.3)

У круглодонну колбу місткістю 500 мл, забезпечену термометром і повітряним холодильником, поміщають 172 г (1,16 моль) фталевого ангідриду і 1,16 моль аміноалканолу. Реакційну масу нагрівають та витримують протягом 20 хвилин за температури 135 – 140 °С та 40 хвилин при 205 – 210 °С. Гарячий розплав виливають у фарфорову чашу та охолоджують до кімнатної температури. Одержують твердий продукт, який перекристалізують з етанолу.

**N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2).** Вихід 200,0 г (90,3 %). Білі кристали. Т.пл.= 128–129 °С (літ. 129 °С [109]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  3,58 т (2H, J 5,6 Гц),  $\delta$  3,63 т (2H, J 5,6 Гц),  $\delta$  4,81 т (1H, OH, J 5,8 Гц),  $\delta$  7,82 м, (4H аром).

**N-(3-гідроксипропіл)фталімід (2.3).** Вихід 190,2 г (80,0 %). Білі кристали. Т.пл.= 71–73 °С (літ. дані 74 – 75 °С [110]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  1,73 м (2H),  $\delta$  3,43 м (2H),  $\delta$  3,62 м (2H),  $\delta$  4,43 уш.с. (1H, OH),  $\delta$  7,82 м, (4H аром).

**Взаємодія N-гідроксиметилфталіміду з карбонілфторидом та  $\text{SF}_4$  у безводному HF.**

В автоклав з нержавіючої сталі завантажують 10,0 г (0,056 моль) N-гідроксиметилфталіміду та 5,8 г (0,088 моль)  $\text{COF}_2$ . Автоклав витримують при 125 °С протягом 3,5 годин, охолоджують до кімнатної температури. Надлишок  $\text{COF}_2$  випускають через розчин лугу, залишки  $\text{COF}_2$  видаляють у вакуумі водоструминного насосу. Автоклав охолоджують рідким азотом і завантажують у нього 10 мл (0,495 моль) HF та 7,72 г (0,073 моль)  $\text{SF}_4$ , нагрівають до кімнатної температури та витримують при 95–100 °С протягом 4 годин. Газоподібні продукти випускають через

розчин лугу, вміст автоклава виливають на лід. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують.

**N-фторометилфталімід (2.4).** Вихід 6,52 г (65 %). Гольчасті кристали. Т.пл. = 81 – 86 °С (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  5,71 д (2H,  $J$  53 Гц),  $\delta$  7,97 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 173,51, т (1F,  $J$  53 Гц).

#### **Взаємодія N-гідроксиметилфталіміду з трифторооцтовим ангідридом**

У тригорлу колбу зі зворотним холодильником, магнітною мішалкою і термометром завантажують 0,028 моль N-гідроксиметилфталіміду і 20 мл сухого бензену (висушеного сульфатом натрію і перегнаного над натрієм). Реактор охолоджують до 10 °С і по краплям додають 7 мл (0,05 моль) трифторооцевого ангідриду. Розчин кип'ятять 2 години після чого відганяють надлишок трифторооцевого ангідриду. Трифторооцтову кислоту і бензен відганяють у вакуумі водоструминного насосу. Суміш охолоджують та перекристалізують з 30 мл пентану.

**N-трифтороацетоксиметилфталімід (2.5).** Вихід 7,6 г (99,3 %). Гольчасті кристали. Т.пл. = 107 – 109 °С (пентан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  5,89 с (2H),  $\delta$  7,94 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 74,76, с, 3F.

#### **Взаємодія N-трифтороацетоксиметилфталіміду (2.5) з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню.**

В автоклав завантажують 5,46 г (0,02 моль) N-трифтороацетоксиметил-фталіміду (2.5), 5 мл фтористого водню та 3 г (0,15 моль) чотирифтористої сірки. Автоклав нагрівають 7 годин за температури 110 °С, охолоджують, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин лугу. Вміст автоклаву виливають на лід. По мірі розтавання льоду з реакційної суміші випадає осад, який відфільтровують, промивають водою та сушать при кімнатній температурі протягом ночі. Висушений продукт очищують перекристалізацією.

**N-фторометилфталімід (2.4)** – Вихід 1,50 г (42 %). Гольчасті кристали, Т.пл. = 81 – 86 °С (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  5,71 д (2H,  $J$  53 Гц),  $\delta$  7,97 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 173,51, т (1F,  $J$  53 Гц).

**Синтез N-(2-трифторометоксіетил)фталіміду (2.6) та N-(3-трифторометоксипропіл)фталіміду (2.7).**

Синтез здійснюють аналогічно методиці взаємодії N-гідроксиметил-фталіміду (2.1) з карбонілфторидом та  $\text{SF}_4$  у безводному HF, використовуючи N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2) або N-(3-гідроксипропіл)фталімід (2.3) в якості вихідних N-гідроксіалкілфталімідів.

**N-(2-трифторометоксіетил)фталімід (2.6).** Вихід 67,94 г (61 %). Білі кристали. Т.пл. = 72 – 74 °C (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  3,91 т (2H, J 5,0 Гц),  $\delta$  4,29 т (2H, J 5,0 Гц),  $\delta$  7,88 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 59,54, с, 3F.

**N-(3-трифторометоксипропіл)фталімід (2.7).** Вихід 70,43 г (60 %). Білі кристали. Т.пл. = 68 – 75 °C (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  1,99 тт (2H, J 6,6, 5,8 Гц),  $\delta$  3,68 т (2H, J 6,6 Гц),  $\delta$  4,12 т (2H, J 5,8 Гц),  $\delta$  7,84 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 59,47, с, 3F.

**Синтез N-(2-трифтороацетоксіетил)фталіміду (2.8) та N-(3-трифтороацетоксипропіл)фталіміду (2.10).**

Синтез здійснюють аналогічно методиці одержання N-трифтороацетоксиметилфталіміду, використовуючи N-(2-гідроксіетил)фталімід (2.2) або N-(3-гідроксипропіл)фталімід (2.3) в якості вихідних N-гідроксіалкілфталімідів.

**N-(2-трифтороацетоксіетил)фталімід (2.8).** Вихід 7,31 г (91,0 %). Т.пл. = 64 – 68 °C (пентан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  3,97 т (2H, J 5,0 Гц),  $\delta$  4,59 т (2H, J 5,0 Гц),  $\delta$  7,84 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 74,82, с, 3F.

**N-(3-трифтороацетоксипропіл)фталімід (2.10).** Вихід 7,08 г (84,0 %). Т.пл. = 89 – 91 °C (пентан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  2,04 м (2H),  $\delta$  3,68 т (2H, J 5,3 Гц),  $\delta$  4,39 т (2H, J 4,9 Гц),  $\delta$  7,83 м, (4H аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 74,91, с, 3F.

**Синтез N-(пентафтороетоксіетил)фталіміду (2.9) та N-(3-пентафтороетоксипропіл)фталіміду (2.11).**

Синтез здійснюють аналогічно методиці взаємодії N-трифтороацетоксиметилфталіміду (2.5) з  $\text{SF}_4$  в розчині безводного HF, використовуючи N-(2-трифтороацетоксіетил)фталімід (2.8) або N-(3-трифтороацетоксипропіл)-фталімід (2.10) в якості вихідних сполук.

**N-(2-пентафтороетоксіетил)фталімід (2.10).** Вихід 4,2 г (68,0 %). Т.пл. = 59 °C (пентан, водний метанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  3,93 т (2H, J 5,0 Гц),  $\delta$  4,36 т (2H, J 5,0 Гц),

$\delta$  7,87 м, (4Н аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 85,97, с, 3F,  $\delta$  – 89,50, с, 2F.

**N-(3-пентафтороетоксипропіл)фталімід (2.11).** Вихід 2,23 г (34,5 %). Т.пл.= 85–87 °С (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$  2,03 тт (2Н,  $J$  5,2, 5,8 Гц),  $\delta$  3,68 т (2Н,  $J$  5,8 Гц),  $\delta$  4,19 т (2Н,  $J$  5,2 Гц),  $\delta$  7,83 м, (4Н аром). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\delta$  – 86,07, с, 3F,  $\delta$  – 89,97, с, 2F.

**Синтез трифторометоксіалкіламінів (2.12 – 2.13) та пентафтороетоксіалкіламінів (2.14 – 2.15).**

У двогорлу колбу місткістю 100 мл, обладнану термометром магнітною мішалкою та зворотнім холодильником, завантажують 6,2 ммоль трифторометокси- або пентафтороетоксіалкілфталіміду та 30 мл метанолу. Суміш інтенсивно перемішують та нагрівають до кипіння, після чого по краплях додають 0,4 мл гідразингідрату та кип'ятять 1,5 години. Реакційну суміш охолоджують до 10 °С та додають 3М розчин соляної кислоти до сильноокислої реакції, кип'ятять протягом 1 години, охолоджують до 5 °С, відфільтровують кристали гідратида фталевої кислоти і промивають їх 5 мл води. Фільтрат упарюють під вакуумом водоструминного насоса. Водний розчин солянокислого аміну охолоджують та додають 30% розчин NaOH до сильнолужної реакції. Суміш переносять в ділільну лійку, органічний шар відокремлюють, сушать твердим гідроксидом калію та переганяють.

**2-трифторометоксіетиламін (2.12).** Вихід 0,45 г (56 %). Безбарвна рідина. Т.кип.= 78–79 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**3-трифторометоксипропіламін (2.15).** Вихід 0,40 г (45 %). Безбарвна рідина. Т.кип.= 84–85 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**2-пентафтороетоксіетиламін (2.14).** Вихід 0,83 г (75 %). Безбарвна рідина. Т.кип.= 87–88 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**3-пентафтороетоксипропіламін (2.17).** Вихід 0,80 г (67 %). Безбарвна рідина. Т.кип.= 132–133 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

### **Хлористоводневі солі трифторометоксі- та пентафтороетоксіалкіламінів**

Трифторометоксі- або пентафтороетоксіалкіламін у кількості 3,5 ммоль розчиняють у 25 мл сухого МТБЕ та при перемішуванні через реакційну суміш пропускають потік сухого хлористого водню протягом 60 хвилин. Випадає осад, який відфільтровують, промивають 5 мл сухого МТБЕ та сушать у вакуум-ексикаторі над пентоксидом фосфору.

**Гідрохлорид 2-трифторометоксіетиламіну (2.18).** Вихід 0,58 г (100 %). Т.пл. = 189 – 191 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**Гідрохлорид 3-трифторометоксипропіламіну (2.19).** Вихід 0,61 г (98 %). Т.пл. = 125 – 130 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**Гідрохлорид 2-пентафтороетоксіетиламіну (2.20).** Вихід 0,74 г (99 %). Т.пл. = 160 – 164 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**Гідрохлорид 3-пентафтороетоксипропіламіну (2.21).** Вихід 0,79 г (99 %). Т.пл. = 181 – 182 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**Взаємодія гідрофториду 2-(етиламіно)етанолу з карбонілфторидом та  $\text{SF}_4$  у безводному  $\text{HF}$ .**

Гідрофторид 2-(етиламіно)етанолу у кількості 5 г (0,046 моль) нагрівають з 6,6 г (0,1 моль) карбонілфториду протягом 3 годин за температури 120 °С. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, надлишок карбонілфториду випускають через розчин лугу. До вмісту автоклаву додають 10 мл безводного  $\text{HF}$ , автоклав закривають та завантажують 8 г (0,074 моль) чотирифтористої сірки, витримують при 100 °С протягом 4 годин, охолоджують, газоподібні продукти реакції випускають через розчин лугу. Вміст автоклаву виливають на лід, нейтралізують розчином  $\text{KOH}$ , екстрагують МТБЕ. Етерний розчин сушать сульфатом натрію, розчинник відганяють, залишок переганяють під вакуумом. Одержують сполуку (2.18).

**3-Етилоксазолін-2-он (2.18).** Вихід 5 г (95%). Безбарвна рідина. Т.кип. = 148 – 150 °С (27 – 29 мм рт. ст.). Обчислено, % для  $C_5H_9NO_2$ : С, 52,16; Н, 7,88; N, 12,17. Знайдено, %: С, 52,19, 52,14; Н, 7,86, 7,89; ; N, 12,15, 12,14.

### **Взаємодія третинних жирноароматичних амінів з карбонілфторидом та $SF_4$ у безводному HF**

В автоклаві з нержавіючої сталі нагрівають 0,028 моль третинного жирноароматичного аміну та 6,6 г (0,1 моль) карбонілфториду протягом 3 годин за температури 120 °С. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, надлишок карбонілфториду випускають через розчин лугу. До вмісту автоклаву додають 10 мл безводного HF та 6 г  $SF_4$ , нагрівають за температури 100–120 °С протягом 3 годин. Автоклав охолоджують, газоподібні продукти нейтралізують лугом, вміст автоклава виливають на лід, нейтралізують слабким розчином гідроксиду натрію до лужної реакції і переганяють з водяною парою. Отриману суміш екстрагують МТБЕ, сушать сульфатом натрію, МТБЕ відганяють, залишок переганяють.

**Біс(2-трифторометоксіетил)амін (2.25).** Вихід 5,13 г (76%). Безбарвна рідина. Т.кип. = 38 – 39 °С (27 – 29 мм рт. ст.). Обчислено, % для  $C_6H_9F_6NO_2$ : С, 29,89; Н, 3,76; F, 47,27; N, 5,81. Знайдено, %: С, 30,08; Н, 3,92; F, 47,25; N, 6,02. Дані спектрів ЯМР  $^{19}F$  і  $^1H$  наведені у таблиці 2.1.

**N-метил-2-трифторометоксіетиламін (2.26).** Вихід 2,60 г (65 %) Безбарвна рідина. Т.кип. = 77–79 °С. Обчислено, % для  $C_4H_8F_3NO$ : С, 33,57; Н, 5,63; F, 39,83; N, 9,79. Знайдено, %: С, 33,62; Н, 5,58; F, 39,80; N, 9,81. Дані спектрів ЯМР  $^{19}F$  і  $^1H$  наведені у таблиці 2.1.

**N-етил-2-трифторометоксіетиламін (2.27).** Вихід 2,64 г (60 %) Т.кип. = 109–112 °С. Обчислено, % для  $C_4H_8F_3NO$ : С, 38,22; Н, 6,41; F, 36,27; N, 8,91. Знайдено, %: С, 38,25; Н, 6,36; F, 36,31; N, 8,87. Дані спектрів ЯМР  $^{19}F$  і  $^1H$  наведені у таблиці 2.1.

### **Трифтороацетилювання (N-алкіл)аміноалканолів та діетаноламіну**

У тригорлу колбу зі зворотним холодильником, магнітною мішалкою і термометром завантажують 0,1 моль вихідного аміну і 75 мл сухого бензену (висушеного сульфатом натрію і перегнаного над Na). Реактор охолоджують до 10 °С і протягом 40–45 хвилин по краплям додають 0,24 моль трифторооцтового ангідриду



(0,36 моль у випадку трифтоацетилювання діетаноаміну). Розчин кип'ять 2 години і відганяють надлишок трифторооцтового ангідриду. Потім під вакуумом водоструминного насоса відганяють трифторооцтову кислоту і бензен, реакційну суміш витримують 40 хвилин за температури 65–67 °С під тиском 30 мм.рт.ст. для відгонки залишків трифторооцтової кислоти та бензену. Одержані продукти без подальшого очищення використовують для взаємодії з чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню.

**Трис-трифтороацетильне похідне діетаноаміну (2.29).** Вихід 38,00 г (97 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,85 (2H, т, J = 5,3,  $\text{CH}_2$ ); 3,87 (2H, т, J = 5,5,  $\text{CH}_2$ ); 4,53 (2H, т, J = 5,3,  $\text{CH}_2$ ); 4,57 (2H, т, J = 5,1,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –69,44 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –75,53 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –75,58 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ).  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_9\text{NO}_5$ . Розраховано, %: C, 30,55; H, 2,05; F, 43,49. Знайдено, %: C, 30,52; H, 2,07; F, 43,46.

**Біс-трифтороацетильне похідне 2-(метиламіно)етанолу (2.35).** Вихід 26,00 г (97 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 2,89 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,79 (2H, т, J = 6,9,  $\text{CH}_2$ ); 4,35 (2H, т, J = 6,9,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –71,29 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –74,72 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ).  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_3$ . Розраховано, %: C, 31,47; H, 2,64; F, 42,67. Знайдено, %: C, 31,48; H, 2,61; F, 42,65.

**Біс-трифтороацетильне похідне 2-(етиламіно)етанолу (2.36).** Вихід 26,70 г (95%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,32 (3H, т, J = 4,5,  $\text{CH}_3$ ); 3,79 (2H, т, J = 6,9,  $\text{CH}_2$ ); 3,57 (2H, к, J = 4,5,  $\text{CH}_2$ ); 3,66 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ); 4,36 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –71,35 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –74,80 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ).  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_3$ . Розраховано, %: C, 34,18; H, 3,23; F, 40,54. Знайдено, %: C, 34,17; H, 3,20; F, 40,52.

### **Синтез вторинних пентафтороетоксіетиламінів**

#### **Біс(2-пентафтороетоксіетил)амін (2.32).**

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 100 мл завантажують 19 г (0,05 моль) трис-трифтороацетильного похідного діетаноаміну (2.29), 30 мл (1,47 моль)  $\text{HF}$  та 30 г (0,28 моль)  $\text{SF}_4$ . Автоклав закривають та витримують 4,5 години за температури 100 °С. Газоподібні продукти реакції випускають через концентрований розчин лугу, реакційну масу із автоклава виливають на лід. Потім переносять її в двогорлу колбу, забезпечену ефективним зворотним холодильником, магнітною мішалкою і крапельною воронкою.

Охолоджуючи колбу, додають 40% розчин КОН до сильнолужної реакції. Суміш нагрівають, біс(2-пентафтороетоксіетил)амін (2.32) переганяють з водяною парою, екстрагують МТБЕ, сушать сульфатом натрію, МТБЕ відганяють, залишок переганяють. Вихід – 13,98 г (82 %).  $T_{\text{кип.}} = 109\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (157–158 мм рт. ст.). Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

### **Одержання N-алкіл-2-пентафтороетоксіетиламінів**

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 100 мл завантажують 0,1 моль біс-трифтороацетильного похідного N-алкілетаноламіну (2.35) або (2.36), 25 мл (1,23 моль) HF та 35 г (0,32 моль)  $\text{SF}_4$ . Автоклав закривають та витримують 4,5 години за температури  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Газоподібні продукти реакції випускають через концентрований розчин лугу, реакційну масу із автоклава виливають на лід, додають 40% розчин КОН до сильнолужної реакції. Реакційну масу переганяють з водяною парою, екстрагують МТБЕ, сушать сульфатом натрію, МТБЕ відганяють, залишок переганяють з одержанням двох фракцій. Перша фракція, що кипить за атмосферного тиску, являє собою N-алкіл-2-пентафтороетоксіетиламіни (2.41, 2.42), друга фракція, що кипить за зниженого тиску – їх трифтороацетильні похідні (2.39) та (2.40).

