

С- И N-АРИЛЦИКЛОАЛКИЛМЕТИЛБАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ

А. С. АДЖИБЕКЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН, Г. А. ДАРБИНЯН,
 Э. А. ТУМАСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

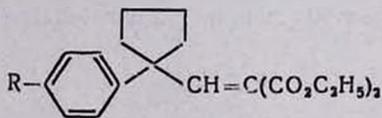
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 17 V 1976

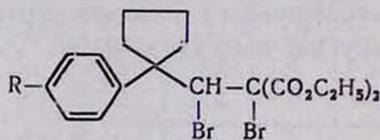
Синтезированы алкиларилциклопентилметилмалоновые эфиры, взаимодействием которых с мочевиной и фенилмочевиной получены соответствующие 1,5-замещенные барбитуровые кислоты. Для получения N-арилциклоалкилметилбарбитуровых кислот синтезированы соответствующие замещенные мочевины.

Табл. 3, библиограф. ссылок 7.

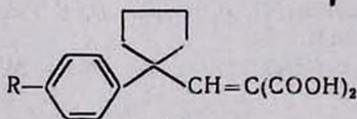
Ранее был описан синтез 1-фенил-, 1-(4-метоксифенил)циклопентан- и циклогексанкарбальдегидов [1], которые в настоящей работе использованы как исходные для получения арилциклопентилметилденмалоновых эфиров (I), дибромидов (II) и 1-арил-1-циклопентилметилиденмалоновых кислот (III).



I



II

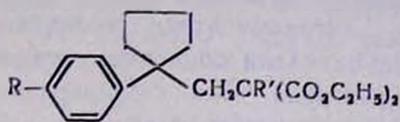


III

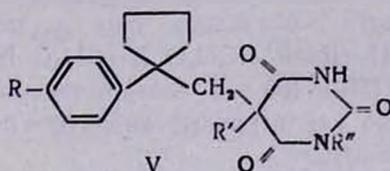
Конденсация альдегидов с малоновым эфиром по реакции Кневенегеля в присутствии пиперидина по [2] не дала желаемого результата. Реакцию удалось осуществить азеотропной отгонкой воды в кислой среде в присутствии ацетата аммония. Как показали опыты, альдегиды с циклоалкильным фрагментом конденсируются с удовлетворительными выходами, при наличии в четвертом положении фенильного остатка метоксигруппы выход снижается на 10%.

Каталитическое восстановление ненасыщенных малоновых эфиров (I) привело к монозамещенным производным IV (R'=H) почти с количественными выходами. Алкилированием последних получены ди-

замещенные производные IV [3] (табл. 1), конденсацией IV с мочевиной и фенилмочевиной—1,5-замещенные барбитураты V



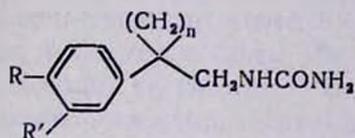
IV



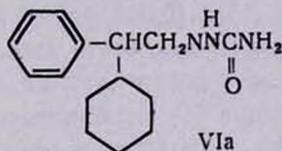
V

R = H, CH₃O, R' = H, CH₃, C₂H₅, CH₂=CHCH₂, R'' = H, C₂H₅.

Синтез N-арилциклоалкилметилбарбитуровых кислот осуществлен на основе замещенных мочевины VI, VIa. Последние получены в кислой среде [4] из гидрохлоридов соответствующих арилциклоалкилметиламинов, 2-фенил-2-циклогексилэтиламина и мочевины.



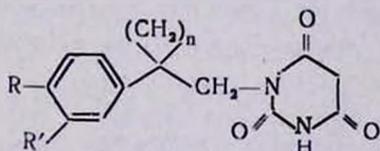
VI



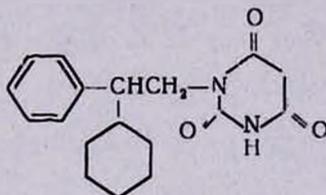
VIa

R, R' = H, CH₃O; n = 4, 5

Конденсация тех же веществ в щелочной среде [5] не идет. N-Замещенные мочевины были или непосредственно превращены в барби-



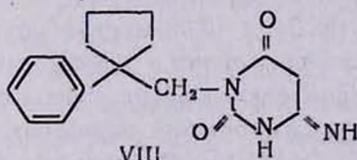
VII



VIIa

R, R' = H, CH₃O, n = 4, 5

туровые кислоты (VII, VIIa), или через соответствующее иминопроизводное VIII с последующим гидролизом.



