

ПОЛУЧЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ О-ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИЛАМИНОВ

А. А. АРОЯН

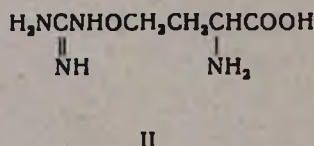
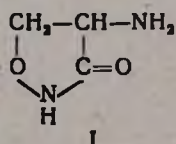
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

Взаимодействием N-оксифталимида с замещенными бензилхлоридами в присутствии триэтиламина и поташа синтезированы N-бензилоксифталимиды, гидразинолиз которых приводит к соответствующим О-замещенным гидроксиламинам. Последние применены в синтезах уретанов, амидов и производных гуанидина.

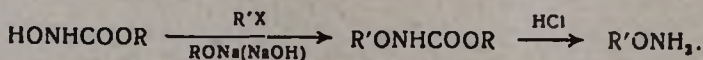
Табл. 3, библиограф. ссылки 11.

Антибактериальные свойства циклосерина (I) и канавамина (II), которые можно рассматривать как производные гидроксиламина, стимулировали исследования аналогичных соединений [1, 2].



В настоящее время синтезированы не только гидроксиламинопроизводные аминокислот, но и многие другие соединения, содержащие оксиаминную группировку. Биологические испытания показали перспективность последних. В литературе есть сообщения об антибактериальной, диуретической, антиревматической, гипогликемической, противосудорожной, канцеролитической активности производных гидроксиламина [3]. Ряд работ посвящен способности последних снижать количество холестерина в крови [4].

Общепринятым методом получения О-замещенных гидроксиламинов является взаимодействие галондопроизводных органических соединений с эфирами оксикарбаминной кислоты в присутствии щелочи или алкоголятов с дальнейшим гидролизом полученных О-замещенных оксиуретанов соляной кислотой:

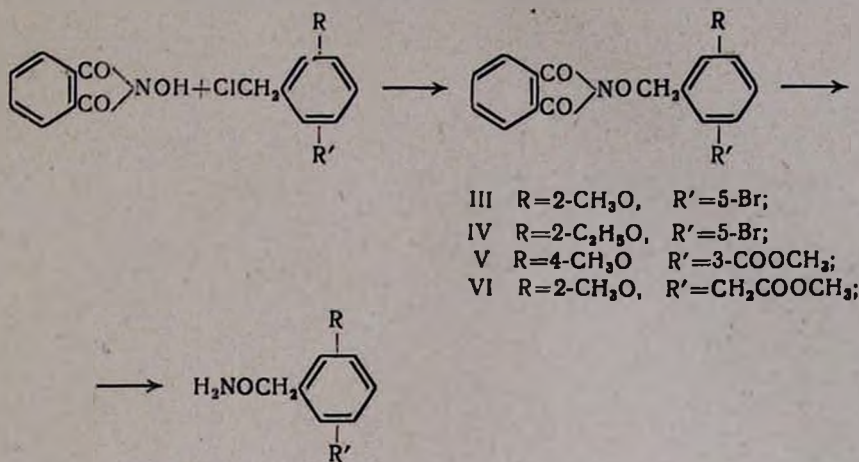


Однако, как показали наши опыты, а также опыты других исследователей [5, 6], „уретановый метод“ не дает удовлетворительных результатов при получении О-алкоксибензилзамещенных и других аналогичных производных гидроксиламина. Это нужно объяснить тем, что исходные алкоксибензилхлориды в спиртовой среде в присутствии щелочи или алкоголятов легко образуют алкоксибензилэтиловые эфиры. С другой стороны, в результате большой реакционной способности алкоксибензилхлоридов происходит одновременное замещение на алкоксибензильную группу водородных атомов и у кислорода, и у азота оксиуретанов.

Ранее нами был разработан способ синтеза О-(4-алкоксибензил)гидроксиламинов, обеспечивающий высокие выходы и исключающий образование О,N-замещенных производных, часто побочно получающихся при уретановом методе [7].

