

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@onu.ua

ВЗАЄМОДІЯ ЕСТЕРІВ 2,4- ТА 3,4-БІС(ТРИФТОРАЦЕТОКСИ) БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ З ЧОТИРИФТОРИСТОЮ СІРКОЮ В РОЗЧИНІ БЕЗВОДНОГО ФТОРИСТОГО ВОДНЮ

Досліджені реакції естерів 2,4- та 3,4-біс(трифторацетокси)бензойних кислот з SF_4 в середовищі безводного HF. Показано, що з метилового естеру 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти під дією SF_4 в середовищі HF з високим виходом утворюється метиловий естер 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти. Однак при фторуванні метилового і етилового естерів 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти SF_4 -HF і подальшій обробці водою з високим виходом утворюються відповідні естери 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойної кислоти, які при гідролізі водно-спиртовим розчином луку кількісно перетворюються в 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойну кислоту, фторовмісний аналог саліцилової кислоти.

Ключові слова: пентафторетоксигрупа, чотирифториста сірка, фтористий водень, саліцилова кислота.

Раніше нами була розроблена методика одержання *m*- та *n*-пентафторетоксибензойних кислот шляхом взаємодії метилових естерів *m*- або *n*-трифторацетоксибензойної кислоти з чотирифтористою сіркою в безводному фтористому водні та подальшого гідролізу одержаних естерів. Нажаль, нам не вдалося одержати *o*-пентафторетоксибензойну кислоту у такий спосіб, оскільки під час фторування навіть у м'яких умовах відбувалося осмолення реакційної суміші [1].

Нами було показано, що етиловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти виявляє місцевоанестезуючу активність вищу за бензокаїн (етиловий естер *n*-амінобензойної кислоти) [2].

Цікаво було дослідити взаємодію метилових та етилових естерів 2,4- та 3,4-біс(трифторацетокси)бензойних кислот з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**Фізико-хімічні методи дослідження**

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 використовували хроматограф Chrom4. Сталева колонка (1000·3мм) з 5 % фазою SE-30 і (3000·3мм) з 15 % фазою ПЕГ-20000. Твердий носій Chromosorb WC AW-DMCS. Детектор – катарометр. Газ носій – гелій.

Дослідження методом хромато-мас-спектрометрії проводилися на PerkinElmer Clarus 560 D GC/MS. Хроматографічна колонка з нержавіючої сталі розміром

250·4,6 мм; рухома фаза: дифенілдиметилполісілоксан; швидкість елюювання 20 мл/хв; температура колонки 200 °С; час проведення аналізу 10 хв; детектування: мас-детектор (за загальним іонним струмом); спосіб іонізації: подвійний електроспрей при атмосферному тиску, в позитивному електричному полі; газ-носії: гелій; температура газа-носія 220 °С.

Естерифікація 2,4- та 3,4-дигідроксибензойних кислот

В круглодонну колбу місткістю 250 мл завантажують 50 г (0,325 моль) відповідної дигідроксибензойної кислоти, 3,3 моль спирту та 13 мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш кип'яють 5 годин із зворотнім холодильником при постійному перемішуванні. Надлишок спирту і воду відганяють, суміш, що залишилася, розчиняють в метилтретбутиловому етері (МТБЕ), промивають послідовно: водою, 5 % розчином бікарбонату натрію до нейтральної реакції, знову водою. Органічний шар відокремлюють і сушать безводним сульфатом натрію. Розчин відфільтровують, відганяють МТБЕ. Продукт перекристалізують з води.

Метилловий естер 3,4-дигідроксибензойної кислоти (1): Вихід 43,87 г (80,4 %), Т.пл. = 135 – 137 °С (літ. 135 °С [3]). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 168 (43), 137 (100), 109 (27).

Метилловий естер 2,4-дигідроксибензойної кислоти (2): Вихід 30,91 г (59,7 %), Т.пл. = 116 – 117 °С (літ. 116 °С [4]). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 168 (55), 137 (100), 109 (30).

Етиловий естер 2,4-дигідроксибензойної кислоти (3): Вихід 26,71 г (45,2 %). Т.пл. = 68 – 70 °С (літ. 69–72 °С [5]). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 182 (61), 137 (100), 109 (43).

Естери біс(трифторацетокси)бензойних кислот

В автоклав з нержавіючої сталі місткістю 80 мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,1 моль відповідного естеру дигідроксибензойної кислоти та 63,0 г (42 мл, 0,30 моль) трифтороцтового ангідриду. Автоклав нагрівають при перемішуванні протягом 5 годин при температурі 150 °С. Надлишок трифтороцтового ангідриду і трифтороцтову кислоту відганяють, кубовий залишок переганяють у вакуумі.

