

УДК 547-32+661.744.14

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

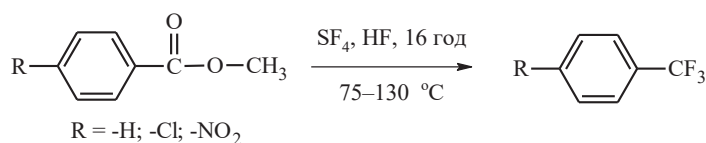
Одеський національний політехнічний університет, кафедра органічних і фармацевтичних технологій, пр. Шевченка, 1, м. Одеса, 65044, Україна, e-mail: i.i.gaidarzhy@onu.ua

СИНТЕЗ ФТОРВМІСНИХ АНАЛОГІВ АНЕСТЕЗИНУ ТА НОВОКАЇНУ

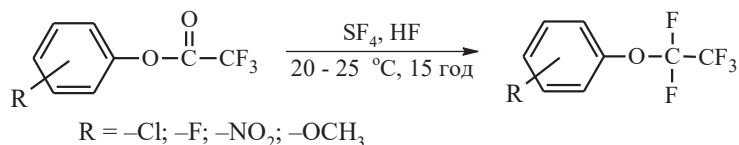
Розроблено методи синтезу метилових, етилових і бутилових естерів *мета*- і *пара*-пентафторетоксибензойних кислот, які є аналогами анестезину і мають більш високу анестезуючу активність у порівнянні з ним. Найбільш виражені анестезуючі властивості виявляє етиловий естер *пара*-пентафторетоксибензойної кислоти. Також синтезовано аналог новокаїну, що містить пентафторетоксигрупу в *мета*-положенні бензольного ядра та володіє більш високими анестезуючими властивостями, ніж анестезин.

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

Раніше [1] було показано, що естери бензолкарбонових кислот в середовищі безводного фтористого водню реагують з SF₄ і при температурі 75 – 130 °С з високими виходами перетворюються на відповідні трифторметильні похідні:



З іншого боку, фенілові естери перфторкарбонових кислот в м'яких умовах реагують з SF₄ в HF з утворенням арілперфторалкілових етерів з добрими виходами [2, 3]:



В роботі [4] нами було показано, що при фторуванні метилових естерів *мета*- і *пара*-трифторацетоксибензойних кислот чотирифтористою сіркою в присутності фтористого водню при кімнатній температурі протягом 94 годин утворюється суміш пентафторетоксибензотрифторидів (2, 7), фторангідридів (3, 8) і метилових естерів пентафторетоксибензойних кислот (4а, 9а). В таких умовах метилові естери пентафторетоксибензойних кислот (4а, 9а) утворюються в кількості лише 45 – 50%, при цьому утворюється значна кількість бензотрифторидів (2, 7).

Цікаво було вивчити залежність виходу та співвідношення продуктів фторування алкілових естерів трифторацетоксибензойних кислот від розміру алкільного радикала алкоксикарбонільної групи, часу і температури реакції, а також перемішування реакційної суміші.

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 комбінованій системі ВЕРХ-МС – рідинний хроматограф 1260 Infinity та детектор 6530 Accurate Mass Q-TOF (AgilentTechnologies, США). Колонка з нержавіючої сталі розміром 25 см · 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсілільним для хроматографії з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза: ацетонітрил / розчин мурашиної кислоти 0,1% (70:30); швидкість елюювання 0,5 мл/хв; температура колонки 30 °С; об'єм інжекції 1 мкл; час проведення аналізу 10 хв; детектування: мас-детектор (за загальним іонним струмом); спосіб іонізації – подвійний електроспрей при атмосферному тиску, в позитивному електричному полі; температура газу-носія 250 °С; енергія фрагментації 150 Вт.

Естери *m*-гідроксибензойної кислоти (5a,b,c)

У круглодонну колбу на 250 мл, обладнану магнітною мішалкою і зворотним холодильником, завантажують 0,2 моль *m*-гідроксибензойної кислоти, 2,7 моль спирту і 11 мл концентрованої сірчаної кислоти. Кип'ятять протягом 4 годин, надлишок спирту відганяють. Після охолодження одержану суміш промивають водою, потім водним розчином бікарбонату натрію (5%), і знову водою. Екстрагують метилтретбутиловим етером (МТБЕ), сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, продукт переганяють у вакуумі.

Метилловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (5a): $t_{\text{кип.}} = 145 - 156$ °С (6 мм рт.ст.), $t_{\text{плав.}} = 63 - 66$ °С (70-72 °С [5]), вихід 20,37 г (67%).

Етиловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (5b): $t_{\text{кип.}} = 152 - 155$ °С (4 мм рт.ст.), $t_{\text{плав.}} = 62 - 65$ °С (71-73 °С [6]); вихід 26 г (72%).

Бутиловий естер *m*-гідроксибензойної кислоти (5c): $t_{\text{кип.}} = 163 - 165$ °С (4 мм рт.ст.), $t_{\text{плав.}} = 32 - 36$ °С (40-43 °С [6]), вихід 30,32 г (72%).

Естери *n*-гідроксибензойної кислоти (10 a, b, c)

Синтез проводять аналогічно синтезам естерів *m*-гідроксибензойної кислоти, однак після кип'ятіння зі зворотним холодильником суміш упарюють насухо, твердий продукт промивають водою, фільтрують на лійці Бюхнера і сушать на відкритому повітрі.

Метилловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (10a): $t_{\text{плав.}} = 125 - 127$ °С (125 – 127 °С [7]), вихід 22,80 г (75%).

Етиловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (10b): $t_{\text{плав.}} = 116 - 118$ °С (114 – 117 °С [8]), вихід 31,58 г (87%).

Бутиловий естер *n*-гідроксибензойної кислоти (10c): $t_{\text{плав.}} = 67 - 69$ °С (68 – 70 °С [9]), вихід 27,16 г (70%).

Трифторацетилювання естерів *m*- і *n*-гідроксибензойних кислот

В автоклав з нержавіючої сталі, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують 0,12 моль естеру гідроксибензойної кислоти і 0,18 моль трифтороцтового ан-

гідриду. Реакційну суміш інтенсивно перемішують при 150 °С протягом 5 годин. Автоклав охолоджують, з реакційної суміші відганяють надлишок трифтороцтового ангідриду і трифтороцтову кислоту, естер трифторацетоксибензойної кислоти переганяють у вакуумі.

Метиловий естер *m*-трифторацетоксибензойної кислоти (1a): $t_{\text{кип}} = 85 - 86$ °С (5 мм рт.ст.), вихід 31,65 г (97%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 248 (28); 217 (100).

Етиловий естер *m*-трифторацетоксибензойної кислоти (1b): $t_{\text{кип}} = 76$ °С (2 мм рт.ст.), вихід 25,92 г (82%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 262 (35); 217 (100).

Бутиловий естер *m*-трифторацетоксибензойної кислоти (1c): $t_{\text{кип}} = 107 - 110$ °С (4 мм рт.ст.), вихід 26,85 г (89%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 290 (32); 217 (100).

Метиловий естер *n*-трифторацетоксибензойної кислоти (2a): $t_{\text{кип}} = 93 - 95$ °С (4 мм рт.ст.), вихід 28 г (86%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 248 (25); 217 (100).

Етиловий естер *n*-трифторацетоксибензойної кислоти (2b): $t_{\text{кип}} = 100 - 103$ °С (4 мм рт.ст.), вихід 24,66 г (78%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 262 (33); 217 (100).

Бутиловий естер *n*-трифторацетоксибензойної кислоти (2c): $t_{\text{кип}} = 125$ °С (5 мм рт.ст.), вихід 17,32 г (58%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 290 (31); 217 (100).

Фторування естерів *m*- і *n*-трифторацетоксибензойних кислот SF₄ в розчині безводного HF

Дослід без перемішування

В автоклав з нержавіючої сталі завантажують вихідний естер та безводний HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують SF₄ і витримують протягом 17 годин при температурі 20 °С або 35 °С.

Газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3 · 20 мл), органічний шар тричі промивають водою, сушать безводним сульфатом натрію, МТБЕ і бензотрифторид відганяють. Реакційну масу переганяють у вакуумі. Одержують суміш фторангідриду і естеру пентафторетоксибензойної кислоти, а в перегонній колбі залишається твердий продукт – естер гідроксибензойної кислоти. Переганяють суміш фторангідриду і естеру пентафторетоксибензойної кислоти обробляють розчином бікарбонату натрію (5%), органічний шар відокремлюють, сушать і переганяють. Виходи та співвідношення продуктів реакції наведені в таблицях 1 та 2.

Метиловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4a): $t_{\text{кип}} = 80 - 85$ °С (6 мм рт.ст.), вихід 22,58 г (64,5%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 270 (23); 239 (100).

Етиловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4b): $t_{\text{кип}} = 85 - 90$ °С (5 мм рт.ст.), вихід 10,96 г (68,11%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 284 (33); 239 (100).

Бутиловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4c): $t_{\text{кип}} = 86 - 88$ °С (1 мм рт.ст.), вихід 12,04 г (58,90%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (10); 239 (100). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (10); 239 (100).

Метилловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8a): $t_{\text{кип}} = 96 - 100$ °C (10 мм рт.ст.), вихід 19, 89 г (58,26%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 270 (68); 239 (100).

Етиловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8b): $t_{\text{кип}} = 86$ °C (6 мм рт.ст.), вихід 11,02 г (60,12%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 284 (43); 239 (100).

Бутиловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8c): $t_{\text{кип}} = 101 - 107$ °C (5 мм рт.ст.), вихід 11, 7 г (56,64 %). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (8); 239 (100).

Дослід з перемішуванням

В автоклав з нержавіючої сталі, обладнаний магнітною мішалкою, завантажують вихідний естер та безводний HF. Автоклав закривають, охолоджують рідким азотом, вакуумують, завантажують SF₄ і витримують при температурі 35 °C при інтенсивному перемішуванні протягом 7 або 17 годин. Автоклав охолоджують до кімнатної температури, газоподібні продукти реакції випускають через водний розчин NaOH (30%), вміст автоклава виливають на лід. Реакційну суміш екстрагують МТБЕ (3 · 20 мл), органічний шар тричі промивають водою, сушать безводним сульфатом натрію. МТБЕ відганяють, реакційну масу переганяють у вакуумі. Одержують суміш бензотрифториду, фторангідриду та естеру пентафторетоксибензойної кислоти. Суміш промивають розчином бікарбонату натрію (5%) до слабколужної реакції, сушать безводним сульфатом натрію і переганяють у вакуумі.

Виходи та співвідношення продуктів реакції наведені в таблицях 1 та 2.

Метилловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4a): $t_{\text{кип}} = 80 - 85$ °C (6 мм рт.ст.), вихід 10,25 г (58,84%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 270 (23); 239 (100).

Етиловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4b): $t_{\text{кип}} = 85 - 90$ °C (5 мм рт.ст.), вихід 10,96 г (68,11%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 284 (33); 239 (100).

Бутиловий естер *m*-пентафторетоксибензойної кислоти (4c): $t_{\text{кип}} = 86 - 88$ °C (1 мм рт.ст.), вихід 12,04 г (58,90%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (10); 239 (100). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (10); 239 (100).

Метилловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8a): $t_{\text{кип}} = 96 - 100$ °C (10 мм рт.ст.), вихід 10,15 г (58,26%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 270 (68); 239 (100).

Етиловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8b): $t_{\text{кип}} = 86$ °C (6 мм рт.ст.), вихід 11,02 г (60,12%). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 284 (43); 239 (100).

Бутиловий естер *n*-пентафторетоксибензойної кислоти (8c): $t_{\text{кип}} = 101 - 107$ °C (5 мм рт.ст.), вихід 11,7 г (56,64 %). Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 312 (8); 239 (100).