**N-метил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.41).** Вихід – 3,2 г (16,6 %)  $T_{\text{кип.}} = 80\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}$  Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**Трифтороацетильне похідне N-метил-2-пентафтороетоксіетиламіну (2.39).** Вихід – 6,0 г (20,8 %)  $T_{\text{кип.}} = 64\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C}$  (7 мм рт. ст.). Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 2,92 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,70 (2H, т, J = 6,4,  $\text{CH}_2$ ); 3,91 (2H, т, J = 6,4,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-71,34$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-79,69$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,06$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ).  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}_2$ . Розраховано, %: C, 29,08; H, 2,44; F, 52,57. Знайдено, %: C, 29,05; H, 2,42; F, 52,54.

**N-етил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.42).** Вихід – 5,4 г (26,1 %)  $T_{\text{кип.}} = 89\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

### **Трифтороацетильне похідне N-етил-2-пентафтороетоксіетиламіну (2.40).**

Вихід – 2,5 г (8,3 %)  $T_{\text{кип.}} = 74\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$  (11 мм рт. ст.). Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,20 (3H, т, J = 4,7,  $\text{CH}_3$ ); 3,54 (2H, к, J = 4,7,  $\text{CH}_2$ ); 3,62 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ); 3,90 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-73,84$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-79,75$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-88,70$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ).  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_8\text{NO}_2$ . Розраховано, %: C, 31,70; H, 2,99; F, 50,14. Знайдено, %: C, 31,67; H, 2,98; F, 50,12.

### **Взаємодія трифтороацетильних похідних N-алкіл-2-пентафтороетоксіетиламінів з безводним фтористим воднем.**

В автоклав завантажують 8,25 ммоль трифтороацетильного похідного N-алкіл-2-пентафтороетоксіетиламіну та 5 мл HF. Автоклав закривають та витримують за температури  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хвилин та охолоджують. Реакційну суміш виливають на лід, при охолодженні додають твердий гідроксид калію до сильнолужної реакції, суміш екстрагують МТБЕ. Органічний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію, МТБЕ відганяють, N-алкіл-2-пентафтороетоксіетиламін переганяють

**N-метил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.41).** Вихід – 1,48 г (93 %)  $T_{\text{кип.}} = 80\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**N-етил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.42).** Вихід – 1,62 г (95,0 %)  $T_{\text{кип.}} = 89\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

### **Взаємодія трифтороацетильних похідних третинних жирноароматичних амінів з $\text{SF}_4$ у безводному HF**

В автоклав завантажують 0,028 моль моно- або біс-трифтороацетильного похідного третинного жирноароматичного аміну, 10 мл безводного HF та 6 г  $\text{SF}_4$  та нагрівають при  $100\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин. Автоклав охолоджують, газоподібні продукти нейтралізують лугом, вміст автоклава виливають на лід, нейтралізують слабким розчином гідроксиду натрію до лужної реакції і переганяють з водяною парою. Цільовий амін екстрагують МТБЕ, сушать сульфатом натрію, МТБЕ відганяють, залишок переганяють.

Таблиця 5.1

Фізичні константи та дані елементного аналізу первинних та вторинних перфтороалкоксіалкіламінів

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                                                                                                     | Вихід, % | Т кип., °С<br>(р, мм рт. ст.) | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       |       | Брутто-формула                                 | Розраховано, % |      |       |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|-------|------------------------------------------------|----------------|------|-------|-------|
|               |                                                                                                                                                                        |          |                               |                    | С           | Н    | F     | N     |                                                | С              | Н    | F     | N     |
| 2.12          | $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$                                                                                                      | 56       | 78 – 79                       | 130                | 27,88       | 4,66 | 44,17 | 10,82 | $\text{C}_3\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$      | 27,91          | 4,69 | 44,15 | 10,85 |
| 2.15          | $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$                                                                                          | 45       | 84 – 85                       | 144                | 33,55       | 5,66 | 39,80 | 9,76  | $\text{C}_4\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$      | 33,57          | 5,63 | 39,83 | 9,73  |
| 2.14          | $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{OCF}_2\text{CF}_3$                                                                                          | 75       | 87 – 88                       | 196                | 26,97       | 3,33 | 53,06 | 7,84  | $\text{C}_4\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}$      | 26,81          | 3,35 | 53,07 | 7,82  |
| 2.17          | $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{F}_5$                                                                                 | 67       | 132 – 133                     | 194                | 31,08       | 4,17 | 49,21 | 7,23  | $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}$      | 31,10          | 4,18 | 49,19 | 7,25  |
| 2.32          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_2\text{CF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_2\text{CF}_3 \end{array}$ | 82       | 109 – 110<br>(157 – 158)      | 342                | 28,14       | 2,59 | 55,7  | 4,08  | $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_{10}\text{NO}_2$ | 28,15          | 2,64 | 55,72 | 4,11  |
| 2.34          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_2\text{CF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                     | 60       | 80 – 81                       | 194                | 28,20       | 4,62 | 49,14 | 6,49  | $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}$      | 31,10          | 4,17 | 49,22 | 7,25  |
| 2.35          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_2\text{CF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$                         | 64       | 108 – 109                     | 208                | 35,93       | 4,79 | 45,90 | 6,75  | $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}$   | 34,79          | 4,87 | 45,89 | 6,76  |
| 2.25          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_3 \end{array}$                       | 76       | 38-39<br>(10)                 | 242                | 30,08       | 3,92 | 47,25 | 6,02  | $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2$    | 29,88          | 3,74 | 47,30 | 6,22  |
| 2.26          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                                | 65       | 77 – 79                       | 144                | 33,60       | 5,67 | 39,82 | 9,81  | $\text{C}_4\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$      | 33,57          | 5,63 | 39,83 | 9,79  |
| 2.27          | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_3 \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$                                    | 60       | 109 – 112                     | 158                | 38,20       | 6,43 | 36,25 | 8,89  | $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$   | 38,22          | 6,41 | 36,27 | 8,91  |

### **Біс(2-пентафтороетоксиетил)амін (2.32).**

Вихід – 6,97 г (73 %). Т.кип. = 109–110 °С (157–158 мм рт. ст.). Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**N-метил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.41).** Вихід – 3,67 г (68 %) Ткип. = 80–81 °С Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

**N-етил-2-пентафтороетоксіетиламін (2.42).** Вихід – 3,77 г (65 %) Ткип. = 89–90 °С. Дані елементного аналізу наведено в таблиці 5.1, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.1.

### **Синтез пентафтороетоксивмісних амінотрифторосульфуранив (2.46 – 2.48)**

У тригорлугу колбу, прожарену в струмі сухого аргону, поміщають 5 г (0,036 моль) тріетиламіну і 90 мл безводного діетилового етеру. Колбу охолоджують до –80 °С і конденсують 6 г (0,06 моль) чотирифтористої сірки. Підтримуючи температуру в межах від –70 до –80 °С, додають протягом 30 хв розчин 0,015 моль вихідного вторинного аміну в 25 мл безводного етеру. Через 1,5 години температуру поступово піднімають до –10 °С. Для видалення надлишкової чотирифтористої сірки через реакційну суміш продувають сухий аргон, піднімаючи температуру до 15 – 20 °С. Перемішують 3 години при кімнатній температурі. Етерний розчин декантирують від осаду гідрофториду тріетиламмонію, і швидко видаляють етер в вакуумі. Залишок переганяють у вакуумі, або витримують у вакуумі для видалення летких продуктів. Фізичні константи, виходи, температури кипіння, дані елементного аналізу одержаних амінотрифторосульфуранив наведено в таблиці 2.2, дані ЯМР-спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$  наведені в таблиці 2.3

### **Взаємодія кислот (2.49 – 2.55) з амінотрифторосульфуранив (2.46)**

Розчин ароматичної карбонової кислоти (20 ммоль) в сухому хлористому метилени (10,0 мл) додають до розчину амінотрифторосульфуранив (2.46) (22 ммоль) в сухому хлористому метилени (10,0 мл) в присутності NaF (22 ммоль) і перемішують 16 год за кімнатної температури. Після завершення реакції від реакційної суміші

відфільтровують гідрофторид натрію, відганяють хлористий метилен. Фтороангідриди (2.56 – 2.62) переганяють у вакуумі або перекристалізують з пентану.

**Фтороангідрид бензойної кислоти (2.56).** Вихід – 2,38 г (93,0 %), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 155\text{--}156\text{ }^{\circ}\text{C}$  [95].

**Фтороангідрид 4-метилбензойної кислоти (2.57).** Вихід – 2,48 г (90,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$  (150 мм рт. ст.) [95].

**Фтороангідрид 4-метоксибензойної кислоти (2.58).** Вихід – 2,74 г (89,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 165\text{ }^{\circ}\text{C}$  (150 мм рт. ст.) [95].

**Фтороангідрид 4-хлоробензойної кислоти (2.59).** Вихід – 2,95 г (95,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (150 мм рт. ст.) [95].

**Фтороангідрид 4-фторобензойної кислоти (2.60).** Вихід – 2,73 г (92,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (42 мм рт. ст.) [95].

**Фтороангідрид 4-нітробензойної кислоти (2.61).** Вихід – 3,35 г (99,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{пл.}} = 144\text{--}146\text{ }^{\circ}\text{C}$  [95].

**Фтороангідрид 4-трифторометилбензойної кислоти (2.62).** Вихід – 3,76 г (98,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 104\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (150 мм рт. ст.) [95].

#### **Фторування фтороангідридів ароматичних карбонових кислот (2.56 – 2.62) амінотрифторосульфуром 2.46**

Фтороангідриди (2.56 – 2.62) (10 ммоль), одержані за вищеописаною методикою, додають до амінотрифторосульфурани (2.46) (20 ммоль), який знаходиться в кварцевій колбі, реакційну суміш нагрівають до  $130\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$  і витримують 4 години за цієї температури. Реакційну суміш охолоджують, виливають в насичений розчин бікарбонату натрію і після припинення виділення  $\text{CO}_2$  одержану суміш екстрагують хлористим метиленом (три рази по 15 мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують, хлористий метилен відганяють у вакуумі. Отримані бензотрифториди переганяють.

**Бензотрифторид (2.63).** Вихід – 1,07 г (73,0 %), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 103\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Метилбензотрифторид (2.64).** Вихід – 1,10 г (69,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Метоксибензотрифторид (2.65).** Вихід – 1,03 г (58,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Хлоробензотрифторид (2.66).** Вихід – 1,42 г (79,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 138\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Фторобензотрифторид (2.67).** Вихід – 1,16 г (71,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 102\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Нітробензотрифторид (2.68).** Вихід – 1,72 г (90,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 75 - 76\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

**4-Трифторометилбензотрифторид (2.69).** Вихід – 1,88 г (88,0%), безбарвна рідина,  $T_{\text{кип.}} = 113 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$  [96].

## 5.2 Експериментальна частина розділу 3

### Естерифікація моно- та дигідроксибензойних кислот

У круглодонну колбу на 250 мл, обладнану магнітною мішалкою і зворотним холодильником, завантажують 0,2 моль моно- або дигідроксибензойної кислоти, 2,7 моль спирту і 11 мл концентрованої сірчаної кислоти. Кип'ятять протягом 5 годин, надлишок спирту та воду відганяють. Після охолодження суміш, що залишилася, розчиняють у МТБЕ, промивають водою, потім водним розчином бікарбонату натрію (5%) до нейтральної реакції та знову водою. Сушать безводним сульфатом натрію, розчин відфільтровують, МТБЕ відганяють, продукт переганяють у вакуумі або перекристалізують з води та сушать на відкритому повітрі.

**Метилловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (3.1):**  $t_{\text{плав.}} = 125 - 127\text{ }^{\circ}\text{C}$  (125 – 127  $^{\circ}\text{C}$  [111]), вихід 22,80 г (75%).

**Етиловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (3.1 б):**  $t_{\text{плав.}} = 116 - 118\text{ }^{\circ}\text{C}$  (114 – 117  $^{\circ}\text{C}$  [112]), вихід 31,58 г (87%).

**Бутиловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (3.1 с):**  $t_{\text{плав.}} = 67 - 69\text{ }^{\circ}\text{C}$  (68 – 70  $^{\circ}\text{C}$  [113]), вихід 27,16 г (70%).

**Метилловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (3.2):**  $t_{\text{кип.}} = 145 - 156\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт.ст.),  $t_{\text{плав.}} = 63 - 66\text{ }^{\circ}\text{C}$  (70-72  $^{\circ}\text{C}$  [114]), вихід 20,37 г (67%).

**Етиловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (3.2 б):**  $t_{\text{кип.}} = 152 - 155\text{ }^{\circ}\text{C}$  (4 мм рт.ст.),  $t_{\text{плав.}} = 62 - 65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (71-73  $^{\circ}\text{C}$  [115]); вихід 26 г (72%).

**Бутиловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (3.2 с):**  $t_{\text{кип}} = 163 - 165\text{ }^{\circ}\text{C}$  (4 мм рт.ст. ),  $t_{\text{плав}} = 32 - 36\text{ }^{\circ}\text{C}$  (40-43  $^{\circ}\text{C}$  [115]), вихід 30,32 г (72%).

**Метиловий естер *o*-гідроксибензойної кислоти (3.3)**  $T_{\text{кип.}}=219-221\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 222  $^{\circ}\text{C}$  [116]). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 152 (27); 121 (100), вихід 25,42 г (67%).

**Метиловий естер 3,4-дигідроксибензойної кислоти (3.15):** Вихід 43,87 г (80,4 %),  $T_{\text{пл.}} = 135 - 137\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 135  $^{\circ}\text{C}$  [117]). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 168 (43), 137 (100), 109 (27).

**Метиловий естер 2,4-дигідроксибензойної кислоти (3.16 а):** Вихід 30,91 г (59,7 %),  $T_{\text{пл.}} = 116 - 117\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 116  $^{\circ}\text{C}$  [118]). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 168 (55), 137 (100), 109 (30).

**Етиловий естер 2,4-дигідроксибензойної кислоти (3.16 б):** Вихід 26,71 г (45,2%).  $T_{\text{пл.}} = 68 - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 69-72  $^{\circ}\text{C}$  [119]). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 182 (61), 137 (100), 109 (43).

#### **Взаємодія резорцину та гідрохінону з діоксан-дибромідом**

В склянку завантажують 15 мл діоксану, охолоджують крижаною водою та при постійному перемішуванні додають 0,1 моль бром, одержуючи пасту насиченого помаранчевого кольору, яку розчиняють в 100 мл діетилового етеру та переносять одержану суміш у краплинну лійку. В іншій склянці розчиняють 0,1 моль резорцину або гідрохінону у 150 мл діетилового етеру та при охолодженні крижаною водою прикапують етерний розчин діоксан-диброміду протягом 40 хвилин, після чого перемішують ще 60 хвилин. Реакційну суміш переносять в ділильну лійку, додають 150 мл води, збовтують, водний шар відділяють, органічний шар промивають 10% розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл) та знову 100 мл води, сушать сульфатом магнію, етер відганяють, продукт переганяють в вакуумі або перекристалізують з *n*-гептану.

**4-Бромрезорцин (3.29):**  $t_{\text{пл}} = 99 - 101\text{ }^{\circ}\text{C}$  (*n*-гептан) (літ.  $t_{\text{пл}} = 101 - 102\text{ }^{\circ}\text{C}$  [101]). Вихід: 18,07 г (95,6%)

**2-Бромгідрохінон (3.30):**  $t_{\text{пл}} = 108 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (*n*-гептан) (літ.  $t_{\text{пл}} = 110 - 111\text{ }^{\circ}\text{C}$  [101]). Вихід: 15,31 г (81,0%)

**Метиловий естер 3-бром-4-гідроксибензойної кислоти (3.26).** В хімічну склянку завантажують діоксан (26,4 г, 0,3 моль), охолоджують до 15  $^{\circ}\text{C}$ , додають молекулярний



бром (32,0 г, 0,2 моль) реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин. Одержаний комплекс бром у діоксаном розчиняють у метанолі (200 мл). Метиловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (30,4 г, 0,2 моль) розчиняють у метанолі (120 мл) та завантажують у колбу, обладнану магнітною мішалкою та термометром, розчин охолоджують до 2–5 °С, після чого протягом 2 годин по краплинах додають розчин діоксан диброміду у метанолі. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують ще 3 години, після чого додають воду (1500 мл), осад, що випав, відфільтровують та сушать за кімнатної температури. Вихід 30,03 г (65,0 %), біла речовина  $t_{\text{пл}} = 105\text{--}107\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 105,8–106,7 °С [120.]).

**3-Бromo-4-гідроксибензойна кислота (3.27).** Метиловий естер 3-бromo-4-гідроксибензойної кислоти (3.26) (27,72 г, 0,12 моль) та 10% (мас.) водний розчин NaOH завантажують в колбу, обладнану магнітною мішалкою та зворотнім холодильником. Суміш кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури та додають 30% (мас.) водний розчин H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до набуття реакційною сумішшю pH < 1. Осад, що випав, відфільтровують та перекристалізують з 30% (об.) водного етанолу. Вихід 25,08 г (96,3%), біла речовина  $t_{\text{пл}} = 154\text{--}158\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 155–160 °С [121])

**2-бромфенол (3.28).** 3-Бromo-4-гідроксибензойну кислоту (3.27) (21,7 г, 0,1 моль) та N,N-диметиланілін (48,4 г, 0,4 моль) завантажують у круглодонну колбу, обладнану термометром, магнітною мішалкою та зворотнім повітряним холодильником. Суміш нагрівають до 194 °С та витримують за цієї температури протягом 3,5 годин до припинення виділення CO<sub>2</sub>. Суміш охолоджують до кімнатної температури та порціями переносять до ділильної лійки, що містить 60 мл концентрованої HCl. Вміст лійки екстрагують МТБЕ (4x30 мл), об'єднані етерні екстракти промивають 20 мл 6N розчином HCl, сушать сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, залишок переганяють. Вихід 12,16 г (70,3%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 193\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$  (літ. 195 °С [122]).

