

УДК 543.429.23:661.489

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-436-443

Н.Б. Поспелова,¹ К.И. Чекменева,¹ А.Р. Галеев,² И. Г. Мокрушин²

¹РНЦ «Прикладная химия», Пермский филиал

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

СПЕКТРЫ ЯМР ФТОРИРОВАННЫХ ПРЕКУРСОРОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Использование ЯМР фтора открывает широкие возможности для анализа современных фторсодержащих химиотерапевтических антималярийных, бактерицидных, канцеролитических и анестезирующих средств. Рассмотрены спектры фторзамещенных прекурсоров соединений, обладающих биологической активностью – дифенилметанов, спиртов-теломеров и их эфиров, олигомеров гексафторпропилена, технологии производства которых разработаны в Пермском филиале ФГУП «РНЦ «Прикладная химия».

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс фтора; ЯМР фтор-19; полифторированные соединения

N.B. Pospelova,¹ K.I. Chekmeneva,¹ A.R. Galeev,² I.G. Mokrushin²

¹Federal State Unitary Enterprise «Russian Scientific Center» Applied Chemistry»,

²Perm State University, Perm, Russia

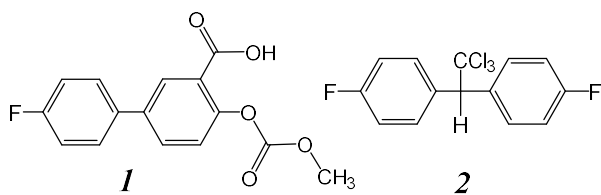
NMR SPECTRA OF FLUORINATED PRECURSORS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

The use of fluorine NMR opens up wide opportunities for the analysis of modern fluorine-containing chemotherapeutic, antimalarial, bactericidal, carcinolytic and anesthetic agents. Spectra of fluorine-substituted precursors of compounds possessing biological activity – diphenylmethanes, alcohol-telmers and their ethers, hexafluoropropylene oligomers, whose production technologies were developed at the Perm branch of FSUE RSC "Applied chemistry", are analyzed.

Keywords: nuclear magnetic resonance; NMR, fluorine-19; perfluorinated compounds

В последние годы применение соединений фтора в тонком органическом синтезе и производстве лекарственных препаратов и пестицидов получило интенсивное развитие. Для усиления эффективности и селективности последних используются специфические особенности фтора и его соединений.

Существует большое количество обзорных работ, посвященных фторсодержащим лекарственным препаратам. Физиологической активностью обладают фторароматические органические вещества. Препарат флуфенилаль **1** – 4'-фтор-4-((метоксикарбонил)-окси)[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота – можно считать производным аспирина, однако он в 4 раза превосходит аспирин по противовоспалительной активности и при этом в меньшей степени воздействует на слизистую желудка. К подобного рода соединениям может быть отнесен и препарат на основе 1,1-ди-(*n*-фторфенил)-трихлорэтана **2** (ДФДТ) для борьбы с мухами и кровососущими насекомыми (вшами, клопами).



Фторсодержащие лекарственные препараты обладают пролонгированным действием и ввиду высокой эффективности могут быть использованы в малых дозах. К ним относятся нейролептики, противовоспалительные препараты нестероидного типа, психостимулирующие средства, антигистаминные препараты на основе фтортолуолов, противораковые препараты серии фторбифенилов, классы антибиотиков – 6-фтор-

хинолон, снотворных – производных фторбенздиазепинов, фторированные анестетики и т.д.

Спектроскопия ЯМР – удобный способ исследования качественного и количественного состава фторированных компонентов реакции ввиду большого диапазона химических сдвигов фтора и легкости выполнения анализа. В работе приводятся только полученные нашей лабораторией спектральные данные ^{19}F , в том числе для шести соединений – неопубликованные ранее, а также найденные зависимости химсдвигов от строения.

