

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

XXXIV. СИНТЕЗ 3-МЕТОКСИ-4-[(2,3-ДИПАЛЬМИТОИЛОКСИ)ПРОПОКСИ]-БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

А. С. АВЕТИСЯН, С. А. МИНАСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

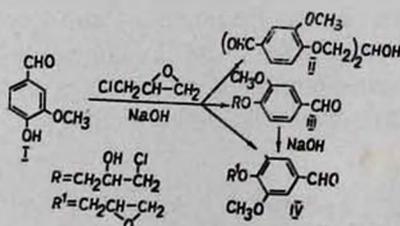
Поступило 4 IV 1988

Взаимодействием ванилина с эпихлоргидрином синтезирован 3-метокси-4-(2,3-эпоксипропокси)бензальдегид. Последний серией химических превращений трансформирован в 3-метокси-4-[(2,3-дипальмитонилокси)пропокси]бензойную кислоту.

Библ. ссылок 9.

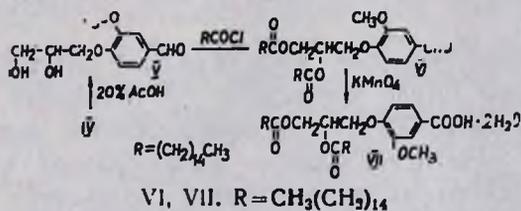
В последние годы значительно возрос интерес к биологически активным соединениям с повышенной липофильностью, обусловленной, в первую очередь, присутствием ацильных составляющих высших насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [1—4]. Учитывая отсутствие приемлемых методов получения диглицеридов с кислотной функцией, нами осуществлен синтез 3-метокси-4-[(2,3-дипальмитонилокси)пропокси]бензойной кислоты (VII).

Одним из ключевых веществ для синтеза кислоты VII являлся 3-метокси-4-(2,3-эпоксипропокси)бензальдегид (IV), который упоминается в патентной литературе, однако авторы не приводят способ его получения и физико-химические константы [5]. Учитывая результаты работ [6, 7], нами изучена реакция эпихлоргидрина (ЭХГ) с ванилином (I). Проведенные исследования показали, что при стехиометрическом соотношении реагирующих веществ (реакция проводилась в присутствии гидроксида натрия или гидроксида калия в воде или в смеси диметилформамид-вода, температура варьировалась от комнатной до 100°) неизменно образовывался один и тот же продукт II. Максимальный выход II получен при проведении реакций в воде при 65—70°, минимальный выход порядка 15% получен в смеси диметилформамид-вода, 3:1.



Наиболее удачным оказалось взаимодействие трехкратного избытка ЭХГ с ванилином (I) в водном растворе в присутствии гидроксида натрия. В результате с удовлетворительным выходом (54,8%) получена окись IV. Однако и в этом случае также образовывалось

соединение II, кроме того, удалось выделить и идентифицировать хлоргидрин III. Последний обычным путем в присутствии гидроксида натрия переведен в окись IV с выходом порядка 40%. Раскрытие окисного кольца IV в присутствии 20% уксусной кислоты (можно использовать водные растворы гидроксида, карбоната и бикарбоната натрия, а также каталитические количества серной кислоты) приводит к диолу V [8]. Последний ацилируют хлорангидридом пальмитиновой кислоты с получением диацильного производного VI. Окисление альдегидной группы VI перманганатом калия в водном растворе приводит к соответствующей кислоте VII, выделенной в виде дигидрата. В ИК спектре VII присутствует полоса поглощения при 1680 (COOH) и широкая полоса при 2400—2800 см^{-1} (COOH), в то время как в натриевой соли VII эти полосы не обнаруживаются, а появляется новое поглощение при 1570 см^{-1} , характерное для COO^- группы [9].



Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на «Varian T-60» (внутренний стандарт ТМС), масс-спектры—на приборе МХ-1320 при 70 эВ с прямым вводом образца в область ионизации. ТСХ соединений II—VII проведена на пластинках «Silufol UV-254», проявитель—пары йода (II—V); УФ—VI, VII.