### Трифтороацетилювання естерів гідроксибензойних кислот

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 80 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,12 моль естеру гідроксибензойної кислоти і 0,18 моль (25 мл) трифторооцтового ангідриду. Автоклав щільно закривають, реакційну суміш інтенсивно перемішують при 150 °С протягом 5 годин. Автоклав охолоджують, з реакційної суміші

відганяють надлишок трифторооцтового ангідриду і трифторооцтову кислоту, естери трифтороацетоксибензойної кислоти переганяють у вакуумі.

### **Трифтороацетилювання естерів дигідроксибензойних кислот**

Здійснюють за аналогічною методикою, але завантажують в автоклав 0,1 моль вихідного естеру дигідроксибензойної кислоти та 0,3 моль (42 мл) трифторооцтового ангідриду.

### **Трифтороацетилювання одно- та двоатомних фенолів**

Здійснюють аналогічно трифтороацетилюванню естерів моно- та дигідроксибензойних кислот, завантажуючи в автоклав 0,1 моль вихідного фенолу та 0,15 моль (21 мл) або 0,30 моль (42 мл) трифторооцтового ангідриду для одно- та двоатомних фенолів відповідно.

**Метилловий естер *орто*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.6).** Вихід 26,19 г (88%),  $T_{\text{кип.}}=83-85^{\circ}\text{C}$  (3 мм рт. ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 248 (28); 217 (100); 189 (9); 95 (13).

**Метилловий естер *м*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.5):** Вихід 31,65 г (97%),  $t_{\text{кип}} = 85 - 86^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 248 (28); 217 (100).

**Метилловий естер *п*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.4):** Вихід 28 г (86%).  $t_{\text{кип}} = 93 - 95^{\circ}\text{C}$  (4 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 248 (25); 217 (100).

**Етиловий естер *м*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.5 б):** Вихід 25,92 г (82%)  $t_{\text{кип}} = 76^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 262 (35); 217 (100).

**Бутиловий естер *м*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.5 с):** Вихід 26,85 г (89%).  $t_{\text{кип}} = 107 - 110^{\circ}\text{C}$  (4 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 290 (32); 217 (100).

**Етиловий естер *п*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.4 б):** Вихід 24,66 г (78%).  $t_{\text{кип}} = 100 - 103^{\circ}\text{C}$  (4 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 262 (33); 217 (100).

**Бутиловий естер *п*-трифтороацетоксибензойної кислоти (3.4 с):** Вихід 17,32 г (58%).  $t_{\text{кип}} = 125^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 290 (31); 217 (100).

**Метилловий естер 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислоти (3.17):** Вихід 33,65 г (93,5%),  $T_{\text{кип.}} = 108 - 110^{\circ}\text{C}$  (2 мм). Хромато-мас-спектр –  $t_R=8,76$  хв (100%),  $m/z$  (I, %): 247 (12), 329 (100), 360 (50).

**Метилловий естер 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (3.18 а):** Вихід 30,53 г (84,8%), Т.кип. = 113 – 115 °С (3 мм). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (І, %): 247 (14), 329 (100), 360 (12).

**Етиловий естер 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (3.18 б):** Вихід 30,21 г (80,8%), Т.кип. = 115 – 117 °С (3 мм). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (І, %): 232 (100), 329 (45), 374 (8).

**2-Бромфеніловий естер трифторооцтової кислоти (3.31):** Вихід 26,68 г (91,7%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 90\text{--}93$  °С (20 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,19 (1H, д, J = 8,6,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,28 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,32 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,53 (1H, д, J = 7,7,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –71,50 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 116,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 117,3 (к, J = 267,9,  $\text{CF}_3$ ); 121,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 130,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 134,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 151,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 156,4 (к, J = 31,9,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 268; 270  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrO}_2\text{F}_3$ . Розраховано, %: C, 35,72; H, 1,50; F, 21,19. Знайдено, %: C, 35,70; H, 1,51; F, 21,21.

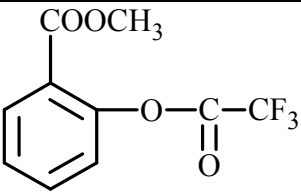
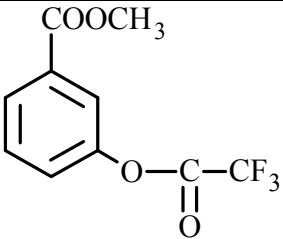
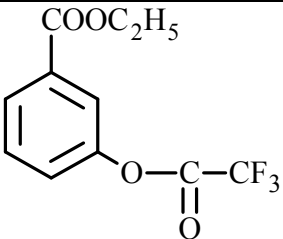
**2,4-Біс(трифторацетокси)бромбензен (3.33):** Вихід 29,76 г (78,1%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 103\text{--}105$  °С (5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,18 (1H, дд, J = 8,3, 2,2,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,36 (1H, д, J = 2,2,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,70 (1H, д, J = 8,3,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –73,84 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –73,44 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 109,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 116,2 (к, J = 268,0,  $\text{CF}_3$ ); 116,4 (к, J = 265,5,  $\text{CF}_3$ ); 121,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 135,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 141,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 156,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 157,4 (к, J = 31,9,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ); 158,0 (к, J = 32,2,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 380; 382  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_4\text{F}_6$ . Розраховано, %: C, 31,52; H, 0,79; F, 29,92. Знайдено, %: C, 31,50; H, 0,77; F, 29,93.

**2,5-Біс(трифторацетокси)бромбензен (3.35):** Вихід 30,21 г (80,8%), біла речовина  $t_{\text{пл}} = 62\text{--}64$  °С,  $t_{\text{кип}} = 89\text{--}90$  °С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,34 (1H, д, J = 2,0,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,38 (1H, дд, J = 8,5, 2,2,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,66 (1H, д, J = 8,5,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –74,15 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –74,57 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 109,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 116,8 (к, J = 266,5,  $\text{CF}_3$ ); 117,1 (к, J = 267,2,  $\text{CF}_3$ ); 120,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 144,7 (м,  $2\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 152,9 (к, J = 31,8,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ); 153,6 (к, J = 32,1,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 380; 382  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_4\text{F}_6$ . Розраховано, %: C, 31,52; H, 0,79; F, 29,92. Знайдено, %: C, 31,54; H, 0,77; F, 29,93.

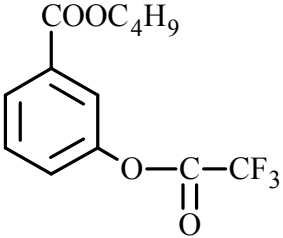
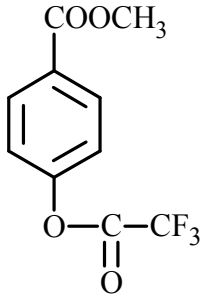
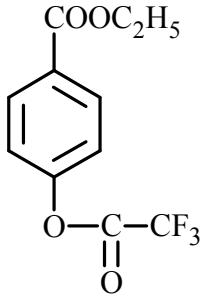
Фізичні константи та дані елементного аналізу одержаних трифторацетоксипохідних наведені в таблиці 5.2

Таблиця 5.2

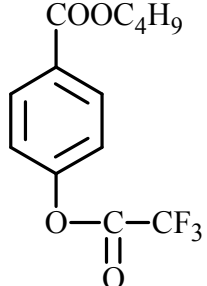
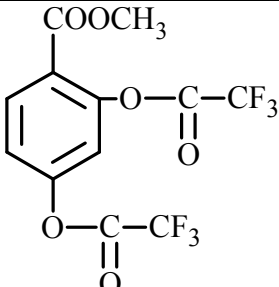
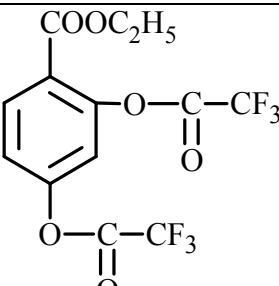
Властивості естерів трифторацетоксибензойних кислот та трифторацетоксибромбензенів

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід, % | Т кип. , °C (р, мм рт. ст.) | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                               | Розраховано, % |      |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|-------------|------|-------|--------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                    |          |                             |                    | С           | Н    | Ф     |                                                              | С              | Н    | Ф     |
| 3.6           |   | 88       | 83 – 85<br>(3)              | 248                | 48,37       | 2,86 | 22,99 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> | 48,40          | 2,84 | 22,97 |
| 3.5           |   | 97       | 85 – 86<br>(5)              | 248                | 48,39       | 2,82 | 22,95 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> | 48,40          | 2,84 | 22,97 |
| 3.5 b         |  | 92       | 76<br>(2)                   | 262                | 50,40       | 3,45 | 27,75 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> | 50,39          | 3,46 | 27,74 |

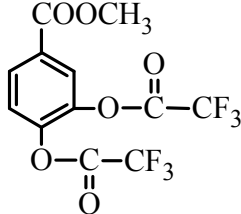
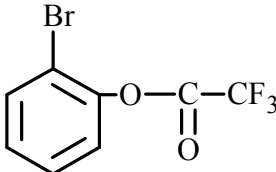
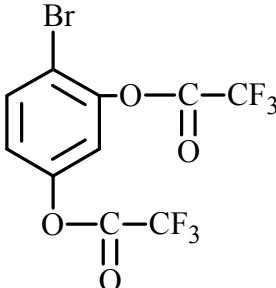
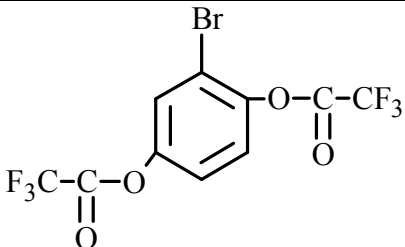
Продовження таблиці 5.2

| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід,<br>% | Т кип. ,<br>°C (р, мм<br>рт. ст.) | M <sup>+</sup><br>(I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                            | Розраховано, % |      |       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                    |             |                                   |                       | C           | H    | F     |                                                               | C              | H    | F     |
| 3.5 c            |   | 89          | 107 – 110<br>(4)                  | 290                   | 53,82       | 4,50 | 19,63 | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> | 53,80          | 4,51 | 19,64 |
| 3.4              |   | 86          | 93 – 95<br>(4)                    | 248                   | 48,39       | 2,87 | 22,98 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub>  | 48,40          | 2,84 | 22,97 |
| 3.4 b            |  | 78          | 100 – 103<br>(4)                  | 262                   | 50,36       | 3,49 | 27,71 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub>  | 50,39          | 3,46 | 27,74 |

Продовження таблиці 5.2

| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід,<br>% | Т кип. ,<br>°C (р, мм<br>рт. ст.) | M <sup>+</sup><br>(I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                            | Розраховано, % |      |       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                    |             |                                   |                       | C           | H    | F     |                                                               | C              | H    | F     |
| 3.4 c            |   | 58          | 125<br>(5)                        | 290                   | 53,77       | 4,50 | 19,62 | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F <sub>3</sub> | 53,80          | 4,51 | 19,64 |
| 3.18 a           |   | 84,8        | 113 – 115<br>(3)                  | 360                   | 40,00       | 1,69 | 31,63 | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> F <sub>6</sub>  | 40,02          | 1,68 | 31,65 |
| 3.18 b           |  | 80,8        | 115 – 117<br>(3)                  | 374                   | 41,75       | 2,14 | 26,64 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> F <sub>6</sub>  | 41,73          | 2,15 | 25,65 |

Продовження таблиці 5.2

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                  | Вихід, % | Т кип. , °C (р, мм рт. ст.) | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                 | Розраховано, % |      |       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|-------------|------|-------|----------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                     |          |                             |                    | C           | H    | F     |                                                                |                |      |       |
| 3.17 а        |    | 93,5     | 113 – 115<br>(3)            | 360                | 40,03       | 1,66 | 31,62 | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> F <sub>6</sub>   | 40,02          | 1,68 | 31,65 |
| 3.34          |    | 91,7     | 90–93 (20)                  | 269                | 35,70       | 1,51 | 21,21 | C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrO <sub>2</sub> F <sub>3</sub>  | 35,72          | 1,50 | 21,19 |
| 3.36          |   | 78,1     | 103 – 105<br>(5)            | 381                | 31,50       | 0,77 | 29,93 | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub> F <sub>6</sub> | 31,52          | 0,79 | 29,92 |
| 3.38          |  | 80,8     | 89 – 90<br>(3)              | 381                | 31,54       | 0,77 | 29,93 | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub> F <sub>6</sub> | 31,52          | 0,79 | 29,92 |

### **Фторування естерів *m*- і *n*-трифтороацетоксибензойних кислот $\text{SF}_4$ в розчині безводного HF без перемішування**

В автоклав з нержавіючої сталі завантажують вихідний естер та безводний HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують  $\text{SF}_4$  і витримують протягом 17 годин за температури 35 °C.

Газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3 × 20 мл), органічний шар тричі промивають водою, сушать безводним сульфатом натрію, МТБЕ і бензотрифторид відганяють. Реакційну масу переганяють у вакуумі. Одержують суміш фтороангідриду і естеру пентафтороетоксибензойної кислоти, а в перегонній колбі залишається твердий продукт - естер гідроксибензойної кислоти. Перегнану суміш фтороангідриду і естеру пентафтороетоксибензойної кислоти обробляють розчином бікарбонату натрію (5%), органічний шар відокремлюють, сушать і переганяють. Виходи та співвідношення продуктів реакції наведені в таблицях 3.1 та 3.2.

**Метилловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 а):**  $t_{\text{кип}} = 80 - 85$  °C (6 мм рт.ст.), вихід 22,58 г (64,5%). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 270 (23); 239 (100).

**Етиловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 б):**  $t_{\text{кип}} = 85 - 90$  °C (5 мм рт.ст.), вихід 10,96 г (68,11%). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 284 (33); 239 (100).

**Бутиловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 с):**  $t_{\text{кип}} = 86 - 88$  °C (1 мм рт.ст.), вихід 12,04 г (58,90%). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (10); 239 (100). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (10); 239 (100).

**Метилловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 а):** Вихід 19, 89 г (58,26%),  $t_{\text{кип}} = 96 - 100$  °C (10 мм рт.ст.),. Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 270 (68); 239 (100).

**Етиловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 б):** Вихід 11,02 г (60,12%),  $t_{\text{кип}} = 86$  °C (6 мм рт.ст.),. Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 284 (43); 239 (100).



**Бутиловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 с):** Вихід 11, 7 г (56,64%),  $t_{\text{кип}} = 101 - 107\text{ }^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт.ст.),. Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (8); 239 (100).

**Фторування естерів *m*- і *n*-трифтороацетоксибензойних кислот  $\text{SF}_4$  в розчині безводного  $\text{HF}$  з перемішуванням**

В автоклав з нержавіючої сталі, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують вихідний естер та безводний  $\text{HF}$ . Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують  $\text{SF}_4$  і витримують за температури  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  при інтенсивному перемішуванні протягом 7 або 17 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин  $\text{NaOH}$  (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ ( $3 \times 20$  мл), органічний шар тричі промивають водою, сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, реакційну масу переганяють у вакуумі. Одержують суміш бензотрифториду, фтороангідриду та естеру пентафтороетоксибензойної кислоти. Суміш промивають розчином бікарбонату натрію (5%) до слабколужної реакції, сушать безводним сульфатом натрію і переганяють у вакуумі.

**Метилловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 а):** Вихід 10,25 г (58,84%),  $t_{\text{кип}} = 80 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 270 (23); 239 (100).

**Етиловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 б):** Вихід 10,96 г (68,11%).  $t_{\text{кип}} = 85 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 284 (33); 239 (100).

**Бутиловий естер *m*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12 с):** Вихід 12,04 г (58,90%).  $t_{\text{кип}} = 86 - 88\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (10); 239 (100). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (10); 239 (100).

**Метилловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 а):** Вихід 10,15 г (58,26%).  $t_{\text{кип}} = 96 - 100^{\circ}\text{C}$  (10 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 270 (68); 239 (100).

**Етиловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 b):** Вихід 11,02 г (60,12%).  $t_{\text{кип}} = 86\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт.ст.), Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 284 (43); 239 (100).

**Бутиловий естер *n*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11 c):** Вихід 11,7 г (56,64%).  $t_{\text{кип}} = 101 - 107\text{ }^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 312 (8); 239 (100).

**Взаємодія метилового естеру 3,4-біс(трифтороацетокси)бензойної кислот (3.17) з  $\text{SF}_4$  в розчині безводного HF**

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 70 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,042 моль вихідного естеру та 0,75 моль (15 мл) безводного HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують 0,3 моль  $\text{SF}_4$  і витримують за температури  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , інтенсивно перемішуючи протягом 7 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3x20 мл), органічний, промивають водою (50 мл), розчином гідрокарбонату натрію (5 %) до слабколужної реакції та знову водою (50 мл), сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, залишок переганяють у вакуумі.

**Метилловий естер 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (3.19).**

Вихід 12,34 г (73,3%),  $T_{\text{кип.}} = 74 - 76\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 мм). Хромато-мас-спектр –  $t_R = 6,44$  хв (100%),  $m/z$  (I, %): 79 (100), 113 (77), 373 (78), 404 (18).

**Взаємодія естерів 2,4-біс(трифтороацетокси)бензойних кислот (3.18 a, 3.18 b) з  $\text{SF}_4$  в розчині безводного HF.**

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 70 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,042 моль вихідного естеру та 0,75 моль (15 мл) безводного HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують 0,3 моль  $\text{SF}_4$  і витримують за температури  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , інтенсивно перемішуючи протягом 7 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин

NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3x20 мл), органічний шар відділяють при кімнатній температурі промивають чотирма порціями води по 50 мл, ретельно збовтуючи кожен порцію у ділильній лійці. Промивні води зливають, органічний шар промивають розчином гідрокарбонату натрію (5 %) до слабколужної реакції (може виділятися значна кількість двоокису вуглецю), та знову водою (50 мл), сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, реакційну масу переганяють у вакуумі, одержуючи відповідний естер 2-гідрокси-4-пентафтороетоксибензойної кислоти.

**Метилловий естер 2-гідрокси-4-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.23 а):** Вихід 9,75 г (81,8%), Т.кип. = 75 – 77 °С (4 мм). Хромато-мас-спектр –  $t_R=7,41$  хв (100%),  $m/z$  (I, %): 107 (55), 254 (73), 286 (25).

