

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XXXIV. N-МЕТИЛ- α -(*n*-АЛКОКСИФЕНИЛ)СУКЦИНИМИДЫ

С. А. АВЕТИСЯН и О. Л. МНДЖОЯН

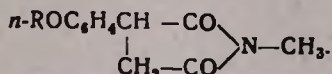
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 26 III 1970

Осуществлен синтез N-метил- α -(*n*-алкоксифенил)сукцинимидов. Обнаружено снижение противосудорожной активности при N-метилировании *n*-алкоксифенилсукцинимидов.

Табл. 5, библи. ссылок 8.

В настоящем сообщении описаны результаты синтеза ряда N-метил- α -(*n*-алкоксифенил)сукцинимидов следующего строения:



Работа является продолжением ранее опубликованных исследований [1, 2] и имеет целью изучение влияния N-метилирования на противосудорожную активность *n*-алкоксифенилсукцинимидов, поскольку имеются указания о том, что N-метилирование фенилсукцинимидов [3] и других замещенных сукцинимидов [4] приводит к повышению этой активности.

Синтез этих соединений осуществлен по ранее описанному способу [2]—циклизацией N-метиламидокислот нагреванием, а синтез исходных продуктов—*n*-алкоксифенилантарных кислот—по описанной ранее схеме.

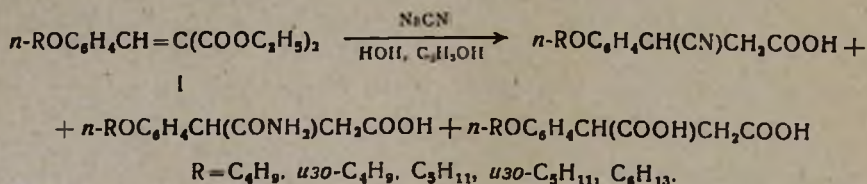
В отличие от предыдущей работы конденсация альдегидов с малоновым эфиром проводилась по методу Копа [5] с азеотропным удалением воды. При перекристаллизации из гексана установлена сравнительно трудная растворимость соединений с нечетным числом углеродных атомов в алкоксильной группе; поэтому их перекристаллизация осуществлялась из смеси бензол—петролейный эфир.

В связи с изменением пара заместителя продолжалось изучение реакции присоединения цианистого водорода к двойной связи *n*-алкоксибензилиденмалонатов и α -циан- β -*n*-алкоксифенилакрилатов.

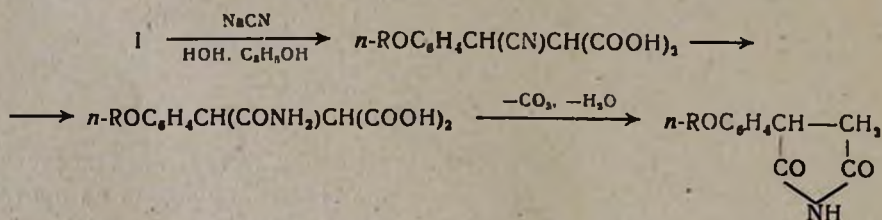
При присоединении цианистого водорода к *n*-алкоксибензилиденмалонатам получалась смесь, содержащая β -циан- β -*n*-алкоксифенилпро-

пионовую, *n*-алкоксифенилсукцинамовую и *n*-алкоксифенилянтарную кислоты. В зависимости от длины цепи соотношение этих веществ менялось. Так, например, в случае метокси-, этокси- и пропоксирадикалов преимущественно образовывались соответствующие кристаллические β-циан-β-*n*-алкоксифенилпропионовые кислоты.

С увеличением алкильного радикала количество сопутствующих компонентов увеличивалось, полученные смеси кристаллизовались с трудом. Так как в условиях перекристаллизации происходил переход к амидокислотам, или замещенным янтарным кислотам, затруднялось выделение хроматографически чистых нитрилокислот (см. табл. 2).



Реакция сопровождалась образованием также α-карбокси-β-циан-β-*n*-алкоксифенилпропионовой, α-карбокси-β-*n*-алкоксифенилсукцинамовой кислот и *n*-алкоксифенилсукцинимидов.

