



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**[OBTENCIÓN DE UN DERIVADO DEL ÁCIDO TIOBARBITURICO CON  
ACTIVIDAD CONTRA EL MAREO]**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO**

PRESENTA:

**CEBALLOS HERNÁNDEZ, MARIA LUISA**

MÉXICO, D. F.

0000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

J U R A D O

PRESIDENTE:

FRANCISCO GIRAL GONZALEZ

VOCAL:

IGNACIO DIEZ DE ORDANIVIA MORA

PRIMER SUPLENTE:

MA. CRISTINA GONZALEZ NAVARRO

SEGUNDO SUPLENTE:

MA. DEL SOCORRO SALAS TAVARES

SECRETARIO

FEDERICO GARCIA JIMENEZ

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio III-B de la Facultad de Química de la

UNAM por:

  
María Luisa Ceballos Hernández

Bajo la dirección de:

  
Dr. Federico García Jiménez

2

4

0

INSTITUTO QUÍMICO - CEBALLOS

J U R A D O

PRESIDENTE:	FRANCISCO GIRAL GONZALEZ
VOCAL:	IGNACIO DIEZ DE ORDANIVIA MORA
PRIMER SUPLENTE:	MA. CRISTINA GONZALEZ NAVARRO
SEGUNDO SUPLENTE:	MA. DEL SOCORRO SALAS TAVARES
SECRETARIO	FEDERICO GARCIA JIMENEZ

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio III-B de la Facultad de Química de la

UNAM por:

  
María Luisa Ceballos Hernández

Bajo la dirección de:

  
Dr. Federico García Jiménez

A mis queridos padres

LIBRERÍA MONTAÑÉS  
CALLE DE LA PLAZA, 14

A mi hermana

A

C A R L O S

CON AGRADECIMIENTO AL

DR. FEDERICO GARCIA JIMENEZ

I N D I C E

I N T R O D U C C I O N

G E N E R A L I D A D E S

P A R T E E X P E R I M E N T A L

C O N C L U S I O N E S

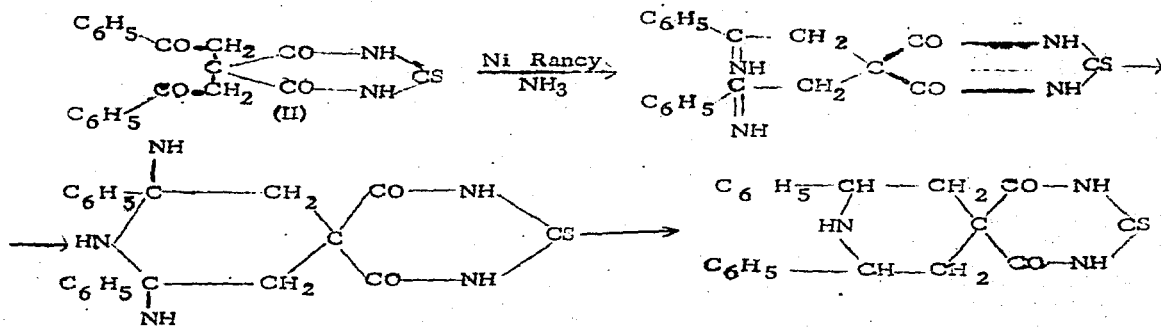
B I B L I O G R A F I A



## INTRODUCCION

El objeto inicial de esta tesis fué la obtención de un derivado del ácido tiobarbitúrico con actividad contra el mareo, ya que otros tiobarbitúricos se han usado con este objeto. Al mismo tiempo se deseaba introducir un anillo espirano aminado ya que algunos compuestos de este tipo se utilizan también contra el mareo.

Como segundo objetivo tuvimos la preparación de un compuesto intermediario en la síntesis de otros, cuya estructura y posible acción farmacológica serían semejantes al compuesto obtenido en primer término. Como posibilidad de una camino a seguir para dicha síntesis tenemos el siguiente ejemplo:



## GENERALIDADES

En 1903 Emil Fisher y von Mering variaron la estructura del ácido barbitúrico, que había sido descubierta por Baeyer en 1864, lo que condujo a la introducción del Veronal (Barbital) en medicina. A partir de entonces, cientos de barbitúricos han sido ensayados como hipnóticos. Su uso no está restringido a la hipnosis, sino que son empleados también como sedantes y son útiles en anestesia.

Analizando cada uno de estos términos (1), (2); tenemos que se denomina hipnótico a una droga que produce sueño semejante al fisiológico; debe señalarse que la acción de los hipnóticos sobre el Sistema Nervioso Central se asemeja al de los anestésicos generales, siendo la diferencia entre el efecto hipnótico y el de la anestesia general una cuestión de grado. Todo anestésico general administrado a pequeñas dosis tiene efecto hipnótico -- (período I de la anestesia) y todo hipnótico a grandes dosis produce anestesia general, sin embargo, sólo algunos barbituratos se usan para ambas acciones en forma conveniente. El comienzo del sueño depende del barbiturato empleado y está en relación con la duración de la acción; a más corta más rápido es el comienzo de la misma

Sedación es la atenuación de la hiperexcitabilidad nerviosa, que se consigue con pequeñas dosis de barbituratos, en los casos de ansiedad, excitación psíquica o psicomomtor. Se considera que una cuarta o quinta parte de la dosis hipnótica produce efecto sedante en una o dos horas. Los barbituratos a la dosis de hipnosis y sedación son muy poco analgésicos y sólo lo son cuando se alcanza la anestesia general.

La anestesia general es la depresión del Sistema Nervioso Central hasta tal punto que se pierde toda sensibilidad al dolor y el individuo sufre una pérdida de conciencia. La anestesia general se logra administrando dosis altas de los barbituratos, siendo empleados los de acción ultracorta (producen inducción y recuperación rápida por vía intravenosa) Se han introducido los tiobarbituratos como anestésicos intravenosos que al inyectarse en condiciones cuidadosamente prescritas producen rápidamente anestesia quirúrgi-

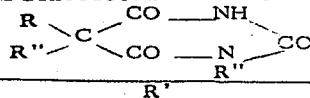
ca, (3), (4), la anestesia es de corta duración y no produce efectos secundarios desagradables. Estos compuestos se usan también en anestesia de bloqueo, particularmente para anestesiar regiones seleccionadas del cuerpo por inyección en el líquido cefalorraquídeo.

La principal desventaja en los anestésicos barbitúricos reside en la imposibilidad de interrumpir la anestesia en un punto determinado como se puede hacer con los anestésicos volátiles. Los barbituratos pueden producir también anestesia basal anterior a la anestesia de inhalación y son ampliamente empleados como sedantes en la medicación pre-anestésica en este caso los barbituratos reducen las concentraciones de éter y ciclopropano que producen anestesia y paralización respiratoria.

