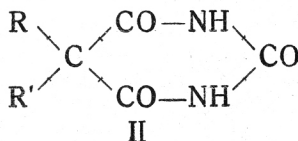
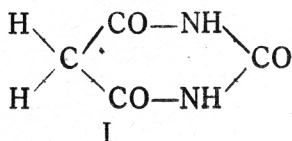


O 5-ALKIL-5-ACIL-DERIVATIMA BARBITURNE KISELINE

(Kratko saopćenje)

Viktor Hahn

Poznato je, da ureid malonske kiseline ili barbiturna kiselina (I) predstavlja matičnu tvar velikog broja derivata, među kojima se mnogi odlikuju izrazitim farmakološkim djelovanjem.



Od najvećeg interesa su 5,5-dialkil-derivati barbiturne kiseline (II), pri čemu je naziv »alkil« upotrebljen u veoma širokom smislu, te označava ostatak nekog alifatskog ili cikličkog, zasićenog ili nezasićenog ugljikovodika, ili ostatak nekog heterocikličkog sistema, a osim toga mogu pojedini vodikovi atomi u tom ostatku biti supstituirani halogenom ili kojim drugim supstituentom. Kako su mnogi od tih spojeva našli primjenu u terapiji kao sedativa, hipnotika ili narkotika, to je razumljivo, da je do danas priređeno i ispitano više stotina derivata toga tipa.

Kod pregleda opsežne literature o derivatima barbiturne kiseline upada međutim u oči činjenica, da su takvi derivati, koji u položaju 5 sadrže acilni ostatak, tek u relativno malom broju poznati. Prva 5-acil-barbiturna kiselina bila je doduše dobivena još g. 1879., kada je *Grimaux*¹⁾ pripremljao barbiturnu kiselinu iz malonske kiseline i mokraćevine u prisutnosti fosfor-oksiklorida. *Grimaux* je kod te reakcije opazio stvaranje nekog nusprodukta, koji je bio manje topiv od barbiturne kiseline, te se izlučio u obliku žućkastog praška. Nešto kasnije su *Conrad* i *Guthzeit*²⁾ potvrdili te navode i ustanovili, da se radilo o 5-acetil-barbiturnoj kiselini (III, R = H, Ac = CH₃·CO-). Tek mnogo godina kasnije su *Biltz* i saradnici^{3), 4)} podvrgli 5-acil-derivate barbiturne kiseline detaljnijem studiju. Oni opisuju pripremu 5-acetil-barbiturne kiseline i njenih N-alkil-derivata³⁾, kao i pripremu 5-benzoil-barbiturne kiseline i odgovarajućih N-alkil-derivata⁴⁾ i to pomoću ovih metoda: a) kondenzacijom malonske kiseline sa

1) Compt. rend. 88, 85 (1879); Bull. Soc. chim. [2], 31, 146 (1879).

2) Ber., 15, 2895 (1882).

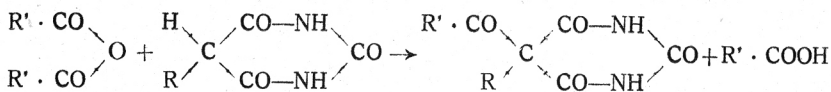
3) H. Biltz, H. Wittek, Ber., 54, 1035 (1921).

4) H. Biltz, T. Köhler, Ibid., 56, 2483 (1923).

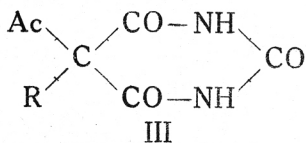
mokraćevinom ili odgovarajućom N-supstituiranom mokraćevinom u prisutnosti anhidrida kiseline i b) aciliranjem barbiturne kiseline ili njenih N-alkil-derivata sa anhidridom kiseline. Tako dobiveni 5-monoacil-derivati barbiturne kiseline relativno su veoma stabilni spojevi, otporni prema pokušajima hidrolize, koji daju karakteristične reakcije ketona (stvaranje oksima, semikarbazona, fenilhidrazona).

