

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

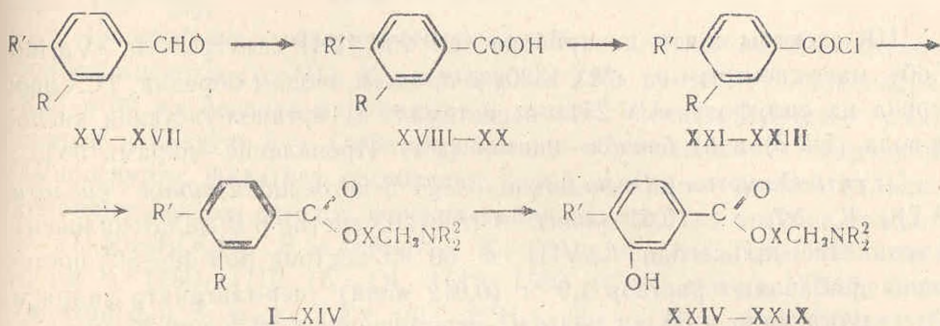
XXXI. АЦЕТИЛГЛЮКОЗИДЫ И АЦЕТИЛМАЛЬТОЗИДЫ АМИНОЭФИРОВ ФЕНОЛОКИСЛОТ

Е. А. АРАКЕЛЯН, С. А. МИНАСЯН, Э. А. МАРКАРЯН и Т. О. АСАТРЯН

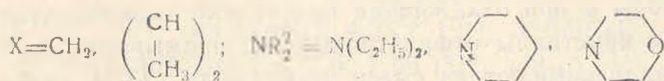
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 12 VIII 1994

Ранее нами было показано, что замена фенольной гидроксильной группы в молекулах аминокэфиров ванилиновой кислоты на ацетилглюкозильную приводит к увеличению коронарорасширяющей активности [1]. В продолжение исследований осуществлен синтез ацетилированных глюкозидов и мальтозидов аминокэфиров фенолокислот по следующей схеме:



R, R' = H, OH, OCH₃, AcGIO, AcMalto



Ключевыми соединениями являются ацетилированные углеводные производные бензальдегидов XV—XVII [2, 3], окислением которых щелочным раствором перманганата калия, по аналогии с ацетилглюкозил-ванилиновой кислотой [3], выделены кислоты XVIII—XX (табл. 1), переведенные в соответствующие хлорангидриды XXI—XXIII. Конечные аминокэфиры I—III и XI—XIV получены конденсацией хлорангидридов XXI—XXIII с аминокспиртами. Причем надо отметить, что в случае использования 1,2-диметил-3-диэтиламинопропанола конечные аминокэфиры XI—XIV выделены в виде гидрохлоридов непосредственно из реакционной смеси. Соединения IV—VIII, содержащие в ароматическом кольце свободную гидроксильную группу, а также IX, X получены конденсацией синтезированных ранее аминокэфиров XXIV—XXIX [4, 5] с ацетилглюкозилбромидом [1].

Индивидуальность синтезированных соединений проверена хроматографически и спектроскопически. Выходы и некоторые физико-химические константы приведены в таблице.

Изучение влияния исследуемых соединений на коронарный кровоток [6] показало, что большинство гидрохлоридов ацетилглюкозильных производных аминоэфиров в той или иной степени проявляет заметную активность. Соединения вводились внутривенно наркотизированным кошкам в дозах 0,1, 1 и 3 мг на 1 кг массы животного. Наиболее активным оказался гидрохлорид XI, который в дозе 3 мг/кг увеличивает объемную скорость коронарного кровотока на 76,2%. Активность испытуемых соединений сравнивалась с действием карбокромена, который в дозе 3 мг/кг в аналогичных условиях опыта увеличивал объемную скорость коронарного кровотока на 80%.