мета- Пентафторетоксибензойна кислота (11)

15 г етилового естеру *мета*-пентафторетоксибензойної кислоти витримують з надлишком 20% розчину NaOH при температурі 70 °C до повного гідролізу естерної групи. Реакційну масу розбавляють 150 мл води і підкислюють соляною

кислотою. Білий осад, що випав, відфільтровують і сушать в сушильній шафі при температурі 80 – 100 °С. Вихід 13 г (96,15%), $t_{пл} = 120$ °С. Мас-спектр (ЕУ) – m/z (I, %): 256 (100); 239 (84); 121 (9); 95 (38).

Натрієва сіль *мета*-пентафторетоксибензойної кислоти (12)

10 г *мета*-пентафторетоксибензойної кислоти (11) змішують зі 100 мл води і додають 7,8 мл 20% розчину NaOH. При перемішуванні і нагріванні до 70 °С вся кислота повністю розчиняється. Водний розчин натрієвої солі упарюють насухо в вакуумі водоструминного насосу, додають бензол і знову упарюють насухо, вихід 10 г (91,49%).

Конденсація натрієвої солі *мета*-пентафторетоксибензойної кислоти (12) з β -діетиламіноетилхлоридом

10,8 г солі (12) змішують зі 100 мл диметилформаміду. До реакційної маси додають 10 г β -діетиламіноетилхлориду і перемішують протягом 1 години при температурі 70 – 80 °С. Більша частина натрієвої солі (12) розчиняється, в осад випадає хлорид натрію. Осад відфільтровують, диметилформамід відганяють у вакуумі, залишок переганяють. Вихід 12,4 г (90%), $t_{кип} = 126 - 128$ °С (3 мм рт. ст.). Хромато-мас-спектр сполуки наведений на рисунку 1.

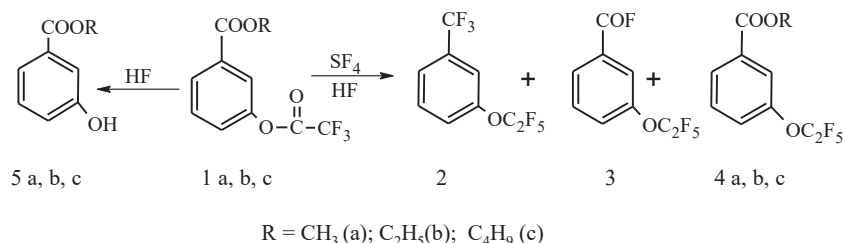
Методика визначення місцевоанестезуючої активності при хімічному подразненні в «капсаїциновому» тесті

Дослідження проводилося на білих беспородних мишах (самцях) віком 3-4 місяці та масою 18 – 22 г за описаною методикою [10]. 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 проводилося на 54 тваринах у групах по 6 тварин.

В ході дослідження тваринам на кінцівки наносили 70 мг мазі, що містила 2% (мас.) досліджуваної речовини. Мазева основа складалася з поліетиленгліколю-1500, поліетиленоксиду-400 і 1,2-пропіленгліколю в співвідношенні 4:2:3 (мас.) відповідно. Через 5 хвилин після нанесення мазі на кінцівку у експериментальних тварин індукували біль субплантарним введенням 20 мкл розчину капсаїцину в 1,2-пропіленгліколі (0,3 г/мл). Негайно після ін'єкції кожному тварини поміщали в прозорий бокс. За піддослідними тваринами спостерігали протягом 5 хвилин 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.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

При фторуванні алкілових естерів *мета*- і *пара*-трифторацетоксибензойних кислот чотирифтористою сіркою в середовищі HF виходи і співвідношення продуктів реакції мало залежать від розміру алкільного радикала алкоксикарбонільної групи, але істотно залежать від температури, тривалості реакції і наявності перемішування. Результати фторування *мета*-ізомерів наведені в таблиці 1, *пара*-ізомерів – в табл. 2.