**Етиловий естер 2-гідрокси-4-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.23 б):** Вихід 8,37 г (66,9%), Т.кип. = 113 – 115 °С (4 мм). Хромато-мас-спектр –  $t_R=7,78$  хв (100%),  $m/z$  (I, %): 226 (24), 254 (100), 300 (28).

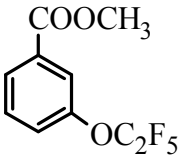
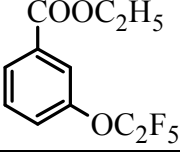
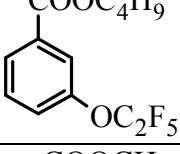
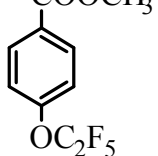
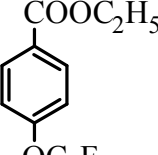
Фізичні константи та дані елементного аналізу естерів бензойних кислот, що містять пентафторетоксигрупи наведені в таблиці 5.3.

### **Взаємодія моно- та біс(трифтороацетокси)бромбензенів (3.32, 3.33, 3.37, 3.38) з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню**

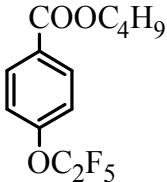
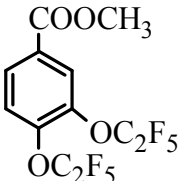
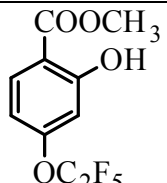
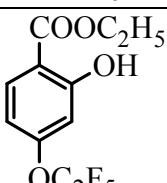
В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 70 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,070 моль вихідного моно- або біс(трифтороацетокси)бромбензену та 1,0 моль (20 мл) безводного HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують 0,12 моль або 0,24 моль SF<sub>4</sub> для моно- та біс(трифтороацетокси)бромбензену відповідно. Автоклав витримують за температури 100 °С, інтенсивно перемішуючи протягом 3 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3x30 мл), органічний шар відділяють, промивають водою (50 мл), 20% водним розчином NaOH (50 мл) та знову водою (50 мл), одержаний розчин сушать сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, суміш переганяють в вакуумі.

Таблиця 5.3

Фізичні константи та дані елементного аналізу естерів бензойних кислот, що містять пентафторетоксигрупи

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                  | Вихід, % | Т кип., °C (р, мм рт. ст.) | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                | Розраховано, % |      |       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|--------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                     |          |                            |                    | С           | Н    | Ф     |                                                               | С              | Н    | Ф     |
| 3.12 а        |    | 58,8     | 80–85<br>(6)               | 270                | 44,42       | 2,63 | 35,15 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>  | 44,46          | 2,61 | 35,16 |
| 3.12 б        |    | 68,1     | 85–90<br>(5)               | 284                | 46,47       | 3,18 | 33,40 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>  | 46,49          | 3,19 | 33,43 |
| 3.12 в        |   | 58,9     | 86–88<br>(1)               | 312                | 49,99       | 4,19 | 30,44 | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub> | 50,01          | 4,20 | 30,42 |
| 3.11 а        |  | 58,3     | 96–100<br>(10)             | 270                | 44,48       | 2,63 | 35,15 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>  | 44,46          | 2,61 | 35,16 |
| 3.11 б        |  | 60,1     | 86<br>(6)                  | 284                | 46,52       | 3,20 | 33,40 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>  | 46,49          | 3,19 | 33,43 |

Продовження таблиці 5.3

| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                  | Вихід,<br>% | Т кип.,<br>°C (р,<br>мм рт.<br>ст.) | M <sup>+</sup><br>(I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                            | Розраховано, % |      |       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                     |             |                                     |                       | С           | Н    | Ф     |                                                               | С              | Н    | Ф     |
| 3.11 с           |    | 56,6        | 101 – 107<br>(5)                    | 312                   | 50,00       | 4,17 | 30,43 | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub> | 50,01          | 4,20 | 30,42 |
| 3.19 а           |    | 73,3        | 74 – 76<br>(2)                      | 404                   | 35,68       | 1,49 | 47,00 | C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 35,66          | 1,50 | 47,01 |
| 3.23 а           |    | 81,8        | 75 – 77<br>(4)                      | 286                   | 41,91       | 2,48 | 33,23 | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> F <sub>5</sub>  | 41,97          | 2,47 | 33,20 |
| 3.23 b           |  | 66,9        | 113 – 115<br>(4)                    | 300                   | 43,99       | 3,00 | 31,66 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 44,01          | 3,02 | 31,65 |

**2-Пентафтороетоксибромбензен (3.32):** Вихід 10,96 г (53,8%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 69\text{--}71\text{ }^{\circ}\text{C}$  (19 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 6,99 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,25 (1H, д,  $J = 8,6$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,32 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,42 (1H, д,  $J = 7,4$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,35$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,83$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 115,0 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,6 (м,  $\text{CF}_2$ ); 118,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 134,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 143,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 290; 292  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_8\text{H}_4\text{OBrF}_5$ . Розраховано, %: C, 33,02; H, 1,39; F, 32,64. Знайдено, %: C, 33,04; H, 1,37; F, 32,63.

**2,4-Біс(пентафтороетокси)бромбензен (3.34):** Вихід 22,73 г (76,4%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 82\text{--}86\text{ }^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 6,87 (1H, д,  $J = 8,3$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,16 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,72 (1H, д,  $J = 8,3$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-85,23$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-85,77$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-86,74$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ );  $-86,74$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 112,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 114,9 (м,  $\text{CF}_3$ ); 116,2 (м,  $\text{CF}_2$ ); 122,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 134,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 143,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 146,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 424; 426  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_2\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 28,26; H, 0,71; F, 44,70. Знайдено, %: C, 28,27; H, 0,70; F, 44,69.

**2,5-Біс(пентафтороетокси)бромбензен (3.36):** Вихід 23,65 г (79,5%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 75\text{--}76\text{ }^{\circ}\text{C}$  (8 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,36 (2H, м,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,62 (1H, д,  $J = 3,3$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-85,87$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-86,32$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-86,73$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ );  $-88,16$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 115,3 (м,  $\text{CF}_3$ ); 116,9 (м,  $\text{CF}_2$ ); 122,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 126,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 141,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 145,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 424; 426  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_2\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 28,26; H, 0,71; F, 44,70. Знайдено, %: C, 28,25; H, 0,69; F, 44,72.

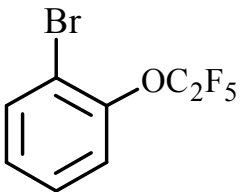
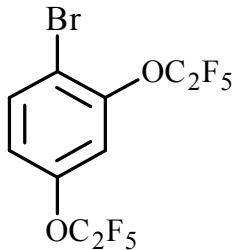
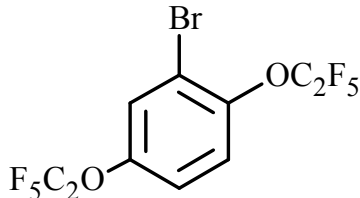
Фізичні константи та дані елементного аналізу моно- та біс(пентафтороетокси)бромобензенів наведені в таблиці 5.4.

#### **Лужно-спиртовий гідроліз естерів пентафтороетоксибензойних кислот**

Естер пентафтороетоксибензойної кислоти у кількості 0,07 моль розчиняють у 20 мл етилового спирту та нагрівають з 50 мл 20% розчину гідроксиду натрію за температури  $90\text{--}95\text{ }^{\circ}\text{C}$  та постійному перемішуванні до повного гідролізу естерної групи (близько 1 години). Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури та додають концентровану соляну .

Таблиця 5.4

Фізичні константи, дані елементного аналізу та мас-спектрометрії пентафтороетоксибромбензенів

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід, % | Т кип. , °C (р, мм рт. ст.) | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                  | Розраховано, % |      |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|-------------|------|-------|-----------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                    |          |                             |                    | C           | H    | F     |                                                                 | C              | H    | F     |
| 3.32          |   | 53,8     | 69 – 71<br>(19)             | 290<br>292         | 33,04       | 1,37 | 32,63 | C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> OBrF <sub>5</sub>                 | 33,02          | 1,39 | 32,64 |
| 3.34          |   | 76,4     | 82 – 86<br>(5)              | 424<br>426         | 28,27       | 0,70 | 44,69 | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> BrO <sub>2</sub> F <sub>10</sub> | 28,26          | 0,71 | 44,70 |
| 3.36          |  | 79,5     | 75 – 76<br>(8)              | 424<br>426         | 28,25       | 0,69 | 44,72 | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> BrO <sub>2</sub> F <sub>10</sub> | 28,26          | 0,71 | 44,70 |

кислоту до сильнокислої реакції. Білий осад, що випав, відфільтровують і сушать за температури 60–70 °C, за необхідності перекристалізують.

**Мета-пентафтороетоксибензойна кислота (3.14).** Вихід 17,3 г (96,15%), Т.пл. = 120 °C (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 256 (100); 239 (84); 121 (9); 95 (38).

**Пара-пентафтороетоксибензойна кислота (3.13).** Вихід 17,5 г (97%), Т.пл. = 181–183 °C (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 256 (78); 239 (100); 121 (9); 95 (38).

**2-Гідрокси-4-пентафтороетоксибензойна кислота (3.25):** Вихід 16,76 г (88,0%), Т.пл. = 125 – 128 °C (30% водний етанол). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 227 (60), 255 (100), 272 (48).

**3,4-Біс(пентафтороетокси)бензойна кислота (3.21):** Вихід 26,62 г (97,5%), Т.пл. = 109 – 111 °C (гексан). Мас-спектр (ЕУ) –  $m/z$  (I, %): 154 (100), 373 (93), 390 (10).

#### **Одержання пентафтороетоксибензойних кислот магнієвим синтезом**

У двогорлу круглодонну колбу, обладнану зворотнім холодильником, краплинною лійкою та магнітною мішалкою, завантажують 0,032 моль (0,76 г) магнієвих стружок та 3 невеликих кристали йоду. Колбу нагрівають до появи фіолетових парів, охолоджують до кімнатної температури та додають 20 мл діетилового етеру, при цьому розчин набуває насиченого коричневого кольору. Вихідний моно- або біс(пентафтороетокси)бромбензен у кількості 0,03 моль розчиняють в 10 мл діетилового етеру та переносять в краплинну лійку. Близько 25% одержаного розчину одразу приливають до вмісту колби, інтенсивно його перемішуючи, після чого колбу нагрівають водяною лазнею до помірного кипіння етеру. Приблизно через 5 хвилин реакційна суміш набуває менш інтенсивного забарвлення та мутніє, з цього моменту до вмісту колби по краплях додають залишок з краплинної лійки. Після розчинення магнієвої стружки, реакційну суміш кип'ятять протягом 1,5 години, охолоджують до кімнатної температури, додають 20 мл етеру та завантажують в автоклав, обладнаний магнітною мішалкою. Автоклав охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують у нього 0,2 моль вуглекислого газу, нагрівають до 20°C та витримують при цій температурі протягом двох годин, перемішуючи його вміст магнітною мішалкою. Надлишок CO<sub>2</sub> випускають у атмосферу, вміст автоклава переносять у ділильну лійку, куди також додають 20 мл



етеру та 60 мл 20% соляної кислоти. Вміст ділильною лійки перемішують скляною паличкою до припинення інтенсивного виділення газу, після чого ретельно збовтують до одержання двох прозорих шарів. Етерний шар відокремлюють, промивають водою, знову відокремлюють та сушать сульфатом натрію. Етер відганяють, одержують твердий продукт, який перекристалізують з гексану

**2-Пентафтороетоксибензойна кислота (3.37):** Вихід 4,22 г (55%), біла речовина  $t_{пл} = 78 - 81\text{ }^{\circ}\text{C}$  (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,60 (1H, м,  $\text{H}_{аром.}$ ); 7,73 (1H, д, J = 8,4,  $\text{H}_{аром.}$ ); 7,80 (1H, м,  $\text{H}_{аром.}$ ); 7,96 (1H, д, J = 7,8,  $\text{H}_{аром.}$ ); 13,90 (1H, уш.с., COOH);. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,29 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -87,70 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 115,7 (м,  $\text{CF}_3$ ); 118,0 (м,  $\text{CF}_2$ ); 123,8 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 127,1 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 127,6 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 132,3 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 133,5 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 146,9 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 164,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 256  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3\text{F}_5$ . Розраховано, %: C, 42,20; H, 1,97; F, 37,09. Знайдено, %: C, 42,19; H, 1,95; F, 37,10.

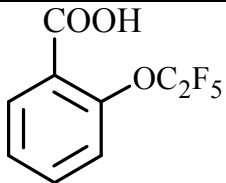
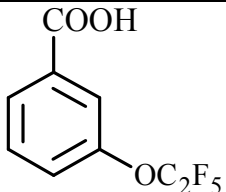
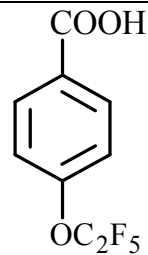
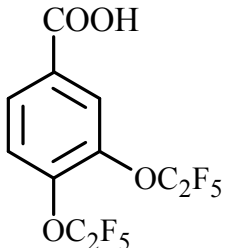
**2,4-Біс(пентафтороетокси)бензойна кислота (3.38):** Вихід 7,61 г (65%), біла речовина  $t_{пл} = 83-87\text{ }^{\circ}\text{C}$  (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,59 (1H, м,  $\text{H}_{аром.}$ ); 7,60 (1H, д, J = 8,4,  $\text{H}_{аром.}$ ); 8,07 (1H, д, J = 8,4,  $\text{H}_{аром.}$ ); 13,70 (1H, уш.с., COOH);. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -85,34 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -85,83 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,98 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); -87,90 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 113,5 (м,  $\text{CF}_2$ ); 115,0 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,2 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 120,9 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 126,0 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 133,7 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 146,1 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 149,8 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 164,3 (C=O). Мас-спектр, m/z: 390  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{O}_4\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 33,86; H, 1,03; F, 48,70. Знайдено, %: C, 33,85; H, 1,05; F, 48,68.

**2,5-Біс(пентафтороетокси)бензойна кислота (3.39):** Вихід 8,19 г (70%), біла речовина  $t_{пл} = 104-105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,62 (2H, м,  $2\text{H}_{аром.}$ ); 7,74 (1H, д, J = 3,0,  $\text{H}_{аром.}$ ); 13,80 (1H, уш.с., COOH);. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -85,60 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,11 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,92 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); -87,99 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 113,5 (м,  $\text{CF}_3$ ); 115,3 (м,  $\text{CF}_2$ ); 123,9 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 125,3 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 125,4 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 131,1 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 143,7 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 145,6 ( $\text{C}_{аром.}$ ); 164,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 390  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{O}_4\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 33,86; H, 1,03; F, 48,70. Знайдено, %: C, 33,88; H, 1,01; F, 48,71.

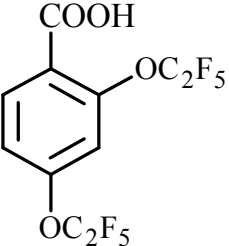
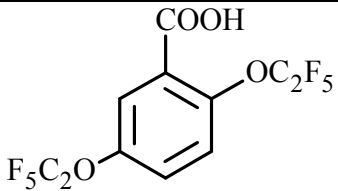
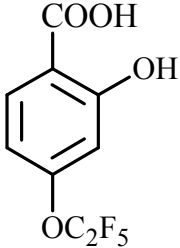
Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Виходи, фізичні константи та дані елементного аналізу бензойних кислот, що містять пентафтороетоксигрупи

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                  | Метод синтезу | Вихід, % | Т пл., °С (розчинник)             | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                | Розраховано, % |      |       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|-----------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                     |               |          |                                   |                    | С           | Н    | Ф     |                                                               | С              | Н    | Ф     |
| 3.37          |    | Б             | 55       | 78 – 81<br>(гексан)               | 256                | 42,19       | 1,95 | 37,10 | C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>   | 42,20          | 1,97 | 37,09 |
| 3.14          |    | А             | 96,1     | 120<br>(розкл.)<br>(гексан)       | 256                | 42,22       | 1,96 | 37,12 | C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>   | 42,20          | 1,97 | 37,09 |
| 3.13          |   | А<br>Б        | 97,0     | 181 – 183<br>(розкл.)<br>(гексан) | 256                | 42,21       | 1,97 | 37,07 | C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub>   | 42,20          | 1,97 | 37,09 |
| 3.21          |  | А             | 97,5     | 109 – 111<br>(гексан)             | 390                | 33,84       | 1,01 | 48,72 | C <sub>11</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 33,86          | 1,03 | 48,70 |

Продовження таблиці 5.5

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                 | Метод синтезу | Вихід, % | Т пл., °С (розчинник)            | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                | Розраховано, % |      |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|----------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                    |               |          |                                  |                    | С           | Н    | Ф     |                                                               |                |      |       |
| 3.38          |   | Б             | 66,0     | 83 – 87<br>(гексан)              | 390                | 33,85       | 1,05 | 48,68 | C <sub>11</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 33,86          | 1,03 | 48,70 |
| 3.39          |   | Б             | 71,0     | 104 – 105<br>(гексан)            | 390                | 33,88       | 1,01 | 48,71 | C <sub>11</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 33,86          | 1,03 | 48,70 |
| 3.25          |  | А             | 88       | 125 – 128<br>(30% водний етанол) | 272                | 39,70       | 1,87 | 34,90 | C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> F <sub>5</sub>   | 39,72          | 1,85 | 34,91 |

А – Одержання з естерів трифтороацетоксибензойних кислот

Б – Одержання магнієвим синтезом

### 5.3 Експериментальна частина розділу 4

#### Одержання хлорангідридів моно- та біс(пентафтороестокси)бензойних кислот

У колбу, обладнану магнітною мішалкою та зворотнім холодильником з встановленим на ньому лічильником бульбашок, завантажують 0,030 моль моно- або біс(пентафтороестокси)бензойної кислоти та 0,131 моль (9,5 мл) хлористого тіонілу. Реакційну суміш кип'яють до припинення виділення газоподібних продуктів реакції. Надлишок хлористого тіонілу відганяють, хлорангідрид моно- або біс(пентафтороестокси)бензойної кислоти переганяють у вакуумі.

**Хлорангідрид *орто*-пентафтороестоксибензойної кислоти (4.1).** Вихід 7,40 г (89,9%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 76\text{--}77\text{ }^{\circ}\text{C}$  (7 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,29 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,49 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,54 (1H, д,  $J = 8,0$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,99 (1H, д,  $J = 7,9$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,05$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,30$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 115,3 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,4 (м,  $\text{CF}_2$ ); 124,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 128,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 131,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 132,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 145,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,3 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 274  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_2\text{F}_5\text{Cl}$ . Розраховано, %: C, 39,37; H, 1,47; F, 34,60. Знайдено, %: C, 39,36; H, 1,49; F, 34,57.

