

5. *Ольшевская И. А., Починок В. Я.* Синтез и реакции азидов гетероциклических соединений. 3. Цианиновые красители на основе азидов бензтиазола и бензимидазола.— Там же, 1974, № 5, с. 640—642.
6. *Фотоллиз азидов.* Фотодиссоциация пара-азидомалахитового зеленого / В. А. Смирнов, С. Б. Бричкин, М. В. Алфимов и др.— Химия высоких энергий, 1979, 13, № 2, с. 156—160.
7. *Смирнов В. А., Алфимов М. В.* Фотодиссоциация органических молекул.— Успехи научной фотографии, 1978, вып. 19, с. 168—177.

Киевский государственный университет  
им. Т. Г. Шевченко  
Отделение Института химической физики АН СССР,  
Черноголовка

Поступила 23.03.83

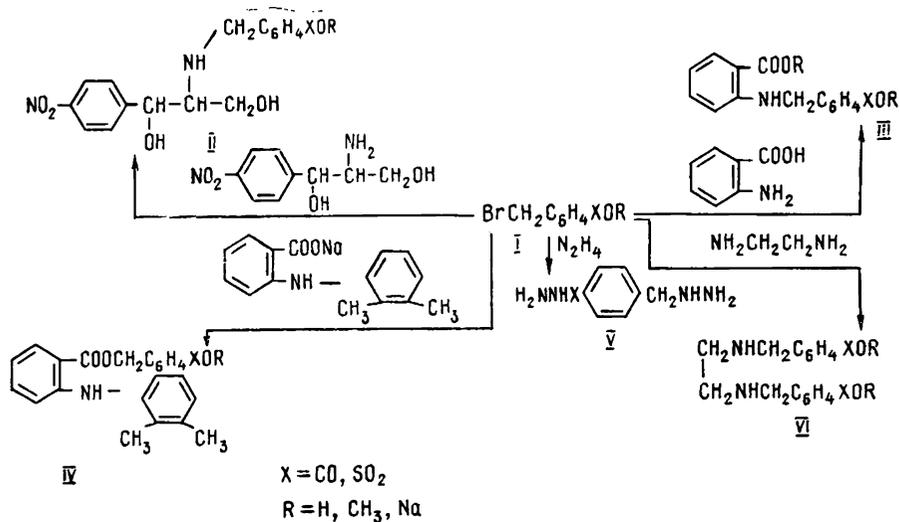
УДК 547.466+581

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭФИРОВ *n*-БРОММЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ И *n*-БРОММЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Л. И. Шевченко, П. С. Пелькис, М. О. Лозинский, В. Н. Калинин

Метилловый эфир *n*-бромметилбензойной кислоты является промежуточным продуктом синтеза антипротеолитического препарата «амбена» — *n*-аминометилбензойной кислоты и его производных [1].

С целью поиска препаратов, обладающих комбинированной активностью — антипротеолитической, антимикробной и противовоспалительной, нами синтезированы соединения, содержащие в молекуле фрагменты «амбена» и известных препаратов антибактериального [2, 3], противовоспалительного [4] и жаропонижающего действия [5, 6]. Изучены реакции метиловых эфиров *n*-бромметилбензойной и *n*-бромметилбензолсульфокислот с 1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиолом (основание синтетического антибиотика левомецетина — треоамин), антраниловой кислотой и ее *N*-замещенными, а также гидразином и этилендиамином по схеме

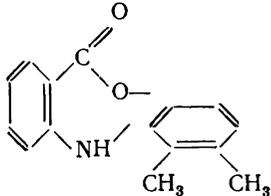
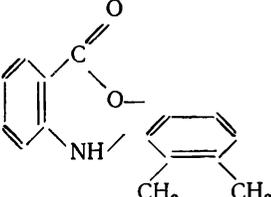
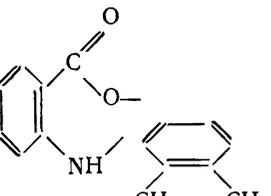


Реакцию соединений I с треоамином проводили в этиловом спирте при нагревании, а с антраниловой и мефенаминовой кислотами — в абсолютном изопропиловом спирте в присутствии эквимольного количества триэтиламина.

