

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ
N-ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАЛКИЛМОЧЕВИН В ПРИСУТСТВИИ
РАЗЛИЧНЫХ ХЛОРАНГИДРИРУЮЩИХ АГЕНТОВ**

А. Г. ПЕЧЕНКИН, Л. Г. ТИГНИБИДИНА, Т. В. АНТОНОВА

(Представлена научно-методическим семинаром ХТФ)

Настоящая работа посвящена нахождению лучших хлорангидрирующих агентов в реакциях ацилирования арилалкилмочевин. Необходимость подобных исследований обусловлена тем, что ацилированные мочевины обладают противосудорожным действием и могут найти практическое применение при лечении соответствующих заболеваний.

Ацилированные мочевины могут быть получены в реакции производных N-арил, алкилмочевин с хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот [1—4]; предложены также способы ацилирования мочевины карбоновыми кислотами с хлорангидрирующими агентами типа SOCl_2 [5], PCl_3 [6], HOSO_2Cl [7]. Ацилирование карбоновыми кислотами в присутствии SOCl_2 или PCl_3 более продолжительно (8—12 часов), чем хлорангидридами (2—5 часов); однако при первом способе не требуется отдельного получения хлорангидридов кислот.

Нами выполнено ацилирование бензгидрилмочевины (I) — $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHNHCONH}_2$ пропионовой кислотой в присутствии следующих хлорангидрирующих агентов: SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 и проведен сравнительный количественный анализ полученных результатов, которые представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что хлорокись фосфора является лучшим хлорангидрирующим агентом. После однократной перекристаллизации конечного продукта реакции с POCl_3 т. пл. его ($122\text{—}127^\circ$) приближается к т. пл. чистой бензгидрилпропионилмочевины (II) ($128\text{—}129^\circ$), в то время как с другими хлорангидрирующими агентами однократная перекристаллизация дает продукт с т. пл. $103\text{—}115^\circ\text{C}$. Следует, однако, отметить, что при реакциях с POCl_3 и PCl_5 образуются продукты диацелирования вида $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHNHCON}(\text{COC}_2\text{H}_5)_2$, которые при перекристаллизации не растворяются в горячем спирте. Элементарный анализ на углерод, водород и азот подтверждает образование диацелированного продукта с т. пл. $196\text{—}198^\circ\text{C}$; N — найдено — 7,90, вычислено — 8,29; C — найдено — 70,48, вычислено — 70,80. В реакции ацилирования с SOCl_2 и PCl_3 образования диацелированного продукта не наблюдалось.

Для количественного измерения не проацилированной (I) использован применяемый в спектрофотометрическом анализе метод определения концентрации мочевины и ее N-алкил, арилпроизводных, основанный на взаимодействии мочевины с реактивом Эрлиха с образованием окрашенных в желтый цвет устойчивых комплексов [8]. Эта цвет-

Выход и т. пл. N-бензгидрил-N'-пропионилмочевины (II)
после ацилирования с различными хлорангидрирующими агентами

Хлорангидрирующие агенты	Выход (I) по ФЭК анализу %	Т. пл. после I перекр. (°C)	Т. пл. после 3 перекр. °C	Выход очищенной (II) (%)
PCl ₅	83,3	103—110	120—125	34
PCl ₃	85,0	103—115	119—125	30
SOCl ₂	93,8	105—115	121—125	43
POCl ₃	95,8	122—125	128—129	62

ная реакция использована нами для фотоколориметрического анализа (I) в смеси с (II) и (III) — последние не дают с реактивом Эрлиха окрашенного желтого комплекса. Найдено, что зависимость между концентрацией (I) и оптической плотностью приготовленных растворов подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентрации от 2,4 до 30 мг на 25 мл раствора:

концентрация (мг/25 мл)	3	10	15	20	25	30;
оптическая плотность	0,138	0,330	0,468	0,600	0,744	0,882.

На основе приведенных данных построен калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации (I), который использовали в дальнейшем для определения количественного выхода (I) после ацилирования.