En la tabla I se muestra una clasificación de acuerdo a la duración de acción de los barbituratos (Tatum 1939) y que permite al médico una amplia selección de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

T A B L A I

CLASIFICACION DE LOS BARBITURICOS POR SU DURACION DE ACCION



	R'	R''	R'''
I.- Barbitúricos de acción prolongada o larga		( más de 6 hrs)	
Barbital ( Veronal)	etil	etil	H
Fenobarbital (Luminal)	etil	fenil	H
Mefobarbital (Prominal)	etil	fenil	metil
II.- Barbitúricos de acción intermedia o moderada		( 3-6 hrs )	
Butabarbital (Butisol)		(1-metil)-propil	H
Sódico (Sódico)	etil		
Butelal (Neonal)	etil	n-butil	H
Amobarbital (Amytal)	etil	isoamil	H

Vinbarbital (Delvenal) Sódico (Sódico)	etil	(1-metil)-1-butenil	H
Aprobarbital ( Numal)	alil	isopropil	H
Ac. alil barbitúrico (Sandoptal)	alil	isobutil	H
Ac. dialil barbitúrico (Dial)	alil	alil	H

## III.- Barbitúricos de acción corta

(menos de 3 hrs ).

Pentobarbital (Embutal) Sódico	etil	(1-metil)-butil	H
Hexelal sódico (Ortal)	etil	n-hexil	H
Ciclobarbital (Fanodormo)	etil	(1-ciclohexenil)	H
Heptabarbital (Medomine)	etil	(1-cicloheptenil)	H
Secobarbital (Seconal) Sódico	alil	(1-metil)-butil	H
Butalilonal (Fernocton)	(2-Br)-alil	(1-metil)-propil	H
Hexobarbital (Evipan)	metil	(1-ciclohexenil)	metil

## IV.- Barbitúricos de acción ultracorta

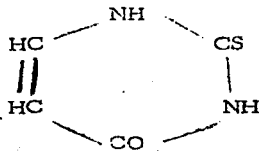
(vía intravenosa).

Hexobarbital (Evipan) Sódico (Sódico)	metil	(1-ciclohexenil)	metil
Tiopeptal (Pentotal) Sódico (Sódico)	etil	(1-metil)-butil	2-tio
Tiaminal (Surital) Sódico (Sódico)	alil	(1-metil)-butil	2-tio
Kemithal	alil	2 ciclohexenil	2-tio

Otra interesante acción de los barbituratos es la anticonvulsionante (5), en general se denomina droga anticonvulsionante a aquellos compuestos que evitan los ataques epilépticos o regulan las contracciones producidas por los ataques, así encontramos que a dosis anestésicas todos los barbituratos tienen esta acción, sin embargo, tenemos el fenobarbital y su metil derivado (Prominal), que requieren muy pequeña dosis para conseguir este efecto anticonvulsionante.

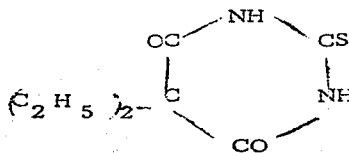
Resulta de importancia en la clínica el empleo de algunos tiobarbituratos en especial el ácido 5,5'-diethyl 2-tiobarbitúrico en hipertirodismo (6) presentando actividad antitiroidea - así como otra acción auxiliar que es la de sedación ya que estos pacientes presentan gran irritabilidad.

El posible mecanismo de acción de este compuesto y en general también aplicable a las tioureas aromáticas es el que se basa en que la capacidad de la glándula tiroidea para concentrar yoduros es inhibida por el ión tiocianato ( $\text{SCN}^-$ ) pero encontramos que los tiocianatos inorgánicos presentan un inconveniente en la clínica y es que al inhibir la formación de la hormona lo hacen en tal extensión que el hipertirodismo después del tratamiento con estas drogas va seguido de severo hipotirodismo. En las tioureas aromáticas se anula tan indeseable efecto a pesar de tener como unidad estructural  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$  y sí resulta recomendable terapéuticamente. Considerando el 2-tiouracilo como referencia de actividad antitiroidea encontramos lo siguiente:



2-tiouracilo

Actividad antitiroidea = 1



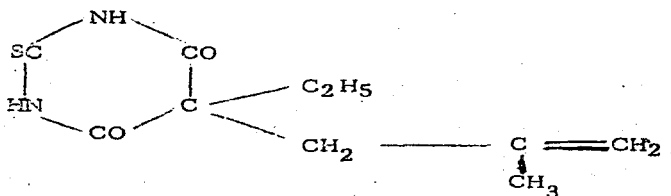
Acido 5,5'-diethyl, 2-tio-barbitúrico

Actividad antitiroidea = 1.7

Muchos hipnóticos pueden ser ensayados como drogas contra el mareo debido a sus efectos pronunciados sobre el Sistema Nervioso Central pero solo un reducido grupo de éstos tienen actividad efectiva contra el mareo.

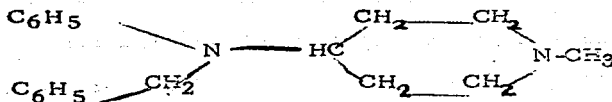
Los síntomas más comunes en los casos de mareo son: fatiga, somnolencia, palidez, escalofrío, náusea, vómito y aumento de la peristalsis intestinal.

Pocos son los barbituratos y tiobarbituratos que presentan esta acción farmacológica no habiéndose encontrado relación entre la hipnosis y esta propiedad. Como principal representante tenemos el ácido 5-etil, 5'-(2-metil) 2-tiobarbitúrico, cuya fórmula es la siguiente:



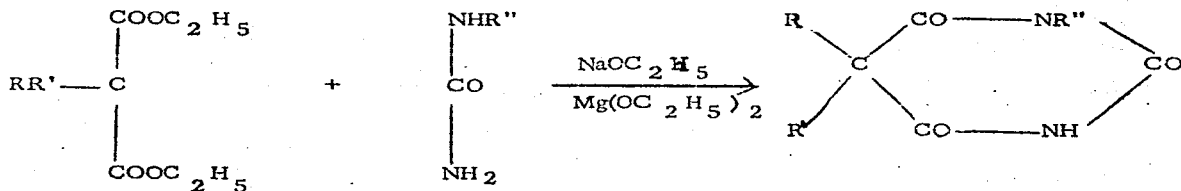
Methallatal  
Modisol

Aunque no pertenece a éste grupo tenemos un derivado de la piperidina que resulta de gran utilidad para esta acción farmacológica es el 1-metil, 4-(N-fenil-N-bencilamino) - piperidina, su fórmula es la siguiente:



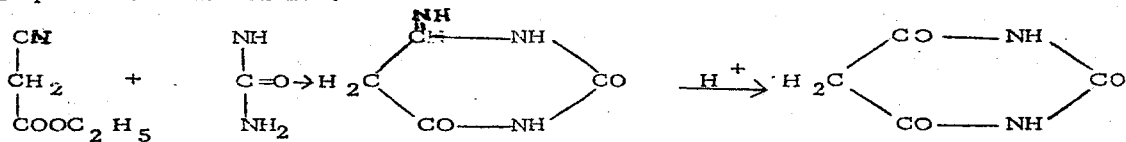
S o v e n t o l

SINTESIS DE ACIDOS BARBITURICOS.- La síntesis de los barbituratos consiste en términos generales en la condensación de un malonato de dietilo en el cual R y R' pueden ser hidrógenos, arilos, alquilos saturados y no saturados o aril-alquilos con urea en la cual R'' puede ser hidrógeno o alquilo, en presencia de alcoholatos de sodio o de magnesio.