Соединения II получены с хорошими выходами, растворимы в спирте, диметилсульфоксиде.

Номер соеди- нения	R	X	R'	Вых
1	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—OCH <sub>3</sub>	7
2	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—OH	6
3	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—ONa	9
4	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—OCH <sub>3</sub>	6
5	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{H—N} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—OH	7
6	$n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—ONa	9
7	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—OCH <sub>3</sub>	5
8	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—OH	9
9	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COONa})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	CO	—ONa	9
10	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—OCH <sub>3</sub>	6
11	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—OH	8
12	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{COONa})\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH—} \\   \\ \text{CH—CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	SO <sub>2</sub>	—ONa	9

$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Элемент	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
140	C	59,91	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$	59,83
	H	5,42		5,55
	N	7,78		7,77
174	C	58,44	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$	58,95
	H	5,12		5,20
	N	7,96		8,09
>350	C	55,77	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$	55,43
	H	4,72		4,61
	N	7,46		7,60
144	N	6,98	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$	7,07
		8,01		8,08
192	N	6,92	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$	7,32
		8,24		8,32
>350	N	6,71	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$	6,93
		8,06		7,92
179	C	67,07	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	68,27
	H	5,21		5,44
	N	4,78		4,91
257	C	66,54	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	66,64
	H	5,07		4,79
	N	5,15		5,16
>350	C	56,86	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}_2$	57,14
	H	3,11		3,49
	N	4,41		4,44
293	N	4,84	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$	4,36
		9,48		9,96
313	N	4,63	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$	4,56
		9,95		10,42
>350	N	3,42	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{SNa}_2$	3,98
		8,82		9,11

Номер соединения	R	X	R	Выхо.
13		CO	—OCH <sub>3</sub>	7
14		SO <sub>2</sub>	—OCH <sub>3</sub>	8
15		CO	—OH	87
16	NH <sub>2</sub> NH—	CO	—NHNH <sub>2</sub>	6
17	NH <sub>2</sub> NH—	SO <sub>2</sub>	—NHNH <sub>2</sub>	6
18	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH—	CO	—OH	7

Метилловые эфиры *n*-[N-(*o*-карбокисфенил)метил]бензойной кислоты III (R=CH<sub>3</sub>) омыляли 10 %-ным раствором едкого натра и последующим подкислением получали соединения III (R=H).

Аналогично проводили реакцию с мефенаминовой кислотой (с эквивалентным количеством триэтиламина) и ее натриевой солью, при этом получили *n*-карбометоксибензиловый эфир мефенаминовой кислоты IV. Последняя нерастворима в воде и соде, растворима в органических растворителях.

Можно было предположить протекание реакции и по NH-группе мефенаминовой кислоты, однако наши и литературные данные о затрудненности реакций алкилирования по NH-группе (стерический эффект) [7] указывают на образование эфиров IV. Строение IV подтверждено данными тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектре этих соединений имеются интенсивные полосы в области 1700 и 1680 см<sup>-1</sup>, соответствующие колебаниям карбонильных групп. Полоса поглощения 3300—3200 см<sup>-1</sup> указывает на наличие NH-группы.

В ПМР-спектре соединений IV наблюдаются синглеты метильных групп при δ=2,14 (3H) и 2,27 м. д. (3H), синглеты метоксильных групп при δ=3,87 м. д. (3H) и протонов группы O—CH<sub>2</sub> при 5,32 м. д. (2H). В слабом поле наблюдается мультиплет ароматических протонов в области δ=6,45—8,0 м. д. (11H), а также сигнал N—H протона NH-группы при δ=9,20 м. д. (1H).

$T_{пл.} \text{ } ^\circ\text{C}$	Элемент	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
97	C	73,74	$C_{24}H_{23}NO_4$	73,84
	H	6,03		6,15
	N	3,48		3,58
104	N	3,17	$C_{25}H_{23}NO_3S$	3,29
	S	7,47		7,52
203	C	73,02	$C_{23}H_{21}$	73,33
	H	5,27		5,60
	N	3,44		3,73
—	C	47,24	$C_8H_{12}N_4O$	47,50
	H	7,31		7,50
	N	29,72		31,11
79	N	26,02	$C_{17}H_{12}N_4O_2S$	26,38
	S	14,79		14,81
217	N	14,04	$C_{10}H_{14}N_2O_2$	14,43

Соединения 3, 6, 9, 12, 15 (таблица) обладают антифибринолитическим действием в концентрации не ниже  $10^{-4}$  моля. Препараты 9, 12, 15 проявляют антимикробное действие только при 2—2,5 %-ной концентрации.

