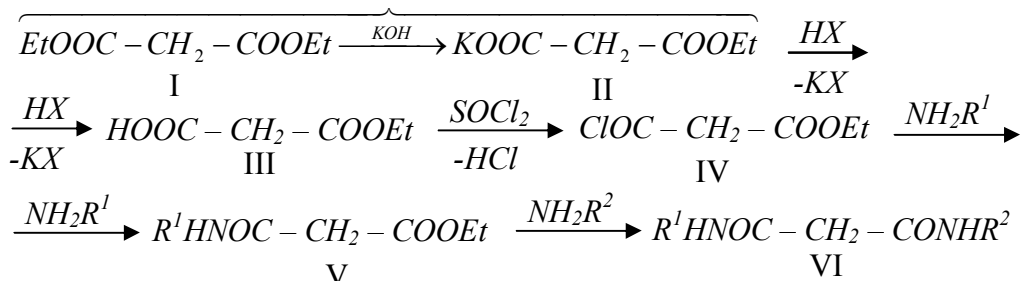


Invenția se referă la domeniul chimiei organice preparative, orientată spre obținerea compușilor potențiali fiziologic activi pentru utilizarea lor în medicină practică, în particular la tratamentul patologiilor cardio-vasculare.

Printre amidele lineare simetrice ale acidului malonic au fost depistați compuși cu un efect înalt în ceea ce privește un șir de patologii ale sistemului cardio-vascular [2-5].

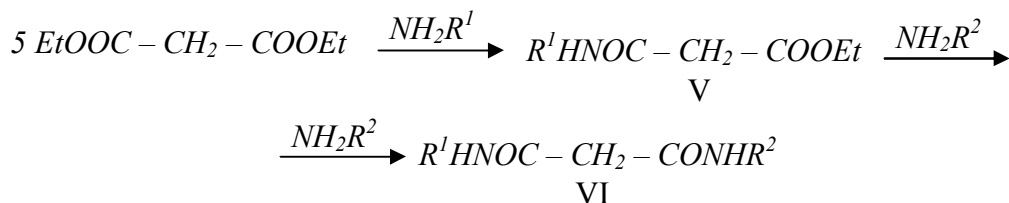
Pentru extinderea spectrului analogiilor structurali ai diamidelor acidului malonic este de perspectivă direcția pentru obținerea diamidelor asimetrice ale acidului malonic cu formula generală: $R^1NH - CO - CH_2 - CO - NHR^2$.

Sinteza acestor compuși, probabil, va fi bazată pe întrebuințarea unor cunoscuți produși intermediari derivați ai acidului malonic, iar întreg procesul probabil va fi prezentat prin schema următoare:



Noi propunem ca obținerea monoamidei „de bază” a eterului malonic V să fie efectuată reieșind din eterul malonic prin încălzirea lui cu compușii de amină corespunzători (inclusiv și cu eterurile de alchil ale aminoacizilor). Pentru realizarea randamentului maxim (70-80%) a monoamidei eterului malonic V, raportul de moli între eterul malonic și componentul de amină nu trebuie să fie mai mic de 5:1, deci excesul cvintuplu de moli a eterului malonic este necesar pentru realizarea randamentului optim al monoamidei eterului malonic V. Temperatura reacției de condensare nu trebuie să depășească 140°C. Cea mai bună s-ar considera temperatura între 100 și 120°C. La utilizarea solvenților inerți este de dorit ca temperatura fierberii să se apropie de cea optimă indicată mai sus.

La îndeplinirea condițiilor menționate mai sus schema sintezei diamidelor asimetrice ale acidului malonic capătă următorul aspect:



ceea ce permite obținerea produsului integru în două etape.

Exemplu 1. Obținerea eterului metilic - N - (acetil - α -carbotoxi) - acidului paraaminobenzoic.

La 5 gr. (0,033 moli) de eter metilic a acidului paraaminobenzoic și 25 ml. (26,4gr. sau 0,165 moli) de eter malonic s-au mai turnat 30ml. de toluen. Amestecul de reactivi s-a fiert în refrigerent cu reflux timp de 7-8 ore. În urma încetării reacției după 10-12 ore amestecul s-a cristalizat la temperatura camerei. Când s-a încălzit masa cristalină până la 40-45°C, o mare parte de cristale s-a dizolvat. Precipitatul care a rămas s-a separat prin filtrare. La răcirea filtratului s-au depus cristale care au fost separate pe filtru și spălate cu toluen rece și cu eter de petrol. S-au obținut 2,26gr. de substanță cristalină cu T. (de topire) = 100-102°C (hexan). Randament - 81%.

S-a calculat: $C_{13}H_{15}O_5N$; Mr=265,26; C% - 58,86; H% - 5,7; N% - 5,28.

S-a depistat în %: C - 58,29, 58,31; H - 5,9, 5,63; N - 5,05, 5,13.

În spectrele infraroșii - (uleiul de vaselină) au fost remarcate benzi de absorbție intensive în regiunea oscilațiilor de valență a grupei - CO-Oalk ($1720-1750\text{cm}^{-1}$ - vârful bifurcat) și în regiunea oscilațiilor de valență a grupei - CO-NH-Ar ($1630-1640\text{cm}^{-1}$), ceea ce destul de convingător demonstrează structura monoamidei eterului malonic obținute, unde sunt prezente grupurile complexe de eter și amidă II.

II. Obținerea eterului dimetilic malonil-bi-diamidei- $N,N^1 - 4,2$ - acidului carboxibenzoic

2gr. (0,0078 moli) de eter metilic - N - (acetil- α -carbotox) - a acidului paraaminobenzoic și 1,2gr. (0,0079 moli) de eter metilic a acidului ortoaminobenzoic s-au turnat într-un balon cu trei gâturi și s-a mai adăugat 30ml. de alcool amilic. Amestecul dat a fost fiert în refrigerent cu reflux timp de 10-12 ore. Apoi masa obținută s-a lăsat la rece 2-3 zile. O cantitate mică de cristale ce s-au format în urma reacției au fost separate și spălate cu amestec de eter de petrol și acetonă. Filtratul a fost concentrat în vacuum. În concentrat s-a adăugat eter de petrol. Peste câțiva timp amestecul s-a cristalizat definitiv. Cristalele au fost separate și spălate cu amestec de eter de petrol și acetonă. Toate cristalele au fost unite și rescrizalitate din amestecul eterului de petrol și acetonă în raport de 3:1. S-au obținut 17,1gr. de cristale cu formă de ace cu T de topire = 120-122°C.

S-a calculat: $C_{19}H_{18}O_6N$; Mr=370,35; C% - 61,62; H% - 4,9; N% - 7,56.

S-a descoperit în %: C% - 61,44, 61,29; H - 5,1, 4,95; N - 7,42, 7,19.

În spectrele infraroșii – (ulei de vaselină) se manifestă clar o absorbție intensă în regiunea oscilațiilor de valență a carbonililor grupelor amidice – CO-NH-Ar în formă de vârf despicat ($1616-1640\text{cm}^{-1}$), totodată banda de absorbție în regiunea 1610cm^{-1} este necesar să fie atribuită la grupul carbonilic a amidei acidului ortoaminobenzoic. Se observă o deplasare analogică a benzilor de absorbție în regiunea oscilațiilor de valență a grupei carbonil a eterului complex, unde vârful în regiunea 1705cm^{-1} se cuvine să fie atribuit la grupa eterică a acidului ortoaminobenzoic, iar în regiunea 1735cm^{-1} – la grupa complexă de eter a acidului paraaminobenzoic. Datele analitice indicate mai sus ale diamidei malonice cu fragmente ale grupelor corespunzătoare confirmă structura diamidei asimetrice a acidului malonic și a acizilor orto-, paraaminobenzoici.