

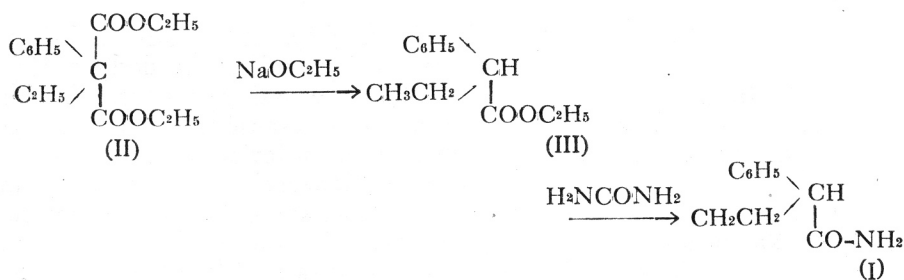
O nusproduktima kod preparacije 5-etil-5-fenil-barbiturne kiseline

D. M. DVORNIK

5-etil-5-fenil-barbiturna kiselina (luminal, fenobarfital) priprema se obično kondenzacijom dietil etil-fenil-malonata (II) i uree u abs. etanolu uz Na-etoksid kao kondenzaciono sredstvo. Relativno niska iskorištenja¹⁾ pripisuju se cijepanju dietil etil-fenil-malonata^{2), 3)}. Poznato je, naime, da disupstituirani malonski esteri u prisutnosti Na-etoksida dekarbetoksiliraju u odgovarajuće disupstituirane octene estere^{4), 5)}. Kod kondenzacije disupstituiranih malonata sa ureom uz Na-etoksid daje preostali malonat odgovarajući barbiturat, a cijepanjem nastali acetat produkte reakcije sa ureom (ili amonijakom).

Kod pripreme većih količina 5-etil-5-fenil-barbiturne kiseline kondenzacijom dietil etil-fenil-malonata (II) sa ureom u abs. etanolu uz Na-etoksid kao kondenzaciono sredstvo, dobivena je kao nusprodukt uljevita masa (preko 5% od težine barbiturata). Podrobnijim ispitivanjem izolirane su iz tog nusprodukta veće količine α -fenil-butiramida (I), dosada neopisanog nusprodukta kod pripreme 5-etil-5-fenil-barbiturne kiseline.

Pretpostavlja se, da α -fenil-butiramid (I) nastaje pretežno poslije dekarbetoksilacije dietil etil-fenil-malonata (II), tj. djelovanjem uree na etil α -fenil-butirat (III) prema shemi:



Pretpostavka je potvrđena eksperimentalno: kondenzacijom etil- α -fenil-butirata (III) sa ureom u abs. etanolu uz Na-etoksid dobiven je α -fenil-butiramid (I).

Ovaj je rad objavljen dozvolom direktora tvornice.

¹⁾ W. L. Nelson, L. H. Cretcher, J. Am. Chem. Soc., **50** (1928) 2758.

²⁾ M. T. Inman, W. P. Bitler, US. Pat. 2, 358072; C. A., **39** (1945) 1021.

³⁾ M. A. Phillips, Brit. Pat. 590, 714; C. A. **42** (1948) 2987.

⁴⁾ A. C. Cope, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., **54** (1932) 4319; C. **1933**, I, 1111.

⁵⁾ A. C. Cope, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc. **54** (1932) 4311; C. **1933**, I, 1110.

Analize izvršene su u analitičkom laboratoriju tvornice »Pliva« (gđa ing. I. Abonyi) i u mikroanalitičkom odjelu Kemijskog Instituta Prirodoslovno-matematičkog fakulteta (Dr. L. Filipović).

EKSPERIMENTALNI DIO

Izolacija α -fenil-butiramida (I): Poslije završene kondenzacije dietil-etil-fenil-malonata (II) sa ureom u abs. etanolu uz Na-etoksid, iz reakcije je smjese uklonjen etanol, ostatak je otopljen u vodi i ekstrahiran trikloretilenom. Poslije uklanjanja trikloretilena zaostala je uljevita masa, koja je duljim stajanjem većim dijelom (ca. 75%) kristalizirala, t. t. 59—71° (A). Taloženjem eterske otopine sirovih kristala (A) petroleterom ili prekristalizacijom iz 30%-tnog metanola dobiven je α -fenil-butiramid, t. t. 82—4° (bijele iglice). Produkt je za analizu ponovno pretaložen iz eter-petroletera, t. t. 87,5—88,5° (kor.) (lit. t. t. 86°⁶⁾, 85°⁷⁾ i sublimiran kod 120°/0,05 mm.

17,345 mg tvari daje: 12,49 mg H₂O, 46,82 mg CO₂

C₁₀H₁₃ON (163,21): rač.: C 73,59 H 7,97%

nađ.: C 73,66 H 8,06%

N (Kjeldahl) [sirovi produkt (A)]: rač.: 8,58 nađ.: 8,72%

Hidroliza sirovih kristala (A): 1) hidrolizom sa 50%-tnom NaOH kroz 3 sata dobivena je poslije ekstrakcije eterom i zakiseljavanjem vodenog sloja kristalinična α -fenil-maslačna kiselina (8), t. t. 36—9° (lit. t. t. 38°⁹⁾, 40—2°⁷⁾), ekvivalentna težina (titracijom) rač.: 164,09, nađ.: 164,97.