Таблиця 1

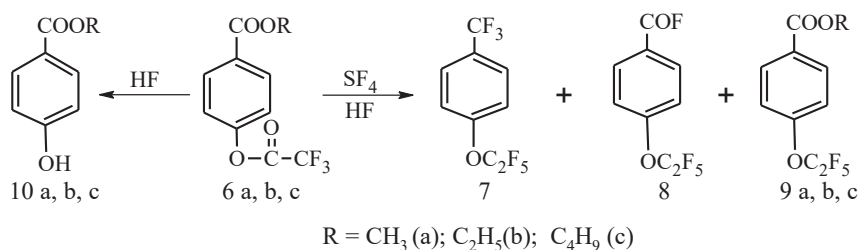
Фторування естерів *мета*-трифторацетоксибензойної кислоти

Table 1

Fluorination of *m*-trifluoroacetoxybenzoates

Вихідний естер			Вихід, г (%)	Співвідношення продуктів в суміші, %			
Загальна формула	R	Завантаження*, г		2	3	4	5
<p>1 a, b, c</p>	Без перемішування, 20°C, 17 годин						
	-CH ₃	32,00	21,8(73)	0,04	0,19	70,56	29,21
	-C ₂ H ₅	26,00	17,6(75)	0,02	0,18	72,2	27,6
	-C ₄ H ₉	27,00	17,3(72)	0,05	0,25	66,42	33,28
	Без перемішування, 35°C, 17 годин						
	-CH ₃	32,00	18,0 (69)	1,3	6,2	50,5	42,0
	-C ₂ H ₅	26,00	14,4 (67)	1,7	6,8	48,3	43,2
	-C ₄ H ₉	27,00	14,1 (62)	2,1	7,2	47,0	43,7
	З перемішуванням, 35°C, 17 годин						
	-CH ₃	32,00	26,8 (78)	20,4	38,5	41,1	-
	-C ₂ H ₅	26,00	20,2 (75)	21,2	38	40,8	-
	-C ₄ H ₉	27,00	19,3 (73)	21,8	37,7	40,5	-
	З перемішуванням, 35°C, 7 годин						
	-CH ₃	32,00	27,0(78)	2,29	18,24	79,47	-
-C ₂ H ₅	26,00	21,1(76)	1,87	16,58	81,55	-	
-C ₄ H ₉	27,00	21,0(75)	2,5	22,28	75,22	-	

*20 г SF₄ і 20 мл HF

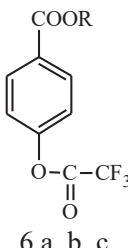


Таблиця 2

Фторування естерів *para*-трифторацетоксибензойної кислоти

Table 2

Fluorination of *p*-trifluoroacetoxybenzoates

Вихідний естер			Вихід, г (%)	Співвідношення продуктів в суміші, %			
Загальна формула	R	Завантаження*, г		7	8	9	10
 <p>6 a, b, c</p>	Без перемішування, 20°C, 17 годин						
	-CH ₃	28,00	19,4 (78)	0,03	0,15	71,41	28,41
	-C ₂ H ₅	24,00	16,6 (76)	0,04	0,17	73,49	26,3
	-C ₄ H ₉	33,00	21,3 (71)	0,06	0,22	68,3	31,42
	Без перемішування, 35°C, 17 годин						
	-CH ₃	28,00	15,5 (67)	1,2	8,8	49,7	40,3
	-C ₂ H ₅	24,00	12,9 (65)	1,8	8,1	48,9	41,2
	-C ₄ H ₉	33,00	17,9 (64)	2,2	7,9	47,4	42,5
	З перемішуванням, 35°C, 17 годин						
	-CH ₃	28,00	23,2 (77)	19,9	39,7	40,4	-
	-C ₂ H ₅	24,00	19,1 (76)	20,6	37,8	41,6	-
	-C ₄ H ₉	33,00	23,4 (73)	21,7	38,4	39,9	-
	З перемішуванням, 35°C, 7 годин						
	-CH ₃	28,00	23,6 (78)	2,4	17,1	80,5	-
	-C ₂ H ₅	24,00	19,5 (76)	1,93	15,67	82,4	-
	-C ₄ H ₉	33,00	24,4 (71)	2,8	23,2	74	-

*20 г SF₄ і 20 мл HF

З табл. 1 та 2 випливає, що відсутність перемішування при реакціях естерів *m*- і *n*-трифторацетоксибензойних кислот з SF₄-HF призводить до розщеплення трифторацетоксигрупи з утворенням відповідних естерів *m*- і *n*-гідроксибензойних кислот. Підвищення температури або тривалості реакції фторування сприяє збіль-

шенню виходів відповідних трифторметильних похідних, що в даному випадку є небажаним процесом.

