

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XXXXII. N-МЕТИЛ- α -МЕТИЛ- α -*n*-АЛКОКСИФЕНИЛСУКЦИНИМИДЫ

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

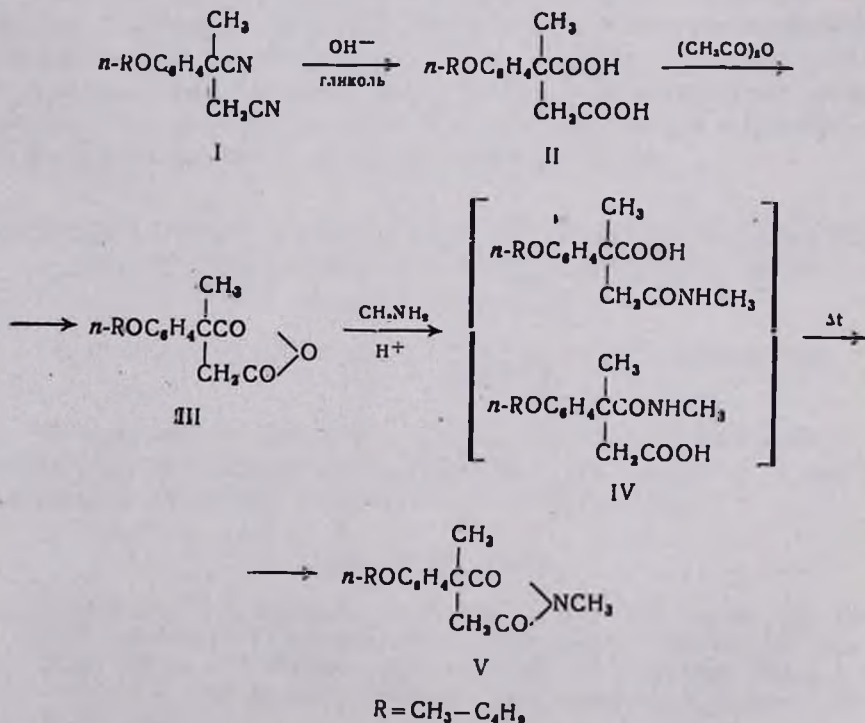
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 8 XII 1974

Осуществлен синтез N-метил- α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов.
 Табл. 3, библи. ссылок 2.

В настоящем сообщении, являющемся продолжением ранее опубликованных исследований [1], описаны результаты синтеза и фармакологического исследования N-метил- α -метил- α -*n*-алкоксифенилсукцинимидов.

Синтез осуществлен по схеме



Попытка гидролиза динитрилов I в водно-спиртовом растворе едкой щелочи не дала положительных результатов.

Чистые замещенные янтарные кислоты II ($R = \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9$) удалось получить 36-часовым кипячением со щелочью в этиленгликоле, N-метилсукцинимиды ($R = \text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9$, изо- и $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) получены алкилированием соответствующих алкоксифенилметилсукцинимидов йодистым метилом в присутствии алкоголята натрия.

В ИК спектрах имеются частоты в областях $1500\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$) и отсутствуют поглощения, присущие NH и OH группам ($3200\text{--}3400\text{ см}^{-1}$).

По результатам фармакологических исследований N-метильные производные α - β -алкоксифенил- α -метилсукцинимидов обладают противосудорожным действием в отношении судорог, вызываемых электрическим раздражителем и коразолом, но в то же время они не предупреждают появления ареколинового тремора и никотиновых судорог. В группе этих сукцинимидов ED_{50} колеблется в небольших пределах. Среди них наиболее активным оказался N-метил- α -метил- α - β -изопропоксифенилсукцинимид.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках с силикагелем КСК-гипс в системах: а) бутанол, насыщенный аммиаком, проявитель—бромкрезол пурпуровый; б) фенол—ксилол—85% муравьиная кислота (3:7:1), проявитель—бромфеноловый синий.

α -Метил- α - β -алкоксифенил-янтарные кислоты (II) [2]. Смесь 0,04 моля I, 8,9 г (0,016 моля) едкого кали и 50 мл этиленгликоля нагревали до окончания выделения аммиака примерно 36—40 час. Добавляли 100—120 мл воды и водный раствор при охлаждении подкисляли 20% серной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из разбавленного этилового спирта (табл. 1).

