

# КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТАМИНОАЦЕТОУКСУСНОГО И АЦЕТАМИНОМАЛОНОВОГО ЭФИРОВ С ЭПИХЛОРИДРИНОМ

Э. Г. МЕСРОПЯН, Г. Б. АМБАРЦУМЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН и  
 М. Т. ДАНГЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 17 III 1978

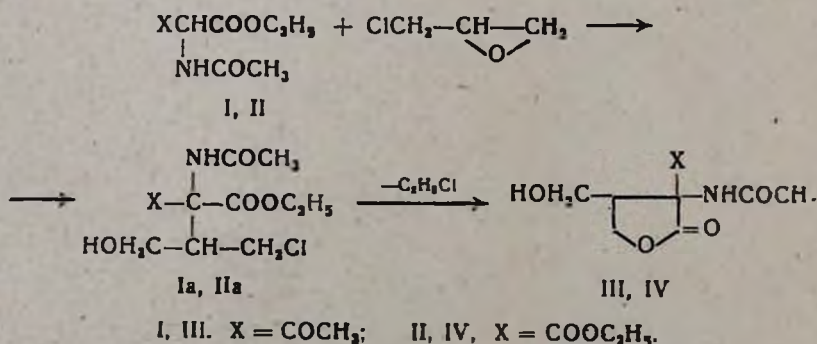
Конденсацией ацетаминоацетоуксусного [1] и ацетаминомалонового эфиров [2] с эпихлоргидрином получены 2-ацетаминно-2-ацетил-3-гидроксиметил- и 2-ацетаминно-3-гидроксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды, щелочным гидролизом которых с последующей обработкой соляной кислотой получена хлористоводородная соль 2-амино-3-гидроксиметил-4-бутанолида.

Биол. ссылки 4.

На основании литературных данных [3], свидетельствующих о высокой биологической активности 2-амино-4-бутанолида, получающегося конденсацией окиси этилена с N-ацетилмалоновым эфиром в присутствии металлического натрия, нами исследовалось взаимодействие ацетаминоацетоуксусного (I) и ацетаминомалонового эфиров (II) с эпихлоргидрином в присутствии металлического натрия в среде апротонного растворителя—эфира. В результате реакции образуются соответственно 2-ацетаминно-2-ацетил-3-гидроксиметил-4-бутанолид (III) и 2-ацетаминно-3-гидроксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолид (IV). Реакция в среде эфира без металлического натрия не приводит к образованию продуктов III и IV.

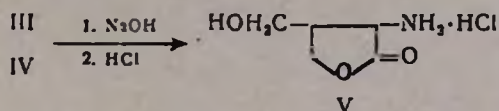
Исследовано также непосредственное взаимодействие эпихлоргидрина с I и II при более высоких температурах. Установлено, что при этом также получают продукты III и IV, физико-химические константы которых соответствуют указанным лактонам III и IV.

Реакция протекает по схеме



Лактоны III и IV обладают анальгетическим эффектом, сильнее выраженным у лактона III [4].

Лактоны III и IV были подвергнуты щелочному гидролизу и декарбоксилированию до лактона V.



Структура хлористоводородной соли 2-амино-3-гидроксиметил-4-бутанолида (V) подтверждена данными ИК спектров.

### Экспериментальная часть

ГЖХ проводилась на приборе ЛХМ-8МД. ИК спектры записаны на спектрометре ИКС-14.

Ацетаминоацетоуксусный эфир получен по [1], а диэтиловый эфир ацетаминомалоновой кислоты—по [2].

*Реакция I с эпихлоргидрином в эфире в присутствии металлического натрия.* К 90 мл абс. эфира при перемешивании добавляют 1,7 г (0,074 моля) мелконарезанного натрия и 15 г (0,0802 моля) этилового эфира ацетаминоацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 10 час. при 40°, затем по каплям добавляют 0,11 моля эпихлоргидрина и нагревают смесь 10 час. при 45°. Образовавшуюся соль отделяют от эфирного слоя. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получено 5,68 г (32%) 2-ацетамино-2-ацетил-3-оксиметил-4-бутанолида, т. кип. 123—128°/0,5 мм, т. пл. 42°. Найдено %: С 50,90; Н 6,30; N 5,99.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ . Вычислено %: С 50,23; Н 6,05; N 6,50.

*Реакция I с эпихлоргидрином непосредственно.* К 9,9 г (0,053 моля) этилового эфира ацетаминоацетоуксусной кислоты при перемешивании добавляют по каплям 4,9 г (0,053 моля) эпихлоргидрина. Смесь нагревают 6 час. при 60°, затем перегоняют в вакууме. Получено 7 г (63%) лактона III, т. кип. 125—126°/0,5 мм, т. пл. 42°. Найдено %: С 50,00; Н 6,00; N 6,00.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ . Вычислено %: С 50,23; Н 6,05; N 6,50. Соединение III хорошо растворяется в спирте, хлороформе, четыреххлористом углероде, перекристаллизовывается из петролейного эфира. ИК спектр,  $\gamma$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1760 (C=O пятичленного лактона), 3340—3370 (гидроксильная группа), 1644 (—N—C=O).

