



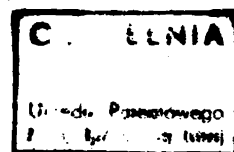
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.12.77 (P. 203028)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.06.79

Opis patentowy opublikowano: 27.02.1982



Int. Cl.² C07D 239/62

Twórcy wynalazku: Julian Mirek, Maciej Adamczyk

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Farmakologii,
Kraków (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasów N-karboksyetylobarbiturowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasów N-karboksyetylobarbiturowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową, a $n = 2$, R_1 oznacza grupę etylową lub fenyłową, a R_2 oznacza grupę metylową lub grupę $(CH_2)_nCOX$, w której X i n mają wyżej podane znaczenie.

Stwierdzono, że wyżej wymienione związki wykazują działanie farmakologiczne. Ze względu na właściwości przeciwbólowe (co zostało potwierdzone w testach gorącej płytki i fenylobenzochinonowym u myszy), słabe właściwości sedatywne, a poza tym niewielką toksyczność, nadają się one do zastosowania jako środki lecznicze.

Sposobem według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1, w którym X_1 , R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się na drodze kondensacji 5,5-dwupodstawionego kwasu barbiturowego o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, z estrem alkilowym kwasu chlorowcopropionowego, w środowisku rozpuszczalnika lub rozpuszczalników organicznych nie reagujących z substratami. Korzystnie stosuje się rozpuszczalniki aprotyczne, dipolarne.

Kondensację prowadzi się wobec soli o odczynie alkalicznym np. K_2CO_3 . Kondensacja zachodzi w temperaturze wrzenia środowiska reakcyjnego.

2

Okazało się przy tym, że dobór rozpuszczalników może istotnie wpłynąć na przebieg reakcji. Jeżeli na przykład kondensacji z estrem kwasu chlorowcopropionowego poddaje się substrat o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru, to w przypadku prowadzenia procesu w środowisku dioksanu i DMF, reakcja tworzenia się związku o wzorze 1 przebiega z doskonałą wydajnością (90%) w kierunku podstawienia obydwu atomów azotu (a więc w pozycji 1 i 3). Jeżeli natomiast ten sam proces prowadzi się w środowisku bezwodnego toluenu lub benzeny, wówczas otrzymuje się związek o wzorze 1, podstawiony zarówno tylko w pozycji 1 jak i w pozycjach 1 i 3.

W wyniku kondensacji prowadzonej sposobem według wynalazku otrzymuje się ester o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę alkoksylową. Ester ten ewentualnie hydrolizuje się w kwaśnym środowisku do wolnego kwasu, a kwas ewentualnie przeprowadza w znany sposób odpowiednio w chlorek lub dwuchlorek kwasowy.

Chlorki kwasów N-karboksyetylobarbiturowych otrzymuje się najdogodniej w reakcji tych kwasów z nadmiarem chlorku tionylu, bez rozpuszczalnika. Po całkowitym oddestylowaniu chlorku tionylu pod zmniejszonym ciśnieniem powstają z ilościową wydajnością surowe chlorki kwasowe.

Związki o wzorze 1, w którym X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, można otrzymać również według innego wariantu postępowania, a mianowicie przez stapianie związku o wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, z kwasem chlorowcopropionowym i równoważną ilością NaOH. Powstały przy tym kwas o wzorze 1, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę OH ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w chlorek kwasowy lub estryfikuje.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 9,2 g (0,05 mola) kwasu 5,5-dwuetylobarbiturowego oraz 13,8 g bezwodnego K₂CO₃ w mieszaninie 30 cm³ suchego dioksanu z 15 cm³ dwumetyloformamidu (DMF) mieszając ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

W ciągu 15 minut wkropiono 18,39 g (0,11 mola) β-bromopropionu metylu i ogrzewano przez 8 godzin. Na gorąco odsączono od osadu, który przemyto 15 cm³ DMF. Połączone przesącze po zagęszczeniu pod próżnią do 1/4 pierwotnej objętości wiano do wody. Produkt reakcji ekstrahowano eterem etylowym. Ekstrakt eterowy suszono nad bezwodnym MgSO₄.

Po odpędzeniu eteru etylowego pozostały olej destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (temperatura wrzenia 193,5—194°C/266 Pa). Otrzymano z 90% wydajnością kwas 1,3-bis/karbometoksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy.

Analiza dla wzoru C₁₆H₂₄O₇N₂ (ciężar cząsteczkowy 356,3) M.S. m/e 356 (M⁺)

IR (film cieczy): 2985, 2950, 2890, 2860, 1750 (CO estrowe) 1700, 1689 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (6H,t) 2.00 (4H,kw) 2.47 (4H,t) 3.62 (6H,s) 4.18 (4H,t).