При введении метоксильной группы в ароматическое кольцо XI снижается активность до 42,3% (XII). Замена же ацетилглюкозильного остатка на ацетилмальтозильный почти не сказывается на степени эффекта.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-206. ПМР спектры—на «Varian T-60», масс-спектры—на «MX-1320» с прямым вводом образца. ТСХ проверена на силуфоле «UV-254» в системах: а) бутанол-уксусная кислота-вода (5:2:3) и б) бензол—ацетон (2:1) Проявление—парами йода.

4-(Гепта-О-ацетил-β-D-мальтозилокси)-3-метоксибензойная кислота (XX). К 7,7 г (0,01 моля) 4-(гепта-О-ацетил-β-D-мальтозилокси)-3-метоксибензальдегида (XVII) в 50 мл ацетона при 40–50° постепенно прибавляют раствор 1,9 г (0,012 моля) перманганата калия и 0,3 г едкого кали в 60 мл воды и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Фильтруют, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 100 мл воды и при охлаждении подкисляют соляной кислотой. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1) (табл. I). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350—3100 (ОН), 1765—1695 (C=O), 1600, 1585 (C=C аром.). ПМР спектр, ацетон, δ , м. д.: 1,96—2,05 к (2H, 7CH₃CO), 3,85 с (3H, OCH₃), 3,9—4,5 м, 4,55—5,5 (6H, C⁵, C⁶, 8H, C^{1,1'}—C^{4,4'} мальтозы) 7,0 и 7,4 (3H аром.).

Остальные кислоты получены аналогично (табл. I).

Хлорангидрид (4-гепта-О-ацетил-β-D-мальтозилокси)-3-метоксибензойной кислоты (XXI). Смесь 3,93 г (5 ммоль) кислоты XX и 3,6 мл (10 ммоль) хлористого тионила кипятят 5 ч. Отгоняют избыток хлористого тионила и остаток перекристаллизовывают из эфира. Выход 2,9 г (72%), т. пл. 135—137°. R_f 0,58 смст. б. Найдено, %: С 50,20; Н 5,00; Cl 5,10. C₃₄H₄₁O₂₀Cl. Вычислено, %: С 50,70; Н 5,19; Cl 4,40. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1760—1690 (C=O), 1595, 1580 (C=C аром.).

Хлорангидрид 4(тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты (XXII), получен аналогично XXI из 2,3 г (5 ммоль) кислоты XVIII. Выход 2 г (83%); т. пл. 163—165°; (бензол) R_f 0,59 сист; б. Найдено, %: С 51,53; Н 4,48; Cl 7,95. $C_{21}H_{23}O_{11}Cl$. Вычислено, %: С 51,81; Н 4,76; Cl 7,28.

Таблица 1

Соединения XVIII—XX

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f система б
					С	Н		С	Н	
XVIII	H	AcGIO	81	189—191	53,61	5,10	$C_{21}H_{21}O_{13}$	3,84	5,16	0,51
XIX	H	AcMalto	70	159—161	52,85	5,90	$C_{33}H_{40}O_{23}$	3,38	5,33	0,60
XX	OCH ₃	AcMalto	65	165—166	51,44	5,32	$C_{34}H_{44}O_{21}$	3,91	5,38	0,55

Хлорангидрид 3-метокси-4-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты (XXIII), получен аналогично XXI из 5 г (1 ммоль) ацетилглюкозилванилиновой кислоты [3]. Выход 4 г (77%), т. пл. 150—152° [3].

