ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVII, № 5, 1974

УДК 542.91+547.854.5

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ МАЛОНОВЫХ ЭФИРОВ

А. С. АДЖИБЕКЯН, Ю. З ТЕР-ЗАХАРЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН
и Э. А. МАРКАРЯН

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

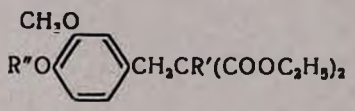
Поступило 19 VII 1972

Осуществлен синтез алкил-, аллил-3-метокси-4-алкоксибензилмалоновых эфиров и на их основе—соответствующих барбитуратов. Получены 2-алкил-(3-метокси-, 3,4-диметоксифенил)пропионовые кислоты, взаимодействием которых с 6-АПК синтезированы новые пенициллины.

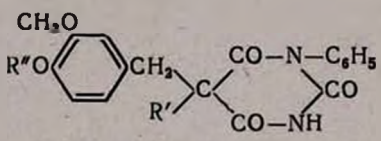
Изучены противосудорожные и мутагенные свойства барбитуратов и противомикробные свойства пенициллинов.

Табл. 6, библ. ссылок 6.

Ранее сообщалось о синтезе некоторых производных барбитуровых кислот на основе *п*-алкоксибензилзамещенных малоновых эфиров [1]. В настоящей статье приводятся результаты исследований по синтезу 3-метокси-4-алкоксибензил(алкил)малоновых эфиров (I), получению на их основе замещенных барбитуратов II, новых пенициллинов III и изучению их биологической активности.

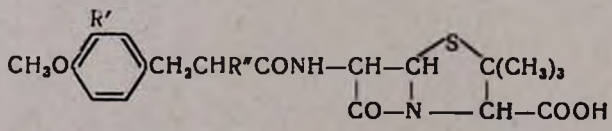


I



II

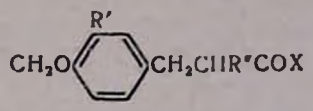
$R'=H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_3H_5$; $R''=CH_3, C_2H_5$.



III $R'=H, OCH_3$; $R''=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_3H_5$.

Взаимодействием 3-метокси-4-алкоксибензилхлоридов [2] с алкилзамещенными малоновыми эфирами [3] получены I, конденсацией их с фенилмочевиной (взятых в соотношении 1:1,5)—1-фенил-5-(3-метокси-4-алкокси)-5-алкилбарбитуровые кислоты (II) с выходом до 60%.

Для синтеза пенициллинов III диэтиловые эфиры алкил-4-метоксибензил-, алкил-3,4-диметоксибензилмалоновых кислот подвергают омылению и декарбоксилированию с выделением 2-алкил-3-(3-метокси-4-алкоксифенил)пропионовых кислот (IV, X=OH, R′=OCH_3, H), хлорангидриды которых вводят в реакцию с 6-АПК с образованием соответствующих пенициллинов III [4].



IV R′=H, OCH_3; R″=CH_3···C_4H_9, C_3H_5

Изучение противосудорожных свойств не выявило активности у II на судороги, вызванные никотином, коразолом, ареколином и электрическим током.

Изучение мутагенного действия замещенных барбитуровых кислот II по методу, описанному нами ранее [5], показало, что многие соединения из этой группы обладают мутагенным действием, увеличивают частоту реверсии по треониновому локусу у биохимического мутанта Escherichie coli P-672 до 140% по сравнению с контролем (табл. 1). Мутагенным действием обладают те соединения, у которых R′=H, CH_3, C_2H_5. Замена R″=CH_3O на R″=OC_2H_5 не повлияло на мутагенную активность соединений. Изучение наиболее активных соединений будет продолжено .

Таблица 1

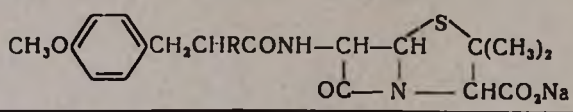
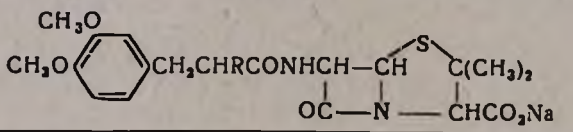
Частота возникновения ревертантов под воздействием замещенных барбитуровых кислот

