



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221844

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 08 07 81
(21) (PV 5264-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 07 80
(172 499) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 07 85

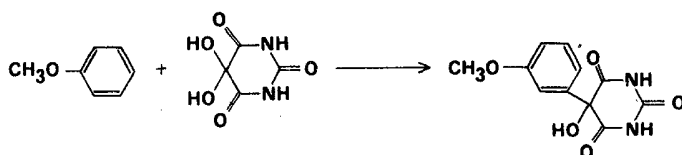
(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04

- (72) Autor vynálezu RAJECKAS FAUSTAS JUOZAS, WATERFORD, CONNECTICUT
a HOLLAND GERALD FAGAN, OLD LYME, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 5-substituovaných dialurových kyselin

Vynález popisuje určité 5-substituované dialurové kyseliny, které jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu nových 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů, jež jsou cennými hypoglykemickými činidly.

Dialurové kyseliny již byly dříve synteticky připravovány reakcí alloxan-hydrátů s aromatickými aminy, fenoly, fenoléstery, pyrroly a určitými pyrazolony, například postupem ve smyslu reakčního schématu

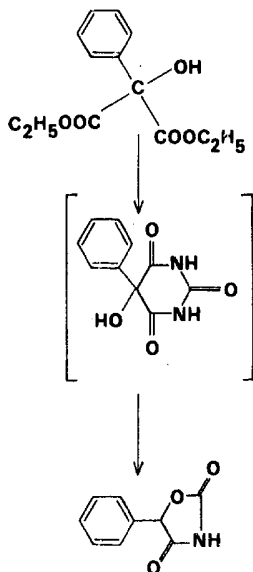


[King a Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 080 až 3 085 (1951)], a oxidací barbiturových kyselin, například podle následujícího reakčního schématu



[Aspelund, Acta. Acad. Aboensis. Math. et. Phys. 10 (14), str. 42 (1937); Chem. Abstracts. 31, str. 6 632 až 6 633 (1937)].

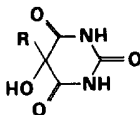
Dále je známo, že dialurová kyselina je meziproduktem při bazicky katalyzované kondenzaci esterů substituovaných tartronových kyselin s močovinou, probíhající například podle následujícího reakčního schématu



[King a Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 077 až 3 079 (1951)]. Syntéza oxazolidin-2,4-dionů přes dialurové kyseliny je přehledně popsána v práci Clark-Lewis, Chem. Rev. 58, str. 68 až 71 (1958).

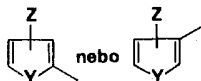
S překvapením bylo zjištěno, že alloxan vzhledem svému kyselému charakteru a obsahu několika karbonylových skupin reaguje s organolithiem nebo s Grignardovými činidly za vzniku 5-substituovaných dialurových kyselin [5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionů].

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby 5-substituovaných dialurových kyselin obecného vzorce



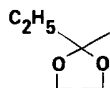
ve kterém

R znamená zbytek vzorce



kde

Z znamená atom vodíku, metylovou skupinu, fenylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



a

Y znamená síru nebo kyslík,

vyznačující se tím, že se alloxan nechá reagovat s organokovovým činidlem obecného vzorce



ve kterém

R má shora uvedený význam.

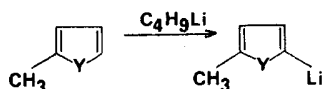
Shora uvedený způsob výroby dialurových kyselin, jakož i celkový postup vedoucí k žádaným oxazolidin-2,4-dionům je zvlášť cenný proto, že je snadno proveditelný, že přináší minimální problémy z hlediska bezpečnosti práce a ochrany prostředí, a zejména pak proto, že výchozí látky potřebné k jeho realizaci jsou snadno přístupné.

Způsobem podle vynálezu vzniklé 5-substituované dialurové kyseliny je možno za mírných podmínek ve vysokém výtěžku převést na hypoglykemicky účinné 5-substituované oxazolidin-2,4-diony.

