

© Коллектив авторов, 2007

А. П. Станкявичюс,<sup>1</sup> Л. Н. Янушене,<sup>1</sup> Д. П. Заблоцкайте,<sup>1</sup>  
Р. Б. Печюра<sup>2</sup>

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИДОВ 2-(2-ЦИАНОФЕНИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup> Институт кардиологии Каунасского медицинского университета,  
Каунас, e-mail: laima.janusiene@med.kmu.lt;

<sup>2</sup> Фармацевтический факультет Каунасского медицинского университета

Предложен способ получения морфолидов и пиперидидов 2-(2'-цианофенил)бензойной кислоты (выход 60%) расщеплением О-арилсульфонатов монооксима 9,10-фенантренхинона основаниями алифатического характера – морфолином или пиперидином. Показано, что заместители в арилсульфонате существенно не влияют на процесс. Однако в случае анилина образуется фенилгидразон 9,10-фенантренхинона (выход 49%). О-Ацилаты монооксима 9,10-фенантренхинона не вступают в реакцию даже с пиперидином.

Ранее мы показали, что у О-арилсульфонатов изатин-3-оксима под действием нуклеофилов расщепляется межкарбонильная связь с образованием соответствующих амидов независимо от характера амина [1] или уретанов со спиртами [2]. Однако О-ацилпроизводные изатин-3-оксима с аминами образуют амиды, соответствующие ацилу, но разрыв межкарбонильной связи не происходит, т. е. О-ацилат оксима ведет себя как ацилирующий агент [3].

В этом сообщении мы приводим данные более подробного исследования взаимодействия О-арилсульфонатов и О-ацилатов монооксима 9,10-фенантренхинона с морфолином и пиперидином в различных условиях с целью разработки метода получения физиологически перспективных амидов 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты. Интересно, что в ряду аналогичных амидов, полученных классическим способом, были обнаружены спазмолитические и антигистаминные агенты [4, 5] или индукторы цитохрома Р-450, подобные фенobarбиталу [6].

Оказалось, что сульфонаты IIa – д с основаниями алифатического характера даже при температуре 0 °С вступают в реакцию с образованием соответствующих оснований амидов 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты IIIa, б. Выходы достигают 60 – 70 %. Заместители в арилсульфонате заметно не влияют на процесс образования и выходы амидов. Однако в случае анилина происходит неожиданное образование –N=N– связи с азотом анилина и почти с 50 % выходом образуется гидразон IV и только обнаруживаемые хроматографически следы анилида 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты.

О-Ацилаты (IIe – ж) независимо от строения ацила не вступают в реакцию даже с пиперидином и возвращаются в неизменном виде.

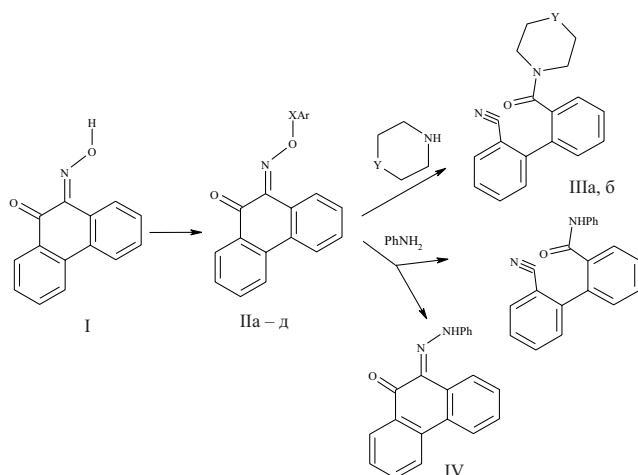
Результаты работы показывают, что разработанный способ может быть успешно применен для получения алифатических амидов 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты.

### Экспериментальная часть

Индивидуальность соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, системы растворителей тетрачлорметан – этилацетат, 3:1 (IIв, IIг, IV), тетрачлорметан – этилацетат, 6:1 (IIд – з), этилацетат – бензол, 1:4 (IIIa, б), пятна проявляли парами йода. Масс-спектры сняты на приборах MAT-1303 и MAT-212 (Varian-MAT) при энергиях 50 и 70 эВ соответственно с прямым вводом вещества в ионный источник. Элементный состав основных ионов определяли на приборе MAE-212 при разрешении  $M/\Delta M = 10000$ . Найденные и вычисленные значения создаваемых элементов при анализе совпадали.