В настоящем сообщении описывается синтез ряда О-замещенных бензилгидроксиламинов, содержащих в ароматическом ядре различные радикалы.

Синтез этих соединений проведен согласно следующей схеме:



III $\text{R} = 2\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}' = 5\text{-Br}$;

IV $\text{R} = 2\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$, $\text{R}' = 5\text{-Br}$;

V $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}' = 3\text{-COOCH}_3$;

VI $\text{R} = 2\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$;

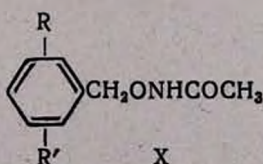
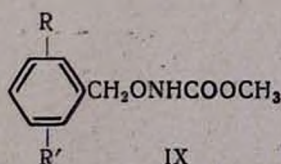
VII $\text{R} = 2\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}' = 5\text{-Br}$;

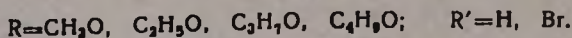
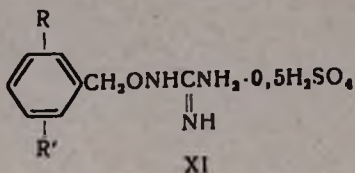
VIII $\text{R} = 2\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$, $\text{R}' = 5\text{-Br}$.

О-Замещенные N-оксифталиимиды получены взаимодействием оксифталимида с замещенными бензилхлоридами в среде диметилформамида в присутствии триэтиламина. Вместо последнего можно использовать поташ, однако, при этом выход продукта снижается на 5—7%.

Вторая стадия синтеза проведена в смеси метанола и диметилформамида действием гидрата гидразина. При этом сначала получается замещенный фталилгидразид, который в дальнейшем разлагают нагреванием с соляной кислотой. Выход О-алкоксибромбензилгидроксиламинов (VII, VIII) составляет 55—60%. Однако, при гидрогенолизе V и VI получаются только следы соответствующих О-замещенных гидроксиламинов. Это, по-видимому, нужно объяснить тем, что в присутствии соляной кислоты одновременно с гидразинолизом происходит также гидролиз эфирной группы.

Полученные О-(4-алкоксибензил)- и О-(2-алкокси-5-бромбензил)-гидроксиламины использованы в синтезе уретанов (IX), ацетилпроизводных (X) и замещенных гуанидинов (XI), представляющих интерес для биологических испытаний.





Первые из них синтезированы взаимодействием соответствующих О-замещенных гидроксиламинов или их хлоргидратов с метиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии едкого натра в среде эфира.

Ацетилпроизводные получены 4-часовым нагреванием О-замещенных гидроксиламинов с избытком уксусного ангидрида. Как уретаны, так и ацилпроизводные получают с высокими выходами и представляют собой устойчивые, белые кристаллические вещества со сравнительно низкой температурой плавления; хорошо растворяются в спирте, ацетоне, эфире. Их можно перекристаллизовывать из 50%-ного этанола или метанола.

Замещенные гуанидины синтезированы взаимодействием производных гидроксиламина с сульфатом S-метилизотиомочевины в водно-спиртовой среде. Иногда они получаются в виде масел, которые при стоянии кристаллизуются.

Нам не удалось метилировать О-(4-алкоксибензил)гидроксиламины действием формалина и муравьиной кислоты или действием йодистого метила в присутствии бикарбоната натрия, как это описано для получения β-(диметиламиноокси)этанола [8, 9]. Не удалось также цианэтилировать замещенные гидроксиламины акрилонитрилом в условиях, описанных для аминов или в присутствии триэтиламина.