Los ácidos 2-tiobarbitúricos se obtienen sustituyendo la urea por tiourea. Los derivados 2-iminobarbituratos resultan de la condensación de malonato de dietilo con guanidina.

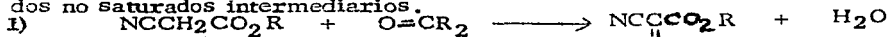
Se puede sustituir el malonato de dietilo por cianacetato de etilo obteniéndose como producto de condensación 6-imino dihidrouracilo, que por hidrólisis con ácidos fuertes dan los correspondientes barbituratos.



En el caso de los derivados del ácido barbitúrico en que los 5, 5' disustituyentes son grupos muy activos como alilo o bencilo, es posible sustituir directamente a el ácido barbitúrico con estos grupos alquílicos . (7).

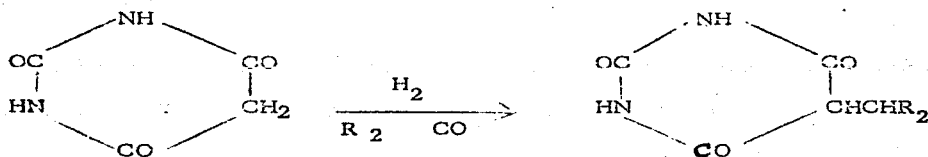
Al introducirse los ácidos 55' dialquilbarbitúricos sustituidos asimétricamente, (8) surgió el importante problema del mejoramiento del rendimiento del éster monoalquilmalónico que se obtiene primeramente y en el que se habrá de introducir posteriormente otro radical. Generalmente la alquilación del éster malónico origina una mezcla de derivados mono y dialquil malónicos en la que queda algo de éster sin sustituir. Cuando se introducen grupos alquílicos menores como en el caso de metilos es difícil separar estos compuestos por destilación fraccionada o inclusive por la diferencia de solubilidad en álcali diluido. En el caso de que los grupos heterocíclicos, etc., resulta más sencilla su separación ya que el punto de ebullición de los derivados dialquílicos es muy superior al de los derivados monoalquílicos.

Se han propuesto dos métodos para la obtención de los derivados monoalquílicos puros; en uno de ellos se parte del alquilcianoacetato que se reduce catalíticamente en presencia de compuestos carbonílicos alifáticos, obteniéndose el cianoalquilacetato de alquilo correspondiente ( $\text{NCCHR}'\text{CO}_2\text{R}$ ), que por hidrólisis da un ácido monoalquilmalónico. Se han podido aislar los derivados no saturados de la reacción I, apoyando así el mecanismo propuesto (9). Al haber una hidrogenación simultánea se ahorra el aislamiento de los derivados no saturados intermedios.



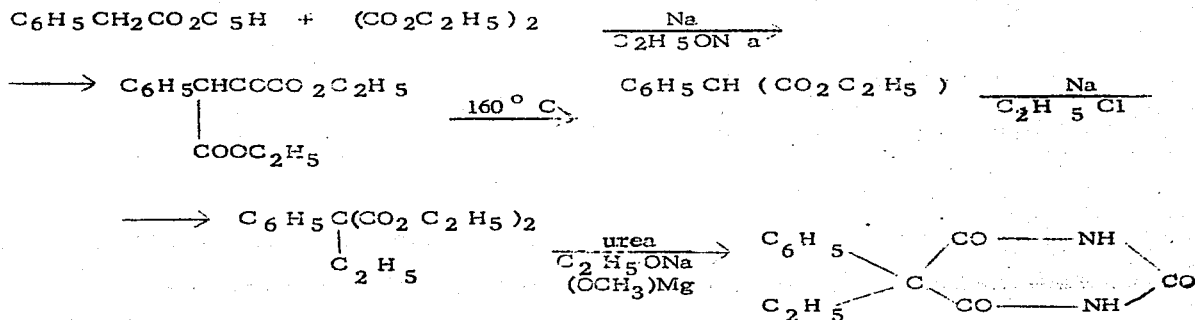


Por otra parte el camino a seguir es la mezcla del ácido barbitúrico con aldehidos o cetonas, se hidroliza la mezcla y se obtienen así unicamente ácidos monoalquil barbitúricos. En estos compuestos se pueden introducir, al menos, alguno de los grupos alquílicos más reactivos tales como alilo o bencilo originando los correspondientes dialquil barbituratos.



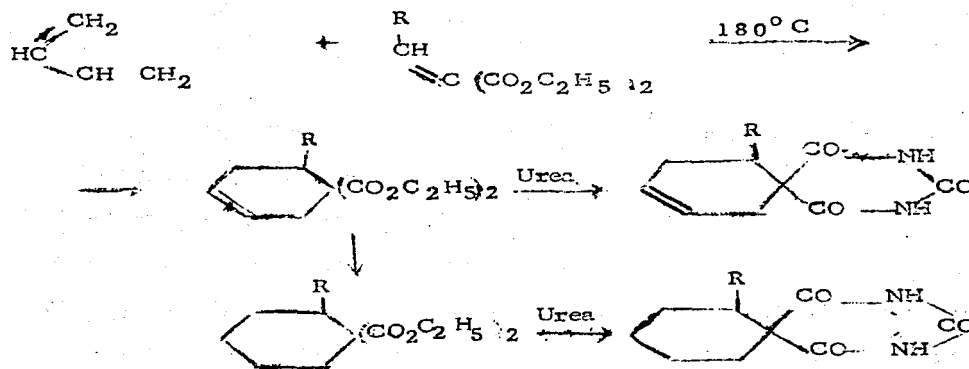
(Un R puede ser H)

No es posible sustituir grupos arílicos en el dietilmalonato, lo cual resulta de importancia en el caso de la síntesis del fenobarbital. Surge entonces como problema la preparación del dietilfenil malonato, se puede resolver condensando fenilacetato de etilo con oxalato de etilo y descarboxilando el  $\alpha$ -cetoéster por calentamiento con azúlicio en ocasiones, de vidrio blanco pulverizado. La síntesis se completa por alquilación del hidrógeno activo restante y condensación con urea por acción del alcoholóxidos de sodio o magnesio.