Метилловий естер 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (4): Вихід 33,65 г (93,5 %), Т.кип. = 108 – 110 °С (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 (5): Вихід 30,53 г (84,8 %), Т.кип. = 113 – 115 °С (3 мм). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 247 (14), 329 (100), 360 (12).

Етиловий естер 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (6): Вихід 30,21 г (80,8 %), Т.кип. = 115 – 117 °С (3 мм). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 232 (100), 329 (45), 374 (8).

Взаємодія естерів біс(трифторацетокси)бензойних кислот (4-6) з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню

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 SF_4 і витримують при температурі 35 °С, 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 та піддають подальшій обробці.

Метилловий естер 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (7): Етерний розчин продуктів фторування промивають водою (50 мл), розчином гідрокарбонату натрію (5 %) до слабколужної реакції та знову водою (50 мл), сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, реакційну масу переганяють у вакуумі. Вихід 12,34 г (73,3 %), Т.кип. = 74 – 76 °С (2 мм). Хромато-мас-спектр – t_R = 6,44 хв (100 %), m/z (I, %): 79 (100), 113 (77), 373 (78), 404 (18).

Гідроліз метилового естеру 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (7) водно-спиртовим розчином лугу

У круглодонну колбу, обладнану мішалкою та зворотнім холодильником, завантажують 0,030 моль вихідного естеру (7), 10 мл етилового спирту та 20 мл водного розчину гідроксиду натрію (20 % мас). Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 години при постійному перемішуванні, охолоджують до кімнатної температури, додають концентровану соляну кислоту до сильнокислої реакції. Осад, що випав, відфільтровують, сушать при температурі 60–70 °С та перекристалізують з гексану.

3,4-Біс(пентафторетокси)бензойна кислота (8): Вихід 11,25 г (97,5 %), Т.пл. = 109 – 111 °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 154 (100), 373 (93), 390 (10).

Гідроліз естерів (9) та (10) водою

Розчин продуктів фторування в МТБЕ 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 двооксиду вуглецю), та знову водою (50 мл), сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, реакційну масу переганяють у вакуумі, одержуючи відповідний естер 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойної кислоти.

Метилловий естер 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойної кислоти (11): 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-пентафторетоксибензойної кислоти (12): 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).

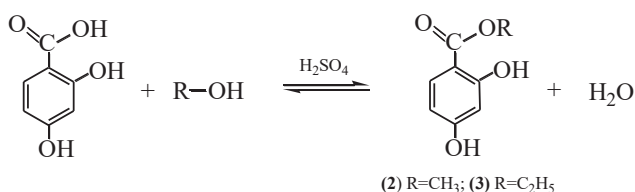
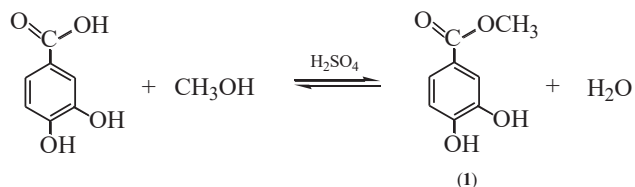
Гідроліз естерів (11) та (12) водно-спиртовим розчином лугу

Здійснюють аналогічно гідролізу естеру (7), але після сушки осад перекристалізують з 30 % етанолу.

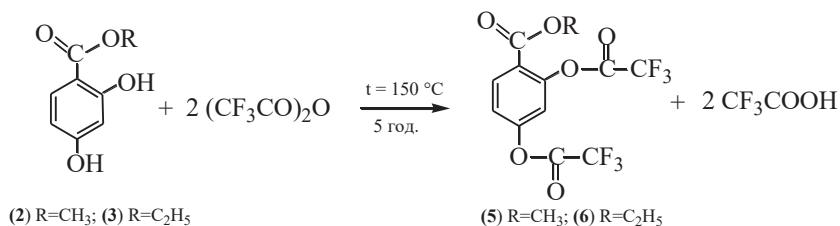
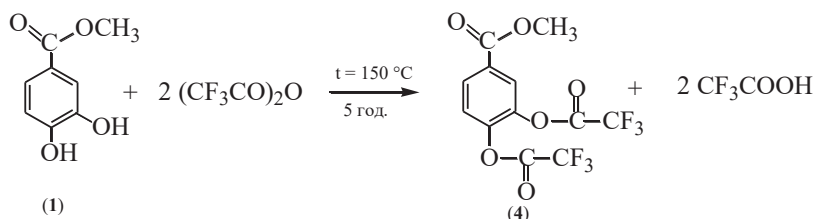
2-Гідрокси-4-пентафторетоксибензойна кислота (13): Вихід 7,18 г (88,0 %), Т.пл. = 125 – 128 °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 227 (60), 255 (100), 272 (48).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