**Хлорангідрид *мета*-пентафтороестоксибензойної кислоти (4.2).** Вихід 6,42 г (78,0 %), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 89\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$  (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,35 (1H, д,  $J = 6,3$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,51 (1H, дд,  $J = 7,8$ , 6,3,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,89 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,31 (1H, д,  $J = 7,8$ ,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,22$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-88,60$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 114,1 (м,  $\text{CF}_3$ ); 118,2 (м,  $\text{CF}_2$ ); 124,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 132,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 134,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 148,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 165,2 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 274  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_2\text{F}_5\text{Cl}$ . Розраховано, %: C, 39,37; H, 1,47; F, 34,60. Знайдено, %: C, 39,34; H, 1,45; F, 34,58.

**Хлорангідрид *пара*-пентафтороестоксибензойної кислоти (4.3).** Вихід 6,01 г (73,0 %), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 90\text{--}91\text{ }^{\circ}\text{C}$  (16 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 7,23 (2H, д,  $J = 8,9$ ,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,11 (2H, д,  $J = 8,9$ ,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,90$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-88,49$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 114,3 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,0 (м,  $\text{CF}_2$ ); 120,2 ( $2\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,0 ( $2\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 139,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 152,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ );

(C<sub>аром.</sub>); 165,2 (C=O). Мас-спектр, m/z: 274 [M]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>5</sub>Cl. Розраховано, %: C, 39,37; H, 1,47; F, 34,60. Знайдено, %: C, 39,38; H, 1,49; F, 34,59.

**Хлорангідрид 2,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.4).** Вихід 7,97 г (65,0%), безбарвна рідина, t<sub>кип</sub> = 57,5 – 60 °C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 7,17 (1H, с, 1H<sub>аром.</sub>); 7,29 (1H, д, J = 8,5, H<sub>аром.</sub>); 8,16 (1H, д, J = 8,5, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (δ, м.ч.): –85,75 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –86,62 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –88,37 (2F, с, CF<sub>2</sub>); –89,10 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 114,4 (м, CF<sub>3</sub>); 116,1 (м, CF<sub>2</sub>); 124,8 (C<sub>аром.</sub>); 125,3 (C<sub>аром.</sub>); 129,5 (C<sub>аром.</sub>); 145,8 (C<sub>аром.</sub>); 149,6 (C<sub>аром.</sub>); 161,3 (C=O). Мас-спектр, m/z: 408 [M]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>10</sub>Cl. Розраховано, %: C, 32,34; H, 0,74; F, 46,50. Знайдено, %: C, 32,32; H, 0,73; F, 46,49.

**Хлорангідрид 2,5-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.5).** Вихід 8,21 г (67,0%), безбарвна рідина, t<sub>кип</sub> = 78 – 80 °C (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 7,45 (2H, м, 2H<sub>аром.</sub>); 7,99 (1H, д, J = 2,9, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (δ, м.ч.): –86,23 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –86,69 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –88,61 (2F, с, CF<sub>2</sub>); –88,54 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 114,8 (м, CF<sub>3</sub>); 117,0 (м, CF<sub>2</sub>); 123,1 (C<sub>аром.</sub>); 124,8 (C<sub>аром.</sub>); 125,4 (C<sub>аром.</sub>); 132,2 (C<sub>аром.</sub>); 143,5 (C<sub>аром.</sub>); 146,4 (C<sub>аром.</sub>); 161,1 (C=O). Мас-спектр, m/z: 408 [M]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>10</sub>Cl. Розраховано, %: C, 32,34; H, 0,74; F, 46,50. Знайдено, %: C, 32,30; H, 0,76; F, 46,51.

**Хлорангідрид 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.6).** Вихід 10,05 г (82,0%), безбарвна рідина, t<sub>кип</sub> = 71 – 73 °C (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 7,48 (1H, д, J = 8,84, H<sub>аром.</sub>); 8,06 (2H, м, 2H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (δ, м.ч.): –86,47 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –86,72 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –88,63 (2F, с, CF<sub>2</sub>); –88,76 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 115,2 (м, CF<sub>3</sub>); 116,8 (м, CF<sub>2</sub>); 123,6 (C<sub>аром.</sub>); 125,3 (C<sub>аром.</sub>); 130,5 (C<sub>аром.</sub>); 136,1 (C<sub>аром.</sub>); 140,7 (C<sub>аром.</sub>); 145,4 (C<sub>аром.</sub>); 164,0 (C=O). Мас-спектр, m/z: 408 [M]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>10</sub>Cl. Розраховано, %: C, 32,34; H, 0,74; F, 46,50. Знайдено, %: C, 32,33; H, 0,71; F, 46,46.

#### **Одержання етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот**

В круглодонну колбу, обладнану магнітною мішалкою та зворотнім холодильником завантажують 0,012 моль хлорангідриду моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти та 8,00 мл абсолютного етанолу. Вміст

колби кип'ятять протягом 6 годин, після чого надлишок етанолу та хлористий водень відганяють спочатку при атмосферному тиску, потім у вакуумі водоструминного насосу, залишок переганяють у вакуумі.

**Етиловий естер *о*-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.7).** Вихід 2,63 г (77,3%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 86 - 87\text{ }^{\circ}\text{C}$  (7 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,33 (3H, т, J = 7,1,  $\text{CH}_3$ ); 4,35 (2H, к, J = 7,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,30 (1H, д, J = 8,4,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,34 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,50 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,92 (1H, д, J = 7,8,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,29 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -87,70 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,8 ( $\text{CH}_3$ ); 61,6 ( $\text{CH}_2$ ); 115,0 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,6 (м,  $\text{CF}_2$ ); 123,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 126,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 132,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 133,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 146,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 284  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_5$ . Розраховано, %: C, 46,49; H, 3,19; F, 33,44. Знайдено, %: C, 46,50; H, 3,18; F, 33,44.

**Етиловий естер *м*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.12b).** Вихід 2,84 г (87,1%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 85 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,40 (3H, т, J = 7,1,  $\text{CH}_3$ ); 4,39 (2H, к, J = 7,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,40 (1H, д, J = 6,0,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,34 (1H, дд, J = 7,1, 6,0,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7, 87 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,99 (1H, д, J = 8,0,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,52 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -88,30 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,8 ( $\text{CH}_3$ ); 61,0 ( $\text{CH}_2$ ); 115,2 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,9 (м,  $\text{CF}_2$ ); 122,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 132,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 147,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,7 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 284  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_5$ . Розраховано, %: C, 46,49; H, 3,19; F, 33,44. Знайдено, %: C, 46,47; H, 3,18; F, 33,40.

**Етиловий естер *п*-пентафтороетоксибензойної кислоти (3.11b):** Вихід 3,02 г (88,5%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 86\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,39 (3H, т, J = 7,2,  $\text{CH}_3$ ); 4,38 (2H, к, J = 7,2,  $\text{CH}_2$ ); 7,27 (2H, д, J = 8,8,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,09 (2H, д, J = 8,8,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,55 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); - 88,33 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,8 ( $\text{CH}_3$ ); 60,8 ( $\text{CH}_2$ ); 115,4 (м,  $\text{CF}_3$ ); 118,1 (м,  $\text{CF}_2$ ); 120,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 131,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 151,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 284  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_5$ . Розраховано, %: C, 46,49; H, 3,19; F, 33,44. Знайдено, %: C, 46,52; H, 3,20; F, 33,40.

**Етиловий естер 2,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.8).** Вихід 4,83 г (96,2%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 96,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,34 (3H, т, J = 7,1,  $\text{CH}_3$ ); 4,36 (2H, к, J = 7,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,19 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,24 (1H, д, J = 8,7,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,02 (1H, д, J = 8,7,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,40 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,88 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -88,17 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); -89,00 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,7 ( $\text{CH}_3$ ); 61,9 ( $\text{CH}_2$ ); 114,2 (м,  $\text{CF}_3$ ); 116,2 (м,  $\text{CF}_2$ ); 116,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 119,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 124,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 133,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 145,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 151,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 163,6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 418  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 37,34; H, 1,93; F, 45,43. Знайдено, %: C, 37,35; H, 1,95; F, 45,41.

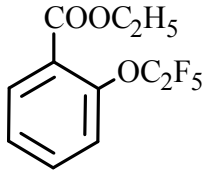
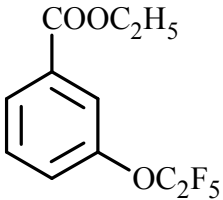
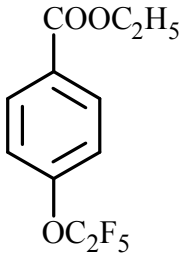
**Етиловий естер 2,5-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.9).** Вихід 4,45 г (88,8%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 96,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,36 (3H, т, J = 7,1,  $\text{CH}_3$ ); 4,38 (2H, к, J = 7,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,36–7,40 (2H, м,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,80 (1H, д, J = 2,6,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,14 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,53 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -88,58 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); -88,59 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 62,2 ( $\text{CH}_2$ ); 114,5 (м,  $\text{CF}_3$ ); 116,7 (м,  $\text{CF}_2$ ); 124,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 126,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 144,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 146,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 163,3 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 418  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 37,34; H, 1,93; F, 45,43. Знайдено, %: C, 37,31; H, 1,90; F, 45,45.

**Етиловий естер 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.10).** Вихід 4,37 г (87,1%), безбарвна рідина,  $t_{\text{кип}} = 86\text{--}92\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,40 (3H, т, J = 7,2,  $\text{CH}_3$ ); 4,40 (2H, к, J = 7,2,  $\text{CH}_2$ ); 7,47 (1H, д, J = 9,0,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,06 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,78 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -86,84 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); -88,74 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); -88,81 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 13,7 ( $\text{CH}_3$ ); 61,4 ( $\text{CH}_2$ ); 114,6 (м,  $\text{CF}_3$ ); 117,2 (м,  $\text{CF}_2$ ); 122,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 124,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 128,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 139,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 143,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 163,7 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 418  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{F}_{10}$ . Розраховано, %: C, 37,34; H, 1,93; F, 45,43. Знайдено, %: C, 37,36; H, 1,92; F, 45,42.

Фізичні константи та дані елементного аналізу етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.6.

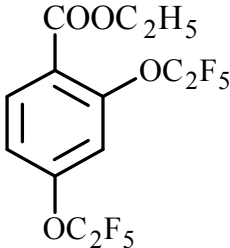
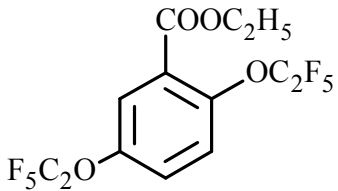
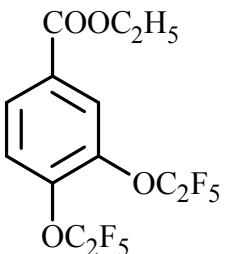
Таблиця 5.6.

Фізичні константи та дані елементного аналізу етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід, % | Т кип. , °С (р, мм рт. ст.) | M <sup>+</sup> (I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                               | Розраховано, % |      |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|-------------|------|-------|--------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                    |          |                             |                    | С           | Н    | Ф     |                                                              | С              | Н    | Ф     |
| 4.7           |   | 77,3     | 86 – 87<br>(7)              | 284                | 46,50       | 3,18 | 33,47 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub> | 46,49          | 3,19 | 33,44 |
| 3.12 b        |   | 83,2     | 85 – 90<br>(5)              | 284                | 46,47       | 3,18 | 33,40 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub> | 46,49          | 3,19 | 33,44 |
| 3.11 b        |  | 88,5     | 86<br>(6)                   | 284                | 46,52       | 3,20 | 33,40 | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F <sub>5</sub> | 46,49          | 3,19 | 33,44 |



Продовження таблиці 5.6

| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід,<br>% | Т кип.,<br>°C (р, мм<br>рт. ст.) | M <sup>+</sup><br>(I) | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                            | Розраховано, % |      |       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|-----------------------|-------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                    |             |                                  |                       | С           | Н    | F     |                                                               | С              | Н    | F     |
| 4.8              |   | 96,2        | 96,5<br>(6)                      | 418                   | 37,35       | 1,95 | 45,41 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 37,34          | 1,93 | 45,43 |
| 4.9              |   | 88,8        | 96,5<br>(6)                      | 418                   | 37,31       | 1,90 | 45,45 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 37,34          | 1,93 | 45,43 |
| 4.10             |  | 87,1        | 86 – 92<br>(6)                   | 418                   | 37,36       | 1,92 | 45,42 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> F <sub>10</sub> | 37,34          | 1,93 | 45,43 |

### Конденсація хлорангідридів моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот з $\beta$ -діетиламіноетиламіном

У круглодонну колбу на 30 мл завантажують 0,011 моль  $\beta$ -діетиламіноетиламіну, 9 мл безводного дихлоретану та 0,011 моль тріетиламіну. До суміші при перемішуванні по краплям додають розчин 0,0055 моль хлорангідриду моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти в 9 мл безводного дихлоретану.

Після додавання хлорангідриду реакційну суміш кип'ятять 2 години та охолоджують до кімнатної температури. Осад гідрохлориду триетиламонію відфільтровують. Фільтрат промивають водою (2x25 мл), сушать сульфатом натрію, дихлоретан відганяють при зниженому тиску.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід *орто*-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.13).** Вихід 1,64 г (84,0%), в'язка жовта олія. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,96 (6H, т, J = 7,1, 2CH<sub>3</sub>); 2,52 (4H, к, J = 7,1, 2CH<sub>2</sub>); 2,60 (2H, т, J = 6,0, CH<sub>2</sub>); 3,46 (2H, т, J = 6,0, CH<sub>2</sub>); 6,76 (1H, уш.с., NH); 7,26 (1H, д, J = 8,4, H<sub>аром.</sub>); 7,34 (1H, м, H<sub>аром.</sub>); 7,44 (1H, м, H<sub>аром.</sub>); 7,79 (1H, д, J = 7,8, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,22 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -87,92 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,9 (CH<sub>3</sub>); 45,8 (CH<sub>2</sub>); 50,1 (CH<sub>2</sub>); 61,8 (CH<sub>2</sub>); 115,1–117,3 (м, CF<sub>2</sub>); 118,3–119,5 (м, CF<sub>3</sub>); 122,3 (C<sub>аром.</sub>); 125,5 (C<sub>аром.</sub>); 127,1 (C<sub>аром.</sub>); 131,4 (C<sub>аром.</sub>); 132,0 (C<sub>аром.</sub>); 146,2 (C<sub>аром.</sub>); 164,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 355 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>F<sub>5</sub>. Розраховано, %: C, 50,85; H, 5,41; F, 26,81. Знайдено, %: C, 50,87; H, 5,44; F, 26,83.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід *мета*-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.14).** Вихід 1,76 г (90,5%), в'язка жовта олія. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,41 (6H, т, J = 7,3, 2CH<sub>3</sub>); 3,17 (4H, к, J = 7,3, 2CH<sub>2</sub>); 3,26 (2H, т, J = 6,4, CH<sub>2</sub>); 3,89 (2H, т, J = 6,4, CH<sub>2</sub>); 5,52 (1H, уш.с., NH); 7,33 (1H, д, J = 8,2, H<sub>аром.</sub>); 7,49 (1H, дд, J = 8,0, 7,8 H<sub>аром.</sub>); 7,92 (1H, с, H<sub>аром.</sub>); 8,10 (1H, д, J = 7,8, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,50 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -88,13 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,6 (CH<sub>3</sub>); 46,4 (CH<sub>2</sub>); 52,2 (CH<sub>2</sub>); 60,9 (CH<sub>2</sub>); 116,3–117,8 (м, CF<sub>2</sub>); 118,5–119,7 (м, CF<sub>3</sub>); 121,9 (C<sub>аром.</sub>); 126,1 (C<sub>аром.</sub>); 126,8 (C<sub>аром.</sub>); 132,3 (C<sub>аром.</sub>); 133,5 (C<sub>аром.</sub>); 145,8 (C<sub>аром.</sub>); 163,9

(C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 355  $[M+H]^+$ .  $C_{15}H_{19}O_2N_2F_5$ . Розраховано, %: C, 50,85; H, 5,41; F, 26,81. Знайдено, %: C, 50,84; H, 5,38; F, 26,78.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід пара-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.11)** Вихід 1,91 г, (98,2%), біла порошкоподібна речовина,  $t_{пл} = 130-134$  °C (гексан). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,42 (6H, т, J = 7,0, 2CH<sub>3</sub>); 3,18 (4H, к, J = 7,0, 2CH<sub>2</sub>); 3,25 (2H, т, J = 5,2, CH<sub>2</sub>); 3,89 (2H, т, J = 5,2, CH<sub>2</sub>); 5,44 (1H, уш.с., NH); 7,28 (2H, д, J = 8,4, 2H<sub>аром.</sub>); 8,17 (2H, д, J = 8,4, 2H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}F$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,60 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -88,31 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.ч.): 8,8 (CH<sub>3</sub>); 47,3 (CH<sub>2</sub>); 50,8 (CH<sub>2</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 112,3–115,1 (м, CF<sub>2</sub>); 115,6–118,4 (м, CF<sub>3</sub>); 122,7 (C<sub>аром.</sub>); 124,5 (C<sub>аром.</sub>); 132,8 (C<sub>аром.</sub>); 133,7 (C<sub>аром.</sub>); 163,9 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 355  $[M+H]^+$ .  $C_{15}H_{19}O_2N_2F_5$ . Розраховано, %: C, 50,85; H, 5,41; F, 26,81. Знайдено, %: C, 50,82; H, 5,40; F, 26,83.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід 2,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.15).** Вихід 2,36 г, (88,0%) в'язка жовта масляниста рідина. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,01 (6H, т, J = 7,4, 2CH<sub>3</sub>); 2,58 (4H, к, J = 7,4, 2CH<sub>2</sub>); 2,66 (2H, т, J = 6,5, CH<sub>2</sub>); 3,51 (2H, т, J = 6,5, CH<sub>2</sub>); 6,92 (1H, уш.с., NH); 7,18 (1H, с, H<sub>аром.</sub>); 7,27 (1H, д, J = 8,4, H<sub>аром.</sub>); 7,91 (1H, д, J = 8,4, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}F$  ( $\delta$ , м.ч.): -85,64 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -86,02 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -87,69 (2F, с, CF<sub>2</sub>); -88,16 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,1 (CH<sub>3</sub>); 44,8 (CH<sub>2</sub>); 47,6 (CH<sub>2</sub>); 59,4 (CH<sub>2</sub>); 110,0–113,7 (м, CF<sub>2</sub>); 116,8–119,5 (м, CF<sub>3</sub>); 121,6 (C<sub>аром.</sub>); 122,2 (C<sub>аром.</sub>); 124,3 (C<sub>аром.</sub>); 135,0 (C<sub>аром.</sub>); 148,1 (C<sub>аром.</sub>); 149,3 (C<sub>аром.</sub>); 164,7 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 489  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{18}O_3N_2F_{10}$ . Розраховано, %: C, 41,81; H, 3,72; F, 38,91. Знайдено, %: C, 41,83; H, 3,69; F, 38,89.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід 2,5-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти(4.16).** Вихід 2,47 г, (92,0%) в'язка жовта масляниста рідина. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,94 (6H, т, J = 7,1, 2CH<sub>3</sub>); 2,51 (4H, к, J = 7,1, 2CH<sub>2</sub>); 2,58 (2H, т, J = 5,7, CH<sub>2</sub>); 3,44 (2H, т, J = 5,7, CH<sub>2</sub>); 6,86 (1H, уш.с., NH); 7,30 (2H, м, 2H<sub>аром.</sub>); 7,68 (1H, с, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}F$  ( $\delta$ , м.ч.): -86,28 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -86,69 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -88,27 (2F, с, CF<sub>2</sub>); -88,62 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,4 (CH<sub>3</sub>); 44,7 (CH<sub>2</sub>); 48,5 (CH<sub>2</sub>); 62,4 (CH<sub>2</sub>); 109,7–112,3 (м, CF<sub>2</sub>); 113,5–115,7 (м, CF<sub>3</sub>); 123,6

(C<sub>аром.</sub>); 124,8 (C<sub>аром.</sub>); 125,5 (C<sub>аром.</sub>); 126,8 (C<sub>аром.</sub>); 135,3 (C<sub>аром.</sub>); 144,1 (C<sub>аром.</sub>); 163,9 (C=O). Мас-спектр, m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F<sub>10</sub>. Розраховано, %: C, 41,81 H, 3,72; F, 38,91. Знайдено, %: C, 41,80; H, 3,70; F, 38,92.