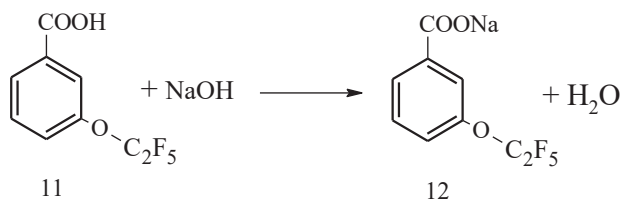
При обробці продуктів фторування естерів *m*- і *n*-трифторацетоксибензойних кислот содою і подальшій перегонці з високими виходами одержують метиловий, етиловий і бутиловий естери *m*- і *n*-пентафторетоксибензойних кислот, які є фторвмісними аналогами анестезину. Результати визначення місцевоанестезуючої активності синтезованих нами фторвмісних аналогів анестезину (4а-с, 9а-с) представлені в табл. 3.

Таблиця 3
Результати визначення місцевоанестезуючої активності
синтезованих сполук в капсаїциновому тесті
Table 3
Local anesthetic activity of synthesized compounds
in capsaicin test

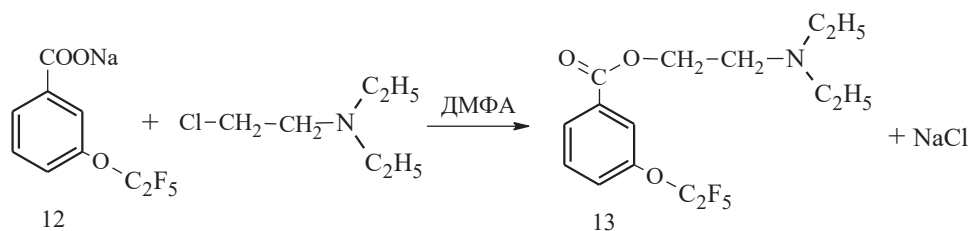
Речовина	Час больової реакції, с
Контроль	72 ± 6
Мазева основа	72 ± 5
Анестезин	47 ± 8
Естери <i>meta</i>- пентафторетоксибензойної кислоти	
Метиловий (4а)	34 ± 11,7
Етиловий (4b)	72,8 ± 17,1
Бутиловий (4с)	72 ± 18,5
Естери <i>para</i>- пентафторетоксибензойної кислоти	
Метиловий (9а)	63 ± 13
Етиловий (9b)	24 ± 5
Бутиловий (9с)	45 ± 11

Найбільш виражені анестезуючі властивості виявляє етиловий естер *para*-пентафторетоксибензойної кислоти 9b.

З метою одержання фторвмісного аналога новокаїну ми провели реакцію натрієвої солі *meta*-пентафторетоксибензойної кислоти з β-діетиламіноетилхлоридом. Для цього *meta*-пентафторетоксибензойну кислоту (11) обробили гідроксидом натрію і з кількісним виходом отримали відповідну сіль (12):



Конденсацію одержаної солі (12) з β -діетиламіноетилхлоридом проводили в розчині диметилформаміду при нагріванні і інтенсивному перемішуванні:



При цьому з високим виходом утворюється фторвмісний аналог новокаїну (13). Будову останнього підтверджено за допомогою хромато-мас-спектрометрії. Хромато-мас-спектр сполуки (13) представлений на рисунку.