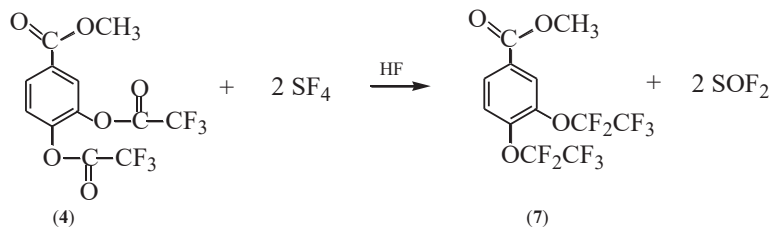
Естери 2,4- і 3,4-дигідроксибензойних кислот отримані нами з хорошими виходами з відповідних кислот по реакції естерифікації в присутності H_2SO_4 , згідно з відомою методикою [4].

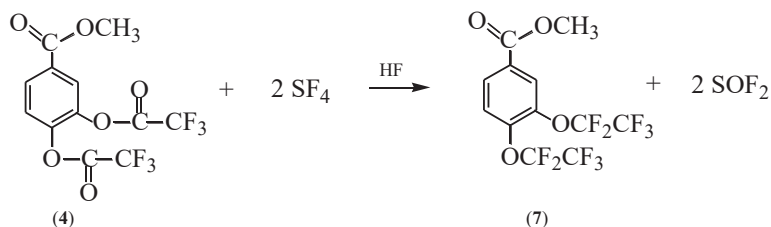


Метилловий естер 3,4-дигідроксибензойної кислоти (1) а також метиловий та етиловий естери 2,4-дигідроксибензойної кислоти (2, 3) при взаємодії з трифтороцтовим ангідридом при температурі 150 °C протягом 5 годин перетворюються на відповідні естери 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (4) та 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти (5, 6) з кількісними виходами.

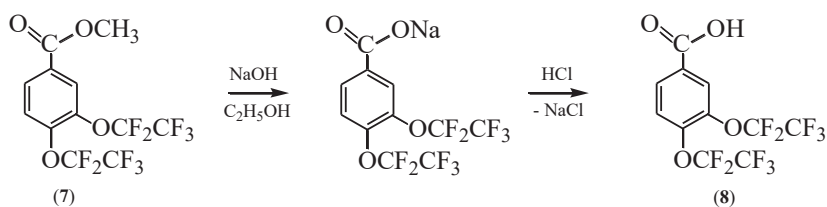


Перетворення трифторацетоксигруп на пентафторетоксигрупи здійснювали під дією чотирифтористої сірки в середовищі фтористого водню.





3,4-Біс(пентафторетокси)бензойну кислоту (**8**) отримали гідролізом метилового естеру 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (**7**) спиртовим лугом та подальшим підкисленням реакційної суміші:



Утворення кислоти (**8**) підтверджено даними мас-спектрометрії (рис. 1).

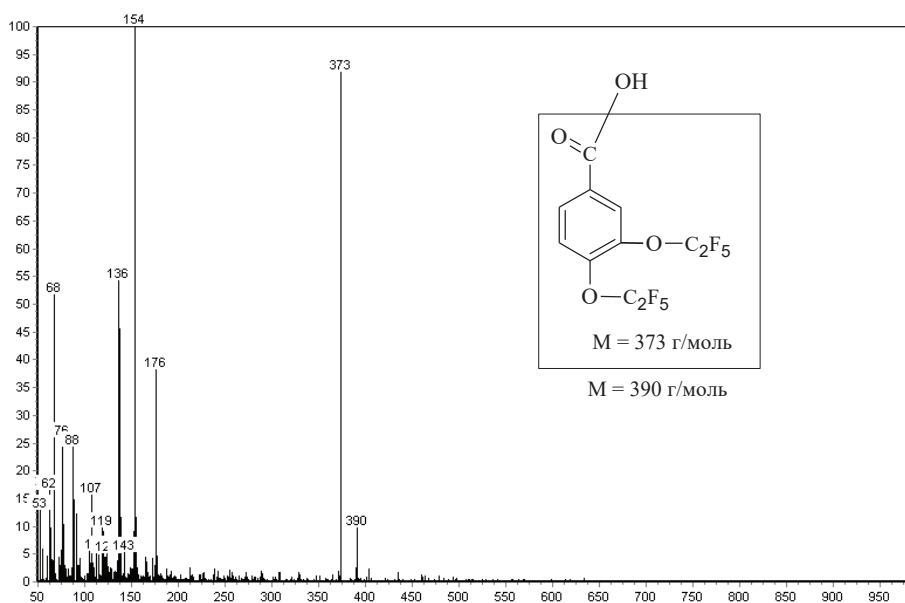
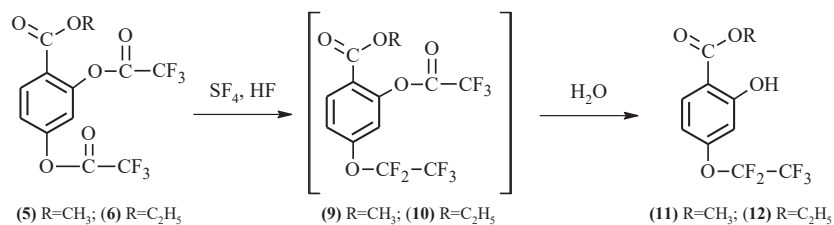
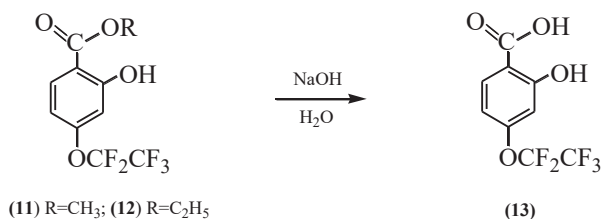


