

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64708

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 7/01

Zgłoszono: 05.XI.1968 (P 129 903)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d, 51/20

Opublikowano: 28.IV.1972

UKD

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

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 5,5-dwuhalogenobarbiturowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 5,5-dwuhalogenobarbiturowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wodór lub niższą nasyconą grupę alkilową, a X oznacza atom chloru lub bromu.

Związki te stosowane są w syntezie organicznej jako czynniki chlorujące lub bromujące oraz jako produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym, takich jak witamina B₂ i N-podstawione pochodne witaminy B₂. Niektóre kwasy 5,5-dwuhalogenobarbiturowe posiadają ponadto własności przeciwwirusowe.

Znany jest sposób wytwarzania kwasów 5,5-dwuhalogenobarbiturowych o wyżej określonej budowie, na drodze bromowania lub chlorowania kwasu barbiturowego [Biltz H., Hamburger T., 49, 635 (1916), Biltz H., Wittek H., Ber. 54 1035 (1921)] lub kwasu 5-izonitrozobarbiturowego i jego N-alkilowych pochodnych [Biltz H., Hamburger T., Ber. 49 635 (1916)]. Również 5-acetylo- 2, 4, 6-trójhdroksypirymidyna i 5-benzylideno- 2, 4, 6-trójhdroksypirymidyna poddane działaniu bromu tworzą kwas 5,5-dwubromobarbiturowy [Bock W., Ber. 55, 3400 (1922)].

Stwierdzono, że można korzystnie wytwarzać kwasy 5,5-dwuhalogenobarbiturowe przez chlorowanie lub bromowanie 4-aminouracylu oraz jego N¹ i N³ pochodnych alkilowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 są różne lub jednakowe i oznaczają wodór lub niższą nasyconą grupę alkilową.

2

Zaletą sposobu według wynalazku jest stosowanie jako produktów wyjściowych łatwo dostępnych 4-aminouracyli. Związki te są podstawowymi surowcami stosowanymi przy otrzymywaniu zasad purynowych, takich jak kofeina, teofilina i teobromina. Otrzymuje się je podczas kondensacji kwasu cyjanooctowego z mocznikiem lub z N-alkilomocznikami w środowisku bezwodnika octowego oraz podczas kondensacji estrów kwasu cyjanooctowego z mocznikiem lub z N-alkilomocznikami w środowisku alkoholi w obecności odpowiednich alkoholanów metali alkalicznych.

Sposobem według wynalazku chlorowanie lub bromowanie 4-aminouracylu i jego N¹ i N³ pochodnych alkilowych do odpowiednich kwasów 5,5-dwuhalogenobarbiturowych prowadzi się w roztworze wodnym lub w zawiesinie w wodzie lub też w zawiesinie w rozpuszczalnikach organicznych takich jak kwas octowy, chloroform, czterochlorek węgla, chlorek etylenu, dwuoksan itp. w obecności wody, przy użyciu co najmniej 2 moli chlorowca na jeden mol odpowiedniego 4-aminouracylu, korzystnie stosując jego 2—5% nadmiar.

Sposobem według wynalazku brom najkorzystniej stosować w postaci roztworu w wyżej podanych rozpuszczalnikach, natomiast chlor najkorzystniej jest stosować w postaci gazowej.

Według wynalazku chlorowcowanie 4-aminouracylu i jego N¹ i N³ pochodnych alkilowych prowadzi się w granicach temperatur 0—100°C, korzyst-

nie 20–40°C. Otrzymane odpowiednie kwasy 5,5-dwuhalogenobarbiturowe krystalizują w mieszaninie reakcyjnej w temperaturze reakcji, ewentualnie po ochłodzeniu. Związki te wydzielają się z mieszaniny poreakcyjnej, np. przez odsączenie i oczyszczają na drodze krystalizacji z wody, z alkoholu lub z uwodnionych alkoholi.

Przykład I. Do zawiesiny 25,4 g (0,2 mola) 4-aminouracylu w 50 ml wody wprowadzono w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 20–25°C strumień chloru w takim tempie, żeby przyrost masy mieszaniny reakcyjnej wyniósł w tym czasie 14,5 g. Następnie mieszano w ciągu 0,5 godziny i odsączono krystaliczny produkt reakcji. Otrzymano 34,3 g kwasu 5,5-dwuchlorobarbiturowego o temperaturze topnienia 209–211°C z rozkładem. Wydajność 87%.

Przykład II. Do zawiesiny 12,7 g 4-aminouracylu w 25 ml wody wkroplono w ciągu 1 godziny w temperaturze 20–30°C 10,2 ml (0,2 mola) bromu. Następnie mieszano przez 0,5 godziny i odsączono krystaliczny produkt reakcji. Po krystalizacji z wody otrzymano 21,7 g kwasu 5,5-dwubromobarbiturowego o temperaturze topnienia 233–235°C z rozkładem. Wydajność 76%.

