

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XLIV. α -АЛКОКСИФЕНИЛГЛУТАРИМИДЫ

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

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

Поступило 21 VII 1976

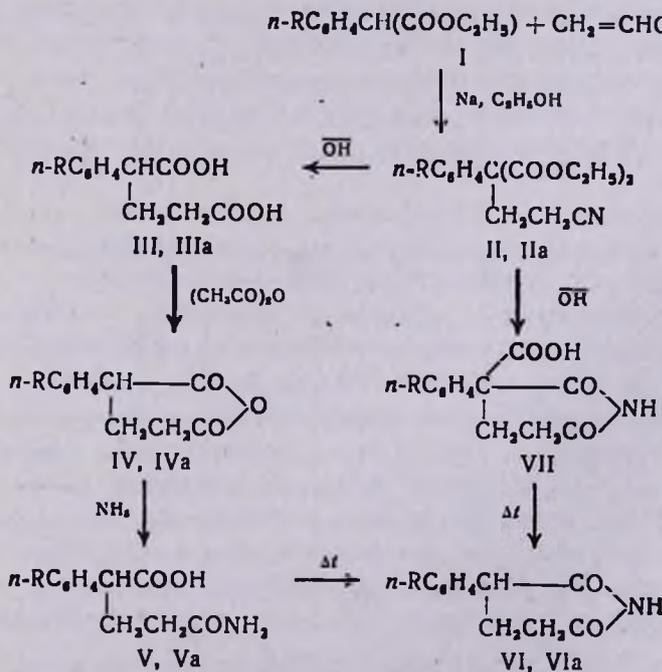
Осуществлен синтез α -алкоксифенилглутаримидов, минуя стадии обычного получения: кислота \rightarrow ангидрид \rightarrow амидокислота \rightarrow имид.

Проведена противосудорожная активность полученных глутаримидов.

Табл. 3, библи. ссылок 6.

Среди полученных ранее замещенных сукцинимидов [1, 2] наиболее активными противосудорожными соединениями оказались α -*n*-алкоксифенильные производные.

С целью установления значения величины цикла для противосудорожной активности на отдельные виды экспериментальных судорог нами проведен синтез α -*n*-алкоксифенилглутаримидов по схеме



где R=H, CH₃O-C₃H₁₁O, *изо*-C₃H₇-*изо*-C₈H₁₁.

Исходные этиловые эфиры *n*-алкоксифенилмалоновых кислот получены из этиловых эфиров соответствующих *n*-алкоксифенилуксусных кислот [3, 4].

Цианэтилирование малоновых эфиров I протекает гладко с достаточно хорошими результатами (табл. 1).

По ходу гидролиза II хроматографически было установлено, что после 8-часового кипячения в основном получают продукты циклизации α -карбокси- α -*n*-алкоксифенилглутаримиды (VII), которые при нагревании легко декарбоксилируются в глутаримиды VI. Однако с увеличением алкильного радикала алкоксильной группы увеличиваются выходы продуктов конкурирующей реакции—декарбоксилирования и размыкания цикла с образованием глутарамовых кислот V, которые в дальнейшем превращаются в соответствующие глутаровые кислоты III.

Соединения VII идентифицированы с помощью элементного анализа и данных ИКС, ЯМР и масс-спектрометрии.

В ЯМР спектрах присутствуют синглеты с $\delta=8,75-10,45$ м. д., соответствующие резонансу протонов α -карбоксильных групп, и синглеты с $\delta=3,7-3,9$ м. д., соответствующие протонным резонансам >NH групп.

Начиная с *n*-бутоксипроизводных выделение VII в чистом виде затрудняется. Однако нагреванием смеси удалось выделить соответствующие глутаримиды VI, т. к. одновременно с декарбоксилированием VII происходит также циклизация V.

Для доказательства строения глутаримидов, полученных декарбоксилированием VII, осуществлен синтез α -*n*-этоксиглутаримида через соответствующие α -*n*-этоксиглутаровую кислоту, ангидрид и глутарамовую кислоту (IIIa \rightarrow IVa \rightarrow Va \rightarrow VIa, где R=C₂H₅O). Физико-химические показатели веществ, полученных различными способами, совпадают.

Фармакологические исследования показали, что все изученные соединения не оказывают влияния на ареколиновый тремор, т. е. не обладают центральным М-холинолитическим действием.

В отношении судорог, вызванных никотином, наибольшая активность выявлена у соединения с буюксильным радикалом, остальные соединения проявляют очень слабое никотинолитическое действие.