Рис. 1. Мас-спектр 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (**8**)

Fig. 1. Mass spectrum 3,4-bis(pentafluoroethoxy)benzoic acid (**8**)



Несподівано виявилось, що на відміну від метилового естеру 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти, в естерах 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти під дією SF_4 в розчині безводного HF в м'яких умовах відбувається фторування лише однієї трифторацетоксигрупи в положенні 4 бензольного ядра. Очевидно, внаслідок просторових перешкод, створених естерною групою, в сполуках **(5)** та **(6)** трифторацетоксигрупа в положенні 2 не перетворюється на пентафторетоксигрупу. Замість цього з естерів 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти **(5, 6)** утворюються естри 4-пентафторетокси-2-трифторацетоксибензойної кислоти **(9, 10)** з високими виходами. Після обробки їх водою з виходом 95-97 % утворюються відповідно метиловий **(11)** та етиловий **(12)** естри 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойної кислоти, що підтверджено даними хромато-масспектрометрії.



Подальший лужний гідроліз естерів **(11, 12)** дає з високим виходом 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойну кислоту **(13)**:

ВИСНОВКИ

Вперше розроблено метод синтезу бензойної кислоти, яка містить дві групи $-OC_2F_5$, з метилового естеру 3,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти. Показано, що при взаємодії естерів 2,4-біс(трифторацетокси)бензойної кислоти з $SF_4 - HF$ і подальшому гідролізі з високим виходом утворюється 2-гідрокси-4-пентафторетоксибензойна кислота, фторовмісний аналог саліцилової кислоти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куниенко Б.В. Синтез пентафторетоксибензойних кислот. // 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., Мотняк Л.А., Куниенко Б.В. Синтез фторовмісних аналогів анестезину та новокаїну // 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. Bernini R., Barontini M., Mosesso P., Pepe G., Willför S.M., Sjöholm R.E., Eklund P.C., Saladino 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 // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, N 11. – P. 2367-2377. <https://doi.org/10.1039/B822661J>
4. *Novikova N.S., Kilimenchuk E.D., Kondrat'eva R.V., Teslyuk O.I., Zheltvai I.I.* Synthesis of Mesomorphic Derivatives of Methyl 2,4-Dihydroxybenzoate and Spectral and Luminescence Properties of Their Lanthanide Complexes // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2018. – Vol. 88, N 12 – P. 2564–2571. <https://doi.org/10.1134/S1070428014120252>
 5. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/541052?lang=en®ion=UA>

Стаття надійшла до редакції 28.03.2020

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

Кафедра органических и фармацевтических технологий Одесского национального политехнического университета, пр. Шевченко, 1, Одесса, Украина, 65044; e-mail: i.i.gaidarzhy@opu.ua

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭФИРОВ 2,4- И 3,4-БИС(ТРИФТОРАЦЕТОКСИ) БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ЧЕТЫРЕХФТОРИСТОЙ СЕРОЙ В РАСТВОРЕ БЕЗВОДНОГО ФТОРИСТОГО ВОДОРОДА

Исследованы реакции эфиров 2,4- и 3,4-бис(трифторацетокси)бензойных кислот с SF_4 в растворе безводного HF. Показано, что из метилового эфира 3,4-бис(трифторацетокси)бензойной кислоты под действием SF_4 в среде HF с высоким выходом образуется метиловый эфир 3,4-бис(пентафторэтоксид)бензойной кислоты. Однако, при фторировании метилового и этилового эфиров 2,4-бис(трифторацетокси)бензойной кислоты SF_4 -HF с последующей обработкой водой с высоким выходом образуются соответствующие эфиры 2-гидрокси-4-пентафторэтоксидбензойной кислоты, которые при гидролизе водно-спиртовым раствором щелочи количественно превращаются в 2-гидрокси-4-пентафторэтоксидбензойную кислоту, фторсодержащий аналог салициловой кислоты.