1,3-бис[(2-Метокси-4-формил)фенокси]пропанол-2 (II). К суспензии 7,6 г (0,05 моля) ванилина I и 4,6 г (0,05 моля) ЭХГ в 150 мл воды добавляют по каплям при перемешивании и комнатной температуре раствор 4,2 г (0,075 моля) гидроксида калия в 50 мл воды. Доводят температуру реакционной смеси до 65—70° и перемешивают 7 ч. Охлаждают, кристаллы фильтруют, промывают водой, этиловым спиртом и перекристаллизовывают из абс. этилового спирта. Получают 4,9 г (27,2%), т. пл. 146—147°, R_f 0,36 (бензол-ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1510, 1580, 1590 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1650, 1675 (CHO); 3300—3420 (OH). Спектр ПМР (CDCl_3), δ , м. д.: 9,83 с (2H, 2CHO); 7,60—6,97 м (6H, аром. протоны); 4,57—4,07 м (6H, 2 CH_2O , OH, CH); 3,83 с (6H, 2 CH_3O). Масс-спектр: M^+ 360. Найдено, %: С 63,78; Н 5,82, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63,33; Н 5,59.

3-Метокси-4-(2,3-эпоксипропокси)бензальдегид (IV). К раствору 12 г (0,3 моля) гидроксида натрия в 240 мл воды добавляют 30,4 г (0,2 моля) ванилина I, перемешивают 5—6 мин и приливают 55,5 г (0,6 моля) ЭХГ. Доводят температуру реакционной смеси до 54—55° и перемешивают в этом режиме 3 ч. Охлаждают, органический слой отделяют, водный экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединен-

ный органический раствор промывают 10% водным раствором гидроксида натрия, водой и растворитель вместе с избытком ЭХГ отгоняют в вакууме водоструйного насоса. К маслообразному остатку добавляют 100 мл абс. этилового спирта, слегка нагревают до растворения и оставляют на холоду. Выпавшие кристаллы фильтруют*, промывают абс. этиловым спиртом. Получают 31 г кристаллического продукта (смесь II и IV), который кипятят в гексане (500 мл) в аппарате Сокслета** до полной экстракции окиси IV, которая выпадает из гексана при охлаждении. После перекристаллизации из абс. этилового спирта получают 21,4 г (51,4%), т. пл. 97—97,5°, R_f 0,76 (бензол-ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1520, 1580 ($C=C$ аром.); 1690 ($C=O$). Спектр ПМР ($CDCl_3$), δ , м. д.: 9,83 с (1H, CHO); 7,67—6,93 м (3H, аром. протоны); 4,60—4,00 м (2H, $O-CH_2$); 3,93 с (3H, CH_3O); 3,57—3,20 м (1H, $-CH-$); 3,07—2,63 м (2H, CH_2-O , окисан). масс-спектр: M^+ 208. Найдено, %: C 63,85; H 6,02. $C_{11}H_{12}O_4$. Вычислено, %: C 63,45; H 5,79.

* Растворитель отгоняют, маслообразный остаток 7,5 г (15,3%) представляет собой сырой хлоргидрин III (содержит следы соединений II и IV, согласно ТСХ), при необходимости можно выделить в индивидуальном виде (светло-серое маслообразное вещество) после многократной очистки из минимального количества абс. этилового спирта, R_f 0,47 (бензол-ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510, 1580 ($C=C$ аром.); 1670, 1690 ($C=O$); 3100—3600 (OH, широкая полоса). Спектр ПМР ($CDCl_3$), δ , м. д.: 9,80 с (1H, CHO); 7,60—6,90 м (3H, аром. протоны); 4,57—4,03 м (4H, $O-CH_2-CH-OH$); 3,83 с (3H, CH_3O); 3,70 д (2H, CH_2-Cl). Масс-спектр: M^+ 244.

** Не растворившиеся в кипящем гексане кристаллы дважды перекристаллизовывают из абс. этилового спирта. Получают 4,4 г (6,1%) соединения II, т. пл. 146—147°. R_f 0,36 (бензол-ацетон, 4:1), идентичного вышеописанному.

