

УДК 547-32+661.744.14

І. І. Гайдаржи, Л. А. Мотняк, Б. В. Куншенко

Одеський національний політехнічний університет, кафедра органічних і фармацевтичних технологій, пр. Шевченка, 1, м. Одеса, 65044, Україна, email: i.i.gaidarzhy@opu.ua

СИНТЕЗ ПЕНТАФТОРЕТОКСИБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Досліджено реакції фторування метилових естерів трифторацетоксибензойних кислот чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню. Синтезовано бензойні кислоти, що містять пентафторетоксигрупу в різних положеннях ароматичного ядра. Одержані кислоти можуть бути використані для синтезу фторовмісних місцевих анестетиків.

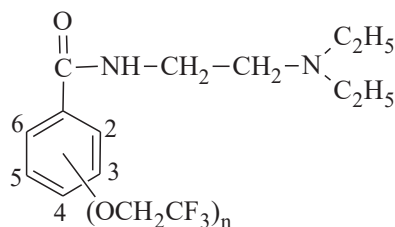
Ключові слова: пентафторетоксигрупа, чотирифториста сірка, фтористий водень, місцеві анестетики.

Одним з представників місцевих анестетиків класу бензамідів є новокаїнамід – препарат, що має місцевоанестезуючу та антиаритмічну активність, проте виявляє токсичність при тривалому застосуванні. В середині 50-х – початку 60-х років ХХ століття американськими вченими активно досліджувалися бензаміди і нафтаміди, що містять трифторетоксигрупу в різних положеннях ароматичного кільця [1].

У роботі [2] описаний синтез ряду аналогів новокаїнамиду, що містять від однієї до трьох трифторетоксигруп в різних положеннях бензольного кільця. Автори відзначають високу антиаритмічну активність одержаних сполук, особливо тих, що містять трифторетоксигрупу в положеннях 2 і 3 ароматичного ядра (таблиця 1) [2]. В роботі досліджується антиаритмічна активність одержаних сполук, однак дані про місцевоанестезуючу активність не наводяться.

Таблиця 1

Антиаритмічна активність N-2-(диетиламіно)етилбензамідів, що містять трифторетоксигрупи в різних положеннях бензенового кільця [1]



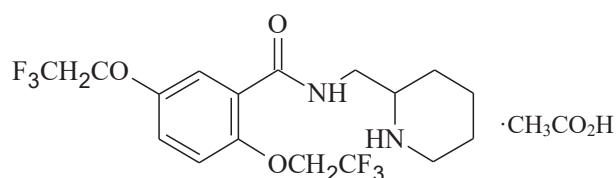
n	Позиція	ED ₅₀ , μ моль/кг
0	4-NH ₂ (новокаїнамід)	1030
1	2	186
1	3	137
1	4	>540
2	2, 3	>540
2	2, 4	>540
2	2, 5	62
2	2, 6	86
2	3, 4	>440
2	3, 5	>440
3	2, 4, 6	117
3	3, 4, 5	>400

З наведених у таблиці даних видно, що заміна аміногрупи на трифторетокси-групу в молекулі новокаїнамідів приводить до значного збільшення антиаритмічної активності одержаних сполук.

Очевидно, фторовмісні сполуки мають кращу розчинність в ліпідах у порівнянні з їх нефторованими аналогами. Крім того, хімічний зв'язок С-Ф має значно більшу енергію, ніж зв'язок С-Н, що підвищує стійкість препарату. Також введення атома фтору в молекулу органічної речовини викликає лише незначні зміни в розмірах і формі молекули одержаної сполуки. Вищевикладені факти є причиною того, що людський організм засвоює фторовмісні сполуки, не відрізняючи їх від нефторованих аналогів.

Найбільшою активністю володіють аналоги новокаїнамідів, що містять трифторетоксигрупу в орто- та мета-положеннях бензольного кільця.

Результатом проведених досліджень стало впровадження в клінічну практику ацетату флекаїніда, нового препарату, одного з найбільш ефективних місцевоанестезуючих і антиаритмічних засобів, що існують на сьогоднішній день.



Однак в літературі не описані аналоги новокаїнамідів, які містять в ароматичному кільці групу $-OCH_2CF_3$, яка має більшу ліпофільність у порівнянні з групою $-OCH_2CF_3$. Введення пентафторетоксигрупи в бензольне кільце новокаїнамідів може сприятливо позначитися на анестезуючих властивостях останнього.

