

I. G. Logvinenko^{1,2}, V. G. Dolovanyuk¹, I. S. Kondratov^{1,2}¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України, Україна² ТОВ НВП «Єнамін», Україна

02094, м. Київ, вул. Червоноткацька, 78. E-mail: kondratov@mail.enamine.net

Препаративний метод синтезу 4-(трифлуорометокси)-піперидину та 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину

Мета. Розробити зручний синтетичний метод для одержання мультиграмових кількостей 4-(трифлуорометокси)піперидину та 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину – перспективних будівельних блоків для медичної хімії.

Результати та їх обговорення. Синтезовано 4-(трифлуорометокси)піперидин (8,4 г) та 4-(трифлуорометоксиметил)піперидин (12,9 г) у п'ять стадій, виходячи з 4-гідроксипіперидину (сумарний вихід – 40%) та 4-(гідроксиметил)піперидину (сумарний вихід – 13,5%) відповідно.

Експериментальна частина. Першою стадією синтетичної стратегії було ацилювання 4-гідроксипіперидину бензоїлхлоридом. Одержаний N-бензоїл-4-гідроксипіперидин було перетворено на N-бензоїл-4-(трифлуорометоксипіперидин у дві стадії з використанням методу Хіями (синтез відповідного S-метилксантату і наступні десульфурізація та флуорування з використанням N-бромосукциніміду та реагенту Ола). Далі N-бензоїльну групу було відновлено до бензильної, зняття якої проводили з використанням 1-хлороетилхлороформіату. Аналогічну схему було використано для синтезу 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину, виходячи з 4-(гідроксиметил)піперидину. Структуру і склад синтезованих сполук доведено даними ¹H, ¹³C і ¹⁹F ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Висновки. Розроблений метод є зручним підходом до синтезу мультиграмових кількостей 4-(трифлуорометокси)піперидину та 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину та може бути використаний для синтезу інших вторинних амінів, що містять CF₃O-групу.

Ключові слова: флуорування; трифлуорометоксигрупа; ксантат; піперидин; захисна група

I. G. Logvinenko^{1,2}, V. G. Dolovanyuk¹, I. S. Kondratov^{1,2}

¹ V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

² Enamine Ltd, Ukraine

The preparative synthetic approach to 4-(trifluoromethoxy)piperidine and 4-(trifluoromethoxymethyl)piperidine

Aim. To develop a convenient synthetic approach for the preparation of multigram amounts of 4-(trifluoromethoxy)piperidine and 4-(trifluoromethoxymethyl)piperidine – promising building blocks for medicinal chemistry.

Results and discussion. 4-(Trifluoromethoxy)piperidine (8.4 g) and 4-(trifluoromethoxymethyl)piperidine (12.9 g) were synthesized in 5 stages starting from 4-hydroxypiperidine (the overall yield 40%) and 4-(hydroxymethyl)piperidine (the overall yield 13.5%), respectively.

Experimental part. The first stage of the synthetic strategy was acylation of 4-hydroxypiperidine with benzoyl chloride. N-benzoyl-4-hydroxypiperidine obtained was transformed to N-benzoyl-4-(trifluoromethoxy)piperidine in two stages using the Hiyama method (the synthesis of the corresponding S-methyl xanthate with the subsequent desulfurization/fluorination using N-bromosuccinimide and Olah's reagent). Then the N-benzoyl group was reduced to benzyl one, which was removed using 1-chloroethyl chloroformate. The similar approach was applied to the synthesis of 4-(trifluoromethoxymethyl)piperidine starting from 4-(hydroxymethyl)piperidine. The structure and composition of the compounds synthesized were confirmed by ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectroscopy, mass-spectrometry and elemental analysis.

Conclusions. The synthetic approach developed is a convenient method for the multigram preparation of 4-(trifluoromethoxy)piperidine and 4-(trifluoromethoxymethyl)piperidine and can be used for the synthesis of other secondary amines containing the CF₃O-group.

Key words: fluorination; trifluoromethoxy group; xanthate; piperidine; protection group

Copyright © 2021, I. G. Logvinenko, V. G. Dolovanyuk, I. S. Kondratov

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Введення флуоровмісних замісників в органічні сполуки все частіше використовують в агрохімії, розробці лікарських засобів, нових матеріалів тощо [1, 2]. Такий інтерес зумовлено насамперед унікальними електронними властивостями цих замісників та їхньою просторовою будовою. Їх введення у певні положення біологічно активних сполук часто призводить до покращення активності, селективності, метаболічної стійкості та інших фармакокінетичних та фармакодинаміч-

них характеристик речовин. З іншого боку, активне застосування флуороорганічних сполук пов'язано з тим, що за останні десятиліття було розроблено чимало ефективних методів введення Флуору та флуоровмісних замісників, запропоновано низку зручних і доступних реагентів та білдинг-блоків (Building Blocks), що значно спрощують методи синтезу різноманітних флуороорганічних сполук та дозволяють вводити флуоровані замісники в певне положення [2].