Reakci je možno snadno uskutečnit v inertním rozpouštědle, jako v tom rozpouštědle, v němž se in situ připravuje organolithný derivát. Jako reprezentativní příklady takovýchto rozpouštědel lze uvést éter, isopropyléter, tetrahydrofuran a dioxan. Reakční teplota nehraje rozhodující úlohu a může se pohybovat v širokém rozmezí (například od -90 do 50 °C) za předpokladu, že organokovové činidlo je při použité teplotě dostatečně stabilní. Pokud stabilita organokovového činidla nebyla zjišťována postupuje se účelně tak, že se reakční složky obvykle smísí při nízké teplotě (například od -90 do -30 °C) a reakce se pak dokončí při teplotě místnosti.

Výchozí organolithný derivát obecného vzorce RLi se obecně připravuje in situ známým způsobem z odpovídajícího halogenidu.

Dále pak je možno v četných případech vyrobit lithiové reakční činidlo výměnnou reakcí, bez potřeby výchozího halogenidu, jako například postupem podle následujícího reakčního schématu:



Jako hlavní, zvlášť cenné práce popisující přípravu organolithných činidel použitelných při práci způsobem podle vynálezu je možno uvést následující publikace: Guillard a spol., Bull. soc. chim. Fr. (11), str. 4 121 až 4 126 (1967); Zaluski a spol., ibid. (5), str. 1 838 až 1 846 (1970); Sornay a spol., ibid. (3), str. 990 až 1 000 (1971); Ly a Schlosser, Helv. Chim. Acta 60 (6), str. 2 085 až 2 088 (1977); MacDowell a Ballas, J. Org. Chem. 42 (23), str. 3 717 až 3 720 (1977) a Chemica Scripta 15, str. 1 až 3 (1980).

Při práci způsobem podle vynálezu se s výhodou používá bezvodý alloxan, i když to není bezpodmínečně nutné. Bezvodý alloxan se snadno připraví z alloxan-hydrátu sublimací. Použije-li se při práci způsobem podle vynálezu alloxan-hydrát, je k úplnému proběhnutí konverze zapotřebí nejméně dvou ekvivalentů organokovového činidla, zatímco při použití bezvodého alloxanu pouze jednoho ekvivalentu organokovového činidla.

Halogenidy potřebné pro přípravu organokovových činidel jsou obecně dostupné, a to buď komerčně nebo podle postupů popsanych v literatuře.

Dialurové kyseliny podle vynálezu lze snadno převést na žádané hypoglykemicky účinné oxazolidin-2,4-diony, a to například několikaminutovým působením zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti. Je-li to žádoucí, není nutno dialurové kyseliny izolovat, ale lze je působením vodné báze za mírných podmínek přímo převést in situ na oxazolidin-2,4-diony.

Oxazolidin-2,4-diony připravené z dialurových kyselin podle vynálezu je možno klinicky používat jako antidiabetika. Hypoglykemická účinnost požadovaná pro toto klinické použití se zjišťuje testem na toleranci glukózy, popsaným dále.

Pro účely testu se jako pokusná zvířata používají intaktní samci bílých krys. Pokusná zvířata se nechají cca 18 až 24 hodin hladovět, pak se zváží, očíslovají a rozdělí do skupin po pěti nebo šesti. Každé skupině zvířat se intraperitoneálně podá glukóza (1 g/kg) a orálně buď voda (kontrolní zvířata) nebo testovaná látka v dávce pohybující se obvykle od 0,1 do 100 mg/kg. Během 3 hodin se jak kontrolním, tak ošetřeným zvířatům odebírá z ocasní žíly krev a v těchto krevních vzorcích se měří hladina glukózy (mg/100 ml). Za základ se vezme hladina glukózy v krvi na počátku pokusu (čas 0) a vypočítává se snížení hladiny glukózy v % za 0,5 hodiny, 1 hodinu, 2 hodiny a 3 hodiny, a to podle následujícího vzorce:

$$\frac{\left(\begin{array}{l} \text{hladina glukózy v krvi} \\ \text{u kontrolní skupiny} \end{array} - \begin{array}{l} \text{hladina glukózy v krvi} \\ \text{u ošetřené skupiny} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{hladina glukózy v krvi} \\ \text{u kontrolní skupiny} \end{array} \right)} \times 100 \%$$

Klinicky upotřebitelná hypoglykemická činidla vykazují v tomto testu účinnost.