Ключевые слова: пентафторэтоксигруппа, четырехфтористая сера, фтористый водород, салициловая кислота.

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

INTERACTION OF 2,4- AND 3,4-BIS(TRIFLUOROACETOXY) BENZOATES WITH SULFUR TETRAFLUORIDE IN ANHYDROUS HYDROGEN FLUORIDE SOLUTION

Interaction of methyl 3,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoate, methyl and ethyl 2,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoates with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution has been investigated. On the first stage methyl 3,4-dihydroxybenzoate, methyl 2,4-dihydroxybenzoate and ethyl 2,4-dihydroxybenzoate were obtained by esterification of appropriate acids with respective alcohols using concentrated sulfuric acid as a catalyst. On the second stage obtained dihydroxybenzoates were treated with excess of trifluoroacetic anhydride in autoclave at 150 °C for 5 hours. Then, obtained 2,4- and 3,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoates were treated with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution at 35 °C for 7

hours under continuous stirring. In such conditions methyl 3,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoate transforms into methyl 3,4-bis(pentafluoroethoxy)benzoate with high yield. Unexpectedly, methyl and ethyl 2,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoate didn't undergo similar transformations when treated the same way. Instead of respective bis(pentafluoroethoxy)benzoates, methyl and ethyl 2-hydroxy-4-pentafluoroethoxybenzoates were isolated from the reaction mixture. Obviously, fluorination of trifluoroacetoxy group in the 2 position of benzene ring didn't take place because of the steric hindrance made by ester group, so 4-pentafluoroethoxy-2-trifluoroacetoxy benzoates were formed. The last compounds were turned to 2-hydroxy-4-pentafluoroethoxybenzoates after quenching the reaction mixture with water.

Hydrolysis of obtained methyl 3,4-bis(pentafluoroethoxy)benzoate and methyl and ethyl 2-hydroxy-4-pentafluoroethoxybenzoates with water-alcohol alkaline solution and further acidification of reaction mixture with concentrated hydrochloric acid led to the formation of firstly prepared 3,4-bis(pentafluoroethoxy)benzoic and 2-hydroxy-4-pentafluoroethoxybenzoic acids, respectively. The last one is new fluorine-containing analogue of salicylic acid. The molecular mass of the compounds subject to this study was confirmed by EI-MS and GC/MS analysis.

Key words: pentafluoroethoxygroup, sulfur tetrafluoride, hydrogen fluoride, salicylic acid.

REFERENCES

1. Gaidarzhly I.I., Motnyak L.A., Kunshenko B.V. *Synthesis of pentafluoroethoxybenzoic acids*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2019, vol. 24, no 1, pp. 53–60. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.1\(69\).158419](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2019.1(69).158419) (in Ukrainian)
2. Gaidarzhly I.I., Motnyak L.A., Kunshenko B.V. *Synthesis of fluorine-containing analogs of anesthetics and novokaine*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2019, vol. 24, no 2, pp. 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). (in Ukrainian).
3. Bernini R., Barontini M., Mosesso P., Pepe G., Willför S.M., Sjöholm R.E., Eklund P.C., Saladino R. *A selective de-O-methylation of guaiacyl lignans to corresponding catechol derivatives by 2-iodoxybenzoic acid (IBX). The role of the catechol moiety on the toxicity of lignans*. Org. Biomol. Chem., 2009. vol. 7, no 11, pp. 2367-2377. <https://doi.org/10.1039/B822661J>
4. Novikova N.S., Kilimenchuk E.D., Kondrat'eva R.V., Teslyuk O.I., Zheltvai I.I. *Synthesis of Mesomorphic Derivatives of Methyl 2,4-Dihydroxybenzoate and Spectral and Luminescence Properties of Their Lanthanide Complexes*. Russ. J. Gen. Chem., 2018, vol. 88, no 12, pp. 2564–2571. <https://doi.org/10.1134/S1070428014120252>
5. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/541052?lang=en®ion=UA>