

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

XXXIII. СИНТЕЗ ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ
ФЕНОЛОКИСЛОТ

С. А. МИНАСЯН, Е. А. АРАКЕЛЯН, А. В. ПОГОСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 5 III 1985

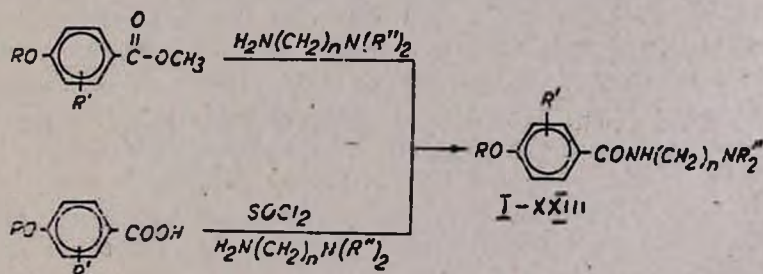
Взаимодействием метиловых эфиров 4-гидрокси-, 2,4- и 3,4-дигидроксibenзойных кислот с диалкиламиноалкиламинами различного строения получены соответствующие амиды. Синтез амидов 4-алкокси-2-гидроксibenзойных кислот осуществлен исходя из хлорангидридов соответствующих кислот.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

В ранее опубликованных работах нами было показано, что некоторые аминокислоты бензойных кислот с алкокси- и окси-группами в бензольном кольце проявляют высокую биологическую активность [1, 2]. Известно также, что их амидные аналоги аминокислотного ряда являются эффективными анальгетиками и противоаритмическими средствами [3, 4].

Исходя из этого нам представлялось интересным получить аминокислоты гидроксibenзойных кислот. С этой целью метиловые эфиры гидроксibenзойных кислот были подвергнуты аминолизу диалкиламиноалкиламинами при высокой температуре (150—160°) и получены соответствующие аминокислоты I—XII.

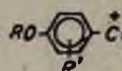
Хлорангидридный метод для получения амидов I—XII неприменим из-за образования депсидов [5]. Однако для синтеза аминокислот 4-алкокси-2-гидроксibenзойных кислот удалось использовать соответствующий хлорангидрид, который без выделения ставился во взаимодействие с диаминами. Это можно объяснить наличием характерной для салицилатов сильной внутримолекулярной водородной связи, затрудняющей образование депсидов в условиях эксперимента.



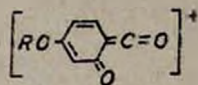
$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$; $\text{R}'=\text{H}, 2\text{-OH}, 3\text{-OH}$, $\text{R}''=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; $n=2, 3$

Строение полученных соединений подтверждено данными масс-, ИК и ПМР спектральных анализов.

Масс-спектрометрическое изучение аминокамидов показало, что, как и в аминокэфирах *p*-оксибензойной кислоты [6], основные пики во всех спектрах обусловлены аммониевыми ионами $\text{H}_2\text{C}=\text{NR}_2^+$ (m/e 86 при $\text{R}_2=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, m/e 98 при $\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_{11}$ и m/e 100 при $\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_9$) и ионами



У соединений с гидроксильной группой в *орто*-положении, помимо перечисленных, появляются также пики фрагментов



, характерные для салицилатов [7].

Пики молекулярных ионов синтезированных соединений по сравнению с соответствующими аминокэфирами более интенсивны, что согласуется с сравнительно большей устойчивостью амидов.

Спектроскопические исследования гидрохлоридов аминокамидов I—XXIII показали, что наличие в молекулах синтезированных соединений гидроксильных, амидных и аминогрупп затрудняет интерпретацию ИК спектров, особенно в их высокочастотной области, где проявляется очень широкая полоса поглощения в области $2400\text{—}3600\text{ см}^{-1}$, характерная для гидроксильных групп в соединениях с очень сильными водородными связями. На фоне этой полосы для аминокамидов 4-гидрокси-, 2,4- и 3,4-дигидроксибензойных кислот проявляются два поглощения NH группы в областях 3220 и 3340 см^{-1} .

В ИК спектрах аминокамидов 4-алкокси-2-гидроксибензойных кислот проявляется одно довольно интенсивное поглощение с максимумом в области $3350\text{—}3380\text{ см}^{-1}$. Наличие только одного сильного поглощения в этих соединениях, вероятно, связано с отсутствием гидроксильной группы в *пара*-положении бензольного кольца, вклад которой в образование межмолекулярной водородной связи с амидной группой неосомненен. В ИК спектрах всех соединений имеются также полосы поглощения амидного карбонила при $1640\text{—}1650$ и ароматического кольца при $1595\text{—}1610\text{ см}^{-1}$.

