

МОДИФИКАЦИЯ α -ГИДРОКСИ- β -ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ

Камкина Н.В.¹, Красников С.В.¹

¹ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет», Ярославль, e-mail: kamkinanv@ystu.ru

С помощью реакции О-ацилирования (бензоилирования) α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот серией хлорангидридов 4-замещенных бензойных кислот получены и охарактеризованы α -фенилкарбонилокси- β -диалкиламиноалкилбензойные кислоты с выходом 70-75 %, которые могут обладать анксиолитической активностью. Исследовано влияние условий О-ацилирования (бензоилирования) на выход указанных кислот. О-Ацилирование (бензоилирование) осуществлялось при соотношении n -R-C₆H₄COCl/субстрат, равном 3/1, в смеси растворителей ацетон / N,N-диметилформамид при соотношении, равном 1/1. Изучено влияния температуры, указанная реакция протекает только при кипячении реакционной смеси, а полная конверсия исходных α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот наблюдалась при времени реакции 25 ч. Разработаны индивидуальные методики выделения новых α -фенилкарбонилокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот, а их строение доказано с помощью ИК и ЯМР¹H спектроскопии.

Ключевые слова: О-ацилирование, α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойные кислоты, бензоилирование, хлористый бензоил, аминолиз.

MODIFICATION OF α -HYDROXY- β -DIALKYLAMINOALKYL BENZOIC ACIDS IN SYNTHESIS OF NEW ANKSIOLITIK

Kamkina N.V.¹, Krasnikov S.V.¹

¹FGBOY VPO «Yaroslavl state technical university», Yaroslavl, e-mail: kamkinanv@ystu.ru

By means of reaction of O-acylation (benzoylation) α -hydroxy- β -dialkylaminoalkylbenzoic acids the 4-substituted benzoic of acids are received and characterized by a series of hlorangidrid α -phenylkarbonyloxy- β -dialkylaminoalkylbenzoic acids with an exit of 70-75% which can possess anksiolitichesky activity. Influence of conditions of O-acylation (benzoylation) on an exit of the specified acids is investigated. O-Acylation (benzoylation) was carried out at a ratio p - R-C₆H₄COCl/substrata, equal 3/1, in mix of the solvents acetone / N, N-dimetilformamid at the ratio equal 1/1. It is studied influences of temperature, the specified reaction proceeds only at boiling of reactionary mix, and full conversion initial α -hydroxy- β -dialkylaminoalkylbenzoic acids was observed at time of reaction of 25 h. Individual techniques of allocation new α -phenylkarbonyloxy- β -dialkylaminoalkylbenzoic acids are developed, and their structure is proved by means of spectroscopy IK and NMR¹H.

Keywords: O-acylation, α -hydroxy- β -dialkylaminoalkylbenzoic acids, benzoylation, chloride benzoyl, aminolysis.

В настоящее время известно достаточно большое количество природных и синтетических α -гидрокси- β -аминоалкиларенов, обладающих выраженной биологической активностью, а также применяющихся для лечения различных заболеваний [6, 7]. Ранее нами был описан синтез и свойства оригинальных и весьма перспективных потенциальных лекарственных препаратов α -гидрокси- β -диалкиламиноалкил- и α -гидрокси- β -диалкиламиноциклоалкилбензойных кислот [2], представленных на рис. 1. Эти соединения содержат фармакофорный фрагмент замещенных α -гидрокси- β -аминоалкиларенов, который по структуре близок к природным катехоламинам, что обуславливает их потенциальный фармакологический профиль как средств, регулирующих работу ЦНС. В нашем случае, наблюдалось наличие анксиолитической (транквилизирующей) активности, превышающей

активность известного препарата Мебикар в сочетании с отсутствием седативного эффекта, что характерно для группы «дневных транквилизаторов».

