



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

199 787

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 08 78
(21) PV 5357-78

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/54

(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 01 12 82

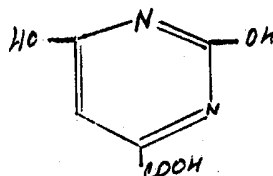
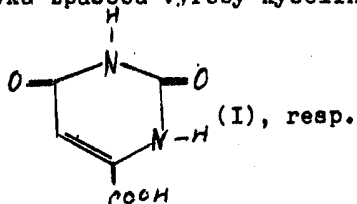
(75)

Autor vynálezu PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing., OLOMOUC a MAYER JIŘÍ ing., OLOMOUC

(54) Způsob výroby kyseliny orotové

1

Vynález se týká způsobu výroby kyseliny orotové vzorce I



Sloučenina vzorce I je fyziologicky aktivní látka, která zaujímá významné a klíčové místo v oblasti metabolismu pyrimidinových sloučenin a v oblasti metabolismu nukleotidů.

V literatuře se pro ni používá též názvu 2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-karboxylová kyselina nebo uracil-4-karboxylová kyselina. Byla úspěšně použita v terapii i prevenci jaterních chorob, také jako růstový stimulant a kromě toho je výchozí surovinou pro přípravu velkého počtu kompozitních léčivých přípravků.

Je popsáno mnoho způsobů přípravy kyseliny orotové a jejich přehled lze nalézt v některých publikovaných článcích, např. je to práce DAVES a spol., J.Org.Ch. 26, 2755/1961/ nebo ČCHIKVADZE a spol., Ž.obšč.chim. 34, 161/1964/. Výzkum nových metod přípravy kyseliny orotové není ani v současné době zdaleka ukončen, jak ukazuje jedna z posledních prací (švýcarský pat.č. 595 351). Pro průmyslovou praxi má z celkového počtu publikovaných postupů význam jen nevelký počet.

199 787

Zvláštní místo mezi způsoby přípravy kyseliny orotové zaujímají ty, ve kterých se připraví nejdříve její thio-analog a z něho teprve konečný produkt. Tyto syntézní postupy, v nichž se vychází z thiomochoviny a v nichž se kyselina orotová získá oklikou přes sirný derivát, skýtají velkou výhodu v tom, že jsou podstatně rychlejší a tedy produktivnější než postupy přípravy kyseliny orotové z močoviny jako výchozí látky. Pokud jde o další kritéria hodnocení, jako je např. pracnost, jsou postupy s thiomochovinou i močovinou stejně náročné, protože u obou postupů je nutno provádět izolaci (stejného počtu) meziproduktů.

První, kdo připravil kyselinu thioorotovou, byl BACHSTEZ (Ber. 64, 322/1931/), kterému se také podařilo ji převést v cit. práci na kyselinu orotovou. Jeho metoda má význam spíše teoretický. Dalšího pokroku dosáhl VANDERHAEGHE (Bull. Soc. Chim. Belges, 62, 611/1953/), který za použití obecné metody (s kyselinou monochloroctovou) dosáhl při přeměně thioorotové kyseliny na orotovou kyselinu výtěžku 85 %. Výtěžek konverze je odvislý na zvolené pracovní metodě a ve velké míře je ovlivněn stupněm čistoty použité kyseliny thioorotové. V čs. autorském osvědčení č. 199 788 je popsána příprava kyseliny thioorotové o vysoké čistotě ve výtěžku 74 až 75 % a konverze na orotovou kyselinu je ve výtěžku 98 % teorie. Spolehlivou cestou pro přípravu kyseliny orotové se ukázala i metoda přes S-substituované deriváty thioorotové kyseliny. Tak např. DAVES (loc. cit.) připravil 6-hydroxy-2-methylmerkapto-4-pyrimidinkarboxylovou kyselinu ve výtěžku 63 % a z ní pak kyselinu orotovou ve výtěžku 79 %. Všechny dosud známé syntetické způsoby přípravy kyseliny orotové, ať vycházejí z nejrozmanitějších výchozích látek, mají společný rys, že se při nich finální produkt získává řadou chemických reakcí přes řadu meziproduktů. Tyto meziprodukty je nutno z reakčního prostředí nejdříve izolovat, zbavit je nežádoucích příměsí a nečistot, eventuálně je nutno je i sušit, a teprve potom je možno je nasazovat k dalším dílčím syntézním krokům a pokračovat v postupu.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že postup přípravy kyseliny orotové lze dále výrazným způsobem zjednodušit, což se zároveň velice příznivě projeví i při ekonomickém sledování tohoto procesu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se cyklizuje thiomochovina se sodnou solí dialkyl oxalacetátu za takových podmínek, aby vznikla sodná neb draselná sůl thioorotové kyseliny ve formě vodného roztoku, načež se tato sůl přímo v roztoku převede na kyselinu orotovou, aniž se tedy izoluje kyselina thioorotová. S výhodou je možno použít jako výchozí látky celé syntézy dialkyloxalátu, což značí, že není nutno izolovat sodnou sůl dialkyl oxalacetátu. Bylo rovněž nově zjištěno, že lze výhodně spojit dva tepelné procesy; chemickou reakci a destilaci rozpouštědla do jediné výrobní operace, to znamená provádět je souběžně, a tím dosáhnout dalšího zkrácení operačních časů a tím zkrácení celého syntézního postupu.

