

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.461.4

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XLIII. ЗАМЕЩЕННЫЕ СУКЦИНИМИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЛИЦИН И D- $\alpha$ -АЛАНИЛГЛИЦИН

О. Л. МНДЖОЯН, С. А. АВЕТИСЯН и Л. В. АЗАРЯН

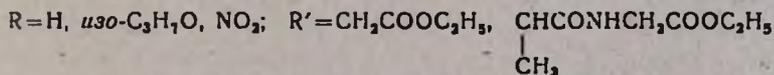
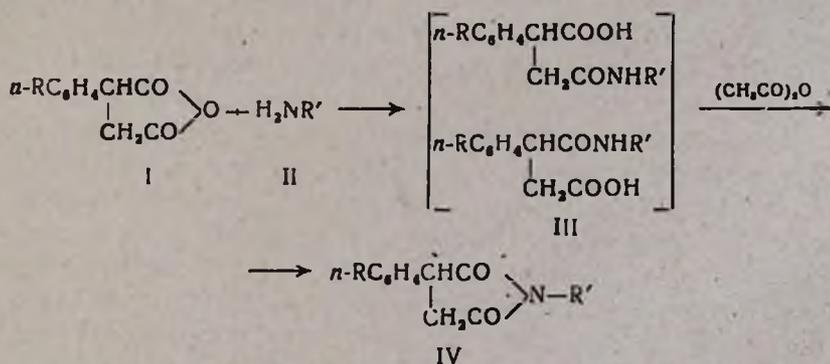
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 21 VII 1976

Получены сукцинимиды производных этиловых эфиров глицина и D- $\alpha$ -аланил-глицина.

Табл. 2, библиограф. ссылки 6.

В продолжение исследований по синтезу замещенных сукцинимидов [1, 2] проведены взаимодействие ангидридов замещенных янтарных кислот с этиловыми эфирами глицина и D- $\alpha$ -аланилглицина, а также циклизация полученных сукцинамовых кислот в сукцинимиды IV по следующей схеме:



При взаимодействии полученных ранее опубликованным методом [2] ангидридов замещенных янтарных кислот с указанными этиловыми эфирами хроматографически было установлено образование смеси изомерных сукцинамовых кислот (III) (табл. 1).

Предварительные опыты показали, что при взаимодействии этилового эфира глицина с ангидридами замещенных янтарных кислот в эквивалентных соотношениях реакция не идет до конца вследствие частичного образования соли этилового эфира глицина с амидокислотой. В случае же этилового эфира D- $\alpha$ -аланилглицина реакция не сопровождается образованием соли амидокислоты. Поэтому взаимодействие ангидридов с этиловым эфиром D- $\alpha$ -аланилглицина проводилось в эквивалентных количествах, а с этиловым эфиром глицина—в 2-кратном соотношении.

Циклизация при помощи уксусного ангидрида проводилась как с выделенными сукцинамовыми кислотами, так и с солями сукцинамовых кислот. В обоих случаях выходы реакций удовлетворительные.

### Экспериментальная часть

ТСХ проводили на закрепленном слое силикагель—типс с подвижной фазой, бутанол, насыщенный аммиаком, проявитель—бромкрезол пурпуровый.

*Этиловый эфир глицина и D- $\alpha$ -аланилглицина.* Смесь 0,14 моля гидрохлорида этилового эфира глицина (или D- $\alpha$ -аланилглицина) [3] и 30 мл насыщенного сухим аммиаком хлороформа взбалтывали и оставляли на 20 мин. при комнатной температуре. Осевшую неорганическую соль фильтровали. После отгонки хлороформа от фильтрата остается маслообразное вещество—этиловый эфир глицина, R<sub>f</sub> 0,24 (или этиловый эфир D- $\alpha$ -аланилглицина, R<sub>f</sub> 0,56).

*Взаимодействие замещенных янтарных ангидридов с этиловым эфиром глицина и D- $\alpha$ -аланилглицина.* Смешивали 0,014 моля замещенного янтарного ангидрида в 20 мл сухого хлороформа и 2,94 г (0,028 моля) этилового эфира глицина или 2,4 г (0,014 моля) этилового эфира D- $\alpha$ -аланилглицина в 20 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. К остатку после удаления хлороформа добавляли 50 мл воды и экстрагировали эфиром. После высушивания над сульфатом натрия и удаления растворителя остаток закристаллизовывается (табл. 1). Переходящую в водный слой при соотношении (1:2) аминную соль сукцинамовой кислоты отфильтровывали с углем и подкисляли соляной кислотой (1:1) до слабо кислой реакции. Осаждавшуюся амидокислоту закристаллизовывали, отфильтровывали и промывали водой (табл. 1).

*Циклизация солей сукцинамовых кислот.* Смесь, полученную из 0,014 моля замещенного ангидрида I, 0,028 моля этилового эфира глицина (или D- $\alpha$ -аланилглицина) и 20 мл уксусного ангидрида нагревали 6 час. на кипящей водяной бане. После удаления уксусной кислоты и избытка уксусного ангидрида остаток затвердевает. Перекристаллизовывали из 50% этилового спирта (табл. 2).

