



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45105

Kl. 12 p, 7/02

Instytut Farmaceutyczny *)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania kwasu 5-etylo-5-(1-metylo-butylo-)-2-tiobarbiturowego

Patent trwa od dnia 5 grudnia 1959 r.

Kwas 4-etylo-5-(1-metylo-butylo)-2-tiobarbiturowy posiada znaczenie w technologii leków, ponieważ jego sól sodową stosuje się do wywoływania narkozy chirurgicznej. Kwas ten wytwarza się na drodze syntezy poniżej szczegółowo przedstawionej. Przez kondensację metodą Knoevenagel'a metylo-propyloketonu z cyjanooctanem metylu otrzymuje się ester 1-metylo-butyliideno-cyjanooctowy (wzór 1). Ester ten redukuje się katalitycznie w celu uwodornienia podwójnego wiązania, aby otrzymać ester 1-metylo-butylo-cyjanooctowy, a następnie etyluje bromkiem etylu wobec etoksylanu sodu i kwasu octowego, otrzymując przy tym ester etylo-(1-metylo-butylo-)-cyjanoocto-

wy. Ten ostatni ester kondensuje się z tiomocznikiem wobec metoksylanu sodu w celu wytworzenia kwasu 5-etylo-5-(1-metylo-butylo)-4-imino-2-tiobarbiturowego, który poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie z kwasem siarkowym do ostatecznego produktu (wzór 2). Wydajność opisanego procesu jest bardzo zmienna w poszczególnych etapach przeciętnie bardzo mała, co wpływa na wysoki koszt wytwarzanego kwasu. Stwierdzono, że można uzyskać kwas 5-etylo-5(1-metylobutylo)-2-tiobarbiturowy, jeżeli do reakcji etylowania stosuje się ester 1-metylo-butylo-cyjanooctowy, w którym zawartość estru 1-metylo-butyliideno-cyjanooctowego wynosi poniżej 1%. Zawartość estru nienasyconego w ilości nawet kilku procent pogarsza wydajność w znacznie większym stopniu niżby się można było spodziewać z ubytku produktu pośredniego. Otrzymuje się bowiem wtedy produkt bardzo zanieczyszczony, którego

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr inż. Andrzej Sacha, mgr Leonin Małajnicki i mgr Tadeusz Brzozowski.

oczyszczenie połączone jest z dużymi stratami. Okazało się, że ester niezredukowany daje przy etylowaniu trudną do usunięcia etylo pochodną z podwójnym wiązaniem przesuniętym (wzór 3), która bierze również udział w procesie kondensacji z tiomocznikiem, dając pochodne zanieczyszczające produkt końcowy i bardzo trudne do usunięcia.

Według wynalazku uwodornienie estru 1-metylo-butylieno-cyjanooctowego prowadzi się w znany sposób z jednoczesnym kontrolowaniem zawartości tego estru, przy czym reakcję uwodorniania kontynuuje się aż do chwili, gdy zawartość estru nienasyconego wynosi poniżej 1%. W razie stwierdzenia, że produkt uwodorniania posiada jeszcze ester nienasycony, powyżej tej ilości reakcję uwodorniania prowadzi się dalej lub usuwa się resztę nienasyconego estru działaniem kwaśnego siarczynu sodowego. Kwaśny siarczyn sodowy w stężonym roztworze wodnym wytwarza związek addycyjny, który wraz z warstwą wodną oddziela się od warstwy estrowej. Kontrola zawartości estru nienasyconego musi być dokładna i niezawodna. Jak się okazało, najlepiej do tego celu nadaje się metoda polarograficzna.

Kondensację produktu etylowania estru 1-metylo-butylo-cyjanooctowego z tiomocznikiem prowadzi się najkorzystniej przy zastosowaniu 1 mol etylo-(1-metylo-butylo)-cyjanooctanu około 4 gramoatomów sodu i około 3 moli tiomocznika. Oczyszczanie surowego kwasu 4-etylo-5-(1-metylo-butylo)-2-tiobarbiturowego dogodnie jest prowadzić przez wygotowanie w wodzie destylowanej, co poprawia temperaturę topnienia surowego produktu o kilka stopni przy tylko nieznacznych stratach, a następnie przez krystalizację z rozcieńczonego alkoholu metylowego. Krystalizację prowadzi się w ten sposób, że najpierw przy temperaturze pokojowej sporządza się stężony roztwór produktu w metanolu, wytrząsa go z dodatkiem węgla odbarwiającego i filtruje, a następnie wytrąca się czysty kwas 5-etylo-(1-metylo-butylo)-2-tiobarbiturowy przez rozcieńczenie gorącą wodą destylowaną.

Przykład. Kondensując metodą Knoevenagel'a 145 g cyjanooctanu metylu ze 165 g metylopropyloketonu wobec 8 ml piperydyny i 4,5 ml kwasu octowego lodowatego w 110 ml chloroformu otrzymano około 174 g metylo-butylieno-cyjanooctanu metylu (około 82% wydajności teoretycznej).