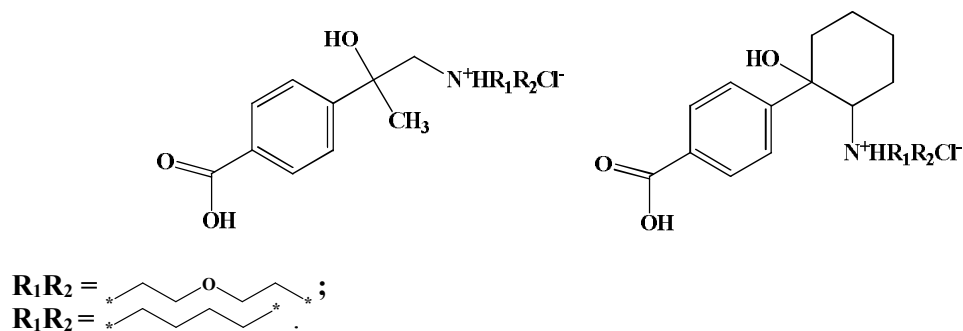


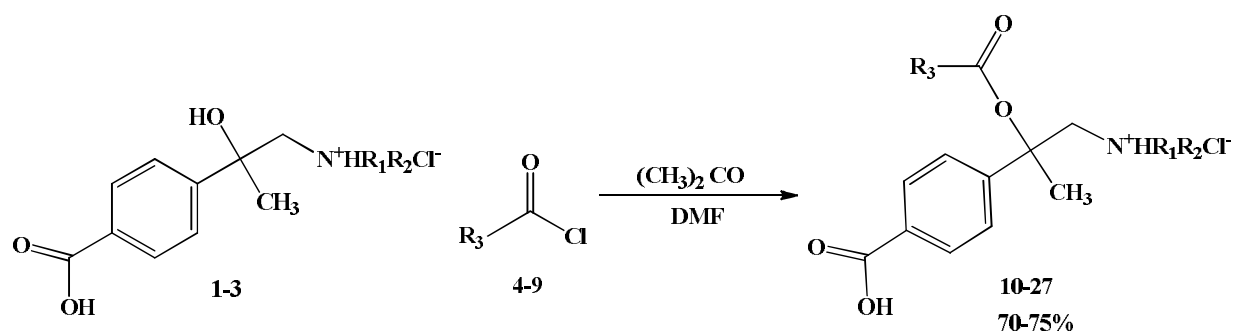
Рис. 1. α -Гидрокси- β -диалкиламиноалкил-
и α -гидрокси- β -диалкиламиноциклоалкилбензойные кислоты

Целью настоящей работы являлся синтез структурных аналогов указанных α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот. Одним из подходов к синтезу таких аналогов может являться модификация этих соединений по гидрокси-группе, например, за счет введения различных фенилкарбонилосильных фрагментов. Такая модификация, очевидно, должна приводить к изменению биодоступности потенциальных лекарственных молекул. Кроме того, возможно изменение и фармакодинамических свойств [1].

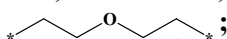
В настоящей работе приведены результаты изучения реакции О-ацилирования (бензоилирования) α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот серией хлорангидридов *n*-замещенных бензойных кислот.

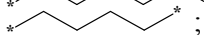
Синтез исходных α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот был осуществлен на основе 4-изопропенилбензойной кислоты [5], которую подвергали окислению раствором надуксусной кислоты в хлороформе при комнатной температуре [3], после чего осуществлялся аминолит полученной 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной кислоты в присутствии вторичных аминов [2, 3].

Синтез модифицированных α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот осуществляли из соответствующих кислот **1-3**, представленных на схеме 1, с использованием реакции О-ацилирования (бензоилирования). В качестве ацилирующих реагентов были выбраны хлорангидриды ароматических карбоновых кислот (**4-9**).



$\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5-$; $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5-$;

$\text{R}_1\text{R}_2 =$ ;

$\text{R}_1\text{R}_2 =$ ;

$\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5-$; $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$; $n\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4-$; $n\text{-ClC}_6\text{H}_4-$; $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; $n\text{-AdC}_6\text{H}_4-$.

Схема 1. Синтез α -фенилкарбонилокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот (**10-27**)

В литературе известно, что реакции такого типа не требуют жестких условий и протекают с хорошим выходом [4], но результаты эксперимента показали, что осуществление данного процесса при комнатной температуре в течение длительного времени при перемешивании не приводит к положительным результатам. Отсутствие протекания реакции, вероятно, связано с объемными препятствиями заместителей в окружении гидроксигруппы в соединениях **1-3**. Таким образом, нами были предложены более жесткие условия протекания реакции.

Реакция O-ацилирования проводилась при нагревании и постепенном введении растворов аминоспиртов **1-3** в смеси растворителей сухого ацетона и N,N-диметилформамида (DMF) к растворам избытка хлорангидридов **4-9**. При этом аминоэфиры **10-27** образовывались в виде гидрохлоридов с выходами 70-75%.

В результате исследования удалось создать такие условия реакции, которые обеспечивали селективное протекание реакции O-ацилирования до соединений **10-27**. Продукты представляли собой коричневые кристаллические вещества, в основном гигроскопичные.

Нами были изучены факторы, которые влияют на образование целевых продуктов, а именно: мольное соотношение и порядок введения реагентов, время протекания и температура реакции. Наилучшие условия протекания реакции O-ацилирования представлены в таблице 1.