Stosując w powyższej reakcji zamiast β-bromopropionu metylu 15,0 g (0,11 mola) β-chloropropionu etylu, otrzymano 16,89 g (wydajność 88%) kwasu 1,3-bis/karboetoksyetylo/5,5 dwuetylobarbiturowego o temperaturze wrzenia 206—207°C/266 Pa.

Analiza dla wzoru C₁₈H₁₈O₇N₂ (384,438)

Obliczono: 56,23% C, 7,34% H 7,28% N

Otrzymano: 56,20% C, 7,30% H, 7,15% N

M.S. m/e 384 (M⁺)

IR (film cieczy): 2986, 2950, 2890, 2860, 1755, 1735, 1700, 1689, 863 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (6H,t) 2.03 (4H,kw) 2.5 (6H,t) 2.61 (4H,t) 4.13 (4H,kw) 4.23 (4H,t)

Kwas 1,3-bis/karbometoksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy jak i kwas 1,3-bis/karboetoksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy ogrzewany przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w stężonym HCl (0,01 m odpowiedniego kwasu w 50 cm³ stęż. HCl) hydrolizują z wydajnością 90% dając kwas 1,3-bis/karboksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy. Temperatura topnienia 150,5—152,5°C.

Przykład II. 9,2 g (0,05 m) kwasu 5,5-dwuetylobarbiturowego oraz 13,8 g bezwodnego K₂CO₃ w 300 cm³ bezwodnego toluenu mieszając ogrze-

wano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. W ciągu 1 godziny wkropiono 18,3 g (0,11 mola) β-bromopropionu metylu i kontynuowano mieszanie i ogrzewanie przez 8 godzin. Następnie na gorąco odsączono od nierozpuszczalnego osadu. Osad przemyto 20 cm³ gorącego toluenu. Z połączonych przesączy toluenowych oddestylowano całkowicie toluen. Pozostały po oddestylowaniu toluenu olej zadano 10% roztworem NaOH i ekstrahowano eterem etylowym.

Ekstrakt etylowy suszono nad bezwodnym MgSO₄. Po odpędzeniu eteru etylowego pozostały olej destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (temperatura wrzenia 193,5—194°C (266 Pa). Otrzymano z 52% wydajnością kwas 1,3-bis/karbometoksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy.

Po zakwaszeniu alkalicznej warstwy wodnej, po ekstrakcji eterem, zakwaszono ją stężonym HCl i ekstrahowano ponownie eterem etylowym. Ekstrakt po zagęszczeniu destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (temperatura wrzenia 242°C/2 mm Hg). Otrzymano z 10% wydajnością kwas 1-karbometoksyetylo-5,5-dwuetylobarbiturowy.

Kwas ten ogrzewany przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w stężonym HCl dał z 90% wydajnością kwas 1-karboksyetylo 5,5-dwuetylobarbiturowy o temperaturze topnienia 243°C.

Analiza dla wzoru C₁₁H₁₆O₅N₂ (256, 265)

Obliczono: 51.55% C, 6.29% H, 10.93% N

Otrzymano: 51.39% C, 6.38% H, 11.02% N

M.S.: m/e 256 (M⁺)

¹H-NMR (15% NaOD w D₂O) δ: 1.12 (6H,t) 2.15 (4H,kw) 2.77 (2H,t) 3.70 (2H,t).

Przykład III. 9,2 g (0,05 mola) kwasu 5,5-dwuetylobarbiturowego stapiano na łaźni wodnej z 10,8 g (0,1 mola) kwasu β-chloropropionowego. Po 30 minutach do przezroczystego stopu dodano 8 g NaOH (0,2 mola) w 20 cm³ wody. Ogrzewanie kontynuowano jeszcze przez 1 godzinę, a następnie mieszaninę poreakcyjną wiano do 150 cm³ wody i zakwaszono 10% HCl. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z wody. Otrzymano kwas 1,3-bis/karboksyetylo/5,5-dwuetylobarbiturowy. Temperatura topnienia 150,5—152,5°C (wydajność 30%).

Analiza dla wzoru C₁₄H₂₀O₇N₂ (m. cz. 328, 322)

Obliczono: 51.16% C, 6.17% H, 8.53% N

Otrzymano: 51.40% C, 6.10% H, 8.80% N

M.S.: m/e 328 (M⁺)

IR (HCB; nujol): 3300—2300 (max. 2930) szerokie pasmo, 2650, 2540, 1760, 1725, 1693, 1230, 869 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃CN) δ: 0.72 (6H,t) 1.92 (4H,kw) 2.42 (4H,t) 4.01 (4H,t) 5—6 (2H, szeroki sygn.)