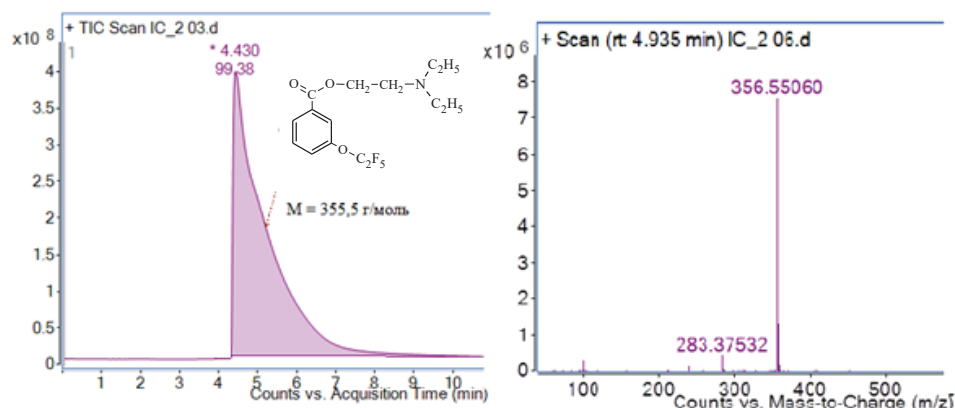


Рис. Хромато-мас-спектр сполуки (13)

Fig. Chromate-mass spectrum of the compound (13)

Отриманий аналог новокаїну має більш виражені місцевоанестезуючі властивості в порівнянні з анестезином.

ВИСНОВКИ

Вперше розроблено методи синтезу фторовмісних аналогів анестезину і новокаїну, що містять $-\text{OC}_2\text{F}_5$ групу в *мета*- і *пара*-положеннях бензольного кільця.

Отримані сполуки мають більш високу анестезуючу активність в порівнянні з анестезином.

Встановлено, що основний вплив на виходи і співвідношення продуктів фторування ефірів *m*- і *n*-трифторацетоксибензойних кислот чинять перемішування і температура проведення реакції.

Вперше синтезовано фторвмісний аналог новокаїну, який має місцево анестезуючі властивості.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фиалков Ю.А., Моклячук Л.И., Кремлев М.М., Ягуольский Л.М. Фторирование ароматических карбоновых кислот четырехфтористой серой. XIII. Фторирование метиловых эфиров бензойной кислоты и её производных во фтористом водороде // ЖОрХ. – 1980. – Т. 16, № 7. – С. 1476-1479.
2. Sheppard W.A. α -Fluorinated Ethers. I. Aryl Fluoroalkyl Ethers. // J. Org. Chem. – 1964. – Vol. 29. – N 1. – P.1-11. <https://doi.org/10.1021/jo01024a001>
3. Белоус В.М., Алексеева Л.А., Ягуольский Л.М. Фторирование ариловых эфиров трифторуксусной кислоты четырехфтористой серой в растворе фтористого водорода // ЖОрХ. – 1975. – Т. 11, № 8. С. 1672-1676.
4. Гайдаржи І.І., Мотняк Л.А., Куншенко Б.В. Синтез пентафторетокси бензойних 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)
5. Kim Y.J., Cho Y.A., Lee H.-S., Lee Y.T. Investigation of the effect of hapten heterology on immunoassay sensitivity and development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the organophosphorus insecticide fenthion. // Anal. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 594, N 1. – P. 29-40 <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.07.003>
6. Sadashiva B.K., Prasad V. Mesomorphic properties of 1-(4'-dodecylbiphenyl-4-yl)-3-(2 or 3-alkoxyphenyl) propane-1,3-diones: the influence of alkoxy-substituent position. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1996. – Vol. 2, N 4. – P. 755-759
7. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/47889?lang=en®ion=UA>
8. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/usp/1267000?lang=en®ion=UA>
9. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/54680?lang=en®ion=UA>
10. Nesterkina M., Kravchenko I. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA. // Pharm. – 2016. – N 9. – P. 32. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fph9020032>

Стаття надійшла до редакції 16.05.2019

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

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ АНЕСТЕЗИНА И НОВОКАИНА

Разработаны методы синтеза метиловых, этиловых и бутиловых эфиров *мета*- и *пара*-пентафторэтоксibenзойных кислот, которые являются аналогами анестезина и обладают более высокой анестезирующей активностью в сравнении с ним. Наиболее выраженные анестезирующие свойства проявляет этиловый эфир *пара*-пентафторэтоксibenзойной кислоты. Синтезированный аналог новокаина, содержащий пентафторэтоксигруппу в *мета*-положении бензольного ядра, также обладает более высокими анестезирующими свойствами, чем анестезин.