*Взаимодействие II с эпихлоргидрином в эфире в присутствии металлического натрия.* К 80 мл абс. эфира при перемешивании добавляют 1,5 г (0,065 моля) мелконарезанного натрия и 15 г (0,07 моля) диэтилового эфира ацетаминомалоновой кислоты. Реакционную смесь нагревают 10 час. при 45° затем по каплям добавляют 9 г (0,106 моля) эпихлоргидрина и нагревают смесь 10 час. при 45°. Образовавшуюся соль отделяют от эфирного слоя и после удаления эфира остаток перегоняют

в вакууме. Получено 7,00 г (40%) 2-ацетаминно-3-оксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолида, т. кип. 165—170°/9 мм, т. пл. 88°. Найдено %: С 49,30; Н 6,06; N 5,24.  $C_{10}H_{15}O_6N$ . Вычислено %: С 48,98; Н 6,12; N 5,71.

*Взаимодействие II с эпихлоргидрином непосредственно.* К 3 г (0,014 моля) диэтилового эфира ацетаминномалоновой кислоты при перемешивании добавляют по каплям 1,3 г (0,014 моля) эпихлоргидрина. Реакционную смесь нагревают 4 часа при 100—120°. Получено 2 г (59%) лактона IV, т. кип. 127—130°/2 мм, т. пл. 88°. Найдено %: С 49,07; Н 6,08.  $C_{10}H_{15}O_6N$ . Вычислено %: С 48,98; Н 6,12. Растворимость и ИК спектр IV аналогичны III.

*Щелочной гидролиз лактона III.* Смесь 3 г лактона III, 1,68 г гидроксида натрия, 1,7 мл воды кипятят 4 часа, затем растворяют в воде, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют соляной кислотой, выпаривают. Получено 1,3 г (52%) хлористоводородной соли 2-амино-3-гидроксиметил-4-бутанолида.

Аналогично подвергают щелочному гидролизу и лактон IV. Из 0,7 г лактона IV получено 0,25 г (46%) лактона V. Найдено %: Cl 20,40.  $C_5H_{10}O_3NCl$ . Вычислено %: Cl 21,20.

ԱՅԵՏԱՄԻՆՈԱՑԵՏՈՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԵՎ ԱՑԵՏԱՄԻՆՈՄԱԼՈՆԱԹԹՎԻ  
ԷԹԻԼԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ԿՈՆԴԵՆՍԱՑԻԱՆ ԷՊԻԿԼՈՐԶԻԴՐԻՆԻ ՀԵՏ

Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ, Գ. Բ. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ Ե Մ. Տ. ԴԱՆԴՅԱՆ

Ացետամինոացետոքացախաթթվի էթիլէսթերի և ացետամինոմալոնաթթվի էթիլէսթերի և էպիքլորհիդրինի կոնդենսումից ստացվել են 2-ացետամինո-2-ացետիլ-3-օքսիմեթիլ- և 2-ացետամինո-3-օքսիմեթիլ-2-կարբէթօքսի-4-բուտանոլիդներ, որոնց հիմնային հիդրոլիզից և դեկարբօքսիլումից ստացվել է 2-ամինո-3-օքսիմեթիլ-4-բուտանոլիդի բլորաջրածնային աղը:

Նշված բուտանոլիդները ցուցաբերում են անալգետիկ հատկություն:

## CONDENSATION OF ETHYL ACETAMINOACETATES AND ACETAMINOMALONATES WITH EPICHLOROHIDRIN

E. G. MESROPIAN, G. B. HAMBARTZOUMIAN, M. A. SHEYRANIAN  
and M. T. DANGHIAN

2-Acetamino-2-acetyl-3-hydroxymethyl and 2-acetamino-3-hydroxymethyl-2-carbethoxy-4-butanolides have been obtained by the condensation of ethyl acetaminoacetate and acetaminomalonate with epichlorohydrin. Alkaline hydrolysis and decarboxylation of these condensation products resulted in the formation of 2-amino-3-hydroxymethyl-4-butanolide hydrochloride. The butanolides mentioned above exhibit analgesic activity.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *N. F. Albertson, B. F. Fullar, J. A. King, B. B. Fishburn, S. Archer*, J. Am. Chem. Soc., 70, 1150 (1948).
2. *K. Shaw, Ch. Nalon*, J. Org. Chem., 22, 1668 (1957).
3. Яп. пат. 5878 (1954); С. А. 50, 7126с (1956).
4. *Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, М. Т. Дангян*, Авт. свид. СССР, № 2462163/04, 014705, 1978 г.