Przykład IV. 2,46 g (0,01 mola) kwasu 1-metylo-5-etylo 5-fenylobarbiturowego stapiano na łaźni wodnej z 1,08 g (0,01) kwasu β-chloropropionowego. Po 30 minutach do przezroczystego roztworu dolano 0,8 g NaOH (0,02 mola) w 2 ml wody. Ogrzewanie kontynuowano jeszcze przez 1 godzinę, a następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do 75 ml wody i zakwaszono 10% HCl.

Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 50% etanolu. Otrzymano kwas 1-metylo-3-karbo-

ksyetylo 5-etylo-5-fenylbarbiturowy o temperaturze topnienia 124°C (wydajność 33%).

Analiza dla wzoru $C_{16}H_{18}O_5N_2$ (318.336)

Obliczono: 60.36% C, 5.69% H, 8.80% N

Otrzymano: 60.50% C, 5.52% H, 8.90% N

M.S. m/e 318 (M⁺)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H,t) 2.47 (2H,kw) 2.67 (2H,t) 3.35 (3H,s) 4.01 (2H,t) 7.30 (5H,s) 11.21 (1H,s).

3.1 kwasu 1-metylo 3-karboksyetylo-5-etylo 5-fenyl barbiturowego ogrzewano w 25 cm³ (świeżo przedestylowanego) $SOCl_2$ pod chłodnicą zwrotną (z zabezpieczeniem przed dostępem wilgoci). Po 2 godzinach oddestylowano z mieszaniny reakcyjnej $SOCl_2$. Otrzymano gęsty bezbarwny olej chlorku kwasu 1-metylo 3-karboksyetylo 5-etylo 5-fenylbarbiturowego. Wydajność około 95%. Chlorek ten jest dobrze rozpuszczalny w benzenie, toluenie, dioksanie CCl_4 , $CHCl_3$.

Analiza dla wzoru $C_{16}H_{17}N_2ClO_4$ (m. cz. 336.785)

Obliczono: 57.06% C, 5.08% H, 8.31% N, 10.52% Cl

Otrzymano: 56.90% C, 5.20% H, 8.60% N, 10.80% Cl

IR (film cieczy): 1800, 1750, 1708, 1690, 865 cm^{-1} .

Postępując analogicznie jak wyżej, lecz wychodząc z kwasu 1,3-bis(karboksyetylo)-5,5-dwuetylbarbiturowego otrzymuje się dwuchlorek kwasu 1,3-bis(karboksyetylo)/5,5-dwuetylbarbiturowego (temperatura topnienia 78–79) dobrze rozpuszczalny w benzenie, toluenie, dioksanie, CCl_4 , $CDCl_3$.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{18}N_2Cl_2O_5$ (m. cz. 365.220)

Obliczono: 46.04% C, 4.96% H, 7.67% N, 18.41% Cl

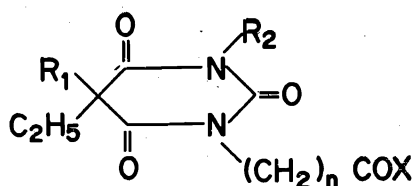
Otrzymano: 45.95% C, 5.18% H, 8.01% N, 20.01% Cl

IR. (HCB, nujol): 2989, 2950, 2885, 2860, 1820, 1770, 1695, 845 cm^{-1} .

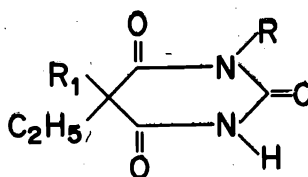
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasów N-karboksyetylobarbiturowych o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową a $n = 2$, R_1 oznacza grupę etylową lub fenylową a R_2 oznacza grupę metylową lub grupę $-(CH_2)_nCOX$, w której X i n mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że 5,5-dwupodstawiony kwas barbiturowy o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową poddaje się kondensacji z estrem alkielowym kwasu chlorowcopropionowego w środowisku rozpuszczalnika lub rozpuszczalników organicznych i wobec soli o odczynie alkalicznym, po czym uzyskany produkt w postaci estru ewentualnie hydrolizuje się w kwaśnym środowisku do wolnego kwasu, który ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w chlorek kwasowy.

2. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasów N-karboksyetylobarbiturowych o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową a $n = 2$, R_1 oznacza grupę etylową lub fenylową, a R_2 oznacza grupę metylową lub grupę $-(CH_2)_nCOX$, w której X i n mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że 5,5-dwupodstawiony kwas barbiturowy o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową stapia się z kwasem chlorowcopropionowym i równoważną ilością NaOH, po czym uzyskany produkt w postaci kwasu ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w chlorek kwasowy lub estyfikuje.



Wzór 1



Wzór 2