

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XXXV. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА К ДВОЙНОЙ СВЯЗИ
n-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛИДЕНМАЛОНАТОВ И ПОЛУЧЕНИЕ
 СУКЦИНИМИДОВ

С. А. АВЕТИСЯН и О. Л. МНДЖОЯН

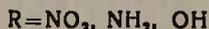
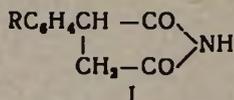
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 III 1970

В связи с изменением *n*-заместителя изучаема реакция присоединения цианистого водорода к двойной связи *n*-замещенных бензилиденмалонатов. Для идентификации полученных продуктов и сравнительной оценки их противосудорожной активности осуществлен синтез α -(*n*-алкоксифенил)сукцинамовых кислот, *n*-нитро-, amino- и оксифенилсукцинимидов.

Табл. 1, библиограф. ссылок. 10.

Продолжая работы по синтезу и изучению противосудорожной активности замещенных сукцинимидов [1,2,3], для сравнительной оценки были получены *n*-нитро-, amino- и оксифенилсукцинимиды строения I.

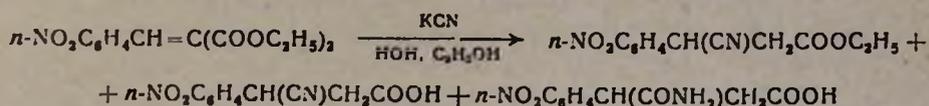


С целью получения чистых α -замещенных сукцинамовых кислот для идентификации изучена реакция присоединения цианистого водорода к двойной связи *n*-алкокси- и нитробензилиденмалонатов методом Аллена и Джонсона, разработанным для α -фенилсукцинамовой кислоты [4]. По литературным данным, этот метод использовался также для получения этиловых эфиров β -(галоксифенил)- β -цианпропионовой [5] и β -*m*-метоксифенил- β -цианпропионовой [6] кислот с достаточно хорошими выходами.

При присоединении цианистого водорода к *n*-алкоксибензилиденмалонатам было установлено, что в случае *n*-метокси-, этокси- и пропоксипроизводных реакция протекает достаточно гладко с образованием этиловых эфиров β -циан- β -*n*-алкоксифенилпропионовых кислот. Как в случае удлинения алкильного радикала, так и в случае *n*-нитробензилиденмалоната выходы этиловых эфиров β -циан- β -*n*-алкокси- и нитрофенилпропионовых кислот сильно снижаются. Побочными продуктами являются β -циан- β -*n*-алкоксипропионовая, α -(*n*-алкоксифенил)сукцинамовая и *n*-алкоксифенилянтарная кислоты. Попытки освобождения цианоэфиров от сопутствующих кислот не дали положительных результатов.

Хроматографические исследования эфиров, перегнанных в вакууме, показали наличие побочных продуктов*.

В случае *n*-нитробензилиденмалоната были выделены и охарактеризованы три продукта: этиловый эфир β-циан-β-*n*-нитрофенилпропионовой кислоты, β-циан-β-*n*-нитрофенилпропионовая и α-(*n*-нитрофенил)сукцинамовая кислоты:



Этиловый эфир β-циан-β-*n*-нитрофенилпропионовой кислоты представляет собой тяжелую маслообразную жидкость, с трудом и низкими выходами подвергающуюся гидролизу концентрированной соляной кислотой с образованием *n*-нитрофенилянтарной кислоты. Она идентифицирована сравнением с кислотой, полученной нитрованием фенилянтарной кислоты [7]. По сравнению с *n*-производными продукт присоединения цианистого водорода к *m*-нитросоединению легко гидролизуеться с образованием *m*-нитрофенилянтарной кислоты.

Восстановление *n*-нитрофенилянтарной кислоты проводилось тремя способами: оловом и соляной кислотой, никелем Ренея с гидразингидратом и сульфидом аммония (выходы соответственно: 50, 35, 8 и 65%). Низкий выход *n*-аминофенилянтарной кислоты во втором случае объясняется образованием гидразиниевой соли. Это подтверждается лучшими результатами (70%) восстановления диметилового эфира *n*-нитрофенилянтарной кислоты.

n-Оксифенилянтарная кислота получена из *n*-аминофенилянтарной кислоты [8], а ее имид—циклизацией соответствующей сукцинамовой кислоты [9]. Циклизация *n*-нитрофенилсукцинамовой кислоты проводилась в присутствии уксусного ангидрида, так как нагревание при высоких температурах приводило к осмолению. Исходным продуктом для получения *n*-аминофенилсукцинимиды явилась диаммониевая соль *n*-аминофенилянтарной кислоты**.

