

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43035

Kl. 12 p, 10

Spofa, spojené farmaceutické závody národní podnik

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania 6-azauracylu i jego pochodnych

Patent trwa od dnia 18 stycznia 1958 r.

Pierwszeństwo: 25 stycznia 1957 r. (Czechosłowacja).

6-azauracyl (3,5-dwuokso-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trójazyna) posiada jak wiadomo nadzwyczajne właściwości kancerostatyczne i bakteriostatyczne. Dotychczas są znane trzy syntezy: pierwsza (W. Feibert, Ber. 80, 494, 1947) polega na cyklizacji semikarbazonu kwasu glioksyłowego przez wielogodzinne gotowanie z ługiem sodowym i dlatego jest najprostsza ze wszystkich. Posiada ona jednak tę wadę, że wydajność jest bardzo niska z powodu ubocznych reakcji. W drugiej syntezie (E. B. Barlow i A. T. Welcher, J. Am. Chem. Soc. 78, 1258, 1956) wychodzi się z mezoszczawianu sodowego, który w pierwszym stopniu kondensuje się z tiosemikarbazylem. Tak otrzymany kwas 3-merkaptio-5-hydrokso-1, 2, 4-trójazyno-6-karboksyłowy przeprowadza się następnie za pomocą jodku metylowego w odpowiednią tiometylo pochodną, którą rozkłada się działaniem kwasu solnego i octowego na 3, 5-dwuokso pochodną. W ostatnim stopniu otrzymuje się 6-azauracyl

przez dekarboksylację. Trzecia metoda (Elvira A. Falco, J. Am. Chem. Soc. 78, 1938, 1956) jest podobna i wychodzi również z mezoszczawianu i tiosemikarbazylem. Zastąpienie grupy $-SH-$ grupą hydroksylową (względnie grupy tiokso grupą okso) przeprowadza się przez utlenienie za pomocą nadmanganianu albo kwasu azotowego, ponieważ jak wyraźnie stwierdzono, pozostałe metody hydrolityczne nie udają się. Obydwie ostatnio wymienione metody stosują dość trudno dostępny kwas mezoszczawowy, a liczba stopni reakcji jest znaczna.

Stwierdzono, że można otrzymać 6-azauracyl stosunkowo łatwą metodą i z dobrą wydajnością, jeżeli tiosemikarbazon kwasu glioksyłowego cyklizuje się za pomocą rozcieńczonych alkaliów, a tak otrzymaną 5-okso-3-tiokso-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trójazynę przeprowadzi działaniem kwasu chlorooctowego w roztworze wodnym w pożądaną 6-azauracyl. Sposób można łatwo przeprowadzić w zwykłych urządzeniach,

przy czym oprócz tego posiada on tę zaletę, że substancje wyjściowe są łatwo dostępne. Po szczególne produkty pośrednie nie muszą być oczyszczane dla dalszych stopni i przy odpowiednim układzie można połączyć obydwa stopnie sposobu, ewentualnie nawet z wytwarzaniem tiosemikarbazonu kwasu glioksyłowego. Dlatego możliwe jest stosowanie tej metody w szerokim zakresie.

Jeżeli stosuje się podstawione pochodne kwasu glioksyłowego jak np. tiosemikarbazon kwasu pirogronowego otrzymuje się w taki sam sposób pochodne podstawione 6-azauracylu.

