

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/351771875>

Synthesis of procaine analogues containing pentafluoroethoxy groups in the aromatic nucleus

Article in *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii* · May 2021

DOI: 10.32434/0321-4095-2021-136-3-64-72

CITATIONS

0

READS

42

3 authors, including:



[Ivan Gaydarzhi](#)

Odessa National Polytechnic University

7 PUBLICATIONS 6 CITATIONS

SEE PROFILE

УДК 547-32+661.744.14

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

СИНТЕЗ АНАЛОГІВ ПРОКАЇНУ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕНТАФТОРЕТОКСИГРУПИ У АРОМАТИЧНОМУ ЯДРІ

Одеський національний політехнічний університет, м. Одеса, Україна

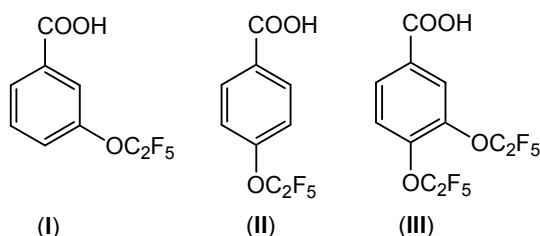
З метою синтезу аналогів прокаїну, що містять одну або дві пентафторетоксигрупи, розроблено метод синтезу бензойних кислот, що містять пентафторетоксигрупу в *орто*-положенні бензойного ядра. Запропоновано ефективний спосіб синтезу структурних аналогів прокаїну, що містять одну або дві пентафторетоксигрупи. Показано, що заміна аміногрупи на пентафторетоксигрупу в молекулі прокаїну приводить до значного збільшення місцевої анестезуючої активності одержаних сполук. Найбільш активною сполукою виявився структурний аналог прокаїнамідю, що містить дві пентафторетоксигрупи у положеннях 2 та 4. Утворення фторовмісних аналогів прокаїну підтверджено за допомогою методів ^1H , ^{19}F та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Ключові слова: прокаїн, β -діетиламіноетилхлорид, пентафторетоксибензойні кислоти, місцеві анестетики, синтез, конденсація.

DOI: 10.32434/0321-4095-2021-136-3-64-72

Вступ

Раніше нами був розроблений метод синтезу *мета*- (I) і *пара*- (II) пентафторетоксибензойних кислот, а також 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (III) (рисунок) з відповідних естерів моно- або біс(трифторацетокси)бензойних кислот під дією чотирифтористої сірки в середовищі безводного фтористого водню [1–3].



Структурні формули *мета*- (I) і *пара*- (II) пентафторетоксибензойних кислот, 3,4-біс(пентафторетокси)бензойної кислоти (III)

Однак, цим методом не вдається одержати бензойні кислоти, що містять групу $-\text{C}_2\text{F}_5$ в *орто*-положенні відносно карбоксильної групи.

Наприклад, фторування метилового естеру *о*-трифторацетоксибензойної кислоти не приве-

ло до позитивного результату: реакційна суміш осмолася, навіть якщо реакція протікала за кімнатної температури (Схема 1).

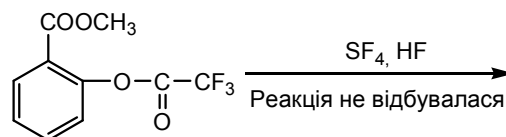


Схема 1

Відомо, що введення атомів фтору в молекули біологічно активних сполук, як правило, значно змінює їх фізіологічну дію, збільшує ліпофільність, що приводить до збільшення їх концентрації в ліпідних ділянках організму.

Оскільки атом фтору близький за розміром до атома водню, заміна в молекулі органічної сполуки атомів водню на атом фтору не чинить значного впливу на розміри молекули в цілому. Тому організм у багатьох випадках не може відрізнити сполуку, що містить атом фтору, від її незаміщеного аналога. Це явище, що має назву «ефект маскування» (mimic effect), має велике значення при розгляді взаємодії багатьох сполук фтору з живим організмом.

З іншого боку, фтор володіє найбільшою електронегативністю, що значно змінює кис-

лотність або основність прилеглих функціональних груп і істотно впливає на взаємодію фторовмісних сполук з організмом.

І врешті-решт, при введенні фторозаміщених радикалів в органічні сполуки їх розчинність в жирах підвищується. Це приводить до полегшення транспортування фторовмісної сполуки, тобто до більш ефективної доставки лікарського засобу в осередок захворювання.

В роботах [4,5] показано, що заміна аміногрупи в молекулі прокаїнаміду на трифторетоксигрупу призвела до посилення анестезуючих та антиаритмічних властивостей.

Однак, в літературі не зустрічається аналогів прокаїнаміда або прокаїна, що містять в ароматичному кільці групу $-\text{OC}_2\text{F}_5$, яка володіє більшою ліпофільністю, в порівнянні з групою $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$. Введення пентафторетоксигрупи в бензольне кільце новокаїнаміда може сприятливо позначитися на анестезуючих властивості місцевих анестетиків.

Саме тому з метою пошуку структурних аналогів прокаїну, які володіли б більш вираженою місцевою анестезуючою активністю, обґрунтованим видавався синтез бензойних кислот, що містять пентафторетоксигрупи в *орто*-положенні бензенового ядра.