CH_3O, R″O, CH_2, C, R′, CO—N—C_6H_5, CO, CO—NH		Ревертанты	
R′	R″	абсолютные числа	% к контролю
H	CH_3	81	135
CH_3	CH_3	74	124
C_2H_5	CH_3	72	120
C_3H_7	CH_3	60	100
C_4H_9	CH_3	60	100
C_3H_5	CH_3	60	100
H	C_2H_5	66	110
CH_3	C_2H_5	74	124
C_2H_5	C_2H_5	84	140
C_3H_7	C_2H_5	60	100
C_4H_9	C_2H_5	72	122
C_3H_5	C_2H_5	60	100
Контроль		60	100

Полученные пенициллины мало токсичны; переносимость их находится в пределах 1500—2000 *мг/кг* при однократном внутривенном введении белым мышам; они обладают низкой йодометрической активностью. В основном алкоксипроизводные несколько активнее соответствующих диалкоксипроизводных (табл. 2). Такое соотношение активности подтвердилось и при изучении антимикробного действия. Антибактериальная активность в отношении грамположительных бактерий (Staph. aureus, Staph. albus Strept. pyrogenes B. Subtilis) снижается при введении метоксигруппы в *мета*-положение. В отношении грамотрицательных бактерий (E. coli, o-ss, Sh. dys. Flexneri, E. tiphi prot. vulgaris) испытанные пенициллины неактивны. Некоторые пенициллины оказались в 4 раза активнее бензилпенициллина в отношении устойчивых стафилококков, выделенных в клинике. Эти пенициллины разлагаются пенициллиназой Bac. licheniformis 749/с за час в количестве 30 и 35 единиц, соответственно. В тех же условиях разлагается 60 единиц бензилпенициллина.

Таблица 2

Сравнительная активность пенициллинов

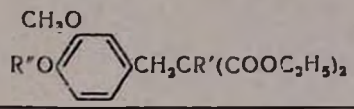
R	Йодометрическая активность, *ед/мг*	Минимальная бактериостатическая концентрация, *мкг/мл*										
		Staph. aureus 209 p	Staph. albus	Strept. Pyogenes	B. subtilis Atcc	E. coli O—55	Sh. dys. Flexneri	E. typhi	Prot. vulgaris	St. 209 адаптир. к б/п	Staph. 39	Staph. 186
											клинич. пенициллиназ. продуц.	
												
CH_3	80	6,25	6,25	6,25	31,2	>500	>500	>500	>500	>500	500+	500
C_2H_5	570	0,048	0,09	0,78	15,6	>500	250	250	>500	500	500—	500—
C_3H_7	680	0,19	0,19	0,78	3,9	>500	250	250	>500	>500	500— 250±	500+
C_4H_9	540	0,09	0,09	0,78	3,9	>500	500	500	>500	500	500—	500++
C_3H_5	860	0,09	0,09	0,78	1,9	>500	62,5	62,5	>500	125	500—	500++
												
CH_3	148	12,5	12,5	2,5	31,2	>500	>500	>500	>500	>500	500	>500
C_2H_5	44	12,5	12,5	25	>31,2	>500	>500	>500	>500	>500	500++	500++
C_3H_7	270	3,12	1,56	6,25	>15,6	>500	>500	>500	>500	>500	500++	500++
C_4H_9	540	0,78	0,78	1,56	15,6	>500	500	>500	>500	>500	500++	500
C_3H_5	530	1,56	1,56	1,56	1,56	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

Экспериментальная часть

Диэтиловые эфиры двузамещенных малоновых кислот (I). К 0,79 *г* (0,1 моля) измельченного гидрида лития в 100 *мл* абс. толуола при перемешивании прибавляют в течение 30 мин. 0,1 моля свежеперегнанно-

го алкил-, аллилзамещенного малонового эфира в 100 *мл* абс. толуола и нагревают при 60—70° 2—3 часа, после чего прикапывают раствор 0,1 моля 3-метокси-4-алкоксибензилхлорида в 30 *мл* абс. толуола. Смесь кипятят 8 час., охлаждают, отгоняют толуол, к остатку приливают воду, экстрагируют эфиром и после высушивания над сернокислым натрием отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме (табл. 3).

