

УДК 542.91+547.854.5

НЕКОТОРЫЕ 5- И N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

А. С. АДЖИБЕКЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН, Л. М. САРКИСЯН и
 Э. А. МАРКАРЯН .

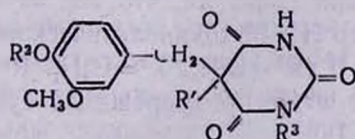
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна

АН Армянской ССР, Ереван

Взаимодействием двузамещенных малоновых эфиров с мочевиной и фенилмочевинной получены арилзамещенные барбитуровые кислоты (I, II). Реакцией 3-метокси-4-алкоксибензилхлоридов с барбитуровой кислотой синтезированы 1,3-диарилзамещенные барбитураты (IV), а взаимодействием N-(3-метокси-4-алкоксибензил)тиомочевин с малоновым эфиром — N-монозамещенные тиобарбитураты III (X=S); окислением последних получены N-моноарилзамещенные барбитуровые кислоты III (X=O).

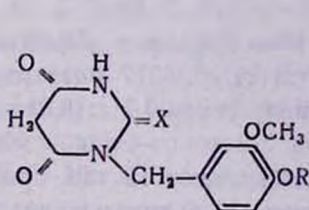
Табл. 3, библи. ссылок 9.

Продолжая изучение противосудорожных и мутагенных свойств [1] различных арил- и ариалкилзамещенных производных барбитуровых кислот, мы синтезировали новый ряд этих соединений (I—IV).

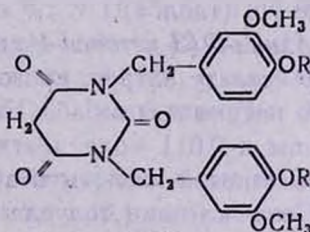


I R'=H, C₂H₅; R²=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉; R³=H.

II R'=H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₃H₅; R²=C₂H₇, C₄H₉; R³=C₆H₅



III (X=OS)



IV

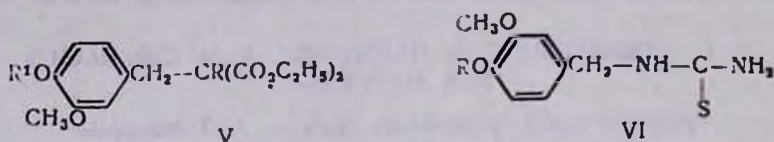
III, IV R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉.

Синтез I и II конденсацией мочевины или фенилмочевинной с соответствующими эфирами двузамещенной малоновой кислоты (V) в этиловом спирте привел к незначительным выходам целевых продуктов (табл. I).

Использование метилата магния в метанольном растворе [2] также было неудачно.

Разработанный нами метод конденсации в толуольном растворе в присутствии этилата натрия обеспечивает выход I и II до 78%.

Взаимодействием малонового эфира с N-(3-метокси-4-алкоксибензил)тиомочевинами (VI) [3] получены N-замещенные тиобарбитуровые кислоты III (X=S). Последние окислением 30% перекисью водорода переведены в барбитураты III (X=O).



Для получения N,N'-дизамещенных барбитуровых кислот IV использован метод непосредственного алкилирования барбитуровой кислоты [5,6].

ИК спектры I—IV соответствуют их строению и позволяют судить о некоторых закономерностях в этом ряду [7].

Изучение мутагенного действия по [8] показало, что I и II при R'=H, CH₃, C₂H₅ увеличивают обратные мутации по треониновому локусу *Escherichia coli* P-678 и лизинового локусу *Actinomyces rimosus*—222 до 43%. Для различных III и IV выявлена одинаковая активность индуцирования ревертантов на 25—75%. Тиоаналоги III (X=S) не отличаются от III (X=O).