Ранее описано заметное влияние типа растворителя на химсдвиг фтора, однако в пределах одной серии образцов и растворителя концентрационный эффект находится в пределах погрешности измерения.

Замещение водорода на фтор в спектрах ^{13}C ведет к значительному изменению положения резонансной линии. Сигнал ^{13}C сдвигается в более слабое поле и растет $^1J_{\text{CF}}$ по мере замены водорода на фтор в анализируемой группе. Так, в *n*-бутане сигнал ЯМР ^{13}C CH_3 13,6 м.д.; в замещенных $-\text{CH}_2\text{F}$ 82,8 м.д., $^1J_{\text{CF}}=167$ Гц; $-\text{CHF}_2$ 117,6 м.д., $^1J_{\text{CF}}=239$ Гц; $-\text{CF}_3$ 127,5 м.д., $^1J_{\text{CF}}=276$ Гц. Для исследованных алкенов $^1J_{\text{CF}}$ лежит в интервале 270÷290 Гц, $^2J_{\text{CF}}$ 25÷45 Гц, $^3J_{\text{CF}}$ 8÷12 Гц, $^4J_{\text{CF}}$ 1÷3 Гц. Углерод в ароматической системе расщепляется на фторе со следующими константами J_{CF} : **ипсо-** $^1J_{\text{CF}}$ порядка 250 Гц, **орто-** $^2J_{\text{CF}}$ 20-26 Гц, **мета-** $^3J_{\text{CF}}$ 8-10 Гц, **пара-** $^4J_{\text{CF}}$ 3-4 Гц.

Сигнал в CF_3 групп спектрах ЯМР ^{19}F лежит в диапазоне -50÷-90 м.д.; CF_2 в алканах -110÷-140 м.д.; CF_2 у двойной связи -80÷-120 м.д.; положение сигнала одного фтора очень

сильно зависит от окружения и может находиться в области от +48 до -267 м.д. соответственно во фторангидриде перфторциклогексенкарбоновой кислоты (pure liq.) и монофторметане (Ac-d6). Геминальные электроотрицательные заместители, такие как галогены (I > Br > Cl > F), спирты и производные эфиров, дезэкранируют ядра фтора групп CF_x, тогда как вицинальные электроотрицательные заместители оказывают экранирующее влияние.

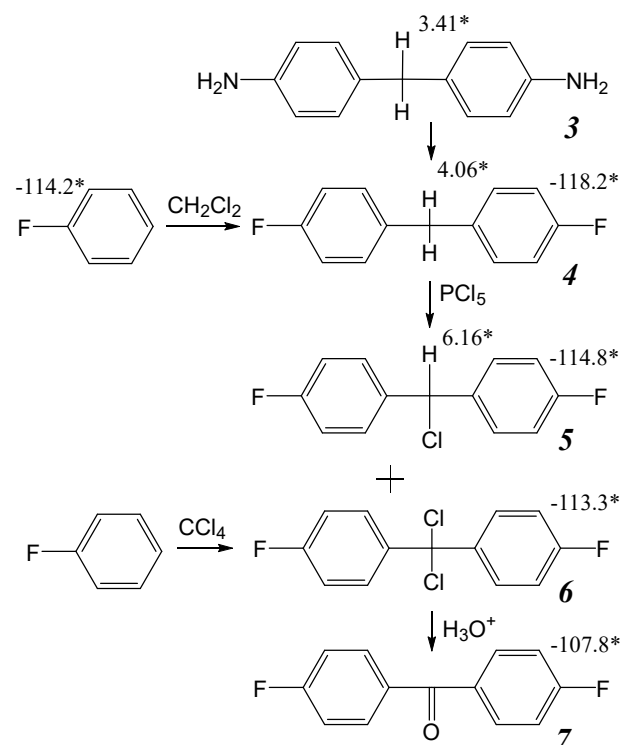
Кольцевой ток в магнитно-анизотропном ароматическом ядре практически не влияет на положение резонансной линии фтора. И ароматические, и олефиновые сигналы ЯМР ¹⁹F лежат в одной широкой области – от -90 до -190 м.д. в зависимости от пространственного окружения. Константа спин-спинового взаимодействия ³J_{ФН(аром.)} через три связи составляет около 8 Гц, четыре связи – 5–6 Гц, пять связей – 1 Гц.

