

XXXIX. α -МЕТИЛ- α -*n*-АЛКОКСИФЕНИЛСУКЦИНИМИДЫ

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

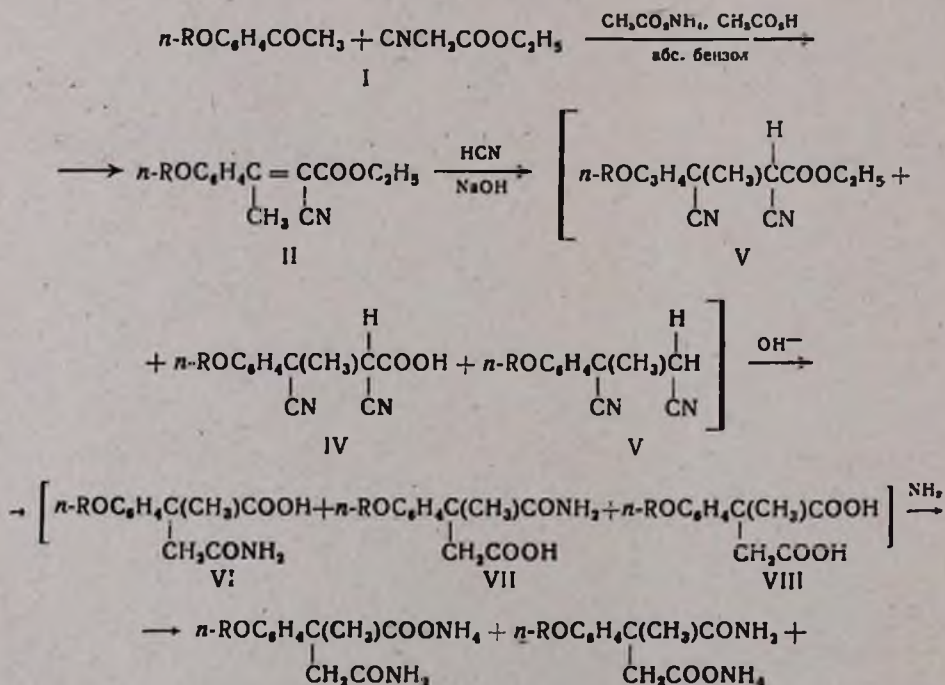
Поступило 22 II 1974

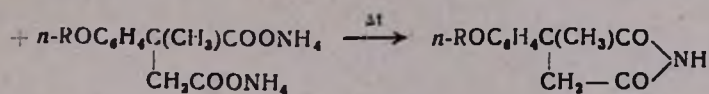
Осуществлен синтез α -метил- α -*п*-алкоксифенилсукцинимидов. Изучена реакция присоединения цианистого водорода к двойной связи этиловых эфиров α -циан- β -метил- β -*п*-алкоксифенилакриловых кислот, а также противосудорожная активность полученных сукцинимидов.

Табл. 4, библи. ссылок 4.

В настоящем сообщении описаны результаты синтеза и фармакологического исследования α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов.

Синтез осуществлен по следующей схеме

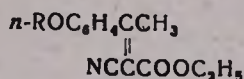




R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₃H₇, *изо*-C₄H₉, *изо*-C₅H₁₁.

Исходные *p*-алкоксиацетофеноны получены по ранее описанной методике [1]. Конденсация ацетофенонов I с циануксусным эфиром проводилась по методу Коупа [2]. Все соединения II представляют собой масляобразные жидкости. Соединения с метоксильной и этоксильной группами после вакуум-перегонки частично кристаллизуются. Согласно хроматографическому анализу, данным УФ спектроскопии (табл. 1) и литературным данным [3] жидкие продукты представляют смесь *цис*- и *транс*-изомеров, а кристаллические существуют исключительно в *цис*- или *транс*-форме.

Таблица 1



R	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	R _f		А н а л и з, %						УФ		
			силика-гель	окись алюминия	С		Н		N		λ	ε	
					найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено			
CH ₃	190—193		0,45	0,32	0,82	68,50	68,51	6,63	6,16	5,53	5,70	324	13490
CH ₃		49—50	0,45	0,45	0,82	68,58	68,51	6,80	6,16	5,49	5,70	322	11750
C ₂ H ₅	205—206		0,41	0,29	0,81	69,85	69,40	6,41	6,60	6,84	6,39	324	12020
C ₂ H ₅		57—58	0,41	0,41	0,81	69,83	69,40	6,47	6,60	6,82	6,39	322	14790

Как показали данные хроматографического анализа при присоединении цианистого водорода по двойной связи под действием образовавшейся щелочи могут происходить: а) разрыв двойной связи II с образованием исходных ацетофенонов I; б) частичный гидролиз эфира с образованием α,β-дигидро-β-метил-β-*p*-алкоксифенилпропионовых кислот IV, в) частичный гидролиз эфирной группы и декарбоксилирование с образованием динитрила V.