Экспериментальная часть

Хроматографические исследования проводились по ранее описанному методу [3]. Смешанные пробы двух веществ, полученных различными способами, проявляются в одной точке.

Присоединение цианистого водорода к двойной связи. а) Диэтиловых эфиров *n*-алкоксбензилиденмалоновых кислот. Смесь 0,2 моля *n*-алкоксбензилиденмалоната в 500 мл абсолютного спирта и 0,202 моля цианистого калия (или натрия) в 50 мл воды нагревалась в течение 18 часов при 65—75°. После фильтрации отгонялся юпирт при пониженном

* Поскольку данные анализов неудовлетворительны, они не приведены в таблице.

** Элементарный анализ полученных соединений проведен Тонаканян и Какосян.

давлении, добавлялось 100 мл воды, экстрагировалось эфиром и высушивалось сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме (табл.).

б) *Диэтилового эфира *n*-нитробензилиденмалоновой кислоты*. Смесь 11,1 г (0,04 моля) диэтилового эфира *n*-нитробензилиденмалоновой кислоты [10] в 100 мл абсолютного этилового спирта и 2,86 г (0,044 моля) цианистого калия в 6 мл воды нагревалась в течение 18 часов при 65—75°. Смесь отфильтровывалась, остаток на фильтре растворялся в воде и подкислялся соляной кислотой. Получалось 2,1 г *n*-нитрофенилсукциновой кислоты с т. пл. 180°. Хроматография: а) $R_f = 0,25$. Найдено %: С 51,2; Н 4,47; N 10,53. $C_{10}H_{10}N_2O_6$. Вычислено %: С 50,5; Н 4,10; N 11,76.

Из фильтрата отгонялся спирт и после добавления 50 мл воды экстрагировалось эфиром. Водный слой подкислялся соляной кислотой. При этом выпадало 1,5 г красных кристаллов β -циан- β -*n*-нитрофенилпропионовой кислоты с т. пл. 122°. Хроматография: а) $R_f = 0,45$. Найдено %: С 55,72; Н 3,66; N 11,70. $C_{10}H_8N_2O_4$. Вычислено %: С 54,54; Н 3,60; N 12,72.

Эфирный слой высушивался сульфатом натрия. Остаток после отгонки эфира—темно-красное маслянистое вещество—кипятился в течение 18 часов с 20 мл концентрированной соляной кислоты. Выделившаяся *n*-нитрофенилянтарная кислота плавится при 195°. После перекристаллизации из воды т. пл. 210°; выход 4,5 г (50%). $R_f = 0,11$. Найдено %: С 50,72; Н 4,03; N 5,30. $C_{10}H_8NO_6$. Вычислено %: С 50,20; Н 3,76; N 5,85.

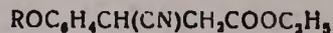
β -(*n*-Алкоксифенил)- β -цианпропионовые кислоты [11]. Смесь 0,95 г (0,04 г-ат) натрия в 20 мл абсолютного метанола, 0,8 г (0,04 моля) воды и 0,04 моля этилового эфира β -*n*-алкоксифенил- β -цианпропионовой кислоты оставлялась в течение 24 часов при комнатной температуре. Образовавшаяся натриевая соль отфильтровывалась, промывалась абсолютным спиртом, растворялась в воде и подкислялась разбавленной серной кислотой. Выпавшее маслообразное вещество при растирании закристаллизовывалось. Перекристаллизация осуществлялась из смеси бензол—петролейный эфир (табл.).

n-Нитрофенилянтарная кислота получалась нитрованием фенилянтарной кислоты азотной кислотой, по известному методу. Выход 65%; т. пл. 210°; $R_f = 0,11$. Лит. данные, т. пл. 205° [7].