При проведении количественного анализа биологически активных фторсодержащих соединений в смеси необходимо проинтегрировать каждый отдельно стоящий сигнал либо группу сигналов [1, 2]. Затем суммировать полученные значения $\Sigma(I) = I_1 + I_2 + \dots + I_n$. Отдельно определяется интегральная площадь аналитической линии I_a , количество атомов ее давших a , общее количество атомов n в определяемой молекуле, давших сигнал. Затем рассчитывают

мольное содержание по формуле $W = \frac{n(I_a/a)}{\Sigma I_n}$.

Применяемые нами химические сдвиги аналитических линий далее на схемах отмечены звездочками.

Для синтеза исходных продуктов, применяемых при производстве ДФДТ, «флуфенилаля», фторбифенилов и фтортолуолов может быть использован метод получения 4,4'-дифтордифенилметана [3]. Это соединение широко используется для синтеза лекарственных препаратов, пестицидов, мономеров для термостойких полимеров и т.д.



Дифенилметаны 4-7 синтезированы на базе соединений, технологии производства которых разработаны в Пермском филиале ФГУП «РНЦ «Прикладная химия» [4, 5].

Отметим, что введение перфторированных радикалов придает особые физические свойства органическим молекулам. При сохранении химического поведения функциональных групп изменяется растворимость, поверхностная активность, температуры плавления и кипения, термостабильность, химическая стойкость. ЯМР ¹³C и ¹⁹F анализ длинных цепочек перфторированных радикалов затруднен

перекрыванием сигналов CF_2 групп, поэтому анализ обычно проводят по концевым либо предконцевым группам. Соотношение между фторированной и нефторированной частями может быть установлено с помощью специально введенной добавки, содержащей нужные типы атомов в известной пропорции. Так, для спектроскопии фтора и водорода удобно использовать бензотрифторид (трифторметилбензол), дающий резонансный сигнал в спектре ^{19}F -63.90 м.д. и группу сигналов в спектре ^1H 7.55-7.75 м.д. По соотношению интегральных интенсивностей можно оценить количественный состав образца.

ПФ РНЦ «ПХ» разработана технология производства спиртов-теломеров **8-13**, реализованная в промышленном масштабе на ОАО «Галополимер». Данные продукты используются как высокоэффективные эмульгаторы в процессе эмульсионной полимеризации фторосодержащих мономеров, для разделительных жидкостей («Фолитол»), например в погружных электронасосах в нефтеперерабатывающих областях, в качестве компонентов высокотемпературных масел, смазок и клеевых композиций (клей «Спрут»), для получения текстильных вспомогательных веществ (латексов) для придания ткани гидрофобных свойств, для получения префторированных моно- и дикарбоновых кислот, в качестве добавок к резиновым смесям для улучшения из переработки, в качестве растворителей, в производстве поверхностно-активных веществ (ПАВ) [6].

6.20*	-126.9	4.89		
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$			8
	-138.7*	4.24		
6.34*	-130.2	-122.5	4.80	
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$			9
	-137.7*	-125.5	4.38	
6.31*	-129.6	-122.3	4.39	
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$			10
	-137.6*	-123.4	-121.9	4.92
6.02*	-130.1	-122.9	4.5	
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2(\text{CF}_2)_2(\text{CF}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$			11
	-137.9*	-123.3	4.03	
6.04*	-130.2	-122.8	4.5	
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2(\text{CF}_2)_2(\text{CF}_2)_6\text{CH}_2\text{OH}$			12
	-138.1*	-124.4	4.08	
6.73*	-128.0	-120.4	4.99	
	$\text{HCF}_2\text{CF}_2(\text{CF}_2)_2(\text{CF}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$			13
	-137.2*	-122.0	4.05	