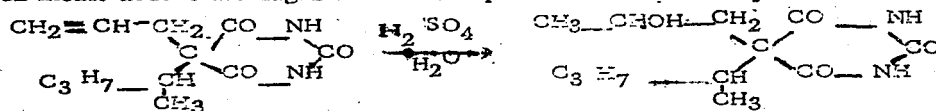
Para obtener los derivados N alquilados p.ej., el N metil, 5,5'-dialquil barbiturato se parte del 5,5'-dialquil barbiturato el cual es tratado con sulfato de metilo. Si se usa diazometano en lugar de sulfato de metilo se obtienen los correspondientes 1,3-dimetil, 5,5'-dialquil barbituratos (10).

La preparación de la serie de los espiro barbituratos consiste en una síntesis - diéptica a partir de los alquiden malonatos de dietilo e hidrogenando los etil ciclohexen malonatos alquil sustituidos primeramente obtenidos, produce los correspondientes derivados saturados y la condensación de cada éster con urea origina las dos series de 5,5'-espiro barbituratos. Sustituyendo la urea por tiourea da lugar a los correspondientes espiro tiobarbituratos.

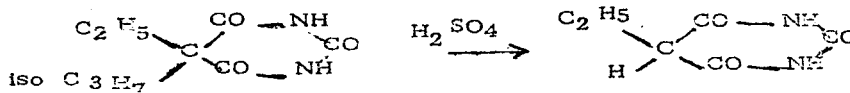


## QUIMICA DE LOS BARBITURATOS

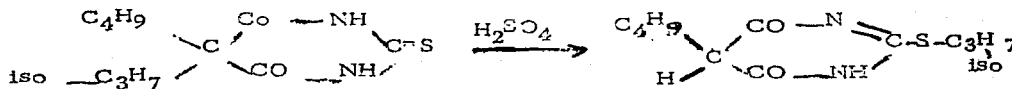
1.- Reacción con  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Tratando los 5-alquenal barbituratos con ácido sulfúrico en medio acuoso dan lugar a los correspondientes alcoholalquil barbituratos.



Los 5,5'-dialquil barbituratos cuyos sustituyentes son grupos alquilo primarios o fenilalquilo son estables en presencia de  $H_2SO_4$ . Sin embargo, bajo similar tratamiento los barbituratos 5,5'-disustituídos que contienen un grupo secundario pierden éste, obteniéndose así un derivado monosustituído.



Los 2-tiobarbituratos 5,5'-disustituídos sufren un rearrreglo en presencia de  $H_2SO_4$ , dando lugar a los derivados alquilados en el carbón 2 de la siguiente manera:



2.- La desulfuración de los 2-tiobarbituratos se realiza con Níquel Raney, dando lugar a los siguientes compuestos:

- a).- ácidos barbitúricos.
- b).- 4,6-dicetohexahidro pirimidinas,
- c).- Sus productos intermediarios de reducción los 2-alcohexahidro pirimidinas. Así por ejemplo se obtiene barbital por tratamiento del ácido 5,5'-dicetil, 2-tiobarbitúrico con óxido de Selenio y ácido acético.

3.- Deshalogenación. Los 5-halobarbituratos son reducidos a los derivados deshalogenados p.ej. el 5-bromo, 5'-alquil barbiturato en presencia de Platino da lugar al correspondiente 5-alquil barbiturato.

RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y LA ACCION FARMACOLOGICA.- La actividad farmacológica de los diferentes derivados del ácido barbitúrico tiene gran correspondencia con su estructura molecular, a continuación se expone un sumario de dicha relación (11), (12):

a).- Ambos hidrógenos del carbón 5 deben ser sustituidos, ya que los derivados monoalquílicos y monoarílicos del ácido barbitúrico son inactivos fisiológicamente.

b).- Los dialquil barbituratos de cadena muy pequeña carecen de acción como lo es el dimetil barbiturato, al crecer la cadena se aumenta la actividad, ya que se origina una mayor solubilidad lipídica y por tanto mayor poder hipnótico llegando hasta un máximo, se ha observado que cuando la suma de los átomos de carbón en posición 5 es superior a 8 la actividad hipnótica desciende y al elevarse el peso molecular a más de 250 la toxicidad aumenta más que la eficacia clínica.

c).- Resulta interesante la observación de estructuras isómeras en los sustituyentes del carbón 5 del ácido barbitúrico (13), así un compuesto con un radical con cadena ramificada tiene mayor acción hipnótica y menor toxicidad que el correspondiente derivado con radical de cadena lineal y si la cadena ramificada es derivada de un alcohol secundario el compuesto es más potente que el que tiene cadena derivada de un alcohol primario p.ej. el 5-etil 5<sup>2</sup>-(1-metil, butil) barbiturato tiene mayor actividad depresora que el 5-etil 5<sup>2</sup>-(3-metil, butil)barbiturato. El estereoisomerismo tiene menor importancia, ya que no hay diferencias notables de actividad entre los derivados dextro y levorotatorios.

d).- La introducción de grupos polares o funcionales en los grupos alquílicos p.ej. grupos etéreos o cetónicos, hidroxilos, carbonilos, amino o carboxilo destruyen usualmente el efecto depresor, debido posiblemente a que estos grupos anulan la tendencia de los grupos alquílicos a aumentar la solubilidad lipídica de la molécula. Sin embargo, entre los ácidos dialquilbarbitúricos que tienen funciones oxigenadas, ciertos ácidos

$\alpha$  - alcohoxi, etil barbitúricos presentan propiedades muy prometedoras (14).

e). - La insaturación de la cadena alquímica produce compuestos más vulnerables a la oxidación en los tejidos y por lo tanto su acción es más fugaz. El grupo alquilénico más frecuentemente usado es el alílico y en menor grado el vinílico y butenil. En el caso del propargilo ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) que da por resultado un barbiturato con actividad anticonvulsionante a dosis bajas.

f). - La introducción de fenilo o bencilo como sustituyente en la posición 5 confiere a los barbituratos acción anticonvulsionante más marcada que en el resto de los barbituratos.

g). - La N-alquilación, especialmente la N-metilación incrementa las propiedades anticonvulsionantes de estos barbituratos, sin embargo, resulta interesante la observación del 1-isopropil, 5-etil, 5<sup>1</sup>-metil barbiturato y del 1-isopropil 5<sup>5</sup>-diethyl barbiturato que muestran poderosa actividad antipirética probada en cuyes a los que se les ha inducido temperaturas febriles.