Методика експерименту

Розчинники були очищені відповідно до стандартних процедур. Спектри ЯМР ^1H та ^{19}F записані на спектрометрі Varian Unity Plus 400 при 400 МГц та 376 МГц, відповідно. Спектри ЯМР ^{13}C записані на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 при 126 МГц. Як внутрішні стандарти використовували тетраметилсілан (^1H , ^{13}C) та CCl_3F (^{19}F). Мас-спектри записані на приладах MX-1321, метод іонізації – електронний удар, температура джерела іонів складала 220°C , енергія іонізації складала 70 еВ та VG 7070, іонізація здійснювалася пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ, матриця – *мета*-нітробензиловий спирт.

4-Броморезорцин (VII) та 2-бромогідрокінон (VIII) були синтезовані відповідно до методики, описаної у роботі [6].

Метилловий естер 3-бromo-4-гідроксибензойної кислоти (IV)

В хімічну склянку завантажують діоксан (26,4 г, 0,3 моль), охолоджують до 15°C , додають молекулярний бром (32,0 г, 0,2 моль), реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин.

Одержаний комплекс бром з діоксаном розчиняють у метанолі (200 мл). Метилловий 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 $2-5^\circ\text{C}$, 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 $t_{\text{пл}}=105-107^\circ\text{C}$ (літ. $105,8-106,7^\circ\text{C}$ [7]).

3-Бromo-4-гідроксибензойна кислота (V)

Метилловий естер 3-бromo-4-гідроксибензойної кислоти (IV) (27,72 г, 0,12 моль) та 10 мас.% водний розчин NaOH завантажують в колбу, обладнану магнітною мішалкою та зворотним холодильником. Суміш кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури та додають 30 мас.% водний розчин H_2SO_4 до набуття реакційною сумішшю $\text{pH}<1$. Осад, що випав, відфільтровують та перекристалізують з 30 об.% водного етанолу. Вихід 25,08 г (96,3%), біла речовина $t_{\text{пл}}=154-158^\circ\text{C}$ (літ. $155-160^\circ\text{C}$ [1]).

2-Бромовеніл (VI)

3-Бromo-4-гідроксибензойну кислоту (V) (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 зворотним повітряним холодильником. Суміш нагрівають до 194°C та витримують за цієї температури протягом 3,5 годин до припинення виділення CO_2 . Суміш охолоджують до кімнатної температури та порціями переносять до ділільної лійки, що містить 60 мл концентрованої HCl. Вміст лійки екстрагують метил-*трет*-бутиловим етером (МТБЕ) (4×30 мл), об'єднані етерні екстракти промивають 20 мл 6 н. розчином HCl, сушать сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, залишок переганяють. Вихід 12,16 г (70,3%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=193-195^\circ\text{C}$ (літ. 195°C [2]).

Загальна методика синтезу трифтороацетоксибромобензенів (IX–XI)

Вихідний фенол (VI–VIII) (0,1 моль) та трифтороацетовий ангідрид (31,5 г, 0,15 моль або 63,0 г, 0,30 моль для одно- та двоатомних фе-

¹ <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/699926?lang=en®ion=UA>.

² <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/130915?lang=en®ion=UA>.

нолів, відповідно) завантажують у автоклав з нержавіючої сталі, обладнаний магнітною мішалкою. Автоклав герметично закривають, реакційну суміш перемішують при 150°C протягом 5 годин. Автоклав охолоджують, надлишок трифтороцтового ангідриду та трифтороцтову кислоту відганяють, трифтороацетоксибромобензені переганяють в вакуумі.

2-Бромовеніловий естер трифтороцтової кислоти (IX)

Вихід 26,68 г (91,7%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=90-93^{\circ}\text{C}$ (20 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -71,50 (3F, с, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 116,0 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 117,3 (к, $J=267,9$, 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 : 269 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrO}_2\text{F}_3$. Розраховано, %: C, 35,72; H, 1,50; F, 21,19. Знайдено, %: C, 35,70; H, 1,51; F, 21,21.

2,4-Біс(трифтороацетокси)бромобензен (X)

Вихід 29,76 г (78,1%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=103-105^{\circ}\text{C}$ (5 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -73,84 (3F, с, CF_3); -73,44 (3F, с, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 109,4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 116,2 (к, $J=268,0$, CF_3); 116,4 (к, $J=265,5$, 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 : 381 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_4\text{F}_6$. Розраховано, %: C, 31,52; H, 0,79; F, 29,92. Знайдено, %: C, 31,50; H, 0,77; F, 29,93.

2,5-Біс(трифтороацетокси)бромобензен (XI)

Вихід 30,21 г (80,8%), біла речовина $t_{\text{пл}}=62-64^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{кип}}=89-90^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -74,15 (3F, с, CF_3); -74,57 (3F, с, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 109,4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 116,8 (к, $J=266,5$, CF_3); 117,1 (к, $J=267,2$, 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 : 381 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_4\text{F}_6$. Розраховано, %: C, 31,52; H, 0,79; F, 29,92. Знайдено, %: C, 31,54; H, 0,77; F, 29,93.