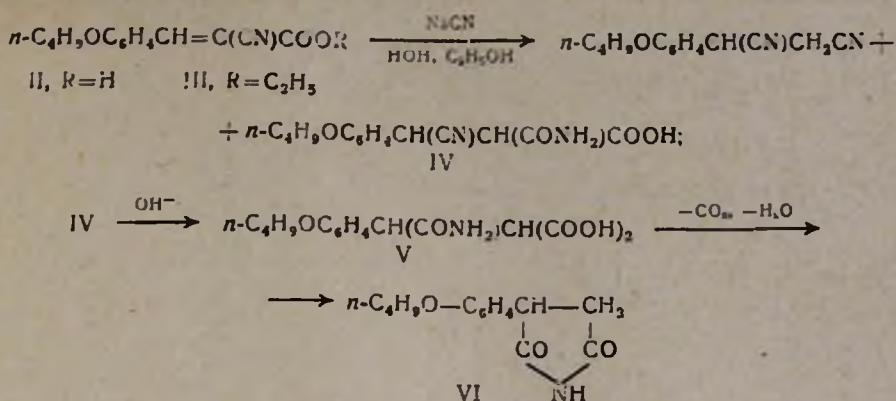


В случае *n*-бутоксипроизводного α-карбокси-β-*n*-бутоксифенилсукцинамовая кислота образуется в значительном количестве в смеси с *n*-бутоксифенилдиэтилмалоновой кислотой. После нагревания получается смесь *n*-бутоксифенилсукцинимидов и *n*-бутоксифенилакриловой кислоты.

При присоединении цианистого водорода к этиловому эфиру α-циан-β-*n*-бутоксифенилакриловой кислоты [6], кроме этилового эфира α,β-дициан-β-*n*-бутоксифенилпропионовой кислоты, образуются также продукты вторичных реакций: омыления эфиров, гидролиза циангруппы до амида и кислоты.

При хроматографическом анализе продукт реакции проявляется в четырех точках.

После 6-часового кипячения реакционной смеси основными продуктами выделенными и охарактеризованными являются динитрил *n*-бутоксифенилянтарной кислоты и α-карбокси-β-циан-β-*n*-бутоксифенилпропионамид. Эта кислота подвергалась щелочному гидролизу в α-карбокси-β-*n*-бутоксифенилсукцинамовую кислоту, которая при нагревании подвергалась декарбоксилированию и циклизации с образованием *n*-бутоксифенилсукцинимидов.



После 20-минутного нагревания реакционной смеси и последующего гидролиза концентрированной соляной кислотой с 70% выходом образуется *n*-бутоксифенилъянтарная кислота.

Ангидриды замещенных янтарных кислот были получены взаимодействием уксусного ангидрида и соответствующих кислот [2]. С применением смеси хлороформ—петролейный эфир удалось выделить кристаллические ангидриды (см. табл. 3).

Взаимодействие ангидридов с метиламином проводилось в среде этилацетата при комнатной температуре. После перекристаллизации амидокислоты подвергались циклизации нагреванием. В реакционной среде во всех случаях оставалось некоторое количество свободной амидокислоты, обнаруженной при хроматографическом анализе. Для полной очистки сукцинимиды подвергались двукратной перекристаллизации из разбавленного этилового спирта.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблицах 1—5*.

По данным фармакологических испытаний, все полученные *N*-метил- α -(*n*-алкоксифенил)сукцинимиды обладают противосудорожным действием, однако их активность ниже, чем у *n*-алкоксифенилсукцинимидов в случае электрошока и судорог, вызванных коразолом и стрихнином. Следовательно, если *N*-метилирование фенилсукцинимида приводит к повышению противосудорожной активности, то *N*-метилирование *n*-алкоксисукцинимидов—к ее снижению.

Экспериментальная часть

Диэтиловые эфиры *n*-алкоксибензилмалоновых кислот (I).

Смесь 0,12 моля *n*-алкоксибензальдегида, 0,12 моля диэтилового эфира малоновой кислоты, 0,4 г пиперидина, 1,3 г ледяной уксусной кислоты и 40 мл абсолютного бензола кипятилась 6 часов в колбе с водоотделителем. После добавления 50 мл воды продукт реакции экстраги-

* Элементарный анализ полученных соединений проведен Тонакая и Какосян.

ровался эфиром, высушивался сульфатом натрия, эфир и бензол отгонялись, остаток перегонялся в вакууме (табл. I).

Таблица I
 $n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	R_f^*
CH_3	78	175—176/1	42**	0,50
C_2H_5	87	184—186/1	48	0,39
C_3H_7	54	171—172/1	38,5	0,41
<i>изо</i> C_3H_7	84	195—196/2	64	0,40
C_4H_9	80	196—197/1	39,5	0,42
<i>изо</i> - C_4H_9	88	200—210/1	—	0,44
C_5H_{11}	66	200—201/1	—	0,45
<i>изо</i> - C_5H_{11}	80	205—206/2	—	0,46

* По литературным данным [8], т. пл. 38°.

