

СИНТЕЗ *N*-АЛКИЛАНТИПИРИЛАМИДОВ ТОЛУИЛОВЫХ И ОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Г. М. СТЕПНОВА, Л. А. ШАБРОВА, Н. С. ПОЧЕКУНИНА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Ранее нами был получен ряд *N*-алкилантипириламидов замещенных бензойных кислот [1, 2]. В качестве заместителей при этом были Cl, Br, NH₂, NO₂, NHCOCH₃ в *o*-, *m*-, *p*- положениях, OH и OCOCH₃ в орто-положении бензольного кольца.

Физиологические испытания, проведенные в Томском медицинском институте под руководством профессора А. С. Саратикова, в Новокузнецком НИХФИ под руководством кандидата медицинских наук А. П. Гилева и в институте фармакологии и химеотерапии АМН СССР под руководством кандидата медицинских наук М. Ю. Ладинской, показали, что синтезированные соединения проявляют противовоспалительную, жаропонижающую и болеутоляющую активность и позволили сделать некоторые интересные выводы о зависимости между фармакологической активностью и строением данного ряда соединений [3].

Так, испытания показали, что большое влияние на противовоспалительную и жаропонижающую активность оказывает характер и положение заместителя в ядре кислоты.

В связи с этим нами были продолжены исследования по изучению влияния различных заместителей на физиологическую активность. Была поставлена задача синтезировать метилантипириламиды других оксibenзойных и толуиловых кислот.

В литературе имеются указания о том, что сами оксibenзойные и толуиловые кислоты обладают противовоспалительным действием [4, 5].

N-метилантипириламиды толуиловых кислот были синтезированы нами по разработанной ранее методике [6] ацилированием 4-метил-аминоантипирина хлорангидами толуиловых кислот в среде бензола в присутствии водного раствора поташа. Очистку их проводили перекристаллизацией из спирта, бензола или их смеси.

Толуиловые кислоты получали окислением соответствующих ксилолов, разбавленной азотной кислотой по известной методике [7, 8]. Хлорангидриды толуиловых кислот получали реакцией кислот с тионилхлоридом по описанному способу [9]. Очищали их разгонкой под вакуумом.

Попытка получить хлорангидриды *m*- и *p*-оксibenзойных кислот обычными методами не привела к желаемому результату. Поэтому мы получали хлорангидриды ацетоксibenзойных кислот, ими ацилировали 4-метиламиноантипирин, а затем омыляли ацетильную группу до гидроксильной, не выделяя ацетоксibenзоил-производные 4-метиламиноантипирина. Ацетоксibenзойные кислоты были получены ацилированием

оксибензойных кислот уксусным ангидридом по известной методике. 4-метиламиноантипирин использовался очищенный по предложенной нами ранее методике [2].

Экспериментальная часть

4-(4'-Оксибензоил)-метиламиноантипирин. В 2-горлую колбу, снабженную мешалкой, помещают 10 г хлорангидрида, 20 мл бензола и 11 г 4-метиламиноантипирина в 20 мл бензола, затем медленно порциями приливают 50% водный раствор поташа, нагревают до кипения, сливают водноорганический слой с вязкой массы. После обработки вязкой массы водным спиртом при нагревании получают бесцветные кристаллы 4-(4-оксибензоил)-метиламиноантипирина с т. пл. 230—231°C, выход 52%. % Св 68,22, % Сн 67,7, % Нв 5,7, % Нн 5,94 % Нв 12,44, % Нн 12,04. 4-(3'-оксибензоил)-метиламиноантипирин. Синтез проводят аналогично из 13,4 г 4-метиламиноантипирина, 12,25 г хлорангидрида и 6,45 г поташа. После окончания реакции получается два слоя — водный и бензольный. Бензольный слой отделяют на делительной воронке. Из него после удаления бензола получают масло, которое обрабатывают водно-спиртовым раствором щелочи. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат.

Т. пл. 190—200°C. После перекристаллизации из водного спирта — бесцветные кристаллы с т. пл. 212—213°C. Выход 54%, % Св 67,7, % Сн 67,37, % Нв 5,7, % Нн 5,8, % Нв 12,44, % Нн 12,55.

4-(2'-толуил)-метиламиноантипирин

Получен аналогично из 10 г 4-метиламиноантипирина, 7 г хлорангидрида и 5,2 г поташа. Из бензольного слоя образуется масло, которое обрабатывают слабым раствором HCl, после чего доводят pH до 7 (бензольного слоя) раствором соды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Т. пл. 73—74°. Выход 7,88 г, 51,2%. При перекристаллизации из спирта получают бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в бензоле с т. пл. 102—103°C. % Св 71,64, % Сн 72,03, % Нв 6,27, % Нн 6,38.

4-(3'-Толуил)-метиламиноантипирин

Реакцию проводят аналогично. Выход 78,8%. После перекристаллизации из бензола т.пл. 150—151°C. % Св 71,64, % Сн 71,93, % Нв 6,27, % Нн 6,51.

4-(4-Толуил)-метиламиноантипирин

Реакцию проводят аналогично. Выход 73% перекристаллизовывают с бензолом (1:10). Т. пл. 165—166°C. % Св = 71,64; % Нв = 6,27; % Нв = 12,54 % Сн = 71,34; % Нн = 6,28; % Нн = 12,94.

Выводы

Синтезировано пять не описанных в литературе алкилантипириламидов с потенциальной противовоспалительной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Шаброва, Г. М. Степнова. Журн. ВХО, 9 (2), 240 (1964).
2. Л. А. Шаброва, Г. М. Степнова. ХГС, 1967, № 1, 135.
3. А. С. Саратиков, Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт, Л. А. Шаброва, Л. Н. Лаврентьева, Т. П. Прищеп. Изв. СО АН СССР, серия биолого-медицинских наук, 12 (3), 84, (1965).
4. Руководство по фармакологии, под ред. Н. В. Лазарева, II т. Межд. 1961.
5. Lightowler F. E., Rylance H. F., F. Pharmacy and Pharmacol, 15, 10, 633, 1963; РЖХ, 13 ж 162, 1964.
6. Л. А. Шаброва, Г. М. Степнова, В. И. Ковалева. Изв. ТПИ, 151, 64 (1965).
7. H. E. Zaug u. R. T. Rapala, Org. Synth., 27, 84 (1947).
8. A. Renter, Berichte, 17, 2028 (1884).
9. Польск. пат. 37523, 1955; РЖХ 108806 II, 1960.