Тому цікаво було розробити методи одержання бензойних кислот, що містять групу $-OCH_2CF_3$ в ароматичному кільці. Такі кислоти можуть бути використані для синтезу фторовмісних аналогів новокаїнамідів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Мас-спектри реєструвалися на пристрої МХ-1321. Метод іонізації – електронний удар. Температура джерела іонів 220 °С. Енергія іонізації електронів 70 еВ. Для аналізу методом ГРХ використаний хроматограф ЛХМ-60. Сталева колонка (1000x3мм) з 5% фазою SE-30 і (3000x3мм) з 15% фазою ПЕГ-20000. Твердий носій Chromosorb WC AW-DMCS). Детектор – катарометр. Газ носій – гелій.

Метилловий естер *para*-гідроксибензойної кислоти (1а).

В колбу, обладнану магнітною мішалкою і зворотним холодильником, завантажують 34,5 г (0,17 моль) *para*-гідроксибензойної кислоти, 100 мл метилового спирту та 10 мл концентрованої сірчаної кислоти. Кип'ятять 4 години при температурі 90 °С. Реакційну суміш упарюють насухо та охолоджують. Отриманий твердий продукт промивають водою від сірчаної кислоти, відфільтровують на лійці Бюхнера і сушать в сушильній шафі при 50 °С. Одержують 34,6 г (91 %) продукту (1а) Т.пл.=122–125 °С (літ. 125–127 °С [3]).

Метиллові естери мета- та орто-гідроксибензойних кислот (1b, 1c).

Синтез здійснюють аналогічно (1a), однак після упарювання суміш розчиняють у метилтретбутиловому етері (МТБЕ), промивають водою, розчином соди (5%) і знову водою, етерний шар сушать Na_2SO_4 , етер відганяють. Метиллові естери (1b, 1c) переганяють у вакуумі.

Метилловий естер м-гідроксибензойної кислоти (1b). Вихід 26,56 г (70%). Т.кип.=145–156 °С (6 мм рт.ст.), Т.пл.= 63–66 °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 152 (27); 121 (100).

Метилловий естер о-гідроксибензойної кислоти (1c). Вихід 25,42 г (67%), Т.кип.=85–90 °С (11 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 152 (27); 121 (100).

Метиллові естери трифторацетоксибензойних кислот (2a – 2c).

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 80 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 10 г (0,06 моль) метилового естеру гідроксибензойної кислоти і 31,5 г (21 мл, 0,15 моль) трифтороцтового ангідриду. Автоклав нагрівають при перемішуванні протягом 5 годин при температурі 150 °С. Автоклав охолоджують, надлишок трифтороцтового ангідриду і трифтороцтову кислоту відганяють, кубовий залишок переганяють у вакуумі.

Метилловий естер пара-трифторацетоксибензойної кислоти (2a). Вихід 12,1 г (74%), Т.кип.=85–90 °С (2 мм рт.ст.), Т.пл.=54–56 °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 248 (28); 217 (100); 189 (12); 120 (18).

Метилловий естер мета-трифторацетоксибензойної кислоти (2b). Вихід 15,01 г (92 %), Т.кип.=85–86 °С (5 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 248 (28); 217 (100); 189 (9); 95 (13).

Метилловий естер орто-трифторацетоксибензойної кислоти (2c). Вихід 14,33 г (88%), Т.кип.=83–85 °С (3 мм рт.ст.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 248 (28); 217 (100); 189 (9); 95 (13).

Пентафторетоксибензойні кислоти (6a, 6b).

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 70 мл завантажують 16 г (0,06 моль) метилового естеру трифторацетоксибензойної кислоти та 15 мл (0,75 моль) безводного HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують і завантажують 18 г (0,16 моль) SF_4 . Автоклав витримують при кімнатній температурі протягом 94 годин.

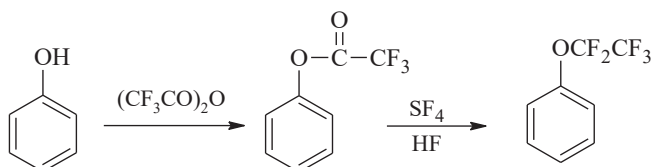
Газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ, етерний шар тричі промивають водою, сушать Na_2SO_4 , етер відганяють. Реакційну масу переганяють в вакуумі. Після перегонки продукт кип'ятять з 20% розчином гідроксиду натрію, пентафторетоксибензотрифториди (3a, 3b) відганяють з водяною парою, лужний розчин, що залишився, підкислюють соляною кислотою до сильнокислої реакції, кристали пентафторетоксибензойних кислот (6a, 6b), що випали, відфільтровують та перекристалізують з гексану.

