



Patent dodatkowy
do patentu: _____

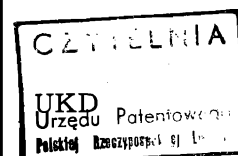
Zgłoszono: 22. XII. 1966 (P 118 026)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10. IX. 1968

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 d 51/30



Współtwórcy wynalazku: doc. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr inż. Jan
Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób jednoczesnego wytwarzania estrów alkilowych lub alkilenowych kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octowego i kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób jednocze-
snego wytwarzania estrów alkilowych lub alkile-
nowych kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-oc-
towego i kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-pro-
pionowego, związków nowych, nie opisanych w li-
teraturze.

Związki te stanowią produkty pośrednie w syn-
tezie związków o działaniu terapeutycznym, np.
w syntezie związków heterocyklicznych, posiada-
jących jako jeden z podstawników rodnik uracy-
lowy, którego węgiel 4 połączony jest z węglem
innego pierścienia heterocyklicznego. Poza tym
estry kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octo-
wego stanowią produkty pośrednie w syntezie
estrów β -alkilo-(lub β -arylo)-amino- α -uracylo-(4)-
akrylowych.

Według wynalazku wymienione związki wytwa-
rza się z estrów alkilowych lub alkilenowych kwasu
 α -uracylo-(4)-octowego przez skondensowanie
z ortomrówczanem etylu w środowisku bezwodni-
ków kwasów alifatycznych zawierających 2—4 ato-
mów węgla w cząsteczce, w temperaturze powyżej
100°, korzystnie w zakresie temperatur 130—150°.

Kondensację prowadzi się stosując na 1 mol estru
kwasu uracylo-(4)-octowego 1—5 moli ortomrówcza-
nu etylu, korzystnie 2—2,5 mola. Ilość użytego bez-
wodnika kwasu alifatycznego ma istotny wpływ na
wydajność reakcji. Najkorzystniej stosuje się 5—7
moli bezwodnika na 1 mol estru. Mieszaninę reak-
cyjną ogrzewa się w ciągu 3—5 godzin.

2

Estry kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octo-
wego krystalizują w mieszaninie reakcyjnej w tem-
peraturze reakcji lub po ochłodzeniu. Wydziela się
je przez odsączenie i przemycie bezwodnym alko-
holem.

Następnie przesącz wraz z przemywkami, zawie-
rający ester alkilowy lub alkilenowy kwasu
 β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego jako
produkt uboczny kondensacji, odparowuje się do
sucha pod ciśnieniem normalnym lub zmniejszo-
nym korzystnie w temperaturze niższej niż 60°,
a pozostałość krystalizuje z obojętnych rozpuszczal-
ników, korzystnie z alkoholu.

Stosowane jako substancje wyjściowe estry kwasu
uracylo-(4)-octowego otrzymuje się w znany sposób
przez działanie na kwas uracylo-(4)-octowy odpo-
wiednim alkoholem w obecności chlorowodoru
[Wheeler H. L. Liddle L. M., J. Am. Chem. Soc. 30,
1160 (1908); Hilbert G. E., J. Am. Chem. Soc. 54,
2076 (1932)].

Przykład I. Mieszaninę 43 g (0,2 mola) mono-
hydratu uracylo-(4)-octanu etylu, 60 g (0,4 mola)
ortomrówczanu etylu i 132,5 g (1,3 mola) bezwodni-
ka kwasu octowego ogrzewano pod chłodnicą
zwrotną w ciągu 3 godzin. Początkowo utworzył
się jednorodny roztwór, w którym po upływie go-
dziny wykrystalizował osad. Po ochłodzeniu osad
odsączono, przemycito na sączku bezwodnym etano-
lem i wysuszono. Otrzymano 9,5 g estru etylowego
kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octowego

o temperaturze topnienia 236—238° z rozkładem
(λ_{max} 203, 260, 288, 355; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 460, 508, 394, 300).

Przesącz wraz z przemywkami odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°, a pozostałość przekrystalizowano dwukrotnie z etanolu. Otrzymano 27,5 g estru etylowego kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego o temperaturze topnienia 182—184° (λ_{max} 210, 252, 330; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 432, 512, 302).

Przykład II. Mieszaninę 18,4 g (0,1 mola) uracylo-(4)-octanu metylu, 30 g (0,2 mola) ortomrówczanu etylu i 65 g (0,5 mola) bezwodnika kwasu propionowego ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze 140—145°. Po ochłodzeniu odsączono wytrącony osad, przemyto na sączku metanolem i wysuszono. Otrzymano 4,2 g estru metylenowego kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octowego o temperaturze topnienia 244—246° z rozkładem. Przesącz wraz z przemywkami odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°, a pozostałość przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 12 g estru metylowe-

go kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego o temperaturze topnienia 189—190°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób jednoczesnego wytwarzania estrów alkilowych lub alkilenowych kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octowego i kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego, **znamienny tym**, że ester alkilowy lub alkilenowy kwasu α -uracylo-(4)-octowego kondensuje się z ortomrówczanem etylu w stosunku molowym 1:1—5 w środowisku bezwodników kwasów alifatycznych o 2—4 atomach węgla w temperaturze powyżej 100°, korzystnie w 130—150°, po czym mieszaninę poreakcyjną oziębia się, wytrącony ester kwasu α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octowego odsącza, przemywa bezwodnym alkoholem i suszy, a utworzony jednocześnie ester kwasu β , β -dwuetoksy- α -uracylo-(4)-propionowego odzyskuje się z przesączu i przemywek przez odparowanie ich do sucha, korzystnie w temperaturze poniżej 60° i krystalizację z obojętnego rozpuszczalnika, zwłaszcza z alkoholu.