

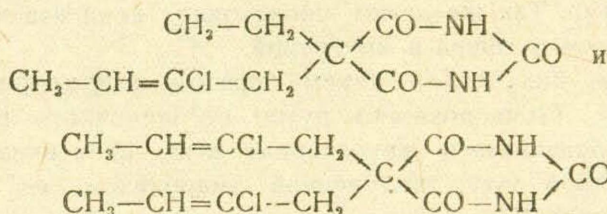
Г. Т. Татевосян и М. Г. Тутерян

О ди(γ-хлоркротил)-барбитуровой кислоте

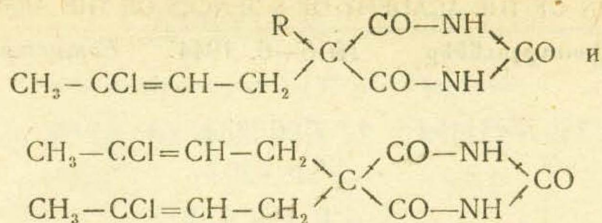
Из многочисленных С, С-двузамещенных производных барбитуровой кислоты особенно сильным снотворным действием обладают, как известно, те из них, в которых один или оба заместителя содержат этиленовую двойную связь. К барбитуратам такого рода относятся в первую очередь широко применяемые препараты диал (диаллилбарбитуровая к-та), нумал (изопропилаллилбарбитуровая к-та) и сандоптал (изобутилаллилбарбитуровая к-та).¹

Целый ряд весьма ценных препаратов этой группы характеризуется наличием в молекуле β-бромаллильного остатка. Таковы: ноктал² (изопропил-β-бромаллилбарбитуровая к-та), сонбутал³ (вторично-бутил-β-бромаллилбарбитуровая к-та), ректон (вторичноамил-β-бромаллилбарбитуровая к-та) и др.

Укажем еще, что в американском патенте, выданном фирме Winthrop Chemical Company,⁴ в качестве ценных снотворных средств рекомендуются также этил-β-хлоркротил- и ди(β-хлоркротил)барбитуровые к-ты.



Эти примеры показывают, что наличие галоида и этиленовой двойной связи в заместителях способствует повышению снотворного действия препаратов ряда барбитуровой к-ты. Поэтому, можно было ожидать, что снотворными свойствами будут обладать также и С, С-двузамещенные барбитуровые к-ты, содержащие один или два γ-хлоркротильных радикала, общей формулы



где R—углеводородный радикал. Вещества эти отличаются от препаратов, указанных в приведенном выше американском патенте, как видно из формул, только положением атома хлора в боковой цепи.

Приготовление такого рода производных барбитуровой к-ты значительно упрощалось благодаря тому обстоятельству, что в нашем распоряжении имелись значительные количества 2,4-дихлорбутена-2, являющегося отходным продуктом одного из крупных химических производств и послужившего нам исходным материалом для введения γ-хлоркротильного остатка.

В настоящей статье описывается синтез первого вещества этой группы—ди(γ-хлоркротил)барбитуровой к-ты.

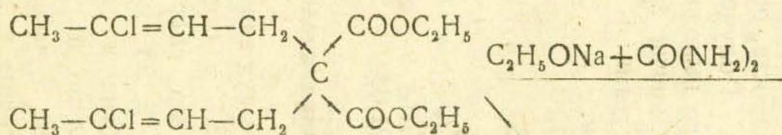
Предварительные опыты показали, что непосредственное введение γ-хлоркротильных радикалов в барбитуровую к-ту, путем действия на последнюю 2,4-дихлорбутена-2 в щелочной среде происходит чрезвычайно медленно и приводит к плохим выходам. Чаще применяемый путь—получение замещенного малонового эфира и его дальнейшая конденсация с мочевиной—и в данном случае оказался более удобным. Несмотря на неоднократно отмечавшуюся⁵ пониженную реакционную способность первичного хлора в 2,4-дихлорбутене-2, обусловленную влиянием второго, находящегося в β-положении к нему атома хлора, 2,4-дихлорбутен-2, как оказалось, очень легко реагирует с натрмалоновым эфиром, образуя с хорошим выходом (доходящим почти до 80% теоретического) ди(γ-хлоркротил)малоновый эфир. Так же легко происходит конденсация ди(γ-хлоркротил)малонового эфира с мочевиной.