3-Метокси-4-[(2,3-дипальмитилокси)пропокси]бензальдегид (VI). К 2,1 г (0,01 моля) соединения IV добавляют раствор 4 г уксусной кислоты в 16 мл воды и перемешивают на кипящей водяной бане 3 ч. Уксусную кислоту и воду отгоняют, добавляют смесь 50 мл сухого бензола и 30 мл сухого хлороформа, повторно отгоняют (присутствие следов влаги резко снижает выход целевого продукта VI). Получают 2,3 г (100%) технического диола* V, который без дальнейшей очистки растворяют в 15 мл сухого хлороформа, добавляют 3,2 г (0,04 моля) сухого пиридина и при 0—3° в течение 1 ч добавляют по каплям при перемешивании 6,2 г (0,022 моля) хлорангидрида пальмитиновой кислоты в 10 мл сухого хлороформа. Снимают охлаждение, доводят температуру реакционной смеси до комнатной и нагревают при 48—50° 4 ч. Растворитель и пиридин отгоняют, добавляют 100 мл изопропилового спирта, слегка нагревают до растворения и оставляют на холоду. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают ацетоном. После перекристаллизации из ацетона получают 4,3 г (61,4%) альдегида VI, т. пл. 59—59,5°, R_f 0,76 (гексан-этилацетат, 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1520, 1595 ($C=C$ аром.); 1700 (CHO); 1735 ($C=OOR$); 2740

(СНО). Найдено, %: С 73,11; Н 10,84. $C_{43}H_{47}O_7$. Вычислено, %: С 73,46; Н 10,61.

* При длительном стоянии в холодильнике кристаллизуется из абс. эфира, т. пл. 78—80°, R_f 0,38 (бутиловый спирт-этилацетат-25% водный аммиак, 9:7:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510, 1580, 1590 (С = С аром); 1660, 1670 (СНО); 3100—3600 (ОН, широкая полоса). Найдено, %: С 58,54; Н 6,59. $C_{11}H_{14}O_5$. Вычислено, %: С 58,40; Н 6,24.

Дигидрат 3-метокси-4-[(2,3-дипальмитилокси)пропокси]бензойной кислоты (VII). Суспензию 2,1 г (3 ммоль) альдегида VI в 12 мл воды нагревают (70—75°) до образования эмульсии и при 75—80° и эффективном перемешивании добавляют по каплям в течение 45 мин раствор 0,64 г (4 ммоль) перманганата калия в 20 мл воды. Перемешивают на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают, разбавляют равным объемом воды и пропускают 5—6 мин сернистый ангидрид до обесцвечивания реакционной смеси. Оставляют на 30 мин, затем кристаллы фильтруют, промывают водой, абс. этиловым спиртом и ацетоном. Выделенные кристаллы растворяют в 50 мл этилацетата и добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Оставляют на 2—3 ч, периодически перемешивая. Выпавшую натриевую соль фильтруют, промывают водой, этилацетатом и смешивают с 30 мл 50% серной кислоты. Оставляют на 1 ч, периодически перемешивая, затем экстрагируют этилацетатом, промывают водой и растворитель отгоняют. Кристаллический остаток последовательно перекристаллизовывают из абс. этилового спирта и ацетона. Получают 1,2 г (54,5%) кислоты VII, т. пл. 88—88,5°, R_f 0,52 (гексан-этилацетат, 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1520, 1595 (С = С аром); 1680 (С = О, кислоты); 1730 (COOR); 2400—2800 (ОН, широкая полоса); 3440 (ОН, вода). Найдено, %: С 67,94; Н 10,49. $C_{43}H_{74}O_8 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: С 68,40; Н 10,40.

ՅԵՆՈՒԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXIV. 3-ՄԵԹՕՔՍԻ-4-[(2,3-ԴԻՊԱԼՄԻՏԻՆՈՔՍԻ)ՊՐՈՊՕՔՍԻ]ԲԵՆԶՈՑԱԿՑԱՆ ԹՔՎԻ ՍԻՆԵՑԸ

Ա. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ս. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Վանիլինի և էպիքլորհիդրինի փոխազդեցությունից ստացվել է 3-մեթօքսի-4-(2,3-էպօքսիպրոպօքսի) բենզալդեհիդ, որը մի շարք քիմիական փոխարկումներից հետո վեր է ածվել 3-մեթօքսի-4-[(2,3-դիպալմիտոլօքսի)պրոպօքսի] բենզոյական թթվի:

PHENOLOACIDS DERIVATIVES

XXXIV. SYNTHESIS OF 3-METHOXY-4-[(2,3-DIPALMITOYLOXY)PROPOXY]-BENZOIC ACID

A. S. AVETISSIAN, S. A. MINASSIAN and E. A. MARKARIAN

By interaction of vanilline and epichlorohydrin, 3-methoxy-4-(2,3-epoxypropoxy)benzaldehyde has been synthesized, which by a series of chemical transformations has been converted into 3-methoxy-4-(2,3-dipalmitoyloxy)propoxy/benzoic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швец В. И., Краснопольский Ю. М. — Хим.-фарм. ж., 1987, т. 31, № 1, с. 17.
2. Jacob J. N., Baldessarini R. J., Shashoua V. E., Campbell A. — J. Med. Chem., 1985, v. 28, № 1, p. 106.
3. Negwer M. — Organic chemical drugs and their synonyms. Academic-Verlag Berlin, 1987, Bd. II, 1⁶⁵⁴p.
4. Авруцкий Г. Я., Недуева А. А. — Лечение психических больных. М., Медицина, 1981, с. 102.
5. Пат. 6.608.830 (1967), Голландия/Farbwerke/loechst A. G. — С. А., 1967, v. 66, p. 116143r.
Stephenson O. — J. Chem. Soc., 1954, p. 1571.
7. Baldwin J. J., Hirschmann E. L., Lundell G. F., Pontcell G. S. — J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 6, p. 687.
8. Masaru M., Shinichi K., Yasuhiro Y., Hirotsuke O. — Hakko Kagaku Zasshi, 1976, v. 34, № 9, p. 635/С. А., 1977, v. 86, p. 13626].
9. Казичина Л. А., Куллетская Н. Б. — Применение УФ, ИК и ЯМР спектроскопии в органической химии. М., Высшая школа, 1971, с. 263.

Армянский химический журнал, т. 42, № 8, стр. 518—521 (1989 г.)

УДК 547.491.8.07.(088.8)

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛИДИНИЛ-СИММ-ТРИАЗИНОВ

Л. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН, Э. Н. АМБАРЦУМЯН и В. В. ДОВЛЯТЯН

Армянский сельскохозяйственный институт, Ереван

Поступило 26 XI 1987

Показано, что соли цианамино-симм-триазинов с анилидами α -хлор (йод) карбоновых кислот образуют 2-(2-имино-3-арил-4-оксоимидазолидинил-1,3)-симм-триазины. Табл. 2, библи. ссылок 4.

Калиевые соли цианамино-симм-триазинов с эфирами α -хлоркарбоновых кислот образуют N-карбалкоксоалкил-N-цианамино-симм-триазины, спиртово-щелочной гидролиз которых приводит к производным гидантоинов [1].

В данной работе изучено взаимодействие цианамино-симм-триазинов с анилидами α -хлоркарбоновых кислот. Было найдено, что с солями цианамино-симм-триазинов гладко реагируют анилиды йодуксусной и α -йодпропионовой кислот [1].

Оказалось, что реакция солей цианамино-симм-триазинов с анилидами хлоркарбоновых кислот протекает только в присутствии йодистого натрия, роль которого, по-видимому, заключается в замещении хлора на йод [2].

Отсутствие в ИК спектрах полученных соединений полос поглощения, характерных для цианогруппы, говорит в пользу внутримолекулярной циклизации с образованием циклических продуктов типа имидазолидинил-симм-триазинов, что не противоречит данным, полу-