** Окись алюминия, бензол.

α-Циан-β-п-бутоксифенилакриловая кислота (II). При взаимодействии 96,5 г (0,54 моля) *n*-бутоксифенальдегида и натриевой соли циануксусной кислоты, полученной из 142 г монохлоруксусной кислоты, 74,2 г углекислого натрия, 126 мл воды и 73,5 г цианистого натрия получалось по ранее описанному методу [6] 84,5 г (67%) *α*-циан-β-п-бутоксифенилакриловой кислоты с т. пл. 150°. Найдено %: С 68,72; Н 6,23; N 5,58. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 68,57; Н 6,12; N 5,71.

Этиловый эфир *α*-циан-β-п-бутоксифенилакриловой кислоты (III).

Смесь 10 г (0,04 моля) II и 25 мл абсолютного спирта, содержащего 0,8 г сухого хлористого водорода, кипятилась в течение 4,5 часов. При стоянии при комнатной температуре в течение 12 часов из раствора выпадали кристаллы, которые отфильтровывались, промывались спиртом и высушивались. Получилось 9 г (81%) этилового эфира *α*-циан-β-п-бутоксифенилакриловой кислоты с т. пл. 64°. При хроматографировании на окиси алюминия активности II в подвижной фазе бензола $R_f=0,5$. Найдено %: С 70,51; Н 7,07; N 5,27. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 70,32; Н 6,95; N 5,12.

Присоединение цианистого водорода к двойной связи.

А) Диетиловых эфиров *n*-алкоксибензильденмалоновых кислот. При хроматографировании в тонком слое смешанные пробы реакционных продуктов и тех же продуктов, полученных отдельно, проявляются в одних и тех же точках.

Смесь 0,013 моля I в 10 мл абсолютного спирта и 0,026 моля цианистого натрия в 10 мл воды кипятилась 6 часов. Спирт отгонялся. После добавления 20 мл воды и экстракции эфиром водный раствор очищался активированным углем и подкислялся разбавленной соляной кислотой.

Таблица 2

R, продуктов присоединения HCN к $\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$

R	$\begin{array}{c} \text{ROC}_6\text{H}_4\text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{ROC}_6\text{H}_4\text{CHCONH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{ROC}_6\text{H}_4\text{CHCN} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{ROC}_6\text{H}_4\text{CHCN} \\ \\ \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
CH_3	0,06;	0,04	0,18;	0,27	0,30;	0,40	—	—	0,90;	0,91
C_2H_5	—	—	—	—	0,33;	0,47	—	—	—	—
C_3H_7	0,12;	0,25	—	—	0,33;	0,51	—	—	—	—
<i>н</i> зо- C_3H_7	0,12;	0,25	0,18;	0,30	0,33;	0,52	—	—	0,95;	0,91
C_4H_9	0,13;	0,20	0,24;	0,44	0,44;	0,58	—	—	0,62;	0,70
<i>н</i> зо- C_4H_9	0,06;	0,20	0,21;	0,40	0,36;	0,55	0,42;	0,70	—	—
C_5H_{11}	0,13;	0,19	0,20;	0,21	0,36;	0,63	—	—	—	—
<i>н</i> зо- C_5H_{11}	0,11;	0,25	0,22;	0,19	0,34;	0,70	—	—	—	—
C_6H_{13}	0,13;	0,20	0,20;	0,18	0,35;	0,63	—	—	—	—

а) Бутанол : аммиак (35 : 15), проявитель — бромкрезолпурпур.

б) Фенол : ксилол: 85%-ная мурав. кислота (12 : 28 : 4), проявитель — бромфеноловый синий.

В случае *n*-метокси-, этокси-, пропоксипроизводных выделившиеся маслообразные вещества при растирании закристаллизовались. Перекристаллизация их осуществлялась в растворе бензол-петролейный эфир. Выходы от 72 до 85%. Продукты реакции остальных *n*-алкоксибензилиденмалонатов выделить в кристаллическом виде не удалось (табл. 2).