Строение полученной таким образом ди(γ-хлоркротил)барбитуровой к-ты было доказано путем ее щелочного расщепления; при этом образовалась двуосновная к-та, идентичная ди(γ-хлоркротил)малоновой к-те, полученной гидролизом ее диэтилового эфира. (См. стр. 31).

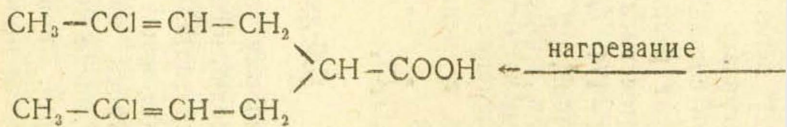
Ди(γ-хлоркротил)малоновая к-та, подобно прочим малоновым к-там, при нагревании легко декарбоксилируется, образуя с хорошим выходом ди(γ-хлоркротил)уксусную к-ту.

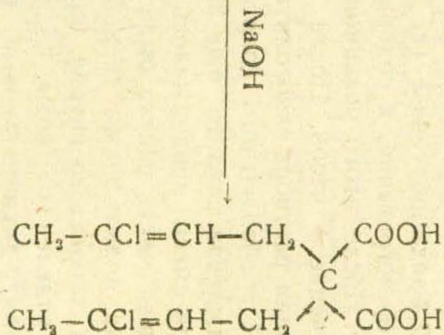
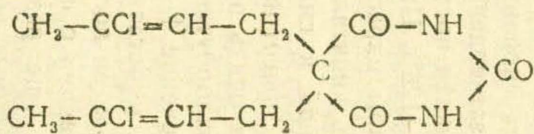
Предварительное фармакологическое испытание ди(γ-хлоркротил)барбитуровой к-ты показало, однако, что она снотворными свойствами не обладает и сильно токсична.

В настоящее время ведутся работы по синтезу других, содержащих γ-хлоркротильный остаток, барбитуровых к-т.



омыление





Описание опытов

Ди(γ-хлоркротил)малоновый эфир

В колбе, снабженной обратным холодильником, к раствору 6,3 г натрия в 71 г абсолютного спирта прилито 44 г свежеперегнанного малонового эфира. Затем к затвердевшей смеси, при постоянном охлаждении водой и перемешивании постепенно прибавлено 35 г 2,4-дихлорбутена-2 (т. кип. 124—126°). При этом наблюдалось саморазогревание, и содержимое колбы окрасилось в желтоватый цвет. После этого реакционная смесь кипятилась на водяной бане в течение 4 часов. После охлаждения к смеси прибавлена вторая порция раствора алкоголята натрия, приготовленная из 6,3 г натрия и 71 г абсолютного спирта, а затем опять при перемешивании и охлаждении прилито еще 35 г 2,4-дихлорбутена-2. Кипячение реакционной смеси продолжалось еще в течение 4—5 часов, после чего большая часть спирта была отогнана, к остатку в колбе прилита слегка подкисленная серной к-той вода до полного растворения осадка хлористого натрия, продукт реакции с помощью 1,2-дихлорэтана отделен от воды, водный слой еще раз экстрагирован дихлорэтаном, дихлорэтановый раствор промыт водой и высушен безводным сернокислым натрием.

Остаток после отгонки дихлорэтана был перегнан в вакууме. До 190—191° перегналось всего 3—4 мл. жидкости, основная же масса ее перегналась при 191—193°/18—19 мм. Получено 74,13 г вещества, что составляет 79,6% теоретического выхода.

Продукт реакции представляет собой слегка зеленоватое, довольно густое масло со следующими свойствами: т. кип. 168—180°/8 мм, 172—174°/9 мм, 191—193°/18—19 мм.

d_4^{16} 1,1437, n_D^{16} 1,4803, MR_D найдено 83,72

для $C_{15}H_{22}O_4Cl_2$ $|\bar{z}$ вычислено MR_D 83,58.