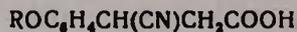
n-Аминофенилянтарная кислота. А. При восстановлении 4,8 г (0,02 моля) *n*-нитрофенилянтарной кислоты, 5 г порошкообразного олова и 15 мл соляной кислоты получалось 2 г (50%) *n*-аминофенилянтарной кислоты с т. пл. 224°.

Б. Смесь 4,8 г (0,02 моля) нитрофенилянтарной кислоты, 1,6 г (0,06 моля) гидразингидрата, 50 мл этанола и 1 г никеля Ренея нагревалась при 65—75° в течение 6 часов, затем отфильтровывалась. Из фильтрата выпадало 1,7 г вещества с т. пл. 192°—гидразиниевая соль *n*-нитрофенилянтарной кислоты. При удалении спирта получалось 1,5 г (35,8%) *n*-аминофенилянтарной кислоты с т. пл. 220°. Хроматография: силикагель марки ШСК, подвижная фаза—бутанол: уксусная кислота:

Таблица



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	А н л и з, %						R _f				Al ₂ O ₃ подвижн. фаза бензол
			С		Н		N		с и л и к а г е л ь				
			вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	ROC ₆ H ₄ CH—COOH CH ₂ —COOH	ROC ₆ H ₄ CHCOOH CH ₂ CONH ₂	ROC ₆ H ₄ CH—CN CH ₂ COOH	ROC ₆ H ₄ CH—CN CH ₂ COOC ₂ H ₅	
CH ₃	70,0	178—182/1	66,8	67,16	6,48	6,56	6,0	6,04	—	—	—	0,90	0,50
C ₂ H ₅	84,6	196—200/2	68,0	68,20	6,80	6,60	5,60	5,22	—	—	—	0,91	0,48
C ₃ H ₇	76,0	192—198/1	68,9	68,60	7,21	6,81	5,30	5,25	—	—	—	0,91	0,42
C ₄ H ₉	61,0	191—193/1	—	—	—	—	—	—	0,14	0,27	0,40	0,94	0,36
C ₅ H ₁₁	42,0	185—190/2	—	—	—	—	—	—	—	0,24	0,38	0,90	0,35
C ₆ H ₁₃	46,0	191—193/0	—	—	—	—	—	—	—	0,20	—	0,90	0,34
C ₈ H ₁₇	34,0	210—220/1	—	—	—	—	—	—	0,15	0,14	0,36	0,80	0,32



CH ₃	70,0	90	64,4	65,71	5,36	6,61	6,82	6,55	—	—	0,42	—	—
C ₂ H ₅	85,0	96	65,75	65,71	5,97	6,67	6,38	5,92	—	—	0,44	—	—
C ₃ H ₇	70,0	106	66,93	66,87	6,48	7,06	6,0	6,97	—	—	0,45	—	—

а) Подвижная фаза—бутанол : аммиак (35 : 15); проявитель—бромкрезол пурпур.

вода (40:10:10), проявитель—бромфеноловый синий; для *p*-нитрофенилянтранной кислоты $R_f=0,91$, для *p*-аминофенилянтранной кислоты $R_f=0,68$.

В. К 73 мл 6 н раствора аммиака ($d=0,95$) постепенно добавлялось 25 г (0,08 моля) *p*-нитрофенилянтранной кислоты. Смесь при 5° насыщалась сероводородом. Выпавшая сера отфильтровывалась, фильтрат подкислялся уксусной кислотой. Получалось 14,2 г (65,4%) *p*-аминофенилянтранной кислоты, т. пл. 224°, лит. данные, 224° [8].

Диметиловый эфир p-нитрофенилянтранной кислоты. Смесь 24 г (0,1 моля) *p*-нитрофенилянтранной кислоты, 10,08 г (0,315 моля) абсолютного метилового спирта, 37 мл абсолютного бензола и 6,65 г концентрированной серной кислоты кипятилась 5 часов. Содержимое колбы выливалось в 100 мл воды, экстрагировалось эфиром, высушивалось сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток закристаллизовывался. Перекристаллизацией из 75%-ного этилового спирта получалось 17,1 г (64%) вещества с т. пл. 89°. Хроматография: окись алюминия II активности, подвижная фаза ацетон:эфир (1:1). $R_f=0,85$. Найдено %: С 53,90; Н 5,2; N 5,67. $C_{12}H_{13}NO_6$. Вычислено %: С 53,93; Н 4,86; N 5,24.