Экспериментальная часть

N-(2-Метокси-5-бромбензилокси)фталимид (III). К раствору 16,3 г (0,1 моля) *N*-оксифталимида в 75 мл свежеперегнанного диметилформамида приливают 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина, а затем 28,2 г (0,12 моля) 2-метокси-5-бромбензилхлорида [10]. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. В конце указанного времени реакционная смесь обесцвечивается и образуется осадок гидрохлорида триэтиламина. Еще горячую реакционную массу переливают в стакан, содержащий 300—400 мл воды, оставляют 2—3 часа для завершения кристаллизации, отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 32,5 г (89,4%); т. пл. 155—156°. Найдено %: С 50,45; Н 3,70; N 4,16. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}_4$. Вычислено %: С 50,29; Н 3,61; N 3,87. Вместо триэтиламина можно использовать 13,8 г (0,1 моля) хорошо высушенного и тщательно измельченного карбоната калия. При этом сначала обра-

зуется красный осадок калиевого производного оксифталимида. Выход 80—85%.

N-(2-Этокси-5-бромбензилокси)фталимид (IV) получен из 16,3 г (0,1 моля) *N*-оксифталимида, 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина и 29,9 г (0,12 моля) 2-этокси-5-бромбензилхлорида в среде 75 мл диметилформамида. Выход 22,7 г (87,0%); т. пл. 141—142°. Найдено %: С 54,65; Н 3,79; N 4,09, $C_{17}H_{14}BrNO_4$. Вычислено %: С 54,28; Н 3,75; N 3,72.

N-(3-Карбметокси-4-метоксибензилокси)фталимид (V) получен из 8,15 г (0,05 моля) *N*-оксифталимида, 5,05 г (0,05 моля) триэтиламина и 11,7 г (0,055 моля) метилового эфира 2-метокси-5-хлорметилбензойной кислоты (II) в среде 35 мл диметилформамида. Выход 12,5 г (73,3%); т. пл. 169—170° (из смеси диметилформамид—этанол 1:3). Найдено %: С 63,25; Н 4,56; N 4,32. $C_{18}H_{15}NO_6$. Вычислено %: С 63,34; Н 4,43; N 4,10.

N-(2-Метокси-5-карбметоксиметилбензилокси)фталимид (VI) получен из 8,15 г (0,05 моля) *N*-оксифталимида, 5,05 г (0,05 моля) триэтиламина и 12,6 г (0,055 моля) метилового эфира 4-метокси-3-хлорметилфенилуксусной кислоты в среде 35 мл диметилформамида. Выход 10,7 г (54,2%); т. пл. 103—105° (из абсолютного этанола). Найдено %: С 64,55; Н 5,03; N 4,12. $C_{19}H_{17}NO_6$. Вычислено %: С 64,22; Н 4,82; N 3,96.

О-(2-Метокси-5-бромбензил)гидроксилламин (VII). 18,1 г (0,05 моля) *N*-(2-метокси-5-бромбензилокси)фталимида при перемешивании и нагревании на водяной бане растворяют в смеси 30 мл диметилформамида и 80 мл метанола. Затем удаляют водяную баню и осторожно приливают 6,25 г (0,1 моля) 80%-ного гидрата гидразина. Перемешивание и нагревание на водяной бане продолжают еще 10 минут и оставляют на ночь. К полученному обильному осадку приливают около 18 мл концентрированной соляной кислоты (рН 1—2) и при перемешивании кипятят на водяной бане в течение 30 минут. Кипящую реакционную смесь отсасывают, из фильтрата отгоняют метанол в вакууме водоструйного насоса и остаток экстрагируют эфиром. К водному слою приливают 35—40 мл 25%-ного раствора едкого натра и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 125—137°/1 мм; т. пл. 40—42°. Выход 6,9 г (60%). d_4^{20} 1,4643; n_D^{20} 1,5750. M_{RD} найдено 52,37; вычислено 51,62. Найдено %: С 41,27; Н 4,12; N 6,25. $C_8H_{10}BrNO_2$. Вычислено %: С 41,4; Н 4,34; N 6,03.

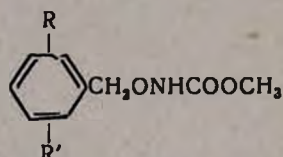
Гидрохлорид, полученный в растворе абсолютного эфира действием эфирного раствора хлористого водорода, плавится при 184—186°.

