

М. М. КАЦНЕЛЬСОН и Д. А. БРОДСКИЙ

ГЕКСАГИДРО-БЕНЗИЛ-БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ

(Представлено академиком А. Е. Фаворским 3 X 1937)

Благодаря фармакологическому эффекту барбитуровые производные являются предметом усиленного изучения.

С тех пор как Эмиль Фишер получил веронал⁽¹⁾, в литературе описаны сотни барбитуровых производных. Все интересы исследователей до недавнего времени были направлены на получение замещенных барбитуровых кислот в положении 5-5 радикалами жирного или ароматического ряда. Значительный интерес представляют барбитуровые кислоты, замещенные у азота. Очень интересные фармакологические свойства обнаруживают барбитуровые кислоты, у которых в положении 5-5 находятся радикалы алициклического ряда. К числу этих соединений относят фанадорм (циклогексенил-этил-барбитуровая кислота).

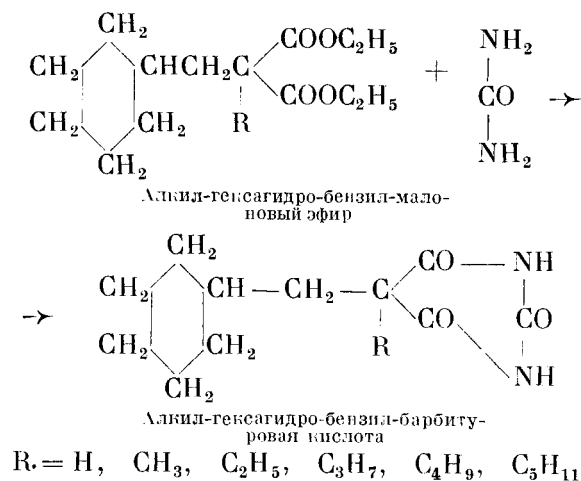
В случае сочетания циклогексильного остатка с замещенной у азота группой NH_2 получается соединение с весьма своеобразным фармакологическим эффектом (эвипан).

Несмотря на то, что введение алициклического остатка в барбитуровые кислоты ведет к получению новых важных снотворных веществ, в литературе описано очень мало соединений этого рода. Наша работа имеет своей целью восполнить этот пробел.

Мы остановились на получении барбитуровых производных, у которых в положении 5-5 находится гексагидро-бензильный остаток. Аналогичный ряд с бензильной группой был исследован А. Дох'ом и Joder'ом⁽²⁾. Им были получены 5-5-метил-, -этил-, -пропил-, -изопропил-, -изобутил- и др. -бензил-барбитуровые кислоты. Особенный фармакологический интерес представляет 5-5-этил-бензил-барбитуровая кислота, которая в ряду полученных Дох'ом соединений дает наиболее сильное фармакологическое действие. Однако вместо ожидаемого от бензильной группы антиспазматического действия⁽³⁾ вышеуказанное соединение наряду с снотворным эффектом давало явление столбняка.

Мы ставили себе задачей выяснить, в какой степени гидрирование бензильной группы в исследуемом нами ряде соединений повлияет на увеличение снотворного эффекта и на ослабление эффекта столбняка.

Мы получали ряд гексагидро-бензил-алкализированных барбитуровых кислот (метил, этил, пропил, изобутил, изоамил) по следующей схеме:



Все полученные нами кислоты—прекрасно кристаллизующиеся соединения, легко растворимые в спирте, в ацетоне, в бензоле, нерастворимые в эфире и в воде. Натриевые соли этих кислот получают при взаимодействии алкоголята натрия и соответствующих кислот в спиртовом растворе.

Натриевые соли перечисленных выше кислот легко гидролизуются в водных растворах при нагревании.

Полученные нами соединения были подвергнуты фармакологическому исследованию д-ром Меркуловым в лаборатории фармакологии Ленинградского филиала ВИЭМ (завед. проф. А. И. Кузнецов). Исследование это будет опубликовано.

