

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 AVGUSTA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13457

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.

Postupak za izradu C, C-disupstituisanih tiobarbiturnih kiselina.

Prijava od 9 novembra 1936.

Važi od 1 marta 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 28 novembra 1935 (Nemačka).

Pronađeno je, da se dobijaju nova, terapijski dragocena jedinjenja, ako se na uobičajeni način izrađuju tiobarbiturne kiseline, odn. njihove soli supstituisane na 5-ugljeničnom atomu pomoću jednog primarnog izobutilnog ostatka i jednog zasićenog, ili nezasićenog alkilnog ostatka. Nove 5-alkil-5-prim.-izobutil-tiobarbiturne kiseline odlikuju se, u poređenju sa drugim jedinjenjima tiobarbiturnih kiselina, brzo nastupajućim narkotičnim dejstvom i istovremeno velikom terapijskom širinom.

Davanje većih doza, dejstvuje pri intravenoznoj narkozi manje produbljujući nego podužujući, tako da je data mogućnost, da se pomoću samo jedne injekcije daje ne samo jedna kratka narkoza, nego jedna narkoza srednjeg trajanja. Pri tome je san po narkozi upadljivo kratak. Nasuprot novim jedinjenjima su na pr. poznate dietil- i dipropiltiobarbiturne kiseline bez značaja. One su služile samo kao međuproizvodi za izradu odgovarajućih kiselina (nem. patentni spis 234.012 Kl. 12 p.). Dietiltiobarbiturna kiselina je opisana kao izrično otrovna (v. Fränkel »Die Arzneimittel-Synthese«, 6 izdanja str. 510).

Za izradu nove tiobarbiturne kiseline, kondenzuju se na pr. malonska kiselina, ili njeni derivati kao esteri i hloridi, koji su supstituisani pomoću primarnog izobutilnog ostatka ($H_3C.CH(CH_3).CH_2$) i jednog zasićenog ili nezasićenog alkilnog ostatka, sa tiokarbamidom u odgovarajuće tiobarbiturne kiseline.

Može se početi i od same tiobarbiturne kiseline i na 5-ugljeničnom atomu uvesti oba gore naznačena ostatka na već po-

znate načine rada, pomoću estera odgovarajućih alkohola sposobnih za reakcije, na pr. pomoću estera sulfonske kiseline, ili estera sumporne kiseline ili estera halogenovodonične kiseline. Mesto tiobarbiturne kiseline još nesupstituisane na 5-ugljeničnom atomu, može se početi i od jedne tiobarbiturne kiseline, koja na tom ugljeničnom atomu već nosi jedan od napred naznačenih ostataka i onda još uvesti drugi potreban ostatak 5-ugljeničnom atomu.

Dalje se mogu derivati tiobarbiturne kiseline, koji već na 5-ugljeničnom atomu nose pomenute ostatke, prevesti na već poznate načine na odgovarajuće tiobarbiturne kiseline. Takvi derivati su na pr. imino- i tioeter- i cijanska jedinjenja. Oni se dobivaju, ako se pri gorepomenutoj kondenzaciji substitucionih proizvoda malonske kiseline sa tiokarbamidom, mesto disupstituisanih malonskih kiselina odn. derivata malonske kiseline, upotrebi odgovarajuće supstituisani mono- ili dinitril malonske kiseline, odn. nitril estera malonske kiseline (cijansirćetni ester a umesto tiokarbamida, derivati tiokarbamida).

Soli novih tiobarbiturnih kiselina, mogu se dobiti na uobičajeni način pomoću odgovarajućih baza.

Primer 1.

10.3 težinskih delova natriuma rastvorenih u suvom alkoholu, doda se u 25 tež. delova tiokarbamida i 49 tež. delova dietilnog esterag primarne izobutil-alilmalonske kiseline. Zatim se zagreva da ključa u toku od 6 časova sa povratnom hladnja-

čom. Posle rashladijanja zakiseli se sa sirćetnom kiselinom i dodaje se ledena voda do potpunog obaranja tiobarbiturne kiseline. Ocedi se, prekrstališe iz benzola ili iz razrednog alkohola. Tako dobivana 5-(prim.-izobutil)-5-alil-tiobarbiturna kiselina topi se na 146—147°. Kiselina je lako rastvorljiva u etru, sirćetnom esteri, hloroformu i acetonu. Natrijeva so može se lako dobiti pomoću dodavanja natrijevog alkoholata u alkoholni rastvor i priključnog otparavanja, ili obaranja, na pr. sa etrom. Ona je lako rastvorljiva u vodi.