Аминоэфиры 4(гепта-О-ацетил-β-D-мальтозилокси)-3-метоксибензойной кислоты (I—III). К раствору 2 г (2,5 ммоль) хлорангидрида XXI в 30 мл бензола прибавляют 5 ммоль соответствующего аминок спирта и кипятят 5 ч. Отфильтровывают образовавшийся гидрохлорид аминок спирта, фильтрат промывают водой, сушат хлористым кальцием, отгоняют бензол, остаток перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

1. R=3-OCH₃, R₁=AcMalto-, X=CH₂, Ам=N(C₂H₅)₂. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1760—1710 (C=O), 1610, 1580 (C=C аром.), ПМР спектр (ацетон d₆), δ , м. д.: 1,1 т (6H, 2CH₃), 2,1 к (21H, 7CH₃CO), 2,65 к (4H, 2CH₂—CH₃), 2,8 т (2H, —CH₂—N<), 3,85 с (3H, OCH₃), 3,9—4,65 м (6H, C^{5,5'}, C^{6,6'} мальтозы), 4,35 т (2H, —COOCH₂—), 4,65—5,1 м (6H, C^{2,2'}—C^{4,4'} мальтозы) 7,3, 7,6, 7,65 (3H, аром.).

Гидрохлорид 1,2-диметил-3-N-диэтиламинопропилового эфира 4-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты (XI). К раствору 2,43 г (5 ммоль) хлорангидрида XXI в 30 мл бензола прибавляют 0,81 г (5,1 ммоль) 1,2-диметил-3-N-диэтиламинопропанола и кипятят 5 ч, затем отгоняют растворитель, остаток кипятят в 100 мл абс. эфира. Образовавшиеся кристаллы гидрохлорида отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (5:1).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2600, 2510 (NH<), 1750—1700 (C=O), 1595, 1580 (C=C аром.). ПМР спектр (ацетон d₆), δ , м. д.: 1,0—1,6 м (12H, 4CH₃), 2,0 ш. с. (12H—4CH₃CO), 2,5—2,7 м (2H, 2CH₂—), 3,2 т (6H, CH₂—N<^{CH₂}_{CH₂}), 5,0—5,5 и 5,7 (3H, C²—C⁴, 1H, C¹ пиразоны), 7,2, 8,5 (4H, аром.).

Соединение	R	R ₁	X	NR ₂ ³	Выход, %	Т. пл., °C
I	3-OCH ₃	AcMaltO	-CH ₂ -	N(C ₂ H ₅) ₂	78	61-63
II	3-OCH ₃	AcMaltO	-CH ₂ -		80	70-72
III	3-OCH ₃	AcMaltO	-CH ₂ -		82	75-77
IV	2-OH	AcGIO	-CH ₂ -		34	122-123
V		AcMaltO			30	64-66
VI	2-OH	AcGIO	-CH ₂ -		36	117-118
VII		AcMaltO			83	126-128
VIII	3-OH	AcMaltO	-CH ₂ -		16	78-81
IX	2-OGIAc	CH ₂ O	-CH ₂ -		30	103-105
X	2-OGIAc	CH ₂ O	-CH ₂ -		25	111-112
XI	H	AcGIO	$\left(\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$	N(C ₂ H ₅) ₂	60	
XII	3-OCH ₃	AcGIO	$\left(\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$	N(C ₂ H ₅) ₂	68	
XIII		AcMaltO			65	
XIV	3-OCH ₃	AcGIO	$\left(\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$		64	