VIII

Изучение мутагенного действия двенадцати замещенных барбитуровых кислот проводили по методу, описанному нами ранее [6]. Полученные результаты показали, что многие из изученных соединений обладают мутагенным действием на биохимические мутанты *Escherichia coli* P-678, *Actinomyces rimosus*-222 по локусам ответственных за синтез аминокислот треонина и лизина. Наиболее сильное

мутагенное действие в отношении кишечной палочки оказали соединения VII и VIIa, которые индуцировали обратные мутации в 250—500 раз больше контроля (спонтанной мутации). Несколько менее активными оказались они в отношении актиномицетов, соединения VII ($R=R'=CH_3O$ $R=CH_3O$ $R'=H$) индуцировали обратные мутации в 150 и 400 раз, соответственно, больше контроля. Все синтезированные барбитуровые кислоты не обладают противосудорожным действием.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian-60», масс-спектры—на спектрометре MX-1303 прямым вводом при 140° .

Диэтиловый эфир 1-фенил-1-циклопентилметилденмалоновой кислоты (I, R=H). Смесь 3 г (0,018 моля) 1-фенил-1-циклопентанкарбальдегида, 5,5 г (0,035 моля) малонового эфира, 3,7 мл ледяной уксусной кислоты, 1,5 г ацетата аммония и 16 мл абс. бензола нагревают 8—10 час. с водоотделителем. После выделения воды реакционную смесь промывают 5% карбонатом натрия, бисульфитом натрия, водой и сушат над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 3,5 г (65%), т. кип. $173\text{—}175^\circ/1$ мм. ТСХ на Al_2O_3 II степени активности в системе бензол—ацетон (20:1). n_D^{20} 1,5298, d_4^{20} 1,1011, M_R 86,73, выч. 86,98. Найдено %: С 72,50; Н 7,13. $C_{19}H_{24}O_4$. Вычислено %: С 72,30; Н 7,35. ИК спектр, cm^{-1} : ν_{C-C} 1650, ν_{CO} 1730. ПМР спектр в CCl_4 7,2—7,4 м. д. (H-аром) 7,0 м. д. ($CH=C$), 1,4—2,2 м. д. ($C-CH_2-C$), 3,5—4,3 м. д. ($O-CH_2-C$) и 0,9—1,3 м. д. ($-CH_3$). $M = 316$ (масс-спектроскопически).

Аналогично получен I, $R=CH_3O$. Выход 56,6%, т. кип. $180\text{—}183^\circ/1$ мм, n_D^{20} 1,5352. ТСХ на Al_2O_3 в системе бензол—ацетон, (10:1). Найдено %: С 69,10; Н 7,60. $C_{20}H_{26}O_5$. Вычислено %: С 69,34; Н 7,56. $M = 346$ (масс-спектроскопически).

Бормирование I, R=H. К раствору 3,1 г (0,01 моля) I в 10 мл хлороформа прикапывают 3,2 г (0,02 моля) брома и температуру доводят до 20° . Отгоняют хлороформ, добавляют 80 мл эфира, промывают слабым раствором едкого натра, сушат над хлористым кальцием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 2 г (42%), т. кип. $210\text{—}215^\circ/5$ мм. Найдено %: Br 34,12. $C_{19}H_{24}Br_2O_4$. Вычислено %: Br 33,60.

II, R=CH_3O. Получен по аналогии с предыдущим из 3,4 г I ($R=CH_3O$) и 1,6 г брома. Выход 3,2 г (65,0%), т. кип. $218\text{—}220^\circ/3$ мм. Найдено %: Br 31,22. $C_{20}H_{26}O_5Br_2$. Вычислено %: Br 31,59.

