

URZĄD PATENTOWY



# RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr 17967.

Kl. 12 p 7.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft  
(Frankfurt n. M., Niemcy).

### Sposób otrzymywania *N*-alkylowanych pochodnych szeregu kwasu barbiturowego względnie ich soli.

Zgłoszono 14 maja 1932 r.

Udzielono 17 lutego 1933 r.

Pierwszeństwo: 16 maja 1931 r. (Niemcy).

Wykryto, że przez otrzymanie *N*-jedno- lub -dualkylowanych kwasów *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowych lub ich soli osiąga się pochodne kwasu barbiturowego, które od odpowiadających im, przy azocie niealkylowanych związków wyróżniają się dodatnio przy zastosowaniu ich w lecznictwie. Otrzymane według wynalazku pochodne kwasu barbiturowego posiadają lepszy smak niż odpowiadające im niealkylowane związki i w przeciwieństwie do tych ostatnich wykazują działanie nasenne, następujące szybko lub gwałtownie. Skutku tego tem mniej można się było spodziewać, ponieważż znane obecnie kwasy *N*-alkylo-*C*, *C*-

alkylofenylobarbiturowe wykazują w przeciwieństwie do produktów nowych działanie, rozpoczynające się zwolna, wogóle słabe.

Nowe, podstawione przy azocie jedno- lub dualkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe otrzymuje się według sposobów zwykle stosowanych do otrzymywania tego rodzaju produktów podstawienia kwasu barbiturowego. Można np. kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylomalonowe lub -cyjanooctowe lub ich pochodne, jak np. estry, amidy, estry kwasu amidowego, chlorki, nitryle lub podobne związki, kondensować według metod zwy-

kłych z alkylomocznikami na *N*-jedno- lub -dwualkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe i te ostatnie ewentualnie przeprowadzić w ich sole. Zamiast alkylomoczników można do kondensacji stosować również pochodne mocznika, jak np. *N*-alkylowane guanidyny, tiomoczniki, eter izomocznikowy, i otrzymane przytem produkty pośrednie przeprowadzić w *N*-alkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe.

Z drugiej zaś strony jako materiał wyjściowy do otrzymywania *N*-jedno lub -dwualkylowanych kwasów *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowych można stosować sam kwas barbiturowy lub takie produkty podstawienia kwasu barbiturowego, które już zawierają jeden lub więcej potrzebnych podstawników, a brakujące jeszcze podstawniki można wprowadzić, według metod zwykle do tego celu stosowanych, do kwasu barbiturowego względnie do jego produktów podstawienia.

Zamiast kwasu barbiturowego lub jego produktów podstawienia w tym ostatnim przypadku można również stosować pochodne kwasu barbiturowego, przyczem powstające początkowo produkty pośrednie przeprowadza się w sposób zwykły w *N*-jedno- lub -dwualkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe.

Sole otrzymanych według niniejszego sposobu pochodnych kwasu barbiturowego dają się wytworzyć według metod zwykle do tego celu stosowanych działaniem odpowiednich zasad.

Przykład I. 12,5 części wagowych sodu rozpuszcza się w 300 częściach wagowych alkoholu absolutnego. Do tego roztworu dodaje się 40 części wagowych jednometylomocznika i 50 części wagowych estru etylowego kwasu  $\Delta$ -1,2-cykloheksenylo-metylo-cyjanooctowego. Mieszaninę

reakcyjną gotuje się w ciągu 6 — 8 godzin, poczem alkohol oddestylowuje się w próżni. Pozostałość gotuje się z około 10-krotną ilością 20% -ego kwasu siarkowego w ciągu 6 — 8 godzin. Po ochłodzeniu odsącza się i przekrystalizowuje z estru octowego kwas *C,C*- $\Delta$ -1,2-cykloheksenylo-metylo-*N*-metylobarbiturowy. Topnieje on w temperaturze 146°C i daje łatworozpuszczalne sole np. z sodem i litem. Również i sól wapniową można stosować do zastrzykiwań. Otrzymany związek jest całkowicie pozbawiony smaku.

Zamiast alkoholu etylowego do kondensacji można również stosować inne alkohole, np. metylowy.

