

УДК 615.214.2

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ

Брель А.К., Жогло Е.Н.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Волгоград, e-mail: brelak@yandex.ru*

Осуществлен синтез N-(гидроксибензоил)-4-аминобензойных кислот взаимодействием хлорангидридов гидроксибензойных кислот с 4-аминобензойной кислотой. В целях повышения растворимости и увеличения физиологического действия, полученные соединения были переведены в литиевые и калиевые соли, проявляющие высокую фармакологическую активность: литиевые соли оказывают психотропный эффект; калиевые соли нормализуют сердечный ритм. Соли полученных N-(гидроксибензоил)-4-аминобензойных кислот обладают крайне низкой токсичностью.

**Ключевые слова:** гидроксибензойные кислоты, 4-аминобензойная кислота, N-(гидроксибензоил)-4-аминобензойные кислоты, литиевые и калиевые соли

## SYNTHESIS OF HYDROXYBENZOIC ACIDS DERIVATIVES COINTAINING A FRAGMENT OF P-AMINOBENZOIC ACID

Brel A.K., Zhoglo E.N.

*GBOU VPO «Volgograd State Medical University the Ministry of health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: brelak@yandex.ru*

N-(hydroxybenzoyl)-4-aminobenzoic acids were synthesized by reacting benzoic acid chlorides with 4-aminobenzoic acid. In order to enhance the solubility and to increase physiological effect the compounds obtained were converted to lithium and potassium salts, exhibiting a high pharmacological activity: lithium salts exhibit psychotropic effect; potassium salts normalize heart rhythm. Salts obtained from N-(hydroxybenzoyl)-4-aminobenzoic acids show very low toxicity.

**Keywords:** hydroxybenzoic acids, 4-aminobenzoic acid, N-(hydroxybenzoyl)-4-amino- benzoic acids, lithium and potassium salts

К лекарственным средствам предъявляются следующие требования: высокая активность, быстрота достижения эффекта, отсутствие токсичности, минимум побочных эффектов. Производные гидроксибензойных кислот отвечают поставленным требованиям и являются перспективными для получения высокоактивных лекарственных препаратов с широким диапазоном терапевтического действия и практически отсутствием токсичности. Сами по себе или в сочетании с другими лекарственными средствами они широко используются в целях терапии или профилактики различных заболеваний.

Салициловая кислота обладает противовоспалительным и нейротропным действием, ацетилсалициловая кислота относится к нестероидным противовоспалительным средствам.

Амид салициловой кислоты применяется как болеутоляющее и жаропонижающее средство; оксафенамид усиливает выделение желчи, оказывает спазмолитическое действие; тиаприд проявляет антидофаминергическую активность, является обезболивающим и противовоспалительным средством [2], салицилморфолид обладает противовоспалительной активностью [1].

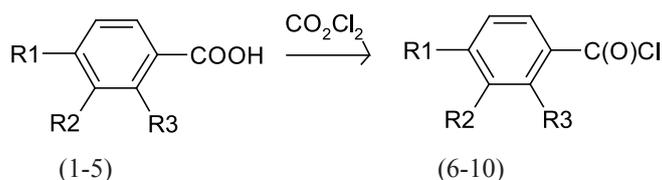
Производные 3-гидроксибензойной кислоты являются активаторами фермента

глюкокиназы, в результате уровень глюкозы в крови понижается и в то же время увеличивается захват глюкозы из крови [3]; входят в состав препаратов, ингибирующих ВИЧ-протеазу [4].

Производные 4-гидроксибензойной кислоты проявляют антибактериальную и противоопухолевую активность [5]; соли, сочетающие в своем составе фрагменты п-гидроксибензойной кислоты и гетероциклических соединений, способствуют выведению мочевой кислоты [6]. Проксиметаин используется в качестве местного анестетика, нифуроксазид проявляет антимикробную активность [7]. Исходя из вышеизложенного, перспективны работы в области синтеза производных гидроксибензойных кислот.

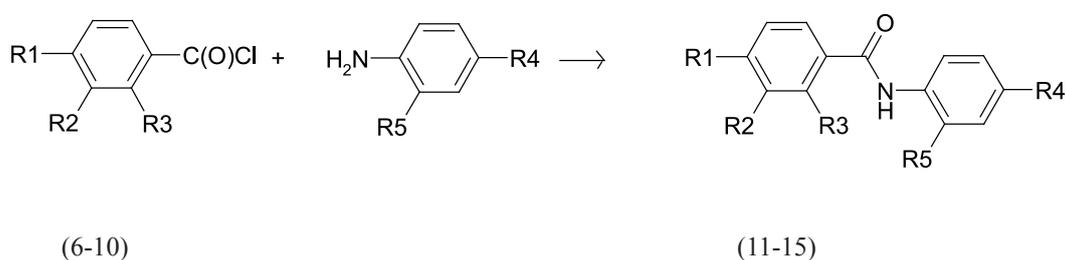
Целью нашей работы был синтез N-(гидроксибензоил)-4-аминобензойных кислот и получение из них растворимых в воде литиевых и калиевых солей, физиологически более доступных.