Диэтиловый эфир 1-фенил-1-циклопентилметилмалоновой кислоты (IV, R=H). К раствору 5 г (0,0158 моля) 1-фенил-1-циклопентилметил-

иденмалонового эфира в абс. спирте прибавляют 0,8 г платинового катализатора Адамса и насыщают водородом. После фильтрования и удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме.

IV, $R=CH_3O$. Получен аналогично (табл. 1).

Таблица 1

Диэтиловые эфиры замещенных малоновых кислот IV

R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	С, %		Н, %	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено
H	H	86,1	160—162/1	1,5042	1,0775	72,71	71,66	7,70	8,23
H	CH ₃	59,6	166—167/1	1,5079	1,0711	72,11	72,26	8,84	8,48
H	C ₂ H ₅	70,6	169—170/1	1,5092	1,0617	72,78	72,80	9,17	8,72
H	C ₃ H ₇	53,6	170—172/1	1,5114	1,0568	73,52	73,72	8,58	8,47
CH ₃ O	H	71,4	188—190/1	1,5250	1,0749	68,70	68,92	8,35	8,14
CH ₃ O	CH ₃	66,6	175—180/2	1,5191	0,9837	69,79	69,80	8,65	8,20
CH ₃ O	C ₂ H ₅	60,3	185—186/1	1,5240	1,0732	69,65	70,19	8,62	8,56
CH ₃ O	C ₃ H ₇	64,1	190—192/1	1,5295	0,9909	71,35	71,10	8,50	8,30

III, $R=H$. Получен омылением I ($R=H$) по аналогии с [7]. Выход 75,0%, т. пл. 195—197°. Найдено %: С 68,98; Н 6,10. $C_{15}H_{16}O_4$. Вычислено %: С 69,24; Н 6,13.

III, $R=CH_3O$. Выход 62,3%, т. пл. 100—102°. Найдено %: С 66,26; Н 6,23. $C_{16}H_{18}O_5$. Вычислено %: С 66,20; Н 6,20.

5-Алкил-5-(1-фенил-1-циклопентилметил)барбитуровые кислоты (V, $R=H$). К этилату натрия, приготовленному из 0,23 г (0,01 г-ат) натрия и 20 мл абс. спирта, прибавляют 0,6 г (0,01 моля) мочевины и 0,01 моля замещенного малонового эфира IV ($R=H$). Нагревают 6 час., отгоняют спирт, остаток растворяют в минимальном количестве воды и подкисляют соляной кислотой. Образовавшиеся кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из этанола.

Таким же образом получен V ($R=CH_3O$, табл. 2).

1-Фенил-5-(1-фенил-1-циклопентилметил)барбитуровая кислота (V, $R=R'=H$). К метилату натрия [из 2,6 г (0,11 г-ат) натрия и 30 мл абс. метанола] прибавляют 1,4 г (0,01 моля) фенолмочевины и 3,2 г (0,01 моля) IV ($R=R'=H$). Нагревают 6 час. Отгоняют метанол и остаток подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1). Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из спирта. Выход 2,2 г (62,3%), т. пл. 171—172°. Найдено %: С 72,70; Н 5,93; N 8,02. $C_{22}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: С 72,92; Н 6,11; N 7,72.

V, $R=CH_3O$, $R'=H$. Получают аналогично предыдущему из 3,5 г IV ($R=CH_3O$, $R'=H$), 2,6 г натрия и 1,4 г фенолмочевины. Выход 2,1 г (55,0%), т. пл. 114—115°. Найдено %: С 70,80; Н 6,01; N 7,38. $C_{23}H_{24}N_2O_4$. Вычислено %: С 70,40; Н 6,16; N 7,14.

