

24 stycznia 1927 r.

URZĄD PATENTOWY



607d, 51/20

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIIS PATENTOWY

Nr 4531.

Kl. 12 p 7.

Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.
(Leverkusen, Niemcy).

Sposób otrzymywania dwupodstawionych asymetrycznie kwasów barbiturowych.

Zgłoszono 18 lutego 1925 r.

Udzielono 24 marca 1926 r.

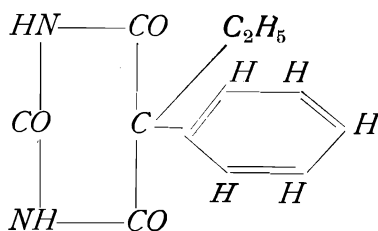
Pierwszeństwo: 21 marca 1924 r. (Niemcy).

W patencie niemieckim Nr 293 163 opisano między innymi dwupodstawione asymetrycznie kwasy barbiturowe, zawierające obok rodnika alicyklicznego jeszcze resztę alkilową.

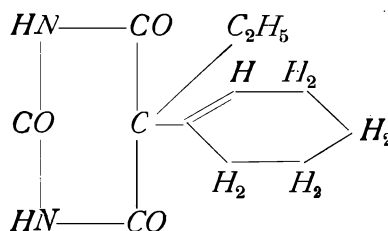
Obecnie wykryto, że nieznanne dotychczas dwupodstawione asymetrycznie kwasy barbiturowe, zawierające obok nienasyconej reszty alicyklicznej resztę alkilową (nasyconą lub nienasyconą), przewyższają

pod względem działania leczniczego związki opisane w pomienionym patencie niemieckim. Nowe związki oddziałują mniej trująco i powodują lepszą jakość snu. Związki te nie wywołują szczególnego stanu podniecenia, jakie się daje zauważyć przy stosowaniu związków według patentu Nr 293 163.

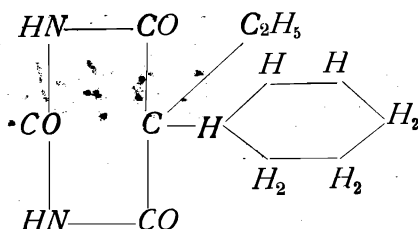
Jak wynika z zestawienia wzorów poniższych:



kwas fenyletylobarbiturowy;



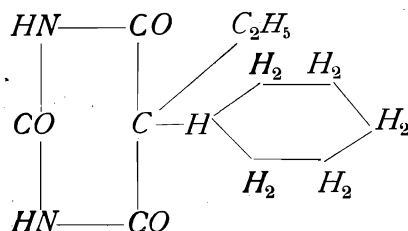
kwas Δ 1. 2-cykloheksenyletylobarbiturowy.



kwask Δ 2, 3—cykloheksenylobarbiturowy;

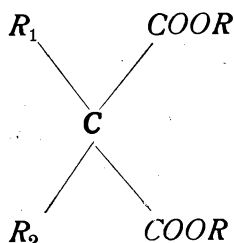
nowe związki pod względem chemicznym zajmują miejsce pośrednie między produktami według patentów niemieckich Nr 247 952 i Nr 293 163.

W celu otrzymania nowych kwasów

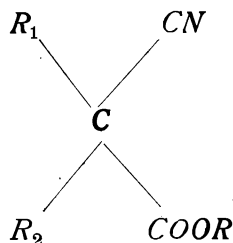


kwask cykloheksaetylobarbiturowy.

barbiturowych postępuje się w ten sposób, iż dwupodstawiony asymetrycznie ester malonowy względnie cyjanooctowy o wzorze ogólnym



albo



w których R_1 oznacza nienasycony rodnik alicykliczny, R_2 — nasyconą lub nienasyconą resztę alkilową lub jej pochodne, jak np. odpowiednie chlorki kwasowe, estry, aminy, aminoestry, nityle i t. d., przeprowadza się, postępując jak zwykle przy otrzymywaniu kwasów barbiturowych i ich pochodnych alkilowych lub arylowych podstawionych przy węglu, w kwasy barbiturowe.

Można również postępować w ten sposób, iż do kwasów barbiturowych, podstawionych w położeniu 5 przez jeden z wyżej wymienionych podstawników lub do odpowiednich produktów pośrednich, służących do otrzymywania tych kwasów, wprowadza się uprzednio drugi podstawnik, i otrzymane w ten sposób produkty pośrednie przeprowadza się w kwasy barbiturowe. Jednopodstawione kwasy barbiturowe, o których mowa powyżej lub ich produkty wyjściowe

można otrzymać z jednopodstawionych estrów malonowych względnie cyjanooctowych lub ich pochodnych, lub też zapomocą wprowadzenia jednego ze wspomnianych podstawników do kwasu barbiturowego, względnie jego produktów wyjściowych.

Wytwarzanie nowych produktów przebiega z godną uwagi łatwością i z dobrą wydajnością. Żadnych trudności w tym kierunku nie zauważono.

Poszczególne środki nasenne, jak np. opisany w przykładzie III kwas Δ 1,2 — cykloheksenyloetylobarbiturowy, są ciałami o budowie asymetrycznej, bardzo praktycznymi i dostępnymi środkami leczniczymi.