Удалось установить условия для выделения V с хорошими выходами и дальнейшего их гидролиза в щелочно-спиртовом растворе до смеси соответствующих замещенных янтарных и сукцинамовых кислот (VI, VII, VIII). Эта смесь после выделения была использована для получения сукцинимидов нагреванием.

В ИК спектрах сукцинимидов обнаружены максимумы поглощения в областях 1500—1700 (C=O амидной группы) и 3200—3400 см⁻¹ (NH, OH).

Результаты исследований показывают, что все они обладают противосудорожным действием в отношении судорог, вызванных электриче-

ским раздражителем и коразолом, но в то же время они не предупреждают появления ареколинового тремора и никотиновых судорог.

Средние эффективные дозы по коразоловому тесту и по тесту максимального электрошока у α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов несколько ниже, что говорит о большей их активности. В отношении судорог, вызванных электрическим раздражением, активность снижается с увеличением радикала от метила до *n*-пропила, после чего она постепенно повышается до $R=C_5H_{11}$. Такая же картина наблюдается у соединений с *изо*-радикалами.

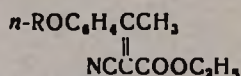
В отношении коразоловых судорог среди α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов более активны соединения, имеющие радикалы с четным числом углеродных атомов. При *изо*-радикалах с увеличением числа углеродных атомов происходит снижение активности.

Экспериментальная часть.

ТСХ проводилась на пластинках силикагель КСК-гипс в системе а) эфир—петролейный эфир (2:3), проявитель—пары йода; б) бензол, проявитель—пары йода; в) бутанол, насыщенный аммиаком, проявитель—бромкрезол пурпуровый; г) фенол—коилон—85%—муравьиная кислота (3:7:1), проявитель—бромфеноловый синий (ошибка во всех случаях $\pm 0,05$).

Этиловые эфиры α -циан- β -метил- β -*n*-алкоксифенилакриловых кислот (II). Из смеси 0,1 моля *n*-алкоксиацетофенона, 17 г (0,15 моля) этилового эфира циануксусной кислоты, 7,7 г (0,1 моля) сухого ацетата аммония, 18,3 мл ледяной уксусной кислоты и 80 мл абс. бензола по ранее описанной методике [2] получены II (табл. 2).

Таблица 2

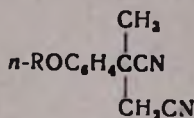


R	Выход, %	Т. кип., °C/ мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	А н а л и з, %						R _f	
					C		H		N		а	б
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено		
CH ₃	91,8	190—193/1	*	—	68,58	68,51	6,60	6,16	5,83	5,70	*	—
C ₂ H ₅	65,3	205—206/1,5	*	—	69,85	69,40	6,41	6,60	5,84	5,39	*	—
C ₃ H ₇	71,0	187—188/1	1,5524	1,0833	70,58	70,30	6,92	7,00	5,69	5,12	0,79	0,88
изо-C ₃ H ₇	51,9	191—192/1	—	—	70,05	70,30	6,77	7,00	5,20	5,12	0,78	0,89
C ₄ H ₉	63,7	180—181/1	1,5510	1,0690	71,52	71,09	7,39	7,36	4,72	4,50	0,79	0,84
изо-C ₄ H ₉	77,2	208—210/1	1,5470	1,0643	70,59	71,09	7,16	7,36	4,93	4,50	0,78	0,82
C ₅ H ₁₁	71,5	190—195/1	1,0481	1,5428	72,05	72,40	7,61	7,69	5,03	4,64	0,76	0,82
изо-C ₅ H ₁₁	50,5	191—193/2	1,5358	1,0300	72,0	72,40	7,25	7,69	4,99	4,64	0,76	0,81

* См. табл. 1.

Присоединение цианистого водорода по двойной связи II. Динитрилы α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидных кислот (V). А). Из смеси 0,08 моля II в 15 мл этилового спирта и 10,4 г (0,16 моля) цианистого калия в 100 мл воды 6-часовым кипячением получены динитрилы по известной методике [4] (табл. 3).

Таблица 3

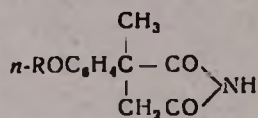


R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %						R _f а
			С		Н		N		
			най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	
CH ₃	73,8	69—70*	72,33	71,98	5,60	6,03	14,13	13,99	0,42
C ₂ H ₅	93,1	68	72,20	72,86	7,00	6,58	12,59	13,06	0,42
C ₃ H ₇	79,76	64,5—65	74,10	73,67	7,40	7,06	12,90	12,74	0,44
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	64,7	56—57	73,52	73,67	7,12	7,06	12,21	12,74	0,42
C ₄ H ₉	50,8	46	74,63	74,35	7,91	7,44	11,60	11,59	0,47
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	50,0	47—48	74,92	74,35	7,66	7,44	11,91	11,59	0,44
C ₅ H ₁₁	51,2	43—44	74,55	74,59	8,01	7,89	10,61	10,92	0,44
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	84,2	41	74,53	74,59	7,99	7,89	10,52	10,92	0,44

* По лит. данным, т. пл. 51—52° [3].