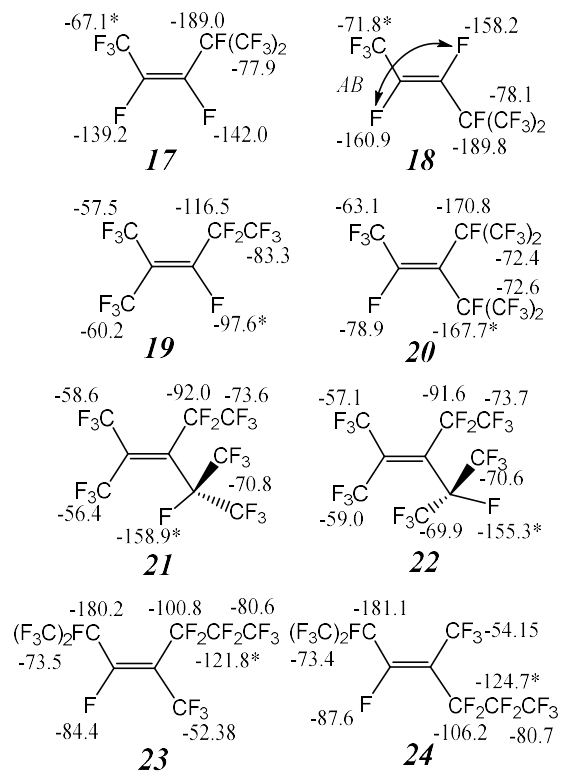
На основе спиртов $\text{H}(\text{CF}_2\text{CF}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ ($n=1\div 6$) предложен ряд лекарственных препаратов, в частности, антинеопластических средств, анестезирующих и антигельминтных средств.

С участием ПФ ФГУП «РНЦ «Прикладная химия» разработаны технологии получения полифторированных эфиров **14-16**, которые используются при синтезе анестезирующих препаратов, заменителей хладонов и т.д.

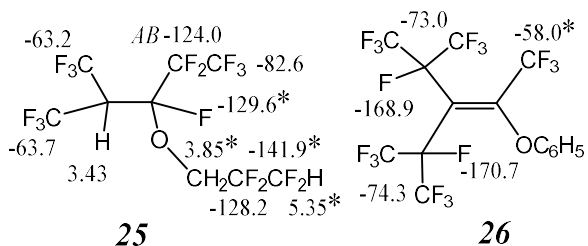
6.28*	-126.2			
	$(\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$			14
	-138.1*	4.03*		
6.55*	-129.2	-119.1	4.93	
	$(\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$			15
	-137.2*	-124.2	4.19*	
6.70*	-128.4	-122.1	-118.7	4.95
	$(\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$			16
	-137.2*	-122.1	-120.9	4.23*

В заключение следует упомянуть о разработанной технологии олигомеризации гексафторпропилена «ФОЛ-62» и «ФОЛ-63» **17-24**. Димеры и тримеры используются в

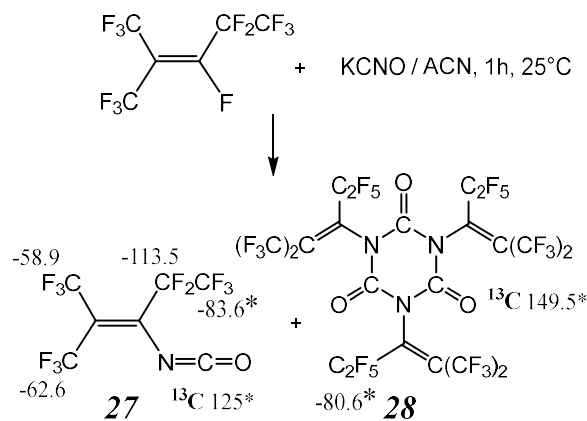
качестве пожаротушающих агентов и в электронной промышленности.