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

I. I. Gaidarzhly, 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.gaidarzhly@opu.ua

SYNTHESIS OF FLUORINE-CONTAINING ANALOGS OF ANESTHESINE AND NOVOKAINE

Methods for the synthesis of methyl, ethyl and butyl esters of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids starting with respective hydroxybenzoic acids have been developed. Firstly *m*- and *p*-hydroxybenzoic acids were esterified with respective alcohol, and then obtained esters were treated with trifluoroacetic anhydride giving *m*- or *p*-alkyl trifluoroacetoxybenzoates that were treated with SF₄ in anhydrous HF medium. Conditions for obtaining esters of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids with good yields have been discovered. It has been shown that the yields and ratios of the reaction products depend little on the size of the alkyl radical of the alkoxy-carbonyl group, but substantially depend on the temperature, duration of the reaction, and the intensity of mixing. The lack of mixing of the reaction medium during treatment of *m*- and *p*-trifluoroacetoxybenzoates with SF₄-HF leads to the cleavage of the trifluoroacetoxy group with the formation of the corresponding esters of *m*- and *p*-hydroxybenzoic acids. Increasing reaction temperature leads to formation of *m*- and *p*-pentafluoroethoxybenzotrifluorides in higher yields. Increasing duration of the reaction affects the same way. Anesthetic activity of obtained esters of *meta*- and *para*-pentafluoroethoxybenzoic acids was tested using white outbred male mice. The esters have higher anesthetic activity compared to anesthesine. Ethyl *para*-pentafluoroethoxybenzoate exhibits the best anesthetic properties among the compounds obtained. *meta*-Pentafluoroethoxybenzoic acid has been obtained by means of hydrolysis of ethyl *meta*-pentafluoroethoxybenzoate. The acid has been treated with equimolar quantity of NaOH solution giving respective salt. The last one was then treated with 2-chloro-N,N-diethylethanamine in DMF solution, giving analogue of novocaine with pentafluoroethoxy group in the *meta*-position of the benzene ring. Thus obtained novocaine analogue has also higher anesthetic activity compared to anesthesine.

Key words: pentafluoroethoxygroup, sulfur tetrafluoride, hydrogen fluoride, local anesthetics.

REFERENCES

1. Fiyalkov Yu.A., Moklyachuk L.I., Kremlev M.M., Yagupolskii L.M. *Ftirovaniye aromaticheskikh karbonovykh kislot chetyrehftoristoy seroy. XIII. Ftirovaniye metilovykh efirov benzoynoy kisloty i yeyo proizvodnykh vo ftoristom vodorode*. J. Org. Chem., 1980, vol. 16, no 7, pp. 1476-1479 (in Russian).
2. Sheppard W.A. *α -Fluorinated Ethers. I. Aryl Fluoroalkyl Ethers*. J. Org. Chem., 1964, vol. 29, no 1, pp.1-11. <https://doi.org/10.1021/jo01024a001>
3. Belous V.M., Alekseeva L.A., Yagupolskii L.M. *Ftirovanie arilovykh jefirov trifloruksusnoj kisloty chetyrehftoristoy seroy v rastvore ftoristogo vodoroda*. Zh. Org. Khim. 1975, vol. 11, no 8, pp. 1672-1676. (in Russian)
4. 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)
5. Kim Y.J., Cho Y.A., Lee H.-S., Lee Y.T. *Investigation of the effect of hapten heterology on immunoassay sensitivity and development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the organophosphorus insecticide fenthion*. Anal. Chim. Acta, 2003, vol. 594, no 1, pp. 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.07.003>
6. Sadashiva B.K., Prasad V. *Mesomorphic properties of 1-(4'-dodecylbiphenyl-4-yl)-3-(2 or 3-alkoxyphenyl) propane-1,3-diones: the influence of alkoxy-substituent position*. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1996, vol. 2, no 4, pp. 755-759
7. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/supelco/47889?lang=en®ion=UA>
8. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/usp/1267000?lang=en®ion=UA>
9. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/54680?lang=en®ion=UA>
10. Nesterkina M., Kravchenko I. *Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA*. Pharm., 2016, no 9, pp. 32. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fph9020032>.