Таблица 3

$$p\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CH}-\text{CO} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CO} \end{array}$$

R	Т. пл., °C	Т. кип., °C/мм
CH ₃	91*	190/1
C ₂ H ₅	113	—
C ₃ H ₇	98	—
изо-C ₃ H ₇	61—63	—
C ₄ H ₉	91—92	—
изо-C ₄ H ₉	95	187/0,5
C ₅ H ₁₁	65	—
изо-C ₅ H ₁₁	60—61	—
C ₆ H ₁₃	—	216,0,5
C ₇ H ₁₅	—	—
C ₈ H ₁₇	—	213/0,5

* По литературным данным [7].
т. пл. 90,5°.

б) $R_f = 0,91$ (см. табл. 2). Найдено %: С 72,88; Н 7,50; N 12,09. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: С 73,68; Н 7,01; N 12,28.

В маточнике оставался этиловый эфир α,β -дициан- β -*n*-бутоксифенилпропионовой кислоты. После подкисления водного слоя соляной кислотой выделялось маслообразное вещество, которое экстрагировалось эфиром, высушивалось сульфатом натрия, эфир отгонялся. Данные хроматографии: после подкисления водного раствора а) $R_f = 0,17$, $R_{f_2} = 0,48$, $R_{f_3} = 0,32$, б) $R_f = 0,27$, $R_{f_2} = 0,35$.

При комнатной температуре в течение 48 часов вещество закристаллизовалось. После перекристаллизации из бензола получилось 5,2 г вещества (IV) с т. пл. 128°.

α -Карбокси- β -*n*-бутоксифенилсукцинамовая кислота (V). Смесь 2 г (0,006 моля) IV в 10 мл 96%-ного этанола и 0,72 г (0,018 моля) едкого натра в 10 мл воды кипятилась 6 часов, спирт отгонялся при уменьшенном давлении, остаток растворялся в воде, отфильтровывался с активированным углем и подкислялся соляной кислотой. Из раствора выпадало 1,7 г вещества с т. пл. 127—130°. Найдено %: С 58,82; Н 6,30; N 3,96. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6$. Вычислено %: С 58,44; Н 5,84; N 4,59. Данные хроматографии: а) исходный продукт $R_f = 0,22$; полученное вещество $R_f = 0,11$.

Б) Этилового эфира α -циан- β -*n*-бутоксифенилакриловой кислоты. Смесь 12,5 г (0,045 моля) III в 15 мл этанола, 4,41 г (0,09 моля) цианистого натрия в 10 мл воды нагревалась на кипящей водяной бане 2 минуты. После отгонки спирта к остатку приливалось 50 мл воды. Хроматография: продукт присоединения а) $R_f = 0,17$, $R_{f_2} = 0,48$, $R_{f_3} = 0,91$; б) $R_f = 0,27$, $R_{f_2} = 0,35$, $R_{f_3} = 0,91$.

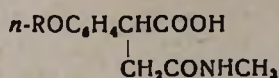
Смесь экстрагировалась эфиром. Эфирный экстракт высушивался сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток закристаллизовался. Вещество перекристаллизовалось из спирта. Получилось 3,5 г (34,8%) вещества с т. пл. 52°, представляющего собой хроматографически чистый динитрил *n*-бутоксифенилантарной кислоты. Данные хроматографии: а) $R_f = 0,91$,

n-Бутоксифенилсукцинимид. 1,5 г V нагревалось в течение 20 минут при 210°. Затвердевшая при охлаждении масса перекристаллизовалась из 50%-ного этанола. Получилось 0,7 г *n*-бутоксифенилсукцинимид VI с т. пл. 102° [2]. Данные хроматографии: а) $R_f = 0,71$; фильтрат $R_{f_1} = 0,43$; $R_{f_2} = 0,71$; амидокислота $R_f = 0,43$.

n-Бутоксифенилянтранная кислота. Смесь 3,7 г (0,014 моля) III в 20 мл этилового спирта, 1,5 г (0,028 моля) цианистого натрия в 10 мл воды нагревалась при 65—75° в течение 20 минут, затем добавлялось 50 мл концентрированной соляной кислоты и кипятилось в течение 18 часов. После охлаждения выпадало 3 г (70%) кристаллов *n*-бутоксифенилянтранной кислоты с т. пл. 168°, а) $R_f = 0,13$ [2].