Загальна методика синтезу пентафтороетоксидибромобензенів (XII-XIV)

Вихідний моно- або біс(трифтороацетокси)бромобензен (IX-XI) (0,070 моль) та безводний HF (20,00 г, 1,0 моль) завантажують у авто-

клав з нержавіючої сталі місткістю 80 мл, обладнаний магнітною мішалкою. Автоклав герметично закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують та завантажують 0,12 моль або 0,24 моль SF_4 для моно- та біс(трифтороацетокси)бромобензенів, відповідно. Вміст автоклаву ретельно перемішують протягом 3 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти випускають через водний розчин гідроксиду натрію (30%), вміст автоклаву виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3×30 мл), органічний шар відділяють, промивають водою (50 мл), 20% розчином гідроксиду натрію (50 мл) та знову водою (50 мл), промитий розчин сушать Na_2SO_4 . МТБЕ відганяють, залишок переганяють у вакуумі.

2-Пентафтороетоксидибромобензен (XII)

Вихід 10,96 г (53,8%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=69-71^{\circ}\text{C}$ (19 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -86,35 (3F, с, CF_3); -87,83 (2F, с, CF_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 115,0 (м, CF_3); 117,6 (м, 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 : 291 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_4\text{OBrF}_5$. Розраховано, %: C, 33,02; H, 1,39; F, 32,64. Знайдено, %: C, 33,04; H, 1,37; F, 32,63.

2,4-Біс(пентафтороетоксидибромобензен (XIII)

Вихід 22,73 г (76,4%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=82-86^{\circ}\text{C}$ (5 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -85,23 (3F, с, CF_3); -85,77 (3F, с, CF_3); -86,74 (2F, с, CF_2); -86,74 (2F, с, CF_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 112,3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 114,9 (м, CF_3); 116,2 (м, 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 : 425 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_2\text{F}_{10}$. Розраховано, %: C, 28,26; H, 0,71; F, 44,70. Знайдено, %: C, 28,27; H, 0,70; F, 44,69.

2,5-Біс(пентафтороетоксидибромобензен (XIV)

Вихід 23,65 г (79,5%), безбарвна рідина, $t_{\text{кип}}=75-76^{\circ}\text{C}$ (8 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , 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}F (δ , м.ч.): -85,87 (3F, с, CF_3); -86,32 (3F, с, CF_3); -86,73 (2F, с, CF_2); -88,16 (2F, с, CF_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 115,3 (м, CF_3); 116,9 (м, 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 : 425 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{BrO}_2\text{F}_{10}$. Розраховано, %: C, 28,26; H, 0,71;

F, 44,70. Знайдено, %: C, 28,25; H, 0,69; F, 44,72.

Загальна методика синтезу пентафторетоксисобензойних кислот (XV–XVII)

У двогорлу круглодонну колбу, обладнану зворотнім холодильником, крапельною воронкою і магнітною мішалкою, завантажують 0,032 моль (0,76 г) магнієвих стружок і 3 невеликі кристали йоду. Колбу нагрівають до появи фіолетової пари, охолоджують до кімнатної температури і додають 20 мл діетилового етеру, при цьому розчин набуває коричневого кольору. Вихідний моно- або біс (пентафторетокси)бромбензол в кількості 0,03 моль розчиняють в 10 мл діетилового етеру і переносять в краплинну лійку. Близько 25% одержаного розчину відразу доливають до вмісту колби, інтенсивно його перемішуючи, після чого колбу нагрівають на водяній бані до помірного кипіння етеру. Приблизно через 5 хвилин реакційна суміш набуває менш інтенсивного забарвлення і мутнішає, з цього моменту до вмісту колби краплями додають залишок розчину пентафторетоксибромбензолу. Після розчинення магнієвої стружки, реакційну суміш кип'ятять протягом 1,5 години, охолоджують до кімнатної температури, додають 20 мл етеру і переносять в автоклав, обладнаний магнітною мішалкою. Автоклав охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують в нього 0,2 моль вуглекислого газу, нагрівають до 20°C і витримують при цій температурі протягом двох годин, перемішуючи його вміст магнітною мішалкою.

Надлишок CO₂ випускають в атмосферу, вміст автоклава переносять в ділильну лійку і додають 20 мл етеру і 60 мл 20% соляної кислоти. Вміст ділильної лійки після припинення виділення газу збовтують до отримання двох прозорих шарів. Етерний шар відокремлюють, промивають водою, знову відокремлюють і сушать сульфатом натрію. Етер відганяють, одержуючи твердий продукт, який перекристалізують з гексану.

2-Пентафторетоксисобензойна кислота (XV)

Вихід 4,22 г (55%), біла речовина $t_{пл}=78-81^{\circ}\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 7,60 (1H, м, H_{аром.}); 7,73 (1H, д, J=8,4, H_{аром.}); 7,80 (1H, м, H_{аром.}); 7,96 (1H, д, J=7,8, H_{аром.}); 13,90 (1H, уш.с., COOH). Спектр ЯМР ¹⁹F (δ, м.ч.): -86,29 (3F, с, CF₃); -87,70 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.ч.): 115,7 (м, CF₃); 118,0 (м, CF₂); 123,8 (C_{аром.}); 127,1 (C_{аром.}); 127,6 (C_{аром.}); 132,3 (C_{аром.}); 133,5 (C_{аром.}); 146,9 (C_{аром.}); 164,6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 256 [M]⁺. C₉H₅O₃F₅. Розраховано, %: C, 42,20; H, 1,97; F, 37,09. Знай-

дено, %: C, 42,19; H, 1,95; F, 37,10.