Проводилось также изучение противосудорожных свойств по [9]. Результаты исследований показали, что все изученные соединения не проявляют центрального Н и М-холинэргического действия. Некоторый интерес представляли II (R¹=C₂H₅, R²=C₂H₅, R¹=C₂H₅, R²=C₃H₇, которые в дозе 100—200 мг/кг предупреждали судороги от коразола.

Экспериментальная часть

3-Метокси-4-алкоксибензилалкилмалоновые эфиры V получены аналогично [1] (табл. 1).

5-Алкил-5-(3-метокси-4-алкоксибензил)барбитуровые кислоты I. К сухому этилату натрия, приготовленному из 0,4 г (0,017 г-ат) металлического натрия и 8 мл абс. спирта, добавляют смесь 0,7 г (0,011 моля) мочевины и 0,011 моля диэтилового эфира 3-метокси-4-алкоксибензилалкилмалоновой кислоты в абс. толуоле. Нагревают 12 час. при 120—130°. После отгонки толуола осадок растворяют в воде, экстрагируют эфиром и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси спирт—вода (табл. 2).

5-Алкил-5-(3-метокси-4-алкоксибензил)-1-фенилбарбитуровые кислоты II получены вышеописанным методом. В некоторых случаях (R²=C₄H₉, R¹=C₂H₅, C₃H₇) барбитураты получаются в виде масел, кри-

сталлизующихся при стоянии в вакуум-экспикаторе в течение 4—5 дней (табл. 2).

3-Метокси-4-алкоксибензилалкилмалоновые эфиры V

Таблица I

R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	А н а л и з, %				R*
						С		Н		
						найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	
H	C ₃ H ₇	44,5	200—202/1	1,5018	1,0942	63,99	63,88	7,58	7,74	0,74
CH ₃	C ₃ H ₇	61,0	198—200/2	1,4982	1,1064	64,92	64,75	7,76	8,00	0,68
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	46,5	224—225/1	1,4842	1,0541	65,54	65,55	8,34	8,25	0,57
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	50,1	210—212/1	1,4942	1,0821	65,92	66,29	8,30	8,47	0,73
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	41,8	232—234/1	1,4978	1,0878	66,59	66,91	8,75	8,76	0,61
C ₃ H ₅	C ₃ H ₇	61,8	207—209/2	1,5042	1,0837	66,60	66,64	8,40	7,99	0,65
H	C ₄ H ₉	87,5	210—212/1	1,4921	1,0701	65,00	64,75	8,02	8,00	0,70
CH ₃	C ₄ H ₉	50,0	209—210/1	1,4900	1,0573	65,26	65,52	8,05	8,25	0,71
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	44,8	220—222/1	1,4911	1,0646	66,69	66,28	8,80	8,48	0,74
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	58,7	206—209/0,5	1,4922	1,0804	67,29	66,98	8,47	8,68	0,62
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	53,2	218—219/0,5	1,4930	1,0691	68,06	67,61	8,70	8,88	0,63
C ₃ H ₅	C ₄ H ₉	65,3	215—220/1	1,4974	1,0508	67,34	67,32	8,67	8,21	0,65

* ТХС на окиси алюминия, бензол—ацетон (20:1).

N-(3-Метокси-4-алкоксибензил)тиомочевины VI. В раствор 0,05 моля 3-метокси-4-алкоксибензилизотиоцианата [4] и 25 мл абс. спирта при охлаждении пропускают аммиак до насыщения, оставляют на ночь и образовавшиеся кристаллы промывают абс. спиртом, высушивают и перекристаллизовывают из абс. спирта. R=CH₃, выход 80,4%, т. пл. 194—195° [7]. Найдено %: N 12,80; S 14,13. C₁₀H₁₄N₂SO₂. Вычислено %: N 12,36; S 14,15. R=C₂H₅, выход 65,5%, т. пл. 158—159°. Найдено %: N 11,49; S 12,89. C₁₁H₁₆N₂SO₂. Вычислено %: N 11,65; S 13,32. R=C₃H₇, выход 68,0%, т. пл. 143—144°. Найдено %: N 11,01; S 12,97. C₁₂H₁₈N₂SO₂. Вычислено % N 11,04; S 12,66. R=C₄H₉, выход 84,0%, т. пл. 145—146°. Найдено %: N 10,41; S 11,54. C₁₃H₂₀N₂SO₂. Вычислено %: N 10,43; S 11,54.