2) hidrolizom sa vodenom (1:1) HCl grijanjem kroz 8 sati na povratnom hladilu izlučuju se kristali α -fenil-maslačne kiseline, t. t. 40—2° (lit. t. t. loc. cit.).

Hidroliza i esterifikacija sirovih kristala (A): 163 g sirovih kristala nusprodukta (A) otopljeno je 184 g etanola i uz miješanje dodano 196 g konc. H₂SO₄. Smjesa je uz miješanje kuhana 9 sati pod povratnim hlađenjem. Nakon ohlađenja dodano joj je uz miješanje 300 ml vode, poslije čega se smjesa razdijelila na dva sloja: uljeviti je sloj odijeljen, a vodeni ekstrahiran sa 2×100 ml benzena. Benzenska je otopina dodana odijeljenom ulju, oprana sa 10%-tnom otopinom sode, vodom i sušena nad bezvodnim Na-sulfatom. Benzen je otparen i ostatak destiliran, u vakuumu. Dobiveno: 135 g (70,5%) etil α -fenil-butirata, t. k. 127—9° / 18 mm (lit. t. k. 136° / 15 mm¹⁰⁾, 117—9° / 17 mm⁴⁾).

Jedan dio dobivenog estera saponificiran je vodenom otopinom NaOH, pa je dobivena α -fenil-maslačna kiselina t. t. 41,8—2,6° (kor.) (lit. t. t. loc. cit.).

⁶⁾ Bayer, DRP. 249, 241; C. 1912, II, 396.

⁷⁾ M. A. Phillips, J. Chem. Soc., 1942 220; C. 1942, II, 2135.

⁸⁾ S. A. Bulgač, A. A. Čevjakov, Sov. Pat. 52, 992; C. 1939. I. 1858.

⁹⁾ H. Aspelund, L. Skoglund, Acta Acad. Aboensis Math. Phys. **10** (1937) 10; C. 1937, II, 2004.

¹⁰⁾ H. Scheibler, E. Marhenkel, D. Bassanoff, Ber., **58** (1925) 1198; C. 1925, II, 1030.

Sinteza α -fenil-butiramida (I): 1) iz α -fenil-maslačne kiseline: jedan dio α -fenil maslačne kiseline, dobiven hidrolizom sirovih kristala (A), sa vodenom HCl, preveden je tionilkloridom u α -fenil-butiril-klorid, koji je sa 25⁰/₀ vod. amonijakom dao α -fenil-butiramid (I), t. t. 83—4⁰ (bijeleglice), (eter/petroleter), (lit. t. t. loc. cit.). Smjesno talište sa produktom izoliranim iz sirovih kristala (A) nije pokazivalo depresije.

N (Kjeldahl): rač.: 8,58 nađ.: 8,62%

2) iz etil α -fenil-butirata (III): k otopini Na-etoksida iz 1,21 g natrija i 60 ml abs. etanola dodano je 9,65 g etil α -fenil-butirata dobivenog hidrolizom i eksterifikacijom sirovih kristala (A)], 3,6 g uree i kroz 17 sati zagrijavano do vrenja. Nakon ohlađenja suspenzija je profiltrirana i u vakuumu otparen etanol. Iz viskoznoeg ostatka izlučuje se dodatkom 50 ml vode ulje, koje stajanjem kristalizira. Dobiveno 4,83 g α -fenil-butiramida, t. t. 86—7,2⁰ (kor.), (30⁰/₀-tni metanol), (lit. t. t. loc. cit.). (Obradom matičnice dobiveno je još 0,5 g produkta). Smjesno talište sa produktom dobivenim iz α -fenil-maslačne kiseline nije pokazivalo depresije.

N (Kjeldahl): rač.: 8,58 nađ.: 8,67%

Primitjeno 16. listopada 1951.

NAUČNI LABORATORIJ
»PLIVA« TVORNICA LIJEKOVA
ZAGREB

ABSTRACT

Byproducts of the preparation of 5-ethyl-5-phenyl-barbituric acid

D. M. DVORNIK

5-ethyl-5-phenyl-barbituric acid (Phenobarbital) was prepared by condensing diethyl ethyl-phenyl-malonate (II) with urea in abs. ethanol in the presence of Na-ethoxyde as a condensing agent. It was found that the oily mass which crystallizes on standing, obtained as a condensation-byproduct, consists mainly of α -phenyl-butryamide (I). It is suggested that the amide (I) is formed from urea and ethyl α -phenyl-butyrate (III), the latter being a malonate-decarbomethoxylation product.

RESEARCH LABORATORY
CHEMICAL WORKS
»PLIVA«
ZAGREB, CROATIA

[Received, October 16, 1951]