Диметиловый эфир p-аминофенилянтранной кислоты. А. Смесь 1,5 г (0,005 моля) диметилового эфира *p*-нитрофенилянтранной кислоты, 40 мл этанола, 2 мл гидразингидрата и 1,8 г (0,03 моля) никеля Ренея нагревалась 4 часа при 65°. Горячая смесь отфильтровывалась. При охлаждении выпадало 0,4 г вещества с т. пл. 155°, представляющего собой гидразиниевую соль *p*-аминофенилянтранной кислоты. После фильтрации и отгонки спирта получалось 0,9 г (70%) диметилового эфира *p*-аминофенилянтранной кислоты с т. пл. 98°. Хроматография: окись алюминия активности II, подвижная фаза—ацетон:эфир (1:1), проявитель—йод, $R_f=0,71$. При взаимодействии полученного вещества с эфирным раствором хлористого водорода получается гидрохлорид с т. пл. 170°. Найдено %: Cl 12,58. $C_{12}H_{16}NO_4Cl$. Вычислено %: Cl 12,96.

Б. Смесь 1,15 г (0,05 моля) *p*-аминофенилянтранной кислоты и 4 г метанола, содержащего 1 г сухого хлористого водорода, кипятилась 2 часа. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывались, растворялись в воде, раствор подвергался нейтрализации разбавленным раствором углекислого натрия. Получался 1 г (77%) диметилового эфира *p*-аминофенилянтранной кислоты с т. пл. 98°; $R_f=0,71$. Найдено %: С 60,93; Н 7,03; N 6,0. $C_{12}H_{15}NO_4$. Вычислено %: С 60,75; Н 6,32; N 5,90.

p-Оксифенилянтранная кислота получена по методу Робертсона [12] (диазотирование *p*-аминофенилянтранной кислоты) с 73% выходом с т. пл. =164° (из 75%-ного этилового спирта). Хроматография: силикагель марки ШСК, подвижная фаза—фенол:ксилол: 85%-ная муравьиная кислота (3:7:1), проявитель—бромфеноловый синий, $R_f=0,06$.

Ангидрид p-оксифенилянтранной кислоты. Из 4,2 г (0,02 моля) *p*-оксифенилянтранной кислоты и 5,1 г (0,05 моля) уксусного ангидрида по

ранее описанному способу [2] получалось 3,3 г (87%) вещества с т. пл. 137°.

n-Оксибензилсукцинамовая кислота. Из 3 г ангидрида *n*-оксибензилантарной кислоты получалось 2,4 г (75%) *n*-оксибензилсукцинамовой кислоты с т. пл. 110°, $R_f = 0,105$.

n-Оксибензилсукцинимид. 1 г (0,005 моля) *n*-оксибензилсукцинамовой кислоты нагревался при 200—210° в течение 30 минут. После перекристаллизации из 60%-ного этилового спирта т. пл. 205°; выход 0,7 г (77%), $R_f = 0,45$, по лит. данным, т. пл. 204—5° [9].

n-Нитробензилсукцинамовая кислота. Смесь 8,5 г (0,04 моля) *n*-нитробензилантарной кислоты и 40 мл уксусного ангидрида нагревалась в течение 6 часов. После отгонки уксусной кислоты и уксусного ангидрида при уменьшенном давлении остаток растворялся в этилацетате, добавлялся эфирный аммиак до щелочной реакции. Выпавшие кристаллы аммониевой соли *n*-нитробензилсукцинамовой кислоты отфильтровывались и растворялись в воде, очищались с активированным углем. После подкисления соляной кислотой получалось 5,5 г (57%) вещества с т. пл. 185°, $R_f = 0,12$. Найдено %: С 50,31; Н 4,06; N 11,88. $C_{10}H_{10}N_2O_5$. Вычислено %: С 50,42; Н 4,20; N 11,76.