Определение хлора по Степанову

0,2708 г вещ. 0,2250 г $AgCl$ 20,64% Cl

0,4188 „ „ 0,3614 „ $AgCl$ 21,33% Cl

для $C_{15}H_{22}O_4Cl_2$ вычислен процент Cl 21,03

С,С-ди(γ-хлоркротил)барбитуровая кислота

К теплomu раствору 6 г хорошо высушенной мочевины в 55 мл. абсолютного спирта прибавлено 33,7 г свежеперегнанного ди(γ-хлоркротил)малонового эфира. Затем эта смесь была влита в колбу, содержащую раствор 5 г натрия в 55 мл. абсолютного спирта. Смесь нагревалась на водяной бане в течение 3 часов до 70—80°, после чего нагревание было усилено до температуры кипения спирта. Кипячение продолжалось еще 3 часа. После охлаждения к смеси прибавлено еще 2,5 г мочевины и смесь опять кипятилась в течение 6 часов. После этого спирт из реакционной

смеси был отогнан, к сиропообразному остатку в колбе прибавлено 50 мл. воды (полное растворение), а затем еще 20 мл. соляной к-ты уд. веса 1,165. При этом образовался объемистый осадок. После стояния в течение суток осадок был отфильтрован, причем выделилось небольшое количество нерастворимого в воде масла (возможно исходный эфир). После двукратной кристаллизации из спирта получено 18 г совершенно чистого вещества, что составляет 62% теории. Вещество представляет собой бесцветные, горьковатые на вкус кристаллы с т. пл. 169—170°. Ди(γ-хлоркротил)барбитуровая к-та очень легко растворяется в эфире и ацетоне, а также в водных растворах щелочей, образуя при этом щелочную соль. Довольно хорошо растворяется в спирте, особенно в горячем. В воде вещество нерастворимо.

Определение хлора по Кариусу:

0,0952 г вещ. 0,0906 г AgCl 23,54% Cl

0,1186 " " 0,1118 г AgCl 23,32% Cl

для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}_2$ вычислен процент Cl 23,24

Щелочное расщепление. Раствор 6 г ди(γ-хлоркротил)барбитуровой к-ты в 40 мл. 10%-ного раствора едкого натра кипятится с обратным холодильником в течение 2 часов. При этом наблюдалось обильное выделение аммиака (образование тумана с соляной к-той). При прибавлении к охлажденному раствору 9 мл. соляной к-ты уд. веса 1,165 выделилось масло, при стоянии закристаллизовавшееся. После двукратной кристаллизации из воды получено 2,5 г чистого вещества, т. е. 45,4% теоретического выхода. Вещество кристаллизуется из воды в виде легких пластинчатых кристаллов, напоминающих по внешнему виду кристаллы бензойной кислоты и плавящихся при 129—130°. Оно очень легко растворимо в спирте и эфире, очень плохо в бензине. Довольно хорошо растворяется в горячей воде и очень мало в холодной.

Определение хлора по Степанову

0,3000 г вещ. 0,3014 г AgCl 24,35% Cl

0,3600 " " 0,3620 " AgCl 24,86% Cl

для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Cl}_2$ вычислен процент Cl 25,23.

Эта же к-та получена нами и при омылении ди(γ-хлоркротил)-малонового эфира. Смесь 20 г ди(γ-хлоркротил)малонового эфира, 9 г едкого кали и 100 мл. спирта кипятится на водяной бане в течение 2 часов, после чего в колбу влита вода и большая часть спирта отогнана из смеси. При прибавлении к охлажденному раствору 12 г концентрированной серной к-ты выделилось тяжелое масло, быстро закристаллизовавшееся. Кристаллический продукт был растворен в эфире, эфирный раствор промыт водой и высушен безводным сернокислым натрием. Оставшийся после отгонки эфира кристаллический осадок, для его освобождения от пропитывавшего масла, был промыт бензином, а затем перекристаллизован из воды. Получено 11,3 г (68% теории) двуосновной к-ты с т. пл. 130—131°.

Смешанная проба с продуктом щелочного расщепления ди(γ-хлоркротил)барбитуровой к-ты также плавилась при 130—131°.

Ди(γ-хлоркротил)уксусная к-та. 7,9 г Ди(γ-хлоркротил)малоновой к-ты помещено в небольшую колбу Кляйзена, укрепленную боковой трубкой вверх. При нагревании колбы на бане из сплава Вуда при 180—190° началось быстрое разложение дикислоты с выделением CO_2 , закончившееся в течение 5—10 мин. Оставшаяся в колбе жидкость была затем перегнана в вакууме. При 153—155° /6 мм перегналось 5,81 г жидкости (87,2% теории). При стоянии жидкость закристаллизовалась (мелкие иглы). Т. пл. кристаллов 37—38°. Вещество летуче с водяным паром, нерастворимо в воде, легко раскисляет нейтральный раствор перманганата калия. Оно долго остается в переохлажденном состоянии, благодаря чему оказалось возможным установить некоторые его свойства.