N-(3-Метокси-4-алкоксибензил)тиобарбитуровые кислоты III (X=S). К этилату натрия, приготовленному из 2,3 г (0,1 г-ат) натрия и 80 мл абс. спирта, при перемешивании прибавляют 9,6 г (0,06 моля) малонового эфира и 0,06 моля VI. Нагревают 35 час. Смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают водой, растворяют в 5% растворе едкого кали, фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой. Кристаллы отделяют, промывают водой и высушивают (табл. 3).

Таблица 2

1,5,5-Тризамещенные барбитуровые кислоты I, II

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	Т. пл., °С	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
H	CH ₃	H	43,0	165—166	55,95	56,10	6,01	5,68	10,30	10,60
H	C ₂ H ₅	H	72,0	217—218	57,66	57,56	6,05	5,51	8,98	9,55
H	C ₃ H ₇	H	66,6	148—150	59,39	59,18	5,86	5,90	8,95	9,10
H	C ₄ H ₉	H	60,0	140—142	60,10	60,00	6,24	6,32	8,25	8,78
C ₂ H ₅	CH ₃	H	63,3	184—185	59,25	58,81	6,92	6,60	8,95	9,15
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	56,3	210—212	59,82	60,00	6,51	6,29	8,88	8,74
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	H	52,0	*	61,30	61,06	6,50	6,63	8,22	8,38
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	H	54,2	154—156	62,31	62,05	6,80	6,94	8,08	8,04
H	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	78,9	160—161	64,40	64,85	5,51	5,98	7,32	7,26
CH ₃	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	35,0	90—92	66,20	66,65	6,13	6,10	7,07	7,06
C ₃ H ₅	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	44,0	*	68,00	67,31	6,82	6,37	6,80	6,83
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	44,4	*	67,56	67,91	7,08	6,65	7,04	6,60
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	60,0	163—164	67,90	68,47	6,71	6,90	6,42	6,39
C ₃ H ₅	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	46,6	102—105	68,01	68,20	6,19	6,22	6,52	6,62
H	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	52,0	140—142	66,82	66,65	6,55	6,10	6,70	7,07
CH ₃	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	50,0	136—137	67,30	67,31	6,38	6,31	6,64	6,82
C ₃ H ₅	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	60,0	*	68,32	68,00	6,90	6,62	6,62	6,58
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	54,5	109—110	68,20	68,47	6,71	6,89	6,22	6,39
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	55,5	104—105	68,40	68,57	6,81	7,15	6,36	6,20
C ₃ H ₅	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	51,3	97—98	68,80	68,79	6,40	6,46	6,22	6,41

* Маслообразное вещество.

N-(3-Метокси-4-алкоксибензил)барбитуровые кислоты III ($X=O$). Получены по [4] из VII окислением перекисью водорода (табл. 3).

1,3-бис-(3-Метокси-4-алкоксибензил)барбитуровые кислоты IV. Получены по [6]. $R=CH_3$, выход 65,4%, т. пл. 202—204°. Найдено %: С 61,18; Н 5,65; N 6,70. $C_{22}H_{24}N_2O_7$. Вычислено %: С 61,67; Н 5,64; N 6,54. $R=C_2H_5$, выход 61,4%, т. пл. 215—216°. Найдено %: С 63,60; Н 6,47; N 6,44. $C_{24}H_{28}N_2O_7$. Вычислено %: С 63,14; Н 6,18; N 6,14. $R=C_3H_7$, выход 56,4%, т. пл. 219—220°. Найдено %: С 63,82; Н 7,04; N 5,63. $C_{26}H_{32}N_2O_7$. Вычислено %: С 64,40; Н 6,65; N 5,78. $R=C_4H_9$, выход 74,0%, т. пл. 196—197°. Найдено %: С 65,32; Н 7,46; N 5,50. $C_{28}H_{36}N_2O_7$. Вычислено %: С 65,50; Н 7,08; N 5,46.