Продукты на основе «ФОЛ», например, **25-28**, потенциально обладают высокой физиологической активностью и могут применяться в медицине и фармакологии [7].



Взаимодействием димера гексафторпропилена **19** с цианатом калия в среде ацетонитрила получен не описанный ранее изоцианат **27**. В качестве минорного продукта выделен перфторзамещенный триазинантрион **28**, в котором сигналы $C=O$ и CF_3CF_2 сдвигаются в более слабое поле вследствие дезэкранирования объемными перфторированными заместителями.



В зависимости от условий проведения синтеза возможно получение либо продукта **27**, либо его тримера **28**. Идентификация соединений может проводиться по результатам ЯМР-спектроскопии фтора и углерода. Показано, что в тримере резонансная линия углерода в перфторированном продукте также смещается в более слабое поле.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker WP80SY 80 МГц (Acetone-*d*₆, **8-16**) и Avance III HD 400 МГц (**3-7**, **26**: CDCl₃; **17-25**, **27**, **28**: индивид. жидкость+капилляр DMSO-*d*₆ с добавкой C₆H₅CF₃). Эталоны (δ, м.д., отн. TMS), 1H: 2.50 – DMSO-*d*₆, 7.26 – CDCl₃; ¹³C: 39.52 – DMSO-*d*₆, 77.16 – CDCl₃. Эталон ¹⁹F (δ, м.д., отн. CFCl₃): бензотрифторид в Acetone-*d*₆ и DMSO-*d*₆ -63.90 м.д.; бензотрифторид в капилляре DMSO-*d*₆ -61.19 м.д.

Спектральные характеристики приведены для следующих соединений: **1**. 4'-фтор-4-((метоксикарбонил)окси)-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота. **2**. 4,4'-(2,2,2-трихлорэтан-1,1-диил)бис(фторбензол). **3**. 4,4'-метилендианилин. **4**. бис(4-фторфенил)метан. **5**. 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол). **6**. бис(4-фторфенил)дихлорметан. **7**. Бис(4-фторфенил)-метанон. **8**. 2,2,3,3-тетрафторпропан-1-ол. **9**.

2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентан-1-ол. **10.**
 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафторгептан-1-ол.
11. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадека-
 фторнонан-1-ол. **12.** 2,2,3,3,4,4,5,5,-
 6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11-эйкозафторундекан-
 1-ол. **13.** 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,-
 11,12,12,13,13-тетракозфтортридекан-1-ол. **14.**
 1,1,2,2-тетрафтор-3-(2,2,3,3-тетрафтор-
 пропокси)пропан. **15.** бис((2,2,3,3,4,4,5,5-
 октафторпентил)окси)метан. **16.** Бис((2,2,3,3,-
 4,4,5,5,6,6,7,7-додекафторгептил)окси)метан.
17. (Z)-1,1,1,2,3,4,5,5,5-нонафтор-4-(трифтор-
 метил)пент-2-ен. **18.** (E)-1,1,1,2,3,4,5,5,5-
 наофтор-4-(трифторметил)пент-2-ен. **19.**
 1,1,1,3,4,4,5,5,5-нонафтор-2-(трифторметил)-
 пент-2-ен. **20.** 1,2,4,5,5,5-октафтор-3-
 (перфторпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пент-
 2-ен. **21.** 1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-3-(перфтор-
 пропан-2-ил)-2-(трифторметил)пент-2-ен. **22.**
 1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-3-(перфторпропан-2-
 ил)-2-(трифторметил)пент-2-ен. **23.** (Z)-
 1,1,1,2,3,5,5,6,6,7,7,7-додекафтор-2,4-
 бис(трифторметил)гепт-3-ен. **24.** (E)-
 1,1,1,2,3,5,5,6,6,7,7,7-додекафтор-2,4-бис(три-
 фторметил)гепт-3-ен. **25.** 1,1,1,2,3,5,5,5-нона-
 фтор-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-4-
 (трифторметил)пентан. **26.** ((1,1,1,4,5,5,5-
 гептафтор-3-(перфторпропан-2-ил)-4-
 (трифторметил)пент-2-ен-2-ил)окси)бензол.
27. 1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-3-изоцианато-2-
 (трифторметил)пент-2-ен. ^{13}C (101 МГц, кап. с
 DMSO) δ 133.6 (т, $J = 30.4$ Гц), 125.1 (с), 120.9
 (септ.мульти., $J = 32$ Гц), 119.0 (кк, $J = 277.0$, 2.2
 Гц)118.4 (к, $J = 273.8$ Гц), 116.7 (кт, $J = 287.0$,
 35.5 Гц), 109.2 (т.кв., $J = 262.7$, 40.8 Гц). ^{19}F
 (376 МГц, кап. с DMSO) δ -58.93 (ткк, $J = 21.9$,
 10.4, 8.5 Гц), -62.58 (кт, $J = 10.4$, 1.1 Гц), -83.63
 (тк, $J = 8.5$, 1.5 Гц), -113.49 (ккк, $J = 21.9$, 1.5,