Pitanje koje me je zanimalo, bilo je, da li su pristupačni i takvi, do sada nepoznati derivati barbiturne kiseline, koji u položaju 5 uz alkilni ostatak sadrže vezan acilni ostatak ili, drugim riječima, da li se u nekom 5,5-dialkil-derivatu barbiturne kiseline sa izrazitim farmakološkim djelovanjem može jedna alkilna skupina zamijeniti acilnim ostatkom, te u kojem smislu će takova promjena konstitucije izmijeniti fiziološko djelovanje dotičnog spoja.

Za pripravu 5-alkil-5-acil-derivata barbiturne kiseline dolazi u obzir nekoliko metoda. Često primjenjivana kondenzacija disupstituiranih estera malonske kiseline sa mokraćevinom u ovom slučaju nema međutim izgleda na uspjeh, budući da su alkil-acil-malonski esteri spojevi veoma osjetljivi, naročito prema alkalijama i alkalijskim alkoholatima⁵⁾. Odabrana je stoga metoda koju je primijenio Biltz³⁾ za pripravu monoacil-barbiturnih kiselina: 5-monoalkil-barbiturna kiselina zagrijava se s velikim suviškom (3 do 7 mol.) anhidrida odgovarajuće karbonske kiseline uz dodatak sasvim neznatne količine koncentrirane sumporne kiseline:



Pokazalo se, da je ova metoda od opće vrijednosti, pa je na taj način priređen cio niz 5-alkil-5-acil-derivata barbiturne kiseline.



- IV. R = C₂H₅- ,Ac = CH₃ · CO-
 V. R = C₂H₅- ,Ac = C₂H₅ · CO-
 VI. R = C₂H₅- ,Ac = C₆H₅ · CO-
 VII. R = C₃H₇- ,Ac = CH₃ · CO-
 VIII. R = C₃H₇- ,Ac = C₂H₅ · CO-

Dobiveni spojevi su redovito dobro kristalizirane, bezbojne tvari, koje se u hladnoj vodi jedva tope, isto tako u hladnim organskim otapalima. U toploj vodi se tope uz djelomično raspadanje (otcepljenje acilnog ostatka), dok su u to-

⁵⁾ Vidi: A. Michael, J. Amer. Chem. Soc., 14, 481 (1892); cit. p. Chem. Zentr. 1893, I., 12.

plom alkoholu*) i octenoj kiselini (ledenoj ili 50⁰/₀-tnoj) dobro topivi, pa se iz tih otapala mogu prekrystalizirati. Prema utjecaju alkalija su nestabilni, budući da se lako osapunjuju, pokazujući u tome analogiju sa alkil-acil-malonskim esterima. Svi pokušaji, da se prirede oksimi, semikarbazoni, hidrazoni ili fenilhidrazoni ovih spojeva, ostali su do sada bez uspjeha.

U ovom kratkom saopćenju opisan je samo jedan dio priređenih spojeva (IV—VIII), budući da su pokusi priprave daljnjih 5-alkil-5-acil-derivata barbiturne i 2-tiobarbiturne kiseline, kao i njihovih N-alkil-derivata, još u toku. Farmakološka analiza pripremljenih spojeva također nije završena, pa će o dobivenim rezultatima predvidivo biti izviješteno na drugom mjestu.

Veći dio rada koji je ovdje prikazan, izrađen je u Naučnom laboratoriju tvornice lijekova »Pliva« u Zagrebu. Zahvaljujem i na ovom mjestu Direkciji poduzeća na datom odobrenju, da rezultate toga rada objelodanim.

