

ИССЛЕДОВАНИЕ АЦИЛИРОВАНИЯ 4-АЛКИЛАМИНОАНТИПИРИНА

Л. А. ШАБРОВА, Г. М. СТЕПНОВА, В. И. КОВАЛЕВА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Ацилпроизводные 4-алкиламиноантипирина представляют большой интерес, так как некоторые из них обладают высокой физиологической активностью [1, 2, 3]. Нами был получен ряд ацилпроизводных 4-метил-[4] и 4-этиламиноантипирина.

Фармакологические испытания показали, что они проявляют противовоспалительное и жаропонижающее действие.

В литературе описано ацилирование 4-алкиламиноантипирина кислотами и их галоидангидридами, ангидридами и эфирами. Ацилирование кислотами проводят в присутствии ангидризирующего агента P_2O_5 [5], а галоидангидридами в избытке исходного алкиламиноантипирина [6] или с применением органических и неорганических оснований [1, 2, 3].

Во всех описанных в литературе методах используются абсолютные растворители и безводные реактивы. Выход ацилпроизводных при этом не превышает 30—60%.

Целью данной работы являлось изучение условий, при которых достигается высокий выход ацилпроизводных 4-алкиламиноантипирина, на примере 4-(4'-нитробензоил) — метиламиноантипирина.

Ацилирование 4-метиламиноантипирина проводилось п-нитробензоилхлоридом в органическом растворителе в присутствии водного раствора щелочного агента. Было исследовано влияние на выход 4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирина температуры реакции, растворителя, количества п-нитробензоилхлорида, природы и количества щелочного агента.

Результаты опытов приведены в табл. 1.

Результаты опытов показывают, что реакция идет почти с количественным выходом в данных растворителях, но следует заметить, что наиболее чистый продукт получается при ацилировании в бензоле. Для достижения высокого выхода достаточно мольного количества п-нитробензоилхлорида, количество поташа при этом можно снизить до 0,6—0,7 моля. Использование в качестве щелочного агента 14% раствора соды почти не снижает выхода продукта. Температура реакции незначительно влияет на выход ацилпроизводного, так как в этих условиях хлорангидрид, очевидно, не успевает омылиться. Исходный 4-метиламиноантипирин очищался промыванием солянокислого раствора хлороформом с последующим высаждением щелочью.

Таблица 1

№ п/п	Кол-во 4-метил- аминоан- типирина, в г	Количество хлорангирида		Растворитель	Щелочной агент	Количество ще- лочного агента		Температу- ра реакции	Выход продукта реакции		Т. пл. продук- та реакции в °С
		в г	в молях			в г	в молях		в г	в %	
1	10	4,25	0,5	бензол	—	—	—	40	11,73	46,4	152—154
2	10	8,07	0,95	хлороформ	K ₂ CO ₃	6,4	11	40	15,39	90,4	137—142
3	10	8,5	1	хлороформ	K ₂ CO ₃	6,4	1	40	16,20	96	137—142
4	10	8,92	1,05	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	40	16,01	94,5	139—142
5	10	9,35	1,1	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	40	16,2	96	137—142
6	10	8,5	1	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	20	16,34	96,6	137—142
7	10	8,5	1	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	30	16,12	95,7	137—142
8	10	8,5	1	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	50	16,00	95,0	137—142
9	10	8,5	1	—	K ₂ CO ₃	6,4	1	60	16,03	95,2	137—142
10	10	8,5	1	бензол	K ₂ CO ₃	6,4	1	40	16,43	97,5	154—155
11	10	8,5	1	бензол CCl ₄	K ₂ CO ₃	6,4	1	40	16,60	98,0	150—152
12	10	8,5	1	бензол	K ₂ CO ₃	5,75	0,9	40	15,35	91,1	153
13	10	8,5	1	бензол	K ₂ CO ₃	5,12	0,8	40	15,88	94,1	153
14	10	8,5	1	бензол	K ₂ CO ₃	4,48	0,7	40	16,1	95,5	153
15	10	8,5	1	бензол	K ₂ CO ₃	3,82	0,6	40	16,18	96	153
16	10	8,5	1	—	K ₂ CO ₃	3,20	0,5	40	16,46	97,7	151—152
17	10	8,5	1	—	Na ₂ CO ₃	4,88	1	40	15,62	93	153
18	10	8,5	1	бензол	NaOH	1,84	1	40	16,10	95,5	154

Экспериментальная часть

Исходные реагенты. 4-метиламиноантипирин является полупродуктом в производстве анальгина. Получается в виде коричневого масла, закристаллизовывающегося при стоянии; при хранении быстро окисляется. Для получения чистого 4-метиламиноантипирина нами был предложен следующий способ очистки технического продукта. 100 г технического 4-метиламиноантипирина растворяли в 125 мл воды с постепенным прибавлением соляной кислоты до pH 3, 5—4. Полученный раствор хлоргидрата метиламиноантипирина взбалтывали в делительной воронке с 75 мл хлороформа (2—3 раза), хлороформ отделили, а из солянокислого раствора осторожно высаждали 4-метиламиноантипирин едким кали (до pH 7). 4-метиламиноантипирин получался в виде бесцветных кристаллов с температурой плавления 80—81°C; выход 95% от ресурсов в исходном продукте. По литературным данным 4-метиламиноантипирин плавится при 61—63°C [7]. П-нитробензоилхлорид, поташ, сода, растворители имели классификацию «чистый».

4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирин. В колбу, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой, термометром и мешалкой, помещали раствор 10 г 4-метиламиноантипирина в 20 мл бензола и 6 мл 50% раствора поташа. Из капельной воронки за 10 минут приливали раствор 8,5 г п-нитробензоилхлорида в 20 мл бензола. Температура реакционной массы самопроизвольно поднималась до 40°C. При этой температуре давали выдержку в течение 15 минут, затем в колбу приливали 20 мл воды, бензольный слой отделяли и из него по охлаждению выпадало 16,4 г 4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирина (97% от теоретического) с Т.пл. 155—156°C. После перекристаллизации из бензола или из ледяной уксусной кислоты Т. пл. 156°C.

Выводы

1. Исследовано влияние условий реакции на выход 4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирина.
2. Показано, что в оптимальных условиях 4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирин может быть получен с выходом 96—97% от теоретического.
3. По разработанной методике можно получать ацилпроизводные 4-метил(этил)аминоантипирина с выходом выше 90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент ГДР 8453, 5.11.54.
2. Японский патент 2318, 11.4.59.
3. Патент ФРГ 897407, 19.11.53.
4. Л. А. Шаброва, Г. М. Степнова. Журн. ВХО, 9(2), 240, (1964).
5. I. Pharmas. Soc. Japan., 76, 10, 1180—1186, (1956).
6. Японский патент 6296, 4.02.54.
7. A. Skita, F. Keil und W. Stuhmer. Berichte, 75, 1646, (1942).