ИК-спектры синтезированных соединений измерены на спектрофотометре UR-10 в таблетках с КВг. Спектры ПМР регистрировали на приборе «Tesla BS-487В» с рабочей частотой 80 МГц. В качестве растворителя использован диметилсульфоксид и дейтерированный ацетон. Эталон гексаметилсилоксан ( $\delta=0,05$  м. д.).

*d, l*-Трео-1-*n*-нитрофенил-2-карбометоксибензиламино-1,3-пропандиол (1). К раствору 64 г (0,3 моля) *d, l*-трео-1-*n*-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола в 100 мл этилового спирта прибавляли 70 г (0,3 моля) метилового эфира *n*-бромметилбензойной кислоты и 35 мл (0,3 г-моля) триэтиламина. Смесь кипятили 3 ч. Выпавший при охлаждении ледяной водой осадок отфильтровывали, сушили при 20°. Кристаллизовали из 200 мл этилового спирта. Выход 79,9 г.

Соединение 4 получено аналогично.

Хлоргидрат *d, l*-трео-1-*n*-нитрофенил-2-карбоксобензиламино-1,3-пропандиола. К смеси 12 г (0,03 моля) соединения 1 в 50 мл воды при энергичном перемешивании прикапывали 50 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь грели 2 ч и оставляли при 20° на 6—8 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл спирта и сушили. Кристаллизовали из 100 мл спирта. Выход 11,1 г; т. пл. 246°.

Аналогично получали хлоргидрат *d, l*-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-сульфоксибензиламино-1,3-пропандиола.

При обработке хлоргидратов соединений 2 и 5 аммиаком получены соответствующие основания.

Натриевая соль *d, l*-трео-1-*n*-нитрофенил-2-карбоксобензиламино-1,3-пропандиола (3). Смесь 2,5 г (0,007 моля) соединения 2 и 50 мл алкоголята натрия (50 мл абсо-

лютного спирта и 0,165 г металлического натрия) нагревали на водяной бане 5 мин, охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 2,5 г.

Аналогично получали натриевую соль *d*, 1-трео-1-*n*-нитрофенил-2-сульфоксибензиламина-1,3-пропандиола (6).

**Метиловый эфир *n*-[*N*(*o*-карбоксифенил)аминометил]бензойной кислоты (7).** Смешивали раствор 13,7 г (0,1 моля) антралиновой кислоты в 50 мл сухого изопропилового спирта и 22,9 г (0,1 моля) метилового эфира *n*-бромметилбензойной кислоты и 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 25 мл сухого изопропилового спирта. Смесь кипятили на водяной бане 4 ч. Раствор горячим отфильтровывали, оставляли на 8—10 ч при 20°. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей водой и кристаллизовали из ацетона. Выход 15,3 г.

Аналогично получено соединение 10.

***n*-*N*(*o*-Карбоксифенил)-аминометилбензойная кислота (8).** Смесь 2 г (0,007 моля) соединения 7 в 20 мл 10%-ного едкого натра грели на водяной бане 4 ч. Обрабатывали углем и горячим отфильтровывали, охлаждали ледяной водой, подкисляли соляной кислотой до pH 3. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход 1,85 г.

Аналогично получали соединение 11.

**Натриевая соль *n*-[*N*(натриевая соль *o*-карбоксифенил)-аминометил]-бензойной кислоты (9).** 8,5 г (0,031 моля) соединения 8 грели 5 мин на водяной бане с алкоголятом натрия (1,5 г металлического натрия в 60 мл абсолютного спирта), охлаждали до 20°, отфильтровывали, промывали 20 мл этанола, сушили на воздухе. Светло-желтые кристаллы. Выход 9,84 г.

Аналогично получали натриевую соль *n*-[*N*(натриевая соль *o*-карбоксифенил)-аминометил]-бензолсульфокислоты (12).

