

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50663

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 10.V.1962 (P 98 839)

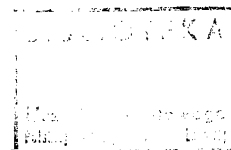
Pierwszeństwo:

Opublikowano 30.I.1966

Kl. 12p, 7/01

MKP C 07 d 51/24

UKD



Twórca wynalazku: mgr inż. Bogdan Morawski

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu tiobarbiturowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 5,5-dwupodstawionych pochodnych kwasu tiobarbiturowego, posiadających znaczenie w technologii środków leczniczych i zastosowanie w innych gałęziach przemysłu.

Znane sposoby wytwarzania 5,5-dwupodstawionych pochodnych kwasu tiobarbiturowego z odpowiednich pochodnych estrów kwasu cyjanooctowego i tiomocznika polegają na ogrzewaniu produktów wyjściowych w alkoholowych roztworach alkoholu sodu, w temperaturze wrzenia alkoholu lub pod zwiększonym ciśnieniem w temperaturze 105—110°C. Z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się alkohol — a suchą pozostałość — sól sodową 5,5-dwupodstawionego kwasu imino-tiobarbiturowego rozpuszcza się w wodzie. Z wodnego roztworu soli wytrąca się wolny kwas imino-tiobarbiturowy przy użyciu stężonych, względnie rozcieńczonych kwasów mineralnych lub organicznych. Surowy iminokwas oczyszcza się przez krystalizację lub innymi sposobami i na drodze kwaśnej hydrolizy otrzymuje odpowiednie pochodne kwasu 2-tiobarbiturowego.

Inny znany sposób wytwarzania pochodnych kwasu tiobarbiturowego polega na tym, że wkrapla się alkoholowy roztwór alkoholu sodu do gorącej zawiesiny tiomocznika w odpowiednich pochodnych estrów kwasu cyjanooctowego w czasie 6—8 godzin, a następnie ogrzewa w czasie 3 godzin w temperaturze wrzenia. Dalszy tok postępowania jest

2

podobny do wyżej podanego sposobu. Stosunek molowy pochodnych estrów kwasu cyjanooctowego do tiomocznika i sodu w tych znanych sposobach wynosił 1:1,5 — 3:2—4.

Podczas kondensacji estrów kwasu cyjanooctowego z tiomocznikiem według znanych sposobów powstają produkty uboczne wskutek rozkładu estru pod wpływem alkoholu sodu, rozkładu wytworzonych soli sodowych pochodnych kwasu 2-tiobarbiturowego przy destylacji alkoholu oraz wskutek tworzenia się związków łańcuchowych. Otrzymany produkt kondensacji nie poddany procesowi wyodrębniania i oczyszczania daje po hydrolizie produkt surowy, który drogą kilkakrotnej krystalizacji nie daje się oczyścić.

Sposób według wynalazku umożliwia uzyskanie 5,5-dwupodstawionych pochodnych kwasu tiobarbiturowego z wydajnością wyższą o około 12—25% niż przy stosowaniu dotychczas znanych sposobów wytwarzania, pozwala na użycie mniejszych ilości reagentów i stosowanie uproszczonej technologii. Stosowanie nowego sposobu według wynalazku wpływa zasadniczo na obniżenie kosztów produkcji.

Wynalazek oparty jest na stwierdzeniu, że reaktywność tiomocznika jest większa niż dotychczas uważano i przy odpowiednich warunkach kondensacja zachodzi w niższej niż zwykle temperaturze, co wpływa hamująco na rozkład estru pod wpływem alkoholu.

Według wynalazku kondensację odpowiednich pochodnych estru metylowego kwasu cyjanooctowego z tiomocznikiem prowadzi się w roztworze metanolem metoksyalanu sodu w temperaturze 40–60°C przy zachowaniu stosunków molowych estru, tiomocznika i sodu jak 1:1,02 — 1,1:1,1 — 1,2.

Produkt kondensacji przerabia się dalej w znany sposób bez wyodrębniania kwasu iminotiobarbiturowego. Mieszaninę poreakcyjną zadaje się kwasem siarkowym w obecności lodu, w ilościach odpowiednich do uzyskania stężenia kwasu siarkowego w granicach około 15% i po oddestylowaniu alkoholu metylowego ogrzewa dalej w ciągu kilku godzin w temperaturze około 100°C w celu zhydrolizowania kwasu iminotiobarbiturowego. W czasie destylacji metanolu nie zachodzą procesy rozkładu, ponieważ w środowisku kwaśnym iminozwiązek ulega już hydrolizie.

Z roztworu po hydrolizie wydziela się w znany sposób gotowy produkt i ewentualnie oczyszcza go przez krystalizację.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach, w których części oznaczają części wagowe.