На відміну від інших флуоровмісних замісників, трифлуорометокси групу (CF_3O -) використовують не так часто, хоча фізико-хімічні та структурні властивості CF_3O -вмісних сполук є доволі привабливими, зокрема для застосування в розробці лікарських засобів [3]. Відомо лише кілька CF_3O -вмісних ароматичних сполук, що знайшли практичне застосування. Серед них препарат для лікування бічного аміотрофічного склерозу (БАС) Рилузол, регулятор зростання рослин Флупримідол, про-інсектицид Індоксакарб і регулятор зростання комах Трифлумурон (рис.).

Для синтезу CF_3O -вмісних сполук було розроблено декілька ефективних методів синтезу з використанням реагентів Рупперта-Пракаша [4], Тоні [5] та Умемото [6]. Проте, попри різні переваги та привабливість запропонованих методів, їх застосування часто є обмеженим та дорогим. Тому найбільш уживаним залишається класичний метод, запропонований групою Хіямі [7], – десульфуризація/флуорування ксантатів з використанням N-бромосукциніміду та реагенту Ола (піридин/HF). Водночас жорсткі умови проведення флуорування не дозволяють ефективно використовувати цей метод для введення CF_3O -групи на останніх стадіях синтезу складних органічних молекул (last stage modification) під час створення лікарських засобів. Альтернативою для «конструювання» більш складних молекул може бути використання доступних, простих за будовою CF_3O -вмісних реагентів та білдинг-блоків. Такий підхід, зокрема, активно застосовують для синтезу складних CF_3O -вмісних ароматичних сполук, оскільки чимало відповідних трифлуорометоксивмісних реагентів/білдинг-блоків є комерційно доступними. Разом з тим

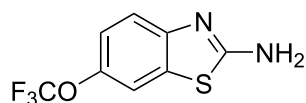
аліфатичні CF_3O -вмісні будівельні блоки є менш доступними і, як результат, їх значно рідше застосовують у медико-хімічних проєктах.

Продовжуючи наші попередні дослідження у сфері синтезу CF_3O -вмісних сполук [8, 9], у цій роботі ми репрезентуємо розробку мультиграмового синтезу 4-(трифлуорометокси)піперидину та 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину – перспективних будівельних блоків для застосування в медичній хімії.

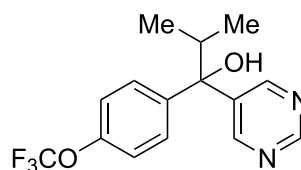
Результати та їх обговорення

Синтез трифлуорометоксивмісних аліфатичних амінів з відповідних аміноспиртів ускладнюється необхідністю захисту аміногрупи. При цьому захисна група має витримувати достатньо жорсткі умови флуорування за методом Хіямі і водночас її зняття не має призводити до руйнації CF_3O -групи. Раніше для синтезу трифлуорометоксивмісних вторинних циклічних амінів нами було використано тозильний захист [10], проте його застосування також не є ефективним: зняття тозильної групи вимагає достатньо жорстких умов (кип'ятіння з амальгамою натрію в метанолі), за яких відбувається часткова або повна руйнація CF_3O -групи. З цієї ж причини використання амідного захисту (ацетильний, бензоїльний) не є зручним: гідроліз відповідних амідів вимагає жорстких лужних умов, що призводить і до гідролізу CF_3O -групи.

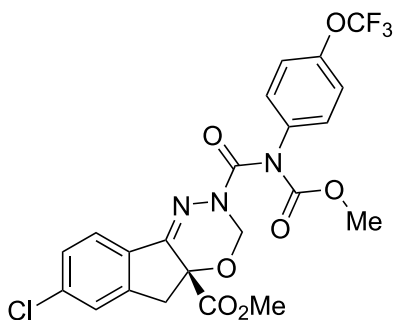
Також раніше повідомлялось про можливість застосування класичних Boc- та Cbz-захистів для проведення синтезу CF_3O -вмісних вторинних циклічних амінів [11, 12], проте наші намагання відтворити ці методики для синтезу амінів прийнятної



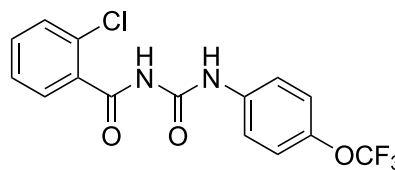
Рилузол



Флупримідол



Індоксакарб



Трифлумурон

Рис. CF_3O -вмісні сполуки, що знайшли застосування у фармацевтиці та агрохімії

чистоти не були успішними. Так, Вос-захист не витримує умов фторування, що значно ускладнює виділення цільових амінів. У випадку Cbz-захисту за умов проведення флуорування за методом Хіями відбувається також бромовання ароматичного кільця, яке ускладнює подальше зняття цього захисту навіть за жорстких умов.