Исходные хлорангидриды гидроксибензойных кислот получены взаимодействием гидроксибензойных кислот (1-5) и их производных с избытком оксалилхлорида в присутствии апротонного растворителя ДМФА [1]. Процесс проводили при 50°C и постоянном перемешивании реакционной смеси.



- R1 = -OH, R2 = R3 = H (6)  
 R1 = R3 = H, R2 = -OH (7)  
 R1 = R2 = H, R3 = -OH (8)  
 R1 = R2 = H, R3 = -OC(O)CH<sub>3</sub> (9)  
 R1 = -OC(O)CH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H (10)

Галогенангидриды (6-10) без непосредственного выделения из реакционной смеси были использованы в синтезе N-(гидроксibenзоил)-4-аминобензойных кислот (11-15), полученных по реакции Шоттен-Баумана. Выход N-(гидроксibenзоил)-4-аминобензойных кислот составил 30-76%.



- R1 = -OH, R2 = R3 = R5 = H, R4 = -COOH (11)  
 R1 = R3 = R5 = H, R2 = -OH, R4 = -COOH (12)  
 R1 = R2 = R5 = H, R3 = -OH, R4 = -COOH (13)  
 R1 = R2 = R5 = H, R3 = -OC(O)CH<sub>3</sub>, R4 = -COOH (14)  
 R1 = -OC(O)CH<sub>3</sub>, R2 = R3 = R4 = H, R5 = -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (15)

В целях повышения растворимости и увеличения физиологического действия, полученные соединения были переведены в литиевые и калиевые соли, проявляющие высокую фармакологическую активность: литиевые соли оказывают психотропный эффект; калиевые соли нормализуют сердечный ритм. Соли N-(гидроксibenзоил)-4-аминобензойных кислот обладают крайне низкой токсичностью.

В таблице приведены физические константы полученных соединений.

**Синтез N-(4-гидроксibenзоил)-4-аминобензойной кислоты.** Смесь 13,8г (0,1моль) 4-гидроксibenзойной кислоты, 17,15мл (0,2моль) оксалилхлорида в присутствии каталитических количеств ДМФА нагревают при температуре 50°C до растворения 4-гидроксibenзойной кислоты, что приводит к получению хлорангидрида 4-гидроксibenзойной кислоты, который не выделяют, а используют непосредственно. К смеси 15,08 г (0,11 моль) 4-аминобензойной кислоты, 16,0 г (0,4 моль) NaOH в 50 мл воды приливают по каплям при 5°C и постоянном перемешивании приготовленную выше смесь хлорангидрида 4-гидроксibenзойной кислоты. Процесс протекает в течение 2-х часов. К охлажденному во льду раствору приливают концентрированную HCl

до pH 5-6. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой до отрицательной реакции на хлориды и сушат. Выход – 16,78 г (65,3%). Т. пл. = 208-210°C. Соединение перекристаллизовывают из спирта. ТСХ в системе этанол – гексан 2:1 (R<sub>f</sub> = 0,52). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСO-d<sub>6</sub>, 300 МГц), δ, м. д.: 6.94 д (2H, Ph), 7.69 д (2H, Ph), 7.72 д (2H, Ph), 8.22 д (2H, Ph), 8.36 с (1H, NH), 10.22 с (1H, OH), 11.42 с (1H, COOH).

**Синтез N-(3-гидроксibenзоил)-4-аминобензойной кислоты.** Получена аналогично N-(4-гидроксibenзоил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 14,31 г (55,7%). Т. пл. = 278-280°C. Соединение перекристаллизовывают из спирта. ТСХ в системе этанол (R<sub>f</sub> = 0,60). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСO-d<sub>6</sub>, 300 МГц), δ, м. д.: 6.69 д (1H, Ph), 7.30 т (1H, Ph), 7.42 с (1H, Ph), 7.44 с (1H, Ph), 7.69 д (2H, Ph), 8.22 д (2H, Ph), 8.39 с (1H, NH), 10.41 с (1H, OH), 11.44 с (1H, COOH).

**Синтез N-(2-гидроксibenзоил)-4-аминобензойной кислоты.** Получена аналогично N-(4-гидроксibenзоил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 19,53 г (76,0%). Т. пл. = 157-159°C. Соединение перекристаллизовывают из спирта. ТСХ в системе этанол (R<sub>f</sub> = 0,65). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСO-d<sub>6</sub>,

300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 6.94 д (1H, Ph), 7.03 т (1H, Ph), 7.34 т (1H, Ph), 7.68 с (1H, Ph), 7.69 д (2H, Ph), 8.22 д (2H, Ph), 9.75 с (1H, NH), 10.56 с (1H, OH), 11.54 с (1H, COOH).

*Синтез N-(2-ацетоксибензоил)-4-аминобензойной кислоты.* Получена аналогично N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 14,95 г (50,0%). Т. пл. = 184-185°C. Соединение перекристаллизовывают из спирта. ТСХ в системе этанол – гексан 2:1 (Rf=0,75). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.17 д (1H, Ph), 7.38 т (1H, Ph), 7.48 т (1H, Ph), 7.71 д (2H, Ph), 7.84 д (1H, Ph), 8.22 д (2H, Ph), 9.65 с (1H, NH), 11.52 с (1H, COOH).