Výše zmíněné oxazolidin-2,4-diony se saccům, včetně lidí, klinicky aplikují buď orálně nebo parenterálně. Přednost se dává orálnímu způsobu podání, které je vhodnější a nedochází při něm k případné bolesti nebo podráždění jako při injekční aplikaci. Nicméně však za určitých okolností, kdy pacient nemůže lék polknout nebo je-li zhoršena absorpce po orální aplikaci, ať už je to způsobeno chorobou nebo jinou abnormalitou, má zásadní význam možnost parenterální aplikace léčiva. Při libovolném způsobu podání se dávkování pohybuje v rozmezí zhruba od 0,10 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, s výhodou zhruba od 0,10 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, přičemž tato celková dávka se podává buď jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Optimální dávkování pro toho kterého léčného pacienta pochopitelně stanoví ošetřující lékař. Obecně se na počátku léčby podávají nižší dávky, které se pak postupně zvyšují až k dosažení nejvhodnější dávky. Dávkování a způsob podání se pochopitelně mění v závislosti na použité sloučenině a na stavu ošetřovaného pacienta.

Popisované sloučeniny je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících účinnou sloučeninu, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Mezi vhodné farmaceuticky upotřebitelné nosiče náležejí inertní pevná plnidla nebo ředidla a sterilní vodné či organické roztoky. Účinná látka bude v těchto farmaceutických prostředcích obsažena v množství postačujícím k dosažení žádané dávky ve shora popsaném rozmezí. K orálnímu podání je možno účinné látky kombinovat s vhodným pevným nebo kapalným nosičem či ředidlem a upravovat je na kapsle, tablety, prášky, sirupy, roztoky, suspenze apod. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat ještě další přísady, jako aromatické látky, sladidla, různé pomocné látky apod. K parenterální aplikaci je možno účinné látky kombinovat se sterilním vodným nebo organickým prostředím a upravovat je na injekční roztoky či suspenze. Jako příklady je možno uvést roztoky v sezamovém nebo podzemnicovém oleji, ve vodném propylenglykolu apod., jakož i vodné roztoky ve vodě rozpustných farmaceuticky upotřebitelných adičnic.

solí účinných látek s kyselinami. Takto připravené injekční roztoky je možno aplikovat intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně nebo intramuskulárně, přičemž v humánní medicíně se dává přednost intramuskulárnímu podání.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

5,76 g (40 mmol) 2-fenylfuranu se smísí se 100 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na -30°C a za udržování teploty mezi -20 a -30°C se k ní během 5 minut přikape 19,1 ml 2,3M butyllithia v hexanu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se znovu ochladí na -30°C a za udržování teploty mezi -20 a -30°C se k ní během 5 minut přidá 5,96 g (42 mmol) sublimovaného alloxanu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se znovu nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se opět ochladí na 0°C a během 2 až 3 minut se k ní po částech přidá 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje 100 ml etylacetátu, extrakt se zfiltruje přes vrstvičku bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 9,4 g pryskyřičnatého zbytku tvořeného 5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionem o $R_f = 0,75$ (směs stejných dílů hexanu a etylacetátu, obsahující 5 % kyseliny octové), znečištěným výchozím materiálem o $R_f = 0,45$.