***n*-Карбометоксифенилметилэфира мифенаминовой кислоты (13).** К раствору 2,63 г (0,01 моля) натриевой соли мифенаминовой кислоты в 25 мл сухого изопропилового спирта прибавляли раствор 2,29 г (0,01 моля) метилового эфира *n*-бромметилбензойной кислоты в 10 мл изопропилового спирта и 1 г (0,01 моля) триэтиламина. Смесь кипятили 0,5 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали, отмывали горячей водой. Выход 3,1 г.

Аналогично получали *n*-сульфометоксифенилметилэфира мифенаминовой кислоты (14) и *n*-карбоксифенилметилэфира мифенаминовой кислоты (15).

**Гидразид *n*-гидразинометилбензойной кислоты (16).** К раствору 2,29 г (0,01 моля) метилового эфира *n*-бромметилбензойной кислоты в 10 мл этилового спирта прибавляли 2 мл 96%-ного гидразингидрата. Смесь кипятили 4 ч. В вакууме отгоняли избыток гидразингидрата, упаривали растворители. Остаток — светло-желтые кристаллы, гигроскопичные, растворимые в воде. Выход 1,1 г.

Аналогично получали соединение 17.

**Хлоргидрат гидразида *n*-гидразинометилбензойной кислоты.** К 1,7 г (0,01 моля) соединения 16 в 15 мл воды при энергичном перемешивании прикапывали концентрированную соляную кислоту до pH 3. Охлаждали до 20°, осадок отфильтровывали, промывали спиртом и сушили. Светло-желтые кристаллы. Выход 1,5 г (69%); т. пл. 241°.

Найдено, %: Cl 18,69; N 25,94.  $C_8H_{13}ClN_4O$ . Вычислено, %: Cl 18,06; N 25,84.

Аналогично получают хлоргидрат гидразида *n*-гидразинометилбензолсульфокислоты. Выход 61%; т. пл. 247°.

Найдено, %: Cl 13,20; N 20,19.  $C_7H_{13}ClN_4O_2S$ . Вычислено, %: Cl 13,22; N 20,84.

***n*-Аминоэтиламинометилбензойная кислота (18).** К раствору 1,51 г (0,01 моля) *n*-аминометилбензойной кислоты в 20 мл изопропилового спирта прибавляли 1,95 г (0,01 моля) бромистоводородной соли бромэтиламина и 2,02 г (0,02 моля) триэтиламина в 20 мл изопропилового спирта. Смесь кипятили 0,5 ч. Охлаждали ледяной водой, отфильтровывали осадок и сушили. Выход 1,35 г.

**Бис-бромгидрат *n*-аминоэтиламинометилбензойной кислоты.** К 1,96 г (0,01 моля) соединения 18 в 5 мл воды при перемешивании прикапывали концентрированную бромистоводородную кислоту до pH 3. Раствор охлаждали и выпавший осадок отфильтровывали, промывали спиртом, сушили на воздухе. Выход 2,7 г (78%); т. пл. 245°.

1. Грабенко А. Д., Шевченко Л. И., Пелькис П. С. Синтез некоторых производных *n*-аминометилбензойной кислоты и их свойства.— Физиологически активные вещества, 1976, вып. 8, с. 78—83.
2. Машковский М. Д. Лекарственные препараты.— М.: Медицина, 1977.— Ч. 2. с. 170.
3. Елина А. С., Михалев В. А., Сколдинов А. П. Изыскание и разработка промышленных методов получения симтомидина и левомимидина в СССР.— В кн.: Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, с. 338—368.
4. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М. Основные направления в изыскании новых нестероидных противовоспалительных средств.— Физиологически активные вещества, 1980, вып. 12, с. 3—12.
5. Winter C. A. Nonsteroidal antiinflammatory agents.— Fortschr. Arzneimittelforsch., -1966, 10, N 1, p. 139—145.
6. Winder C. V., Wax J., Scotti L. Antiinflammatory properties mefenamic acid.— J. Pharm. Exр. Ther., 1962, 138, N 3, p. 405—413.
7. Пат. 1.149015 (Германия). *N*-Arylantranilsaure / A. Robert, N. W. Franklin.— Оpubl. 20.05.63.

Институт органической химии АН УССР,  
Киев

Поступила 04.03.83