Найдено, %				Брутто- формула	Вычислено, %				R_f	Т. пл. гидро- хлорида
C	H	N	Cl		C	H	N	Cl		
54,55	6,30	1,72		$C_{10}H_{20}NO_{21}$	54,23	6,26	1,58		0,43	55—97
54,46	5,85	1,32		$C_{41}H_{53}NO_{21}$	54,84	6,17	1,56		0,52	107—109
52,98	6,12	1,33		$C_{44}H_{55}NO_{22}$	53,29	5,94	1,5		0,46	114—117
56,63	6,30	2,43		$C_{28}H_{37}NO_{13}$	56,45	6,26	2,35		0,45	112—113
54,04	5,47	1,34		$C_{40}H_{53}NO_{21}$	54,36	6,04	1,58		0,48	118—119
53,60	6,50	1,99		$C_{27}H_{40}NO_{14}$	54,18	6,02	2,34		0,47	114—115
58,73	5,65	1,28		$C_{26}H_{36}NO_{22}$	52,88	5,80	1,58		0,49	115—117
54,50	5,68	1,33		$C_{10}H_{10}NO_{21}$	54,36	6,04	1,58		0,50	121—123
56,85	6,35	2,42		$C_{26}H_{30}NO_{18}$	57,14	6,44	2,31		0,36	97—99
54,70	6,31	2,44		$C_{28}H_{37}NO_{14}$	54,98	6,09	2,29		0,32	94—95
55,28	6,41	2,56	5,45	$C_{30}H_{44}NO_{19}Cl$	55,76	6,86	2,16	5,49	0,54	95—97
55,35	6,20	2,50	4,92	$C_{31}H_{46}NO_{13}Cl$	55,06	6,85	2,07	5,24	0,55	78—80
53,10	6,31	1,68	3,90	$C_{43}H_{52}NO_{21}Cl$	53,55	6,43	1,45	3,68	0,53	98—101
53,76	6,40	2,50	5,40	$C_{31}H_{44}NO_{14}Cl$	53,95	6,43	2,03	5,13	0,56	105—107

Аналогично синтезированы соединения XII—XIV (табл. 2).

Соединения IV—X. К 10 ммоль аминозифиров XXIV—XXIX прибавляют раствор 10 ммоль едкого кали в 5 мл воды и 10 ммоль соответствующего ацетилгликозилгалогенида в 8 мл ацетона. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре 24 ч. Отгоняют ацетон, остаток растворяют в хлороформе, промывают 10% раствором едкого натра, водой и сушат хлористым кальцием. Отгоняют растворитель, остаток кристаллизуется из эфира. Перекристаллизовывают из метилового спирта.

IV. $R=2\text{-OH}$, $R'=\text{AcGlo}$, $X=-\text{CH}_2-$, $\text{NR}_2^2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \diagdown \end{array}$, $M^+ 595$.

VI. $R=2\text{-OH}$, $R'=\text{AcGlo}$, $X=\text{CH}_2$, $\text{NR}_2^2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \diagdown \end{array} \text{O}$. ИК. спектр, ν , см^{-1} : 3200, 2750 (ОН ассоц.), 1750, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1590 ($\text{C}=\text{C}$ аром.). ПМР (CDCl_3), δ , м. д.: 2,05 ш. с. (12H, 4 $\cdot\text{H}_2\text{CO}$), 2,6—2,8 м (6H— CH_2 —N $\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagup \text{CH}_3 \diagdown \end{array}$), 3,65 т (4H(CH_2)₂ морфолина), 4,1—4,3 м (3H, C^5 пиримидина), 4,4 т (2H, COOCH_2), 5,0—5,35 (4H, C^1 — C^4 пиримидина), 6,5 (2H), и 7,7 (1H) аром., 9,7 с (1H—ОН).

X. $R=2\text{-OAcGl}$, $R'=\text{OCH}_3$, $X=-\text{CH}_2$, $\text{NR}_2^2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \diagdown \end{array} \text{O}$, $M^+ 611$,

ЛИТЕРАТУРА

- Е. А. Аракелян, С. А. Минасян, Э. А. Маркарян.—Арм. хим. ж., 1980, т. 63, № 3, с. 173.
 Helferich B., Schetber H. — Ann., 1940, v. 544, p. 191.
 Kratzl K., Nelböck-Mochstetter M. — Monatsh., 1952, v. 83, p. 792.
 Е. А. Аракелян, А. С. Аджибекян, С. А. Минасян, Э. А. Маркарян, А. А. Калтркян, Э. А. Власенко.—Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 11, с. 731.
 Э. А. Маркарян, Е. А. Аракелян, Р. А. Хоренян.—Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 7, с. 598.
 М. В. Каверина.—Фармакология коронарного кровообращения. М., Медгиз, 1963, 283 с.