Пара-пентафторетоксибензойна кислота (6a). Вихід 11,52 г (75%), Т.пл.= 173–176 °С (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 256 (78); 239 (100); 121 (9); 95 (38).

Мета-пентафторетоксибензойна кислота (6b). Вихід 8 г (52%), Т.пл.= 120 °С (розкл.). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 256 (100); 239 (84); 121 (9); 95 (38).

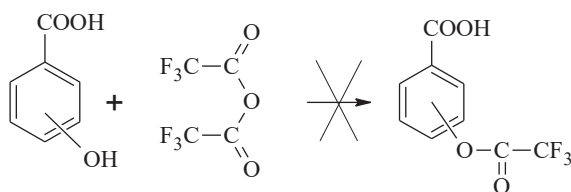
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В літературі [4] описані способи одержання арилперфторетилових етерів шляхом трифторацетилювання фенолів трифтороцтовим ангідридом з подальшим фторуванням арилтрифторацетатів чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню:

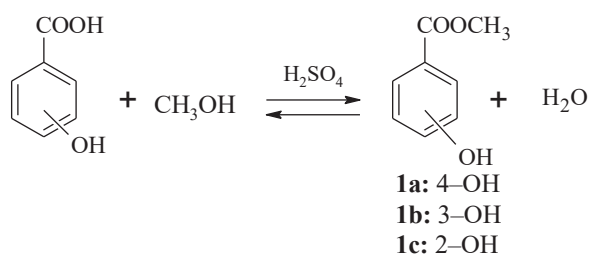


Нами розроблено метод синтезу бензойних кислот, що містять групу $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ в різних положеннях бензольного кільця, з відповідних гідроксибензойних кислот.

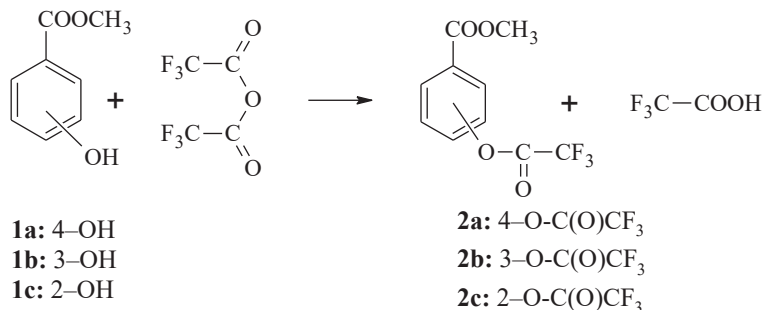
Спроба прямого трифторацетилювання гідроксибензойних кислот призвела до осмолення реакційної суміші.



Тому для захисту карбоксильної групи ми проводили естерифікацію гідроксибензойних кислот метиловим спиртом з утворенням відповідних метилових естерів.

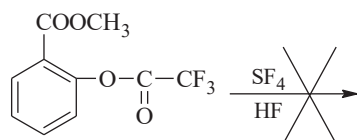


Одержані метилові естери *орто*-, *мета*- та *пара*-гідроксибензойних кислот піддавалися трифторацетилюванню в автоклаві при температурі 150 °С протягом 5 годин з утворенням відповідних метилових естерів трифторацетоксибензойних кислот з кількісними виходами:

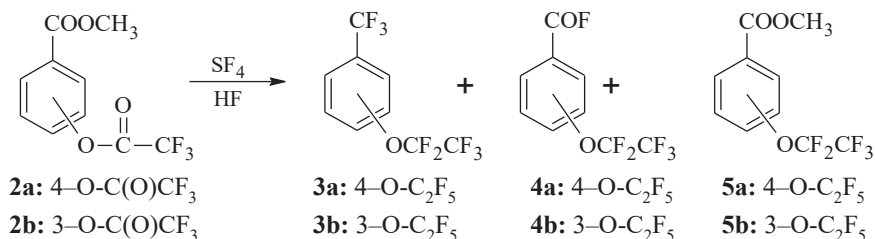


Далі метилові естери трифторацетоксibenзойних кислот піддавали фторуванню чотирифтористою сіркою в середовищі безводного фтористого водню.

