

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-(2-ГИДРОКСИ-5-БРОМ- ИЛИ
ХЛОР)ФЕНИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Р. С. БАЛАЯН, Э. А. МАРКАРЯН и А. Г. ХАЧАТРЯН

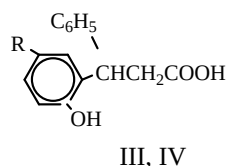
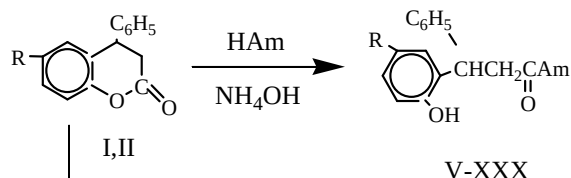
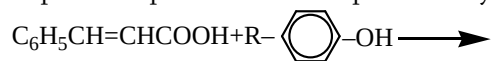
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 20 IV 2006

Взаимодействием коричной кислоты с п-бром- или хлорфенолами в кислой среде получены 6-бром- или хлор-4-фенил-3,4-дигидрокумарины, из которых синтезированы соответствующие N-замещенные амиды.

Табл. 1, библи. ссылок 3.

В продолжение поиска биологически активных веществ в ряду N-замещенных производных диарилпропионовых кислот, обладающих антиаритмическим действием [1], нами осуществлен синтез амидов V-XXX, содержащих в одном из бензольных колец диарильного фрагмента атом хлора или брома в пара-положении к фенольному гидроксиду.



Am = -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂,
-NHCHC(CH₃)₃, -NHCHCH₂OH, -NH(CH₂)₅CH₃,
-CH₃NCH₂C₆H₅, NHCH₂C₆H₄(Cl-O),
-NHC₆H₄(OCH₃-n), -N(CH₂)₄O,
-NHC₆H₄, -NC₅H₁₀, -NH₂

I, III, V-XVII R=Br
II, IV, XVIII-XXX R=Cl

Арилированием ненасыщенной связи коричной кислоты *p*-бром или *p*-хлор-фенолами в смеси серной и уксусной кислот получены 6-бром- и 6-хлор-4-фенил-3,4-дигидрокумарины (I, II), что подтверждает орто-ориентацию фенольного гидроксильного в реакции арилирования [2].

При этом выход кумаринов I, II, содержащих атом галогена в 6-положении намного выше, чем у 8-галоген-4-фенил-3,4-дигидрокумаринов [3]. Омылением кумаринов I, II 10% раствором гидроксида натрия получены соответствующие 3-(2-гидрокси-5-бром- или 5-хлор)фенил-3-фенилпропионовые кислоты (III, IV).

В дальнейшем, конденсацией кумаринов I, II с некоторыми алифатическими, ароматическими и циклическими аминами выделены амиды V-XVI и XVIII-XXIX, а незамещенные амиды XVII и XXX – кипячением I, II с 30% нашатырным спиртом.

Строение I, II, III, IV, а также амидов V-XXX подтверждено данными ИК-, ПМР-спектров, чистота проверена хроматографически.

Соединения сданы для изучения антиаритмической активности.

Результаты будут опубликованы отдельно.

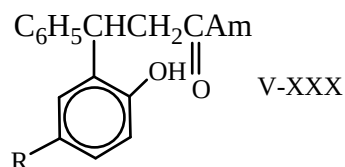
Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹ H – на “Varian Mercury-300” в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе растворителей: бензол-ацетон, 3:1. Проявитель – пары йода.

6-Бром-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (I). К 8 г (0,054 моля) коричной кислоты и 17 г (0,01 моля) *p*-бромфенола прикапывают смесь 10 мл серной и 10 мл ледяной уксусной кислот и нагревают 5 ч при 60-65°C, после чего выливают раствор на 200 мл холодной воды. Образовавшийся маслообразный слой при стоянии твердеет и кристаллизуется. Кристаллы отфильтровывают и промывают на фильтре 200 мл воды, затем 10% содовым раствором (200 мл), снова водой. Выход 15,5 г (95%), т. пл. 118-9°C (из этанола), R_f 0,8. Найдено, %: Br 26,6. C₁₅H₁₁BrO₂. Вычислено, %: Br 26,4. Спектр ЯМР¹ H, δ, м. д.: 3,0 д (2H, CH₂), 4,5 т (1H, CH), 7–7,4 м (8H, аром.).