Таблица 3

N-Замещенные барбитуровые кислоты III

R	X	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %								R _f
				C		H		N		S		
				най­дено	вычис­лено	най­дено	вычис­лено	най­дено	вычис­лено	най­дено	вычис­лено	
CH ₃	S	50,9	85—86	—	—	—	—	10,04	9,78	10,42	10,80	0,55
C ₂ H ₅	S	72,4	101—102	—	—	—	—	8,87	9,09	10,77	10,40	0,59
C ₃ H ₇	S	48,6	135—136	—	—	—	—	8,78	8,69	9,92	9,95	0,63
C ₄ H ₉	S	47,0	82—83	—	—	—	—	8,01	8,28	10,00	9,50	0,62
CH ₃	O	53,8	175 разл.	56,10	56,11	5,26	5,06	9,51	10,06	—	—	—
C ₂ H ₅	O	85,8	169—170	57,30	57,52	5,85	5,52	9,20	9,58	—	—	—
C ₃ H ₇	O	66,6	90—92	58,61	58,82	5,75	5,92	8,82	9,14	—	—	—
C ₄ H ₉	O	75,0	104—105	60,00	60,05	6,50	6,30	8,51	8,74	—	—	—

* ТСХ на силуфоле UV-254, элюирование системой метанол—эфир (1:2).

ՄԻ ՇԱՐՔ 5- եւ N-ԱՐԻԼՏԵՂԱԿԱԿԱՍԹ ԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱՏՆԵՐ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ս. ՀԱՋԻԲԵԿՅԱՆ, Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Լ. Մ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ Ե Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Հակացնցումային և մուտագեն հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով երկտեղակալված մալոնային էսթերների և միզանյութի ու ֆենիլմիզանյութի փոխազդմամբ սինթեզված են 5- և N-արիլ տեղակալված բարբիտուրատները:

3-Մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզիլթիուրիդների և բարբիտուրաթթվի կոնդենսումից ստացված են 1,3-երկտեղակալված բարբիտուրատներ, իսկ N-(3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզիլ)թիոմիզանյութերի և մալոնային էսթերի կոնդենսումից՝ թիոբարբիտուրատներ, որոնց օքսիդացումից էլ ստացվել են N-տեղակալված բարբիտուրատները:

SOME 5- AND N-ARYLSUBSTITUTED BARBITURATES
AND THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

A. S. HAJIBEKIAN, G. M. PARONIKIAN, L. M. SARKISSIAN
and E. A. MARKARIAN

For the purpose of investigating the anticonvulsive and the mutagenic properties several 5-and N-substituted and also 1,3-twoaryl substituted barbiturates have been synthesized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, А. С. Аджибекян, Арм. хим. ж., 27, 434 (1974).
2. F. F. Blicke, M. F. Zienty, J. Am. Chem. Soc., 63, 2993 (1941).
3. M. G. Ettlinger, A. Kjer, C. P. Thopson, M. Wagnleres, Acta Chem. Scand., 20 (7), 1778 (1966); [С. А., 66, 34899с (1967)].
4. М. А. Қалдрикян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 24, 913 (1971).
5. С. М. Samour, J. F. Reinhard, J. A. Vido, J. Med. Chem., 14, 187 (1971).
6. М. А. Қалдрикян, Н. А. Нерсисян, Арм. хим. ж., 26, 950 (1973).
7. Л. В. Хажакян, А. С. Аджибекян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж.,
8. Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян, М. Г. Оганесян, Генетика, 7, 113 (1971).
9. М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Руководство по фармакологии, том 1, Л., 1961, стр. 321.