Изучение коронарорасширяющих, антиаритмических и психотропных свойств показало, что у гидрохлоридов синтезированных соединений эти свойства выражены или слабо, или вовсе отсутствуют. Было установлено также, что гидрохлориды XIII—XVI и XX проявляют умеренное блокирующее действие на α -адренорецепторы, которое усиливается через 1 ч после введения.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, ПМР спектры—на «Varian T-60», масс-спектры—на спектрометре МХ-1303 прямым вводом в ионизационную область. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-240». Проявление проведено парами йода и ультра-

трафиолетовыми лучами. Элюент—бутанол—уксусная кислота—вода (5 : 2 : 3).

Диалкиламиноалкиламиды 4-гидрокси-, 2,4-дигидрокси- и 3,4-дигидроксибензойных кислот I—XII. В стеклянную ампулу помещают 0,04 моля метилового эфира соответствующей гидроксibenзойной кислоты и 0,06 моля диалкиламиноалкиламина. Ампулу запаивают и нагревают при 160° 6 ч. Затем содержимое ампулы переносят в перегонную колбу и перегоняют под пониженным давлением или перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Диалкиламиноалкиламиды 2-гидрокси-4-алкоксибензойных кислот XIII—XXIII. К 0,01 моля 2-гидрокси-4-алкоксибензойной кислоты, растворенной в 50 мл абс. бензола, добавляют 0,012 моля хлористого тионила и кипятят на водяной бане 6 ч. Затем избыток хлористого тионила и растворитель отгоняют. Для полного удаления следов хлористого тионила трижды прибавляют и отгоняют по 30 мл абс. бензола. Оставшийся хлорангидрид растворяют в 30 мл абс. бензола, прибавляют 0,025 моля соответствующего диалкиламиноалкиламина и смесь кипятят 6—8 ч. После охлаждения фильтруют образовавшийся гидрохлорид диамина, из фильтра отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Выходы и некоторые физико-химические данные диалкиламиноалкиламидов I—XXIII приведены в таблице.

X. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1590 (аром.), 1640 ($\text{C}=\text{N}$), 3220, 3340 (NH). ПМР спектр (в ДМСО), δ , м. д.: 1,0 (6H, CH_3), 2,5 (6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 3,25 (2H, HNCH_2), 6,2 (1H, 2- C_6H_5), 7,6 (2H, 3,5- C_6H_5), 9,0 (1H, NH), 10,45 (1H, OH).

XXIII. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аром.), 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 3350 (NH), ПМР спектр (в ДМСО), δ , м. д.: 1,0 (9H, $-\text{CH}_3$), 2,6 (6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 3,45 (2H, HNCH_2), 3,9 (2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 6,35 (1H, 2- C_6H_5), 7,2 (2H, 3,5- C_6H_5), 8,25 (1H, NH), 10,2 (1H, OH).

ՖԵՆՈԼԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXIII. ՖԵՆՈԼԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԿԻԼԱՄԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ե. Ա. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԴԱՐՅԱՆ

4-Հիդրօքսի-, 2,4- և 3,4-դիհիդրօքսի բենզոյական թթուների մեթիլէսթերների և դրալիլամինաակրիլամինների փոխազդեցությամբ ստացվել են համապատասխան ամիդներ: 4-Ակօքսի-2-հիդրօքսի բենզոյական թթուների ամիդների սինթեզը իրականացվել է ելնելով համապատասխան քլորանհիդրիդներից:

