

А. А. Аванесян, А. В. Симонян, М. А. Симонян

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОСФОРА ОКСИХЛОРИДА В СИНТЕЗЕ. 3. СИНТЕЗ α -БЕНЗОИЛАМИНОКОРИЧНЫХ КИСЛОТ

Волгоградский государственный медицинский университет

Обоснован новый подход к активации компонентов реакции конденсации ароматических альдегидов с N-ароилглицинами, выступающими в роли СН-кислотного компонента. Конденсация проводится в избытке фосфора оксихлорида при нагревании и приводит к образованию с высокими выходами производных 4-бензилиденоксазолон-5, последующим гидролизом которых получают α -бензоиламинокоричные кислоты.

В предыдущих сообщениях предложен новый подход к активации компонентов реакции конденсации ароматических альдегидов с СН-кислотами с целью получения замещенных в ароматическом ядре производных коричной кислоты и ариламидов коричной кислоты в присутствии фосфора оксихлорида [1, 2].

Не менее интересны с точки зрения создания лекарственных средств производные α -ациламинокоричной кислоты, обладающие антикоагулянтной, желчегонной, цитостатической и противоопухолевой активностью, ингибирующим действием на трипсиноподобные ферменты [3 – 5].

Для получения производных α -ациламинокоричной кислоты обычно используют соответствующие 4-бензилиденоксазолон-5. Кроме того, 4-бензилиденоксазолон-5 являются исходными или промежуточными продуктами также и в синтезе аминокислот, пептидов, кетокислот, замещенных фенилуксусных кислот и других соединений, в том числе, и ряда лекарственных препаратов [6 – 9].

Сами 4-бензилиденоксазолон-5 с хорошими выходами можно получать конденсацией ароматических альдегидов с замещенными N-ароилаглицинами, используемыми в качестве СН-кислотных компонентов, в условиях реакции Перкина [9, 10]. Однако метод продолжителен во времени и требует значительных энергетических затрат.

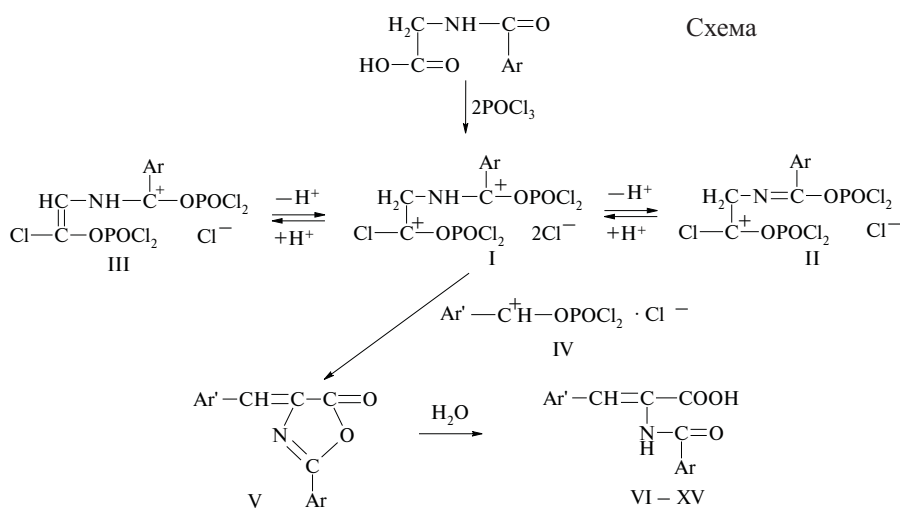
Можно предположить, что N-ароилглицины, выступая в роли СН-кислотного компонента, под действием POCl_3 , могут образовать карбокатион. Стабилизация карбокатиона I возможна двумя путями: депротонированием амидной группы с образованием имидоэфира II, либо депротонированием метиленовой группы с образованием енамина III.

Согласно существующим представлениям, в данной реакции депротонирование амидной группы, как и метиленовой группы, в равной мере вероятно и зависит от используемого растворителя, pH среды и других факторов [9].

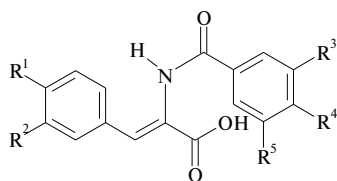
Мы предположили, что в среде POCl_3 возможно подвижное равновесие между $\text{II} \rightleftharpoons \text{I} \rightleftharpoons \text{III}$, и в присутствии альдегидного компонента в реакционной смеси равновесие может смещаться в сторону образования енамина III (см. схему).