**2-(N,N-діетиламіно)етиламід 3,4-біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти (4.17).** Вихід 2,60 г, (96,9%) біла порошкоподібна речовина, t<sub>пл</sub> = 125-128 °C (пентан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.ч., J, Гц): 1,06 (6H, т, J = 7,1, 2CH<sub>3</sub>); 2,62 (4H, к, J = 7,1, 2CH<sub>2</sub>); 2,70 (2H, т, J = 5,7, CH<sub>2</sub>); 3,50 (2H, т, J = 5,7, CH<sub>2</sub>); 6,54 (1H, уш.с., NH); 7,45 (1H, д, J = 8,6, H<sub>аром.</sub>); 7,76 (1H, д, J = 8,6, H<sub>аром.</sub>); 7,86 (1H, с, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (δ, м.ч.): -86,12 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -86,17 (3F, с, CF<sub>3</sub>); -88,10 (2F, с, CF<sub>2</sub>); -88,21 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.ч.): 12,0 (CH<sub>3</sub>); 47,8 (CH<sub>2</sub>); 50,9 (CH<sub>2</sub>); 64,3 (CH<sub>2</sub>); 112,4–115,3 (м, CF<sub>2</sub>); 115,5–118,8 (м, CF<sub>3</sub>); 122,9 (C<sub>аром.</sub>); 125,0 (C<sub>аром.</sub>); 129,3 (C<sub>аром.</sub>); 130,2 (C<sub>аром.</sub>); 140,1 (C<sub>аром.</sub>); 144,1 (C<sub>аром.</sub>); 164,8 (C=O). Мас-спектр, m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F<sub>10</sub>. Розраховано, %: C, 41,81 H, 3,72; F, 38,91. Знайдено, %: C, 41,82; H, 3,74; F, 38,90.

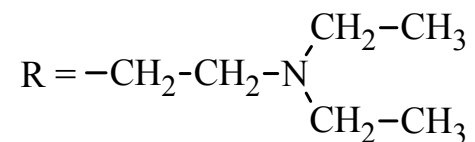
Фізичні константи та дані елементного аналізу N-[2-(діетиламіно)етил]амідів пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.7.

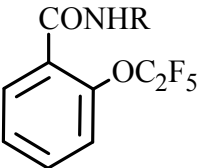
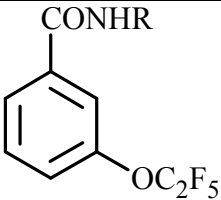
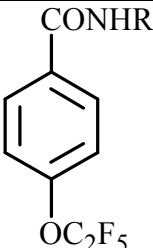
**Одержання натрієвих солей моно- та біс(пентафтороетокси)бензойних кислот.**

У круглодонну колбу завантажують 0,04 моль моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти, 20 мл води та 80 мл 0,5 н розчину NaOH (еквімолярну кількість). При перемішуванні та нагріванні до 70 °C кислота повністю розчиняється. Водний розчин натрієвої солі упарюють насухо в вакуумі водоструминного насосу, додають 30 мл сухого бензену, вміст колби ретельно збовтують і знову упарюють насухо. Одержану натрієву сіль моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти без подальшої очистки використовують у реакції конденсації з β-діетиламіноетилхлоридом.

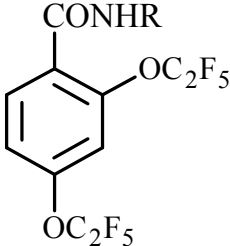
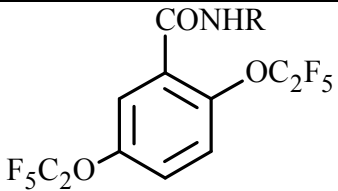
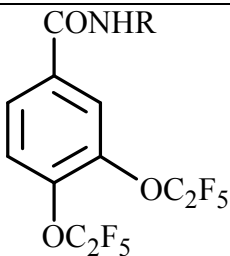
Таблиця 5.7.

Фізичні константи та дані елементного аналізу N-[2-(діетиламіно)етил]амідів пентафтороетоксибензойних кислот



| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                  | Вихід,<br>% | Т кип. ,<br>°C (р, мм<br>рт. ст.)    | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                                           | Розраховано, % |      |       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                     |             |                                      |                    | С           | Н    | Ф     |                                                                              | С              | Н    | Ф     |
| 4.13             |    | 84          | в'язка олія,<br>розкл. при<br>перег. | 355                | 50,87       | 5,44 | 26,83 | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> F <sub>5</sub> | 50,85          | 5,41 | 26,81 |
| 4.14             |   | 90,5        | « – »                                | 355                | 50,84       | 5,38 | 26,78 | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> F <sub>5</sub> | 50,85          | 5,41 | 26,81 |
| 4.11             |  | 98,2        | 130 – 134*<br>(гексан)               | 355                | 50,82       | 5,40 | 26,83 | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> F <sub>5</sub> | 50,85          | 5,41 | 26,81 |

Продовження таблиці 5.7

| Номер сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід, % | Т кип. , °C<br>(р, мм рт. ст.)    | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                                | Розраховано, % |      |       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|               |                                                                                    |          |                                   |                    | С           | Н    | Ф     |                                                                               | С              | Н    | Ф     |
| 4.15          |   | 88       | в'язка олія,<br>розкл. при перег. | 489                | 41,83       | 3,69 | 38,89 | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> F <sub>10</sub> | 41,81          | 3,72 | 38,91 |
| 4.16          |   | 92       | « – »                             | 489                | 41,80       | 3,70 | 38,92 | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> F <sub>10</sub> | 41,81          | 3,72 | 38,91 |
| 4.17          |  | 96,9     | 125 – 128*<br>(пентан)            | 489                | 41,82       | 3,74 | 38,90 | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> F <sub>10</sub> | 41,81          | 3,72 | 38,91 |

\* – температура плавлення

### **Конденсація натрієвих солей моно- або біс(пентафтороетокси)бензойних кислот з $\beta$ -діетиламіноетилхлоридом**

Натрієву сіль моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти у кількості 0,04 моль змішують зі 100 мл N,N-диметилформаміду. До реакційної маси додають 0,074 моль (10,00 г)  $\beta$ -діетиламіноетилхлорида і перемішують протягом 1 години за температури 70 – 80 °С. Більша частина натрієвої солі моно- або біс(пентафтороетокси)бензойної кислоти розчиняється, в осад випадає хлорид натрію. Осад відфільтровують, диметилформамід відганяють у вакуумі, залишок переганяють у вакуумі.

**2-(діетиламіно)етилловий естер 2-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.21).** Вихід 9,51 г (67%), безбарвна олія,  $t_{\text{кип}} = 132\text{--}134$  °С (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,15 (6H, т, J = 7,2, 2CH<sub>3</sub>); 2,88 (4H, к, J = 7,2, 2CH<sub>2</sub>); 3,10 (2H, т, J = 6,1, CH<sub>2</sub>); 4,55 (2H, т, J = 6,1, CH<sub>2</sub>); 7,16–7,21 (1H, м, H<sub>аром.</sub>); 7,21–7,29 (1H, м, H<sub>аром.</sub>); 7,51 (1H, тд, J = 7,8, 1,8, H<sub>аром.</sub>); 7,90 (1H, дд, J = 7,8, 1,8, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –85,69 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –86,65 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,7 (CH<sub>3</sub>); 46,6 (CH<sub>2</sub>); 49,5 (CH<sub>2</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 114,0–116,0 (м, CF<sub>2</sub>); 116,–118,5 (м, CF<sub>3</sub>); 122,7 (C<sub>аром.</sub>); 125,0 (C<sub>аром.</sub>); 126,7 (C<sub>аром.</sub>); 130,3 (C<sub>аром.</sub>); 131,9 (C<sub>аром.</sub>); 145,6 (C<sub>аром.</sub>); 164,1 (C=O). Мас-спектр, m/z: 356 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>5</sub>. Розраховано, %: C, 50,71; H, 5,11; F, 26,74. Знайдено, %: C, 50,69; H, 5,08; F, 26,72.

**2-(діетиламіно)етилловий естер 3-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.22).** Вихід 12,78 г (90%), безбарвна олія,  $t_{\text{кип}} = 126 - 128$  °С (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 0,99 (6H, т, J = 7,2, 2CH<sub>3</sub>); 2,54 (4H, к, J = 7,2, 2CH<sub>2</sub>); 2,77 (2H, т, J = 6,2, CH<sub>2</sub>); 4,33 (2H, т, J = 6,2, CH<sub>2</sub>); 7,32 (1H, д, J = 8,2, H<sub>аром.</sub>); 7,34–7,48 (1H, м, H<sub>аром.</sub>); 7,82 (1H, с, H<sub>аром.</sub>); 7,92 (1H, д, J = 7,8, H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –86,38 (3F, с, CF<sub>3</sub>); –88,05 (2F, с, CF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,9 (CH<sub>3</sub>); 47,8 (CH<sub>2</sub>); 50,9 (CH<sub>2</sub>); 63,9 (CH<sub>2</sub>); 114,0–116,0 (м, CF<sub>2</sub>); 116,–118,0 (м, CF<sub>3</sub>); 122,6 (C<sub>аром.</sub>); 125,8 (C<sub>аром.</sub>); 127,9 (C<sub>аром.</sub>); 129,7 (C<sub>аром.</sub>); 131,4 (C<sub>аром.</sub>); 148,3 (C<sub>аром.</sub>); 164,9 (C=O). Мас-спектр, m/z: 356 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>5</sub>. Розраховано, %: C, 50,71; H, 5,11; F, 26,74. Знайдено, %: C, 50,72; H, 5,10; F, 26,73.

**2-(діетиламіно)етиловий естер 4-пентафтороетоксибензойної кислоти (4.23).** Вихід 5,68 г (40%), біла воскоподібна речовина,  $t_{\text{кип}} = 165\text{--}167\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,33 (6H, т, J = 7,2,  $2\text{CH}_3$ ); 3,19 (4H, к, J = 7,2,  $2\text{CH}_2$ ); 3,41 (2H, т, J = 5,4,  $\text{CH}_2$ ); 4,74 (2H, т, J = 5,4,  $\text{CH}_2$ ); 7,14 (2H, д, J = 8,3,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,98 (2H, д, J = 8,3,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,73$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-88,40$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 8,6 ( $\text{CH}_3$ ); 46,7 ( $\text{CH}_2$ ); 49,7 ( $\text{CH}_2$ ); 59,5 ( $\text{CH}_2$ ); 111,6–114,9 (м,  $\text{CF}_2$ ); 115,2–117,8 (м,  $\text{CF}_3$ ); 120,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 121,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 131,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 131,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NF}_5$ . Розраховано, %: C, 50,71; H, 5,11; F, 26,74. Знайдено, %: C, 50,70; H, 5,12; F, 26,76.

**2-(діетиламіно)етиловий естер 2,4-(біс)пентафтороетоксибензойної кислоти (4.26).** Вихід 12,54 г (64%), безбарвна олія,  $t_{\text{кип}} = 164\text{--}167\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,15 (6H, т, J = 7,2,  $2\text{CH}_3$ ); 2,87 (4H, к, J = 7,2,  $2\text{CH}_2$ ); 3,08 (2H, т, J = 6,1,  $\text{CH}_2$ ); 4,54 (2H, т, J = 6,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,18 (2H, м,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8,02 (1H, д, J = 8,9,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-85,78$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-86,33$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,13$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ );  $-88,33$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 9,7 ( $\text{CH}_3$ ); 46,7 ( $\text{CH}_2$ ); 49,7 ( $\text{CH}_2$ ); 61,7 ( $\text{CH}_2$ ); 111,2–114,3 (м,  $\text{CF}_2$ ); 115,4–118,7 (м,  $\text{CF}_3$ ); 116,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 119,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123,4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 133,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 147,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 148,8 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 163,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NF}_{10}$ . Розраховано, %: C, 41,73; H, 3,50; F, 38,83. Знайдено, %: C, 41,75; H, 3,48; F, 38,80.

**2-(діетиламіно)етиловий естер 2,5-(біс)пентафтороетоксибензойної кислоти (4.27).** Вихід 7,84 г (40%), безбарвна олія,  $t_{\text{кип}} = 154\text{--}158\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,17 (6H, т, J = 7,3,  $2\text{CH}_3$ ); 2,97 (4H, к, J = 7,3,  $2\text{CH}_2$ ); 3,19 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ); 4,61 (2H, т, J = 5,9,  $\text{CH}_2$ ); 7,27–7,43 (2H, м,  $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,72 (1H, д, J = 2,7,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.):  $-86,44$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,03$  (3F, с,  $\text{CF}_3$ );  $-87,63$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ );  $-88,11$  (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 8,8 ( $\text{CH}_3$ ); 46,4 ( $\text{CH}_2$ ); 49,2 ( $\text{CH}_2$ ); 61,0 ( $\text{CH}_2$ ); 111,6–114,8 (м,  $\text{CF}_2$ ); 114,9–118,1 (м,  $\text{CF}_3$ ); 122,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 124,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 126,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 134,5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 143,7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 162,5 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NF}_{10}$ . Розраховано, %: C, 41,73; H, 3,50; F, 38,83. Знайдено, %: C, 41,70; H, 3,51; F, 38,81.



**2-(діетиламіно)етиловий естер 3,4-(біс)пентафтороетоксибензойної кислоти (4.29).** Вихід 10,19 г (52%), безбарвна олія,  $t_{\text{кип}} = 124\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,06 (6H, т, J = 7,1,  $2\text{CH}_3$ ); 2,62 (4H, к, J = 7,1,  $2\text{CH}_2$ ); 2,84 (2H, т, J = 6,1,  $\text{CH}_2$ ); 4,41 (2H, т, J = 6,1,  $\text{CH}_2$ ); 7,47 (1H, д, J = 8,4,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,98–8,12 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.ч.): –86,12 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –86,17 (3F, с,  $\text{CF}_3$ ); –88,10 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ); –88,21 (2F, с,  $\text{CF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.ч.): 12,0 ( $\text{CH}_3$ ); 47,8 ( $\text{CH}_2$ ); 50,9 ( $\text{CH}_2$ ); 64,3 ( $\text{CH}_2$ ); 112,4–115,3 (м,  $\text{CF}_2$ ); 115,5–118,8 (м,  $\text{CF}_3$ ); 122,9 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 125,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 129,3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 130,2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 140,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 144,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 164,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр, m/z: 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NF}_{10}$ . Розраховано, %: C, 41,73; H, 3,50; F, 38,83. Знайдено, %: C, 41,72; H, 3,47; F, 38,85.

Фізичні константи та дані елементного аналізу 2-(діетиламіно)етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот наведені в таблиці 5.8.

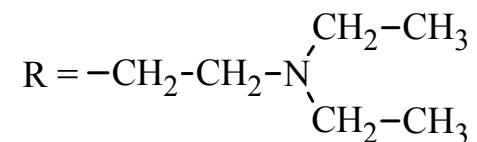
### **Визначення місцевоанестезуючої активності фторовмісних аналогів анестезину, новокаїнамідів та новокаїну при хімічному подразненні в «капсаїциновому» тесті**

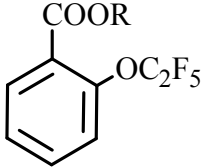
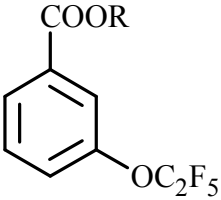
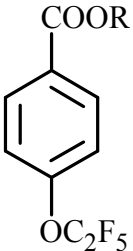
Дослідження проводилося на білих безпородних мишах (самцях) віком 3 – 4 місяці та масою 18 – 22 г за описаною методикою [106]. Експериментальні тварини були отримані з віварію Одеського національного медичного університету, утримувалися в умовах вільного доступу до їжі і води при 12-годинному світловому режимі. Дослідження активності одержаних сполук проводилося на 24 тваринах у групах по 6 тварин.