**Монооксим 9,10-фенантренхинона (I)** получен по методике [7], т. пл. 157 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 223 (96), 207 (20), 206 (100), 179 (11), 178 (34), 177 (15), 166 (7), 165 (40), 164 (149), 163 (20), 151 (18).

**О-Бензолсульфонат монооксима 9,10-фенантренхинона (IIa)** получен по ранее разработанной методике [8]. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 363 (6)  $[M]^+$ , 299 (4)  $[M-SO_2]^+$ ,



IIa: X = SO<sub>2</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, б: X = SO<sub>2</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, в: X = SO<sub>2</sub>, Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>-2, г: X = SO<sub>2</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-2, д: X = SO<sub>2</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4; IIIa: Y = NH, б: Y = O.

222 (7)  $[M-PhSO_2]^+$ , 206 (100) $[M-PhSO_3]^+$ , 179 (11)  $[M-PhSO_3-HCN]^+$ , 178 (24)  $[M-PhSO_3-CO]^+$ , 177 (21), 163 (6), 151 (20), 141 (9), 77 (43).

**О-тозилат монооксима 9,10-фенантренина (Пб)** получен по методике [8].

**О-(2-Нафтил)сульфонат монооксима 9,10-фенантренина (Пв)** получен аналогично по методике синтеза бензолсульфоната Па [4] из 11,15 г (50 ммоль) I, 12,46 г (60 ммоль) 2-нафтилсульфохлорида в 80 мл ацетона и 2,4 г (60 ммоль) NaOH в 20 мл воды, выход 14,2 г (68 %), т. пл. 143 – 145 °С (ацетонитрил),  $R_f$  0,42.  $C_{24}H_{15}NO_4S$ .

**О-(2-Нитробензол)сульфонат монооксима 9,10-фенантренина (Пг)** получен аналогично соединению Пв из 4,46 г (20 ммоль) I, 4,9 г (22 ммоль) 2-нитробензолсульфохлорида, растворенного в 70 мл ацетона и 0,96 г (24 ммоль) NaOH в 10 мл воды. Выход 6,63 г (81 %), т. пл. 119 – 120 °С (бутан-2-он),  $R_f$  0,27.  $C_{20}H_{12}N_2O_6S$ .

**О-(4-Нитробензол)сульфонат монооксима 9,10-фенантренина (Пд)** получен аналогично Пг из 4,46 г (20 ммоль) I, 4,9 г (22 ммоль) 4-нитробензолсульфохлорида, растворенного в 70 мл ацетона и 0,96 г (24 ммоль) NaOH в 10 мл воды. Выход 6,2 г (76 %), т. пл. 125 – 126 °С (бутан-2-он),  $R_f$  0,38.  $C_{20}H_{12}N_2O_6S$ .

**О-(4-Бром)бензоат монооксима 9,10-фенантренина (Пе)**. Аналогично Пв из 21,95 г (100 ммоль) 4-бромбензоилхлорида и 22,3 г (100 ммоль) монооксима I получено 32,07 г (60 %) Пе, т. пл. 177 – 178 °С (ацетонитрил),  $R_f$  0,61.  $C_{21}H_{12}BrNO_3$ .

**О-(2-Фураат) монооксима 9,10-фенантренина (Пж)**. Аналогично вышеописанному синтезу Пе из 13,05 г (100 ммоль) 2-фуроилхлорида и 22,3 г (100 ммоль) монооксима I выход 15,53 г (49 %) Пж, т.пл. 179 – 181 °С (бутан-2-он),  $R_f$  0,36.  $C_{19}H_{11}NO_4$ .

**О-Пропионат монооксима 9,10-фенантренина (Пз)**. Получен аналогично Пж из 4,46 г (20 ммоль) монооксима I в 40 мл ацетона, 2,8 г (30 ммоль) пропионилхлорида и 1,6 г (40 ммоль) NaOH в 10 мл воды, выход 4,45 г (80 %), т. пл. 109,5 – 110 °С (ацетонитрил).  $R_f$  0,46.  $C_{17}H_{13}NO_3$ .

