

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ
 НЕКОТОРЫЕ 5-АЛКИЛ-5-п-АЛКОКСИБЕНЗИЛБАРБИТУРОВЫЕ
 КИСЛОТЫ

А. Л. МНДЖОЯН и А. С. АДЖИБЕКЯН

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

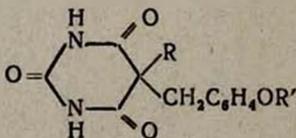
Поступило VII 1970

Для испытания биологических свойств синтезированы 5-алкил-5-п-алкоксибензилбарбитуровые кислоты конденсацией двузамещенных малоновых эфиров с мочевиной. Табл. 2, библиографических ссылок 12.

За последнее десятилетие значительное повышение интереса к производным барбитуровой кислоты связано с их разнообразными биологическими свойствами. Помимо широкого применения в медицинской практике в качестве снотворных, обезболивающих препаратов, а также средств против диабета [1], противоядия против яда гадюки [2] и т. д., производные барбитуровой кислоты находят все большее применение в химической промышленности.

Незамещенная барбитуровая кислота, конденсируясь с формальдепидом, образует смолы [3]. Некоторые ее производные применяются как катализаторы полимеризации галогенных винилов [4] и стирола [5]. По данным ряда авторов [6], эти кислоты принимают участие также в процессах жизнедеятельности. Так, тимин, содержащийся в составе ДНК, при биологическом окислении образует барбитуровую кислоту.

В ряду 5-алкил-5-бензилбарбитуровых кислот только 5-этил-5-бензилбарбитуровая кислота обладает гипнотическим эффектом [7]. Данные, свидетельствующие о перспективности исследований в данной области, послужили основой для синтеза 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот. В настоящей работе описывается группа веществ следующего строения.



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2 = \text{CHCH}_3; \quad R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9.$

По данным литературы, 5,5-дизамещенные барбитуровые кислоты, в основном, получают конденсацией эфиров циануксусной кислоты, соответствующих малоновых кислот, их эфиров или хлорангидридов с мочевиной [8,9]. Известен еще метод кон-

денсации диамида малоновой кислоты с диалкилкарбонатом в присутствии амида натрия в жидком аммиаке [10].

Нами выбран как более доступный с точки зрения исходных продуктов и простоты проведения реакций метод, основанный на конденсации мочевины с малоновыми эфирами.

Исходные монозамещенные малоновые эфиры получены взаимодействием диэтилового эфира малоновой кислоты с алкилбромидами в абсолютном толуоле в присутствии гидрида лития [11]. Промежуточные монозамещенные производные очищались обычной обработкой и после перегонки в вакууме в аналогичных условиях вводились в реакцию с *n*-алкоксibenзилхлоридами (табл. 1). Выходы двузамещенных малоновых эфиров колеблются от 43 до 68%. Конденсация двузамещенных малоновых эфиров с мочевиной проведена обычным способом в присутствии алкоголята натрия [12]. 5,5-Дизамещенные барбитуровые кислоты (табл. 2) выделяются в виде труднокристаллизующихся масел. Очистка конечных продуктов перекристаллизацией была затруднена ввиду их плохой растворимости, вследствие чего некоторые из них были подвергнуты очистке переводом в соответствующие натриевые соли.

Чистота двузамещенных малоновых эфиров проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия второй степени активности с подвижной фазой бензол—ацетон (10:1) и проявлением йодом.

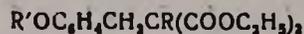
ИК спектры барбитуровых кислот содержат полосы поглощения $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$ ($1720-1755 \text{ см}^{-1}$) и $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ (1670 см^{-1}) групп.