Таблица 3



R′	R″	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °C/ *мм*	n_D^{20}	d_4^{20}	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	R_f^*
H	CH_3	$C_{16}H_{22}O_6$	74,9	200—201/1	1,5026	1,1349	61,35	61,92	7,28	7,14	0,66
CH_3	CH_3	$C_{17}H_{24}O_6$	61,4	203—204/1	1,4983	1,1191	62,70	62,91	7,13	7,45	0,52
C_2H_5	CH_3	$C_{18}H_{26}O_6$	50,0	207—208/1	1,5016	1,1303	63,58	63,88	7,21	7,74	0,59
C_3H_7	CH_3	$C_{19}H_{28}O_6$	53,2	220—222/1	1,5000	1,1074	65,10	64,75	8,40	8,00	0,58
C_4H_9	CH_3	$C_{20}H_{30}O_6$	54,6	221—223/1	1,4960	1,0835	65,90	65,55	8,11	8,25	0,67
C_3H_5	CH_3	$C_{19}H_{26}O_6$	58,3	195—200/2	1,5002	1,1035	65,23	65,12	7,55	7,48	0,77
H	C_2H_5	$C_{17}H_{24}O_6$	60,0	190—192/1	1,4972	1,1042	62,51	62,94	7,30	7,45	0,70
CH_3	C_2H_5	$C_{18}H_{26}O_6$	59,1	210—211/1	1,4920	1,0865	64,40	63,88	7,90	7,74	0,72
C_2H_5	C_2H_5	$C_{19}H_{28}O_6$	45,0	204—205/1	1,4930	1,0997	64,05	64,75	8,40	8,00	0,62
C_3H_7	C_2H_5	$C_{20}H_{30}O_6$	54,0	198—200/1	1,4952	1,0530	65,96	65,55	9,00	8,25	0,60
C_4H_9	C_2H_5	$C_{21}H_{32}O_6$	47,0	172—175/0,5	1,4950	1,0937	66,80	66,29	7,90	8,47	0,62
C_3H_5	C_2H_5	$C_{20}H_{28}O_6$	61,2	206—208/1	1,5002	1,0741	65,35	65,91	8,25	7,74	0,53

* Система бензол—ацетон, 20:1.

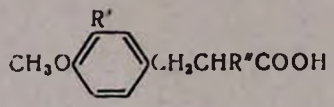
2-Алкил-3-(3,4-диметоксифенил)пропионовые кислоты (IV, R′= OCH_3, R = CH_3,.... C_4H_9, C_3H_5). Смесь 0,1 моля диэтилового эфира алкил- 3,4-диметоксибензилмалоновой кислоты и 0,32 моля 10% водно-спиртового раствора едкого натра нагревают 6 час., отгоняют спирт и экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют соляной кислотой; получают около 30 *г* маслообразных продуктов. Декарбоксилирование последних при 170—180° приводит к получению 2-алкил-3-(3,4-диметоксифенил)пропионовых кислот.

Аналогично получаются и 2-алкил-3-(*п*-метоксифенил)пропионовые кислоты (табл. 4).

1-Фенил-5-(3-метокси-4-алкоксибензил)-5-алкилбарбитуровые кислоты (II). К алкоголяту, полученному из 60 *мл* абс. этилового спирта и 4 *г* (0,175 *г-ат*) металлического натрия, прибавляют 10,2 *г* (0,075 моля) фенилмочевины и нагревают до ее растворения. Затем приливают 0,05 моля диэтилового эфира 3-метокси-4-алкоксибензилалкилмалоновой кислоты.

Смесь кипятят на водяной бане 12 час. Отгоняют спирт, остаток промывают эфиром, растворяют в воде и подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты (табл. 5); выпадают кристаллы или получаются маслообразные продукты, закристаллизовывающиеся при стоянии в холодильнике. Перекристаллизовывают из 50% этилового спирта или воды.