**Пиперидид 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты (Пш)**. К 5 мл пиперидина (избыток), охлажденного до 10 °С, добавляют 1,2 г (3 ммоль) соединения Пб, перемешивают при охлаждении 30 мин и оставляют смесь при комнатной температуре на ночь. Смесь разбавляют 10 мл воды, подкисляют разбавленной соляной кислотой и оставляют до затвердевания массы. Осадок отсасывают, промывают водой, сушат при комнатной температуре. После перекристаллизации из гексана выход 0,51 г (59 %) амида Пш, т. пл. 88 – 89 °С (бензол),  $R_f$  0,25.  $C_{19}H_{18}N_2O$ .

Строго придерживаясь аналогичной методики при использовании других О-арилсульфонатов вместо тозилата Пб получены следующие результаты. Выход соединения Пш: из соединения Пв – 55 %, из Пг – 51 %, из Пд – 61 %.

**Морфолид 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты (Пшб)**. К 5 мл морфолина (избыток), охлажденного до 10 °С, прибавляют 1,2 г (3 ммоль) тозилата Пб, перемешивают при охлаждении 30 мин и оставляют на ночь при комнатной температуре. Подкисляют разбавленной соляной кислотой, осадок отсасывают, промывают водой. После кристаллизации из этилацетата получают 0,47 г (54 %) морфолида. Если реакцию проводить при 0 °С в течение 4 сут, выход повышается до 0,56 г (74 %), т. пл. 112 – 113 °С [8],  $R_f$  0,12.

Аналогично из соединения Пв получают морфолид Пшб с 74 % выходом, из соединения Пг – 48 %, из Пд – 60 %.

**Фенилгидразон 9,10-фенантренина (Пшв)**. К 3 мл анилина (избыток) при охлаждении прибавляют 1,2 г (3 ммоль) тозилата Пб и перемешивают, охлаждая проточной водой. Раствор краснеет и на третьи сутки образуется красная масса. Массу экстрагируют горячим этилацетатом (2 × 10 мл). Этилацетат отгоняют, остаток промывают разбавленной соляной кислотой (1:1), водой и перекристаллизовывают из пропан-2-ола с добавлением активированного угля. Выход 0,42 г (49 %) фенилгидразона, т.пл. 164 – 165 °С (лит.: 166 °С [9]),  $R_f$  0,72.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, П. В. Вайнаускас, *Химия гетероцикл. соед.*, № 11, 1729 – 1730 (2003).
2. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, П. В. Вайнаускас, *Химия гетероцикл. соед.*, № 12, 1868 – 1872 (2003).
3. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, А. Б. Савицкас, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 113 – 119 (2005).
4. G. L. Jenkins, C. S. Davis, A. M. Knevel, D. S. Yoder, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 902 – 903 (1963).
5. F. X. Demers, G. L. Jenkins, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **41**(2), 61 – 65 (1952).
6. R. R. Akhmedzanov, A. I. Khlebnikov, O. I. Naboka, et al., *Pharm. Chem. J.*, **33** (3), 166 – 168 (1999).
7. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, *Химия гетероцикл. соед.*, 1518 – 1521 (1988).
8. А. П. Станкявичюс, Л. Н. Янушене, П. Б. Терентьев, К. Т. Виткявичюс, *Ж. орган. химии*, **42**(11), 1736 – 1737 (2006).
9. Beilst. H 16, 8, 174.

Поступила 02.10.07

## SYNTHESIS OF ALIPHATIC AMIDES OF 2-(2'-CYANOPHENYL)BENZOIC ACID

A. P. Stankjavicius<sup>1</sup>, L. N. Yanusiene<sup>1\*</sup>, D. P. Zablockaitė<sup>1</sup>, and R. B. Pechura<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cardiology, Kaunas Medical University, Kaunas 50009, Lithuania;

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Kaunas Medical University, Kaunas 50009, Lithuania

e-mail: laima.janusiene@med.kmu.lt

Morpholides and piperidides of 2-(2'-cyanophenyl)benzoic acid have been synthesized with high yield (60%) by interaction of O-arylsulfonates of 9,10-phenanthrenequinone monooxime with aliphatic bases (morpholine or piperidine). The substituents in arylsulfonate do not significantly influence these reactions. The reaction with aniline leads to the formation of 9,10-phenanthrenequinone phenylhydrazone with a 49% yield. It is established that O-acylates of 9,10-phenanthrenequinone monooxime did not react with piperidine.