2,4-Біс(пентафторетокси)бензойна кислота (XVI)

Вихід 7,61 г (65%), біла речовина $t_{пл}=83-87^{\circ}\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 7,59 (1H, м, H_{аром.}); 7,60 (1H, д, J=8,4, H_{аром.}); 8,07 (1H, д, J=8,4, H_{аром.}); 13,70 (1H, уш.с, COOH). Спектр ЯМР ¹⁹F (δ, м.ч.): -85,34 (3F, с, CF₃); -85,83 (3F, с, CF₃); -86,98 (2F, с, CF₂); -87,90 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.ч.): 113,5 (м, CF₂); 115,0 (м, CF₃); 117,2 (C_{аром.}); 120,9 (C_{аром.}); 126,0 (C_{аром.}); 133,7 (C_{аром.}); 146,1 (C_{аром.}); 149,8 (C_{аром.}); 164,3 (C=O). Мас-спектр, m/z: 390 [M]⁺. C₁₁H₄O₄F₁₀. Розраховано, %: C, 33,86; H, 1,03; F, 48,70. Знайдено, %: C, 33,85; H, 1,05; F, 48,68.

2,5-Біс(пентафторетокси)бензойна кислота (XVII)

Вихід 8,19 г (70%), біла речовина $t_{пл}=104-105^{\circ}\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J, Гц): 7,62 (2H, м, 2H_{аром.}); 7,74 (1H, д, J=3,0, H_{аром.}); 13,80 (1H, уш.с, COOH). Спектр ЯМР ¹⁹F (δ, м.ч.): -85,60 (3F, с, CF₃); -86,11 (3F, с, CF₃); -86,92 (2F, с, CF₂); -87,99 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.ч.): 113,5 (м, CF₃); 115,3 (м, CF₂); 123,9 (C_{аром.}); 125,3 (C_{аром.}); 125,4 (C_{аром.}); 131,1 (C_{аром.}); 143,7 (C_{аром.}); 145,6 (C_{аром.}); 164,4 (C=O). Мас-спектр, m/z: 390 [M]⁺. C₁₁H₄O₄F₁₀. Розраховано, %: C, 33,86; H, 1,03; F, 48,70. Знайдено, %: C, 33,88; H, 1,01; F, 48,71.

Загальна методика одержання натрієвих солей моно- та біс(пентафторетокси)-бензойних кислот (XVIII–XXIII)

У круглодонну колбу завантажують 0,04 моль моно- або біс(пентафторетокси)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 насуху в вакуумі водоструминного насоса, додають 30 мл сухого бензену, вміст колби ретельно збовтують і знову упарюють насуху. Одержані солі без подальшого очищення використовують у реакції конденсації з β-(діетиламіно)етилхлоридом.

Загальна методика одержання 2-(діетиламіно)етилевої естерів моно- та біс(пентафторетокси)бензойних кислот (XXIV–XXIX)

Натрієву сіль моно- або біс(пентафторетокси)бензойної кислоти у кількості 0,04 моль змішують зі 100 мл N,N-диметилформаміду. До реакційної маси додають 0,074 моль (10,00 г) β-діетиламіноетилхлорида і нагрівають при перемішуванні протягом 1 години при температурі 70–80°C. Натрієва сіль моно- або біс(пен-

тафторетокси)бензойної кислоти розчиняється, а в осад випадає хлорид натрію. Осад відфільтровують, промивають N,N-диметилформамідом, промивний N,N-диметилформамід об'єднують з фільтратом. N,N-диметилформамід відганяють, залишок переганяють у вакуумі.

2-(діетиламіно)етиловий естер 2-пентафторетоксибензойної кислоти (XXIV)

Вихід 9,51 г (67%), безбарвна олія, $t_{\text{кип}}=132-134^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 1,15 (6H, т, J=7,2, 2CH₃); 2,88 (4H, к, J=7,2, 2CH₂); 3,10 (2H, т, J=6,1, CH₂); 4,55 (2H, т, J=6,1, CH₂); 7,16–7,21 (1H, м, H_{аром.}); 7,21–7,29 (1H, м, H_{аром.}); 7,51 (1H, тд, J=7,8, 1,8, H_{аром.}); 7,90 (1H, дд, J=7,8, 1,8, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –85,69 (3F, с, CF₃); –86,65 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 9,7 (CH₃); 46,6 (CH₂); 49,5 (CH₂); 61,4 (CH₂); 114,0–116,0 (м, CF₂); 116,0–118,5 (м, CF₃); 122,7 (C_{аром.}); 125,0 (C_{аром.}); 126,7 (C_{аром.}); 130,3 (C_{аром.}); 131,9 (C_{аром.}); 145,6 (C_{аром.}); 164,1 (C=O). Мас-спектр, m/z: 356 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈O₃NF₅. Розраховано, %: C, 50,71; H, 5,11; F, 26,74. Знайдено, %: C, 50,69; H, 5,08; F, 26,72.