*Синтез этилового эфира N-(4-ацетоксибензоил)-2-аминобензойной кислоты.* Получен аналогично N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 10,53 г (30,0%). Т. пл. = 280-282°C. Соединение перекристаллизовывают из спирта. ТСХ в системе этанол – гексан 2:1 (Rf=0,67). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.37 т (3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.31 к (2H, CH<sub>2</sub>), 7.22 д (2H, Ph), 7.27 т (1H, Ph), 7.46 д (1H, Ph), 7.57 т (1H, Ph), 7.86 д (2H, Ph), 8.03 д (1H, Ph), 9.65 с (1H, NH).

*Синтез дилитиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

В 150 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> с защитой от влаги и углекислого газа кипятят около часа 1,2 г (0,05 моль) LiOH, добавляют еще 150 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 6,39 г (0,025 моль) N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты и кипятят в течение 2-х часов до образования в насадке Дина-Старка 0,9 мл (0,05 моль) воды. Избыток бензола отгоняют под вакуумом. Продукт отделяют фильтрованием, удаляют остатки растворителя. Выход – 6,21 г (92,3%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез дилитиевой соли N-(3-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

Получена аналогично дилитиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной

кислоты. Выход – 6,27 г (93,2%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез дилитиевой соли N-(2-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

Получена аналогично дилитиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 6,10 г (90,5%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез моолитиевой соли N-(2-ацетоксибензоил)-4-аминобензойной кислоты.* Получена аналогично дилитиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 6,93 г (90,82%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез дикалиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

1,95 г (0,05 моль) металлического калия растворяют в 7,0 мл абсолютного C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, добавляют 200 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 6,39 г (0,025 моль) N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты, кипятят в течение 2-х часов с защитой от влаги и углекислого газа. Избыток бензола отгоняют под вакуумом. Продукт отделяют фильтрованием, удаляют остатки растворителя. Выход – 7,92 г (95,1%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез дикалиевой соли N-(3-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

Получена аналогично дикалиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 7,84 г (94,2%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез дикалиевой соли N-(2-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты.*

Получена аналогично дикалиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 7,76 г (93,2%). Т. пл. > 330°C (разл.).

*Синтез моокалиевой соли N-(2-ацетоксибензоил)-4-аминобензойной кислоты.* Получена аналогично дикалиевой соли N-(4-гидроксibenzoил)-4-аминобензойной кислоты. Выход – 7,62 г (90,4%). Т. пл. > 330°C (разл.).

#### Физические константы полученных соединений

Название соединения	Брутто-формула	Выход, %	Температура плавления, °C	Rf (система)
N-(4-гидрокси-бензоил)-4-аминобензойная кислота	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N	65,3	208-210	0,52 (этанол – гексан 2:1)
N-(3-гидрокси-бензоил)-4-аминобензойная кислота	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N	55,7	278-280	0,60 (этанол)
N-(2-гидрокси-бензоил)-4-аминобензойная кислота	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N	76	157-159	0,65 (этанол)
N-(2-ацетокси-бензоил)-4-аминобензойная кислота	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> N	50	184-185	0,75 (этанол – гексан 2:1)
этиловый эфир N-(4-ацетокси-бензоил)-2-аминобензойной кислоты	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> N	30	280-282	0,67 (этанол – гексан 2:1)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) регистрировали на спектрометре Bruker DRX500, внутренний стандарт – ГМДС.

Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин.

#### Список литературы

1. Брель А.К. Синтез и психотропная активность некоторых солей салицилморфолида / А.К. Брель, С.В. Лисина, Ю.Н. Саломатина, Д.Г. Ковалев // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 16–18.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей в 2 т. Т. 1–2 / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2002.

3. Пат. US 7294740, C07C 51/16; C07D 215/44; C07C 205/00; C07C 231/12; C07C 233/54; C07D 215/54; C07D

215/56. Process for the synthesis of N-acyl-2-amino-4-alkoxy-5-nitrobenzoic acids / Duncan S.M. [et al.]; Wyeth. Madison. – 2007.

4. Пат. US 6407285, C07C 65/03. Intermediates for making HIV-protease inhibitors and methods for method for making HIV-protease inhibitors / Deason M.E., Whitten K.R.; Agouron Pharmaceuticals Inc., La Jolla, CA. – 2002.

5. Пат. US 5153353, A61K 31/19; A61K 31/235; A61P 3/06; C07C 51/353; C07C 65/21; C07C 65/24; C07C 69/92; C07D 317/24; C07D 319/00. p-Oxybenzoic acid derivatives, process for the preparation thereof and use thereof as drug / Friedemann R. [et al.]; Klinge Pharma GmbH, Munich.-1992.

6. Пат. US 8367843, A61K 31/428; C07D 277/62. Phenol derivative / Kobashi S. [et al.]; Fuji Yakuhin Co., Ltd. Japan. – 2013.

7. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств: 18-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2009. – С. 681.