

УДК 542.91+547.854.5

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XXXVIII. 5-*n*-АЛКОКСИФЕИЛ-5-ЭТИЛБАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ

О. Л. МНДЖОЯН, М. З. ПАХЛЕВАНЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН и
 Д. А. МЕЛКОНЯН

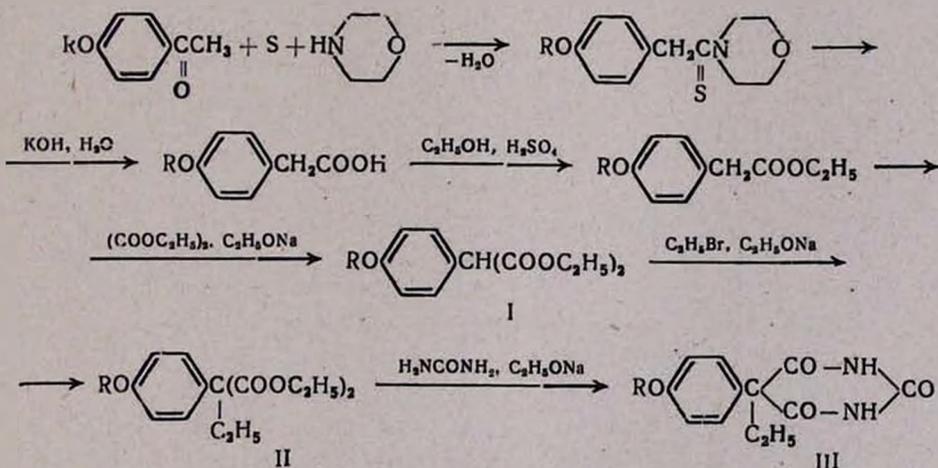
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 II 1974

Синтезированы 5-*n*-алкокси-5-этилбарбитуровые кислоты, проверена их противосудорожная активность.

Табл. 4, библиограф. ссылок 4.

С целью изучения влияния алкоксильной группы на свойства известного препарата люминала нами осуществлен синтез ряда барбитуровых кислот по следующей схеме:



Необходимые для синтеза *n*-алкоксифенилуксусные кислоты получены по реакции Вильгеродта через соответствующие тиоморфолиды [1]. Исходные *n*-алкоксиацетофеноны легко получены взаимодействием алкоксибензолов и уксусного ангидрида в присутствии фосфорной кислоты [2]. Как показали проведенные опыты, этот способ более доступен для *n*-алкоксифенилуксусных кислот, чем другие, в частности, чем способ их получения через *n*-алкоксибензилхлориды [3,4].

Показано, что введение алкоксигруппы в *пара*-положение фенильного кольца затрудняет их конденсацию с мочевиной.

Фармакологическое изучение полученных соединений установило у большинства из них наличие противосудорожных свойств. По противосудорожной активности соединения значительно уступают фенобарбиталу. Так, если средняя эффективная доза наиболее активного препарата ($R=CH_3$) равна 185 (145+237) мг/кг, то у фенобарбитала всего 5 (3,2 + 7,7) мг/кг.

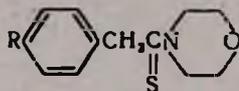
Полученные данные позволяют прийти к заключению, что введение в структуру фенобарбитала *n*-алкоксирадикалов приводит к резкому снижению противосудорожной активности.

Экспериментальная часть

Тиоморфолиды *n*-алкоксифенилуксусных кислот. Смесь 0,1 моля *n*-алкоксиацетофенона [2], 6,4 г (0,2 моля) серы и 17,4 г (0,2 моля) морфолина нагревалась сначала на водяной бане 6 час., затем на масляной бане (135°) 6 час. Содержимое колбы сливалось при перемешивании в стакан с 60 мл спирта. Кристаллы отфильтровывались, промывались на фильтре спиртом. Выходы 54,6—93,7%.

Чистота продуктов проверена хроматографически на тонком слое окиси алюминия III степени активности, подвижная фаза—хлороформ—спирт (30:1). Проявитель—пары йода (табл. 1).