Як альтернативний шлях до CF₃O-вмісних вторинних циклічних амінів **1** (схема 1) ми розглянули застосування N-бензоїльного захисту, зняття якого після флуорування запропонували проводити в дві стадії: відновленням N-бензоїльної групи до N-бензильної і подальшим використанням класичних методів дебензилювання. Зняття бензильного захисту не вимагає застосування жорстких лужних умов, і ми очікували отримати високі виходи цільових амінів **1a,b**, на синтезі яких було вирішено випробувати запропонований підхід.

Синтез аміну **1a** розпочинався з комерційно доступного 4-гідроксипіперидину (**2a**) (схема 2). Його бензоїлювання проводили з використанням бензоїлхлориду в присутності триетиламіну. Продукт ацилювання – N-бензоїл-4-гідроксипіперидин (**3a**) – було одержано з виходом 94% та перетворено на ксантат **4a** шляхом його взаємодії з сірковуглецем у присутності натрій гідриду з наступною взаємодією проміжної натрієвої солі з метилйодидом (вихід 90%). Одержаний ксантат **4a** було введено в реакцію флуорування за типових умов методу Хіями з утворенням CF₃O-вмісного амиду **5a** з виходом 90%, який було введено в наступну стадію без додаткового очищення. Далі нами було зроблено спробу зняти бензоїльний захист шляхом лужного гідролізу. Однак реакція відбувалась з руйнуванням CF₃O-групи. Єдиним виділеним продуктом був аміноспирт **2a**. Подібний результат також було отримано за умов кислотного гідролізу. З огляду на це, було застосовано іншу методологію видалення бензоїльної групи шляхом послідовних реакцій віднов-

лення та дебензилювання. Відновлення амідного фрагмента сполуки **5a** проводили з використанням літій алюмогідриду (вихід продукту **6a** склав 70%). Наступною реакцією було зняття бензильної групи. Гідрування сполуки **6a** з використанням 10% Pd/C не дало бажаних результатів. Навіть за гідрування під тиском 20 атм конверсія гідрогенолізу складала менше 10%. Кращі результати було досягнуто за використання 1-хлоретилхлороформіату [13]. Реакцію проводили в ди-хлороетані, і цільовий амін **1a** було одержано у вигляді гідрохлориду з виходом 76%. Розроблений метод дозволив одержати цільовий амін **1a** (гідрохлорид) у кількості 8,4 г із сумарним виходом 40% за 5 стадій (виходячи з 4-гідроксипіперидину).

Аналогічну схему було використано для синтезу 4-(трифлуорометоксиметил)піперидину (**1b**) (схема 3). У цьому випадку було одержано 12,9 г аміну **1b** (у вигляді гідрохлориду) із сумарним виходом 13,5% за 5 стадій (виходячи з 4-(гідроксиметил)піперидину (**2b**)).

Експериментальна частина

Розчинники було очищено за допомогою стандартних методів. У дослідженні використано вихідні речовини виробництва Acros, Merck, Fluka та НВП «Єнамін». Спектри ¹H, ¹³C та ¹⁹F ЯМР одержано на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ¹H ЯМР та 376 МГц для ¹⁹F ЯМР) і Bruker 170 Avance 500 (за 500 МГц для ¹H ЯМР, 126 МГц для ¹³C ЯМР) за 25°C, хімічний зсув визначено в м.ч. відносно тетраметилсилану (¹H та ¹³C ЯМР) та трихлорофлуорометану (¹⁹F ЯМР), константу спінової взаємодії наведено у Гц, мультиплетність визначено як: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, дд – дублет дублетів, м – мультиплет, уш. – уширений сигнал. Колонкову хроматографію застосовували з силікагелем 60 (Merck, розмір частинок 0,040–0,063 мм). Чистоту сполук контро-

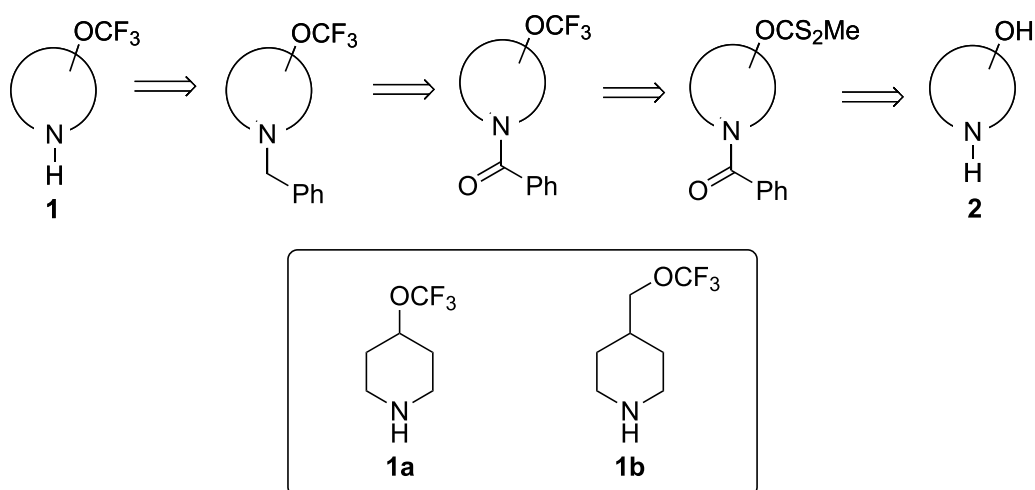


Схема 1. Загальна ретросинтетична схема синтезу циклічних CF₃O-вмісних амінів **1** та структури цільових сполук **1a,b**