Диалкиламиноалкиламины I—XXXIII

Соединение	R	R'	R ₂	n	Выход, %	Т. пл., °C Т. кип., °C/мм	R _f	Найдено, %			Вычислено, %			Гидро-хлорид, т. пл., °C
								C	H	N	C	H	N	
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
I	H	H	(C ₂ H ₅) ₂	2	53	210—214,2	0,40	66,38	8,79	12,48	66,07	8,53	11,85	*
II	H	H		2	66	130	0,42	67,67	7,80	11,23	67,71	8,12	11,23	*
III	H	H		2	60	190—192	0,53	62,23	7,42	11,43	62,38	7,24	11,19	*
IV	H	H	(C ₂ H ₅) ₂	3	42	216—220,2	0,37	67,35	8,76	11,16	67,17	8,86	11,19	*
V	H	H		3	77	240—244/1	0,54	68,80	8,24	11,11	68,67	8,45	10,68	*
VI	H	H		3	52	163—165	0,55	63,55	7,80	10,80	63,62	7,63	10,60	*
VII	H	2-OH	(C ₂ H ₅) ₂	2	53	85—86	0,54	61,37	7,56	10,72	61,85	7,99	11,11	*
VIII	H	2-OH		2	54	95—99	0,45	64,04	7,90	10,75	63,62	7,63	10,60	234—236
IX	H	2-OH		2	38	68—72	0,58	59,01	7,20	10,21	58,63	6,81	10,52	267—269
X	H	2-OH	(C ₂ H ₅) ₂	3	63	61—65	0,56	63,52	7,95	10,54	63,13	8,33	10,52	*
XI	H	3-OH		2	76	142—145	0,39	63,96	8,02	10,70	63,62	7,63	10,60	*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
XII	H	3-OH		2	63	83—85	0,33	59,05	7,07	10,43	58,63	6,81	10,52	*
XIII	CH ₃	2-OH	(C ₂ H ₅) ₂	2	45	119—120	0,53	63,62	8,51	10,10	63,13	8,33	10,52	184—187
XIV	CH ₃	2-OH		2	80	177—179	6,43	64,60	7,56	9,80	64,72	7,96	10,06	167—169
XV	CH ₃	2-OH		2	43	175/2	0,50	60,01	7,33	10,24	59,98	7,19	9,98	115—117
XVI	CH ₃	2-OH	(C ₂ H ₅) ₂	3	65	150—155/1	0,49	64,87	8,53	10,15	64,26	8,60	9,99	95—97
XVII	CH ₃	2-OH		3	68	159—161/1	0,40	65,20	8,80	9,85	65,73	8,27	9,58	145—149
XVIII	CH ₃	2-OH		3	53	167—169/1	0,45	61,70	8,81	9,76	61,53	7,72	9,61	139—142
XIX	C ₃ H ₇	2-OH		2	56	180—182/1	0,48	66,99	8,00	8,63	66,64	8,55	9,14	186—189
XX	C ₃ H ₇	2-OH		2	62	189—191/1	0,52	62,54	7,90	9,43	62,32	7,84	9,08	187—191
XXI	C ₄ H ₉	2-OH		2	44	202—205/1	0,48	64,31	8,53	8,40	64,26	8,38	8,33	*
XXII	C ₄ H ₉	2-OH		2	53	218—220/2	0,55	63,50	8,51	8,73	63,13	8,42	8,66	146—149
XXIII	C ₄ H ₉	2-OH	(C ₂ H ₅) ₂	3	52	210—213/1	0,46	67,60	9,65	9,18	67,06	9,38	8,69	97—99

* Гидрохлорид гигроскопичен.

DERIVATIVES OF PHENOLIC ACIDS

XXXIII. SYNTHESIS OF DIALKYLAMINOALKYLAMIDES OF PHENOLIC ACIDS

S. A. MINASSIAN, S. A. ARAKELIAN, A. V. POGHOSSIAN,
and E. A. MARKARIAN

The corresponding amides have been prepared by the interaction of methyl 4-hydroxy, 2,4- and 3,4-dihydroxybenzoates with various dialkylaminoalkylamines. The synthesis of 4-alkoxy-2-hydroxybenzoic acid amides has been realized starting from the corresponding acid chlorides.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез новых физиологически активных соединений, под ред. Э. А. Маркаряна. Изд. АН Арм.ССР, Ереван, 1980 г., стр. 11—50.
2. Аракелян Е. А., Аджибекян А. С., Минасян С. А., Маркарян Э. А., Калтрикян А. А., Власенко Э. В. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 11, с. 731.
3. Харкевич Д. А. — Фармакология. М., Медицина, 1980, с. 58—59.
4. Харкевич Д. А. — Фармакология. М., Медицина, 1980, с. 220—223.
5. King H. G., White T. — J. Chem. Soc., 1961, p. 3231.
6. Минасян С. А., Аракелян Е. А., Марашиян Э. А., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 4, с. 294.
7. Органикум, под ред. А. Н. Коста. Мир, М., 1979, т. 1, с. 153.

Армянский химический журнал, т. 39, № 3, стр. 174—177 (1986 г.)

УДК 547.379.461+66.095

АММОНИЕВЫЕ СОЛИ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ

XXVIII. АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИДОВ ЦИАНОУКСУСНОЙ И АММОНИЙУКСУСНОЙ КИСЛОТ

С. А. ГРИГОР, Г. Г. ГЕКЧЯН, Г. О. ТОРОСЯН,
К. Ц. ТАГМАЗЯН и А. Т. БАБАЯН

Ереванский политехнический институт им. К. Маркса
Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 18 VI 1985

Изучено алкилирование амидов циан- и триметиламмонийуксусных кислот в условиях МФК и в суперосновной среде. Установлено, что амид циануксусной кислоты моно-С-алкилируются в системе «твердая фаза—жидкость». Амид аммонийуксусной кислоты в суперосновной среде подвергается алкилированию-расщеплению при взаимодействии с хлористым бензилом.

Библ. ссылки 11.

В продолжение работ по алкилированию амидов карбоновых кислот, содержащих разные функциональные группы у α -углеродного атома [1—3], изучено алкилирование амидов циан- и триметиламмонийуксусной кислот.

В литературе описано алкилирование амидов и эфиров циануксусной кислоты с применением анионообменных полимеров «Amberlite IRA-