



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44676

Kl. 12 p, 7/01

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne *)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania 5-etylo-5-fenylo-heksahydropirymidyno-4,6-dionu

Patent trwa od dnia 21 czerwca 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 5-etylo-5-fenylo-heksahydropirymidyno-4,6-dionu przez redukcję kwasu 5-etylo-5-fenylo-2-tiobarbiturowego.

Znany jest szereg różnych sposobów otrzymywania tego związku. Polegają one przeważnie na kondensacji dwuamidu kwasu etylofenylomalonowego z kwasem mrówkowym, estrami kwasu mrówkowego, kwasem szczawowym, gliceryną bądź na kondensacji dwuamidu kwasu etylofenylomalonowego z formamidem lub kondensacji estru etylowego kwasu etylofenylomalonowego z dwuaminoetanem albo chlorku kwasu etylofenylomalonowego z etyloizomocznikiem.

Znane jest także otrzymywanie 5-etylo-5-fenylo-heksahydropirymidyno-4,6-dionu przez redukcję kwasu 5-etylo-5-fenylo-2-tiobarbiturowego

go za pomocą pyłu cynkowego, w obecności kwasu mrówkowego. W metodzie tej stosuje się środowisko bezwodne, wzorując się na metodach stosowanych do otrzymywania 5-etylo-5-fenylo-heksahydropirymidyno-4,6-dionu z innych pośrednich półproduktów, jak np. z dwuamidu kwasu etylofenylomalonowego, który kondensuje się z kwasem mrówkowym, przy czym konieczne jest środowisko bezwodne albo np. z estru kwasu etylofenylomalonowego, który kondensuje się z amidem kwasu mrówkowego wobec kwasu mrówkowego jako środowiska reakcji.

W sposobie według wynalazku zamiast kwasu mrówkowego stosuje się techniczny kwas solny, który poza tym, że jest znacznie tańszy od kwasu mrówkowego, powoduje, że proces redukcji jest prostszy a wydajność wyższa, sięgająca 75% wydajności teoretycznej. W sposobie tym nie jest konieczne środowisko bezwodne, przeto nie ma potrzeby przemywania alkoholem aktywowanego kwasem solnym pyłu cynkowego, który i tak stosowany jest do redukcji w środowisku kwasu solnego.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr inż. Bożena Chechel-ska, mgr inż. Bogdan Morawski i mgr inż. Andrzej Zupański.

Dalszą zaletą stosowania kwasu solnego jako środowiska reakcji jest to, że unika się jak to ma miejsce przy kwasie mrówkowym, powstawania kłopotliwych osadów mrówczanów cynku, mających tendencję do zbijania się i zbrylania.

Należy podkreślić, że metoda redukcji za pomocą pyłu cynkowego wobec stężonego kwasu solnego jest znana i powszechnie stosowana do redukcji związków z grupą nitrową. W przypadku ~~przebiegu~~ kwasu tiobarbiturowego w pochodną pirymidyny ma się do czynienia z reakcją o charakterze specjalnym. Nie jest to typowa redukcja lecz uwodornienie poprzedza „odsiar-kowanie“, to znaczy odszczepienie atomu siarki z kwasu tiobarbiturowego.

Na podstawie powyższego trudno było przewidzieć, że tę reakcję można również prowadzić w środowisku kwasu solnego, tym bardziej, że według panującego poglądu reakcja ta jest możliwa do przeprowadzenia wyłącznie w środowisku bezwodnym.

Według wynalazku pył cynkowy świeżo aktywowany kwasem solnym przemywa się wodą. Proces redukcji prowadzi się w temperaturze do 100°C w ciągu 6–12 godzin, przy czym najlepsze wyniki osiąga się jeżeli stosunek wagowy aktywowanego pyłu cynkowego, stężonego kwasu solnego i kwasu 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowego wynosi odpowiednio 2–4:4–10:1.

Surowy produkt po wydzieleniu z mieszaniny reakcyjnej poddaje się krystalizacji, najkorzystniej z rozcieńczonych roztworów wodnych kwasu mrówkowego np. 2–10%-owych. Otrzymany produkt pod względem czystości odpowiada wymaganiom farmakopealnym.

Sposób według wynalazku jest tańszy oraz łatwiejszy do stosowania niż dotychczas znane sposoby.

Przykład. Do 20 części wagowych kwasu 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowego dodaje się 90 części wagowych pyłu cynkowego świeżo aktywowanego przez przemywanie 10%-owym

roztworem kwasu solnego oraz 140 części wagowych stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze około 100°C w ciągu 7 godzin, po czym dodaje 340 części wagowych wody i po oziębieniu sący. Surowy produkt wraz z pyłem cynkowym przemywa się i suszy. Wysuszony i zmielony pył cynkowy ekstrahuje się bezwodnym alkoholem etylowym lub metylowym w temperaturze wrzenia. Wykrystalizowany z ekstraktorów produkt oczyszcza się przez krystalizację z wodnego roztworu kwasu mrówkowego. Na 1 część wagową suchego produktu stosuje się 40 części wagowych wody destylowanej z dodatkiem 2 części stężonego kwasu mrówkowego. Krystalizację można przeprowadzić również z alkoholu etylowego lub metylowego.

Gotowy produkt posiada temperaturę topnienia 279–283°C. Wydajność procesu około 75 %.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 5-etylo-5-fenilo-heksahydropirymidyno-4, 6-dionu przez redukcję kwasu 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowego za pomocą pyłu cynkowego, znamienny tym, że proces redukcji prowadzi się w technicznym kwasie solnym jako środowisku reakcji wobec aktywowanego kwasem solnym pyłu cynkowego w temperaturze do 100°C, przy czym stosunek wagowy pyłu cynkowego, stężonego kwasu solnego i kwasu 5-etylo-5-fenilo-2-tiobarbiturowego wynosi odpowiednio 2–4:4–10:1, a otrzymany produkt krystalizuje się z wodnego roztworu kwasu mrówkowego.

Tarchomińskie Zakłady
Farmaceutyczne

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy