

## Исследования в области производных двuosновных карбоновых кислот

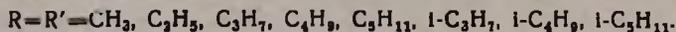
### XXX. Некоторые N-метил- $\alpha$ -алкил- и $\alpha$ -алкилмеркаптосукцинимиды

А. Л. Миджоян, Н. А. Бабян, Н. Е. Акопян и А. А. Гамбурия

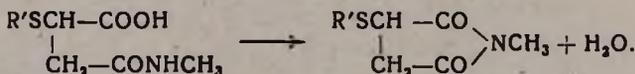
Взаимодействием ангидридов алкил- и алкилтиоянтарных кислот с 30%-ным раствором метиламина и последующим нагреванием образовавшихся сукцинамовых кислот синтезированы две группы N-метилзамещенных  $\alpha$ -алкил- и  $\alpha$ -алкилмеркаптосукцинимидов.

Испытание противосудорожной активности синтезированных соединений показало, что в отношении коразоловых, никотиновых и ареколиновых судорог обе группы не активны. В отношении электрических судорог некоторую активность проявляют только N-метил- $\alpha$ -бутил- и N-метил- $\alpha$ -амилсукцинимиды.

Литературные данные по синтезу и изысканию новых противозлептических препаратов ряда замещенных сукцинимидов свидетельствуют о том, что некоторые из них представляют практический интерес при лечении кратковременной эпилепсии [1]. В продолжение начатых исследований [2] нами осуществлено получение и фармакологическое исследование двух групп замещенных N-метилсукцинимидов:

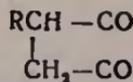


Указанные соединения синтезировались из ангидридов алкил-[3] и алкилтиоянтарных кислот [4] действием на них 30—40%-ным раствором метиламина и затем циклизацией образовавшихся сукцинамовых кислот при 200—220°:



Для испытания противосудорожной активности использовалась методика максимального электрошока и снятия судорог, вызванных никотином, ареколином и коразолом.

Препараты вводились Per os—в 2%-ном масляном растворе за 1,5 часа до введения противосудорожных препаратов. Никотин вводился внутривенно в дозе 10 мг/кг, ареколин—подкожно в дозе 15 мг/кг и коразол—80 мг/кг. Электрошок вызывался пропусканием переменного тока силой 50 мА, частотой 50 гц через голову животного при помощи корнеозных электродов; продолжительность 0,2 сек. Критерием противосудорожной активности по методике электрошока было отсутствие тонической экстензорной фазы припадка.



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$
CH <sub>3</sub>	60,0	107—8/5	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N*	1,4796	1,1456
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	71,0	105—6/3	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N**	1,4780	1,1066
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	66,0	120—1/3	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	1,4740	1,0678
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	74,0	106/8	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	1,4800	1,0758
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78,0	128—9/7	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	1,4730	1,0359
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	80,0	124—6/5	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	1,4710	1,0419
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	78,0	132—4/2	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	1,4740	1,0211
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	70,0	139—40/5	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	1,4723	1,0227

\* Т. кип. 223° [5]; 115—117°/17,5 мм [1].

\*\* 118—120/15 мм [5].

Таблица 1

 $\text{>NCH}_3$ 

MR <sub>D</sub>		А н а л и з. ‰					
вычислено	найдено	С		Н		N	
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
31,540	31,507	56,70	57,01	7,08	7,46	11,02	11,5
36,158	36,112	59,55	59,87	7,85	7,59	9,92	10,05
40,920	40,849	61,94	61,63	8,29	8,12	9,03	9,08
40,920	40,982	61,94	61,85	8,29	8,56	9,03	9,29
45,394	45,827	63,87	64,00	8,93	9,02	8,28	8,43
45,394	45,404	63,87	63,90	8,93	9,03	8,28	8,01
50,012	50,431	65,57	65,55	9,29	9,37	7,65	7,98
50,012	50,212	65,57	66,00	9,29	9,43	7,65	8,04

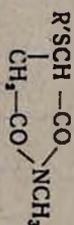


Таблица 2

R'	Выход в %	T. кип. в °C/ммк	T. пл.	Молекулярная формула	M <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анализ в %					
							вычислено	найдено	C		H		N	
									вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH <sub>3</sub>	55,5	127/5	—	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> NS	1,5340	1,2593	39,510	39,299	45,28	45,51	5,66	5,38	8,17	8,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58,0	118—119/1	38	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> NS	—	—	—	—	48,55	48,78	6,35	6,68	8,09	7,98
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,0	135—137/1	45	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> NS	—	—	—	—	51,33	51,55	6,95	6,87	7,48	7,34
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64,0	145—146/2	—	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> NS	1,5410	1,1423	53,364	53,061	53,73	53,42	7,14	7,32	6,96	7,45
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	54,0	131—133/2	41	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> NS	—	—	—	—	53,73	53,30	7,14	7,58	6,96	6,59
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,0	153—154/4	—	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> NS	1,5108	1,1104	57,982	58,136	55,81	55,63	7,90	8,02	6,51	6,89
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	50,0	150—151/1	—	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> NS	1,5098	1,1157	57,982	57,706	55,81	55,71	7,90	8,23	6,51	7,01

Результаты исследований показали, что обе группы соединений не оказывают влияния на никотиновые, ареколиновые и коразоловые судороги. На судороги, вызванные электрошоком, некоторую активность проявили *N*-метил- $\alpha$ -бутил- и - $\alpha$ -амилмеркаптосукцинимиды; фаза тонической экстензии отсутствовала, и припадок приобретал клонический характер.

### Экспериментальная часть

*N*-Метил- $\alpha$ -алкилсукцинимиды. В колбу Вюрца с высоким отводом помещалось 0,05 моля ангидрида алкилянтарной кислоты. К нему при охлаждении проточной водой приливалось 20 мл 30%-ного раствора метиламина. Смесь оставлялась на ночь, затем почти полностью отгонялась вода, остаток сливался в колбу Кляйзена и нагревался до 220°. По достижении этой температуры продукт реакции отгонялся в вакууме (таблица 1).

*N*-Метил- $\alpha$ -алкилмеркаптосукцинимиды получены по методу, описанному выше.

Ангидриды алкилянтарных и алкилтиоянтарных кислот синтезированы взаимодействием кислот с хлористым ацетилом (3 моля на 1 моль кислоты); 0,05 моля кислоты с 0,15 моля хлористого ацетила оставлялось на ночь. Затем реакционная смесь нагревалась 2—3 часа на водяной бане. После отгонки избытка хлористого ацетила в вакууме водоструйного насоса продукт реакции перегонялся в вакууме.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 26 VII 1965.

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿԶԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXX. Մի քանի *N*-մեթիլ- $\alpha$ -ալկիլ- և  $\alpha$ -ալկիլմերկապտասուպցինիմիդներ

Ս. Լ. Մեջոյան, Ն. Ս. Բաբիյան, Ն. Ս. Հակոբյան և Հ. Հ. Գամբուրյան

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Գրականության ամսականում որոշ տեղակալված սուպցինիմիդներ գործնական հետազոտություն են ներկայացնում կարճատև էպիլեպսիայի բուժման համար: Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրված են մի քանի տեղակալված *N*-մեթիլսուպցինիմիդների ստացումը և նրանց ֆարմակալոգիական ուսումնասիրության արդյունքները: Այդ միացությունները սինթեզել ենք ալկիլ-և ալկիլմերկապտասաթաթթուների անհիդրիդների վրա մեթիլամինի 40%-անոց ջրային լուծույթ ազդելով և ստացված սուպցինամաթթուները 200—220°-ում ցիկլիզացիայի ենթարկելով:

Սինթեզված միացութիւնների հակացնցումային ակտիվության փորձարկումը ցույց է տվել, որ կորազոլային, նիկոտինային և արեկոլինային ցնցումների նկատմամբ նրանք ակտիվ չեն, իսկ էլեկտրական ցնցումների նկատմամբ որոշ ակտիվութիւն ցուցաբերում են միայն N-մեթիլ-α-բուտիլ և N-մեթիլ-α-ամիլաւկցինիմիդները:

#### Լ Ի Ե Ր Ա Տ Ր Ա

1. C. Miller, L. Long, J. Am. Chem. Soc., 75, 373 (1953); там же, 73, 4895 (1951); C. Miller, H. School, L. Long, J. Am. Chem. Soc., 73, 5608 (1951); R. Vossen, Deut. Med. Wochenschrift, 83, 1227 (1958).
2. Ա. Լ. Մնձջոյն, Ն. Ա. Բաբիյն, Ն. Ե. Աօօյն, Ա. Ա. Գամբւրյն, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 385 (1963); Ն. Ա. Բաբիյն, В. А. Мнацаканян, Н. Е. Аююян, Р. А. Арутюнян, О. Լ. Мнձջоյн, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 549 (1964).
3. Ն. Ա. Բաբиյн, Г. А. Медникийн, А. А. Гамбурян, Ж. А. Шакарян, О. Լ. Мнձջоյн, Арм. хим. ж., 10, 434 (1966).
4. Ա. Լ. Մնձջոյն, Г. А. Медникийн, Ն. А. Բабиյн, А. А. Գамбурян, Ж. А. Шакарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 186 (1965).
5. King, Ber., 30, 3039 (1897).
6. R. Lukeš, M. Pergal, Coll., 27, 1387 (1962).