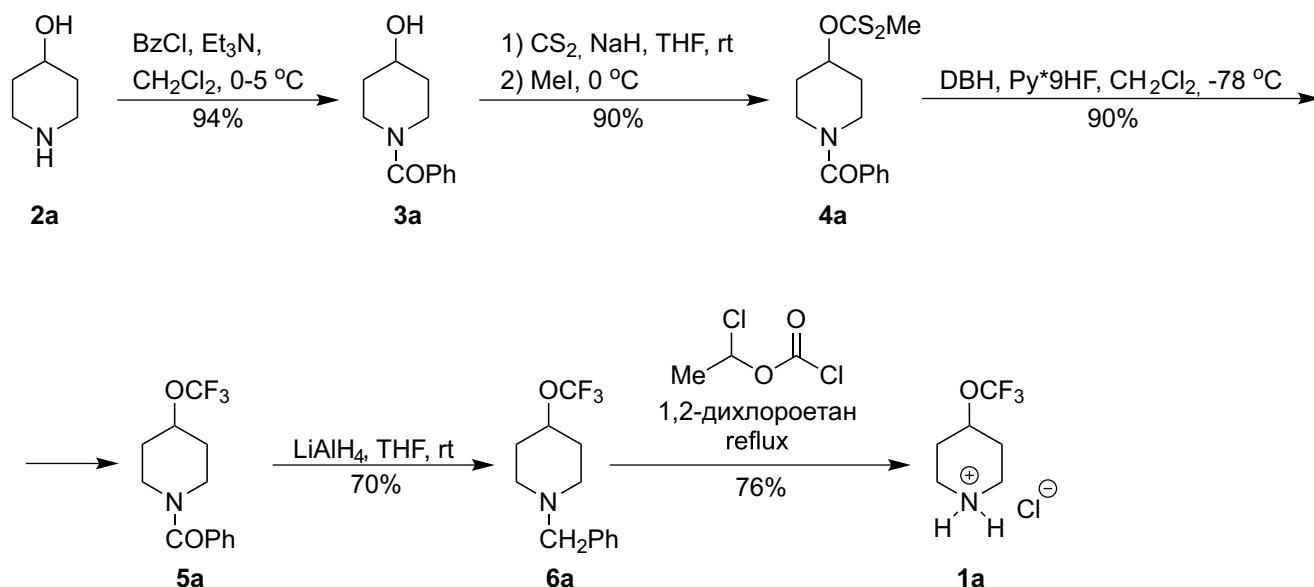


Схема 2. Синтез 4-(трифлуорометокси)піперидиній хлориду (1a)

лювали за допомогою ТШХ (silica gel 60 F254, Merck). Елементний аналіз виконано в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка за допомогою приладу Vario MICRO Cube CHNS/O analyzer. Мас-спектри було записано на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (CI)).

Синтез N-бензоїл 4-гідроксіпіперидину (3a). Розчин бензоїлхлориду (69,5 г; 0,50 моль) у дихлорометані (100 мл) додають по краплям до розчину 4-гідроксіпіперидину (2a) (50,0 г; 0,50 моль) та триетиламіну (70 мл; 0,50 моль) в 500 мл дихлорометану за температури 0–5 °C. Одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі, потім промивають водою (2 × 200 мл) та насиченим розчином солі (200 мл), сушать над безводним натрій сульфатом та концентрують за

зниженого тиску. Одержану сполуку 3a використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

Тверда біла речовина. Вихід – 96,0 г (94%). Т. пл. 86–87 °C (*lit.* Т. пл. 89–90 °C [14]). Розраховано для C₁₂H₁₅NO₂, %: C 70,22; H 7,37; N 6,82. Визначено, %: C 70,13; H 7,45; N 6,69. Спектральні дані сполуки 3a ідентичні описаним у літературі [14]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,40–1,75 (2H, м); 1,77–2,07 (2H, м); 2,68 (1H, уш. с.); 3,13–3,44 (2H, м); 3,59–3,75 (1H, м); 3,93–4,01 (1H, м); 4,13–4,29 (1H, м); 7,37–7,43 (5H, м). MS (CI), m/z: 206,2 [M+H]⁺.

