

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 67735

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 30.XII.1969 (P 137 883)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 16.VII.1973

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/42

UKD

Twórca wynalazku: Przemysław Lenkowski

Właściciel patentu: Grodzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób wyodrębniania pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R i R₁ oznaczają niższy alkil o ilości węgli 1—3. Pochodne te znajdują zastosowanie przy syntezie witaminy B₁ oraz przy syntezie chlorowodoru amprolium, a otrzymuje się je drogą kondensacji α-metoksymetyleno-β-alkoksypionitrylu z chlorowodorkiem odpowiedniej amidyny, a więc z chlorowodorkiem acetamidyny, gdy chodzi o przygotowanie składnika pirymidynowego do syntezy witaminy B₁ lub z chlorowodorkiem butyroamidyny, gdy chodzi o półprodukt do syntezy chlorowodoru amprolium.

Kondensację pirymidynową przeprowadza się zazwyczaj w środowisku etanolowym w obecności etylanu sodowego. Po reakcji etanol odpędza się, a pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkalizuje wodorotlenkiem sodu lub potasu i przeprowadza ekstrakcję benzenem. Roztwór benzenowy zateża się i uzyskuje krystaliczną zasadę.

Z uwagi na to, że podczas syntezy α-metoksymetyleno-β-alkoksypionitrylu z β-alkoksypionitrylu pośrednie produkty syntezy nie są zwykle wyodrębniane, w końcowej mieszaninie reakcyjnej nagromadza się sporo produktów ubocznych i zanieczyszczonych, których usunięcie drogą krystalizacji jest niepełne. Zmniejsza to wydajność kondensacji pirymidynowej, a ponadto wpływa na obniżenie jakości produktów w dalszych etapach syntezy.

Sposób według wynalazku polega na wybiórczym wy-

2

trąceniu pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, z jej roztworu wodnego lub w rozpuszczalniku organicznym za pomocą chlorku cynkowego. Powstaje krystaliczna, trudno rozpuszczalna w roztworach wodnych i alkoholowych i w innych rozpuszczalnikach, kompleksowa sól cynkowa. Sól tę odsąca się lub odwirowuje i przemywa, usuwając związki uboczne i zanieczyszczenia. Otrzymuje się czysty, prawie bezbarwny produkt o zdefiniowanej temperaturze topnienia.

Sól cynkową związku pirymidynowego poddaje się następnie rozkładowi działaniem niewielkiego nadmiaru wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego lub węglanu. Wytrąca się osad zasadowego związku cynku, który się odsąca, a w wodnym przesączu znajduje się wolna zasada pirymidynowa, częściowo rozpuszczona, a częściowo oddzielająca się w postaci oleistej.

Krystalizacja zasady organicznej następuje po dodaniu niewielkiej ilości nie mieszącego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, na przykład benzenu lub benzyny, przy czym wydajność krystalizacji zwiększa się przez wysolenie chlorkiem sodowym lub wyparcie aminy z roztworu za pomocą wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Można również zastosować wysolenie połączone z ekstrakcją benzenem, a po odpędzeniu benzenu pozostałość rozpuścić w acetonie i wytrącić chlorowodorek zasady pirymidynowej odmierzoną ilością gazowego chlorowodoru.

Wytrącenie cynkowej soli kompleksowej przebiega z

wysoką wydajnością, bliską ilościowej, natomiast przy rozkładzie kompleksu część pochodnej pirymidynowej pozostaje w alkalicznych ługach macierzystych. Ługi te należy więc zobojętnić i ponownie zadać chlorkiem cynku, odzyskując resztę produktu w postaci soli kompleksowej.

W przypadku otrzymywania pochodnej pirymidynowej przeznaczonej do syntezy witaminy B₁ (we wzorze ogólnym R oznacza CH₃ a R₁ oznacza C₂H₅) można znacznie zmniejszyć zużycie chlorku cynku, przeprowadzając najpierw wysolenie 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny z roztworu wodnego chlorkiem sodowym w obecności niewielkiej ilości benzenu lub benzyny. Po wyizolowaniu w ten sposób większej części produktu od razu w postaci krystalicznej, pozostała ilość wyodrębnia się następnie z przesączu poprzez sól cynkową.

Sposób według wynalazku nadaje się także do odzyskiwania pochodnych pirymidyny z odpadkowych, silnie zanieczyszczonych frakcji pokrystalicznych, z których nie udaje się jej wyodrębnić drogą zwykłej krystalizacji. Szczegóły postępowania sposobem według wynalazku wyjaśniają przykłady.

Przykład I. Do 140 części wagowych wodnego roztworu po „kondensacji pirymidynowej”, zawierającego według wyników analizy 58 części wagowych 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny dodaje się 70 części wagowych wody, 10 części wagowych węgla aktywnego, sączy i przemywa węgiel wodą (70 części wagowych). Do przesączu dodaje się benzen (15 części wagowych), a następnie dozuje w ciągu pół godziny chlorek sodu (20 części wagowych). Mieszaninę zaszczepia się kryształkami aminy i dozuje jeszcze 25 części wagowych soli kuchennej, miesza 2 godziny, ochładzając do około 10°C i pozostawia przez 3 godziny w spokoju. Surową aminę odsąca się i przemywa 20%-owym roztworem chlorku sodowego. Otrzymuje się 45 części wagowych 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny, która po dokładnym wysuszeniu w temperaturze nie przekraczającej 30°C w suszarce próżniowej topnieje w zakresie 86—90°C.