Ester ten zredukowano następnie wodorem wobec około 4,5 g 10%-wego katalizatora paladowego, otrzymując około 150 g metylobutylocyjanooctanu metylu (około 85% wydajności teoretycznej) wrzącego w temperaturze 85–89°/4 mm Hg, w którym oznaczono metodą polarograficzną 2,5% estru wyjściowego nie zredukowanego. Metylo-butylieno-cyjanooctan usunięto całkowicie przez przeprowadzenie w addukt z kwaśnym siarczynem sodowym. W tym celu wytrząsano ester w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej z nasyconym roztworem kwaśnego siarczynu, po czym warstwę estrową oddzielono od warstwy wodnej zawierającej addukt. Warstwę wodną wyekstrahowano benzenem, który dodano do warstwy estrowej. Po odpędzeniu benzenu poddano ester etylowaniu. 150 g metylo-butylo-cyjanooctanu metylu etylowano 126 g bromku etylu wobec alkoholu otrzymanego przez rozpuszczenie 22,5 g sodu w 425 ml bezwodnego etanolu. Z reakcji uzyskano około 135 g (około 74% wydajności teoretycznej) etylo-(metylo-butylo)-cyjanooctanu metylu. Syntezę związku barbiturowego wykonano jak następuje.

Do roztworu alkoholu otrzymanego przez rozpuszczenie 61 g sodu w 600 ml metanolu absolutnego dodano 151 g tiomocznika i po 10-ciu minutowym ogrzewaniu w temperaturze wrzenia dopuszczono 135 g estru. Po 7–8 godzinnym ogrzewaniu mieszaniny w temperaturze wrzenia odpędzono alkohol. Otrzymaną gorącą masę rozpuszczono, wrzucając szybko do kolby taką ilość pokruszonego lodu, by temperatura powstałego roztworu nie przekroczyła 10°. Do roztworu tego o temperaturze 5–10° dodano 5 g węgla aktywnego, wytrzęsiono i przesączono. Do silnie mieszanego klarownego przesączu wdroplono około 50%-wy kwas octowy do pH 6, utrzymując mieszaninę w temperaturze około 10°. Otrzymano drobno-kłaczkiowaty żółty osad kwasu etylo-(1-metylo-butylo)-imino-tiobarbiturowego. Osad ten wysuszono do stałej wagi w temperaturze około 80°, ciężar tego osadu wynosił około 155 g, co stanowi około 95% wydajności teoretycznej. Punkt topnienia wynosił 175–193, jednakże punkt topnienia próbki przekrystalizowanej wynosił 195–201°.

155 g surowego kwasu etylo-(metylo-butylo)-imino-tiobarbiturowego ogrzano przez około 2,5 godz. z dwudziestokrotną ilością około 15%-wego kwasu siarkowego, w temperaturze łagodnego wrzenia. Otrzymano 128 g surowego

kwasu etylo-(metylo-butylo)-tiobarbiturowego o temperaturze topnienia 147—151°, co stanowi prawie 80% wydajności w stosunku do etylo-(metylo-butylo)-cyjanooctanu metylu.

W celu oczyszczenia surowego produktu zawieszono go w 900 ml wody destylowanej i utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 20 minut, a następnie schłodzono, odsączono osad i osuszono. Otrzymano produkt topiący się przy około 153°—156°. Produkt poddano następnie dalszemu oczyszczaniu przez krystalizację. W tym celu rozpuszczono go w około 7-mio krotnej ilości metanolu (800 ml); otrzymany roztwór mieszano przez 15 minut z węglem aktywnym i sączono dwukrotnie, najpierw przez bibułę, a następnie na lejku Schott'a G-3. Klarowny przesącz ogrzano do wrzenia i dodano 1200 ml gorącej wody destylowanej. Wypadł krystaliczny biały osad. Otrzymano około 100 g kwasu 5-etylo-5-(1-etylo-butylo-2-tiobarbiturowego o temperaturze topnienia 159—161°, co stanowi około 60% wydajności teoretycznej względem estru etylo-(metylo-butylo)cyjanooctowego. Ogólna wydajność procesu wyniosła około 31% w przeliczeniu na cyjanooctan.

Tak wysoka wydajność całego łańcucha reakcji, stanowiących tę długą i trudną syntezę, nie była osiągalna w sposób znany.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu 5-etylo-5-(1-metylo-butylo)-2-tiobarbiturowego przez uwodornienie estru 1-metylo-butylieno-cyjanooctowego w celu otrzymania estru 1-metylo-butylo-cyjanooctowego, który następnie etyluje się i kondensuje z tiomocznikiem, znamieny tym, że do reakcji etylowania stosuje się ester 1-metylo-butylo-cyjanooctowy, w którym zawartość estru 1-metylo-butylieno-cyjanooctowego nie przekracza 1%, a następnie na produkt etylowania działa się metoksylenem sodu w ilości około 4 gramoatomów sodu i tiomocznikiem w ilości około 3 moli na mol produktu etylowania, po czym gotowy produkt oczyszcza i krystalizuje.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