1.1 Гц). **28.** 1,3,5-трис(1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-
 2-(трифторметил)пент-2-ен-3-ил)-1,3,5-
 триазиан-2,4,6-трион. N- $^{13}\text{C}=\text{O}$ (101 МГц, Ас-
d6) δ 149.5. ^{19}F (376 МГц, Ас-*d6*) δ -58.93 (ткк, J
 = 21.9, 10.4, 8.5 Гц), -62.58 (кт, $J = 10.4$, 1.1
 Гц), -83.63 (тк, $J = 8.5$, 1.5 Гц), -113.49 (ккк, $J =$
 21.9, 1.5, 1.1 Гц).

Библиографический список

1. *Dolbier, William R.* Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists. John Wiley & Sons, 2006. 235 с.
2. *Поспелова Н. Б., Мокрушин И. Г.* Особенности ЯМР-анализа перфторированных соединений // Вестник Пермского Университета. Серия «Химия». 2016. Вып. 3(23). С. 85-91.
3. *Способ* получения 4,4'-дифтор-бензофенона: патент РФ 2394016 Российская Федерация / Регль Харальд (АТ), Унгеранк Маркус (АТ), заявитель и патентообладатель Евоник Файбрес ГМБХ (АТ) – заявл. 27.07.2006; опубл. 10.07.2010.
4. *Бахмутов Ю. Л., Харитонов О. Г., Козен А. Л., и др.* Фторсодержащие мономеры ароматического ряда для поликонденсации полимеров // Соединения фтора. Химия, технология, применение. Сб. научн. трудов. СПб, 2009 г.
5. *Шарапов Д.С., Шапошникова В.В., Салазкин С.Н., и др.* Синтез полиариллен-эфиркетонов, содержащих концевые фенольные группы. Изв. Ак. наук, Сер. хим. 2004. № 9. С. 1958-1961.
6. *Способ* получения полифторированных спиртов: патент 2209204 Российская Федерация / Уклонский И.П., Денисенков В.Ф., Ильин А.Н. и др., заявитель и патентообладатель Открытое акционерное

общество "Галоген" – заявл. 19.03.2002; опубл. 27.07.2003.

7. Пospelova Н. Б., Мокрушин И. Г. Способ идентификации димеров и тримеров гексафторпропилена методом ЯМР ^{19}F // Фторные заметки. 2017. Вып. 115. С 5-6.

8. Backvall J.E., Baldwin J.E., Williams R.M. High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Elsevier, 2009. 552 с.

9. Silverstein R. M., Webster Fr. X., Kiemle D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley & Sons, 2006. 464 с.