Условия проведения реакции

Температура реакции, °С	Растворители	Соотношение реагентов	Время реакции, ч
56-66	Ацетон / DMF = 1:1	<i>n</i> -R-C ₆ H ₄ COCl / субстрат (1-3) = 1:3	25

Как известно, реакции данного типа протекают в сухом ацетоне [4]. Однако исходные α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойной кислоты **1-3** в сухом ацетоне оказались практически нерастворимы. В связи с этим, в качестве растворителя была выбрана смесь ацетона и DMF в соотношении 1:1. Результаты эксперимента показали, что данное соотношение растворителей является оптимальным для того, чтобы вести синтез при полном растворении исходных соединений.

Следующим этапом определения условий реакции *O*-ацилирования было изучение соотношения реагентов. Наилучшим соотношением реагентов аминспирт **1-3** / хлорангидрид **4-9** оказалось 1:3, так как исходные α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойные кислоты содержат малореакционную третичную гидроксигруппу.

В таблице 2 представлена зависимость конверсии от времени протекания реакции. Показано, что полная конверсия α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот **1-3** наблюдалась при проведении реакции в течение 25 ч при температуре кипения растворителей.

Таблица 2

Зависимость конверсии от времени реакции

Время реакции, ч	5	10	15	20	25
Конверсия, %	23,7	47,5	71,2	95	100

*Условия: [аминспирт]₀ = 0,1 моль/л; [*n*-R-C₆H₅COCl]₀ = 0,825 моль/л; температура – 56 °С; растворитель – (CH₃)₂CO / DMF

В результате работы была разработана методика выделения целевых продуктов из реакционной смеси. Для этого полученный после отгонки растворителей под вакуумом сухой остаток обрабатывали ацетоном, а нерастворившийся при этом осадок отфильтровывали. Далее ацетоновый экстракт и нерастворившийся осадок анализировали. С

помощью ИК-спектроскопии и тонкослойной хроматографии было доказано, что нерастворившаяся часть относится к исходным кислотам **1-3**, а в ацетоновом экстракте содержатся продукты реакции. Так, в ИК-спектре аминоэфира **10** наблюдаются сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы, относящейся к сложному эфиру, при 1690 см^{-1} и 1200 см^{-1} , валентные колебания NH^+ гидрохлорида в области 2560 см^{-1} . Дальнейшее выделение соответствующих аминоэфиров **10-27** осуществляли с помощью отгонки ацетона до кристаллизации продукта.

Так же строение синтезированных соединений подтверждали методом ^1H ЯМР спектроскопии. В ^1H ЯМР спектрах синтезированных соединений наблюдали четыре дуплета в области 7,00-8,00 м.д., относящиеся к двум ароматическим системам и отсутствие сигнала для протона гидроксигруппы в области 6,30-6,40 м.д., которая характерна для исходных кислот **1-3**.

В настоящее время совместно с кафедрой фармакологии Ярославской государственной медицинской академии (г. Ярославль) проводятся фармакологические исследования *in vivo* для ряда синтезированных в данной работе соединений.

В заключение следует отметить, что в данной работе с использованием реакции О-ацилирования α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот синтезирована серия новых α -фенилкарбонилокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот с выходом 70-75 %, которые могут обладать анксиолитической активностью. При этом реакция осуществлялась при соотношении $n\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{COCl/субстрат}$, равном 3/1, в смеси растворителей ацетон / N,N -диметилформамид при соотношении, равном 1/1. При изучении влияния температуры было установлено, что указанная реакция О-ацилирования протекает в заметной степени только при кипячении реакционной смеси, а полная конверсия исходных α -гидрокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот в указанной системе наблюдается при времени реакции 25 ч. Кроме этого, разработаны индивидуальные методики выделения новых α -фенилкарбонилокси- β -диалкиламиноалкилбензойных кислот, а их строение доказано с помощью ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Экспериментальная часть

В настоящем разделе представлены типичная методика и аналитические данные для некоторых синтезированных соединений.

1-(2-(4-Карбоксифенил)-2-фенилкарбонилпропил)морфолин-1-иум хлорид (10). К раствору 0,33 г (2,34 ммоль) хлористого бензоила в 4,00 мл сухом ацетоне порциями добавляют раствор 0,23 г (0,76 ммоль) 1-(2-(4-карбоксифенил)-2-гидроксипропил)морфолин-1-иум хлорида в смеси растворителей 4,00 мл сухого ацетона и 4,00 мл N,N -диметилформамид. Реакционную массу кипятят в течение 25 часов. После удаления

растворителя под вакуумом получают 0,68 г (71,42 %) 1-(2-(4-карбоксифенил)-2-фенилкарбонилоксипропил)морфолин-1-иум хлорида (**10**). Т. пл. 90-101 °С; $R_f = 0,71$ (AcOH / *n*-гексан / толуол / ацетон = 0,1 / 1 / 1 / 0,5); ИК, ν , см^{-1} : 2564,36 (NH_4^+), 1716,80 (C=O), 1691,42 (C=O), 1201,23 (C-O-C), 1618,76 (C_6H_4); ^1H ЯМР, δ , м.д. (300 МГц, DMSO- d_6): 12,90 (с., 1H); 10,10 (с., 1H); 7,93 (д., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,76 (т., 1H, $J=9,0$ Гц); 7,67 (т., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,55 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 7,35 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 4,10...3,69 (м., 4H); 3,66...3,25 (м., 4H); 3,15 (м., 2H); 1,60 (с., 3H).

