

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИМЕТИЛ-3,5-ДИКАРБЭТОКСИ-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

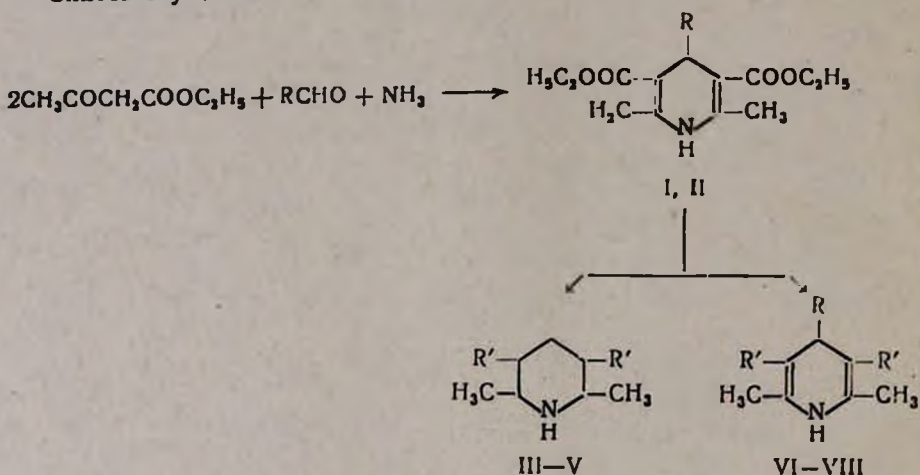
З. В. ЕСАЯН, С. Г. ЧШМАРИТЯН, Н. А. АПОЯН и Г. Л. ПАПАЯН

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

Поступило 7 V 1980

Осуществлен синтез 4-(пиридил-3)-2,6-диметил-3,5-дикарбэтоксигидропиридина (II) и его производных, а также 2,3,5,6-тетразамещенных пиперидинов. Библ. ссылок 7.

Целью данной работы был синтез новых производных 1,4-дигидропиридина по методу [1] для изучения их биологических свойств [2, 3]. Синтез осуществлен по схеме



$\text{R}=\text{H}$ (I), пиридил-3 (II); $\text{R}'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ (III); COOH (IV); CONHNH_2 (V);
 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}'=\text{CONHNH}_2$ (VI), $\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (VII); $\text{R}=\text{пиридил-3}$,
 $\text{R}'=\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (VIII).

Восстановлением I получен эфир III, который омылен до соответствующей дикислоты IV. Эфиры I и III под действием гидразингидрата переведены в соответствующие дигидразиды V и VI по [4] в присутствии каталитических количеств натрия. Соединения I и II по [5] конденсировались с β -диэтиламиноэтанолом. Полученные аминоэфиры VII и VIII образуют ди- и тригидрохлориды, соответственно.

Попытки восстановить II в условиях, применяемых для III, оказались безуспешными.

Изучены противовоспалительные и жаропонижающие свойства соединений II, VII, VIII на модели карагенинового и декстранового отека лапки крысы и дрожжевой лихорадки [6, 7]. Опыты показали, что только соединения II и VIII в дозах 50 и 100 мг/кг при пероральном введении обладали низкой противовоспалительной активностью на модели карагенинового отека. Дигидразиды V и VI в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вызывали угнетение двигательной активности, каталепсию и гипотермию.

ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на приборе МХ-1303.

2,6-Диметил-3,5-дикарбэтокси-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридин (II). К 6 г (0,2 моля) свежеперегнанного ацетоуксусного эфира, охлажденного снаружи льдом, добавляют 11,2 г (0,1 моля) пиридин-3-альдегида и 2—3 капли диэтиламина. Охлаждение продолжают еще 6 ч. Затем смесь оставляют стоять при комнатной температуре 90—100 ч. К концу этого времени образуется твердая масса. Вещество растворяют в эфире, высушивают над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток разбавляют 100 мл этилового спирта, охлаждают снаружи льдом и солью и через смесь пропускают аммиак до насыщения (7—8 ч). После чего оставляют на 2 дня при комнатной температуре. Отгоняют большую часть спирта, полученное кристаллическое вещество отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход II 19,9 г (60,3%), т. пл. 189—190° (перекристаллизация из спирта). Найдено %: С 65,21; Н 6,51; N 8,82. $C_{18}H_{22}N_2O_4$. Вычислено %: С 65,45; Н 6,66; N 8,48. ТСХ: «силуфол», система ацетон—гептан—спирт (2:2:1), R_f 0,46. Проявление ультрахемоскопом. ИК спектры, cm^{-1} : 3280 (NH), 1690 (COOR); масс-спектры: m/e 330.