References

1. Dolbier, William R. (2006), *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, John Wiley & Sons, USA, NY.

2. Pospelova, N. B. and Mokrushin, I. G. (2016), "Experience of NMR analysis of perfluorinated compounds", *Bulletin of Perm University. Chemistry*, vol. 3(23), pp. 85-91.

3. Regl', Kharal'd and Ungerand, Markus (AT), Evonik Fajbres GMBKh (2006), *A process for the preparation of 4,4'-difluorobenzophenone*, State Register of Patents of Russia, Moscow, Pat. № 2394016.

4. Bahmutov, U. L., Haritonov, O. G., Kozen, A. L. and Balduev, M. E. (2009), *Fluorine-containing monomers of the aromatic series for the polycondensation of polyamides*,

Fluorine compounds. Chemistry, technology, use, Sci.-Tech collected articles, Russia, Saint-Petersburg.

5. Sharapov, D. S., Shaposhnikova, V. V., Salazkin, S. N., Mamedova, I. A., Dubrovina, L. V., Blagodatskih, I. V. and Babushkina, T. A. (2004), *Synthesis of polyarylene-ether ketones containing terminal phenolic groups*. Proc. Acad. Sci. Chemistry Ser, Russia, vol. 9. pp 1958-1961.

6. Uklonskii, И.И., Denisenkov, V.F., Ilin, A.N., Mineev, S.N., Bahmutov, U.L., Ivanova, L.M., Open Joint-Stock Company "Halogen" (2002), Preparation method for polyfluorinated alcohols, State Register of Patents of Russia, Perm, Pat. № 2209204.

7. Pospelova N. B. and Mokrushin I. G. (2017), "Identification method of hexafluoropropylene dimers and trimers by ^{19}F NMR", *Bulletin of Perm University. Chemistry*, vol. 6(115), pp. 5-6.

8. Backvall J. E., Baldwin J. E. and Williams R. M. (2009), "High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry", Elsevier, Netherlands, Amsterdam.

9. Silverstein R. M., Webster Fr. X. and Kiemle D. J. (2006), "Spectrometric Identification of Organic Compounds", John Wiley & Sons, USA, NY.

Об авторах

Поспелова Нина Борисовна,
старший научный сотрудник, РНЦ «Прикладная химия», Пермский филиал,
614034, Пермский край, г. Пермь,
ул. Воронежская, 41

Чекменева Ксения Игоревна,
инженер, РНЦ «Прикладная химия», Пермский филиал
614034, Пермский край, г. Пермь,
ул. Воронежская, 41

Галеев Андрей Русланович,
инженер кафедры органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Мокрушин Иван Геннадьевич, кандидат
химических наук, старший преподаватель
кафедры неорганической химии,
Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

About the authors

Pospelova Nina B., Senior Researcher, Federal State
Unitary Enterprise "Russian Scientific Center"
Applied Chemistry ", Perm Branch.
41, Voronezhskaya Str. Perm, Russia, 614034

Chekmeneva Ksenia I., Engineer, Federal State
Unitary Enterprise "Russian Scientific Center"
Applied Chemistry ", Perm Branch
41, Voronezhskaya Str. Perm, Russia, 614034

Galeev Andrey Ruslanovich, Engineer,
Department of organic chemistry
Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990

Mokrushin Ivan G., Ph.D., senior lecturer
Department of inorganic chemistry,
Perm State University.
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990

Информация для цитирования

Поспелова Н. Б., Чекменева К.И., Галеев А.Р., и др. Спектры ЯМР фторированных прекурсоров физиологически активных веществ // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 4. С. 436–443. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-436-443.

Pospelova N. B., Chekmeneva K.I., Galeev A.R., i dr. Spektry jamr ftorirovannyh prekursorov fiziologicheskii aktivnyh veshhestv [NMR Spectra of Fluorinated Precursors of Physiologically Active Substances] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 4. P. 436–443 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2018-4-436-443.