2-(діетиламіно)етиловий естер 3-пентафторетоксибензойної кислоти (XXV)

Вихід 12,78 г (90%), безбарвна олія, $t_{\text{кип}}=126-128^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 0,99 (6H, т, с 2CH₃); 2,54 (4H, к, J=7,2, 2CH₂); 2,77 (2H, т, J=6,2, CH₂); 4,33 (2H, т, J=6,2, CH₂); 7,32 (1H, д, J=8,2, H_{аром.}); 7,34–7,48 (1H, м, H_{аром.}); 7,82 (1H, с, H_{аром.}); 7,92 (1H, д, J=7,8, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –86,38 (3F, с, CF₃); –88,05 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 11,9 (CH₃); 47,8 (CH₂); 50,9 (CH₂); 63,9 (CH₂); 114,0–116,0 (м, CF₂); 116,0–118,0 (м, CF₃); 122,6 (C_{аром.}); 125,8 (C_{аром.}); 127,9 (C_{аром.}); 129,7 (C_{аром.}); 131,4 (C_{аром.}); 148,3 (C_{аром.}); 164,9 (C=O). Мас-спектр, m/z: 356 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈O₃NF₅. 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-пентафторетоксибензойної кислоти (XXVI)

Вихід 5,68 г (40%), біла воскоподібна речовина, $t_{\text{кип}}=165-167^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 1,33 (6H, т, J=7,2, 2CH₃); 3,19 (4H, к, J=7,2, 2CH₂); 3,41 (2H, т, J=5,4, CH₂); 4,74 (2H, т, J=5,4, CH₂); 7,14 (2H, д, J=8,3, 2H_{аром.}); 7,98 (2H, д, J=8,3, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –86,73 (3F, с, CF₃); –88,40 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 8,6 (CH₃); 46,7 (CH₂); 49,7 (CH₂); 59,5 (CH₂); 111,6–114,9 (м, CF₂); 115,2–117,8 (м, CF₃); 120,6 (C_{аром.}); 121,1 (C_{аром.}); 131,4 (C_{аром.}); 131,7 (C_{аром.}); 164,8 (C=O). Мас-

спектр, m/z: 356 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈O₃NF₅. 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)пентафторетоксибензойної кислоти (XXVII)

Вихід 12,54 г (64%), безбарвна олія, $t_{\text{кип}}=164-167^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 1,15 (6H, т, J=7,2, 2CH₃); 2,87 (4H, к, J=7,2, 2CH₂); 3,08 (2H, т, J=6,1, CH₂); 4,54 (2H, т, J=6,1, CH₂); 7,18 (2H, м, 2H_{аром.}); 8,02 (1H, д, J=8,9, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –85,78 (3F, с, CF₃); –86,33 (3F, с, CF₃); –87,13 (2F, с, CF₂); –88,33 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 9,7 (CH₃); 46,7 (CH₂); 49,7 (CH₂); 61,7 (CH₂); 111,2–114,3 (м, CF₂); 115,4–118,7 (м, CF₃); 116,4 (C_{аром.}); 119,4 (C_{аром.}); 123,4 (C_{аром.}); 133,6 (C_{аром.}); 147,6 (C_{аром.}); 148,8 (C_{аром.}); 163,0 (C=O). Мас-спектр, m/z: 490 [M+H]⁺. C₁₇H₁₇O₄NF₁₀. 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)пентафторетоксибензойної кислоти (XXVIII)

Вихід 7,84 г (40%), безбарвна олія, $t_{\text{кип}}=154-158^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 1,17 (6H, т, J=7,3, 2CH₃); 2,97 (4H, к, J=7,3, 2CH₂); 3,19 (2H, т, J=5,9, CH₂); 4,61 (2H, т, J=5,9, CH₂); 7,27–7,43 (2H, м, 2H_{аром.}); 7,72 (1H, д, J=2,7, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –86,44 (3F, с, CF₃); –87,03 (3F, с, CF₃); –87,63 (2F, с, CF₂); –88,11 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 8,8 (CH₃); 46,4 (CH₂); 49,2 (CH₂); 61,0 (CH₂); 111,6–114,8 (м, CF₂); 114,9–118,1 (м, CF₃); 122,9 (C_{аром.}); 124,0 (C_{аром.}); 125,0 (C_{аром.}); 126,5 (C_{аром.}); 134,5 (C_{аром.}); 143,7 (C_{аром.}); 162,5 (C=O). Мас-спектр, m/z: 490 [M+H]⁺. C₁₇H₁₇O₄NF₁₀. 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)пентафторетоксибензойної кислоти (XXIX)

Вихід 10,19 г (52%), безбарвна олія, $t_{\text{кип}}=124-125^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J, Гц): 1,06 (6H, т, J=7,1, 2CH₃); 2,62 (4H, к, J=7,1, 2CH₂); 2,84 (2H, т, J=6,1, CH₂); 4,41 (2H, т, J=6,1, CH₂); 7,47 (1H, д, J=8,4, H_{аром.}); 7,98–8,12 (2H, м, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.ч.): –86,12 (3F, с, CF₃); –86,17 (3F, с, CF₃); –88,10 (2F, с, CF₂); –88,21 (2F, с, CF₂). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.ч.): 12,0 (CH₃); 47,8 (CH₂); 50,9 (CH₂); 64,3 (CH₂); 112,4–115,3 (м, CF₂); 115,5–118,8 (м, CF₃); 122,9 (C_{аром.}); 125,0 (C_{аром.}); 129,3 (C_{аром.}); 130,2 (C_{аром.}); 140,1 (C_{аром.}); 144,1 (C_{аром.}); 164,8 (C=O). Мас-спектр, m/z: 490 [M+H]⁺. C₁₇H₁₇O₄NF₁₀. Розраховано, %: C, 41,73; H, 3,50; F, 38,83. Знайдено, %: C, 41,72; H, 3,47; F, 38,85.