6-Хлор-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (II) получен аналогично I из 8 г (0,054 моля) коричной кислоты и 1 г (0,01 моля) *p*-хлорфенола. Выход 10,6 г (76%) и т. пл. 117-4°C (из этанола) и R_f 0,8. Найдено, %: Cl 19,6. C₁₅H₁₁ClO₂. Вычислено, %: Cl 19,8. Спектр ЯМР¹ H, δ, м. д.: 3,0 д (2H, CH₂), 4,5 т (1H, CH), 7-7,5 м (8H, аром.).

Таблица



№	R	Т. пл., °C	Выход, %	Найдено, %	Вычислено, %	Am
				N	N	
V	Br	105-6	60,0	4,00	3,72	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
VI	“—”	146-7	70,0	3,60	3,86	NHCH(CH ₃) ₂
VII	“—”	155-6	76,0	3,93	3,72	NHC(CH ₃) ₃
VIII	“—”	128-130	73,0	3,70	3,57	NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH
IX	“—”	142-3	60,0	3,25	3,44	NH(CH ₂) ₅ CH ₃
X	“—”	165-6	90,0	3,15	3,30	NHCH(CH ₃)C ₆ H ₅
XI	“—”	176-7	60,0	3,20	3,32	CH ₃ -NCH ₂ C ₆ H ₅
XII	“—”	156-8	65,0	3,00	3,15	NHCH ₂ C ₆ H ₄ (Cl-O)
XIII	“—”	168-9	66,0	3,05	3,28	NH-C ₆ H ₄ (OCH ₃ -n)
XIV	“—”	171-2	80,0	3,26	3,56	N(CH ₂) ₄ O
XV	“—”	242-3	77,0	3,20	3,48	NHC ₆ H ₁₁
XVI	“—”	174-5	75,0	3,50	3,52	NC ₅ H ₁₀
XVII	“—”	160-2	78,0	4,50	4,97	NH ₂
XVIII	Cl	133-4	55,6	4,00	4,22	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
XIX	“—”	102-3	50,9	4,30	4,41	NHCH(CH ₃) ₂
XX	“—”	170-1	70,0	4,12	4,22	NHC(CH ₃) ₃
XXI	“—”	100-2	45,8	4,10	4,03	NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH
XXII	“—”	140-1	69,0	3,70	3,59	NH(CH ₂) ₅ CH ₃
XXIII	“—”	145-6	50,2	3,25	3,53	NHCH(CH ₃)C ₆ H ₅
XXIV	“—”	176-7	60,0	3,49	3,72	CH ₃ -NCH ₂ C ₆ H ₅
XXV	“—”	164-8	59,0	3,30	3,50	NHCH ₂ C ₆ H ₄ (Cl-O)
XXVI	“—”	170-1	66,0	3,80	3,67	NH-C ₆ H ₄ (OCH ₃ -n)
XXVII	“—”	173-4	90,0	4,25	4,03	N(CH ₂) ₄ O
XXVIII	“—”	172-3	73,2	3,80	3,61	NHC ₆ H ₁₁
XXIX	“—”	152-3	72,0	3,75	3,96	NC ₅ H ₁₀
XXX	“—”	148-9	80,0	5,15	5,09	NH ₂

3-(2-Гидрокси-5-бром)фенил-3-фенилпропионовая кислота (III) получена омылением I 10% раствором гидроксида натрия и дальнейшим осаждением разбавленным 1:1 раствором соляной кислоты. Выход 89,0%, т. пл. 140-2°C (спирт-вода, 1:1), Rf 0,5. Найдено, %: Br 27,4. G₅H₁₃BrO₃. Вычислено, %: Br 27,1. Спектр ЯМР¹ H, δ, м. д.: 3,0 д (2H, CH₂), 4,5 т (1H, CH), 7-7,5 м (8H, аром.), 8,9 с (1H, OH), 12,0 уш. с. (1H, OH карб.).