Таблица 1

α -Метил- α - β -алкоксифенил-янтарные кислоты

R	Выход, %	Т. пл., °C	С, %		Н, %	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	68,3	172—173	60,40	60,49	6,30	5,92
C_2H_5	84,3	171—171,5	61,75	61,89	6,20	6,39
C_3H_7	78,0	163	63,04	63,14	6,49	6,81
$\text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9$	71,8	157—158	62,88	63,14	7,05	6,81
C_4H_9	95,0	109—110	64,49	64,27	7,42	7,92

N-Метил- α -метил- α -п-алкоксифенилсукцинамовые кислоты (IV). Смесь 0,04 моля II и 8,18 г (0,09 моля) уксусного ангидрида нагревали на кипящей водяной бане 6 час. Уксусную кислоту и уксусный ангидрид отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в 50 мл абс. эфира и добавляли эфирный раствор метиламина до щелочной реакции. Смесь оставляли при комнатной температуре 3—4 часа. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в воде, встряхивали с активированным углем, снова отфильтровывали, подкисляли соляной кислотой (табл. 2).

Таблица 2

N-Метил- α -метил- α -п-алкоксифенилсукцинамовые кислоты IV

R	Выход, %	Т. пл., °C	C, %		H, %		N, %		a	б
			найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено		
CH ₃	60	194	61,82	62,14	7,00	6,81	5,87	5,57	0,57	0,59
C ₂ H ₅	71,8	123—124	62,81	63,38	7,36	7,21	5,49	5,27	0,53	0,55
C ₃ H ₇	86,5	125—126	64,11	64,50	7,19	7,57	5,12	5,01	0,55	0,59
изо-C ₃ H ₇	81,3	114	64,23	64,50	7,12	7,57	5,26	5,01	0,55	0,59
C ₄ H ₉	92,5	115—116	65,31	65,51	7,82	7,90	4,19	4,77	0,55	0,59

Таблица 3

N-Метил- α -метил- α -п-алкоксифенилсукцинимиды V

R'	Выход, %	Т. пл., °C	C, %		H, %		N, %	
			найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено
CH ₃	68,4	48—49	67,36	66,93	6,57	6,48	6,22	6,00
C ₂ H ₅	63,4	52—53	67,65	67,99	6,73	6,92	5,57	5,66
C ₃ H ₇	85,7	46—47	68,51	68,94	7,26	7,32	5,18	5,35
изо-C ₃ H ₇	76,9	48—49	68,46	68,94	7,46	7,32	5,23	5,35
C ₄ H ₉	55,6	63—64	69,66	69,79	7,82	7,68	4,96	5,08
изо-C ₄ H ₉	67,0	82	69,72	69,79	7,43	7,68	5,41	5,08
C ₅ H ₁₁	64,5	53—54	69,81	70,56	8,82	8,17	4,81	4,83
изо-C ₅ H ₁₁	60,0	57—58	70,32	70,56	8,49	8,17	5,02	4,83

N-Метил- α -метил- α -п-алкоксифенилсукцинимиды (V). А) 0,02 моля IV нагревали при 120—130° 30 мин. Полученную стеклообразную массу закристаллизовали из 50% этилового спирта (табл. 3). Б) Смесь алкоголята, полученного из 0,004 г-ат натрия и 10 мл абс. спирта, и 0,004 моля α -метил- α -п-алкоксифенилсукцинимид [1] нагревали при 85° 1 час. После охлаждения до комнатной температуры прибавляли 0,08 моля иодистого метила. Смесь кипятили 2 часа, спирт отгоняли,

добавляли 15 мл воды, экстрагировали эфиром. После высушивания над сульфатом натрия эфир отгоняли. Закристаллизовавшийся остаток перекристаллизовали из 50% этилового спирта (табл. 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXXII. N-ՄԵԹԻԼ- α -ՄԵԹԻԼ- α -(պ-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՍՈՒԿՏԻՆԻՄԻԴՆԵՐ

Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Լ. Վ. ԱԶԱՐՅԱՆ,
Ն. Ե. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Լ. Զ. Ա. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ

N-ՄԵԹԻԼ- α -ՄԵԹԻԼ- α -(պ-ալկօքսիֆենիլ)սուկցինամաթթուների ցիկլացմամբ սինթեզվել են N-մեթիլ- α -մեթիլ- α -(պ-ալկօքսիֆենիլ)սուկցինիմիդներ: Ուսումնասիրվել է նրանց հակացնցումային ակտիվությունը:

INVESTIGATION IN THE FIELD OF DICARBOXYLIC ACID
DERIVATIVES

XXXXII. N-METHYL- α -METHYL- α -(*p*-ALKOXYPHENYL)SUCCINIMIDES

H. L. MNJOYAN, S. A. AVETISSIAN, L. V. AZARIAN,
N. E. HAKOPIAN and J. A. GUERASSIMIAN

The title compounds have been synthesized by cyclization of N-methyl- α -methyl- α -(*p*-alkoxyphenyl)succinamic acids. Their anticonvulsive activity has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Л. В. Азарян, Н. Е. Акопян, Дж. А. Герасимян, Арм. хим. ж., 27, 1056 (1974).
2. Общий практикум по органической химии, Изд. «Мир», М., 1965, стр. 411.