

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64 859

Patent dodatkowy
do patentu _____

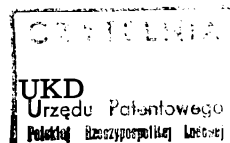
Zgłoszono: 21.II.1969 (P 131 895)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.II.1972

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d, 51/20



Współtwórcy wynalazku: Jan Wojciechowski, Andrzej Rudnicki, Tadeusz
Mleczko, Ligia Gędziorowska

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu barbiturowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu barbiturowego. Związek ten stosowany jest jako produkt pośredni w syntezie witaminy B₂ oraz innych związków o działaniu terapeutycznym, takich jak 6,7-dwuetylo-10-d-rybityloalloksazyna, kwas 5,5-dwubromobarbiturowy i inne.

Znany jest sposób wytwarzania kwasu barbiturowego na drodze kondensacji malonianu etylowego z mocznikiem w alkoholu etylowym w obecności etanolanu sodowego [Gabriel S., Colman J., Ber. 37, 3657 (1904); Pfeleiderer W., Nübel C., Ann. 631, 168 (1960)], na drodze kondensacji monoesteru etylowego monoamidu kwasu malonowego z uretanem w alkoholu w obecności etanolanu sodowego [(opis patentowy NRF nr 171 294), przez działanie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego na monoester etylowy monoureidu kwasu malonowego (opis patentowy NRF nr 193 447) oraz przez ogrzewanie monoamidu monoureidu kwasu malonowego w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego (Wood. A., J. Chem. Soc., 95, 982) (1909)].

Stwierdzono, że można korzystnie wytwarzać kwas barbiturowy na drodze kwaśnej hydrolizy 4-aminouracylu.

Zaletą sposobu według wynalazku jest stosowanie jako produktu wyjściowego łatwo dostępnego 4-aminouracylu. Związek ten jest podstawowym produktem przejściowym wytwarzanym przy otrzymywaniu zasad purynowych takich jak kofeina,

2

teofilina i teobromina oraz przy otrzymywaniu sulfonamidu o tzw. przedłużonym działaniu znanego pod nazwą sulfadimetoksyna. 4-Aminouracyl otrzymuje się w prosty sposób podczas kondensacji kwasu cyjanooctowego z mocznikiem w środowisku bezwodnika octowego lub podczas kondensacji estrów kwasu cyjanooctowego z mocznikiem w środowisku alkoholi w obecności odpowiednich alkoholanów metali alkalicznych.

10 Sposobem według wynalazku otrzymuje się kwas barbiturowy z bardzo wysoką wydajnością oraz o wysokiej czystości.

Sposobem według wynalazku hydrolizę 4-aminouracylu prowadzi się w wodnych roztworach kwasów mineralnych takich jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas bromowodorowy, kwas fosforowy, kwas fluoroborowy itp. Hydrolizę prowadzi się w temperaturze 0–130°, korzystnie 80–100°, stosując na jeden mol 4-aminouracylu co najmniej 1,05 gramorównoważnika kwasu, korzystnie 1,25–1,5 gramorównoważnika. Otrzymany kwas barbiturowy krystalizuje po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej, korzystnie do temperatury 15–20°. W przypadku stosowania do hydrolizy rozcieńczonych roztworów 20 wyżej wymienionych kwasów, kwas barbiturowy krystalizuje dopiero po zateżeniu mieszaniny reakcyjnej.

30 Kwas barbiturowy wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej przez odsączenie i ewentualnie oczyszcza na drodze krystalizacji z wody.

Przykład I. Zawiesinę 15 g 4-aminouracylu w 65 ml 2n kwasu solnego ogrzewano przez 20 minut w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odsączono surowy kwas barbiturowy i krystalizowano go z wody. Otrzymano 14,5 g kwasu barbiturowego o temperaturze topnienia 245° z rozkładem.

Przykład II. Zawiesinę 15 g 4-aminouracylu w 50 ml 15%-owego kwasu bromowodorowego ogrzewano przez 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsączono 13,8 g surowego kwasu barbiturowego o temperaturze topnienia 240—248° z rozkładem.

Przykład III. Zawiesinę 15 g 4-aminouracylu w 40 ml 20%-owego kwasu siarkowego mieszano przez 2 godziny w temperaturze 80°. Po ochłodzeniu odsączono surowy kwas barbiturowy i krystalizowano go z wody. Otrzymano 12,0 g kwasu barbiturowego o temperaturze topnienia 246° z rozkładem.

Przykład IV. Zawiesinę 15 g 4-aminouracylu w 250 ml 0,5 n kwasu solnego ogrzewano pod

chłodnicą zwrotną przez 25 minut. Następnie załóżono mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 40 ml i odsączono surowy kwas barbiturowy. Po krystalizacji z wody otrzymano 13,8 g kwasu barbiturowego o temperaturze topnienia 245° z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu barbiturowego, **znamienny tym**, że 4-aminouracyl poddaje się działaniu wodnych roztworów kwasów mineralnych, takich jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas bromowodorowy, kwas fluoroborowy i inne, w temperaturze 0—130°, korzystnie 80—100°, po czym mieszaninę oziębia się, produkt oddziela i ewentualnie oczyszcza przez krystalizację.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do reakcji na 1 mol 4-aminouracylu stosuje się co najmniej 1,05 gramorównoważnika, korzystnie 1,25—1,5 gramorównoważnika kwasu.