Б) Смесь 0,21 моля этилового эфира α -циан- β -*n*-этоксифенилакриловой кислоты в 60 мл этилового спирта и 13,9 г (0,23 моля) цианистого калия в 50 мл воды кипятится 10 мин. ТСХ: R_f = 0,48, R_h = 0,66, (исходный продукт). R_f = 0,42 (динитрил). К реакционной смеси добавлено 70,5 г (1,25 моля) едкого кали в 150 мл воды, после чего она кипятится 36 час. От верхнего слоя отогнан спирт, остаток перекристаллизован из *n*-гексана. Получено вещество с т. пл. 35°, соответствующее этоксиацетофенону (R_f = 0,48). Найдено %: С 73,31; Н 7,34. C₁₀H₁₂O₂. Вычислено %: С 73,20; Н 7,32.

α -Метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимиды (IX). Смесь 0,05 моля III в 50 мл этанола и 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 50 мл воды кипятится 4 часа (ТСХ реакционной смеси показывает смесь кислоты и сукцинимидных кислот). Этанол отогнан. Оставшееся маслообразное вещество растворено в эфире и подщелочено насыщенным эфирным раствором аммиака. Через 2—3 часа выпавшая аммониевая соль отфильтрована и после высушивания нагрета при 200—230° в течение 1,5 часа. Полученная стекловидная масса перекристаллизована из 50% этилового спирта (см. табл. 4).



R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %						R _f	
			C		H		N			
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	в	г
CH ₃	40,0	109—110	66,05	65,74	5,56	5,87	6,40	6,38	0,68	0,86
C ₂ H ₅	58,0	87	66,23	66,94	6,12	6,48	6,16	6,00	0,73	0,87
C ₃ H ₇	34,6	105—106	68,23	68,00	6,56	6,92	5,90	5,66	0,67	0,89
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	50,5	92	67,12	68,00	6,03	6,92	5,11	5,66	0,67	0,89
C ₄ H ₉	60,0	86	68,07	68,95	7,01	7,32	5,18	5,35	0,64	0,86
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	50,7	89—100	68,52	68,96	7,01	7,32	4,89	5,35	0,66	0,90
H ₂ II ₁₁	63,2	85	69,16	69,80	7,42	7,68	4,91	5,08	0,65	0,87
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	63,0	86—87	69,52	69,80	6,92	7,68	5,16	5,08	0,70	0,87

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXIX. α-ՄԵԹԻԼ-α-(պ-ԱԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՍՈՒԿՑԻՆԱՄԻԴՆԵՐ

Հ. Լ. ՄՆԺՅԱՆ, Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍԻԱՆ, Լ. Վ. ԱԶԱՐԻԱՆ, Ն. Ե. ՀԱԿՈՔԻԱՆ Ե Զ. Ա. ԳԵՐԱՍԻՄԻԱՆ

α-Մեթիլ-α-(պ-ալկօքսիֆենիլ)սուկցինամիդների ցիկլացմամբ սինթեզվել են α-մեթիլ-α-(պ-ալկօքսիֆենիլ)սուկցինիմիդները:

Ուսումնասիրվել է ցիանջրածնի միացման ռեակցիան α-ցիան-β-մեթիլ-β-(պ-ալկօքսիֆենիլ)ակրիլաթթուներին:

STUDIES IN THE FIELD OF DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

XXXIX. α-METHYL-α-(p-ALKOXYPHENYL)SUCCINIMIDES

O. L. MNJOYAN, S. A. AVETISSIAN, L. V. AZARIAN,
N. Ye. HAKOPIAN and J. A. GERASSIMIAN

α-Methyl-α-(p-alkoxyphenyl)succinimides have been obtained by the cyclization of the corresponding α-methyl-α-(p-alkoxyphenyl)succinamic acids. The addition reaction of hydrogen cyanide to the double bond of α-cyano-β-methyl-β-p-alkoxyphenylacrylic acids and the spazmolytic effect of the succinimides obtained have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. А. Геворкян, Арм. хим. ж., 22, 693 (1969).
2. A. C. Cope, C. M. Hofman, J. Am. Chem. Soc., 63, 3452 (1941).
3. R. Carrie, Bull. Soc. Sci. Bretagne, 37, 10 (1962).
4. E. V. Sprague, Ch. M. Roff, J. Org. Chem., 15, 388 (1950).