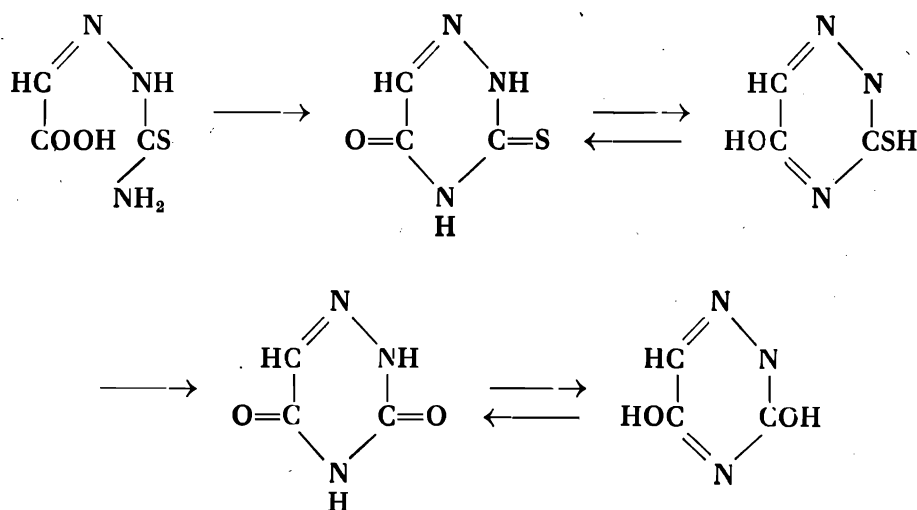
Przykład I. Do stężonego wodnego roztworu kwasu glioksyłowego dodaje się w ilości stechiometrycznej gorący nasycony roztwór tiosemikarbazynu. Po około 2 godzinach odsąca się wydzielony żółty tiosemikarbazon kwasu glioksyłowego. Jego temperatura topnienia wynosi 169—171°C, wydajność między 75 i 85% w zależności od czystości i stężenia wyjściowego roztworu kwasu glioksyłowego.

29,4 g tiosemikarbazonu gotuje się przez 20 minut z roztworem 20 g wodorotlenku sodowe-

go w 400 ml wody. Następnie mieszaninę reakcyjną zakwasza się kwasem solnym na czerwień Kongo i pozostawia do ochłodzenia. Wydzielone żółte kryształy odsąca się, a ług macierzysty zagęszcza się przez odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w sumie 20—22 g (80—85%) 5-okso-3-tion-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trójazyny o temperaturze topnienia 246—248°C. Czysty produkt topi się przy 252°C.

12,9 g tak otrzymanego surowego produktu pośredniego miesza się z roztworem 14 g kwasu chlorooctowego w 140 ml wody i gotuje przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Białe kryształy wydzielone przez ochłodzenie odsąca się, a ług macierzysty zagęszcza przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8,7—9,4 g (70—75%) surowego azauracylu o temperaturze topnienia 267—270°C. Przez dwukrotne przekrystalizowanie z wody otrzymuje się czysty biały produkt o stałej temperaturze topnienia 272°C.

Reakcja przebiega według następującego schematu



Przykład II. 15,5 g 6-metylo-5-okso-3-tio-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trójazyny, którą otrzymano z tiosemikarbazonu kwasu pirogronowego w sposób opisany w przykładzie I gotuje się przez 3 godziny z roztworem 20 g kwasu chlorooctowego w 200 ml wody. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z małej ilości wody. Otrzymuje się 11 g (89%) Azatyminy (6-metylo-3, 5-dwuokso-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trój-

azyny) o temperaturze topnienia 206°C. Przez dalsze przekrystalizowanie otrzymuje się czysty biały produkt o stałej temperaturze topnienia 209°C.

Przykład III. 14,7 g tiosemikarbazonu kwasu glioksyłowego gotuje się z roztworem 9,8 g wodorotlenku sodowego w 250 ml wody przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór zakwasza się kwasem solnym do pH=1, dodaje 25 g kwasu chlorooctowego i mie-

szaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną przez dalsze 3 godziny. Po ochłodzeniu wypadają białe kryształy azauracylu. Wydajność produktu topiącego się przy 250° C wynosi 8,2—8,8 g (65—70% w odniesieniu do wyjściowego tiosemikarbazonu kwasu glioksyłowego). Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 272° C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 6-azauracylu, lub jego pochodnych, znamienny tym, że tiosemikarba-

zon kwasu glioksyłowego, lub jego alkilowe pochodne poddaje się przemianie na 5-okso-3-tion-2, 3, 4, 5-czterowodoro-1, 2, 4-trójazynę i związek ten przeprowadza działaniem kwasu chlorooctowego w roztworze wodnym w 6-azauracyl, lub jego pochodną podstawioną.

Spofa, spojené farmaceutické
závody národní podnik

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik podatkowy