3-(2-Гидрокси-5-хлор)фенил-3-фенилпропионовая кислота (IV) получена аналогично III омылением кумарина II. Выход 90,0%, т. пл. 136-137°C (спирт-

вода, 1:1), M^+ 276 (масс-спектрометрически). R_f 0,55. Найдено, %: Cl 12,50. $C_5H_{13}ClO_3$. Вычислено, %: Cl 12,60. ИК, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром.), 1700 ($C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow \end{smallmatrix}$ карб.), 3300-3500 (ОН).

Амиды 3-(2-гидрокси-5-бром- или 5-хлор)фенил-3-фенилпропионовых кислот V-XVI, XVIII-XXIX. Смесь 0,01 моля кумарина I или II и 0,01 моля амина в 50 мл толуола (или бензола) кипятят 5-6 ч,* после чего раствор промывают 5% соляной кислотой до кислой реакции, затем водой. Отфильтровывают осевшие кристаллы и на фильтре промывают смесью эфир-гексан, 1:2 (табл.). R_f в пределах 0,5-0,67.

Амиды XVII, XXX получены кипячением I или II с 30% нашатырным спиртом в течение 5-6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой, гексаном (табл.). R_f 0,4; 0,6. Спектр ЯМР¹ H, Пд, м. д.: IX, 0,8 с (3H, CH₃), 1,1-1,4 м (8H, (CH₂)₄), 3,3 м (2H, CH₂), 3,0 м (2H, CH₂), 4,8 т (1H, CH), 6,8-7,2 м (8H, аром.), 7,6 м (H, NH), 9,4 с (1H, OH). XIII, 3,0 д (2H, CH₂), 4,8 т (1H, CH), 6,7-7,4 м (12H, аром.), 9,4 с (1H, NH), 9,6 с (1H, OH). XV, 1-1,8 м (10H, 5CH₂), 2,6-2,8 м (2H, CH₂), 3,4-3,6 т (1H, CH), 4,8 т (1H, CH), 6,6 д (1H, NH), 7-7,6 м (8H, аром.), 9-9,4 горб. (1H, OH). XVII, 2,8 д (2H, CH₂), 4,8 т (1H, CH), 6,45 с (1H, NH), 7,1 с (1H, NH), 6,4-7,4 м (8H, аром.), 9,15 уш. горб. (1H, OH). XXX, 2,8-3,0 м (2H, CH₂), 4,2-4,4 м (2H, CH₂), 4,8 т (1H, CH), 6,8-7,4 м (12H, аром.), 8-8,2 м (1H, NH), 9,3 с (H, OH).

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (грант А-960).

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 3-(2-ՕՔՍԻ-5-ԲՐՈՄ- ԿԱՄ ՔԼՈՐ)ՖԵՆԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՎԻ ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Ա. Գ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է դարչնաթթվի և պ-բրոմ- կամ պ-քլորֆենոլների կոնդենսացիան քաղցախաթթվի և ծծմբական թթվի առկայությամբ: Անջատված 6-բրոմ կամ 6-քլոր-4-ֆենիլ-3,4-դիհիդրոկուումարինները վերածվել են համապատասխան ամիդների:

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED AMIDES OF 3-(2-HYDROXY-5-BROME- OR CHLORE)PHENYL-3-PHENYLPROPYONIC ACIDS

R. S. BALAYAN, E. A. MARGARYAN and H. G. KHACHATRYAN

The condensation of cinnamic acid and p-brome- or p-chlore-phenil was studied in presence of acetic at sulfic acids.

Separated 6-brome- or 6-chlore-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarines was transfered into N-substituted amides of 3-(2-hydroxy-5-brome- or chlore)phenyl-3-phenyl-propyonic acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Маргарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №4, с. 83.
- [2] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [3] *Балаян Р.С., Асоян Э.Л., Погосян А.В., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1990, т. 43, №10, с. 672.