P ř í k l a d 2

5-(5-fenyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

0,7 g 5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu se rozpustí v 15 ml 1N hydroxidu sodného, roztok se 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se extrahuje etylacetátem, mírně se okyselí cca 1 ml ledové kyseliny octové a extrahuje se 25 ml etylacetátu. Posledně zmíněný etylacetátový extrakt se promyje cca 6,5 ml vody, zfiltruje se přes vrstvu bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 100 mg pevného 5-(5-fenyl-2-furyl)-oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 216 až 218°C a $R_f = 0,6$ (směs stejných dílů hexanu a etylacetátu, obsahující 5 % kyseliny octové).

P ř í k l a d 3

5-hydroxy-5-(5-metyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

3,28 g (3,58 ml, 40 mmol) 2-metylfuranu se smísí se 100 ml tetrahydrofuranu, směs se profouká dusíkem, ochladí se na -30°C a za udržování teploty mezi -20 a -30°C se k ní během 10 minut přidá 19,1 ml 2,3M butyllithia v hexanu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, pak se znovu ochladí na -30°C a během 10 minut se k ní za udržování teploty mezi -20 a -30°C přikape roztok 5,96 g sublimovaného alloxanu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se ohřeje na teplotu místnosti, znovu se ochladí na 0°C a za udržování teploty mezi 0 a 5°C se k ní po částech přidá 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje 100 ml etylacetátu, extrakt se promyje 25 ml vody, zfiltruje se přes vrstvu bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 6,3 g pevného 5-hydroxy-5-(5-metyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu o $m/e = 224$.

P ř í k l a d 4

5-(5-metyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

6,3 g 5-hydroxy-5-(5-metyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu se rozpustí v 50 ml 1N hydroxidu sodného, reakční roztok se 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se extrahuje 50 ml etylacetátu a okyslí se ledovou kyselinou octovou. Produkt se extrahuje třikrát vždy 30 ml čerstvého etylacetátu, spojené etylacetátové extrakty se zfiltrují přes vrstvu bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci 50 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu, obsahující 5 % kyseliny octové, jako elučního činidla. Průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě za použití téhož rozpouštědlového systému. Frakce obsahující čistý produkt se spojí, odpaří se k suchu a odparek se trituraže s hexanem. Získá se 311 mg produktu o teplotě tání 135 až 138 °C, který po překrystalování ze směsi metanolu a vody poskytne 142 mg vyčištěného 5-(5-metyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dionu tajícího při 136,5 až 137,5 °C.

Analýza: pro $C_8H_7NO_4$

vypočteno: 53,04 % C, 3,90 % H, 7,73 % N;
nalezeno: 52,82 % C, 4,03 % H, 7,65 % N.

P ř í k l a d 5

5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

40 ml isopropyléteru se ochladí na -70 °C a za udržování teploty mezi -70 a -60 °C se k němu během 10 minut přidá 10 ml 2,4M butyllithia v hexanu (24 mmol). Za udržování teploty mezi -72 a -68 °C se pak během 20 minut přidá 1,9 ml (20 mmol) 3-bromthiofenu, směs se 30 minut míchá při teplotě -72 až -70 °C, načež se k ní za udržování teploty mezi -70 a -65 °C přidá během 40 minut roztok 3 g (21 mmol) sublimovaného alloxanu ve 25 ml tetrahydrofuranu. V míchání při shora uvedené teplotě se pokračuje ještě 15 minut, pak se chladicí lázeň odstraní, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se ochladí na 5 °C a pomalu se k ní přidá 40 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 35 ml etylacetátu. Extrakt se spojí s organickou fází, promyje se 10 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se. Získá se 1,41 g (31 %) pevného 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu o m/e = 226.

Provádí-li se tato reakce v tetrahydrofuranu s obráceným přidáváním 3-bromthiofenu k butyllithiu a s okamžitým přidáním 0,5 ekvivalentu alloxan-hydrátu namísto 1 ekvivalentu bezvodého alloxanu, získá se jako produkt směs shora uvedeného trionu a 5-(3-brom-2-thienyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu, která se postupem podle příkladu 6 převede na směs 5-(3-brom-2-thienyl)-oxazolidin-2,4-dionu a 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu.