В ході дослідження тваринам на кінцівки наносили 70 мг мазі, що містила 0,121 ммоль/г досліджуваної речовини. Мазева основа складалася з поліетиленгліколю-1500, поліетиленоксиду-400 і 1,2-пропіленгліколю в співвідношенні 4:2:3 (мас.) відповідно. Через 5 хвилин після нанесення мазі на кінцівку у експериментальних тварин індукували біль субплантарним введенням 20 мкл розчину капсаїцину в 1,2-пропіленгліколі (0,3 мг/мл). негайно після ін'єкції кожну тварину поміщали в прозорий бокс. За піддослідними тваринами спостерігали протягом 5 хвилин і фіксували час, витрачений на облизування

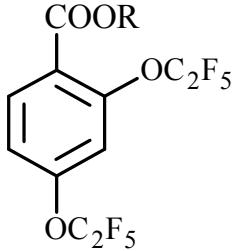
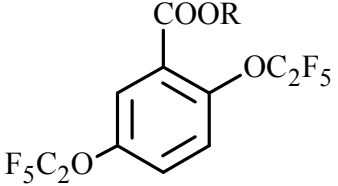
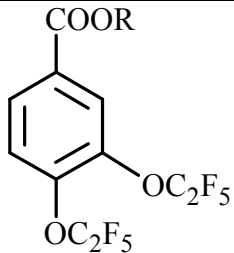
Таблиця 5.8

Фізичні константи та дані елементного аналізу 2-(діетиламіно)етилових естерів пентафтороетоксибензойних кислот



| Номер<br>сполуки | Структурна<br>формула                                                               | Вихід,<br>% | Т кип. , °C<br>(р, мм рт.<br>ст.) | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Брутто-<br>формула                                             | Розраховано, % |      |       |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|----------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                     |             |                                   |                    | C           | H    | F     |                                                                | C              | H    | F     |
| 4.21             |    | 67,0        | 132 – 134<br>(2)                  | 356                | 50,69       | 5,08 | 26,72 | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NF <sub>5</sub> | 50,71          | 5,11 | 26,74 |
| 4.22             |   | 90,0        | 126-128<br>(3)                    | 356                | 50,72       | 5,10 | 26,73 | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NF <sub>5</sub> | 50,71          | 5,11 | 26,74 |
| 4.23             |  | 40,0        | 165 – 167<br>(2)                  | 356                | 50,70       | 5,12 | 26,76 | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NF <sub>5</sub> | 50,71          | 5,11 | 26,74 |

Продовження таблиці 5.8

| Номер<br>сполуки | Структурна формула                                                                 | Вихід,<br>% | Т кип. , °C<br>(р, мм рт.<br>ст.) | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула                                                  | Розраховано, % |      |       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|-------------|------|-------|-----------------------------------------------------------------|----------------|------|-------|
|                  |                                                                                    |             |                                   |                    | C           | H    | F     |                                                                 |                |      |       |
| 4.26             |   | 64,0        | 164 – 167<br>(1)                  | 489                | 41,75       | 3,48 | 38,80 | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NF <sub>10</sub> | 41,73          | 3,50 | 38,83 |
| 4.27             |   | 40,0        | 154 – 158<br>(1)                  | 489                | 41,70       | 3,51 | 38,81 | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NF <sub>10</sub> | 41,73          | 3,50 | 38,83 |
| 4.29             |  | 52,0        | 124 – 125<br>(2)                  | 489                | 41,72       | 3,47 | 38,85 | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> NF <sub>10</sub> | 41,73          | 3,50 | 38,83 |

ураженої кінцівки. Інтенсивність больової реакції оцінювали за тривалістю патернів облизування. Тваринам у контрольній групі наносили тільки мазеву основу без досліджуваної речовини.

Результати визначення місцевоанестезуючої активності синтезованих аналогів бензокаїну, прокаїнамідю та прокаїну наведені відповідно в таблицях 4.2, 4.4 та 4.6, а також на рисунках 4.1, 4.3 та 4.4.

## ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційної роботи досягнута основна мета дослідження – розроблені методи синтезу первинних та вторинних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксibenзойних 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 гідразинолізом.

2. На основі N-фенілпохідних N-алкіламіноетанолів та діетаноламіну вперше розроблено метод синтезу вторинних трифторометоксіалкіламінів послідовною взаємодією з  $\text{COF}_2$  та  $\text{SF}_4$  у розчині безводного HF. Встановлено, що реакція супроводжується неочікуваним утворенням фторобензену, пояснено його утворення.

3. Взаємодією трифтороацетильних похідних вторинних аміноетанолів з  $\text{SF}_4$  у розчині безводного HF вперше отримані вторинні моно- та біс(пентафтороетоксіетил)аміни.

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

5. Запропоновано схеми концертних перегрупувальних 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  $\text{SF}_4$  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 перегрупувальних.

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 новокаїнамідів 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Berger, R. Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties / R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – 40. – P. 3496 - 3508.
2. Wang, J. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001-2011) / J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2014 – 114 – P. 2432 - 2506.
3. Fujiwara, T. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals / T. Fujiwara, D. O'Hagan // *Journal of Fluorine Chem.* – 2014. – 167. – P. 16 - 29.
4. Gillis, E. P. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry / E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. J. Meanwell // *Med. Chem.* – 2015. – 58. – P. 8315 - 8359.
5. Zhou, Y. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. / Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2016. – 116. – P. 422 - 518.
6. Preshlock, S.  $^{18}\text{F}$ -Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography. / S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur // *Chem. Rev.* – 2016. – 116. – P. 719 - 766.
7. Liang, T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups / T. Liang, C. N. T. Neumann, Ritter // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – 52. – P. 8214 - 8264.
8. Chu, L. Oxidative Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation Reactions Using (Trifluoromethyl)trimethylsilane as a Nucleophilic  $\text{CF}_3$  Source. / L. Chu, F.-L. Qing // *Acc.Chem. Res.* – 2014. – 47. – P. 1513 - 1522.
9. Egami, H. Trifluoromethylation of Alkenes with Concomitant Introduction of Additional Functional Groups / H. Egami, M. Sodeoka // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014. – 53. – P. 8294 - 8308.

10. Merino, E. Addition of  $\text{CF}_3$  across unsaturated moieties: a powerful functionalization tool / E. Merino, C. Nevado // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – 43. – P. 6598 - 6608.
11. Charpentier, J. Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents / J. Charpentier, N. Früh, A. Togni // *Chem. Rev.* – 2015. – 115. – P. 650 - 682.
12. Liu, X. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond / X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu // *Chem. Rev.* – 2015. – 115. – P. 683 - 730.
13. Xu, X.-H. Synthetic Methods for Compounds Having  $\text{CF}_3$ -S Units on Carbon by Trifluoromethylation, Trifluoromethylthiolation, Triflylation, and Related Reactions / X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata // *Chem. Rev.* – 2015. – 115. – P. 731 - 764.
14. Ni, C. Good Partnership between Sulfur and Fluorine: Sulfur-Based Fluorination and Fluoroalkylation Reagents for Organic Synthesis / C. Ni, M. Hu, J. Hu // *Chem. Rev.* – 2015. – 115. – P. 765 - 825.
15. Alonso, C. Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes / C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios // *Chem. Rev.* – 2015. – 115. – P. 1847 - 1935.
16. Hansch, C. “Aromatic” Substituent Constants for Structure-Activity Correlations / C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien // *J. Med. Chem.* 1973. – 16. – 11. – P. 1207 - 1216.
17. Hansch, C. Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters / C. Hansch, A. Leo, R. W. A. Taft // *Chem. Rev.* – 1991. – 91. – P. 165 - 195.
18. Jimonet, P. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “Antiglutamate” Activity of 6-Substituted-2-benzothiazolamines and 3-Substituted-2-imino-benzothiazolines / P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau, J.-C. Blanchard, A. Boireau, Y. Bour, M.-A. Coleno, A. Doble, G. Doerflinger, C. Do Huu, M.-H. Donat, J. M. Duchesne et al. // *J. Med. Chem.* – 1999. – 42. – 2828 - 2843.



19. Zhu, J. Direct Difluoromethylation of Alcohols with an Electrophilic Difluoromethylated Sulfonium Ylide / J. Zhu, Y. Liu, Q. Shen // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – 55. – 31. – P. 9050 - 9054.
20. Huang, R. Well-Defined Copper(I) Fluoroalkoxide Complexes for Trifluoroethoxylation of Aryl and Heteroaryl Bromides / R. Huang, Y. Huang, X. Lin, M. Rong, Z. Weng // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – 127. – 19. – P. 5828 - 5831.
21. Reinhard, E. J. Discovery of a Simple Picomolar Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein / E. J. Reinhard, J. L. Wang, R. C. Durley, Y. M. Fobian, M. L. Grapperhaus, B. S. Hickory, M. A. Massa, M. B. Norton, M. B. Promo, M. B. Tollefson, W. F. Vernier, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. A. Melton, K. J. Regina, M. E. Smith, J.A. Sikorski, // *J. Med. Chem.* 2003, 46. – 11. – 2152 - 2168.
22. Li, X.-Y. Reactions of Per(chloro,fluoro)ethanes with Aryloxide and Alkoxide Ions- Evidence for Chlorophilic Attack on C-Cl Bonds / X.-Y. Li, H.-Q. Pan, X.-K. Jiang, Z.-Y. Zhan // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1985. – 24. – 10. – P. 871 - 872.
23. Li, X.-Y. Nucleophilic substitutions of perhalofluoroalkanes initiated by halophilic attacks / X.-Y. Li, X.-K. Jiang, H.-Q. Pan, J.-S. Hu, W.-M Fu // *Pure Appl. Chem.* – 1987. – 59. – 8. P. 1015 - 1020.
24. Chen, Z. Z. A cascade process for the synthesis of *gem*-difluoromethylene compounds / Z. Z. Chen, J. Xie, H. Li, S. Wu, Y. Gong // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – 9. – 10. – P. 3878 - 3885.
25. Miller, M. M. Identification of a potent and metabolically stable series of fluorinated diphenylpyridylethanamine-based cholesteryl ester transfer protein inhibitors // M. M. Miller, Y. Liu, J. Jiang, J. A. Johnson, M. Kamau, D. S. Nirschl, Y. Wang, L. Harikrishnan, D. S. Taylor, A. Y. A. Chen, X. Yin, R. Seethala, T. L. Peterson, T. Zvyaga, J. Zhang, C. S. Huang, R. R. Wexler, M. A. Poss, R. M. Lawrence, L. P. Adam, M. E. Salvati // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – 22. – 20. – P. 6503-6508.
26. Liu, J. Silver-Mediated Oxidative Trifluoromethylation of Alcohols to Alkyl Trifluoromethyl Ethers / J. Liu, X. Xu, F. Qing // *Org. Lett.* – 2015. – 17. – 20. – P. 5048 - 5051.

27. Titov, V. V. Synthesis and Mesomorphism of Aryl p-Fluoralkyl (alkoxy) benzoates / V. V. Titov, T. I. Zverkova, E. I. Kovsky, Yu. N. Fialkov, S. V. Shelazhenko, L. M. Yaguposki // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 1978. – 47. –1-2. – P. 1-5.
28. Ягупольский, Л.М. Синтез производных фенилтрифторометилового эфира / Л. М. Ягупольский // *Докл. АН СССР*. – 1955. – Т. 105. – № 1. – С. 100 - 102.
29. Яровенко, Н.Н. Новый способ введения тригалогенметильной группы в органические соединения / Н. Н. Яровенко, А. С. Васильева // *Журн. общ. химии*. – 1958. – Т. 28 – №9. – С. 2502 - 2509.
30. Mathey F. Reaction de  $\text{MoF}_6$  avec les chlorotriaryloxygénés d'aryle nouvelle synthèse des aryl trifluorométhylethers  $\text{ArOCF}_3$  / F. Mathey, J. Bensoem // *Tetrahedron Lett.* – 1973. –14, – 25. – P. 2253–2256.
31. Rozen S. Selective Reactions of Bromine Trifluoride in Organic Chemistry / S. Rozen // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – 352 – 16. – P. 2691–2707.
32. Morimoto K. Reaction of quinoxalin-2-ones with difluorocarbene / K. Morimoto, K. Makino, G. Sakata // *J. Fluorine Chem.* – 1992. –59, – 3. – P. 417–422.
33. Feiring A.E. Chemistry in Hydrogen Fluoride. 7. A Novel Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Ethers / A. E. Feiring // *J. Org. Chem.* – 1979. – 44, – 16. – P. 2907–2910.
34. Huang, C. Silver-Mediated Trifluoromethoxylation of Aryl Stannanes and Arylboronic Acids / C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – 133. – P. 13308 - 13310.
35. Yang, Yu-M. Silver-Mediated Trifluoromethoxylation of (Hetero)aryldiazonium Tetrafluoroborates / Yu-M. Yang, J.-F. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z.-Y. Tang // *Org. Lett.* 2019. – 21. – 19. – P. 8003–8007.
36. Kieltsch, I. Mild Electrophilic Trifluoromethylation of Carbon- and Sulfur-Centered Nucleophiles by a Hypervalent Iodine(III)– $\text{CF}_3^+$  Reagent / I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – 46. – P. 754 - 757.
37. Eisenberger, P. Novel 10-I-3 Hypervalent Iodine-Based Compounds for Electrophilic Trifluoromethylation / P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni. // *Chem.–Eur. J.* – 2006. – 12. – P. 2579 - 2586.

38. Hojczyk, K. N. Trifluoromethoxylation of Arenes: Synthesis of orthoTrifluoromethoxylated Aniline Derivatives by  $\text{OCF}_3$  Migration / K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M.-Y. Ngai // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – 53. – P. 14559 - 14563.
39. Feng, P. Access to a New Class of Synthetic Building Blocks *via* Trifluoromethoxylation of Pyridines and Pyrimidines / P. Feng, K. N. Lee, J.W. Lee, C. Zhan, M.-Y. Ngai // *Chem. Sci.* – 2016. – 7. – P. 424 - 429.
40. Umemoto, T.  $\text{CF}_3$  Oxonium Salts, O-(Trifluoromethyl)dibenzofuranium Salts: In Situ Synthesis, Properties, and Application as a Real  $\text{CF}_3^+$  Species Reagent / T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara // *J. Org. Chem.* – 2007. – 72. – P. 6905 - 6917.
41. Umemoto, T. Power-variable trifluoromethylating agents, (trifluoromethyl)dibenzothio- and -selenophenium salt system / T. Umemoto, S. Ishihara // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – 31. – P. 3579 - 3582.
42. Umemoto, T. Power-variable electrophilic trifluoromethylating agents. S-, Se-, and Te-(trifluoromethyl)dibenzothio-, -seleno-, and -tellurophenium salt system // T. Umemoto, S. Ishihara // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – 115. – P. 2156 - 2164.
43. Umemoto, T. New Method for Trifluoromethylation of Enolate Anions and Applications to Regio-, Diastereo- and Enantioselective Trifluoromethylation / T. Umemoto, K. Adachi // *J. Org. Chem.* – 1994. – 59. P. 5692 - 5699.
44. Kitazume, T. Two Stable Sulfuranes,  $(\text{CF}_3)_2\text{S}(\text{OCF}_3)_2$  and  $(\text{CF}_3\text{O})_2\text{SCF}_2\text{S}(\text{OCF}_3)_2\text{CF}_2$  / T. Kitazume, J. M. Shreeve // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – 99. – 12. – P. 4194 - 4196.
45. Liu, J.-B. Silver-Mediated Oxidative Trifluoromethylation of Phenols: Direct Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Ethers / J.-B. Liu, C. Chen, L. Chu, Z.-H. Chen, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – 54. – P. 11839 – 11842.
46. Liu, J.-B. Silver-Mediated Oxidative Trifluoromethylation of Alcohols to Alkyl Trifluoromethyl Ethers / J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing // *Org. Lett.* – 2015. – 17. – P. 5048 - 5051.
47. Fu, M.-L. Synthesis of Pentafluoroethyl Ethers by Silver-Mediated Oxidative Pentafluoroethylation of Alcohols and Phenols // M.-L. Fu, J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, // *J. Org. Chem.* – 2017. – 82. – 7. – P. 3702–3709.

48. Yang, H. Silver-Promoted Oxidative Benzylic C–H Trifluoromethoxylation / H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – 57. – 40. – P. 13266 – 13270.
49. Deng, Z. Selective C-H trifluoromethoxylation of (hetero)arenes as limiting reagent / Z. Deng, , M. Zhao, F. Wang, P. Tang // *Nat Commun.* – 2020. – 11, P. 2569.
50. Zhang, X. Recent advances in new trifluoromethoxylation reagents / X. Zhang, P. Tang, *Sci. China Chem.* – 2019. – 62. – P. 525 – 532.
51. Jiang, X. Recent Advances of Trifluoromethoxylation Reactions Using TFMS and TFBO / X. Jiang, P. Tang. // *Chin. J. Chem.* – 2021. – 39. – 2. – P. 255 - 264.
52. Zheng, W. Catalytic C-H Trifluoromethoxylation of Arenes and Heteroarenes / W. Zheng, C.A. Morales-Rivera, J.W. Lee, P. Liu, M.Y. Ngai // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – 57. – 31. –P. 9645 -9649.
53. Zheng, W. Redox-Active Reagents for Photocatalytic Generation of the OCF<sub>3</sub> Radical and (Hetero)Aryl C–H Trifluoromethoxylation / W. Zheng, J.W. Lee, C.A. Morales-Rivera, P. Liu, M.Y. Ngai // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – 57. – 42. – P. 13795 - 13799.
54. Jelier, B.J. Radical Trifluoromethoxylation of Arenes Triggered by a VisibleLight-Mediated N–O Bond Redox Fragmentation / B.J. Jelier, P.F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – 57. – 42. – 13784 – 13789.
55. Jelier, B.J. Radical Trifluoromethoxylation of Arenes Triggered by a Visible Light-Mediated N–O Bond Redox Fragmentation / B.J. Jelier, P.F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. –57. – 42. – P. 13784-13789.
56. Rozen, S. A New Approach toward the Synthesis and Chemistry of Fluoroxy Compounds / S. Rozen, O. Lerman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – 101. – 10. P. 2782 - 2784.
57. Lerman, O. Novel Method for Introduction of the Perfluoroethoxy Group Using Elemental Fluorine. Synthesis and Chemistry of Fluoroxypentafluoroethane / O. Lerman, S. Rozen // *J. Org. Chem.* – 1980. – 45. – 21. – P. 4122 - 4125.