Реакция ацилирования бензгидрилмочевины пропионовой кислотой в присутствии SOCl₂, POCl₃, PCl₅ и PCl₃ проведена согласно [6]. Взято 10 г (I) (0,0442 моля), 1,80 г пропионовой кислоты (0,0486 моля), PCl₃, PCl₅, POCl₃, SOCl₂ (0,0486 моля), 50 мл сухого бензола. Продолжительность реакции 8 часов при температуре бани 90°С. Выходы продуктов и т. пл. указаны в табл. 1.

Количественное определение N-бензгидрилмочевины

Приготовление реактива Эрлиха: 2,00 г *n*-диметиламинобензальдегида растворяется в 95%-ном этиловом спирте в мерной колбе объемом 100 мл, добавляется 0,50 мл концентрированной серной кислоты и объем доводится до метки этиловым спиртом.

Приготовление исследуемых растворов. Бензольный раствор по окончании реакции ацилирования испаряется на воздухе. Полученный остаток промывается 10%-ным водным раствором Na₂CO₃ и водой до нейтральной реакции и сушится. Из полученного осадка берется навеска 100 мг, которая растворяется в 25 мл этилового спирта. Затем в колбу объемом 25 мл наливается 5—10 мл приготовленного раствора, добавляется 5 мл реактива Эрлиха и объем доводится до метки этиловым спиртом. Перед измерением растворы выдержаны в течение 15 минут. Комплекс бензгидрилмочевины с реактивом Эрлиха довольно стойкий, цвет его не изменяется в продолжение 3—4 часов.

Измерение оптической плотности проведено на приборе ФЭК-56 со светофильтром № 3 в кювете 30,100 мм. Концентрация непрореагировавшей (I) в растворах, приготовленных после остановки реакции ацилирования, определена по калибровочному графику зависимости плотности от концентрации.

Заключение

1. Изучена реакция ацилирования бензгидрилмочевины пропионовой кислотой в присутствии различных хлорангидрирующих агентов (SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , PCl_3), в результате которой установлено, что наряду с PCl_3 и SOCl_2 в реакции ацилирования могут быть применены POCl_3 и PCl_5 .

2. На основе фотокolorиметрического анализа продуктов ацилирования найдено, что наибольший выход бензгидрилпропионилмочевины достигается при использовании POCl_3 .

3. Установлено, что в реакции ацилирования с PCl_5 и POCl_3 образуются диацилированные продукты, которые не обнаружены в реакциях с SOCl_2 и PCl_3 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Hajime Fujimura and Yutaka Yamakawa, *Yacugaku*, **80**, 3358 (1960); Ch. Abst., **55**, 1921 (1961).
2. У. М. Беасли, В. Петров, О. Степансон, *J. Pharm. Chem.*, **13**, 694-7 (1961); Ch. Abst., **56**, 6097 (1962).
3. Ph. Gold-Aubert and L. Tozibio, *Arch Sci (Geneva)* **16** (2), 405—10 (1963); Ch. Abst., **61**, 1781a (1964).
4. Такатацу Хидэдзи, Умэлюто Сусуми, Капо Сэйдзабуро, Исозаки Такэси. Яп. пат., кл. 16 с 78, № 11972 заявлено 29.7.60, опубликовано 27.6.64. РЖХ, 1968, 2Н 345П.
5. Л. М. Семиколенных, М. Г. Кацпельсон, В. Б. Дельник. «Мед-пром. СССР», № 10, 15-А, 1965.
6. Н. С. Добычина, А. Г. Печенкин, Л. Г. Тигнибидина. Авт. свид. № 188957 от 28 декабря 1965 г.
7. Ж. Г. Чашин, Г. И. Вишневская, О. Д. Литвинчук. «Журнал прикл. химии», **33**, 986-8, 1960.
8. R. C. Hosenev and K. F. Finney, *Anal. Chem.*, **36**, № 11, 2145—2148 (1965).