В отношении коразоловых судорог наиболее активно соединение с фенильным радикалом, введение алкоксигруппы в *para*-положение фенильной приводит к резкому снижению активности. За исключением препарата с фенильным радикалом, все изученные соединения не изменяют характера судорог, вызванных электрическим током.

Таким образом, изученные глутаримиды, не обладая выраженным противосудорожным действием, не представляют практического интереса.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках силикагель-КСК-гипс в системах: а) бутанол, насыщенный аммиаком, проявитель—бромкрезол пурпуровый. б) эфир—петролейный эфир (2:3), проявитель—пары йода (ошибка во всех случаях ±0,05%).

Диэтиловые эфиры β-цианозтил-(п-алкоксифенил)малоновой кислоты II [5]. К алкоголяту из 0,2 г (0,01 г-ат) натрия и 30 мл абс. этанола добавляли 0,1 моля I, затем двумя порциями приливали 7 г (0,13 моля) акрилонитрила. Температура реакционной смеси самопроизвольно повышается до 40—50°. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали водой и экстрагировали эфиром. Экстракт промывали разбавленной серной кислотой и сушили над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме (табл. 1).

Таблица 1
Диэтиловые эфиры β-цианозтил-(п-алкоксифенил)малоновой кислоты II

R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Найдено, %			Вычислено, %			R _f (б)
					С	Н	Н	С	Н	Н	
CH ₃	87	200—203	1,1305	1,5072	63,25	6,99	4,17	63,93	6,62	4,38	0,54
C ₂ H ₅	74	203—205	1,1150	1,5012	64,72	7,00	4,07	64,81	6,95	4,19	0,5
C ₃ H ₇	90	208—210	1,1107	1,4990	65,60	7,33	4,41	65,68	7,25	4,02	0,60
изо-C ₃ H ₇	92	205—207	1,0923	1,5002	66,22	7,54	4,52	65,68	7,25	4,02	0,62
C ₄ H ₉	80	210—215	1,0625	1,4962	66,57	7,80	3,81	66,46	7,52	3,84	0,66
изо-C ₄ H ₉	81	210—220	1,0756	1,4982	66,70	7,71	3,80	66,46	7,52	3,87	0,67
C ₅ H ₁₁	73	220—227	1,0614	1,4975	67,70	7,91	3,66	67,17	7,78	3,72	0,70
изо-C ₅ H ₁₁	70	215—225	1,0535	1,4965	67,74	8,24	4,02	67,17	7,78	3,72	0,68

Таблица 2
α-Карбокси-α-п-замещенные фенилглутаримиды VII

R	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			R _f (а)
			С	Н	Н	С	Н	Н	
H	85	84	61,50	4,88	5,72	61,80	4,75	6,00	0,43
CH ₃ O	81	77—78	60,01	4,78	5,30	59,36	4,90	5,32	0,44
C ₂ H ₅ O	78	100—101	60,55	5,51	5,00	60,28	5,44	5,05	0,45
C ₃ H ₇ O	75	75—76	61,67	5,77	4,71	61,79	5,83	4,80	0,47
изо-C ₃ H ₇ O	72	122—123	61,70	5,62	4,43	61,79	5,83	4,80	0,47

α-(п-Алкоксифенил)-α-карбоксиглутаримиды VII. Из смеси 0,005 моля II в 50 мл 86% этанола, 0,84 г (0,015 моля) едкого кали в 50 мл

воды 8-часовым кипячением получили VII. Перекристаллизацию проводили из 70% этанола (табл. 2).

α -*n*-Алкоксифенилглутаримиды VI. Нагреванием 0,02 моля VII при 200° в течение 30 мин. получали быстро кристаллизующуюся стекловидную массу. Перекристаллизовывали из 50% этанола (табл. 3).

Таблица 3

 α -*n*-Замещенные фенолглутаримиды VI

R	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %			R _f (а)
			С	Н	N	С	Н	N	
H*	140—141	87	69,57	6,30	6,94	69,82	5,86	7,39	0,76
CH ₃ O	164—165	88	66,05	5,87	6,40	65,74	5,90	6,38	0,81
C ₂ H ₅ O	160—161	79	66,36	6,51	6,11	66,93	6,47	6,00	0,82
C ₃ H ₇ O	158—159	83	67,77	7,09	5,34	67,55	6,92	5,66	0,78
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	169—170	85	67,71	6,70	6,00	67,55	6,92	5,66	0,77
C ₄ H ₉ O	163—164	61	70,01	7,43	5,09	68,94	7,32	5,35	0,85
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	165—166	60	69,43	7,71	5,16	68,94	7,32	5,35	0,84
C ₅ H ₁₁ O	148—149	60	69,98	7,37	5,11	69,79	7,68	5,08	0,86
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	62—63	62	70,56	7,74	5,09	69,79	7,68	5,08	0,86

* Известное вещество, но в литературе констант нет.

