

О. Л. МНДЖОЯН, С. А. АВЕТИСЯН, Л. В. АЗАРЯН, Н. Е. АКОПЯН и
Дж. А. ГЕРАСИМЯН

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

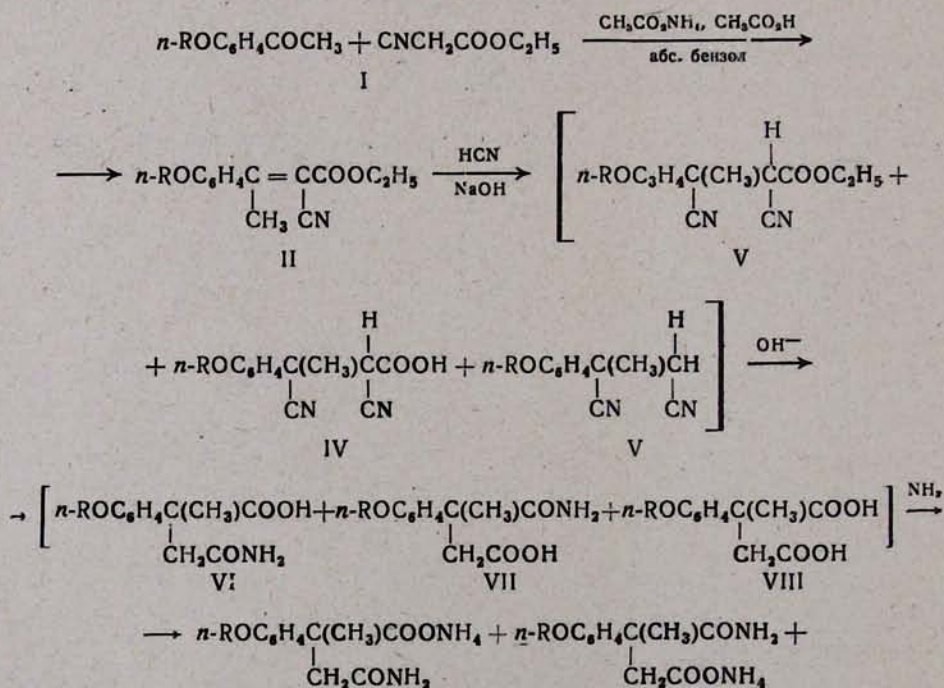
Поступило 22 II 1974

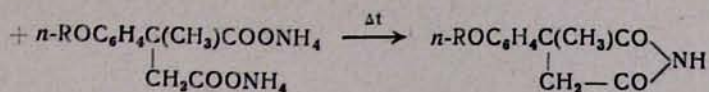
Осуществлен синтез α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов. Изучена реакция присоединения цианистого водорода к двойной связи этиловых эфиров α -циан- β -метил- β -*n*-алкоксифенилакриловых кислот, а также противосудорожная активность полученных сукцинимидов.

Табл. 4, библи. ссылок 4.

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

Синтез осуществлен по следующей схеме





$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-}\text{C}_5\text{H}_{11}.$

Исходные *n*-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

$$n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CCH}_3$$

$$\parallel$$

$$\text{NCCCOOC}_2\text{H}_5$$

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			
													а
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-дициан-β-метил-β-*n*-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 натреванием.

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.

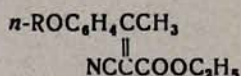
В отношении коразоловых судорог среди α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов более активны соединения, имеющие радикалы с четным числом углеродных атомов. При *изо*-радикалах с увеличением числа углеродных атомов происходит снижение активности.

Экспериментальная часть.

ТСХ проводилась на пластинках силикагель КСК-пипс 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—скипол—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

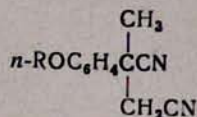


R	Выход, %	Т. кип., °C/ мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	А н а л и з, %						R _f		
					C		H		N		а		б
					найденo	вычис- лено	найденo	вычис- лено	найденo	вычис- лено			
CH ₃	91,8	190—193/1	*	—	68,58	68,51	6,60	6,16	5,83	5,70	*	—	
C ₂ H ₅	65,3	205—206/1,5	*	—	69,85	69,40	6,41	6,60	5,84	5,39	*	—	
C ₃ H ₇	71,0	187—188/1	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	1,0360	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

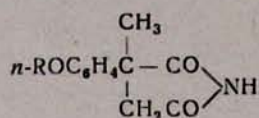


R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %						R _f а
			С		Н		N		
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
CH ₃	73,8	69—70*	72,33	71,98	5,60	6,03	14,13	13,99	0,42
C ₂ H ₅	93,1	68	72,20	72,86	7,00	6,58	12,59	13,06	0,42
C ₃ H ₇	79,76	64,5—65	74,10	73,67	7,40	7,06	12,90	12,74	0,44
<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*-этоксифенилсукцинимидной 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_f = 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		в	г
			найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено		
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
изо-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
изо-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 ₅ I ₁₁	63,2	85	69,16	69,80	7,42	7,68	4,91	5,08	0,65	0,87
изо-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 ԿԱՐՔՈՆԱԹՔՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

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

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

α-Մեթիլ-α-(պ-ալկոքսիֆենիլ)սուկցինամաթթուների ցիկլացմամբ սինթեզվել են α-մեթիլ-α-(պ-ալկոքսիֆենիլ)սուկցինամիդները:

Ուսումնասիրվել է ցիանհիդրածնի միացման ռեակցիան α-ցիան-β-մեթիլ-β-(պ-ալկոքսիֆենիլ)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).