



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195210

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/56

/22/ Přihlášeno 24 03 78
/21/ /PV 1910-78/

(40) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 05 82

(75)

Autor vynálezu

ŠVÁB ALOIS ing. CSc., BRŮNA LADISLAV prom. chem.
a BUDEŠÍNSKÝ ZDENĚK dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu demethylací 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu chloridem hlinitým v prostředí bezvodého organického rozpouštědla. 2-methylthio-5-hydroxypyrimidin je hlavním meziproduktem při výrobě známého antimykotika 2-methylthio-5/3-jodpropargyloxy/pyrimidinu.

Demethylace 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu za účelem získání 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu je předmětem čs. autorského osvědčení č. 184103, podle něhož se reakce provádí chloridem hlinitým v organickém rozpouštědle za zvýšené teploty a vzniklý 2-methylthio-5-hydroxypyrimidin se izoluje vlitím reakční směsi do přebytečného amoniaku, odfiltrováním vyloučeného hydroxidu hlinitého a zahuštěním ke krystalizaci. Způsobem popsaným v uvedeném čs. autorském osvědčení lze však získat 2-methylthio-5-hydroxypyrimidin z 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu jen při použití vysoce kvalitního, avšak těžko definovatelného chloridu hlinitého. Není totiž známa spolehlivá analytická metoda, resp. kritéria, podle nichž by bylo možno posoudit použitelnost určitého chloridu hlinitého pro tuto reakci. Bylo prokázáno, že některý chlorid hlinitý přes poměrně vysoký obsah chloru /93 až 99 procent teorie/ dává nízké výtěžky 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu a někdy vůbec s 2-methylthio-5-methoxypyrimidinem nereaguje. Bylo by tudíž nutné provádět s každou novou šarží chloridu hlinitého pokusnou demethylaci, což je neekonomické.

Nyní bylo zjištěno, že k demethylaci lze použít prakticky každý bezvodý a

2

sublimovaný chlorid hlinitý obchodní kvality, jestliže se 2-methylthio-5-methoxypyrimidin před demethylací převede alespoň zčásti nebo zcela na hydrochlorid.

Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí tak, že se do roztoku 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu ve vhodném organickém rozpouštědle, jako benzenu nebo 1,2-dichlorethanu, zbaveného vlhkosti azeotropickou destilací, uvede 0,5 až 1 mol plynného chlorovodíku na 1 mol 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu, potom se přidá chlorid hlinitý a reakční směs se zahřeje na 50 až 90 °C. Po skončení demethylace se reakční směs rozloží v podu a vyloučený 2-methylthio-5-hydroxypyrimidin se oddělí filtrací a promyje vodou.

Způsob podle vynálezu tedy umožňuje použít bezvodý chlorid hlinitý obchodní kvality, přičemž také izolace produktu je podstatně jednodušší. Odpadá zdlouhavá filtrační a promývání filtrátu.

Postup podle vynálezu je uveden v následujících příkladech provedení, které postup ilustrují, avšak neomezuji.

Příklady provedení

Příklad 1

Roztok 234 g /1,5 mol/ 1-methylthio-5-methoxypyrimidinu v 2200 ml suchého 1,2-dichlorethanu se nasatí 27,3 g /0,75 mol/ suchého chlorovodíku. Za míchání se při teplotě 20 °C přisype 435 g /3,26 mol/ bezvodého chloridu hlinitého /obsah 93 % Cl³/ a směs

se za míchání zahřeje na 80 °C a udržuje při této teplotě do skončení vývinu methylchloridu, což trvá 45 až 50 minut. Po ochlazení na 40 °C se reakční směs za míchání rozloží opatrně 1550 ml vody a míchá 1 h při 10 až 15 °C. Vyloučený produkt se odsaje a promyje 2 x 400 ml vody. Výtěžek surového /94,5%/ 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu je 146,8 g /65,15 % teorie/. Po krystalizaci z vody má produkt t. t. 178 až 180 °C.

P ř í k l a d 2

Roztok 117,1 g /0,75 mol/ 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu v 1100 ml suchého dichlorethanu se nasatí 13,66 g /0,375 mol/ suchého HCl. Za míchání se přisype 217,5 g /1,63 mol/ bezv. chloridu hlinitého /obsah 99 % Cl⁻/; reakční směs se zahřívá k varu, dokud uniká methylchlorid, což trvá 30 až 40 minut. Po ochlazení na 40 °C se reakční směs opatrně za příchlazování rozloží 750 ml vody a míchá se 1 h při 10 až 15 °C. Vyloučený surový 2-methylthio-5-hydroxypyrimidin se odsaje a promyje 2 x 200 ml vody. Výtěžek je 69,4 g /obsah 95,5 %/, což je 62,2 % teorie.

P ř í k l a d 3

Roztok 32 g /0,2 mol/ 2-methylthio-5-

-methoxypyrimidinu v 300 ml dichlorethanu, zbavený vlhkosti azeotropickou destilací, se nasatí 7,3 g /0,2 mol/ suchého HCl a za míchání se při 20 °C přisype 59,5 g bezv. chloridu hlinitého /obsah 99 % Cl⁻/ tak, aby teplota nepřestoupila 35 °C. Vzniklý roztok se za míchání zahřívá k varu tak dlouho, dokud uniká methylchlorid /ca 30 až 40 min/. Reakční směs se ochladí na 40 °C a rozloží 214 ml vody. Po hodinovém míchání při 10 až 15 °C se vyloučený produkt oddělí filtrací a promyje 100 ml vody. Výtěžek surového 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu /95% čistota/ činí 19 g, tj. 65,3 % teorie.

P ř í k l a d 4

Roztok 234 g /1,5 mol/ 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu v 2200 ml dichlorethanu, zbavený vlhkosti azeotropickou destilací, se nasatí 40,5 g /1,125 mol/ suchého chlo- rovodíku. Za míchání se při 20 °C přidá 435 g /3,26 mol/ bezv. chloridu hlinitého /93 % Cl⁻/ a reakční směs se zahřívá na 80 °C do skončení vývinu methylchloridu /50 min/. Po ochlazení na 40 °C se tmavý roztok rozloží 1550 ml vody, ochladí na 15 °C a míchá 1 h. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje 800 ml vody. Výtěžek surového 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu je 145 g /64,5 % teorie/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu demethylací 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu bezvodým chloridem hlinitým v prostředí bezvodého netečného organického rozpouštědla, schopného tvořit s vodou azeotropickou směs, například benzenu, toluenu nebo xylenu, popřípadě chloroformu,

tetrachlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu reakční směsi, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 2-methylthio-5-methoxypyrimidinu, převedeného nejméně z 50 % do formy hydroxychloridu.