Диэтиловый эфир α -карбэтокси- α -*n*-этоксифенилглутаровой кислоты. Из смеси 0,79 г (0,1 моля) гидрида лития, 100 мл абс. толуола, 28 г (0,1 моля) I (R=OC₂H₅) и 20,1 г (0,11 моля) бромпропионового эфира в 50 мл абс. толуола по ранее описанной методике [6] получили 27 г (67,5%) диэтилового эфира α -*n*-этоксифенилглутаровой кислоты с т. кип. 223°/3 мм, n_D^{21} 1,4915, d_4^{20} 1,1071, R_f 0,67 (б). Найдено %: С 57,31; Н 6,98. C₁₉H₂₈O₉. Вычислено %: С 57,00; Н 7,00.

α -(*n*-Этоксифенил)глутаровая кислота (IIIa). Смесь 22 г (0,053 моля) диэтилового эфира α -(*n*-этоксифенил)- α -карбэтоксиглутаровой кислоты в 100 мл 95% этанола, 10,08 г (0,18 моля) едкого кали в 100 мл воды кипятили 8 час. Реакционную смесь экстрагировали эфиром, водный слой отфильтровывали с углем и подкисляли соляной кислотой. Выпавшее маслообразное вещество перекристаллизовали из 50% этанола. Выход 9,5 г (65,4%), т. пл. 110°, R_f 0,33 (а). Найдено %: С 62,70; Н 5,70. C₁₃H₁₆O₅. Вычислено %: С 61,88; Н 6,39.

α -(*n*-Этоксифенил)глутарамовая кислота (Va). Смесь 7,56 г (0,03 моля) IIIa, 6,12 г (0,06 моля) уксусного ангидрида нагревали на кипящей водяной бане 6 час. Уксусную кислоту и ангидрид отгоняли при уменьшенном давлении. На остаток в 50 мл абс. этилацетата добавляли этилацетат, насыщенный сухим аммиаком до щелочной реакции. Выпавшую аммониевую соль отфильтровывали, растворяли в воде, фильтровали с углем и подкисляли соляной кислотой. Кристаллы от-

фильтровывали, промывали водой. Выход 7 г (92%), т. пл. 144°, R_f 0,40 (а). Найдено %: С 61,78; Н 6,85; N 6,01. C₁₃H₁₇NO₄. Вычислено %: С 62,14; Н 6,41; N 5,57.

α-(п-Этоксифенил)глутаримид (VIa). 6 г (0,02 моля) Va нагревали при 200—220° 30 мин. Полученную стекловидную массу перекристаллизовывали из 50% этанола. Выход 3,9г (84%), т. пл. 161°. Найдено %: С 67,21; Н 6,50; N 6,27. C₁₃H₁₅NO₃. Вычислено %: С 66,93; Н 6,47; N 6,00.

ԵՐԿՆԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XLIV, α-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼԳԼՈՒՏԱՐԻՄԻԴԻՆԵՐ

Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Լ. Վ. ԱԶԱՐԻԱՆ Լ Ե. Ե. ՀԱԿՈՔՅԱՆ

Ցարմակողողգիական հատկութիւնների ուսումնասիրման նպատակով իրականացվել է α-ալկօքսիֆենիլգլուտարիմիդների սինթեզը: Մշակված է գլուտարիմիդների ստացման օրիգինալ մեթոդ՝ շրջանցելով սովորական եղանակը. $\beta\beta\text{ու} \rightarrow \text{անհիդրիդ} \rightarrow \text{ամիդո}\beta\beta\text{ու} \rightarrow \text{իմիդ}$:

DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACIDS

XLIV. α-ALKOXYPHENYLGLUTARIMIDES

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

The synthesis of α-alkoxyphenylglutarimides has been realized with the purpose of studying their pharmacological properties.

Instead of the classical route an original method for the preparation of glutarimides has been devised, namely: acid → acid anhydride → amino-acid → imide.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Аветисян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 23, 354 (1970).
2. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Л. В. Азарян, Н. Е. Акопян, Д. А. Герасимян Арм. хим. ж., 27, 1056 (1974).
3. H. Schubert, H. Zschke, J. für pract. chem., 312 (3), 494 (1970).
4. О. Л. Мнджоян, М. Э. Пахлеванян, Д. А. Герасимян, Д. А. Мелконян, Арм. хим. ж., 27, 1051 (1974).
5. S. Wideqvist, Arkiv für Kemi, Band 3, no 7, 64 (1951).
6. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Н. Е. Акопян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 9, 722 (1966).