58. Rozen, S. Selective Fluorinations by Reagents Containing the OF Group / S. Rozen // *Chem. Rev.* – 1996. – 96. – P. 1717–1736.
59. Guo, S. Asymmetric silver-catalysed intermolecular bromotrifluoromethoxylation of alkenes with a new trifluoromethoxylation reagent / S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang // *Nat. Chem* – 2017. – 9. – 6. P. 546 - 551.
60. Qi, X. Catalytic Oxidative Trifluoromethoxylation of Allylic C–H Bonds Using a Palladium Catalyst / X. Qi, P. Chen, G. Liu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – 56. – P. 9517 - 9521.
61. Chen, C. Palladium-Catalyzed Intermolecular Ditrifluoromethoxylation of Unactivated Alkenes: CF<sub>3</sub>O–Palladation Initiated by Pd(IV) / C. Chen, Y. Luo, L. Fu , P. Chen, Y. Lan, G. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – 140. – P. 1207 - 1210.
62. Cong, F. Combining photoredox and silver catalysis for azidotrifluoromethoxylation of styrenes / F. Cong, Y. Wei, P. Tang // *Chem. Commun.* – 2018. – 54. – P. 4473 - 4476.
63. Chen, C. Palladium-Catalyzed Intramolecular Aminotrifluoromethoxylation of Alkenes / C. Chen, P. Chen, G. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – 137. – P. 15648 - 15651.
64. Kolomeitsev, A. A. Versatile application of trifluoromethyl triflate / A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – 49. – 3. – P. 449 - 454.
65. Zhang, Q.-W. Fluorodecarboxylation for the Synthesis of Trifluoromethyl Aryl Ethers / Q.-W. Zhang, A. T. Brusoe, V. Mascitti, K. D. Hesp, D. C. Blakemore, J. T. Kohrt, J. F. Hartwig // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – 55. – P. 9758 - 9762.
66. Chatalova-Sazepin, C. Xenon Difluoride Mediated Fluorodecarboxylations for the Syntheses of Di- and Trifluoromethoxyarenes / C. Chatalova-Sazepin, M. Binayeva, M. Epifanov, W. Zhang, P. Foth, C. Amador, M. Jagdeo, B. R. Boswell, G. M. Sammis // *Org. Lett.* – 2016. – 18. – 4570 - 4573.
67. Zhou, M. *O*-Trifluoromethylation of Phenols: Access to Aryl Trifluoromethyl Ethers by *O*-Carboxydifluoromethylation and Decarboxylative Fluorination / M. Zhou, C. Ni, Z. He, J. Hu // *Org. Lett.* – 2016. – 18. – P. 3754 - 3757.

68. Sokolenko, T. M. Efficient synthesis of 5'-fluoroalkoxythiazoles via  $\alpha$ -bromo-afluoroalkoxyacetophenones Hantzsch type cyclization with thioureas or thioamides / T. M. Sokolenko, Y. A. Davydova, Y. L. Yagupolskii // J. Fluorine Chem. – 2012. – 136. – 20 - 25.
69. Li, Y. Nucleophilic trifluoromethoxylation of alkyl halides without silver / Y. Li, Y. Yang, J. Xi1, P. Tang // Nat Commun. – 2020. – 11. – 755.
70. Zha, G.-F. Silver-Mediated Direct Trifluoromethoxylation of  $\alpha$ -Diazo Esters by -OCF<sub>3</sub> Anion / G.-F. Zha, J.-B. Han, X.-Q. Hu, H.-L. Qin, W.-Y. Fang, C.-P. Zhang, // Chem. Commun. – 2016. – 52. – P. 7458 - 7461.
71. Sheppard, W. A.  $\alpha$ -Fluorinated Ethers. I. Aryl Fluoroalkyl Ethers / W. A. Sheppard // J. Org. Chem. – 1964. – 29. P. 1 – 11.
72. Aldrich, P.E.  $\alpha$ -Fluorinated Ethers. II. Alkyl Fluoroalkyl Ethers / P.E. Aldrich, W. A. Sheppard // J. Org. Chem. – 1964. – 29. – 1. – P. 11–15.
73. Белоус, В.М. Фторирование ариловых эфиров трифторуксусной кислоты четырехфтористой серой в растворе фтористого водовода / В.М. Белоус, Л.А. Алексеева, Л.М. Ягупольский // ЖОрХ. – 1975. – Т. 11, № 8. – С. 1672-1676.
74. Белоус, В.М. Бис(пентафторэтокси)бензолы и их производные / В.М. Белоус, Л.А. Алексеева, Л.М. Ягупольский // ЖОрХ. – 1971. – Т. 7, № 7. – С. 1469-1473
75. Horne, D. B. Synthesis and conformational analysis of  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkyl heteroaryl ethers / D.B. Horne, M.D. Bartberger, M.R. Kaller [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2009. – 50. – 39. – P. 5452–5455.
76. Shimizu, M. Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules / M. Shimizu, T. Hiyama // Angew. Chem., Int. Ed. – 2005. – 44. – P. 214 - 231.
77. Kanie, K. A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers by Oxidative Desulfurization-Fluorination of Dithiocarbonates / K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 2000. – 73. – P. 471 - 484.
78. Kuroboshi, M., Oxidative Desulfurization-Fluorination: A Facile Entry to a Wide Variety of Organofluorine Compounds Leading to Novel Liquid-Crystalline Materials / M. Kuroboshi, K. Kanie, T. Hiyama // Adv. Synth. Catal. – 2001. – 343. – P. 235 - 250.

79. Kuroboshi, M. Oxidative desulfurization-fluorination of xanthates. A convenient synthesis of trifluoromethyl ethers and difluoro(methylthio)methyl ethers / M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – 33. – P. 4173 - 4176.
80. Sevenard, D. V. 2-Trifluoromethyl-1,3-dithianylum triflate: a convenient 'masked' electrophilic pentafluoroethylation reagent / D. V. Sevenard, P. Kirsch, E. Lork, G.-V. Rösenthaller // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – 44. – 32. – P. 5995 - 5998.
81. Hudlicky, T. II Practical preparation of potentially anesthetic fluorinated ethyl methyl ethers by means of bromine trifluoride and other methods / T. Hudlicky, C. Duan, J. W. Reed, F. Yan, M. Hudlicky, M. A. Endoma, M.D. E. I.Eger // *J. Fluorine Chem.* 2000. – 102. –1-2. – P. 363 - 367.
82. Kolomeitsev, A. A. Hexaalkylguanidinium and 2-(Dialkylamino)-1,3-dimethylimidazolinium Trimethyldifluorosiliconates and Perfluoroalkoxides. Accidental Isolation and Molecular Structure of  $[C(NMe_2)_3]^+ F^- \cdot 6CH_2Cl_2$  / A. A. Kolomeitsev, G. Bissky, J. Barten, N. Kalinovich, E. Lork, G.-V. Rösenthaller // *Inorg. Chem.* – 2002. – 41. –23. – P. 6118 - 6124.
83. Вартамян Р.С. Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартамян // М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2005. – 843 С.
84. Blazejewski, J.-C. 2-Trifluoromethoxyethyl Triflate: A Versatile Trifluoromethoxyethyl Carrier / J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, C. Wakselman // *J.Org.Chem.* – 2001. – 66. – 3. – P. 1061–1063.
85. McAlister, M. Substituent effects on the structures and energies of isocyanates and imines by *ab initio* molecular orbital calculations / M. McAlister, T. Tidwell // *J. Chem Soc. Perkin Trans. 2* – 1994. – 10. – P. 2239 – 2248.
86. Гайдаржи І.І. Синтез аліфатичних амінів, що містять перфтороалкоксигрупи / Б.В. Куншенко, І.І. Гайдаржи, Б.Б. Куншенко, Л.А. Мотняк // *Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences.* – 2015. – № 58. – С. 53-57.
87. Гайдаржи И.И. Взаимодействие перхлорпиридинкарбоновых кислот с  $SF_4$  в среде безводного  $HF$  / Б.В. Куншенко, И.И. Гайдаржи, Б.Б. Куншенко, Л.А.

Мотняк // Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences. – 2014. – № 32. – С. 31-34.

88. Бурмаков А. И. Новые пути применения четырехфтористой серы в органическом синтезе / А. И. Бурмаков, Б. В. Куншенко, Л. А. Алексеева, Л. М. Ягупольский в кн. «Новые фторирующие реагенты в органическом синтезе». – Новосибирск: Наука, 1987. – 257 с.

89. Gaidargy, I.I. Synthesis of secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy and pentafluoroethoxy groups / I.I. Gaidargy, B.V. Kunshenko, L.A. Motnyak. // 18<sup>TH</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry. – Kyiv. – 7–12 August 2016.

90. Messina, P.A. Aminosulfur trifluorides: relative thermal stability/ P.A. Messina, K.C. Mange, W.J. Middleton // J. Fluor. Chem. – 1989. – 42. – 1. –P. 137 - 143.

91. Lal, G.S. Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability / G.S. Lal, G.P. Pez, J. Pesaresi, F.M. Prozonic, H. Cheng // J. Org. Chem. – 1999. – 64. – 19. – P. 7048 - 7054.

92. 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.

93. Патент Украины 72336.- Оpubл. 15.02.2005 Бюл. 2005.-№2.

94. Пашинник В.Е. Аминотрифторсульфураны с электроноакцепторными фтороалкильными группировками у атома азота / В.Е. Пашинник, Л.М. Ягупольский, Б.В. Куншенко и др. // Укр. хим. журн. – 2007. – Т. 73. – №1. – С. 45–50.

95. Hasek, W. R. The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride. II. The Fluorination of Organic Carbonyl Compounds / W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – 82. – 3. – 543 – 551.

96. Бурмаков А.И. Фторирование ароматических карбоновых кислот четырехфтористой серой. IX. Фторирование замещенных бензойных кислот во фтористом водороде / А.И. Бурмаков, Л.А. Алексеева, Л.М. Ягупольский // ЖОрХ. – 1972. – том VIII. – вып. 1, С. 153-154.



97. Фиалков Ю.А. Фторирование ароматических карбоновых кислот четырехфтористой серой. XIII. Фторирование метиловых эфиров бензойной кислоты и её производных во фтористом водороде / Ю.А. Фиалков, Л.И. Моклячук, М.М. Кремлев, Л.М. Ягупольский // ЖОрХ. – 1980. – Т. 16, № 7. – С. 1476-1479.
98. Куншенко Б.В. Реакции четырехфтористой серы. Ч.1: Новые пути применения четырехфтористой серы в органическом синтезе / Б.В. Куншенко // Saarbrücken: Lambert Academic Publising, 2014. – 91 с.
99. 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.
100. 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.
101. Яновская Л.А. Бромирование диоксан-дибромидом. I. Бромирование фенолов / Л.А. Яновская, А.П. Тереньтев, Л.И. Беленький // Журнал общей химии. – 1952. – Т. 22. – С. 1594-1598.
102. Lagan, G. Review of local anaesthetic agents / G. Lagan, H.A. McLure // Current Anaesthesia & Critical Care. – 2004. – 15. – 4-5. – P. 247-254.
103. Banitt, E.H Antiarrhythmics. N-(Aminoalkylene) trifluoroethoxybenzamides and N-(aminoalkylene) trifluoroethoxynaphthamides / E.H. Banitt, W.E. Coyne, J.R. Schmid, A. J. Mendel // Med. Chem. – 1975. – 18. – 11. – P. 1130-1134.
104. Banitt, E.H Antiarrhythmics. 2. Synthesis and antiarrhythmic activity of N-(piperidylalkyl) trifluoroethoxybenzamides. / E.H. Banitt, W.R. Bronn Coyne W.E., Schmid J.R. J. Med. Chem., 1977, vol. 20, no 6, pp. 821-828.
105. Hudak, J.M. Discovery and development of flecainide / J.M. Hudak, E.H. Banitt, J. R. Schmid // The American Journal of Cardiology – 1984. – 53. – 5. – P. B17 - B20.
106. Nesterkina, M. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA / Nesterkina M. Kravchenko I. // Pharmaceuticals. – 2016. – 9. – 2. – P. 32 - 41.

107. 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.
108. <https://www.sigmaaldrich.com/UA/en/product/aldrich/h41803?context=product>
109. <https://www.sigmaaldrich.com/UA/en/product/aldrich/138339?context=product>
110. <https://www.sigmaaldrich.com/UA/en/product/aldrich/103063?context=product>
111. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/47889>.
112. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/usp/1267000>.
113. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/54680>.
114. Kim Y.J. Investigation of the effect of hapten heterology on immunoassay sensitivity and development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the organophosphorus insecticide fenthion./ Y. J. Kim, Y. A. Cho, H.-S. Lee, Y. T. Lee // *Analytica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 594, N 1, P. 29-40.
115. Sadashiva, B.K. Mesomorphic properties of 1-(4'-dodecylbiphenyl-4-yl)-3-(2 or 3-alkoxyphenyl) propane-1,3-diones: the influence of alkoxy-substituent position / B.K. Sadashiva, V. Prasad // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1996. – Vol. II, N 4, P. 755-759
116. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C119368&Mask=4>
117. Bernini, R. A selective de-O-methylation of guaiacyl lignans to corresponding catecholderivatives by 2-iodoxybenzoic acid (IBX). The role of the catechol moiety on the toxicity of lignans / R. Bernini, M. Barontini, P. Mosesso, G. Pepe, S.M. Willför, R.E. Sjöholm, P.C. Eklund, R. Saladino // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, N 11. – P. 2367-2377.
118. Novikova, N.S. Synthesis of Mesomorphic Derivatives of Methyl 2,4-Dihydroxybenzoate and Spectral and Luminescence Properties of Their Lanthanide Complexes / N.S. Novikova, E.D. Kilimenchuk, R.V. Kondrat'eva, O.I. Teslyuk, I.I. Zheltvai // *Russian Journal of General Chemistry* – 2018 – Vol. 88, N 12 – P. 2564–2571.
119. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/541052>
120. Патент 03467296 A CN, МПК C07C69/84. Bromo-4-hydroxybenzoic acid methyl ester preparation method / Sun Z., Xiao X., Yuan B. (Китай), China State Institute of

Pharmaceutical Industry Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry – Заявл.: 08.06.2012, Опубли.: 25.12.2013.

121. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/699926>.

122. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/130915>.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

#### Публікації у фахових виданнях України

1. Гайдаржи І.І. Синтез пентафторетоксибензойних кислот / І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 53-60. *Здобувачем запропоновано метод синтезу пентафторетоксибензойних кислот, здійснено аналіз одержаних сполук, проведено узагальнення результатів дослідження.*

2. Гайдаржи І.І. Синтез фторвмісних аналогів анестезину та новокаїну./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 60-70. *Здобувачем здійснена постановка задачі, виконана експериментальна частина роботи, обговорені результати досліджень.*

3. Гайдаржи І.І. Синтез фторвмісних аналогів новокаїнамідів./ І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В. Куншенко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 50-59. *Здобувачем виконана синтетична частина роботи, здійснено аналіз одержаних сполук, проведено узагальнення отриманих результатів.*

4. Гайдаржи І.І. Взаємодія естерів 2,4- та 3,4-біс(трифторацетокси)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. *Здобувачем здійснено постановку задачі, проведені експерименти з використанням методів хімічного синтезу, обговорені одержані в експериментах результати та висвітлені загальні закономірності фторування естерів біс(трифторацетокси)бензойних кислот.*

#### Публікації у виданнях, що індексовано міжнародною наукометричною базою Scopus

5. Гайдаржи І.І. Синтез аналогів прокаїну, що містять пентафторетоксигрупи у ароматичному ядрі. // І.І. Гайдаржи, Л.А. Мотняк, Б.В.

Куншенко // Питання хімії та хімічної технології. – 2021. – № 3(336), с. 64-72. *Здобувачем виконано експериментальну частину роботи, здійснено обговорення результатів досліджень, сформульовані висновки.*

### **Публікації апробаційного характеру (матеріали конференцій)**

6. Гайдаржи И.И. Синтез алифатических аминов, содержащих перфторалкоксигруппы. / Б.В. Куншенко, И.И. Гайдаржи, Б.Б. Куншенко, Л.А. Мотняк // Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences. – 2015. – № 58. – С. 53-57. *Здобувачем проведено синтез перфтороалкоксивмісних аліфатичних амінів, інтерпретацію ЯМР-спектрів, аналіз та узагальнення одержаних результатів, виконана експериментальна частина статті та написаний розділ обговорення результатів.*

7. Гайдаржи И.И. Фторирование ароматических 165 карбоновых кислот трифторсульфурами, содержащими пентафторэтоксигруппы / Б.В. Куншенко, И.И. Гайдаржи, Л.А. Мотняк // Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. –2018. – № 157. – С. 45-48. *Здобувачем розроблено метод одержання пентафтороетоксивмісних амінотрифторосульфуранів та застосування їх для фторування карбонових кислот, виконана синтетична частина роботи, проведено аналіз синтезованих сполук, узагальнено одержані результати.*

8. I.I. Gaidargy, B.V. Kunshenko, L.A. Motnyak. Synthesis of secondary aliphatic amines containing trifluoromethoxy and pentafluoroethoxy groups. // 18<sup>TH</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, 7–12 August 2016. *Здобувачем запропонована методика синтезу вторинних амінів, що містять перфтороалкоксигрупи.*

9. Гайдаржи I.I., Тябус К.А. Синтез потенційного місцевого анестетика – етилового естеру 3,4-біс(пентафторетокси)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. *Здобувачем розроблено метод одержання*

*етилового естеру 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти з використанням ваніліну в якості вихідної сполуки.*

10. Гайдаржи І.І., Куншенко Б. В., Окішор Т. С., Мотняк Л. А. Взаємодія етилового естеру 2,4-біс(трифторацетокси)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. *Здобувачем досліджено взаємодію етилового естеру 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти з  $SF_4$  в розчині безводного  $HF$ .*

11. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куншенко Б.В. Аналоги бензокаїну та прокаїну, що містять пентафторетоксигрупи. // 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. *Здобувачем синтезовані пентафторетоксивмісні аналоги бензокаїну та прокаїну, проведена попередня оцінка місцевоанестезуючої активності одержаних сполук.*

12. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куншенко Б.В. Синтез фторсодержащих сульфамидных препаратов. // 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. *Здобувачем запропоновано схему синтезу перфтороалкоксивмісних сульфамідних препаратів.*

13. И.И. Гайдаржи, Б.В. Куншенко, Б.Б. Куншенко Синтез фторсодержащих противовоспалительных препаратов нестероидного типа. // 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). *Здобувачем одержано аналог флуніксину, що містить додаткову трифторометильну групу.*