

Die spektrophotometrische Bestimmung von Barbituraten und die Verteilung von Veronal im Organismus

II. Mitteil.¹: Synthese von Veronal-[2-¹⁴C]

Von

Stefan Goldschmidt und Rudolf Wehr

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Der Schriftleitung zugegangen am 31. März 1955)

Die Markierung von Veronal mit ¹⁴C kann entweder im Diäthylmalonsäure- oder Harnstoffteil des Moleküls erfolgen. Der letztgenannte Weg wurde zunächst beschritten, da unter Verwendung von Ba¹⁴CO₃ als Ausgangsmaterial nur 2 Reaktionsstufen zu durchlaufen sind.

Die Umwandlung von Ba¹⁴CO₃ in Harnstoff erfolgt glatt nach der Vorschrift von Murray und Ronzio² (Ausb. über 90% d. Th.).

Für die Kondensation von Harnstoff mit Diäthylmalonester steht eine große Anzahl von Vorschriften³ zur Verfügung. Da alle jedoch auf der Umsetzung des Esters mit überschüssigem Harnstoff in Gegenwart von Alkalialkoholaten beruhen, liegen die Ausbeuten an Veronal niedrig, bezogen auf den eingesetzten Harnstoff, da dieser während der Reaktion durch das vorhandene Alkoholat teilweise zersetzt wird. Günstigere Resultate waren bei der Umsetzung von Diäthylmalonylchlorid mit Harnstoff zu erwarten. Wir konnten aber nach dieser Methode Veronal, im Gegensatz zur Literatur⁴, nicht mit befriedigender Ausbeute erhalten.

Um bei der erstgenannten Methode die Zersetzung des Harnstoffes möglichst zu unterbinden, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, den Malonester im Überschuß zu verwenden und entweder bei niedrigerer Temperatur (50°) mit längerer Reaktionszeit (5 Tage) zu arbeiten oder das Natriumäthylat und das Äthanol durch Natrium-*n*-butylat und *n*-Butanol zu ersetzen. In beiden Fällen ergab sich eine wesentliche Ausbeuteverbesserung (von etwa 50% auf 78—89% d. Th., bezogen auf Harnstoff). Der zweite Weg ist wegen des geringeren Zeitbedarfs vorzuziehen.

¹ I. Mitteil.: St. Goldschmidt, W. Lamprecht u. E. Helmreich, diese Z., **292**, 125 [1953].

² A. Murray u. A. R. Ronzio, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2245 [1949].

³ E. Fischer u. A. Dilthey, Liebigs Ann. Chem. **335**, 338 [1904]. Ullmanns Enzyklopädie der techn. Chemie, 2. Aufl. 1929, Bd. III, S. 655; F. Schwyzer, Pharmaz. Ztg. **75**, 337 [1930]; Dtsch. Reichs-Pat. 593673 (Chem. Zbl. **1934** I, 2621). Kirk-Othmer, Encyclopedia of chemical technology, Vol. 2, S. 293 [1948].

⁴ A. Einhorn u. H. v. Diesbach, Liebigs Ann. Chem. **359**, 158 [1908].

Beschreibung der Versuche

345 mg (15 mMol) Natrium werden in 7,0 ccm destilliertem *n*-Butanol durch Erhitzen unter Rückfluß gelöst. Dazu fügt man 300 mg (5 mMol) Harnstoff und bringt denselben durch kurzes Schütteln auf dem siedenden Wasserbad in Lösung. Nach Zufügen von 2,7 g (10 mMol) Diäthylmalonsäure-dibutylester⁵ schüttelt man durch und erhitzt das Gemisch 7 Stdn. auf 100°. Nach dem Abkühlen wird die Mischung, in der sich das gebildete Na-Veronal als weißer Niederschlag abgeschieden hat, mit 3,0 ccm Wasser versetzt und in einen Scheidetrichter übergeführt. Die wäßrige Phase, in der das Na-Veronal gelöst ist, wird abgetrennt und direkt in eine Mischung von 1,4 ccm konz. Salzsäure und 6 ccm Wasser eingerührt. Die organische Schicht wird noch viermal mit je 1 ccm Wasser nachgewaschen (A). Das in der Salzsäurelösung abgeschiedene Veronal wird nach 1/2-stdg. Stehenlassen im Eisbad abfiltriert und einige Male mit wenig Wasser gewaschen (B). Man erhält 670 mg (73% d. Th.) Veronal, Schmp. 190° (Lit.: 191°, Fischer u. Diltney³). Zur Mutterlauge (B) wird die Waschlage (A) zugefügt und das Gemisch bei Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft. Der aus Natriumchlorid und Veronal bestehende Rückstand wird mit siedendem Chloroform extrahiert, das man bis zur beginnenden Kristallisation einengt. Durch Kühlung auf - 60° erhält man dann weitere 50 mg (5% d. Th.) Veronal vom Schmp. 190°. Bei Verdoppelung des obigen Ansatzes läßt sich die Gesamtausbeute auf 87—89% d. Th. steigern. Voraussetzung für die Erreichung der angegebenen Ausbeuten ist das Arbeiten unter sorgfältigstem Wasserausschluß.

Aus 300 mg (5 mMol) Harnstoff (120 mg Harnstoff-[¹⁴C], spezif. Aktivität 0,7 mC/mMol; 180 mg inaktiver Harnstoff) wurden nach der angegebenen Methode 720 mg Veronal-[2-¹⁴C] (78,5% d. Th.) erhalten (spezif. Aktivität 0,28 mC/mMol)

Zusammenfassung

Die Synthese von Veronal-[2-¹⁴C] aus Diäthylmalonester und Harnstoff-[¹⁴C] in *n*-Butanol und *n*-Na-Butylat wird beschrieben.

Summary

The synthesis of barbital-2-¹⁴C is described starting from diethyl malonate and urea-¹⁴C in *n*-butanol and sodium *n*-butoxide.

⁵ Dargestellt nach Dtsch. Reichs-Pat. 594681 bzw. Franz. Pat. 758643 (Chem. Zbl. 1934 I, 2825/26).