Визначення місцевоанестезуючої активності фторовмісних аналогів прокаїну 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 [8]. 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 здійснювалось на 24 тваринах у групах по 6 тварин.

В ході дослідження тваринам на кінцівку 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 хв 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 хв і фіксували час, витрачений на облизування ураженої кінцівки. Інтенсивність больової реакції оцінювали за тривалістю патернів облизування. Тваринам у контрольній групі наносили тільки мазеву основу без досліджуваної речовини.

Результати та їх обговорення

Раніше було показано, що при взаємодії метилового естеру 2,4-біс(трифтороацетокси)-бензойної кислоти з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню відбувається фторування тільки тієї трифтороацетоксигрупи, що знаходиться в положенні 4 ароматичного кільця [3]. Фторування трифтороацетоксигрупи в положенні 2 не відбувається. Мабуть, це спричинено просторовими перешкодами, створеними естерною групою вихідної речовини.

Ми припустили, що бензойні кислоти, які містять групу OC_2F_5 в *орто*-положенні до карбоксильної групи, можна одержати карбокси-

люванням відповідних магнієвих похідних пентафтороетоксибромобензенів. Останні були одержані фторуванням трифтороацетильних похідних *о*-бромовенілу, 4-броморезорцину та 2-бромогідрокінону чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню.

о-Бромовеніл (VI) був одержаний, починаючи з метилового естеру 4-гідроксибензойної кислоти, відповідно до схеми 2. На першій стадії метиловий естер 4-гідроксибензойної кислоти обробляли діоксан дибромідом. Оскільки естерна та гідроксильна групи вихідної сполуки направляють вхідний атом бромову в одне і те ж саме положення бензенового кільця, утворюється метиловий естер 3-бromo-4-гідроксибензойної кислоти (IV) з хорошим виходом. На другій стадії сполука (IV) після гідролізу та підкислення реакційної суміші перетворюється на 3-бromo-4-гідроксибензойну кислоту (V). Кислота (V) після нагрівання з *N,N*-диметиланіліном на третій стадії декарбоксилувалася до *о*-бромовенілу (VI) (Схема 2).

Монобромовеніли резорцину (VII) та гідрокінону (VIII) були одержані відповідно до раніше описаної методики [6].

Трифтороацетилювання *о*-бромовенілу (VI), 4-броморезорцину (VII) та 2-бромогідрокінону (VIII) привело до утворення відповідних трифтороацетатів (IX–XI) з кількісними виходами. Сполуки (IX–XI) при взаємодії з чотирифтористою сіркою в розчині безводного фтористого водню перетворювалися на відповідні пентафтороетоксибромобензени (XII–XIV) (Схема 3).

Пентафторетоксибромобензени (XII–XIV) при взаємодії з магнієм перетворювалися на відповідні арілмагнійброміди. Подальше карбоксилування в автоклаві магнієвих похідних діоксидом вуглецю в розчині діетилового етеру привело до утворення з хорошими виходами пентафторетоксибензойних кислот (XV–XVII) (Схема 4).

Натрієві солі *орто*-, *мета*-, *пара*-пентафторетоксибензойних, а також 2,4-, 2,5- і 3,4-біс(пентафторетокси)бензойних кислот одер-

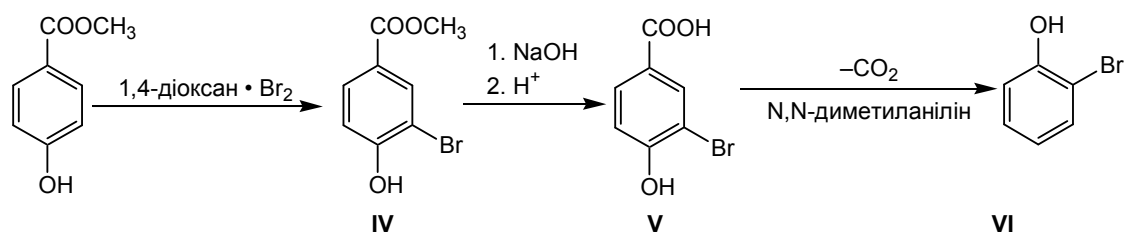


Схема 2. Синтез *о*-бромовенілу (VI)

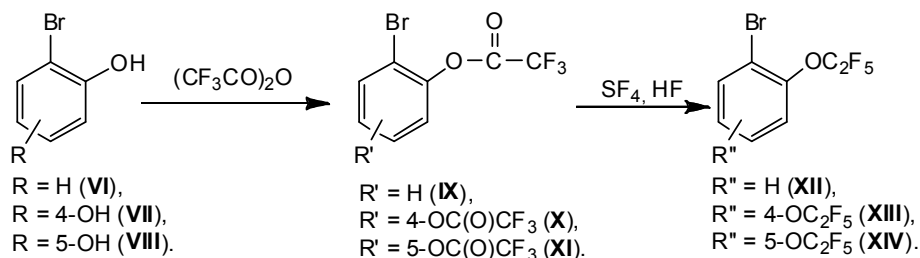
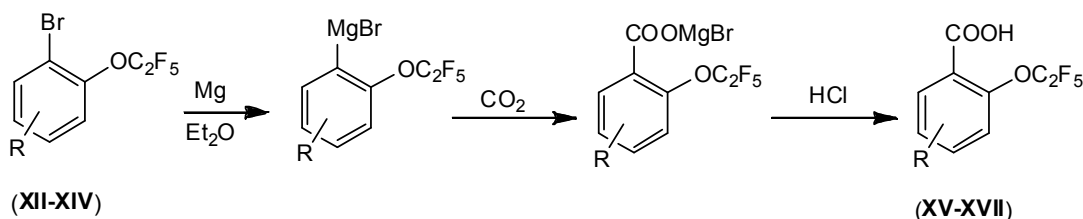