Синтез O-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-S-метилкарбонотіюату (4a). Суспензію натрій гідриду (60% у мінеральній олії, 37,4 г; 0,94 моль) у сухому ТГФ (800 мл) в колбі, що оснащена магнітним змішувачем, рахівником бульбашок, термометром та крапельною воронкою, охолоджують

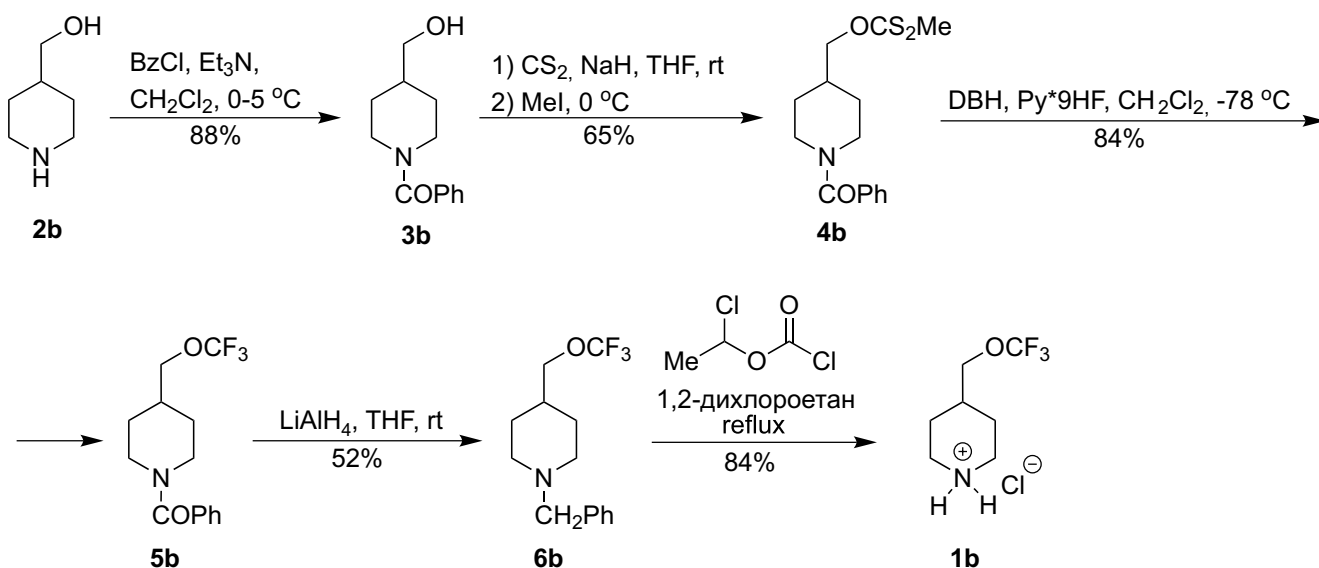


Схема 3. Синтез 4-(трифлуорометоксиметил)піперидиній хлориду (1b)

до 10–15°C. Сполуку **3a** (96,0 г; 0,47 моль) у ТГФ (500 мл) додають по краплям до суспензії натрій гідриду за інтенсивного перемішування та за температури не вище 25°C. Виділення водню контролюють за допомогою рахівника бульбашок. Після закінчення додавання реакційну суміш залишають перемішуватися за кімнатної температури ще на 5 годин. Потім суміш охолоджують до 0°C та за перемішування додають по краплям розчин сірководню (106,9 г; 1,40 моль) у ТГФ (250 мл). Суміш залишають перемішуватися за кімнатної температури протягом ночі, далі охолоджують до 0°C та по краплям додають метилйодид (119,6 г; 0,84 моль). Після цього реакційну суміш залишають за кімнатної температури ще на 2 години, охолоджують до 0°C, по краплям обережно додають воду (100 мл) та концентрують за зниженого тиску. Одержаний осад розчиняють в етилацетаті (1 л), промивають водою (200 мл), насиченим розчином солі (200 мл), сушать над безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують за зниженого тиску. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/ЕтОАс, 8:2, $R_f = 0,25$), одержуючи сполуку **4a**.

Тверда жовтувата речовина. Вихід – 125,1 г (90%). Т. пл. 47–48°C. Розраховано для $C_{14}H_{17}NO_2S_2$, %: С 56,92; Н 5,80; N 4,74. Визначено, %: С 57,04; Н 5,69; N 4,81. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,74–2,17 (4H, м); 2,55 (3H, с); 3,26–4,04 (4H, м); 5,72–5,87 (1H, м); 7,31–7,54 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 19,0; 30,5; 44,6; 78,2; 126,8; 128,5; 129,7; 135,8; 170,5; 215,0. MS (CI), m/z: 296,2 [M+H]⁺.