EKSPERIMENTALNI DIO**)

5-Etil-5-acetil-barbiturna kiselina (IV)

U Erlenmeyer-ovoj tikvici od 100 ml sa povratnim hladilom zagrijava se 7 g 5-etil-barbiturne kiseline (T. t. 192—193⁰) sa 22 ml anhidrida octene kiseline uz dodatak nekoliko kapi koncentrirane sumporne kiseline 4 sata do umjerenog vrenja bistre reakcione smjese. Nakon ohlađenja odsišu se izlučeni kristali i peru s malo ledene octene kiseline. Dobiveni sirovi produkt (6,6 g ili 74⁰/₀) prekrystaliziran je nekoliko puta iz etanola (96⁰/₀-tnog) ili ledene octene kiseline. Bezbojne iglice, T. t. 189—191⁰. Talište smjese sa 5-etil-barbiturnom kiselinom pokazuje znatnu depresiju.

C₈ H₁₀ O₄ N₂ (198, 18) 19,090 mg tvari: 34,00 mg CO₂ i 8,5 mg H₂O,
3,098 mg tvari: 0,405 ml N₂ (29⁰, 749 mm)
rač. C 48,48 H 5,09 N 14,14⁰/₀
nađ. C 48,60 H 4,98 N 14,26⁰/₀

5-Etil-5-propionil-barbiturna kiselina (V)

Iz 4 g 5-etil-barbiturne kiseline i 16 ml anhidrida propionske kiseline uz dodatak nekoliko kapi konc. sumporne kiseline, grijanjem u uljenoj kupelji do umjerenog vrenja, dobiveno je 3,1 g sirovog produkta (57⁰/₀). Iz etanola ili ledene octene kiseline kristalizira u bezbojnim prizmama, T. t. 207,5—209⁰.

*) U nekim slučajevima je kod duljeg zagrijavanja sa alkoholom također zapaženo djelomično odcjepljenje acilne skupine.

**) Tališta nisu korigirana.

$C_9H_{12}O_4N_2$ (212,20) 4,055 mg tvari: 0,470 ml N_2 (21°, 760 mm)
rač. N 13,2%
nađ. N 13,46%

5-Etil-5-benzoil-barbiturna kiselina (VI)

2 g 5-etil-barbiturne kiseline i 10 g anhidrida benzojeve kiseline zagrijava se uz dodatak 2—3 kapi konc. sumporne kiseline u uljenoj kupelji 4 sata na 175°C. Nakon ohlađenja reakcione smjese dodaje se 15 ml acetona i zagrijava, dok nije sve otopljeno. Dobivena tamno-smeđa otopina ostavi se preko noći na ledu i iskristalizirani sirovi produkt odsiše i opere s malo acetona. Iskorištenje 2,6 g ili 79%, Čisti produkt kristalizira iz razrijeđenog etanola u iglama, T. t. 228—229°.

$C_{18}H_{12}O_4N_2$ (260,24) 23,300 mg tvari: 51,0 mg CO_2 i 9,3 mg H_2O
3,641 mg tvari: 0,355 ml N_2 (22°, 759 mm)
rač. C 59,99 H 4,65 N 10,77%
nađ. C 59,73 H 4,47 N 11,04%

5-Propil-5-acetil-barbiturna kiselina (VII)

4 g 5-propil-barbiturne kiseline (T. t. 206—207°) i 16 ml anhidrida octene kiseline uz dodatak 3—4 kapi konc. sumporne kiseline zagrijava se 2 sata uz povratno hlađenje do umjerenog vrenja. Dobiveni sirovi produkt (3,3 g ili 66%) prekrizaliziran je iz etanola ili razrijeđene octene kiseline. Bezbojne fine prizme, T. t. 172—173°.

$C_9H_{12}O_4N_2$ (212,20) 3,344 mg tvari: 0,397 ml N_2 (26°, 758 mm)
rač. N 13,2%
nađ. N 13,52%

5-Propil-5-propionil-barbiturna kiselina (VIII)

Iz 4 g 5-propil-barbiturne kiseline, 18 ml anhidrida propionske kiseline i 4—5 kapi konc. sumporne kiseline, trosatnim grijanjem do umjerenog vrenja, dobiveno je 4 g (75%) sirovog produkta, koji je prekrizaliziran iz acetona. Svilenaste iglice, T. t. 201,5—202,5°.