Таблица 4



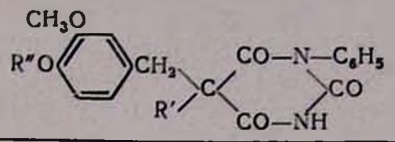
R"	R'	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено
CH_3	H	$C_{11}H_{14}O_3$	74,1	168—170/2	*	—	68,30	68,02	7,52	7,27
C_2H_5	H	$C_{12}H_{16}O_3$	76,9	172—174/2	*	—	69,00	69,21	7,35	7,74
C_3H_7	H	$C_{13}H_{18}O_3$	82,8	185—187/7	1,5252	1,0598	71,08	71,24	8,00	8,16
C_4H_9	H	$C_{14}H_{20}O_3$	75,7	188—190/2	1,5030	1,0345	70,92	71,16	8,41	8,53
C_3H_5	H	$C_{13}H_{16}O_3$	75,9	195—197/4	1,5242	1,0842	71,30	70,89	7,22	7,32
CH_3	OCH_3	$C_{12}H_{16}O_4$	53,5	200—202/6	*	—	64,74	64,25	7,45	7,18
C_2H_5	OCH_3	$C_{13}H_{18}O_4$	66,6	192—195/3	*	—	65,30	65,53	7,28	7,61
C_3H_7	OCH_3	$C_{14}H_{20}O_4$	70,0	208—210/6	1,5132	1,0740	66,35	66,64	8,08	7,99
C_4H_9	OCH_3	$C_{15}H_{22}O_4$	71,2	212—215/6	1,5068	1,0686	67,38	67,64	8,10	8,33
C_3H_5	OCH_3	$C_{14}H_{18}O_4$	68,2	215—217/7	*	—	67,65	67,18	6,91	7,24

* Вязкие вещества.

1-Метил-2-(п-метоксифенил)этилпенициллины. К раствору 4,3 *г* (0,02 моля) хлорангидрида 2-метил-3-(*п*-метоксифенил)пропионовой кислоты в 40 *мл* абс. ацетона добавляют при перемешивании в течение 15 мин. смесь растворов (0,02 моля) 6-АПК в 50 *мл* абс. ацетона и 5 *г* $NaHCO_3$ в 90 *мл* воды. Перемешивают 4 часа, оставляют на ночь и экстрагируют эфиром. К водному слою добавляют 50 *мл* чистого эфира, подкисляют 1 *н* соляной кислотой до pH 2—3 и водный слой экстрагируют эфиром. Экстракт промывают ледяной водой, сушат над сернокислым натрием в течение часа и подщелачивают 8% раствором бикарбоната натрия до pH 7,0. Водный слой экстрагируют эфиром и леофилизируют. Получаются натриевые соли пенициллинов. Часть эфирного раствора после подщелачивания упаривают в вакууме и полученный пенициллин используют для хроматографии, ИК спектроскопии и анализов (табл. 6).

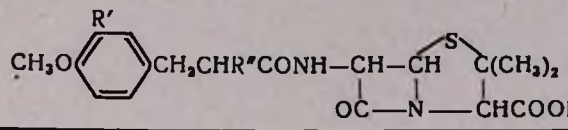
Биологический эксперимент. Антибактериальную активность пенициллинов определяли методом двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (pH 7,2—7,4) при микробной нагрузке 20 млн. микробных тел в *мл*. Определялись минимальные концентрации пенициллинов, вызывающие полную задержку роста микроорганизмов.

Таблица 5



R′	R″	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
H	CH_3	$C_{19}H_{18}N_2O_5$	61,9	189—190	63,42	64,39	5,63	5,12	7,79	7,90
CH_3	CH_3	$C_{20}H_{20}N_2O_5$	54,1	131—132	64,79	65,20	6,20	5,47	7,30	7,60
C_2H_5	CH_3	$C_{21}H_{22}N_2O_5$	64,3	179—180	66,26	65,97	6,02	5,80	7,34	7,32
C_3H_7	CH_3	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	59,4	153—155	66,45	66,65	6,02	6,10	6,85	7,06
C_4H_9	CH_3	$C_{23}H_{26}N_2O_5$	51,7	196—198	67,20	67,31	6,42	6,38	6,42	6,82
C_3H_5	CH_3	$C_{22}H_{22}N_2O_5$	49,3	150—151	67,02	66,99	6,20	5,85	6,65	7,05
H	C_2H_5	$C_{20}H_{20}N_2O_5$	69,4	155—156	65,05	65,20	5,40	5,47	7,31	7,60
CH_3	C_2H_5	$C_{21}H_{22}N_2O_5$	76,8	160—161	65,62	65,97	5,60	5,80	7,10	7,32
C_2H_5	C_2H_5	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	67,5	145—146	65,50	66,65	6,00	6,10	7,00	7,06
C_3H_7	C_2H_5	$C_{23}H_{26}N_2O_5$	54,5	162—164	67,20	67,31	6,21	6,38	6,61	6,82
C_4H_9	C_2H_5	$C_{24}H_{28}N_2O_5$	75,0	173—174	68,15	67,90	6,32	6,64	6,62	6,59
C_3H_5	C_2H_5	$C_{23}H_{24}N_2O_5$	58,2	118—120	67,16	67,63	6,15	5,92	6,72	6,86