h). - La sustitución de ambas valencias del carbón 5 por un mismo grupo da compuestos inertes siendo una excepción a ésta regla los espirobarbituratos en los cuales encontramos relaciones terapéuticas elevadas entre la dosis narcótica y la tóxica (15). En esta serie los derivados N-propílicos e isopropílicos en posición 2' poseen las propiedades más favorables. Los espiro tiobarbituratos saturados y no saturados son menos activos y con menor aplicación terapéutica.

i). - La sustitución del oxígeno del carbón 2-da por resultado compuestos de acción sumamente rápida y fugaz ya que el organismo los capta rápidamente en los depósitos grasos y los destruye en el hígado, por lo que su acción es ultracorta. Los 2<sup>4</sup>-ditiobarbituratos tienen también actividad depresora los 2<sup>46</sup>-tritiobarbituratos son inactivos.

j).- A pesar de no ser derivados estructurales del ácido barbitúrico se incluyen aquí los siguientes compuestos resultantes de la fusión de pirazolonas y barbituratos en cantidades moleculares; así por ejemplo tenemos los siguientes ácidos barbitúricos combinados con Piramidón (1-fenil, 2,3-dimetil 4-dimetilamino, 5-pirazolona); 1-fenil, 2,3-dimetil, 5-pirazolona; 1-fenil, 2,3-dimetil, 4-isopropil, 5-pirazolona; 1-fenil, 2-metil, 3,4-ciclotetilen, 5-pirazolona. Se ha reconocido que estos compuestos barbituratos-pirazolonas tienen fuertes propiedades analgésicas y soporíferas.

EFFECTO DE LAS PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.- La determinación de las propiedades farmacológicas de los ácidos barbitúricos, al igual que las demás drogas, son la resultante de la combinación de las propiedades físicas y químicas. Como agentes depresores estos compuestos deben constar de radicales alifáticos lipotrópicos unidos a un grupo polar hidrotópico (la fracción trioxipirimidina), los cuales son capaces de formar moléculas asociadas en disolventes polares y deben poseer cierta analogía con compuestos que se encuentran en el organismo.

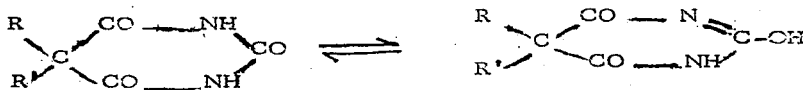
En 1901 H. Meyer y Overton emitieron su teoría acerca de la eficacia de una droga como narcótico (sueño y anestesia), dependiente del coeficiente de partición entre los lípidos y el agua; según esto, todas las sustancias solubles en los lípidos deben actuar como narcóticos y su efecto será proporcional a su coeficiente de partición entre los lípidos y el agua. Meyer y Hemmi (1935), le han propuesto así: para producir narcosis, la solubilidad de la sustancia debe ser tal que le permita alcanzar determinada concentración en los lípidos de las células, la concentración es función del animal o de la célula, pero es independiente del narcótico. Para lograr esta concentración, el coeficiente de reparto entre los lípidos de las células y la solubilidad en agua (suero) debe ser favorable:

$$\text{Coeficiente de reparto} = \frac{\text{Solubilidad en lípidos}}{\text{Solubilidad en agua}}$$

La sustancia debe poseer una cierta solubilidad en agua para ser transportada - hasta las células del cerebro, ricas en lípidos, y su solubilidad en éstos debe ser mayor que en agua para que pueda acumularse y alcanzar la concentración necesaria.

La acción de los narcóticos ha sido explicada por otros fenómenos (5) (16), ligados a propiedades fisicoquímicas, modificación del estado coloidal de las células, de la actividad capilar, de la tensión superficial, de la permeabilidad capilar, etc. En la narcosis se observan modificaciones en el estado fisicoquímico de los coloides. - Una teoría más reciente, apoyada por hechos experimentales, atribuyen la acción de los narcóticos a su poder de inhibición de ciertos procesos metabólicos, especialmente de oxidación en el cerebro requeridos por el metabolismo de los hidratos de carbono. Entre los narcóticos de semejante estructura química la mayor actividad corresponde a los que tienen mayor poder de inhibición de respiración del tejido del cerebro in vitro (17) (18).

Los ácidos barbitúricos son débilmente ácidos, debido a su forma tautómera de lactama (amida interna) y lactima (lactama bajo forma imídica) (19) respectivamente:



Los líquidos orgánicos deben poseer un efecto decisivo pero no bien investigado sobre el pH de los hipnóticos. Se ha sugerido que el pH de los ácidos barbitúricos influye en la rapidez del comienzo de su acción, aunque no ha sido plenamente demostrados.

Las sales de los barbituratos tienen un pH de 8 a 10, las más usadas en la clínica son las de sodio, calcio y magnesio por vía oral; en especial la de sodio por su gran solubilidad en agua, las de magnesio se han reportado de absorción más rápida y por lo

tanto su duración de acción es más corta.

IDENTIFICACION. - Se han descrito métodos específicos para la determinación cualitativa de los diferentes barbituratos, los cuales se basan, en las propiedades físicas de los diferentes compuestos (20).

Una determinación precisa del punto de fusión, en combinación con la medida del índice de Refracción de la sustancia se usan para diferenciar los barbituratos más conocidos un método de microsublimación seguido de la determinación del punto de fusión, incluyendo de las mezclas, se han descrito con efectividad para la indentificación.

El espectro de absorción en el ultravioleta se ha reportado en la identificación de Secobarbital, Pentobarbital y Fenobarbital; este método se ha usado para la detección de barbituratos en orina, sangre y otros tejidos biológicos.

Resulta también de gran utilidad el espectro de absorción en el Infrarrojo, obteniéndose bandas de absorción características, así en todos los barbituratos examinados conteniendo CH presentan una banda de estiramiento y encogimiento entre 3 y 3.6  $\mu$  el grupo CO entre 5.6 y 6  $\mu$ ; el grupo CH presenta bandas de doblamiento entre 7 y 7.8  $\mu$ . Todos los espectros de los barbituratos con estructura clásica presentan bandas características entre 3 y 8  $\mu$ . La metilación del nitrógeno del anillo da lugar a bandas alrededor de 7.9, 8.4, 9.5 y 11.05  $\mu$ . Los barbituratos que contienen un grupo alilo muestran bandas a 6.06, 10.1 y 10.8  $\mu$ . Cuando el átomo de hidrógeno de bromo las bandas del grupo alilo se desvían aumentando 1  $\mu$ . Los compuestos que contienen ciclohexenil o cicloheptenil como sustituyentes muestran bandas de absorción a 11.9  $\mu$ .