$C_{10}H_{14}O_4N_2$ (226,23) 18,900 mg tvari: 36,6 mg CO_2 i 10,1 mg H_2O
3,172 mg tvari: 0,363 ml N_2 (30°, 753 mm)
rač. C 53,09 H 6,24 N 12,38%
nađ. C 52,89 H 5,98 N 12,77%

Analize su izvršili Ing. I. G u š t a k - M a š e k (7) u Naučnom laboratoriju tvornice lijekova »Pliva« i cand. ing. U. M u a č e - v i ć (1) u Zavodu za organsku kemiju Tehničkog fakulteta u Zagrebu.

NAUČNI LABORATORIJ TVORNICI LIJEKOVA

»PLIVA«

i
ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU
TEHNIČKI FAKULTET
ZAGREB

Primljeno 17. ožujka 1949.

R É S U M É

Sur les acides alcoyl-5-acyl-5-barbituriques (Brève communication)

par

Viktor Hahn

Vu la valeur thérapeutique d'un grand nombre parmi eux, les acides dialcoyl-5,5-barbituriques simples et substitués, jusqu'ici connus, sont très nombreux et leur nombre va en augmentant, pour ainsi dire, de jour en jour. Par contre, les dérivés de l'acide barbiturique, caractérisés par la présence d'un groupe acyle en position 5, sont relativement peu étudiés¹⁻⁴. L'auteur s'est proposé de préparer et d'étudier quelques acides alcoyl-5-acyl-5-barbituriques, corps jusqu'alors inconnus. La méthode de préparation, employée ici avec succès, a été préconisée par Biltz pour la préparation de dérivés monoacylés de l'acide barbiturique⁵: l'acide monoalcoyl-5-barbiturique est chauffé à reflux avec l'anhydride d'acide en large excès (3 à 7 mol.), en présence d'une quantité minime (quelques gouttes) d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement le produit brut cristallise et peut être essoré; les rendements sont satisfaisants (57 à 79%). On le purifie en général par recristallisation dans l'alcool à 96% ou dans l'acide acétique (glacial ou dilué à 50%). Les acides alcoyl-5-acyl-5-barbituriques ainsi obtenus sont des corps incolores, à froid très peu solubles dans l'eau et les solvants organiques communs. À des températures plus élevées ils se dissolvent en partie dans l'eau, mais une décomposition partielle a lieu en même temps (détachement du groupe acyle). Une décomposition analogue a été observée dans quelques cas après chauffage prolongé dans l'alcool à 96% ou plus dilué. Les corps préparés sont très sensibles à l'action des alcalis, une saponification ayant lieu très rapidement.

Acide éthyl-5-acétyl-5-barbiturique (IV), rendement 74%, aiguilles incolores (alcool ou acide acétique glac.), F. 189—191⁰ (n. corr.). — *Acide éthyl-5-propionyl-5-barbiturique* (V), 57%, prismes incolores (alcool ou ac. acétique), F. 207,5—209⁰. — *Acide éthyl-5-benzoyl-5-barbiturique* (VI), 79%, aiguilles (alcool dilué), F. 228—229⁰. — *Acide propyl-5-acétyl-5-barbiturique* (VII), 66%, minces prismes incolores (alcool ou ac. acétique) F. 172—173⁰. — *Acide propyl-5-propionyl-5-barbiturique* (VIII), 75%, aiguilles soyeuses (acétone), F. 201,5—202,5⁰.

La préparation d'autres dérivés de ce type est en cours. Les possibilités de préparation des acides alcoyl-5-acyl-5-thio-barbituriques, ainsi que des dérivés N-alcoylés des produits décrits, sont également examinées. Les résultats de ces travaux, ainsi que les résultats de l'étude pharmacologique des corps préparés, seront publiés dans des communications ultérieures.

LABORATOIRE DE RECHERCHES DES ÉTABLISSEMENTS

»PLIVA«

et

Reçu le 17 mars 1949

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE,
FACULTÉ TECHNIQUE DE L'UNIVERSITÉ,
ZAGREB (CROATIE)