О-(2-Этокси-5-бромбензил)гидроксилламин (VIII) получен из 18,8 г (0,05 моля) *N*-(2-этокси-5-бромбензилокси)фталимида, 6,25 г (0,1 моля) 80%-ного раствора гидрата гидразина в среде смеси 30 мл

диметилформамида и 80 мл метанола. Выход 6,9 г (56,1%); т. кип. 141—143°/1 мм. d_4^{20} 1,4420; n_D^{20} 1,5718. M_{rD} найдено 56,14; вычислено 56,24. Найдено %: С 44,25; Н 5,12; N 5,83. $C_9H_{12}BrNO_2$. Вычислено %: С 43,92; Н 4,91; N 5,68. Хлоргидрат плавится при 196—197°.

О-(4-Аллоксибензил)- и О-(2-аллокси-5-бромбензил)-N-карб-метоксигидроксиламины (IX). К раствору 0,02 моля замещенного бензилоксиамина в 75 мл эфира при перемешивании и охлаждении водой приливают 0,025 моля метилового эфира хлоругольной кислоты, а затем 15 мл 20%-ного раствора едкого кали. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3—4 часов, отделяют водный слой, а эфирный высушивают сульфатом натрия. После отгонки растворителя замещенный карбамат получается в виде масла, которое кристаллизуется при растирании стеклянной палочкой. Выходы и данные элементарного анализа синтезированных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1



R	R'	Т. пл., °C	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
4-CH ₃ O	H	67—69	88,4	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄	57,11	56,86	6,35	6,20	6,82	6,63
4-C ₂ H ₅ O	H	40—42	87,5	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	58,92	58,65	7,02	6,71	6,45	6,21
4-C ₃ H ₇ O	H	64—65	83,6	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄	59,86	60,23	7,08	7,16	5,54	5,85
4-C ₄ H ₉ O*	H	29—31	80,5	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	61,53	61,64	7,38	7,56	5,32	5,53
2-CH ₃ O	5-Br	77—79	84,3	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₄	41,20	41,40	4,29	4,17	4,95	4,83
2-C ₂ H ₅ O	5-Br	64—66	81,5	C ₁₁ H ₁₄ BrNO ₄	43,65	43,44	4,85	4,64	4,72	4,60

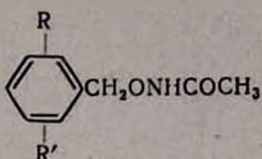
* Т. кип. 175—177°/1 мм.

О-(4-Аллоксибензил)- и О-(2-аллокси-5-бромбензил)-N-ацетил-гидроксиламины (X). Смесь 0,02 моля замещенного бензилоксиамина и 10 мл уксусного ангидрида нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. Затем реакционную смесь вливают в стакан, содержащий 40—50 мл воды. Полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50% этанола (табл. 2).

4-Аллоксибензил- и 2-аллокси-5-бромбензилоксигуанидины (XI). Смесь 0,01 моля О-замещенного гидроксиламина, 0,01 моля сульфата S-метилизотиомочевин и 25 мл 50%-ного этанола нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Затем отгоняют этанол, отсасы-

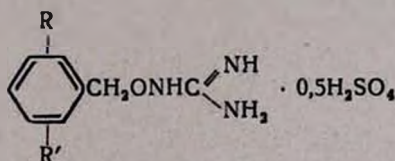
вают полученный осадок и перекристаллизовывают из 50%-ного этанола. Иногда замещенные гуанидины получаются в виде масел, которые при стоянии кристаллизуются (табл. 3).