Таблица 6



R″	R′	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, % N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено	R_f
CH_3	H	$C_{16}H_{24}N_2O_5S$	40,0	98—99	6,40	7,12	8,00	8,16	0,60
C_2H_5	H	$C_{20}H_{26}N_2O_5S$	53,3	72—74	6,76	6,89	7,53	7,88	0,58
C_3H_7	H	$C_{21}H_{28}N_2O_5S$	32,1	89—90	6,50	6,66	7,20	7,62	0,68
C_4H_9	H	$C_{22}H_{30}N_2O_5S$	61,0	99—100	6,02	6,45	7,10	7,38	0,65
C_3H_5	H	$C_{21}H_{26}N_2O_5S$	58,3	73—74	6,67	6,69	8,04	7,66	0,62
CH_3	OCH_3	$C_{20}H_{28}N_2O_6S$	58,0	74—75	7,00	6,68	8,01	7,59	0,52
C_2H_5	OCH_3	$C_{21}H_{28}N_2O_6S$	42,8	82—83	6,28	6,41	7,31	7,36	0,48
C_3H_7	OCH_3	$C_{22}H_{30}N_2O_6S$	52,1	101—102	6,25	6,23	7,08	7,12	0,57
C_4H_9	OCH_3	$C_{23}H_{32}N_2O_6S$	49,3	64—65	6,32	6,08	7,58	6,91	0,61
C_3H_5	OCH_3	$C_{22}H_{28}N_2O_6S$	56,3	70—72	6,35	6,25	7,84	7,15	0,67

Испытание проводили сравнительно с натриевой солью бензилпенициллина [4]. Для определения степени гидролиза пенициллинов пенициллиназой Bac. licheniformis 749/c применили йодометрический метод. Гидролиз проводили в буферном растворе (pH 6,8—7,0) при 37°. Исходная концентрация пенициллинов 2000 ед/*мл*. Определяли количество пенициллина в единицах действия, инактивированные I ед. пенициллиназы за 1 час. [6]

ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՄԱԼՈՆԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ա. Ս. ՀԱՋԻԲԵԿՅԱՆ, Յու. Զ. ՏԵՐ-ԶԱՔԱՐՅԱՆ, Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ալկիլ-, ալիլ-3-մեթոքսի-4-ալկոքսիբենզիլ մալոնային էսթերների հիման վրա սինթեզված են համապատասխան բարբիտուրատներ։ Ստացված են նաև 2-ալկիլ-3-(3-մեթոքսի-, 3, 4-դիմեթոքսիֆենիլ)պրոպիոնական թթուներ, որոնց քլորանհիդրիդների հետ 6-АПК *փոխազդմամբ սինթեզված են պենիցիլիններ։ Ուսումնասիրված են բարբիտուրատների հակացնցումային և մուտագեն, իսկ պենիցիլինների՝ հակամիկրոբային հատկությունները։*

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS ON THE BASIS OF SUBSTITUTED MALONATES

A. S. HAJIBEKIAN, I. Z. TER-ZAKARIAN, G. M. PARONIKIAN and E. A. MARGARIAN

On the basis of alkyl-, allyl-3-methoxy-, 4-alkoxy malonates and 2-alkyl-3 (3-methoxy; 3,4-dimethoxyphenyl)propionic acids the corresponding barbiturates and penicillins have been synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. Л. Мнджоян, А. С. Аджибекян,* Арм. хим. ж., 9, 834 (1971).
2. *E. R. Shepard, J. F. Noth,* J. Am. Chem. Soc., 72, 4364 (1950).
3. *О. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян,* Изв. АН Арм. ССР, ХН, 15, 371 (1962).
4. *А. Л. Мнджоян, М. Г. Цинкер, Э. С. Мкртчян, Ю. З. Тер-Захарян, Ш. Г. Оганян,* Хим. фарм. ж., 3, 5 (1970).
6. *Ю. З. Тер-Захарян, Ш. Г. Оганян,* Антибиотики, 1, 11 (1971).
5. *Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян,* Генетика, 7, 113 (1971).