Es interesante notar la aparente relación que hay entre la absorción en el Infrarrojo y la actividad farmacológica, así las máximas absorciones registradas en el recorrido de una frecuencia de 1650 a 1850. Los barbituratos estudiados y sus respectivas máximas absorciones son las siguientes: 5<sup>5</sup>-diethyl barbiturato 1712, 1739, 1756; --



5-etil, 5<sup>1</sup>(1-metil butil) barbiturato 1711, 1741, 1755; 5<sup>2</sup>(1-metil, butil) 2-tioarbiturato 1708, 1743. Las drogas que tienen mayor actividad farmacológica tienden a tener un ligero aumento en la frecuencia en su sistema de bandas, indicando un ligero abatimiento en su polaridad y una mayor solubilidad lipóidica; lo cual sugiere una posible contribución al porqué de la duración de su acción farmacológica. (21).

El análisis con rayos X se ha usado para identificar barbituratos, así como mezclas de estos compuestos.

La polarografía se ha aplicado para identificar barbital y otros tiobarbituratos.

Recientemente se han descrito métodos de separación por cromatografía en papel.

La determinación cuantitativa de barbituratos se ha estudiado con métodos gravimétrico, colorimétrico, espectrofotométricos, y procedimientos farmacológicos. La espectrofotometría en ultravioleta es el método más usado por su rapidez; aunque en estudios metabólicos presenta la desventaja, que todos los barbituratos y sus correspondientes metabolitos que conservan el anillo del ácido barbitúrico, tienen el mismo espectro característico. Los barbituratos muestran máxima absorción en el ultravioleta a 220  $m\mu$  en medio ácido y a 255  $m\mu$  en medio alcalino; los tiobarbituratos a 290  $m\mu$  en medio ácido y a 305  $m\mu$  en medio alcalino. La exactitud que proporciona lo hace de gran utilidad.

## PARTE EXPERIMENTAL

## REACCION I

Obtención de  $\beta,\beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo.  
**Material:**

- 1) Matraz redondo de tres bocas de 1 litro
- 2) Refrigerante
- 3) Embudo de separación
- 4) Agitador de Hersberg
- 5) Dispositivos con cloruro de calcio

**Substancias:**

1) Malonato de dietilo	80.0 g
2) Clorhidrina	84.5 g
3) Alcohol etílico absoluto	600.0 ml
4) Yoduro de sodio	7.5 g
5) Sodio metálico	23.0 g
6) Cloruro de calcio anhidro	

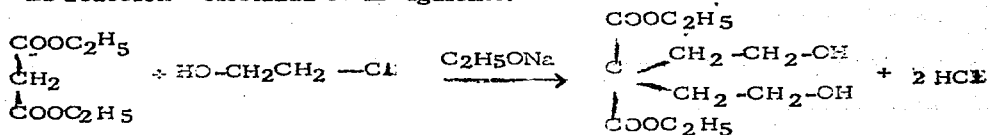
**Técnica:**

Se prepara etóxido de sodio en un matraz redondo de un litro que contendrá inicialmente 600 ml de alcohol etílico absoluto, se le adaptará un refrigerante a reflujo que llevará en su parte terminal un dispositivo con cloruro de calcio anhidro. Se procederá inmediatamente a añadir el sodio metálico en pequeños trozos ( 1 átomo-gramo), es conveniente enfriar el matraz por fuera con el objeto de controlar la ebullición, ya que la reacción es fuertemente exotérmica.

Una vez que ha terminado de reaccionar se pasa el etóxido de sodio ( 1 mol ), al matraz de tres bocas que contendrá el malonato de dietilo ( 0.5 moles) y se adiciona el yoduro de sodio, previamente fundido y pulverizado, (0.05 moles) en cada una de las bocas llevará respectivamente un refrigerante a reflujo con un dispositivo con cloruro.

de calcio anhidro en su extremo; en la boca central se adaptará un agitador de Hersberg dispuesto de la siguiente manera: en un tapón de hule se introduce un tubo de vidrio y dentro de éste la varilla del agitador, con el requisito de que permita que esta última gire libremente, no quedando muy holgada; el espacio entre las paredes interiores del tubo y la varilla del agitador se llena lo más perfectamente posible con vaselina sólida; la tercera boca llevará conectado un embudo de separación que contendrá la clorhidrina (1 mol), en la boca del embudo se adaptará un dispositivo con cloruro de calcio anhidro. Ya que están en el matraz el malonato de dietilo, el etóxido de sodio y el yoduro de sodio, se calienta en baño de arena hasta ebullición de la mezcla, inmediatamente se inicia la adición la clorhidrina gota a gota con agitación una vez terminada ésta se continúa la ebullición y agitación por algunos minutos. Al día siguiente se filtra y al filtro se le evapora por destilación del alcohol etílico baño de arena cuidando que la temperatura no ascienda a más de 100°C, el sólido que aparece se filtra obteniéndose finalmente un residuo claro, aceitoso ligeramente amarillento, que contendrá el  $\beta$ - $\beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo. (Se trató de purificar este compuesto por destilación fraccionada al vacío pero no fué posible debido probablemente a su punto de ebullición el cual resultó muy elevado, es por esto que se consideró el residuo obtenido como  $\beta$ - $\beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo para la siguiente reacción. Se observó que es soluble en alcohol etílico, acetato de etilo y acetona; poco soluble en agua y ligeramente soluble en benceno y hexano calientes.

La reacción I efectuada es la siguiente:



## R E A C C I O N II

Obtención del ácido  $\beta, \beta'$ -dihidroxi, 55'-dietil 2-tiobarbitúrico.

## Material:

- 1) Matraz redondo de tres bocas de 1 litro
- 2) Termómetro
- 3) Embudo de separación
- 4) Agitador de Hersberg
- 5) Dispositivo con cloruro de calcio

## Sustancias:

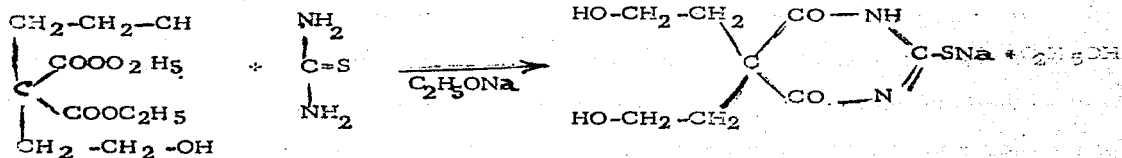
- |                                                           |         |
|-----------------------------------------------------------|---------|
| 1) $\beta, \beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo | 25.8 g  |
| 2) Tiourea                                                | 11.4 g  |
| 3) Sodio metálico                                         | 4.6 g   |
| 4) Alcohol etílico absoluto                               | 92.0 ml |
| 5) Acido clorhídrico                                      |         |