Как показывает это фармакологическое исследование, наибольшим снотворным эффектом обладает в сравнении с мединалом Na-соль гексагидро-бензил-этил-барбитуровой кислоты без сопутствующего явления столбняка, характерного для 5,5-бензил-этил-барбитуровой кислоты.

Ниже мы в экспериментальной части приводим описание способа получения алкилированных гексагидро-бензил-барбитуровых кислот и гексагидро-бензил-алкил-малоновых эфиров.

В виду фармакологического интереса, который представляет в этом ряду 5-5-гексагидро-бензил-этил-барбитуровая кислота, наши дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гексагидро-бензил-малоновый эфир. В 45 см³ абсолютного спирта вносят по частям 2.6 г металлического натрия. После полного растворения натрия в спирту к раствору этилата натрия приливают 15 г свежеперегнанного малонового эфира. К Na-малоновому эфиру постепенно приливают 18 г циклогексил-карбинола бромида. Смесь кипятят с обратным холодильником на водяной бане от 5 до 6 час. Затем отгоняют по возможности до конца спирт. Остаток в колбе разбавляют небольшим количеством воды до растворения бромистого натрия. Водный раствор извлекают эфиром. Эфирный раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют, эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию при 122—124°, 4 мм. Выход 15 г (50% теории).

Гексагидро-бензил-барбитуровая кислота. Смесь из 5 г гексагидро-бензил-малонового эфира (свежеперегнанного), 2 г мочевины и 20 см³ 5% раствора этилата натрия нагревают в запаянной трубке при 106—107° в течение 6 час.

После охлаждения и вскрытия трубки содержимое переносится на фильтр. Полученную Na-соль растворяют в спирте, фильтруют, целиком отгоняют спирт, а остаток в виде густого масла промывают эфиром, растворяют в воде и раствор фильтруют. Фильтрат взбалтывается эфиром для удаления примесей, растворимых в воде. После подкисления водного раствора Na-соли до кислой реакции на конго выпадает барбитуровая кислота. Выход сырого неперекристаллизованного продукта 2,47 г (60% теории). Гексагидро-бензил-барбитуровая кислота кристаллизуется из метилового спирта в виде хорошо образованных пластинок, т. пл. 265—266° (не корр.).

Анализ. Навеска 0,1352 г, 14,68 см³ N (20°, 766,2 мм)
C₁₁H₁₆N₂O₃. Найдено: N = 12,62%
Вычислено: N = 12,5%

Гексагидро-бензил-метил-малоновый эфир. В 30 см³ абсолютного спирта вносят по частям 2,17 г металлического Na до полного растворения. В раствор алкоголята натрия прибавляют 16 г метил-малонового эфира и 20 г бромиды циклогексилкарбинола. Смесь нагревают в течение 7 час. на водяной бане. После отгонки из реакционной смеси спирта к остатку добавляют воды до полного растворения бромистого натрия. Водный раствор многократно экстрагируют эфиром. После высушивания над сульфатом натрия, фильтруют, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию 135—136°, 1 мм. Выход 18 г (60% теории).

Гексагидро-бензил-метил-барбитуровая кислота. 10 г гексагидро-бензил-метил-малонового эфира (свежеперегнанного), 25 см³ 5% раствора этилата натрия и 4 г мочевины нагревают в течение 5 час. в запаянной трубке при 104—105°.

После вскрытия трубки содержимое трубки обрабатывается так же, как и при получении гексагидро-бензил-барбитуровой кислоты.

Гексагидро-бензил-метил-барбитуровая кислота кристаллизуется из метилового спирта в виде хорошо образованных игл, т. пл. 223°.

Анализ. Навеска 0,0965 г, 9,81 см³ N (19°, 766,7 мм)
C₁₂H₁₂O₃N₂. Найдено: N = 11,73%
Вычислено: N = 11,71%

Гексагидро-бензил-этил-малоновый эфир. В 40 см³ абсолютного спирта растворяют 1,8 г металлического Na. К раствору приливают 15 г этил-малонового эфира и 20 г бромиды циклогексилкарбинола. Раствор кипятят 8 час. Продукт реакции обрабатывают так же, как и в вышеописанных случаях. Водный раствор экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме и собирают фракцию при 171°, 20 мм. Выход 15,5 г (50% теории).