Při přípravě kyseliny orotové podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se z dialkyl-oxalátu a alkylacetátu připraví v prostředí organického rozpouštědla za přítomnosti alkoholátu alkalického kovu sůl dialkyl oxalacetátu (postup je popsán v čs. autorském osvědčení č. (PV 5359-78)). Uvedená sůl se bez izolace převede s thiomochovinou ve vodně-alkalickém prostředí na sůl thioorotové kyseliny, která je v reakčním prostředí při-

tomna v rozpuštěné formě a rovněž se neizoluje (postup je popsán v čs. autorském osvědčení č. (PV 5358-78)). K roztoku soli kyseliny thioorotové, který je po předchozí operaci (cyklizační reakce) 50°C teplý, se přidá další alkalické činidlo, jako hydroxid sodný a pak kyselina monochloroctová a provede se oddestilování použitého organického rozpouštědla. (Destilace odpadá v tom případě, když se použije jako výchozí látky sodné soli dialkyl oxalacetátu.)

Po skončené destilaci, kdy teplota reakční směsi vystoupila až na 70 až 85 °C (proces se vede při atm. tlaku nebo za sníženého tlaku), se provede okyselení kyselinou solnou a tím dojde k vyloučení kyseliny orotové v krystalické formě z prostředí. Dosažené výtěžky touto metodou jsou od 65 % do 71 % teorie vztaženo na dialkylloxalát. Získaná surová kyselina orotová je téměř bílá, má t. t. 328 až 333 °C, a dá se snadno převést na čistou formu kyseliny orotové (ztráty asi 3 %).

Výhody tohoto postupu jsou mnohostranné. Účelným propojením několika dílčích syntéz-ních kroků v jednom sledu; aniž se provádějí izolace intermediárních sloučenin; lze podle tohoto vynálezu celou syntézu kyseliny orotové z výchozího dialkylloxalátu uskutečnit za několik málo hodin (cca 5 hodin). Tento překvapivý výsledek je umožněn tím, že jednotlivé dílčí chemické pochody probíhají podle tohoto vynálezu za optimálních podmínek, některé z nich dokonce s vý-těžností prakticky teoretickou. Následkem toho je reakční směs v prů-běhu celé syntézy prostá přílišného množství balastních látek a produkt může vzniknout ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě. Jednoduché a snadno přístupné výchozí látky spolu s vysokou teoretickou výtěžností zabezpečují nízké materiálové náklady. Postup je zároveň nenáročný na energie, na pracovní obsluhu a je proveditelný na maximálně jednoduchém tech-nologickém zařízení, takže postup šetří i investiční náklady. Další předností postupu je, že z něj odpadá jen jeden druh odpadních vod, takže dochází k dalším úsporám při jejich zpracování a čištění. V neposlední řadě je vysoká technická úroveň postupu patrna i čisto-ty získaného produktu.

Následující příklady provedení nový postup ilustrují, nikterak však neomezuji.

Příklad 1

46 g (2 gramatomy) sodíku se rozpustí v 470 ml methanolu, a pak se přebytečný alkohol od-straní destilací. Natriumethanolát se rozptýlí ve 400 ml toluenu a ke vzniklé suspenzi se během 15 minut přikape v teplotním rozmezí 25 až 30 °C (chladí se studenou vodní lázní) směs 146, 1 g (1 mol) diethyloxalátu a 110 ml (99,11 g, tj. 1,12 molu) ethylacetátu. Pak se bez chlazení míchá dalších cca 20 až 30 minut, kdy teplota vystoupí až k 40 °C a kdy se ze směsi vyloučí krystalická kaše sodné soli diethyl oxalacetátu. V míchání se pokračuje ještě 20 až 100 minut, pak se přidá vychlazený roztok (-10 °C) hydroxidu sodného (60 g, tj. 1,5 molu NaOH a 610 ml vody), do něhož se krátce před přidáním k reakční směsi přisy-pe 77 g (1,01 molu) thiomochoviny. Po přidání se směs rychle vyhřeje na 35 °C, a teplota se pak udržuje 1 hodinu na 35 °C a další 1 hodinu na 50 °C. Pak se za sebou přidá roztok 25 g (0,625 molu) NaOH ve 300 ml vody a 113 g (1,20 molu) kyseliny monochloroctové (přisy-

199 787

pe se najednou). Bezprostředně potom se reakční směs začne zahřívát a za atm. tlaku se oddestiluje směs organických rozpouštědel společně s vodou jako azeotropní směsí. Destilace trvá cca 1 hodinu, teplota vystoupí až na 85 °C. Po skončené operaci se směs doplní 250 ml vody, vyhřeje se na 80 °C a okyselí se 370 ml konc. kyseliny solné. Krátce po přidání kyseliny solné dojde k postupnému vyloučení produktu z reakčního prostředí. V míchání se pak ještě pokračuje 1 hodinu (80 až 90 °C), a pak se ochladí na 20 °C, produkt se odsaje a promyje studenou vodou.