## Técnica:

En el matraz de tres bocas se adaptaron respectivamente en cada una; el termómetro, en la central el agitador de Hersberg dispuesto dentro de un tubo de vidrio con vaselina sólida de manera semejante al de la reacción I, en la tercera boca se conectará un embudo de separación que contendrá el  $\beta, \beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo y en la boca de éste un dispositivo con cloruro de calcio anhidro. Se procede a colocar en el matraz el etóxido de sodio (0.2 moles), preparado con 92 ml de alcohol etílico absoluto y 0.2 átomos-gramo de sodio metálico. Se enfría el etóxido de sodio en baño de hielo hasta una temperatura de 2-3° C y se adiciona con agitación la tiourea (0.15 moles) que esté perfectamente seca; inmediatamente se agregará el  $\beta, \beta'$ -dihidroxi, dietil malonato de dietilo (0.10 moles), con

agitación, la temperatura se elevará hasta 25° C la cual se mantendrá por una hora y media y posteriormente a 35° C durante la siguiente hora y media, manteniéndose así por tres horas más. (22) Al día siguiente se le evapora el alcohol etílico sobrenadante por destilación cuidando que la temperatura no suba a más de 120° C; una vez seco el residuo se vacía sobre 200 ml de agua destilada y se le adiciona ácido clorhídrico hasta neutralizar. Posteriormente se procede a extraer con acetato de etilo en porciones de 50 ml hasta tener un volúmen aproximado de 300 ml el cual se evapora por -- destilación teniendo la precaución de filtrar el sólido que va apareciendo (correspondiente a ácido tiobarbitúrico punto de fusión de 235° C desc.) y se adicionan aproximadamente 20 ml de acetato de etilo, ésta mezcla se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el acetato de etilo obteniéndose un residuo parcialmente cristalino que contendrá el ácido  $\beta, \beta'$ -dihidroxi 55'-diethyl, 2-tiobarbitúrico; no fué posible su purificación sólo se separó de los productos neutros. Es soluble en alcohol etílico y acetona, ligeramente soluble en agua e insoluble en benceno y hexano.

La reacción II que se efectúa es la siguiente



Obtención del ácido  $\beta, \beta'$ -dicloro, 55'-diethyl, 2-tiobarbitúrico.

Material:

- 1) Matraz de 100 ml de dos bocas
- 2) Refrigerante

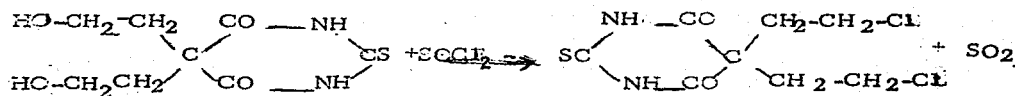
- 3) Embudo de separación
- 4) Dispositivos con cloruro de calcio

## Sustancias:

- |                                                                      |        |
|----------------------------------------------------------------------|--------|
| 1) Acido $\beta$ , $\beta'$ -dihidroxi, 5,5'-dietil, 2-tioarbitúrico | 9.0 g  |
| 2) Cloruro de tionilo                                                | 18.0 g |
| 3) Cloruro de calcio anhidro                                         |        |

## Técnica:

El matraz de dos bocas que contendrá el ácido  $\beta$ ,  $\beta'$ -dihidroxi, 5,5'-dietil, 2-tioarbitúrico, irá conectado a un refrigerante a reflujo que llevará en su parte terminal un dispositivo con cloruro de calcio anhidro, en la otra boca del matraz se adaptará un embudo de separación con un dispositivo con cloruro de calcio anhidro en su parte terminal. Se procede a agregar el cloruro de tionilo agitando el matraz manualmente; una vez terminada la reacción se continúa la agitación por algunos minutos más, finalmente se adiciona agua destilada para eliminar los residuos de cloruro de tionilo y se filtra el sólido sobrenadante. Se recristaliza de alcohol etílico obteniéndose un polvo amarillento soluble en alcohol etílico y acetona, insoluble en agua, cloroformo, benceno y hexano. Su punto de fusión es de 230-232°C; disolviendo una pequeña cantidad de este compuesto y adicionando una solución de nitrato de plata se produce un precipitado abundante. La purificación del producto no fué completa. La reacción III que se efectúa es la siguiente:



## R E A C C I O N I V

Obtención del ácido 55'-espiropiperidín, 4'-bencil, 2-tiobarbitúrico .

## Material:

- 1) Matraz redondo de 500 cc
- 2) Refrigerante

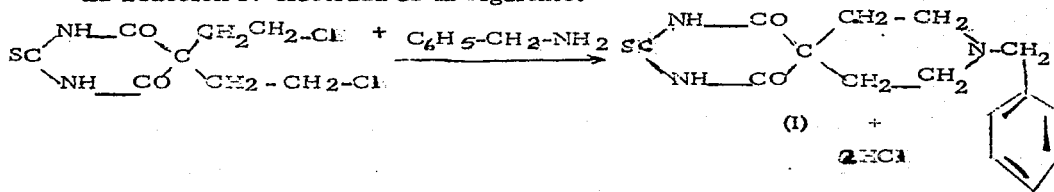
## Sustancias:

- |                                                                 |       |
|-----------------------------------------------------------------|-------|
| 1) Acido $\beta, \beta'$ -dicloro, 55'-dietil, 2-tiobarbitúrico | 0.5 g |
| 2) Bencilamina                                                  | 1.0 g |
| 3) Alcohol etílico absoluto                                     |       |
| 4) Hidróxido de sodio                                           |       |

## Técnica:

En un matraz redondo de 500 cc se disuelve la bencilamina en aproximadamente 100 cc de alcohol etílico y se procede a adicionar el ácido  $\beta, \beta'$ -dicloro, 55'-dietil, 2-tiobarbitúrico se agita hasta completa disolución de éste último y se somete a reflujo durante dos horas, una vez frío se le evapora el alcohol etílico obteniéndose finalmente un residuo aceitoso correspondiente al ácido 55'-espiropiperidín, 4'-bencil, 2-tiobarbitúrico, se procede a purificarlo tratando dicho residuo con una solución de hidróxido de sodio al 10% en alcohol etílico absoluto, obteniéndose así el correspondiente barbiturato sódico. Se obtuvieron cristales blancos con punto de fusión de 190-193° C. No se alcanzó una purificación completa del producto.

La reacción IV efectuada es la siguiente:



## R E A C C I O N V

Obtención del diacetofenón, malonato de dietilo.