Экспериментальная часть

Диэтиловые эфиры двузамещенных малоновых кислот. К 0,79 г (0,1 моля) измельченного гидрида лития в 100 мл абсолютного толуола при перемешивании прибавляют в течение 30 минут 0,1 моля свежеперегнанного монозамещенного малонового эфира в 100 мл абсолютного толуола и нагревают при $60-70^\circ$ в течение 2—3 часов, после чего приливают раствор 0,1 моля *n*-алкоксibenзилхлорида в 25 мл абсолютного толуола в течение 10 минут. Смесь кипятят 12 часов, охлаждают, отгоняют толуол, к остатку приливают воду, экстрагируют эфиром и после высушивания сульфатом натрия отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

*5-Алкил-5-*n*-алкоксibenзилбарбитуровые кислоты.* Получают этилат натрия из 60 мл абсолютного этилового спирта и 3,5 г (0,15 г-ат) натрия. К алкогольату прибавляют 6 г (0,1 моля) свежеперекристаллизованной мочевины и нагревают при перемешивании до растворения. Затем приливают 0,05 моля диэтилового эфира алкил-*n*-алкоксibenзилмалоновой кислоты. Смесь кипятят 12 часов, отгоняют спирт. После промывки эфиром остаток растворяют в 70—80 мл воды и водный слой при охлаждении льдом подкисляют 18—20%-ной соляной кислотой. Образ-

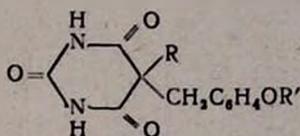
Таблица 1



R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Анализ, %				R _f
							найдено	вычислено	С		Н		
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	
C ₃ H ₅	CH ₃	44,4	188—190/2	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	1,0973	1,4940	81,81	82,05	67,18	66,23	7,65	7,84	0,68
C ₃ H ₇	CH ₃	56,2	192—193/2	C ₁₈ H ₂₆ O ₅	1,0957	1,4938	85,63	86,67	67,31	67,05	8,08	8,12	0,78
C ₄ H ₉	CH ₃	50,0	195—200/2	C ₁₉ H ₂₈ O ₅	1,0659	1,4896	91,95	91,29	67,90	67,83	8,80	8,39	0,76
CH ₃	C ₂ H ₅	58,3	190—192/1	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	1,0775	1,4911	82,90	82,05	67,76	66,20	6,96	7,84	0,75
C ₃ H ₅	C ₂ H ₅	48,8	198—200/1	C ₁₈ H ₂₆ O ₅	1,0710	1,4882	86,85	86,67	66,66	67,08	8,30	8,13	0,75
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	40,2	190—195/1	C ₁₉ H ₂₈ O ₅	1,0639	1,4898	91,40	91,29	67,64	67,83	7,95	8,36	0,80
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	59,5	202—203/1	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	1,0609	1,4887	95,29	95,91	68,18	68,55	8,20	8,62	0,72
CH ₃	C ₃ H ₇	54,3	195—198/1	C ₁₈ H ₂₆ O ₅	1,0557	1,4848	87,48	86,67	67,20	67,08	8,07	8,13	0,78
C ₃ H ₅	C ₃ H ₇	56,8	196—200/1	C ₁₉ H ₂₈ O ₅	1,0590	1,4898	91,81	91,29	67,88	67,83	8,80	8,36	0,72
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	44,3	206—207/1	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	1,0464	1,4890	96,66	95,91	68,35	68,53	8,85	8,60	0,65
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	44,2	207—210/1	C ₂₁ H ₃₂ O ₅	1,0400	1,4888	101,11	100,52	69,15	69,05	8,80	8,78	0,68
CH ₃	C ₄ H ₉	50,6	195—197/1	C ₁₉ H ₂₈ O ₅	1,0442	1,4888	92,84	91,30	68,20	67,83	7,80	8,30	0,67
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	58,5	200—201/2	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	1,0947	1,4869	94,55	95,91	68,40	68,55	7,99	8,60	0,58
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	49,6	205—206/2	C ₂₁ H ₃₂ O ₅	1,0403	1,4872	100,80	100,52	68,90	69,05	9,40	8,78	0,57
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	50,0	208—210/2	C ₂₂ H ₃₄ O ₅	1,0484	1,4868	103,80	105,14	69,60	69,78	9,28	9,44	0,56

вавшиеся маслообразные продукты перекристаллизовывают из этилового спирта; некоторые из них закристаллизовываются после длительного стояния в холодильнике.