Синтез N-бензоіл 4-трифлуорометоксипіперидину (5a). Суміш 1,3-дібромо-5,5-диметилгідантоїну (209,0 г; 0,73 моль) у дихлорометані (1 л) охолоджують до –78°C у 2-х літровому тefлоновому реакторі, який оснащено верхньоповідним змішувачем та рахівником бульбашок, за продування аргоном. Далі по краплям додають піридин*9HF (реагент Ола, 174 мл) та розчин сполуки **4a** (75,3 г; 0,24 моль) у дихлорометані (125 мл). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 3 години. Потім суміш виливають у воду з льодом (1 л), відокремлюють органічний шар та екстрагують водну частину дихлорометаном (2 × 150 мл). Органічні шари об'єднують, промивають холодним (5°C) 37% розчином натрій бісульфіту (400 мл), водою (400 мл), сушать над безводним натрій сульфатом та фільтрують через шар силікагелю. Після упарювання у вакуумі одержують неочищений продукт **5a**, який використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

Жовта олія. Вихід – 62,5 г (90%). Розраховано для $C_{13}H_{14}F_3NO_2$, %: С 57,14; Н 5,16; N 5,13. Визначено, %: С 57,01; Н 5,28; N 5,27. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,60–2,14 (4H, м); 3,21–4,08 (4H, м);

4,44–4,56 (1H, м); 7,31–7,46 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 31,5; 44,0; 73,8 (кв, $J = 2,5$ Гц); 121,6 (кв, $J = 254,0$ Гц); 126,8; 128,5; 129,8; 135,6; 170,5. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –58,56 (с). MS (CI), m/z: 274,2 [M+H]⁺.

Синтез N-бензил-4-трифлуорометоксипіперидину (6a). До суспензії літій алюмогідриду (8,3 г; 0,22 моль) у сухому ТГФ (500 мл) за 0°C додають розчин сполуки **5a** (32,0 г; 0,12 моль) у ТГФ (100 мл) та залишають суміш за інтенсивного перемішування за кімнатної температури протягом ночі. Потім суміш охолоджують та до неї по краплям додають воду (5 мл), потім 15% розчин натрій гідроксиду (7 мл) та знову воду (5 мл) за 0°C. Одержану суміш екстрагують етилацетатом (3 × 250 мл), фільтрують через шар силікагелю, промивають етилацетатом та упарюють. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/ЕтОАс, 7:3, $R_f = 0,35$) та одержують сполуку **6a**.

Жовта олія. Вихід – 16,2 г (52%). Розраховано для $C_{13}H_{16}F_3NO$, %: С 60,22; Н 6,22; N 5,40. Визначено, %: С 60,06; Н 6,13; N 5,54. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,76–1,88 (2H, м); 1,89–1,99 (2H, м); 2,19–2,31 (2H, м); 2,66–2,75 (2H, м); 3,49 (2H, с, CH_2); 4,19–4,31 (1H, м); 7,20–7,37 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 31,6; 50,2; 60,4; 62,8; 121,7 (кв, $J = 254,0$ Гц); 127,1; 128,2; 129,0; 138,2. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –58,25 (с). MS (CI), m/z: 260,2 [M+H]⁺.

Синтез 4-(трифлуорометокси)піперидиній хлориду (1a). Речовину **6a** (13,8 г; 41 ммоль) в 1,2-дихлороетані (200 мл) охолоджують до 0°C. Поступово додають розчин 1-хлороетилхлороформіату (10,9 г; 76 ммоль) в 1,2-дихлороетані (20 мл) і перемішують протягом 15 хвилин за 0°C. Після цього реакційну суміш кип'ятять за перемішування протягом ночі, після чого її охолоджують та упарюють у вакуумі. Осад, що утворився, розчиняють у метанолі і кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують, а розчинник упарюють. Залишок затирають у діетиловому етері та одержують сполуку **1a** у вигляді гідрохлориду, яку кристалізують з ацетонітрилу.

Безбарвна тверда речовина. Вихід – 8,4 г (76%). Т. пл. 170–172°C (MeCN). Розраховано для $C_6H_{11}ClF_3NO$, %: С 35,05; Н 5,39; N 6,81. Визначено, %: С 35,14; Н 5,46; N 6,78. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 1,85–1,98 (2H, м); 2,04–2,18 (2H, м); 3,09–3,24 (4H, м); 4,65–4,80 (1H, м); 9,22 (2H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 28,2; 40,5; 73,0 (кв, $J = 1,9$ Гц); 121,6 (кв, $J = 254,0$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –56,97 (с). MS (CI) m/z: 170,1 [M+H]⁺.

Синтез N-бензоіл 4-(гідроксиметил)піперидину (3b). Сполуку **3b** було одержано за вищеприписаною методикою для синтезу сполуки **3a**,

виходячи зі сполуки **2b** (69,1 г; 0,6 моль), бензоїлхлориду (84,4 г; 0,6 моль) та триетиламіну (84,0 мл; 1,2 моль).