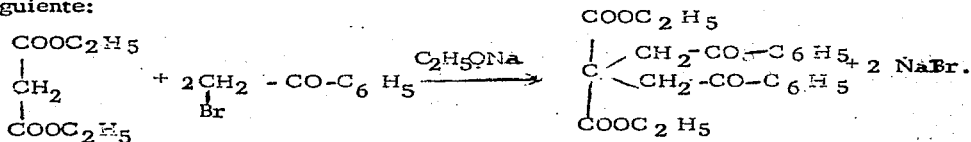
Sustancias:

1) Malonato de dietilo	16.0 g
2) $\alpha$ - bromo acetofenona	39.3 g
3) Sodio metálico	4.8 g
4) Alcohol etílico absoluto	100.0 ml

Técnica:

En un aparato semejante al usado en la reacción I se hacen reaccionar la  $\alpha$  -bromo acetofenona (0.2 moles) con el malonato de dietilo (0.1 mol) en presencia del etóxido de sodio (0.2 moles). El producto de la reacción se filtra y al filtrado se le evapora el alcohol etílico obteniéndose un residuo aceitoso el cual se somete a una destilación al vacío a una temperatura inferior a  $80^{\circ}$  C destilando así el malonato de dietilo que no reaccionó, existe la enorme ventaja de la diferencia entre los puntos de ebullición del compuesto obtenido y el malonato de dietilo debido a la introducción de dos grupos voluminosos. La reacción V verificada es la si-----

guiente:



## R E A C C I O N VI

Obtención del ácido 5,5'-diacetofenón, 2-tiobarbitúrico.

Sustancias:

1) Diacetofenón, malonato de dietilo	39.6 g
2) Tiourea	11.4 g
3) Sodio metálico	4.6 g



## 4) Alcohol etílico absoluto

92.0 g

## Técnica:

Se hace reaccionar el diacetofenón, malonato de dietilo (0.1 mol) con la tiourea (0.15 moles) en presencia del etóxido de sodio (0.2 moles) en un aparato similar al usado en la reacción II en condiciones semejantes, el producto obtenido se purifica evaporando primero todo residuo de alcohol que pudiera quedar transformado el tiobarbiturato sódico en el ácido por adición del ácido clorhídrico hasta un pH aproximado de 5 y se deja cristalizar durante la noche en el refrigerador. Al día siguiente se filtra y se recrystaliza de alcohol etílico y agua. Cristaliza en pequeñas agujas blancas con punto de fusión de  $260^{\circ}$  C con descomposición, son solubles en alcohol etílico, poco solubles en benceno y hexano e insoluble en agua. El rendimiento fué de 200 mg.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}O_4N_2S$

Peso molecular: 380.4

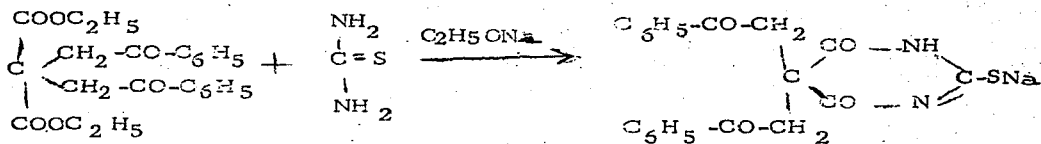
Anal. calc.: C: 63.0%, H: 4.26%, O: 16.84%, N: 7.4%,  
S: 8.5%

Análisis encontrado para  $C_{20}H_{16}O_4N_2S$

Peso molecular: 400

Anal. enc. C: 63.11%. H: 4.23%. O: 16.88%, N: 7.36%  
S: 8.42%

La reacción VI efectuada es la siguiente:



( I I )

## CONCLUSIONES

- 10.- Se preparó el compuesto I por el método descrito estando de acuerdo su espectro de absorción tanto en el Infrarojo como en el Ultravioleta para un compuesto de est tipo, sin embargo, no se logró obtener una muestra suficientemente pura para el análisis por ser muy bajo el rendimiento.
- 20.- Se preparó el compuesto intermediario II que es un tiobarbiturato no descrito anteriormente y en este caso sí se completaron los datos necesarios para su descripción como un compuesto nuevo de este tipo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- GOODMAN L. y GILMAN A.  
Bases Farmacológicas de la Terapéutica, I, 139-145, 1957.
- 2.- LITTER M.  
Farmacología, 161-167, 1961
- 3.- MILLER L., MUNCH P., CROSSLEY y HARTUNG W.  
J. Am. Chem Soc., 58, 1090-1091, 1936.
- 4.- TABERN J. y VOLWILER R.  
J. Am. Chem Soc., 57, 961-1962, 1935
- 5.- CLOSE M. DOUB R. y SPIELMAN A.  
Medicinal Chemistry, 5, 17-21, 1961
- 6.- SUTTER C.  
Medicinal Chemistry, I, 6 y 28 , 1961
- 7.- VOLWILER R.  
J. Am. Chem., Soc. 47, 2236-2238, 1925
- 8.- SCHONLE W. y MOMENT A.  
J. Am. Chem Soc., 43, 243-244. 1923
- 9.- ALEXANDER S. y COPER A.  
J. Am. Chem. Soc., 66-886-887, 1944
- 10.- DOX W.  
J. Am. Chem. Soc., 58, 1633-1634, 1936.
- 11.- BURGER A.  
Medicinal Chemistry, 358-368 y 546-548, 1960.
- 12.- WILSON CH y GIVOLD O.  
Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 229-240, 1956.
- 13.- DOX W. y YODER C.  
J. Am. Chem. Soc., 44, 1141-1143, 1922
- 14.- McELVAIN CH y BURKETT P.  
J. Am. Chem. Soc., 64, 1831-1832, 1942
- 15.- COPE A. KOVACIC P. y BURG M.  
J. Am. Chem. Soc. 71, 3658-3661, 1949.
- 16.- BARLOW R.  
Introduction to Chemical Pharmacology, 25-28, 1955.

- 17.- NOVELLI A.  
Química Orgánica ( Alicíclica) Medicamentos Orgánicos, 647-654, 1955
- 18.- ARIENS E.  
Molecular Pharmacology, The mode of action of biologically active - - -  
compounds, I, 88 y 347-348, 1964.
- 19.- JENKINS G. y HARTUNG W.  
Chemistry of Organic Medicinal Products, 611-613, 1953
- 20.- DORAN W.  
Medicinal Chemistry, 4, 2-35, 1959.
- 21.- BRADLER W., FRASER A. y QUILLIAM E.  
J. Pharm, and Pharmacol., 6, 522-523, 1954
- 22.- SKINNER A. y MITCHELL R.  
J. Am. Chem. Soc., 67, 1252-1254, 1945.

RECEIVED SEPTEMBER 1958  
AS 12 19 58