Stosując materiały wyjściowe, zawierające inne nasycone lub nienasycone reszty alkylowe, otrzymuje się w sposób podobny odpowiednie pochodne kwasu  $\Delta$ -1,2-cykloheksenylobarbiturowego, np. związek *C*-metylo-*N*-etylowy (z estru octowego względnie cykloheksanu p. topl. 134 — 135°C), związek *C*-metylo-*N*-alylowy (z estru octowego p. topl. 127—128°C), związek *C*-alylo-*N,N'*-dwumetylowy (z ligroiny p. topl. 59 — 60°C), związek *C*-alylo-*N,N'*-dwualylowy (p. wrzenia 158 — 160°C przy 1 mm ciśnienia).

W sposób podobny można otrzymać kwas *C*-metylo-*C*-(4-metylo- $\Delta$ -1,2-cykloheksenylo)-*N*-metylobarbiturowy, który po przekrystalizowaniu z alkoholu wykazuje p. topl. 133 — 134°C, i kwas *C*-(4-metylo- $\Delta$ -1,2-cykloheksenylo)-*C*-etylo-*N*-metylobarbiturowy, który po przekrystalizowaniu z alkoholu posiada p. topl. 119°C.

Z pochodnych kwasu *C*-cyklopentenylobarbiturowego w sposób odpowiedni otrzymuje się:

kwas *C*-etylo-*C*-( $\Delta$ -1,2-cyklopentenylo)-*N*-metylobarbiturowy o p. topl. 127 — 128°C kryształowy z alkoholu, rozpuszczalny w benzenie, nierozpuszczalny w eterze naftowym,

kwas *C*-metylo-*C*-(metylo- $\Delta$ -1,2-cyklo-

pentenylo)-*N*-metylobarbiturowy, krystalizowany z alkoholu o p. topl. 116°C, rozpuszczalny w alkoholu i benzenie, trudno rozpuszczalny w eterze naftowym,

kwas *C*-etylo-*C*-(metylo-  $\Delta$  -1,2-cyklopentenylo)-*N*-metylobarbiturowy o p. topl. 73 — 74°C daje się osadzać z roztworu w benzenie zapomocą eteru naftowego.

Przykład II. 5,5 części wagowych sodu rozpuszcza się w 150 częściach wagowych absolutnego alkoholu, dodaje 15 części wagowych metylomocznika i 25 części wagowych estru kwasu  $\Delta$  -2,3-cykloheksenylo-metylo-malonowego, poczem mieszaninę gotuje się 8 godzin. Po ochłodzeniu zakwasza się, rozcieńcza wodą i wyciąga eterem. Eter początkowo wyklóca się z roztworem dwuwęglanu sodowego, następnie z *n*-ługiem sodowym. *N*-ług sodowy zakwasza się i wydzielający się kwas *C*,*C*-  $\Delta$  -2,3-cykloheksenylo-metylo-*N*-metylobarbiturowy rozpuszcza się i wydziela ponownie z benzeniu. Kwas ten rozpuszcza się w eterze, chociaż niezupełnie łatwo. Po rozpuszczeniu i wydzieleniu ponownem z estru octowego wykazuje p. topl. 127°C.

W odpowiedni sposób zapomocą kondensacji estru kwasu  $\Delta$  -2,3-cyklopentenylo-alylomalonowego z metylomocznikiem otrzymuje się kwas *C*,*C*-( $\Delta$  -2,3-cyklopentenylo - alylo - *N* - metylobarbiturowy. Po przekrystalizowaniu z benzeniu i eteru naftowego otrzymuje się bezbarwne igły o p. topl. 98°C.

Przykład III. 236 części wagowych kwasu *C*,*C*-  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylobarbiturowego rozpuszcza się na zimno w 3000 częściach wagowych *n*-ługu sodowego i mieszając energicznie dodaje 125 części wagowych siarczanu dwumetylowego. Skoro tylko siarczan dwumetylowy zniknie i utworzy się roztwór przezroczysty, zakwasza się rozcieńczonym kwasem siarkowym, odsącza wydzielony kwas *C*,*C*-  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylo-*N*-metylobarbiturowy i przemywa do odczynu obojętnego. Po roz-

puszczeniu i wydzieleniu ponownem z alkoholu wykazuje on p. topl. 111 — 112°C.