P ř í k l a d 6

5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion

1,16 g (5,1 mmol) 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 11 ml 1N hydroxidu sodného (11 mmol), roztok se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti, pak se okyslí kyselinou octovou a produkt se nechá 35 minut krystalovat. Filtrací se získá 480 mg 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 133 až 135 °C. Výtěžek odpovídá 51 % teorie. Další podíl produktu se získá extrakcí matečných louhů etylacetátem, promytím extraktu vodou a odpařením k suchu. Tímto způsobem se získá 80 mg žádaného produktu znečištěného výchozím materiálem.

P ř í k l a d 7

5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Opakuje se postup popsáný v příkladu 5 s tím, že se namísto 3-bromthiofenu použije 2,94 g (1,8 ml, 20 mmol) 3-bromfuranu. Získá se 1,62 g 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu ve formě oleje o m/e = 210.

P ř í k l a d 8

5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion

1,62 g 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu se rozpustí v 15 ml 1N hydroxidu sodného, roztok se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti a pak se extrahuje 5 ml etylacetátu. Vodná vrstva se okyselí cca 1,5 ml ledové kyseliny octové a produkt se extrahuje 25 ml etylacetátu. Extrakt se promyje 5 ml vody, zfiltruje se přes vrstvu bezvodého síranu sodného a odpaří se. Získá se 470 mg surového produktu ve formě oleje o m/e = 167, který po krystalizaci z chloroformu poskytne 129 mg vyčištěného 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 88 až 90 °C a m/e = 167. Druhý podíl produktu o nižší teplotě tání se získá z matečných louhů.

P ř í k l a d 9

5-hydroxy-5-(5-metoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

2,3 g (20 mmol) 2-metoxythiofenu se rozpustí ve 35 ml éteru a k roztoku se za chlazení během 15 minut přikape 9 ml 2,4M butyllithia v hexanu (21,6 mmol). Během tohoto přidávání vystoupí teplota až na 35 °C. Reakční směs se při teplotě místnosti 1 hodinu míchá a pak se k ní za udržování teploty mezi -20 a -15 °C přidá během 10 minut roztok 3 g (21 mmol) sublimovaného alloxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se ohřeje na teplotu místnosti, 0,5 hodiny se míchá, pak se ochladí na 5 °C a po částech se k ní přidá 35 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 25 ml etylacetátu. Organická fáze se spojí s extraktem, promyje se vodou a zahustí se k suchu. Zbytek poskytne po tritraci s hexanem 1,4 g pevného 5-hydroxy-5-(5-metoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu o m/e = 256.

P ř í k l a d 10

5-(5-metoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion

1,1 g 5-hydroxy-5-(5-metoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrionu se rozpustí v 10 ml 1N hydroxidu sodného, roztok se nechá 1,5 hodiny stát při teplotě místnosti, pak se extrahuje éterem, okyselí se kyselinou octovou, zředí se 15 ml vody a zfiltruje se. Získá se 567 mg produktu tajícího za rozkladu při 144 až 146 °C, který po překrystalování ze směsi acetonu a hexanu poskytne ve dvou podílech 487 mg vyčištěného 5-(5-metoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu tajícího za rozkladu při 147 až 148 °C.

Analýza: pro $C_8H_7O_4NS$

vypočteno: 45,08 % C, 3,31 % H, 6,57 % N;
nalezeno: 45,08 % C, 3,41 % H, 6,39 % N.