С-Замещенные барбитуровые кислоты V

R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	С, %		Н, %		N, %	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
H	H	71,4	230—232	66,80	67,11	5,99	6,33	9,35	9,78
H	CH ₃	43,3	191—193	67,55	67,99	7,11	6,71	9,59	9,32
H	C ₂ H ₅	35,5	220—222	68,40	68,76	7,42	7,05	8,65	8,91
H	C ₃ H ₇	36,3	143—145	69,52	69,91	7,02	6,79	8,09	8,58
CH ₃ O	H	50,0	125—126	64,24	64,12	6,51	6,92	8,48	8,80
CH ₃ O	CH ₃	54,5	200—201	65,80	65,48	6,32	6,50	8,15	8,50
CH ₃ O	C ₂ H ₅	68,7	154—156	66,60	66,26	6,87	7,02	7,88	8,13
CH ₃ O	C ₃ H ₇	44,4	165—167 (разл.)	67,15	67,40	6,80	6,80	7,65	7,20

1-Фенил-1-циклопентилметилмочевина (VI, $R=R'=H$, $n=4$). Смесь 5,3 г (0,025 моля) гидрохлорида 1-фенилциклопентилметиламина, 6 г (0,1 моля) мочевины, 0,2 мл соляной кислоты, 0,2 мл уксусной кислоты и 10 мл воды нагревают 1—1,5 часа. Образовавшийся осадок перекристаллизовывают из смеси спирт-вода. Выход 5,4 г (98,1%), т. пл. 145—146°. Найдено %: С 71,78; Н 7,95; N 12,64. $C_{13}H_{18}N_2O$. Вычислено %: С 71,52; Н 8,31; N 12,86.

VI, $R=R'=H$, $n=5$. Получают аналогично предыдущему из 5,6 г (0,025 моля) гидрохлорида соответствующего амина и 6 г (0,01 моля) мочевины. Образовавшийся осадок растворяют в спирте и осаждают водой. Выход 4,2 г (73,6%), т. пл. 173—174°. Найдено %: С 72,15; Н 8,45; N 11,78. $C_{14}H_{20}N_2O$. Вычислено %: С 72,30; Н 8,60; N 12,06.

VI, $R=CH_3O$, $R=H$, $n=4$. Получают аналогично предыдущему из 4 г гидрохлорида амина и 4 г мочевины. Во время реакции образуется масло, кристаллизующееся после обработки ледяной водой. Перекристаллизовывают из воды. Выход 4,0 г (97,5%), т. пл. 60—61°. Найдено %: N 11,20. $C_{14}H_{20}N_2O_2$. Вычислено %: N 11,20.

VI, $R=R'=CH_3O$, $n=4$. Получают аналогично предыдущему. Кристаллизуется при стоянии в холодильнике. Перекристаллизовывают из воды. Выход 58,8%, т. пл. 111—112°. Найдено %: С 66,77; Н 6,07; N 9,89. $C_{15}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: С 66,38; Н 5,57; N 10,30.

2-Фенил-2-циклогексилэтилмочевина (VIa). Получают аналогично предыдущему из 5 г (0,018 моля) гидрохлорида 2-фенил-2-циклогексилэтиламина и 4,8 г (0,08 моля) мочевины. Выход 5,0 г (99,0%), т. пл. 109—110°. Найдено %: С 73,27; Н 9,09; N 11,83. $C_{15}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: С 73,14; Н 9,04; N 11,37.

N-(1-Фенил-1-циклопентилметил)барбитуровая кислота (VII). а) К метилату натрия, приготовленному из 2,6 г (0,11 г-ат) натрия и 20 мл метанола, добавляют 2,2 г (0,01 моля) VI. При перемешивании и нагревании прикапывают 1,6 г (0,01 моля) малонового эфира. Про-

должают нагревание еще 6 час. Отгоняют метанол и осадок подкисляют разбавленной соляной кислотой. Образовавшуюся замещенную барбитуровую кислоту перекристаллизовывают из спирта.

Все остальные N-замещенные барбитуровые кислоты получены аналогично (табл. 3).