Т. кип. 153—155° /6 мм 169—170° / 11—12 мм

178—190° /19 мм

d_4^{19} 1,1829 n_D^{19} 1,4992 M_{RD} найдено 58,84

для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Cl}_2$ $[\alpha]_D^{25}$ вычислено M_{RD} 58,71

Определение хлора по Кариусу:

0,1780 г вещ. 0,2148 г AgCl 29,79% Cl

0,1276 „ 0,1546 „ 29,93 „

Для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Cl}_2$ вычислен процент Cl 29,95

ВЫВОДЫ

2,4-дихлорбутен-2 использован для синтеза ди(γ-хлоркротил)барбитуровой кислоты. Наряду с ней получены и описаны ди(γ-хлоркротил)уксусная и малоновая к-ты, а также диэтиловый эфир последней. Ди(γ-хлоркротил)барбитуровая кислота сильно токсична и снотворными свойствами не обладает.

Химический Институт АН Арм. ССР

Лаборатория акад. В. И. Исагулянц

ЛИТЕРАТУРА

1. С. 1932 II 3742.
2. Герм. патент 481 733, 482841, 485832, С. 1932 II 3742.
3. С. 1927 I 2951, 1930 II 1447, 1932 II 3742.
4. С. 1926 II 829, Ам. патент 1584156.
5. Тищенко, ЖОХ, 7, 658, 1937 г.

Գ. Տ. Թադևոսյան և Մ. Գ. Թութերյան

ԴԻ(-Գ-ՔԼՈՐԿՐՈՏԻԼ)ԲԱՐԲԻՏՈՒՐԱԹՔԻԻ ՄԱՍԻՆ

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հիպնոտիկ հատկություններ ունեցող բարբիտուրատների բաղադրության և կառուցվածքի համեմատությունը ցույց է տալիս, որ այդ հատկությունների ուժեղացմանը նպաստում է թրիլենային կրկնալի կապի և հա-

լողենային ատոմի ներկայութիւնն այդ նյութերի կողքի շղթայում: Այս հանգամանքը հիմք էր տալիս ենթադրելու, որ հիպնոտիկ հատկութիւն կունենան բարբիտուրաթթվի և այն ածանցյալները, որոնց օղակի հինգ-երորդ ատոմի հետ կապված ռադիկալներից մեկը կամ երկուսը հանդիսանում են γ-քլորկրոտիլ ռադիկալներ:

Դի(γ-քլորկրոտիլ)մալոնաէսթերի կոնդենսացմամբ միզանյութի հետ ստացված է դի(γ-քլորկրոտիլ)բարբիտուրաթթուն տեսական ելքի 70—80 տոկոսով: Դի(γ-քլորկրոտիլ)մալոնաէսթերի ստացման համար ելանյութ հանդիսացավ 2,4-դիքլորբուտեն-2-ը: Բացի այդ երկու նյութերից ստացված են և նկարագրված դի(γ-քլորկրոտիլ)մալոնա- և քացաթաթթուները:

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութիւնը պարզեց, սակայն, որ դի(γ-քլորկրոտիլ)-բարբիտուրաթթուն թունավոր է և հիպնոտիկ հատկութիւններից զուրկ:

G. T. Tatevossian and M. G. Tuterian

Di(γ-chlorocrotyl) barbituric acid.

Summary

A comparative study of the composition and the structure of different barbiturates having hypnotic properties shows that the strengthening of this property is promoted by the presence of a double ethylenic bound and of an halide atom in the lateral chain of these compounds.

These conditions justify assuming that hypnotic properties may as well possess such barbituric acid derivatives one ore both radicals of which coupled with the carbon atom of the ring appear to be γ-chlorocrotyles.

By condensation of di(γ-chlorocrotyl) malonic ether with urea di(γ-chlorocrotyl) barbituric acid was obtained with a yield of 79—80% of the calculated quantity. The physiological properties of the substance are not yet investigated. As initial material for the synthesis of di(γ-chlorocrotyl) malonic ether 2,4-dichlorobutene-2 was used.

Besides the above mentioned two substances were as well obtained and described di(γ-chlorocrotyl) acetic and malonic acids.