1,4-Дигидро-3,5-дикарбэтокси-2,6-диметилпиридин (I). Получен по прописи [1].

3,5-Дикарбэтокси-2,6-диметилпиперидин (III). 50 г диэфира I, 15 г Ni Ренея, 400 мл абс. спирта помещают в автоклав и пропускают водород при 100° и $P=120$ атм в течение 20 ч. Раствор фильтруют от катализатора, отгоняют спирт, остаток растворяют в эфире, эфирный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой. Водный раствор отделяют, подщелачивают и выделившийся органический слой экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме при т. кип. 139—42°/4 мм. Выход 26 г (51,2%). Найдено %: С 61,00; Н 8,40; N 5,68. $C_{13}H_{23}NO_4$. Вычислено %: С 60,70; Н 8,94; N 5,44. Йодметилат, т. пл. 146—148° Найдено %: N 4,09; J 32,09. $C_{14}H_{26}NO_4$. Вычислено %: N 3,50; J 31,82.

2,6-Диметил-3,5-пиперидиндикарбоновая кислота (IV). Смесь 3,84 г диэфира III (0,015 моля), 2,53 г едкого кали (0,045 моля) и 40 мл метанола кипятят 12 ч. После чего большую часть метанола отгоняют, добавляют воду, подкисляют разбавленной соляной кислотой до выделения дикислоты, экстрагируют эфиром. Эфирный раствор высушивают над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток растворяют в абс. спирте, подкисляют эфирным раствором HCl и осаждают в сухом эфире. Вещество получают в виде гидрохлорида. Выход 3,1 г (88,5%), т. пл. 169—171°. Найдено %: С 45,81; Н 7,02; N 5,51; Cl 15,21. $C_9H_{16}O_4NCl$. Вычислено %: С 45,47; Н 6,73; N 5,89; Cl 14,73. ТСХ: «силуфол», система ацетон—гептан—спирт (15:15:1). R_f основ. 0,75.

Дигидразид 2,6-диметилпиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (V). Смесь 2,57 г (0,01 моля) III и 7,5 г (0,12 моля) 85% гидразингидрата кипятят 12 ч. Затем упаривают досуха на водяной бане. Остаток раство-

ряют в абс. спирте и осаждают сухим эфиром. Перекристаллизация из смеси абс. спирт-сухой эфир. Выход 85,7%, т. пл. 120—122°. Дигидразид хорошо растворяется в воде. Найдено %: С 47,46; Н 7,66; N 30,28. $C_9H_{18}N_5O_2$. Вычислено %: С 47,36; Н 7,89; N 30,70. ТСХ: «силуфол», система ацетон—гептан—спирт (15 : 15 : 1), R_f 0,84.

Дигидразид 1,4-дигидро-2,6-диметилпиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (VI). Смесь 10,12 (0,04 моля) I и 30 г (0,4 моля) 85% гидразингидрата кипятят 20 ч. После охлаждения раствор сливают на 100 мл холодной воды. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают. Перекристаллизация из смеси спирт-вода. Выход 6,5 г (73,8%), т. пл. 317—318°. Найдено %: С 48,55; Н 5,73; N 30,85. $C_9H_{14}N_5O_2$. Вычислено %: С 48,21; Н 6,25; N 31,25. Дигидрохлорид дигидразида получают растворением его в соляной кислоте и дальнейшим выпариванием досуха. Т. пл. 281—282°. Найдено %: Cl 24,33. $C_9H_{16}N_5O_2Cl_2$. Вычислено %: Cl 23,90. ТСХ: «силуфол», система ацетон—гептан—спирт (15 : 15 : 1), R_f основ. 0,77.

ди-Диэтиламиноэтиловый эфир 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (VII). Смесь 0,5 моля β-диэтиламиноэтанола и 250 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до прекращения выделения влаги, после чего прибавляют 0,138 г Na (0,006 г-ат) и 0,05 моля I. Кипячение смеси продолжают 16 ч, отгоняют толуол. Остатки толуола и диэтиламиноэтанола удаляют на водяной бане при 40 мм остаточного давления. Оставшийся продукт обрабатывают 50% раствором едкого натра, экстрагируют эфиром, высушивают эфирный раствор над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток закристаллизовывают растиранием петролейным эфиром. Выход 9,9 г (50,0%), т. пл. 76—78°. Найдено %: С 63,45; Н 8,92; N 10,23. $C_{21}H_{37}N_3O_4$. Вычислено %: С 63,79; Н 9,36; N 10,63. ИК спектр, cm^{-1} : 3350 (NH), 1690 (CO). Дигидрохлорид гигроскопичен. Найдено %: Cl 16,68. $C_{21}H_{39}N_3O_4Cl_2$. Вычислено %: Cl 16,10. ТСХ: «силуфол», система бутанол—уксусная кислота—вода (4 : 1 : 2), проявление парами йода, R_f 0,51.