Тверда біла речовина. Вихід – 115,8 г (88%). Т. пл. 81–83°C (лит. Т. пл. 83–85°C [15]). Розраховано для $C_{13}H_{17}NO_2$, %: С 71,21; Н 7,81; N 6,39. Визначено, %: С 71,14; Н 7,96; N 6,28. Спектральні дані сполуки **3b** ідентичні описаним у літературі [15]. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,07–1,40 (2H, м); 1,56–1,98 (3H, м); 2,64–3,07 (2H, м); 3,52 (2H, д, $J = 5,9$ Гц); 3,69–3,88 (1H, м); 4,60–4,84 (1H, м); 7,30–7,46 (5H, м). MS (CI), m/z : 219,2 [M+H]⁺.

Синтез O-((1-бензоїлпіперидин-4-іл)метил)-S-метилкарбондитіолату (4b). Сполуку **4b** було одержано за вищеописаною методикою для синтезу сполуки **4a**, виходячи зі сполуки **3b** (109,7 г; 0,5 моль), натрій гідриду (60% у мінеральній олії, 40,0 г; 1,0 моль), сірковуглецю (114,2 г; 1,5 моль) та метилйодиду (127,8 г; 0,9 моль). Очищують сполуку **4b** за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, 8:2, $R_f = 0,28$).

Жовта олія. Вихід – 101,3 г (65%). Розраховано для $C_{15}H_{19}NO_2S_2$, %: С 58,22; Н 6,19; N 4,53. Визначено, %: С 58,30; Н 6,11; N 4,68. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,15–1,47 (2H, м); 1,66–1,96 (2H, м); 2,06–2,20 (1H, м); 2,54 (3H, с); 2,71–3,07 (2H, с); 3,69–3,87 (1H, м); 4,47 (2H, д, $J = 6,5$ Гц); 4,63–4,84 (1H, м); 7,33–7,43 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 18,6; 28,7; 35,2; 47,0; 76,7; 126,3; 128,0; 129,1; 169,9; 215,6; 135,7. MS (CI), m/z : 310,0 [M+H]⁺.

Синтез N-бензоїл-4-(трифлуорометоксиметил)піперидину (5b). Сполуку **5b** було одержано за вищеописаною методикою для синтезу сполуки **5a**, виходячи зі сполуки **4b** (80,5 г; 0,26 моль), 1,3-дибromo-5,5-диметилгідантоїну (223,0 г; 0,78 моль) та піридин*9HF (186 мл).

Жовта олія. Вихід – 63 г (84%). Розраховано для $C_{14}H_{16}F_3NO_2$, %: С 58,53; Н 5,61; N 4,88. Визначено, %: С 58,39; Н 5,73; N 4,82. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,08–1,42 (2H, м); 1,60–1,89 (2H, м); 1,89–2,02 (1H, м); 2,64–3,10 (2H, м); 3,81 (2H, д,

$J = 6,4$ Гц); 4,61–4,86 (1H, м); 7,29–7,46 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 28,4; 35,3; 46,8; 70,4 (кв, $J = 2,8$ Гц); 121,2 (кв, $J = 254,0$ Гц); 126,4; 128,0; 129,1; 135,6; 169,9. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –61,40 (с). MS (CI), m/z : 288,1 [M+H]⁺.

Синтез N-бензил (4-трифлуорометоксиметил)піперидину (6b). Сполуку **6b** було одержано за вищеописаною методикою для синтезу сполуки **6a**, виходячи зі сполуки **5b** (45,6 г; 0,16 моль) та $LiAlH_4$ (6,0 г; 0,16 моль). Цільову похідну очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, 7:3, $R_f = 0,39$).

Жовта олія. Вихід – 22,8 г (52%). Розраховано для $C_{14}H_{18}F_3NO$, %: С 61,53; Н 6,64; N 5,13. Визначено, %: С 61,62; Н 6,55; N 5,04. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1,19–1,45 (2H, м); 1,62–1,77 (3H, м); 1,91–2,01 (2H, м); 2,85–2,93 (2H, м); 3,48 (с, 2H); 3,78 (2H, д, $J = 6,0$ Гц); 7,22–7,39 (5H, м). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 28,5; 35,4; 53,0; 63,3; 71,7 (кв, $J = 2,8$ Гц); 121,7 (кв, $J = 254,0$ Гц); 126,9; 128,1; 129,1; 138,4. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –61,24 (с). MS (CI), m/z : 274,2 [M+H]⁺.

Синтез 4-(трифлуорометоксиметил)піперидиний хлориду (1b). Сполуку **1b** було одержано за вищеописаною методикою для синтезу сполуки **1a**, виходячи зі сполуки **6b** (19,0 г; 70 ммоль) та 1-хлороетилхлороформіату (13,3 г; 93 ммоль). Сполуку **1b** одержують у вигляді гідрохлориду та кристалізують з ацетонітрилу.