Образующийся енамин III взаимодействует с активированным альдегидом (IV), что приводит, в конечном итоге, к образованию производных гидрохлорида 4-бензилиденоксазолон-5 (V). Гидролизом V в кислой или щелочной среде получают α -бензоиламинокоричные кислоты (VI – XV).

Выходы соединений, полученных традиционным способом (метод А) и предлагаемым нами методом (метод Б), приведены в таблице.



Сравнительные данные по выходу производных α -бензоил-аминокоричной кислоты



Соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход в %	
						Метод А	Метод Б
VI	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	67	92
VII	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	65	85
VIII	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	54	80
IX	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	51	83
X	N(CH ₃) ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	63	79
XI	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	56	68
XII	H	H	H	H	H	68	79
XIII	OCH ₃	H	H	H	H	72	86
XIV	NO ₂	H	H	H	H	55	76
XV	OCH ₃	H	H	OH	H	67	78

Примечание. Строение полученных соединений установлено на основании данных хроматографического анализа, УФ- и ИК-спектров, элементного анализа, температур плавления.

Таким образом, предлагаемый способ получения производных 4-бензилиденоксазолонов значительно сокращает продолжительность синтеза (с 8 – 12 ч до 1 ч), существенно снижается температурный режим реакции (со 140 – 180 °С до 80 – 90 °С), что приводит к увеличению выхода целевых продуктов.

Экспериментальная часть

**α -Бензоиламинокоричные кислоты.
ORGANIC SYNTHESIS USING PHOSPHORUS OXYCHLORIDE. PART 3:
SYNTHESIS OF α -BENZOYLAMINOCINNAMIC ACIDS**

A. A. Avanesyan, A. V. Simonyan, and M. A. Simonyan

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

A new approach to the activation of reactants in the condensation of aromatic aldehydes with N- arylglycines (acting as CH-acids) is proposed. The condensation reaction conducted on heating in phosphorus oxychloride leads to a high yield of 4-benzylideneoxazol-5-one derivatives. The hydrolysis of these intermediate products yields the target α -benzoylamino-cinnamic acids.

А. 4-Бензилиденоксазолоны-5 получают известным способом в условиях реакции Перкина [9] и гидролизуют в производные α -бензоиламинокоричной кислоты, как описано в методе Б.

Б. Растворяют 0,01 моль N-бензоилглицина в 6 – 10 мл POCl₃ и добавляют 0,01 моль соответствующего ароматического альдегида. Реакционную смесь нагревают при 80 – 90 °С в течение 60 минут. После охлаждения реакцию смесь выливают в 100 мл смеси воды со льдом. Выделившийся осадок отделяют, промывают водой до нейтральной реакции.

К полученному осадку добавляют 30 мл 4 % водного раствора NaOH и нагревают до полного его растворения. После охлаждения реакцию смесь подкисляют соляной кислотой до pH 9. Выделившийся осадок отделяют, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Кристаллизуют из этанола или водного этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Симонян, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(3), (1999), сс. 43 – 44.
2. А. А. Аванесян, А. В. Симонян, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(2), 37 – 38 (2001).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, 2, Медицина, Москва (1986).
4. M. Boucard, H. Orzalesi, J. Redel, and Y. Vedel, *C. r. Acad. Sci.*, **D267**(2), 244 – 246 (1968).
5. B. Voigt, G. Wagner, P. Walsmann, et al., *Pharmazie*, **38**(12), 835 – 838 (1983).
6. Патент США 3466308 (1967); *РЖ Химия*, 19Н 166П (1970).
7. Патент США 4388459 (1980); *РЖ Химия*, 10 52П(1984).
8. Пат. Японии 60 – 185752 (1984); *РЖ Химия*, 5Н 115П (1987).
9. С. И. Лурье, Е. С. Чаман, Оксазолоны, в: *Реакции и методы исследования органических соединений*, В. М. Родионова и др. (ред.), Кн. 9, Госхимиздат, Москва (1959), сс. 155 – 286.
10. Патент ФРГ 990081 (1977); *Бюл. изобрет.*, № 2 (1983).

Поступила 28.10.12