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., С°	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
C ₃ H ₇	CH ₃	43,1	*	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	63,95	63,15	7,10	6,62	8,85	9,20
C ₄ H ₉	CH ₃	41,0	208—209	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	62,89	62,60	6,28	6,25	9,60	9,65
CH ₃	C ₂ H ₅	61,6	*	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	61,35	60,86	5,84	6,02	10,78	10,13
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	44,3	105—106	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	61,82	62,00	6,64	6,24	9,28	9,60
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	48,3	111—112	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	63,42	63,15	6,07	6,62	9,84	9,20
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	35,3	109—110	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄	63,82	64,53	7,12	7,00	8,13	8,82
CH ₃	C ₃ H ₇	50,0	136—137	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ H ₄	62,18	62,06	6,40	6,24	10,51	9,64
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	32,2	204—205	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	62,97	63,15	7,87	6,62	10,58	9,20
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	53,6	198—199	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄	64,35	64,10	6,78	6,90	8,85	8,78
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	55,2	162—163	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	64,90	65,01	7,40	7,27	8,22	8,43
C ₃ H ₅	C ₃ H ₇	41,5	95—96	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	64,69	64,58	6,20	6,37	9,54	8,88
CH ₃	C ₄ H ₉	47,3	122—123	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	63,23	63,15	6,18	6,62	9,34	9,20
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	46,7	192—195	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄	63,87	64,13	6,35	6,96	8,63	8,78
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	51,0	195—196	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	64,96	65,04	6,85	7,27	8,32	8,42
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	48,6	216—218	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄	65,80	65,85	7,16	7,56	8,00	8,08

* Натриевые соли.

ԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱԹԹՎԻ ԱՄԱՆՅՅԱԿՆԵՐ

ՄԻ ՔԱՆԻ 5-ԱԿԻԿ-5- ա-ԱԿԿՕՐՍԻԲԵՆԶԻԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱԹԹՈՒՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՏԱՆ և Ա. Ս. ՉԱԶԻԲԵԿՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հակացնցումային հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են բարբիտուրաթթվի մի շարք ածանցյալներ: Մալոնային սինթեզով ստացված միատեղակալված մալոնային էսթերները ալ-ակոբսիբենզիլբրոդիդների հետ լիթիումի հիդրիդի ներկայությամբ բացարձակ չոր տոլուոլի միջա-

վայրում փոխազդելով առաջացրել են երկտեղակալված մալոնային էսթերները: Վերջիններս նատրիումի ալկոհոլատի ներկայությամբ սպիրտի միջավայրում կոնդենսվում են միդանյութի հետ, տալով 5-ալկիլ -5- (պ-ալկոքսի-բենզիլ)բարբիտուրաթթուներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. *Vigante*, Acta univ. Latviensis, Med. Eakul. Serija. 2, 193 (1935); [С. А., 30 5307 (1936)].
2. *Такадзу, Сэкигуми*, Яп. пат. 6599 (1954); [РЖХ, 1958, 22504].
3. W. *Zerweck, M. Shubert*, Герм. пат. 734139 (1943); [С. А. 38, 1302 (1944)].
4. H. F. *Park*, пат. США 2.664.416 (1953); [С. А., 48, 4252 (1954)].
5. G. *Swann, E. L. Humberger*, Брит. пат. 684489 (1952); [С. А., 47, 7257 (1953)].
6. Ф. *Крик*, Хим. наука и пром., 1, 472 (1956); F. J. S. *Lara*, J. Bacter., 64, 271, 279 (1952); O. *Hayashi, A. Kornberg*, J. Am. Chem. Soc., 73, 2975 (1951).
7. A. *Dox, L. Yoder*, J. Am. Chem. Soc., 44, 1141 (1922).
8. Брит. пат. 468683 (1937); [С. А., 32, 730 (1938)].
9. K. *Abe*, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 885 (1955); [С. А., 50, 4978 (1956)].
10. K. *Shtmo, Sh. Wakamatsu*, С. А., 54, 6740g (1960).
11. О. Լ. *Մնձոյան, Э. Р. Багдасарян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 15, 371 (1962).
12. S. M. *McElvain, H. Burkett*, J. Am. Chem. Soc., 64, 1831 (1942).