Таблица 1



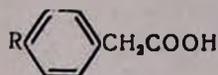
R	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %				R _f *
			N		S		
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃ O	80,00	49—55	4,85	5,57	12,44	12,75	0,870
C ₂ H ₅ O	92,30	78—82	4,65	5,28	12,28	12,09	0,733
C ₃ H ₇ O	93,70	85—88	4,36	5,01	12,29	11,46	0,855
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	72,76	85—90	4,79	5,01	11,38	11,46	0,800
C ₄ H ₉ O	84,28	83—86	4,65	4,77	10,75	10,92	0,825
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	67,75	80—85	4,45	4,77	10,87	10,92	0,740
C ₅ H ₁₁ O	54,67	60—65	4,78	4,56	10,60	10,42	0,859
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	76,87	53—55	4,65	4,56	10,36	10,42	0,848

* На окиси алюминия; п. ф. — хлороформ—спирт (30:1), проявлено парами йода.

***n*-Алкоксифенилуксусные кислоты.** Смесь 0,1 моля тиоморфолида, 80 г 50% раствора едкого кали и 140 мл этилового спирта кипятилась

6 час. Спирт отгонялся, к остатку добавлялась вода. Продукт реакции отфильтровывался и затем подкислялся соляной кислотой до полного удаления сероводорода. Образовавшаяся кислота отфильтровывалась. Выходы 68—92%, хроматография на закрепленном слое силикагеля, подвижная фаза—*n*-бутанол—аммиак (35:15), проявитель—бромкрезол пурпуровый. Молекулярные веса изопропокси- и изобутоксифенилуксусных кислот определены масс-спектрометрически [2].

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C (по лит. данным [3])	Анализ, %				R _f *
			С		Н		
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
CH ₃ O	70,0	84—86 (86)	64,5	65,06	5,6	6,03	0,459
C ₂ H ₅ O	68,0	90—96 (78)	66,2	66,66	7,1	6,66	0,486
C ₃ H ₇ O	71,7	82—84 (63)	68,89	68,04	7,9	7,22	0,500
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	80,7	57—59 (83)	68,11	68,04	7,2	7,22	0,507
C ₄ H ₉ O	77,0	72—73 (77)	69,89	69,72	7,9	7,69	0,529
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	92,0	85—87 (82)	69,22	69,72	7,11	7,69	0,514
C ₅ H ₁₁ O	72,0	71—72 (79)	70,31	70,27	8,9	8,10	0,528
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	95,0	85—78 (88)	70,38	70,27	8,3	8,10	0,521

* На закрепленном слое силикагеля, п. ф. *n*-бутанол—аммиак (35:15), проявлено бромкрезолом пурпуровым.

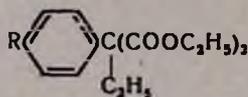
Диэтиловые эфиры *n*-изо-алкоксифенилмалоновых кислот (I) получены по [4]. R = *изо*-C₃H₇O; выход 48,5%, т. кип. 167—171°/1 мм, n_D^{20} 1,4939. Найдено %: С 64,89; Н 7,14. C₁₆H₂₃O₅. Вычислено %: С 65,30; Н 7,49; R_f = 0,9. R = *изо*-C₄H₉O, выход 49,5%, т. кип. 165—167°/1 мм, n_D^{20} 1,4920. Найдено %: С 66,23; Н 7,44. C₁₇H₂₄O₅. Вычислено %: С 66,23; Н 7,79. R_f = 0,8. R = *изо*-C₅H₁₁O, выход 65,3%, т. кип. 156—160°/1 мм, n_D^{20} 1,4915. Найдено %: С 66,60; Н 7,95. C₁₈H₂₆O₅. Вычислено %: С 67,08; Н 8,07. R_f = 0,9.

Диэтиловые эфиры *n*-алкоксифенилмалоновых кислот использованы для получения (*n*-алкоксифенил)этилмалоновых эфиров (табл. 3).

5-Этил-5-*n*-алкоксифенилбарбитуровые кислоты. К этилату натрия, приготовленному из 6,9 г (0,3 г-ат) натрия и 62,5 мл свежеперегнанного этилового спирта, добавлялось 6,96 г (0,11 моля) сухой мочевины. Смесь нагревалась при перемешивании до растворения мочевины. Затем добавлялось 0,1 моля диэтилового эфира *n*-алкоксифенилэтилмалоновой кислоты. После 2-часового кипячения на водяной бане спирт отгонялся и

при перемешивании добавлялась вода. Остаток отфильтровывался, фильтрат экстрагировался эфиром. Водный слой подкислялся до pH 1. Замещенная барбитуровая кислота осаждалась в виде масла, которое затем закристаллизовывалось. Перекристаллизация из спирта. Хроматография на закрепленном слое силикагеля, подвижная фаза—изопропиловый спирт—параформальдегид—аммиак (45:45:10), проявитель—раствор сульфата меди, пиридина (табл. 4).