Ługi macierzyste rozcieńcza się wodą (70 części wagowych) i w ciągu 1 godziny dozuje roztwór chlorku cynkowego (15 części wagowych) w wodzie (45 części wagowych). Miesza się 2 godziny, pozostawia przez 4 godziny w spokoju i sączy, przemywając produkt metanolem (4 razy po 20 części wagowych). Otrzymuje się 25 części wagowych cynkowej soli kompleksowej aminy o temperaturze topnienia 210—212°C. Produkt ten zadaje się roztworem wodorotlenku sodowego (5 części wagowych) w wodzie (50 części wagowych), miesza w temperaturze około 50°C przez pół godziny, dodaje węgiel aktywny (3 części wagowe) i sączy, przemywając osad wodą. Przesącz oziębia się do temperatury pokojowej, dodaje benzen (5 części wagowych), miesza i zaszczepia kryształkami aminy. Po zaczęciu się krystalizacji mieszaninę zadaje się chlorkiem sodu (12 części wagowych), miesza przez 3 godziny, pozostawia 2 godziny w spokoju i sączy, przemywając produkt 20%-owym wodnym roztworem chlorku sodowego. Otrzymuje się 8 części wagowych 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny. Dalszą, niewielką ilość produktu w postaci soli cynkowej można wyodrębnić z ługów macierzystych, po ich zobojętnieniu i zadaniu chlorkiem cynku.

Przykład II. 100 części wagowych etanolowego roztworu po „kondensacji pirymidynowej”, zawierającego według wyników analizy około 10 części wagowych 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny, sączy się z węglem (3 części wagowe), przemywa węgiel wodą, a przesącz zadaje roztworem chlorku cynkowego (8 części wagowych) w wodzie (24 części wagowe). Miesza się 1 godzinę, pozostawia przez 4 godziny w spokoju i odsąca wytrąconą sól kompleksową (po wysuszeniu 13 części wagowych o temperaturze topnienia 215—217°C). Po rozkładzie tego produktu w taki sam sposób, jak w przykładzie I, uzyskuje się 9 części wagowych 2-metylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny.

Przykład III. 135 części wagowych wodnego roztworu 2-propylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny, uzyskanego z przeróbki 35,3 części wagowych akrylonitrylu, rozcieńcza się wodą (130 części wagowych) i metanolem (103 części wagowych), a następnie dozuje w ciągu 1 godziny roztwór technicznego, bezwodnego chlorku cynku (45 części wagowych) w wodzie (135 części wagowych). Miesza się 4 godziny w temperaturze pokojowej, sączy i przemywa produkt ochłodzonym do temperatury 10°C metanolem (3 razy po 20 części wagowych). Otrzymuje się 93 części wagowe soli cynkowej 2-propylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny o temperaturze topnienia 175—178°C.

93 części wagowe soli kompleksowej dodaje się do roztworu wodorotlenku sodowego (15 części wagowych) w wodzie (186 części wagowych), miesza w temperaturze 50—60°C 1 godzinę, ochładza do temperatury pokojowej, dodaje 120 części wagowych benzenu, 20 części wagowych soli kuchennej oraz 10 części wagowych węgla, miesza 1 godzinę i filtruje. Osad na filtrze przemywa się benzenem. Warstwę benzenową oddziela się, a roztwór wodny ekstrahuje powtórnie benzenem (60 części wagowych).

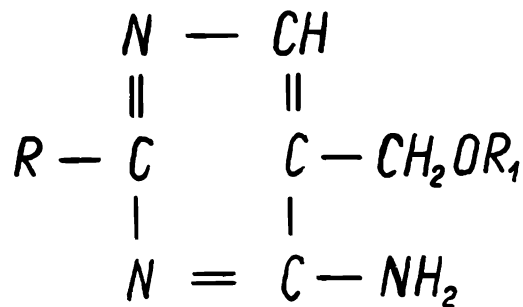
Z ekstraktu benzenowego odpędza się całkowicie rozpuszczalnik, a oleistą pozostałość rozpuszcza w acetonie (160 części wagowych) i w temperaturze około 30°C wysyca roztwór gazowym chlorowodorem aż do momentu, gdy pH roztworu osiągnie wartość 3,5—4,0. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 5—10°C, miesza 1 godzinę i filtruje. Otrzymuje się 56 części wagowych chlorowodoru 2-propylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny o temperaturze topnienia 125—129°C. Przesącz acetonowy zobojętnia się amoniakiem, odpędza aceton, a pozostałość rozpuszcza w wodzie (150 części wagowych), sączy z węglem i zadaje roztworem chlorku cynku (12 części wagowych) w wodzie (36 części wagowych). Odzyskuje się 25 części wagowych soli kompleksowej o temperaturze topnienia 176—178°C, a po jej przeróbce otrzymuje się łącznie 74 części wagowe chlorowodoru 2-propylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyny. Wydajność wyodrębniania aminy wynosi około 85%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R i R₁ oznaczają niższy alkil o ilości węgli 1—3, z jej roztworów wodnych lub z roztworów w rozpuszczalnikach organicznych, **znamienny tym, że** wyżej wymie-

niony roztwór wodny lub organiczny traktuje się chlorkiem cynku, po czym wytrąconą i odsączoną sól kompleksową rozkłada się wodnym roztworem wodorotlen-

ków lub węglanów metali alkalicznych, otrzymując związki o wyżej wymienionym wzorze w postaci wolnej zasady pirymidynowej.



Wzór