ди-Диэтиламиноэтиловый эфир 2,6-диметил-4-(3-пиридин)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (VIII). Соединение VIII синтезировано аналогично VII. Выход 11,5 г (82,7%), т. пл. 88—90°. Найдено %: С 66,20; Н 8,50; N 11,97. $C_{26}H_{40}N_4O_4$. Вычислено %: С 66,10; Н 8,47; N 11,86. ИК спектр, cm^{-1} : 3280 (NH), 1690 (C=O). Тригидрохлорид, т. пл. 168—170°. Найдено %: Cl 18,72. $C_{26}H_{43}N_4O_4Cl_3$. Вычислено %: Cl 18,31. ТСХ: «силуфол», система бутанол—уксусная кислота—вода (4 : 1 : 2), проявление парами йода, R_f 0,35.

2,6-ԴԻՄԵԹԻԼ-3,5-ԴԻԿԱՐԲՔԻԹՕՔՍԻ-1,4-ԴԻԶԻԴՐՈՊԻՐԻԴԻՆԻ
ԱՍՆԱՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ձ. Վ. ԵՍԱՅԱՆ, Ս. Դ. ՃԵՄԱՐԻՏՅԱՆ, Ե. Հ. ԱՓՅԱՆ և Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

Իրականացված է 4-(պիրիդին-3)-2,6-դիմեթիլ-3,5-դիկարբեթօքսի-1,4-դիհիդրոպիրիդինի և նրա ածանցյալների և 1,4-դիհիդրոպիրիդինների մի շարք միացությունների սինթեզը՝ նրանց կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,6-DIMETHYL-3,5-DICARBETHOXY-1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

Z. V. YESSAYAN, S. G. CHSHMARITIAN, N. A. APOYAN and G. L. PAPAYAN

4-(Pyridyl-3)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydropyridine and its derivatives, as well as a number of compounds of the 1,4-dihydropyridine series have been synthesized with the purpose of investigating their biological properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Hantzsch, *Ann.* 1862, 215, 72, *Ber.*, 18, 1744 (1885), 19, 289 (1886).
2. А. Э. Соусинь, Г. Я. Дубур, Р. О. Витолин, А. А. Кименис, Ю. Ю. Попелис, *Хим. фарм. ж.*, 9, 13 (1975).
3. Б. С. Чекавичус, А. Э. Соусинь, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 9, 1238 (1975).
4. З. В. Есаян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, *Арм. хим. ж.*, 22, 830 (1969).
5. З. В. Есаян, А. Г. Терзян, С. Н. Асратян, Е. Г. Джанполадян, Г. Т. Татевосян, *Арм. хим. ж.*, 21, 348 (1968).
2. А. Э. Соусинь, Г. Я. Дубур, Р. О. Витолин, А. А. Кименис, Ю. Ю. Попелис, *Хим. фарм. ж.*, № 4, 20 (1977).
7. Методы экспериментальной химиотерапии, под ред. Г. Н. Першина, М., Медгиз, 1959, стр. 467.

УДК 678.744 : 678.01 : 53

К МЕХАНИЗМУ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ВИНИЛАЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. А. МАТНИШЯН, С. Г. ГРИГОРЯН,
А. М. АРЗУМАНЯН и В. М. КОБРЯНСКИЙ

Армянский филиал ВНИИ «ИРЕА», Ереван

Поступило 13 VII 1979

Исследованы закономерности радикальной полимеризации диметилвинилэтинилкарбинола и некоторых его производных. На основании данных спектров ЭПР, ИК, УФ и флуоресценции, а также результатов диенового синтеза доказано образование линейных полисопряженных полимеров в результате 1,2- и 1,4-полимеризации.

Рис. 3, табл. 1, библиографических ссылок 14.

Имеющиеся в литературе данные о структуре продуктов, получаемых радикальной полимеризацией производных винилацетилена, противоречивы [1—3], поэтому в данной работе мы хотели представить некоторые новые результаты по исследованию закономерностей полимеризации диметилвинилэтинилкарбинола (ДМВЭК) и его производных, а также по структуре образующихся полимеров.

Исследования показали, что полимеры ДМВЭК дают сигнал ЭПР, интенсивность (J) которого растет с увеличением времени и температуры полимеризации (рис. 1), достигая величины 10^{17} — 10^{18} спин/г.

Факт образования парамагнитных полимеров ДМВЭК при термообработке был замечен и ранее [4]. Авторы приписывали это побочным процессам образования лестничных структур, однако слабый сигнал