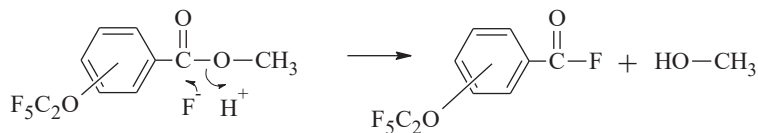
Фторування метилового естеру о-трифторацетоксibenзойної кислоти не привело до позитивного результату: реакційна суміш осмолялася, навіть якщо реакція проводилася за кімнатної температури:



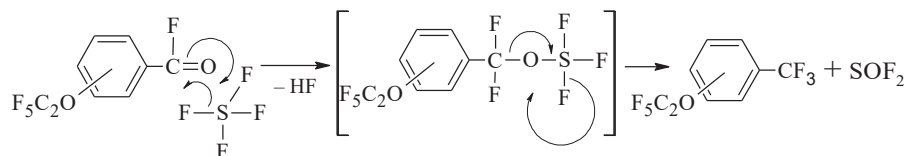
У той же час, у випадку фторування чотирифтористою сіркою в середовищі фтористого водню відповідних *meta*- і *para*-ізомерів осмолення не відбувалося, а утворювалася суміш пентафторетоксibenзотрифторидів, а також фторангідридів та естерів пентафторетоксibenзойних кислот:



Очевидно, навіть за кімнатної температури протікає не тільки фторування трифторацетоксигрупи до групи -OC₂F₅, але і розщеплення естерної групи -COOCH₃ під дією фтористого водню до відповідного фторангідриду і метилового спирту:



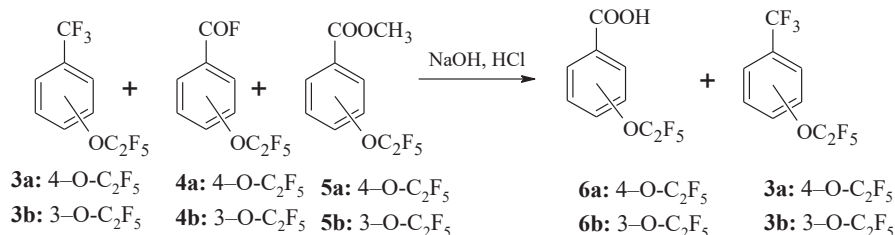
Утворений фторангідрид далі фторується чотирифтористою сіркою до пентафторетоксibenзотрифториду:



Склад одержаної суміші пентафторетоксibenзотрифторидів, а також фторангідридів та естерів пентафторетоксibenзойних кислот підтверджено даними мас-спектрометрії.

Змінюючи температуру і час протікання реакції, можна домогтися зменшення виходу бензотрифторидів, що дозволяє одержувати в основному суміш фторангідридів і естерів відповідних кислот.

Одержану суміш обробляли розчином гідроксиду натрію при кімнатній температурі, після чого пентафторетоксibenзотрифториди (3a, 3b) відганяли з парою, реакційну суміш підкислювали, фільтрували і отримували відповідні *meta*- або *para*-пентафторетоксibenзойні кислоти (6a, 6b) з хорошими виходами:



Одержання пентафторетоксibenзойних кислот підтверджено методом мас-спектрометрії.

ВИСНОВКИ

Вперше розроблено методи синтезу бензойних кислот, що містять групу –OC₂F₅, з метилових естерів трифторацетоксибензойних кислот. Одержані перфторетоксibenзойні кислоти плануються використовувати для синтезу фторовмісних аналогів новокаїнаміду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Banitt E.H., Coyne W.E., Schmid J.R., Mendel A. Antiarrhythmics. N-(Aminoalkylene)trifluoroethoxybenzamidines and N-(aminoalkylene) trifluoroethoxynaphthamidines // J. Med. Chem. – 1975. – Vol. 18, N 11. – P. 1130-1134. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00245a017>
2. Banitt E.H., Bronn W.R., Coyne W.E., Schmid J.R. Antiarrhythmics. 2. Synthesis and antiarrhythmic activity of N-(piperidylalkyl)trifluoroethoxybenzamidines // J. Med. Chem. – 1977. – Vol. 20, N 6. – P. 821-828. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00216a016>
3. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/47889?lang=en®ion=UA>
4. Белоус В.М., Алексеева Л.А., Ягульський Л.М. Фторирование ариловых эфиров трифторуксусной кислоты четырехфтористой серой в растворе фтористого водорода // ЖОрХ. – 1975. – Т. 11, № 8. – С. 1672-1676.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2019