Výtěžek: 116,95 g (0,67174 molu); mol. hmotnost kyseliny orotové-hydrátu je 174,1. To odpovídá 67,17 % teorie vztaženo na diethyloxalát. Teplota tání produktu je 328 až 330 °C.

Příklad 2

34,5 g (1,5 gramatomu) sodíku se rozpustí v 350 ml methanolu, načež se přebytečné rozpouštědlo odstraní destilací. Natriummethanolát se rozptýlí ve 200 ml toluenu a ke vzniklé suspenzi se během 18 minut přikape za míchání a chlezení studenou vodní lázní směs 146,1 g (1 mol) diethyloxalátu a 110 ml (99,11 g, tj. 1,12 molu) ethylacetátu (estery se přidávají v teplotním rozmezí 25 °C až 30 °C). Pak se míchá asi 30 minut (teplota vystoupí na 38 °C) a po vzniku krystalické kaše se nechá reakční směs ztuhnout několikahodinovým stáním (2 až 5 hodin). Ke ztuhlé směsi se přidá voda (250 ml) a ponořením do horké vodní lázně se ztuhlá směs uvolní od stěn a začne se míchat. Ihned po zahájení míchání se rychle ochladí ledovou lázní na 20 °C. Při této teplotě se pak přidá vychlazený (-6 °C) roztok hydroxidu sodného (80 g, tj. 2 moly NaOH a 360 ml vody), k němuž bylo krátce před přidáním k reakční směsi přisypáno 92 g (1,2 moly) thiomochoviny. Směs se nyní vyhřeje na 35 °C a pokračuje se stejným způsobem jako v příkladu 1.

Výtěžek: 123,20 g (0,70764 molu). To odpovídá 70,76 % teorie vztaženo na diethyloxalát.

T. t. 330 až 333 °C.

Příklad 3

200 g (0,95147 molu) sodné soli diethyl oxalacetátu (toto množství soli bylo připraveno z 1 molu diethyloxalátu) se smísí s 54 g (1 mol) natriummethanolátu a přilije se vychlazený (-5 °C) roztok hydroxidu sodného (60 g, tj. 1,5 molu NaOH v 360 ml vody), do něhož bylo krátce před přilitím do směsi přisypáno 92 g (1,2 molu) thiomochoviny. Pak se přidá dalších 500 ml vody (18 °C) a reakční směs se vyhřeje na 35 °C. Při 35 °C se samovolně rozběhne exotermní reakce. Ta se nechá bez vnějšího zásahu doznít (teplota vystoupí k 40 °C) a pak se směs vyhřeje na 50 °C a udržuje se na této teplotě po dobu dalších 90 minut. Pak se přidá 25 g (0,625 molu) NaOH, přisype se najednou 113 g (1,20 molu) kyseliny monochloroctové (přidáním obou látek vystoupí teplota k 60 °C) a vyhřeje se na 70 °C. Na teplotě 70 °C se potom reakční směs udržuje 1,5 hodin, pak se přidá 370 ml konc. kyseliny solné, a krátce nato dojde k vyloučení produktu v krystalické formě. Po dalším 1 h zahřívání při 80 až 90 °C se směs ochladí na 20 °C, produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší.

Výtěžek: 121,80 g (0,69960 molu). To odpovídá 73,53 % teorie vztaženo na sodnou sůl diethyl

oxalacetátu nebo 69,96 % teorie vztaženo na diethyloxalát.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kyseliny orotové z dialkyloxalátu nebo sodné soli dialkyl oxalacetátu a thiomocoviny za přítomnosti alkalických kondenzačních a/nebo cyklizačních činidel, vyznačený tím, že se reakční směs s přechodně vytvořenou sodnou solí thioorotové kyseliny bez izolace převede dalšími po sobě jdoucími chemickými pochody nejdříve s kyselinou monochloroctovou a potom s kyselinou solnou až na finální produkt, který se izoluje z reakčního prostředí.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se z reakční směsi v průběhu chemických přeměn oddestilují přítomná organická rozpouštědla, s výhodou ve fázi reakce sodné soli thioorotové kyseliny s kyselinou monochloroctovou.