Безбарвна тверда речовина. Вихід – 12,9 г (84%). Т. пл. 146–148°C (MeCN). Розраховано для $C_7H_{13}ClF_3NO$, %: С 38,28; Н 5,97; N 6,38. Визначено, %: С 38,15; Н 5,86; N 6,44. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 1,39–1,53 (2H, м); 1,74–1,83 (2H, м); 1,92–2,02 (1H, м); 2,77–2,90 (2H, м); 3,18–3,27 (2H, м); 3,96 (2H, д, $J = 6,2$ Гц); 8,92 (1H, с); 9,26 (1H, с). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 24,81; 32,97; 42,73; 71,6 (кв, $J = 2,4$ Гц); 121,8 (кв, $J = 254,0$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –59,36 (с). MS (CI), m/z : 184,1 [M+H]⁺.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

- Haufe, G.; Leroux, F. R., Eds. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*; Progress in Fluorine Science Series; Academic Press: San Diego, 2019; Vol. 4.
- Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, 2nd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- Gregory, L.; Armen, P.; Frederic, R. L. Trifluoromethyl Ethers and -Thioethers as Tools for Medicinal Chemistry and Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14* (7), 941–951. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026614666140202210016>.
- Liu, J.-B.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. Silver-Mediated Oxidative Trifluoromethylation of Alcohols to Alkyl Trifluoromethyl Ethers. *Org. Lett.* **2015**, *17* (20), 5048–5051. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02522>.
- Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. Zinc-Mediated Formation of Trifluoromethyl Ethers from Alcohols and Hypervalent Iodine Trifluoromethylation Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (24), 4332–4336. <https://doi.org/10.1002/anie.200900974>.
- Umamoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. CF_3 Oxonium Salts, O-(Trifluoromethyl)dibenzofuranium Salts: In Situ Synthesis, Properties, and Application as a Real CF_3^+ Species Reagent. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 6905–6917. <https://doi.org/10.1021/jo070896r>.
- Shimizu, M.; Hiyama, T. Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (2), 214–231. <https://doi.org/10.1002/anie.200460441>.
- Kondratov, I. S.; Logvinenko, I. G.; Tolmachova, N. A.; Morev, R. N.; Kliachyna, M. A.; Clausen, F.; Daniliuc, C. G.; Haufe, G. Synthesis and physical chemical properties of 2-amino-4-(trifluoromethoxy)butanoic acid – a CF_3O -containing analogue of natural lipophilic amino acids. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (3), 672–679. <https://doi.org/10.1039/C6OB02436J>.

9. Logvinenko, I. G.; Markushyna, Y.; Kondratov, I. S.; Vashchenko, B. V.; Kliachyna, M.; Tokaryeva, Y.; Pivnytska, V.; Grygorenko, O. O.; Haufe, G. Synthesis, physico-chemical properties and microsomal stability of compounds bearing aliphatic trifluoromethoxy group. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *231*, 109461. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109461>.
10. Логвиненко, І. Г.; Кондратов, І. С. Синтез, фізико-хімічні властивості та мікросомальна стабільність аліфатичних трифторометокси-вмісних сполук. В *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали*; Вовк, А. І., Ред.; За матеріалами XXXV Наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (23 квітня 2020 р., м. Київ); Інтерсервіс: Київ, 2020; с 125–129.
11. Bryan, M. C.; Chan B.; Hanan E.; Heffron T.; Purkey H.; Elliott R. L.; Heald R.; Knight J.; Lainchbury M.; Seward E. M. Aminopyrimidine compounds as inhibitors of T760M containing EGFR mutants. International patent WO2014081718, May 30, 2014.
12. Chen, H. S.; Chu, Y.; Do, S.; Estrada, A.; Hu, B.; Kolesnikov, A.; Lin, X.; Lyssikatos, J. P.; Shore, D.; Verma, V.; Wang, L.; Wu, G.; Yuen, P.-W. Substituted heterocyclic sulfonamide compounds useful as TRPA1 modulators. International Patent WO2015052264, April 16, 2015.
13. Yang, B. V.; O'Rourke, D.; Li, J. Mild and Selective Debenzylation of Tertiary Amines Using α -Chloroethyl Chloroformate. *Synlett* **1993**, *1993* (03), 195–196. <https://doi.org/10.1055/s-1993-22398>.
14. Chang, D.; Feiten, H.-J.; Engesser, K.-H.; van Beilen, J. B.; Witholt, B.; Li, Z. Practical Syntheses of N-Substituted 3-Hydroxyazetidines and 4-Hydroxypiperidines by Hydroxylation with Sphingomonas sp. HXN-200. *Org. Lett.* **2002**, *4* (11), 1859–1862. <https://doi.org/10.1021/ol025829s>.
15. Barbe, G.; Charette, A. B. Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Tertiary Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (1), 18–19. <https://doi.org/10.1021/ja077463q>.

Received: 03. 01. 2021

Revised: 27. 01. 2021

Accepted: 05. 02. 2021