n-Нитробензилсукцинимид. Смесь 2 г (0,004 моля) *n*-нитробензилсукцинамовой кислоты и 40 мл уксусного ангидрида нагревалась на кипящей водяной бане 6 часов. После отгонки уксусной кислоты и избытка уксусного ангидрида оставалась темная масса, которая при стоянии в виде раствора в метаноле выкристаллизовывалась. Получались желтые кристаллы с т. пл. 133°; выход 0,5 г (35%), $R_f = 0,35$. Найдено %: С 54,85; Н 4,08; N 12,42. $C_{10}H_8N_2O_4$. Вычислено %: С 54,54; Н 3,63; N 12,72.

n-Аминобензилсукцинимид. Смесь 5 г (0,025 моля) *n*-аминобензилантарной кислоты и 30 мл уксусного ангидрида нагревалась на кипящей водяной бане 2 часа. Уксусную кислоту и уксусный ангидрид отгоняли при уменьшенном давлении. Остаток закристаллизовывался, т. пл. 155°. После растворения в эфире добавлялся эфирный аммиак до щелочной реакции, эфир отгонялся, а остаток подвергался нагреванию при 200° в течение 1 часа. После охлаждения реакционная смесь растворялась в эфире и подкислялась эфирным раствором хлористого водорода. Образовавшиеся 3,5 г гидрохлорида отфильтровывались, т. пл. 115°. Найдено %: Cl 12,33. $C_{10}H_{11}NO_2Cl$. Вычислено %: Cl 11,96.

К 1,5 г гидрохлорида *n*-аминобензилсукцинимиды в ацетоне прибавлялся аммиак в эфирном растворе. После фильтрации и отгонки растворителей густой маслообразный остаток затвердевал. После переосаждения из смеси эфира и ацетона т. пл. 195°. Выход 1,1 г (51%). $R_f = 0,38$. Найдено %: С 63,35; Н 5,41; N 14,29. $C_{10}H_{10}NO_2$. Вычислено %: С 63,15; Н 5,26; N 14,73.

ԵՐԿՂԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXV. ՑԻԱՆՋՐԱՍԵՒ ՄԻԱՑՈՒՄԸ ԿՊՆԱԿԱԿԱՎԱՍ ԲԵՆՁԻԼԻԿԵՆՄԱԼՈՆԱՏՆԵՐԻ ԿՐԿԱԿԻ
ԿԱԳԻՆ ԵՎ ՍՈՒԿՑԻՆԵՄԻՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ

Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ Ե Զ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հակացնցումային ակտիվությունն որոշելու նպատակով սինթեզված են պ-նիտրո-, -ամինա- և օքսիֆենիլսուկցինիմիդներ համապատասխան սուկցինամաթթուների ցիկլիզացիայով: Վերջիններս ստացվել են համապատասխան սաթաթթուների անհիդրիդների և ամոնիակի փոխազդման հետևանքով: Մաքուր α-սուկցինամաթթուների ստացման և նույնականացման համար ուսումնասիրված է ցիանդրածնական թթվի միացման ռեակցիան պ-տեղակալված բենզիլիդենմալոնաթթուների էսթերների կրկնակի կապին կախված պ-տեղակալիչի փոփոխությունից:

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. С. А. Аветисян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 24, 137 (1971).
4. C. F. H. Allen, H. B. Johnson, „Organic Syntheses“, col. vol. IV, p. 804 (1963).
5. J. Lange, T. Urbanski. J. Venulet, Roczn. Chem., 36, 1631 (1962).
6. H. O. House, I. K. Larson, H. C. Muller, J. Org. Chem. 33, 961 (1968).
7. F. Fichter, O. Walter, Ber., 42, 4312 (1909).
8. K. P. Dave, K. S. Nargund, J. Univ. Bombay, 7, pt 3, 196—202 (1938); [C. A., 33, 3779⁵ (1939)].
9. C. A. Miller, L. M. Long, J. Am. Chem. Soc., 75, 6256 (1953).
10. J. Ogata, M. Tsuchida, J. Am. Chem. Soc., 81, 2092 (1953).
11. S. Wideqvist, Arkiv. Kemi. Mineral. Geol., B26A № 16, 9pp (1948).
12. Г. Р. Робертсон, Сжн. орг. преп., ИЛ, Москва, 1949, т. 1, стр. 36.