И. И. Гайдаржи, Л. А. Мотняк, Б. В. Куншенко

Одесский национальный политехнический университет, кафедра органических и фармацевтических технологий, пр. Шевченко, 1, г. Одесса, 65044, Украина, email: i.i.gaidarzhy@opu.ua

СИНТЕЗ ПЕНТАФТОРЭТОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Исследованы реакции фторирования метиловых эфиров трифторацетоксибензойных кислот четырехфтористой серой в среде безводного фтористого водорода. Синтезированы бензойные кислоты, содержащие пентафторэтоксигруппу в различных положениях ароматического кольца. Полученные кислоты могут быть использованы для синтеза фторсодержащих местных анестетиков.

Ключевые слова: пентафторэтоксигруппа, четырехфтористая сера, фтористый водород, местные анестетики.

I. I. Gaidarzhy, L. A. Motnyak, B. V. Kunshenko

Odessa National Polytechnic University, Department of Organic and Pharmaceutical Technologies, Shevchenko av., 1, Odessa, 65044, Ukraine, email: i.i.gaidarzhy@opu.ua

SYNTHESIS OF PENTAFLUOROETHOXYBENZOIC ACIDS

One of the benzamide derivatives is procainamide, a drug with local anesthetic and antiarrhythmic activity. At the same time, procainamide analogues bearing trifluoroethoxy group in positions 2 and 3 of the aromatic nucleus possess a higher antiarrhythmic activity compared to procainamide.

However, no procainamide analogues bearing the $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ group at the aromatic ring have been reported. The introduction of pentafluoroethoxy group into the aromatic ring of procainamide may have a favorable effect on the anesthetic properties of the compounds obtained. Therefore, it was interesting to develop methods for the preparation of benzoic acids containing the $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ group in the aromatic ring, that could be used to synthesize the fluorine-containing analogues of procainamide.

We have developed a method for the synthesis of benzoic acids containing the group $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ in different positions of the benzene ring, from the corresponding methyl hydroxybenzoates. Methyl *ortho*-, *meta*-, and *para*-hydroxybenzoates were heated with trifluoroacetic anhydride in an autoclave at 150 °C for 5 hours giving the corresponding methyl trifluoroacetoxybenzoates. Treatment of methyl *ortho*-trifluoroacetoxybenzoates with sulfur tetrafluoride in the hydrogen fluoride medium led to complete tarring of reaction mixture even at room temperature. At the same time, after fluorination of methyl *meta*- and *para*-trifluoroacetoxybenzoates with sulfur tetrafluoride in the hydrogen fluoride medium, a mixture of pentafluoroethoxybenzotrifluorides, pentafluoroethoxybenzoyl fluorides and methyl pentafluoroethoxybenzoates was formed. The resulting mixture was treated with sodium hydroxide solution at room temperature, then the pentafluoroethoxybenzotrifluorides were steam distilled off. The remaining reaction mixture was acidified, filtered, and corresponding *meta*- or *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids were obtained with good yields.

Keywords: pentafluoroethoxy group, sulfur tetrafluoride, hydrogen fluoride, local anesthetics.

REFERENCES

1. Banitt E.H., Coyne W.E., Schmid J.R., Mendel A. *Antiarrhythmics. N-(Aminoalkylene) trifluoroethoxybenzamides and N-(aminoalkylene) trifluoroethoxynaphthamides*. J. Med. Chem., 1975, vol. 18, no 11, pp. 1130-1134. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00245a017>
2. Banitt E.H., Bronn W.R. Coyne W.E., Schmid J.R. *Antiarrhythmics. 2. Synthesis and antiarrhythmic activity of N-(piperidylalkyl) trifluoroethoxybenzamides*. J. Med. Chem., 1977, vol. 20, no 6, pp. 821-828. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00216a016>
3. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/47889?lang=en®ion=UA>
4. Belous V.M., Alekseeva L.A., Yagupol'skij L.M. *Ftorirovanie arilovyh efirov triflorokisloty chetyrehfторistoj seroj v rastvore fторistogo vodoroda*. Zh. Org. Him., 1975, vol. 11, no 8, pp. 1672-1676. (in Russian)