Przykład I. W celu wytworzenia kwasu 5,5-dwuetylo-2-tiobarbiturowego przygotowuje się alkohol przez rozpuszczenie 5,5 części sodu w 43,5 częściach bezwodnego metanolu, do którego dodaje się 16,7 części tiomocznika i mieszając ogrzewa do temperatury 50°C. Następnie dodaje się 31 części estru metylowego kwasu dwuetylocyjanooctowego i po ustaleniu się temperatury mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 58–59°C w ciągu około 3 godzin. Mieszaninę chłodzi się do temperatury około 15°C dodaje 200 części lodu, a następnie wkrapla się 580 części roztworu kwasu siarkowego około 20%-ego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się stopniowo do temperatury 96°C odbierając alkohol metylowy, a następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin w temperaturze około 100°C.

Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 15°C, odsącza kwas 5,5-dwuetylo-2-tiobarbiturowy, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 36,5 części surowego produktu o temperaturze topnienia 175–178°C, co stanowi wydajność 91% w stosunku do estru metylowego kwasu dwuetylocyjanooctowego. W celu oczyszczenia surowego produktu krystalizuje się go 9-krotnej ilości 50%-owego roztworu metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się około 34 części kwasu 5,5-dwuetylo-2-tiobarbiturowego o temperaturze topnienia 177–179°C, co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład II. W celu wytworzenia kwasu 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowego przygotowuje się alkohol przez rozpuszczenie 5,0 części sodu w 39,5 częściach bezwodnego metanolu, dodaje 15,5 części suchego tiomocznika i mieszając ogrzewa do temperatury 55°C. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 40,6 części estru metylowego kwasu etylofenylocyjanooctowego i po ustaleniu się temperatury mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 58–60°C w ciągu około 3 godzin. Otrzymany osad chłodzi się do temperatury około 15°C, dodaje 200

części lodu a następnie 110 części kwasu siarkowego i 350 części wody z lodem. Z mieszaniny oddestylowuje się metanol do temperatury 96°C, a pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin w temperaturze około 100°C.

Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 15°C, odsącza kwas 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowy, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 38 części suchego produktu o temperaturze topnienia 214–217°C, co stanowi 76,6% wydajności teoretycznej. Z wodnego roztworu soli sodowej kwasu 5-etylo-5-fenilo-4-imino-2-tiobarbiturowego przez ekstrakcję benzenem i oddestylowanie rozpuszczalnika można otrzymać około 5 części α -fenylobutyronitrylu o temperaturze wrzenia 108–110°C przy ciśnieniu 10–11 mm słupa rtęci.

Przykład III. W celu wytworzenia kwasu 5-etylo-5-(1-cykloheksenylo)-2-tiobarbiturowego rozpuszcza się 5,5 części sodu w 43,5 częściach bezwodnego metanolu, dodaje 16,7 części tiomocznika i mieszając ogrzewa się do temperatury 50°C, a następnie dodaje 41,4 części estru metylowego kwasu etylo-(1-cykloheksenylo)-cyjanooctowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 58°C w ciągu 3 godzin po czym chłodzi ją do temperatury około 15°C i dodaje 200 części drobno potłuczonego lodu, 120 części kwasu siarkowego i 450 części wody z lodem. Z mieszaniny oddestylowuje się metanol do temperatury 96°C, a pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze około 100°C w ciągu 2 godzin.

Po ochłodzeniu do temperatury 15°C z mieszaniny odsącza się surowy produkt, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 44,0 części surowego kwasu 5-etylo-5-(1-cykloheksenylo)-2-tiobarbiturowego o temperaturze topnienia 187–189°C, co stanowi 87% wydajności teoretycznej. W celu oczyszczenia surowego produktu krystalizuje się go z 4-krotnej ilości 70%-owego roztworu metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się 40 części kwasu 5-etylo-5-(1-cykloheksenylo)-2-tiobarbiturowego o temperaturze topnienia 190–191°C. Wydajność około 79% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu tiobarbiturowego przez kondensację pochodnych estrów kwasu cyjanooctowego z tiomocznikiem w środowisku metoksyalanu sodu i następne zakwaszanie i ogrzewanie mieszaniny poreakcyjnej w celu zhydrolizowania powstałego iminozwiązku, **znamienny tym**, że pochodne estrów kwasu cyjanooctowego z tiomocznikiem poddaje się kondensacji w temperaturze 40–60°C, przy zachowaniu stosunku molowego estru, tiomocznika i sodu jak 1:1,02 — 1,1:1,1 — 1,2, po czym otrzymany produkt kondensacji przerabia się dalej w znany sposób przez traktowanie go kwasem siarkowym z dodatkiem lodu, w ilościach odpowiednich do uzyskania stężenia kwasu siarkowego w granicach 15% i po oddestylowaniu metanolu ogrzewa dalej w ciągu kilku godzin w temperaturze około 100°C, a w końcu wydziela gotowy produkt i ewentualnie oczyszcza go przez krystalizację.