1-(2-(4-Карбоксифенил)-2-фенилкарбонилоксипропил)пирролидин-1-иум хлорид (16). Выход 71,90 %. Т.пл. 97 – 100 °С; $R_f = 0,70$ (AcOH / *n*-гексан / толуол / ацетон = 0,1 / 1 / 1 / 0,5); ИК, ν , см^{-1} : 2760,44 (NHR_3^+), 1722,14 (C=O), 1687,67 (C=O), 1205,20 (C-O-C), 1613,64 (C_6H_4); ^1H ЯМР, δ , м.д. (300 МГц, DMSO- d_6): 12,90 (с., 1H); 10,10 (с., 1H); 7,96 (д., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,85 (т., 1H, $J=9,0$ Гц); 7,44 (т., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,59 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 7,30 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 3,65 (м., 2H); 3,24 (м., 4H); 1,73(м., 4H); 1,05 (с., 3H).

1-(2-(4-Карбоксифенил)-2-фенилкарбонилоксипропил)диэтиламмониум-1-иум хлорид (22). Выход 70,10 %. Т. пл. 100-103 °С; $R_f = 0,71$ (AcOH / *n*-гексан / толуол / ацетон = 0,1 / 1 / 1 / 0,5); ИК, ν , см^{-1} : 2569,66 (NH_4^+), 1720,80 (C=O), 1689,87 (C=O), 1206,53 (C-O-C), 1618,78 (C_6H_4); ^1H ЯМР, δ , м.д. (300 МГц, DMSO- d_6): 12,90 (с., 1H); 10,10 (с., 1H); 7,96 (д., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,80 (т., 1H, $J=9,0$ Гц); 7,33 (т., 2H, $J=9,0$ Гц); 7,55 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 7,38 (д., 2H, $J=8,8$ Гц); 3,40 (м., 2H); 3,10 (м., 2H); 2,90 (м., 2H); 1,60 (м., 3H), 1,30 (м., 3H); 1,09 (м., 3H).

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке МОН РФ. Задание № 2014/259 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках базовой части государственного задания.

Список литературы

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология: учебник для вузов. – 2-е изд., испр. – М.: Гэотар-мед, 2004. – 594 с.
2. Камкина Н.В., Красников С.В., Пунегова Н.В., Кустов А.А. 4-(1-Гидрокси-1-метил-2-морфолиноэтил)бензойная и 4-(1-гидрокси-2-морфолиноциклогексил)бензойная кислоты, и их фармацевтические приемлемые соли, эфиры, потенциальная анксиолитическая активность, и метод их получения // патент России № 2505536. 2014. Бюл. № 3.
3. Камкина Н.В. Эпоксидирование 4-изопропенилбензойной и 4-(1-циклогексенил)бензойной кислот // Изв. Вузов.Химия и хим. технология. – 2011. – Т. 54, № 6. – С. 74-75.

4. Мохаммед Абдул. Синтез и свойства арилгетероалифатических диаминоспиртов и их производных: Автореф. дис. канд. хим. наук. – Москва, 2012. – 20 с.
5. Овсянников О.Н. Синтез *n*-изопропенилбензойной кислоты и производных на ее основе // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, № 4. – С. 58-59.
6. Перкалин В.В., Васильева О.С., Смирнова А.А., Зобачева М.М., Ковалев Г.В., Тюренков И.Н., Серхачева Т.Н., Фомин Ю.К. // Гидрохлорид 4-амино-3-окси-3-фенилбутановой кислоты, обладающий гипертензивной активностью / авторское свидетельство СССР № 1428750. 1988.
7. Berg W. J., Schwabe H.G. Verbesserte stabile ungesattigte Carbonsaure-esterzubereitungen und Verfahren zur Inhibierung der Polymerisation dieser Ester // патент Германии № 2502530. 1975.

Рецензенты:

Герасимова Н.П., д.х.н., доцент, профессор кафедры химической технологии органических веществ ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет», г. Ярославль;

Кофанов Е.Р., д.х.н., профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет», г. Ярославль.