Таблица 2



R	R'	Т. пл., °C	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					C		H		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
4-CH ₃ O	H	88—89	93,4	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃	61,63	61,53	6,44	6,71	7,55	7,17
4-C ₂ H ₅ O	H	84—85	92,5	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	62,89	63,15	7,13	7,23	6,86	6,69
4-C ₃ H ₇ O	H	64—65	94,2	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	64,56	64,55	7,40	7,68	6,46	6,27
4-C ₄ H ₉ O	H	75—76	90,6	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	66,15	65,79	8,27	8,07	5,72	5,90
2-CH ₃ O	5-Br	98—99	91,5	C ₁₀ H ₁₃ BrNO ₃	44,05	43,82	4,62	4,41	5,32	5,11
2-C ₂ H ₅ O	5-Br	99—101	90,2	C ₁₁ H ₁₄ BrNO ₃	46,12	45,85	5,15	4,89	5,10	4,86

Таблица 3



R	R'	Т. пл., °C	Выход, %	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
					N		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено
4-CH ₃ O	H	141—143	65,0	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	17,48	17,20	6,72	6,56
4-C ₂ H ₅ O	H	174—175	50,4	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	16,52	16,27	6,54	6,21
4-C ₃ H ₇ O	H	140—141	44,0	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	15,72	15,43	6,11	5,88
4-C ₄ H ₉ O	H	108—109	50,0	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	15,02	14,68	5,81	5,59
2-CH ₃ O	5-Br	219—220	75,0	C ₉ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	13,22	13,00	5,22	4,96
2-C ₂ H ₅ O	5-Br	195—196	71,1	C ₁₀ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ ·0,5H ₂ SO ₄	12,25	12,46	5,10	4,75

Օ-ՏԵՂԱԿԱԿԱՆ ՀԻԴՐՈՔՍԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ
ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Տրիէթիլամինի կամ պոտաշի ներկալութեամբ N-օքսիֆթալիմիդի և տեղակալված բենզիլքլորիդների փոխազդեցութեամբ միջոցով սինթեզված են N-բենզիլօքսիֆթալիմիդներ, որոնց հիդրազինոլիզը հանգեցնում է համապատասխան Օ-տեղակալված հիդրօքսիլամինների: Վերջիններս օգտագործված են ուրեթանների, ացետիլալին ածանցյալների և տեղակալված գուանիդինների սինթեզի համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. P. Buks, I. Putter, J. Am. Chem. Soc., 77, 2344 (1955).
2. D. D. Nyberg, B. E. Christensen, J. Am. Chem. Soc., 79, 1222 (1957).
3. A. F. McKey, D. L. Garmalse, G. Y. Paris, S. Gelblum, Can. J. Chem., 38, 343 (1960); P. Mamalis, J. Green, D. McHale, J. Chem. Soc. 229 (1960); E. Testa, B. J. R. Nicolaus, L. Marioni, G. Pagani, Helv. Chim. Acta, 46, 766 (1963); B. J. R. Nicolaus, G. Pagan, E. Testa, там же, 45, 1381 (1962); G. Piffert, E. Testa, Tetrahedron, 22, 2107 (1966); Пат. США, 3.262.978 [C. A., 66, 2325d (1967)]; P. Mamalis, L. Jeffries, S. A. Rice, M. J. Rix, D. J. Outred, J. Med. Chem., 8, 684 (1965).
4. B. J. Ludwig, F. Dürsch, M. Auerbach, K. Tomaczek, F. M. Berger, J. Med. Chem., 10, 556 (1967).
5. Бельгийск. пат. 612.879 (1962) [C. A., 57, 16494d ((1962))].
6. Ю. В. Маркова, Н. Г. Остроумова, Л. Н. Зенкова, М. Н. Шукина, ЖОрХ, 2, 239 (1966).
7. А. А. Ароян, Авт. свид. 1131845/33—4 14.II.1967 г.
8. B. J. R. Nicolaus, L. Mariani, G. Pagani, G. Maffei, E. Testa, Ann. Chim. (Rome), 53 (3), 281 (1963) [C. A., 59, 9851f (1963)].
9. B. J. R. Nicolaus, G. Pagani, E. Testa, Helv. Chim. Acta, 45, 858 (1962).
10. А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 19, 226 (1966).
11. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 373 (1963).