*Циклизация сукцинамовых кислот.* Смесь 0,07 моля замещенной сукцинамовой кислоты III и 28 мл уксусного ангидрида нагревали на

Таблица 1

## α-Арил-N-замещенные сукциновые кислоты

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R <sub>f</sub>
				C	H	N	C	H	N	
H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76	83—84	60,21	6,13	5,01	60,37	6,06	4,93	0,45; 0,53
<i>изо</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	--CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86,8	122—123	64,62	6,87	4,14	64,44	6,79	3,98	0,46; 0,54
NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	22,1	158—160	51,82	4,97	8,63	51,52	4,98	8,89	0,50; 0,56
H	-CH <sub>2</sub> -CONH-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	78	—	58,21	6,33	7,99	57,9	6,30	7,73	0,42; 0,51
<i>изо</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	-CH-CONH-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	80	140	63,51	8,10	8,02	63,81	7,49	7,43	0,61; 0,69
NO <sub>2</sub>	-CH-CONH-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	31	118—130 обуглив.	51,55	5,71	9,91	51,67	5,35	10,62	0,42; 0,49

Таблица 2

 $\alpha$ -Арил-N-замещенные сукцинимиды

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R <sub>f</sub>
				C	H	N	C	H	N	
H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	71,8	66-67	63,85	5,78	5,35	63,85	5,39	5,11	0,94
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,7	89-90	63,93	6,62	4,38	63,88	6,50	4,05	0,95
NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	51,1	119-120	54,90	4,61	9,14	54,27	5,00	9,01	0,96
H	-CH(CONHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>3</sub>	63	—	61,44	6,06	8,75	61,40	6,11	8,61	0,76
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	-CH(CONHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>3</sub>	66,7	—	62,70	7,56	8,18	61,67	7,61	7,58	0,90
NO <sub>2</sub>	-CH(CONHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>3</sub>	54	—	53,97	5,11	11,17	54,11	5,07	11,10	0,72

кипящей водяной бане 6 час. После отгонки уксусной кислоты и ангидрида оставшееся вещество перекристаллизовывали из 50% этилового спирта (табл. 2).

*N*-*o*-Нитрофенилсульфенил-*D*- $\alpha$ -аланин получали из 0,02 моля *D*- $\alpha$ -аланина, 4,17 г (0,022 моля) *o*-нитрофенилсульфенилхлорида [5, 6] в среде диоксана и 2*n* NaOH с 71,5% выходом, т. пл. 129° [3].

*Этиловый эфир N*-*o*-нитрофенилсульфенил-*D*- $\alpha$ -аланилглицина. Смесь 1,39 г (0,01 моля) гидрохлорида этилового эфира глицина, 30 мл абс. хлороформа, 1,4 мл триэтиламина, 2,42 г (0,01 моля) *o*-нитрофенилсульфенил-*D*- $\alpha$ -аланина и 2,2 г *N'*-*N*-дициклогексилкарбодимиды оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавили 100 мл 50% ледяной уксусной кислоты и осевшую дициклогексилмочевину отфильтровывали. Хлороформный слой промывали 50 мл разбавленной серной кислоты, 50 мл разбавленного раствора бикарбоната натрия и 3 раза 150 мл воды. Высушивали 1 час над сульфатом натрия. После удаления растворителя к осадку добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и отфильтровывали. Из фильтрата после удаления растворителя выпадает кристаллическое вещество, перекристаллизуемое из метанола. Выход 1,95 г (60%), т. пл. 110°,  $d_4^{20}$  0,9. Вычислено %: С 48,00; Н 4,64; N 12,91; S 9,90.  $C_{13}H_{15}N_3O_5S$ . Найдено %: С 47,60; Н 5,00; N 12,40; S 9,90.

*Гидрохлорид этилового эфира D*- $\alpha$ -аланилглицина. К 3,25 г (0,01 моля) этилового эфира *N*-*o*-нитрофенилсульфенил-*D*- $\alpha$ -аланилглицина добавляли 100 мл абс. эфира и абс. эфир, насыщенный сухим хлористым водородом до кислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывали. Выход 1,6 г (90%), т. пл. 160°. Вычислено %: С 39,90; Н 7,17; N 13,28; Cl 16,84.  $C_7H_{15}N_2O_3Cl$ . Найдено %: С 39, 82; Н 7,21; N 13,30; Cl 16,71.

Из фильтрата после отгонки эфира оседает 1 г *o*-нитрофенилсульфенилхлорида.

ԵՐԿԶԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՔՐՈՒՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLIII. Գլիցին եվ *D*- $\alpha$ -Ալանիլգլիցին գարնեսպոզ  
Տեղափոխված սուլֆոնատներ

2. 1. Մեզոսան, Ս. Ա. Ավեստոսան և Լ. Վ. Ազարսան

Ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են մի շարք տեղակալված սուլֆոնատներ, որոնք հանդիսանում են գլիցինի և *D*- $\alpha$ -ալանիլգլիցինի էթիլային էսթերները:

## DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACIDS

XLIII. SUBSTITUTED SUCCINIMIDES CONTAINING GLYCINE  
AND D- $\alpha$ -ALANYL GLYCINE

H. L. MNJOYAN. S. A. AVETISSIAN and L. V. AZARIAN

A number of substituted succinimides, which are the ethyl esters of glycine and D- $\alpha$ -alanyl glycine, have been synthesized for pharmacological studies.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Аветисян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 24, 137 (1971).
2. С. А. Аветисян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 24, 252 (1971).
3. Z. Zervas, D. Vorovas, E. Gazis, J. Am. Chem. Soc., 85, 3660 (1963).
4. Дж. Гринштейн, М. Винниц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. «Мир», 1965, стр. 426.
5. Богерт, Сталл, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, т. 1, стр. 200.
6. М. Хубачар, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, т. 2, стр. 560.