Схема 3. Синтез пентафтороетоксисибромобензенів (XII–XIV)



XII, XV: $\text{R} = \text{H}$; **XIII, XVI:** $\text{R} = 4\text{-OC}_2\text{F}_5$; **XIV, XVII:** $\text{R} = 5\text{-OC}_2\text{F}_5$

Схема 4. Синтез пентафторетоксисензойних кислот (XV–XVII)

жували, обробляючи відповідні кислоти 20%-вим розчином гідроксиду натрію (Схема 5). При цьому кислоту і луг беруть у мольному співвідношенні 1:1 і нагрівають з перемішуванням до повного розчинення вихідної кислоти. Після випаровування води та азеотропної відгонки залишків вологи за допомогою бензену одержують натрієві солі відповідних кислот з кількісним виходом. Кількість пентафторетоксигруп (n) та їх взаємне розташування наведені в табл. 1.

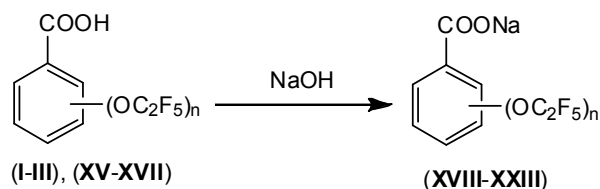
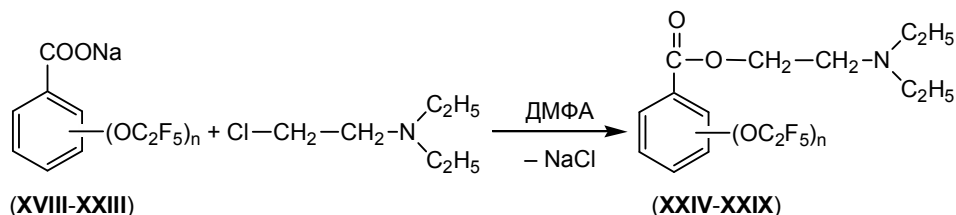


Схема 5. Одержання натрієвих солей *орто*-, *мета*-, *пара*-пентафторетоксисензойних, а також 2,4-, 2,5- і 3,4-біс(пентафторетокси)сензойних кислот

Конденсацію одержаних солей *орто*-, *мета*-, *пара*-пентафторетоксисензойних, а також 2,4-, 2,5- і 3,4-біс(пентафторетокси)сензойних кислот з β -діетиламіноетилхлоридом виконували

Схема 6. Одержання β -діетиламіноетилів естерів пентафторетоксисензойних кислот (XXIV–XXIX)

Таблиця 1

Кількість пентафторетоксигруп (n) та їх взаємне розташування в синтезованих натрієвих солях пентафторетоксисензойних кислот

№ сполуки	n	Положення групи OC_2F_5
XVIII	1	2
XIX	1	3
XX	1	4
XXI	2	2,4
XXII	2	2,5
XXIII	2	3,4

ли в розчині N,N -диметилформаміду (ДМФА) при нагріванні і інтенсивному перемішуванні (Схема 6).

Таким чином, синтезовані β -діетиламіноетилів естри пентафторетоксисензойних кислот (XXIV–XXIX) є аналогами прокаїну, що замість аміногрупи містять пентафторетоксигрупи в різних положеннях бензольного кільця. Утворення останніх підтверджено за допомогою мас-спектрометрії, спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F та ^{13}C , а також елементного аналізу.

Попередній аналіз β -діетиламіноетилів естерів

Таблиця 2

Дослідження місцеанестезуючої активності фторовмісних аналогів прокаїна

n (кількість груп ОС ₂ F ₅)	Номер сполуки	Положення групи ОС ₂ F ₅	Час больової реакції, с
–	Контроль	–	72±6,0
–	Бензокаїн	–	47±8,0
–	Прокаїн	–	30,3±3,6
1	XXIV	2	15,4±1,6
1	XXV	3	21,9±2,2
1	XXVI	4	18,7±1,2
2	XXVII	2,4	16,0±1,5
2	XXVIII	2,5	12,5±1,4
2	XXIX	3,4	10,0±1,1

естерів моно- та біс-(пентафторетокси)бензойних кислот (XXIV–XXIX) показав наявність у них вищої місцеанестезуючої активності в порівнянні з анестезином та прокаїном (табл. 2).