Таблица 3

N-Замещенные барбитуровые кислоты VII

R	R'	n	Выход, %	Т. пл., °С	С, %		Н, %		N, %	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
H	H	4	69,9	155—156	67,27	67,22	6,21	6,20	10,09	9,70
H	H	5	55,5	120—122	68,25	68,0	6,52	6,60	9,63	9,30
CH ₃ O	H	4	61,4	110—112	64,68	64,55	6,20	6,37	8,40	8,85
CH ₃ O	CH ₃ O	4	54,5	114—115	62,20	62,41	6,42	6,40	8,20	8,08

б) VII получена также из VIII нагреванием с соляной кислотой. Выход количественный, т. пл. 155—156°.

N-(1-Фенил-1-циклопентилметил)-4-иминобарбитуровая кислота, (VIII). К этилату натрия (из 0,85 г натрия и 15 мл абс. этанола) добавляют 2,4 г (0,011 моля) VI и 1,1 г (0,01 моля) свежеперегнанного циануксусного эфира и нагревают 12 час. После охлаждения подкисляют разбавленной соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, спиртом. Перекристаллизовывают из метанола. Выход 1,9 г (64,0%), т. пл. 288—289°. Найдено %: С 67,20; Н 6,85; N 14,48. C₁₆H₁₉N₃O₂. Вычислено %: С 67,28; Н 6,71; N 14,78. ИК спектр ν_{C-NH} 3360; ν_{CO-NH} 3280.

N-(2-Фенил-2-циклогексилэтил)барбитуровая кислота (VIIa). Получена, как VII, из 2,46 г (0,01 моля) VIa, 1,6 г (0,01 моля) малонового эфира, 2,6 г (0,11 г-ат) натрия. Выход 2,6 г (82,8%), т. пл. 136—137°. Найдено %: С 68,70; Н 7,65; N 8,53. C₁₈H₂₂N₂O₃. Вычислено %: С 68,76; Н 7,50; N 8,89.

С- Լ N-ԱՐԻԼՑԻԿԼՈՍԿԱՆՏԵՂԱԿԱԼԿԱՍ ԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱԹՔՈՒՆԵՐ

Ա. Ս. ՆԱԶԻԲԵԿՅԱՆ, Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Գ. Ա. ԴԱՐԻՆՅԱՆ,
Է. Ա. ԹՈՒՄԱՅՅԱՆ Լ Է. Ա. ՄԱՐԴԱՐՅԱՆ

Սինթեզված են արիլցիկլոպենտիլմեթիլմալոնային եթերներ, որոնք փոխազդեցության մեջ են դրվել միզանյութի և ֆենիլմիզանյութի հետ, առաջացնելով համապատասխան 1,5-տեղակալված բարբիտուրաթթուներ: N-Արիլցիկլոպենտիլմեթիլբարբիտուրաթթուների ստացման համար սինթեզված են N-տեղակալված միզանյութեր:

C-ARYLCYCLOALKYL AND N-ARYLCYCLOALKYL SUBSTITUTED BARBITURIC ACIDS

A. S. HAJIBEKIAN, G. M. PARONIKIAN, G. A. DARBINIAN,
E. A. TOUMASSIAN and E. A. MARKARIAN

Arylcyclopentylmethylmalonic esters have been synthesized which were subsequently treated with urea and phenylurea to give the corresponding 1,5-substituted barbituric acids. For the preparation on N-arylcycloalkylmethylbarbituric acids the corresponding substituted ureas have been synthesized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, А. С. Аджибекян, Арм. хим. ж., 27, 878 (1974).
2. А. С. Соре, С. М. Хофманн, J. Am. Chem. Soc., 63, 3452 (1941).
3. А.С. Аджибекян, Г. М. Пароникян, Л. М. Саркисян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 28, 741 (1975).
4. F. Kurzer, R. T. Arnold, L. C. Krogh, Org. Synthesis, 31, 11 (1951).
5. Препарат. орг. химия, Изд. ГХИ, М., 1959, стр. 749.
6. Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян, Э. А. Тумасян, Г. А. Дарбинян, Генетика, 11, 105 (1975).
7. А. С. Аджибекян, Ю. З. Тер-Захарян, Г. М. Пароникян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 27, 434 (1974).