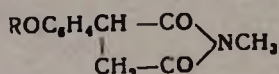
N-Метил-*n*-алкоксифенилсукцинамовые кислоты. К 0,024 моля ангидрида *n*-алкоксифенилянтранной кислоты в 50 мл абсолютного этилацетата добавлялся насыщенный метиламином раствор этилацетата до щелочной реакции. Смесь оставлялась при комнатной температуре 2—3 часа. Отделившееся маслообразное вещество (после декантации растворителя) растворялось в воде, очищалось активированным углем и подкислялось соляной кислотой. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывались из смеси бензол—петролейный эфир (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R_f	
				С		Н		N		силикагель, а	силикагель, б
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
CH ₃	70	148	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	60,75	60,63	6,37	6,70	5,90	5,15	0,17	0,50
C ₂ H ₅	75	138	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	62,10	61,90	6,80	7,20	5,57	5,31	0,17	0,50
C ₃ H ₇	69	141	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,37	63,53	7,21	7,66	5,28	5,07	0,22	0,51
и-зо-C ₃ H ₇	86	142	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,37	63,44	7,21	7,28	5,28	4,91	0,20	0,51
C ₄ H ₉	82	100	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	64,49	63,98	7,50	8,05	5,01	5,13	0,19	0,52
и-зо-C ₄ H ₉	70	132	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	64,49	64,59	7,50	7,64	5,01	5,90	0,19	0,52
C ₅ H ₁₁	83	97	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	65,56	65,60	7,90	7,58	4,70	4,92	0,22	0,53
и-зо-C ₅ H ₁₁	88	93	C ₁₆ H ₂₃ NH ₄	65,56	65,41	7,90	7,51	4,70	5,09	0,22	0,53
C ₆ H ₁₃	72	107	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	66,40	66,19	8,10	8,05	4,50	4,04	0,23	0,54
C ₇ H ₁₅	74	124	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	67,25	66,67	8,47	8,72	4,35	5,05	0,22	0,54
C ₈ H ₁₇	69	113	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	68,02	58,51	8,71	8,03	4,17	4,09	0,25	0,54

N-Метил-*n*-алкоксифенилсукцинимиды. 0,02 моля *N*-метил-*n*-алкоксифенилсукцинамовой кислоты нагревалось при 200° в течение часа. Полученная стекловидная масса перекристаллизовывалась из 50%-ного этанола (табл. 5).



R,	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _i на Al ₂ O ₃ актив-ности II, бензол: хлороформ 4:1
				C		H		N		
				вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	
CH ₃	71	118	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	65,71	65,47	5,95	5,54	6,38	6,41	0,14
C ₂ H ₅	74	138	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	66,95	67,04	6,43	6,45	6,0	6,28	0,14
C ₃ H ₇	70	114	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	68,01	67,98	6,90	6,57	5,66	5,77	0,14
цзо-C ₃ H ₇	62	45	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	68,01	67,90	6,90	6,80	5,66	5,81	0,17
C ₄ H ₉	60	94	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	68,96	69,40	7,27	7,80	5,36	5,10	0,20
цзо-C ₄ H ₉	95	115	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	68,96	68,56	7,27	7,32	5,36	5,14	0,19
C ₅ H ₁₁	79	113	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	69,63	69,76	7,67	7,46	5,08	4,87	0,20
цзо-C ₅ H ₁₁	60	85	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	69,63	69,80	7,67	7,61	5,08	5,42	0,20
C ₆ H ₁₃	69	91	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	70,59	71,01	7,95	7,61	4,80	4,69	0,22
C ₇ H ₁₅	66	94	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	71,28	70,95	8,25	8,11	4,62	5,03	0,23
C ₈ H ₁₇	90	80	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃	71,89	70,92	8,57	7,96	4,41	4,65	0,23

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿԶԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXIV. ՄԻ ՔԱՆԻ N-ՄԵԹԻԼ-α-(պ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)ՍՈՒԿՑԻՆԵՐԻ ՄԻՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Հ. Լ. ՄՆԶՈՅԱՆ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

N-Մեթիլ-պ-ալկոքսիֆենիլսուկցինիմիդներն ստացել ենք համապատասխան N-մեթիլսուկցինամաթթուների ցիկլիզացիայով, ճախչինում նկարագրված համապատասխան երկհիմն թթուների անհիդրիդների և մեթիլամինի փոխազդմամբ:

Ստացված միացությունների ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ α-(պ-ալկոքսիֆենիլ)սուկցինիմիդների N-մեթիլումն իջեցնում է նրանց հակացնցումային ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Н. Е. Акопян, Арм. хим. ж., 19, 722 (1966).
2. С. А. Аветисян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 23, 354 (1970).
3. R. Vossen, Dtsch. Med. Wochensch., 83, 29, 1227 (1958).
4. T. C. Butler, J. Am. Pharm. Assoc., 44, 367 (1955).