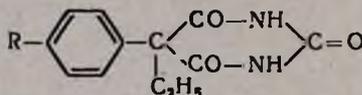
Таблица 3



R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	d_4^{20}	n_D^{20}	Анализ, %				R_f
					С		Н		
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃ O	33,81	140—145	1,0622	1,5018	65,05	65,30	7,15	7,48	0,809
C ₂ H ₅ O	61,50	145—148	1,0325	1,3542	66,09	66,23	7,38	7,79	0,815
C ₃ H ₇ O	45,42	138—142	1,0331	1,4982	67,13	67,08	7,84	8,07	0,878
изо-C ₃ H ₇ O	78,26	165—167	1,0377	1,4952	67,29	67,08	7,87	8,07	0,826
C ₄ H ₉ O	41,44	165—170	1,0221	1,4922	67,34	67,85	8,80	8,33	0,866
изо-C ₄ H ₉ O	49,00	155—157	1,0148	1,4910	67,55	67,85	8,65	8,33	0,877
C ₅ H ₁₁ O	60,00	167—170	1,0000	1,4944	68,81	68,57	8,25	8,57	0,889
изо-C ₅ H ₁₁ O	65,28	169—173	1,0036	1,4922	68,97	68,57	8,95	8,57	0,824

* На окиси алюминия; п. ф. — хлороформ—спирт (30:1), проявлено па рами йода

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %						R_f
			найдено			вычислено			
			С	Н	Н	С	Н	Н	
CH ₃ O	54,40	186—188	59,56	5,14	10,80	59,54	5,34	10,68	0,70
C ₂ H ₅ O	55,74	196—198	60,37	6,10	10,30	60,87	5,80	10,15	0,71
C ₃ H ₇ O	57,14	188—190	62,45	6,50	9,20	62,07	6,20	9,65	0,72
изо-C ₃ H ₇ O	33,56	168—170	61,98	5,94	9,53	62,07	6,20	9,65	0,70
C ₄ H ₉ O	48,74	185—186	63,01	6,71	8,96	63,15	6,58	9,21	0,73
изо-C ₄ H ₉ O	33,33	178—179	63,60	6,29	9,21	63,15	6,58	9,21	0,71
C ₅ H ₁₁ O	67,27	182—183	64,37	6,74	8,45	64,15	6,91	8,80	0,74
изо-C ₅ H ₁₁ O	41,25	179—180	64,31	7,20	8,63	64,15	6,91	8,80	0,71

ԵՐԿԶԻՄՆԱՅԻՆ ԿԱՐՔՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XXXVIII. 5-պ-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ-5-ԷԹԻԼԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱԹՔՈՒՆԵՐ

2. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Մ. Զ. ՓԱՀԼԵՎԱՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ Լ Զ. Ա. ՄԵԼՔՈՆՅԱՆ

Հայտնի դեղամիջոց՝ լյումինալի բիոլոգիական հատկությունների վրա ալկոքսի խմբի ադեղեղությունը ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի շարք 5-պ-ալկոքսիֆենիլ-5-էթիլբարբիտուրաթթուներ:

DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACIDS
5-p-ALKOXYPHENYL-5-ETHYLBARBITURIC ACIDSO. L. MNDJOYAN, M. Z. PAHLEVANIAN, J. A. GERASSIMIAN and
J. A. MELKONIAN

A series of 5-alkoxyphenyl-5-ethylbarbituric acids have been synthesised with the purpose of investigating the effect of the alkoxy group on the biological activity of the known drug luminal.

According to preliminary pharmacological data it may be concluded that the presence of an alkoxy group at the para position weakens the anticonvulsive properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. Schwenk, E. Bloch, J. Am. Chem. Soc., 64, 3051 (1942).
2. Օ. Լ. Մնջոյան, Գ. Ա. Գեւորյան, Մ. Յ. Փաղևանյան, Տ. Ա. Ասրատյան, Արմ. քիմ. թ., 22, 693 (1963).
3. Օ. Լ. Մնջոյան, Օ. Ե. Գասարյան, Արխիվ ԻՏՕՒ ԱՆ Արմ. ՍՍՐ; սպեց. զեղեմ 1949 ց.
4. H. Schubert, H. Zschke, J. prakt. Chem., 312, 494 (1970).