Przykład III. Do zawiesiny 15,5 g (0,1 mola) 1,3-dwumetylo-4-aminouracylu w mieszaninie 50 ml czterochlorku węgla i 8 ml wody wkroplono przy jednoczesnym energicznym mieszaniu roztwór 10,2 ml (0,2 mola) bromu w 10 ml czterochlorku węgla. Następnie mieszano w ciągu 1 godziny i odsączono produkt reakcji. Po krystalizacji z wody otrzymano 22,8 g kwasu 1,3-dwumetylo-5,5-dwubromobarbiturowego o temperaturze topnienia 172–173°C z rozkładem. Wydajność 73%.

Przykład IV. Do zawiesiny 15,5 g (0,1 mola) 1,3-dwumetylo-4-aminouracylu w 30 ml wody wprowadzono w temperaturze 20–40°C 15,0 g chloru gazowego w ciągu 1 godziny. Po odsączeniu krystalicznego produktu reakcji i krystalizacji z metanolu otrzymano 14,5 g kwasu 1,3-dwumetylo-5,5-dwuchlorobarbiturowego o temperaturze topnienia 157–158°C. Wydajność 65%.

Przykład V. Do zawiesiny 14,1 g (0,1 mola) 3-metylo-4-aminouracylu w mieszaninie z 20 ml dwuoksanu i 10 ml wody wprowadzono w ciągu 0,5 godziny 16 g gazowego chloru w temperaturze 20–25°C. Następnie mieszano przez 1 godzinę i odsączono krystaliczny produkt reakcji. Po krystalizacji z mieszaniny metanol – woda otrzymano

12,1 g kwasu 1-metylo-5,5-dwuchlorobarbiturowego o temperaturze topnienia 130–133°C. Wydajność 57%.

Przykład VI. Do zawiesiny 14,1 g (0,1 mola) 1-metylo-4-aminouracylu w 25 ml wody wprowadzono w temperaturze 30–40°C w ciągu 1 godziny 15 g gazowego chloru. Odsączono krystaliczny produkt reakcji i po krystalizacji z wody otrzymano 14,3 g kwasu 1-metylo-5,5-dwuchlorobarbiturowego o temperaturze topnienia 131–133°C. Wydajność 68%.

Przykład VII. Do zawiesiny 15,5 g (0,1 mola) 3-etylo-4-aminouracylu w 20 ml wody wprowadzono w ciągu 0,5 godziny 17 g chloru gazowego. Produkt reakcji odsączono i po krystalizacji z wody otrzymano 18,3 g kwasu 1-etylo-5,5-dwuchlorobarbiturowego o temperaturze topnienia 139–142°C. Wydajność 82%.

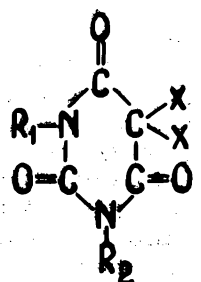
Przykład VIII. Do zawiesiny 15,5 g (0,1 mola) 3-etylo-4-aminouracylu w 20 ml wody wkroplono w temperaturze 25–30°C w ciągu 0,5 godziny roztwór 10,2 g (0,2 mola) bromu w 10 ml kwasu octowego, produkt reakcji odsączono i po krystalizacji z wody otrzymano 23,1 g kwasu 1-etylo-5,5-dwubromobarbiturowego o temperaturze topnienia 124–126°C. Wydajność 73,5%.

Zastrzeżenia patentowe

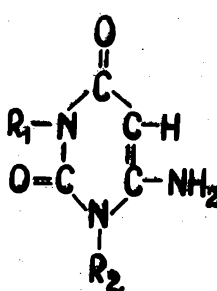
1. Sposób wytwarzania kwasów 5,5-dwuhalogenobarbiturowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wodór lub niższą nasyconą grupę alkilową, a X oznacza atom chloru lub bromu, znamienny tym, że pochodne 4-aminouracylu o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu chloru lub bromu w roztworze lub w zawiesinie w wodzie, lub w rozpuszczalnikach organicznych takich jak kwas octowy, chloroform, czterochlorek węgla, chlorek etylenu, dwuoksan i inne w obecności wody.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na 1 mol odpowiedniego 4-aminouracylu stosuje się w reakcji co najmniej 2 mole chlorowca, korzystnie w nadmiarze 2–5%-owym.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że chlorowcowanie prowadzi się w temperaturze 0–100°C, korzystnie w temperaturze 20–40°C.



WZÓR 1



WZÓR 2