Przykład I. 470 części wagowych estru jednoetylowego kwasu malonowego dodaje się, chłodząc lodem i mieszając, do roztworu, składającego się z 57,5 cz. wag. sodu i 760 cz. wag. alkoholu absolutnego. Otrzymany ester sodowojednoetylowy kwa-

su malonowego zadaje się, nie chłodząc lodem, 420 cz. wag. 1-bromo Δ 2.3 — cykloheksenu. Mieszanina reagując ogrzewa się, poczem wydziela się bromek sodowy, i w krótkim czasie mieszanina posiada odczyn obojętny. Bromek sodowy odsącza się zapomocą pompy ssącej i przesącz uwalnia się od alkoholu zapomocą destylacji. Pozostałość zadaje się wodą, odsącza, suszy nad chlorkiem wapniowym i destyluje w próżni. Ester Δ 2.3 — cykloheksenyloetylowy kwasu malonowego wrze w temperaturze $149^{\circ} - 151^{\circ}\text{C}$ przy ciśnieniu 12 mm. 46 cz. wag. sodu rozpuszcza się w 850 cm^3 alkoholu i do ochłodzonego alkoholanu sodowego dodaje się 90 cz. wag. mocznika, po rozpuszczeniu zaś tego ostatniego roztwór zadaje się 270 cz. wag. estru Δ 2.3 — cykloheksenyloetylowego kwasu malonowego. Masę reagującą gotuje się w ciągu 6 godz., alkohol odparowuje, zadaje wodą i ester Δ 2.3 — cykloheksenyloetylowy kwasu barbiturowego wytrąca się kwasem octowym. Ester ten wrze w temperaturze 172°C .

Przykład II. 500 cz. wag. estru jednollilowego kwasu malonowego, chłodząc lodem i mieszając zadaje się roztworem 57,5 cz. wag. sodu w 760 cz. wag. alkoholu absolutnego. Otrzymany ester sodowy jednollilowy kwasu malonowego zadaje się stopniowo, nie chłodząc lodem, 420 cz. wag. 1-bromo Δ 2.3 — cykloheksenu. Mieszanina reagująca ogrzewa się przytem, wydzielą się bromek sodowy, a po dodaniu zaś całej ilości estru masa reakcyjna posiada odczyn obojętny. Po dalszej przeróbce, przeprowadzonej w sposób wskazany w przykładzie poprzednim otrzymuje się ester Δ 2.3 — cykloheksenyallilowy kwasu malonowego, 46 cz. wag. sodu rozpuszcza się w 680 cz. wag. alkoholu absolutnego i do ochłodzonego alkoholanu sodowego dodaje się 90 cz. wag. mocznika; po rozpuszczeniu tego ostatniego roztwór zadaje się 280 cz. wag. estru Δ 2.3 — cyklohekseny-

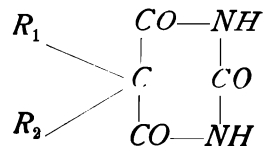
loallilowego kwasu malonowego. Masę reakcyjną gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 gcz. Dalszą przeróbkę prowadzi się jak w przykładzie 1 i otrzymuje się Δ 2.3 — cykloheksenyloallilo - barbiturowego kwasu o punkcie topliwości w 149°C .

Przykład III. 772 części wagowych estru Δ 1.2 — cykloheksenylocyjanowego kwasu octowego, mieszając i chłodząc lodem, dodaje się do roztworu 92 cz. wag. sodu w 1200 cz. wag. alkoholu absolutnego. Otrzymany ester sodowo Δ 1.2 — cykloheksenylocyjanowy kwasu octowego zadaje się stopniowo, nie chłodząc lodem 750 cz. wag. jodku etylowego. Masa reakcyjna ogrzewa się przytem, wydzielą się jodek sodowy, i masa posiada w krótkim czasie odczyn obojętny. Przeróbka dalsza, przeprowadzona w sposób podany w przykładzie I, prowadzi do otrzymania Δ 1.2 — cykloheksenyloetylocyjanowego kwasu octowego estru wrzącego w temperaturze 125°C przy ciśnieniu 4 mm, który gotuje się dalej w ciągu 12 godz. Otrzymaną po oddestylowaniu alkoholu pozostałość gotuje się z dziesięciokrotną ilością rozcieńczonego kwasu siarkowego, poczem wydzielony kwas Δ 1.2 — cykloksenyloetylobarbiturowy krystalizuje się z wody gorącej. Punkt topliwości 170°C .

Zamiast estru Δ 1.2 — cykloheksenylocyjanowego kwasu octowego można w sposób analogiczny stosować również ester Δ 1.2 — metylocykloheksenylocyjanowy lub Δ 1.2 cyklopentenylocyjanowy i t. d. kwasu octowego.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania dwupodstawionych asymetrycznie kwasów barbiturowych o wzorze ogólnym



w którym R_1 oznacza nienasyconą resztę alicykliczną, R_2 — rodnik alkilowy nasycony lub nienasycony, znamienny tem, że zarówno dwupodstawione asymetrycznie kwasy malonowe lub cyjanooctowe, względnie ich pochodne, przeprowadza się, jak zwykle, w odpowiednie kwasy barbiturowe.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że do kwasów barbiturowych lub ich produktów wyjściowych, pod-

stawionych jednym z rzeczonych podstawników, wprowadza się drugi podstawnik, i otrzymane w ten sposób produkty pośrednie przeprowadza się w kwasy barbiturowe.

Farbenfabriken vorm
Friedr. Bayer & Co.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.