Висновки

Реакція натрієвих солей пентафторетоксибензойних кислот з (N,N-діетиламіноетил)хлоридом у N,N-діметилформаміді є зручним методом синтезу аналогів прокаїну, що містять одну або дві пентафторетоксигрупи. Заміна аміногрупи на пентафторетоксигрупу в молекулі прокаїну приводить до значного збільшення місцеанестезуючої активності одержаних сполук. Найбільш активними сполуками виявилися структурні аналоги прокаїну, що містить дві пентафторетоксигрупи у положеннях 2,5- та 3,4- бензенового кільця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Кушненко Б.В. Синтез пентафторетоксибензойних кислот // Вісник ОНУ. Хімія. – 2019. – Т.24. – № 1. – С.53-60.
2. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Кушненко Б.В. Взаємодія естерів 2,4- та 3,4-біс(трифторацетокси)бензойних кислот з чотирифтористою сіркою у розчині фтористого водню // Вісник ОНУ. Хімія. – 2020. – Т.25. – № 2. – С.66-73.
3. Кушненко Б.В. Реакции четырехфтористой серы. Ч. 1: Новые пути применения четырехфтористой серы в органическом синтезе. – Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2014. – 91 с.
4. *Antiarrhythmics*. N-(Aminoalkylene)trifluoroethoxybenzamides and N-(aminoalkylene) trifluoroethoxynaphthamides / Banitt E.H., Coyne W.E., Schmid J.R., Mendel A. // J. Med. Chem. – 1975. – Vol.18. – No. 11. – P.1130-1134.
5. Hudak J.M., Banitt E.H., Schmid J.R. Discovery and development of flecainide // The American Journal of Cardiology. – 1984. – Vol.53. – No. 5. – P.B17-B20.

6. Яновская Л.А., Терентьев А.П., Бельский Л.И. Бромирование диоксан дибромидом. I. Бромирование фенолов // Журн. общ. химии. – 1984. – Т.22. – С.1594-1598.

7. Патент 03467296 А 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, Опубл. 25.12.2013.

8. Nesterkina M. Kravchenko I. Synthesis and pharmacological properties of novel esters based on monocyclic terpenes and GABA // Pharmaceuticals. – 2016. – Vol.9. – Article No. 32.

Надійшла до редакції 17.02.2021

SYNTHESIS OF PROCAINE ANALOGUES CONTAINING PENTAFLUOROETHOXY GROUPS IN THE AROMATIC NUCLEUS

I.I. Gaidarzhly *, L.A. Motnyak, B.V. Kunshenko

Odessa National Polytechnic University, Odessa, Ukraine

* e-mail: i.i.gaidarzhly@opu.ua

In order to synthesize procaine analogs containing one or two pentafluoroethoxy groups, a method for the synthesis of benzoic acids containing a pentafluoroethoxy group in the *ortho*-position of the benzene nucleus has been developed. An effective method for the synthesis of procaine structural analogues containing one or two pentafluoroethoxy groups has been proposed. It has been shown that the replacement of the amino group by the pentafluoroethoxy group in the procaine molecule leads to a significant increase in the local anesthetic activity of the obtained compounds. The most active compound was a structural analogue of procainamide containing two pentafluoroethoxy groups in positions 2 and 4. The formation of fluorine-containing analogues of procaine was confirmed by ¹H, ¹⁹F and ¹³C NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: procaine; β-diethylaminoethyl chloride; pentafluoroethoxybenzoic acid; local anesthetic; synthesis; condensation.

REFERENCES

1. Gaidarzhy II, Motnyak LA, Kunshenko BV. Synthesis of pentafluoroethoxybenzoic acids. *Visn Odes Nats Univ Khim.* 2019; 24(1): 53-60. doi: 10.18524/2304-0947.2019.1(69).158419.
2. Gaidarzhy II, Motnyak LA, Kunshenko BV. Interaction of 2,4- and 3,4-bis(trifluoroacetoxy)benzoates with sulfur tetrafluoride in anhydrous hydrogen fluoride solution. *Visn Odes Nats Univ Khim.* 2020; 25(2): 66-73. doi: 10.18524/2304-0947.2020.2(74).204384.
3. Kunshenko BV. *Reaktsii chetyrekhfloristoi sery. Chast' 1: Novye puti primeneniya chetyrekhfloristoi sery v organicheskom sinteze* [Reactions of sulfur tetrafluoride. Part 1: New ways of using sulfur tetrafluoride in organic synthesis]. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2014. 91 p. (in Russian).
4. Banitt EH, Coyne WE, Schmid JR, Mendel A. Antiarrhythmics. N-(Aminoalkylene)trifluoroethoxybenzamides and N-(aminoalkylene) trifluoroethoxy-naphthamides. *J Med Chem.* 1975; 18(11): 1130-1134. doi: 10.1021/jm00245a017.
5. Hudak JM, Banitt EH, Schmid JR. Discovery and development of flecainide. *Am J Cardiol.* 1984; 53(5): B17-B20. doi: 10.1016/0002-9149(84)90495-8.
6. Yanovskaya LA, Terentev AP, Belenkii LI. Bromirovaniye dioksan-dibromidom. I. Bromirovaniye fenolov [Bromination with dioxane dibromide. I. Bromination of phenols]. *Zh Obshch Khim.* 1952; 22: 1594-1598. (in Russian).
7. Sun Z, Xiao X, Yuan B, inventors; China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, assignee. *Yizhong 3-xiu-4-qiangji ben jiasuan jia zhi de zhibei fangfa* [3-Bromo-4-hydroxybenzoic acid methyl ester preparation method]. China patent CN 103467296A. 2012 Jun 08. (in Chinese).
8. Nesterkina M, Kravchenko I. Synthesis and pharmacological properties of novel esters based on monocyclic terpenes and GABA. *Pharmaceuticals.* 2016; 9(2): 32. doi: 10.3390/ph9020032.