P ř í k l a d 11

5-hydroxy-5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Ve 35 ml éteru se při teplotě místnosti rozpustí 3,26 g (14 mmol) 2-fenyl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolanu a k roztoku se během 15 minut přikape 6,25 ml 2,4M butyllithia v hexanu (15 mmol), přičemž teplota vystoupí na 33 °C. Směs se 75 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí a za udržování teploty mezi -15 a -20 °C se k ní během 10 minut přikape roztok 2,13 g (15 mmol) sublimovaného alloxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí na 5 °C, po malých dávkách se k ní přidá 35 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se extrahuje 25 ml etylacetátu. Organická vrstva se promyje 15 ml vody, zfiltruje se přes vrstvu bezvodého síranu sodného a odpaří se, čímž se získá 5-hydroxy-5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion ve formě oleje o $R_f = 0,25$ (směs stejných dílů hexanu a etylacetátu, obsahující 5 % kyseliny octové), znečištěný výchozím materiálem ($R_f = 0,8$).

P ř í k l a d 12

5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dion

Všechn surový produkt z předcházejícího příkladu se vyjme 35 ml 1N hydroxidu sodného a roztok se nechá 30 minut stát. Po okyselení se produkt extrahuje isopropyléterem, extrakt se promyje vodou a odpaří se. Získá se 0,40 g 5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)thienyl]oxazolidin-2,4-dionu o $R_f = 0,65$ (směs stejných dílů etylacetátu a hexanu, obsahující 5 % kyseliny octové).

P ř í k l a d 13

5-(5-benzoyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dion

0,40 g 5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí ve 30 ml éteru a roztok se při teplotě místnosti 1 hodinu míchá s 10 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Po přidání 10 ml etylacetátu se organická vrstva oddělí a odpaří se ve vakuu k suchu. Získá se 0,388 g zbytku, který se podrobí chromatografii na sloupci 50 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a etylacetátu, obsahující 5 % kyseliny octové, jako elučního činidla. Průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Z počátečních frakcí se získá 0,22 g vyčištěného 5-(5-benzoyl-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 153 až 155 °C a $m/e = 287$.

Analýza: pro $C_{14}H_9O_4NS$

vypočteno: 58,52 % C, 3,16 % H, 4,87 % N;
nalezeno: 58,69 % C, 3,50 % H, 4,94 % N.

P ř í p r a v a 1

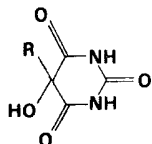
2-fenyl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolan

19 g (0,1 mol) 2-benzoylthiofenu, 11 ml (0,2 mol) etylenglykolu, 150 ml toluenu a cca 0,2 g p-toluensulfonové kyseliny se smísí a směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž voda vznikající jako vedlejší produkt se shromažďuje v Dean-Starkově jímce. Z chromatografie na tenké vrstvě (etylacetát - hexan 1:8) vyplývá, že reakce proběhla zhruba ze 40 %. Přidá se dalších 30 ml etylenglykolu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 35 hodin. I po této době je konverze ještě neúplná. Reakční směs se zředí 200 ml éteru, promyje se dvakrát vždy 150 ml vody a zahustí se k suchu. Zbytek se chromatografuje na cca 500 ml silikagelu za použití směsi etylacetátu a hexanu (1:8) jako elučního

činidla, přičemž průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující rychleji postupující produkt se spojí a odpaří se, čímž se získá 8 g olejovitého 2-fenyl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolanu o $R_f = 0,6$ (etylacetát - hexan 1:8).

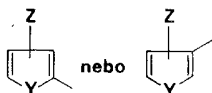
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 5-substituovaných dialurových kyselin obecného vzorce



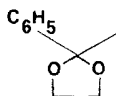
ve kterém

R znamená zbytek vzorce



kde

Z znamená atom vodíku, metylovou skupinu, fenylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



a

Y znamená síru nebo kyslík,

vyznačující se tím, že se alloxan nechá reagovat s organokovovým činidlem obecného vzorce

RLi ,

ve kterém

R má shora uvedený význam,

v inertním rozpouštědle při teplotě od -90 do 50 °C.