Mesto malonskog estera, može se u potriebiti odgovarajući supstituisan ester cijansirćetne kiseline i imino grupa međuproduka ocepiti pomoću obazrivog kuvanja sa kiselinama. Mesto tiokarbamida, može se upotriebiti tiokarbamideter. Tako se dobivaju derivati tioetra jedinjenja karbiturne kiseline, koji se naknadno, na već poznat način mogu rasčlaniti u jedinjenje tiobarbiturne kiseline. Radi se na pr. na sledeći način:

Primer 2.

6 tež. delova natrijuma rastvori se u suvog alkoholu i tome se doda 22 tež. dela tiokarbamida i 50 tež. delova metilestera primarno-izobutil-alil-cijansirćetne kiseline. Zatim se kuva u toku od 6 časova povratnom hladnjačom. Posle rashladijanja zakiseli se sa razrednom sirćetnom kiselinom i doda se vode. Talog se ocedi i ispere vodom. Stvoreno imino jedinjenje je u većini hladnih rastvornih sredstava teško rastvorljivo. Iz dioksana prekrstalisano, topi se na 278°.

10 tež. delova imino jedinjenja kuva se u toku od 2—3 sata sa 60—70 tež. delova 20%-ne sumporne kiseline. Stupanj saponifikacije može se poznati po povećanoj rastvorljivosti u etru ili benzolu. Po rashladijanju, rastvara se u etru i eventualno filtrira. Eter se otpari, ostatak rastvori u sirćetnom esteri i obazrivo obara sa petroletrom. Primarno-izobutil-alil-tiobarbiturna kiselina, može se prekrstalisati iz malo benzola. Tačka tečenja 146—147°.

Na odgovarajući način dobivene su: C.C-butil-izobutiltiobarbiturna kiselina, tačka teč. 110—111° (iz sirćetnog estera i petroletra prekrstalisana), C.C-izobutil-etiltiobarbiturna kiselina, tač. teč. 173°, C.C-krotil-izobutiltiobarbiturna kiselina, tač. teč. 133—134° (iz cikloheksana prekrstalisana).

Primer 3.

11 gr. natrijeve soli 5-izobutiltiobarbi-

turne kiseline (tač. teč. kiseline 200°), 40 cm³ suvog benzola i 8 gr. alilbromida, zagreva se u toku od 4 časa do 100° u cevi za mućkanje. Zatim se ocedi, soli se isperu toplim benzolom i benzol se otpari. Ostatak iz benzola rastvori se u sirćetnom esteri i obara se petroletrom. Dobiva se izobutilalil-tiobarbiturna kiselina, tač. teč. 146°. Reakcija se može izvršiti i u prisustvu nekog katalizatora, na pr. nešto malo bakarne bronzne.

Primer 4.

22 dela izobutilalilmalonilhlorida rastvori se u oko 100 delova benzola. Zatim se doda 24 dela metiltiokarbamid-eter-hidrodjodida rastvorenog u malo vode i uz bladenje i stalno mešanje, dodaje se postepeno 48 elova 30%-ne natrijeve lužine. Po zavšetku reakcije presiti se sa koncetrovanom hlorovodoničnom kiselinom, zagreva se i benzol se odstranjuje pomoću vodene pare. Posle savesnog iskuvavanja, ekstrahuje se sa etrom. Eter se promućka sa natrijevom lužinom i zakiseli se sa razrednom sirćetnom kiselinom. U svrhu prečišćavanja može se, kao što je gore opisano, još jednom rastvoriti u sirćetnom esteri i obarati sa petroletrom. Dobiva se izobutilalil-tiobarbiturna kiselina, tač. teč. 146°.

Patentni zahtevi:

1) Postupak za izradu C,C-disupstituisanih tiobarbiturnih kiselina, naznačen time, što se tiobarbiturne kiseline, do kojih se došlo eventualno preko međuprodukata pogodnih za njihovu sintezu, prevode na uobičajen način u 5-alkil-5-(prim.-izobutil)-tiobarbiturne kiseline i poslednje se eventualno prevode u njihove soli.

2) Oblik izvođenja postupka prema zahtevu 1, naznačen time, što se alkil-prim.-izobutilmalonske kiseline ili -derivati malonske kiseline, kondenzuju sa tiokarbamidom u odgovarajuće tiobarbiturne kiseline.

3) Oblik izvođenja postupka prema zahtevu 1, naznačen time, što se na 5-ugljeničnom atomu tiobarbiturne kiseline uvodi jedan alkilni ostatak i jedan primar. izobutilni ostatak, ili što se u neku tiobarbiturnu kiselinu, koja na 5-ugljeničnom atomu već ima jedan od napredpomenutih ostataka, uvodi onaj još potrebnii drugi ostatak.

4) Oblik izvođenja postupka prema zahtevu 1, naznačen time, što se derivati 5-alkil-5-prim.-izobutil-tiobarbiturnih kiselina prevode na već uobičajene načine, u odgovarajuće tiobarbiturne kiseline.