Гексагидро-бензил-этил-барбитуровая кислота. 10 г гексагидро-бензил-этил-малонового эфира (свежеперегнанного), 3,4 г мочевины и 30 см³ 4% раствора этилата натрия нагревают в запаянной трубке при 110—115° в течение 5 час. После окончания реакции содержимое трубки обрабатывают, как и в случае получения описанных выше барбитуровых кислот. После перекристаллизации из метилового спирта гексагидро-бензил-этил-барбитуровая кислота выпадает в виде пластинок, т. пл. 161—162° (не корр.).

Анализ. Навеска 0,1272 г, 12,5 см³ N (15°, 762,2 мм)
C₁₃H₂₀O₃N₂. Найдено: N = 11,41%
Получено: N = 11,11%

Гексагидро-бензил-пропил-барбитуровая кислота. 4 г гексагидро-бензил-пропил-малонового эфира (свежеперегнанного), 0.8 г мочевины и 20 см³ 5% раствора этилата натрия нагревают в запаянной трубке при 90—95° в течение 4 час. После окончания реакции содержимое трубки переносится в колбу Вюрца. Из раствора отгоняется по возможности весь спирт; в остатке густое масло, быстро затвердевающее после многократного промывания абсолютным эфиром. Na-соль растворяется в воде. Из водного раствора после подкисления до кислой реакции на конго выпадает гексагидро-бензил-пропил-барбитуровая кислота в виде мелкокристаллического осадка. Для получения кислоты в чистом виде ее растворяют при нагревании в небольшом количестве метилового спирта и добавляют воды, избегая избытка, так как в противном случае кислота выпадает в виде быстро твердеющего масла. После кратковременного нагревания и охлаждения из раствора выпадают прекрасно образованные иглы, т. пл. 173—174° (не корр.).

Анализ. Навеска 0.1360 г, 12.66 см³ N (21°, 751.2 мм)
 $C_{14}H_{22}O_3N_2$. Найдено: N = 10.44%
Вычислено: N = 10.53%

Гексагидро-бензил-изобутил-барбитуровая кислота. 6 г гексагидро-бензил-изобутил-малонового эфира (свежеперегнанного), 3 г мочевины и 25 см³ 5% раствора этилата натрия нагревают в запаянной трубке при 90—95° в течение 3 час.

Дальнейшая обработка ведется в описанных выше условиях для других кислот.

Для получения кислоты сырой продукт перекристаллизовывался из 50% водного раствора спирта. Продукт кристаллизуется в виде игл, т. пл. 209°.

Анализ. Навеска 0.1268 г, 11.4 см³ N (19°, 755.5 мм)
 $C_{15}H_{24}O_3N_2$. Найдено: N = 10.27%
Вычислено: N = 10%

Гексагидро-бензил-изоамил-барбитуровая кислота. 5 г гексагидро-бензил-изоамил-малонового эфира (свежеперегнанного), 2.5 г мочевины и 25 см³ 5% раствора этилата натрия нагревают в запаянной трубке при 90—95° в течение 3 час.

Дальнейшая обработка ведется в условиях, описанных нами выше.

После перекристаллизации из водного этилового спирта продукт выпадает в виде игл, т. пл. 184°.

Анализ. Навеска 0.1242 г, 10.1 см³ N (18°, 764 мм)
 $C_{16}H_{26}O_3N_2$. Найдено: N = 9.6%
Вычислено: N = 9.53%

Поступило
3 X 1937.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ E. Fischer u. Mering, Therapie d. Gegenwart, 3, 97 (1903). ² A. D o x a. Z. J o d e r, J Am. Ch. Soc., 44, 1141 (1922). ³ M a c h t, J. Pharmacol., 11, 176 (1918).