Skoro na kwas *C*,*C*-  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylobarbiturowy działać podwójną ilością siarczanu dwumetylowego, wówczas wydziela się po zakończonej reakcji krystaliczny kwas *C*,*C*-  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylo-*N*,*N*'-dwumetylobarbiturowy. Topnieje on po ponownem rozpuszczeniu i wydzieleniu z benzeniu w temperaturze 146°C.

Zamiast siarczanu dwumetylowego można stosować również i inne środki alkylujące, ewentualnie z dodatkiem katalizatorów.

Przykład IV. Do roztworu 46 części wagowych sodu w 1000 częściach wagowych absolutnego alkoholu dodaje się 100 części wagowych alylomocznika i 22 części wagowych estru kwasu  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylo-cyjanooctowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu zobojętnia się rozcieńczonym kwasem octowym i oddestylowuje alkohol. Pozostałość zarabia się wodą, odsącza dokładnie i wtedy gotuje z czterokrotną względem jego wagi ilością 30%-ego kwasu siarkowego w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wydzielony kwas *C*,*C*-  $\Delta$  -1,2-cykloheksenylo-etylo - *N* - alylobarbiturowy odsącza się, przemywa do odczynu obojętnego, rozpuszcza i wydziela ponownie z alkoholu; otrzymuje się bezbarwne igły o p. topl. 84°C.

Przykład V. Do roztworu 12,5 części wagowych sodu w 270 częściach wagowych absolutnego alkoholu dodaje się 40 części wagowych jednometylomocznika i 46 części wagowych estru etylowego kwasu  $\Delta$  -1,2-cyklopentenylo-metylo-cyjanooctowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie alkohol usuwa się w próżni i pozostałość ogrzewa z 25%-ym kwasem siarkowym w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wyciąga się eterem i otrzymany wyciąg wyklóca się *n*-ługiem sodowym. Z alkalicz-

nego roztworu kwas siarkowy wytrąca kwas *N*-metylo-*C,C*- $\Delta$ -1,2-cyklopentenylo-metylobarbiturowy. Związek ten rozpuszcza się i wydziela z alkoholu, jeszcze raz rozpuszcza w benzenie i osadza eterem naftowym; punkt topliwości 119°C.

#### Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania *N*-alkylowanych pochodnych szeregu kwasu barbiturowego względnie ich soli, znamienny tem, że kwas barbiturowy, ewentualnie poprzez nadające się do syntezy kwasu barbiturowego produkty pośrednie, przeprowadza się, według metod zwykle stosowanych, w *N*-jedno- lub -dwo-alkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe i te ewentualnie przeprowadza w ich sole.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylomalonowe albo -cyjanooctowe lub ich pochodne kondensuje się według metod zwykle stosowanych z alkylomocznikami na *N*-jedno- lub -dwo-alkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy *C*-cykloheksenylo- lub

*C*-cyklopentenylo-*C*-alkylomalonowe albo -cyjanooctowe lub ich pochodne kondensuje się z pochodnymi mocznika, jak z *N*-alkylowanymi guanidynami, tiomocznikami i eterami izomocznikowemi, a otrzymane przytem produkty pośrednie przeprowadza w *N*-jedno- lub -dwoalkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że w celu otrzymania *N*-jedno lub -dwoalkylowanych kwasów *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowych do kwasu barbiturowego lub do produktów podstawienia, zawierających już jeden lub kilka potrzebnych podstawników, albo do pochodnych tych związków wprowadza się brakujące jeszcze podstawniki zapomocą sposobów zwykle do tego celu stosowanych, a ewentualnie otrzymane przytem produkty pośrednie rozkłada następnie na *N*-jedno- lub -dwoalkylowane kwasy *C*-cykloheksenylo- lub *C*-cyklopentenylo-*C*-alkylobarbiturowe.

I. G. Farbenindustrie  
Aktiengesellschaft.  
Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.

