

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **230024**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **410527**

(51) Int.Cl.  
**C07D 239/54 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **12.12.2014**

(54)

**Sposób wytwarzania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**20.06.2016 BUP 13/16**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**28.09.2018 WUP 09/18**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA RZESZOWSKA  
IM. IGNACEGO ŁUKASIEWICZA, Rzeszów, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ELŻBIETA CHMIEL-SZUKIEWICZ, Rzeszów, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzec. pat. Henryk Pisiński**

**PL 230024 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, w postaci związku o strukturalnym wzorze 1, w reakcjach uracylu o wzorze 2 z tlenkiem etylenu o wzorze 3, który może być stosowany do otrzymywania liniowych poliuretanów, poliestrów oraz jako potencjalny związek wyjściowy w syntezie leków.

Zastosowanie tlenu etylenu do otrzymywania dioli w reakcji ze związkami heterocyklicznymi z atomami azotu, w tym uracylu, zostało ujawnione w publikacji opisu brytyjskiego patentu nr GB1290729A (oraz analogach: GB1290729A, AT293433B, AT296331B, AT298807B, AT300826B, BE741506A, BE750116A4, BE759863A4, BE762253A4, CA920598A1, CA939349A1, CA962680A2, CH521970A, CH523278A, CH523279A, CH525894A, CH549045A, CH552005A, CH552007A, CH557398A, CH559727A5, CS160115B2, CS160116B2, DE1954503A1, DE1966743A1, DE2020091A1, DE2059623A1, DE2104279A1, ES373376A1, ES379472A2, ES385362A1, ES385363A1, ES386181A2, ES387744A2, FR2022997A1, FR2077627A2, FR2080885A2, FR2085582A2, GB1290728A, GB1291187A, GB1304770A, GB1334461A, GB1334462A, IT954103B, IT989564B, JPS5034031B1, JPS5034032B1, JPS5416508B1, NL6916903A, NL7006624A, NL7017771A, NL7101233A, SE359544B, SE391924B, SU372815A3, SU398028A3, SU407448A3, SU526288A3, US3629263A, US3631221A, US3772326A, US3828045 A, US4060525A, US4161594A, US4227005A, YU245070A, ZA7003049A, ZA7007994A, ZA7100501A). We wspomnianej publikacji wśród wyszczególnionych związków nie ma jednak 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, a opisane sposoby syntezy zastrzeżonych dioli z użyciem tlenu etylenu mają zasadniczą wadę – konieczność stosowania znacznego nadmiaru oksiranu, ze względu na bardzo duże straty tego substratu w trakcie reakcji. Syntezy z użyciem tlenu etylenu o temperaturze wrzenia 10.7°C prowadzone były bowiem pod chłodnicą zwrotną, w temperaturze początkowo 50 ÷ 60°C, a po ustąpieniu efektu egzotermicznego towarzyszącego reakcji, w temperaturze 90°C, co skutkowało odparowaniem znacznej ilości użytego oksiranu.

W literaturze technicznej, na przykład w publikacji: Prystas M., Gut J., „*Nucleic acid components and their analogs. XVII. Reaction of uracil and of its aza analogs with ethylene carbonate*”, Coll. Czech. Chem. Comm., 1962, 27, 1054–1056 jest opisany sposób syntezy hydroksyetylowych pochodnych uracylu z wykorzystaniem reakcji uracylu z węglanem etylenu. W tym znanym rozwiązaniu 1.12 g uracylu, 0.1 g jego soli sodowej i 0.9 g węglanu etylenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 20 cm<sup>3</sup> N,N-dimetyloformamidu przez 45 minut. Po tym czasie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, dodaje się etanol i ponownie destyluje. Produkty rozdziela się chromatograficznie, a następnie oczyszcza przez krystalizację frakcyjną. Uzyskuje się 1-(2-hydroksyetylo)uracyl z wydajnością 28% i 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracyl z wydajnością 19%. Wadą tej znanej metody jest bardzo mała wydajność, wysoka temperatura reakcji, a także pracochłonne wyodrębnianie i oczyszczanie produktu.

Podobny sposób otrzymywania N-hydroksyetylowych pochodnych uracylu znany jest z publikacji: Yoshino T., Inaba S., Komura H. and Ishido Y., „*Synthetic studies with carbonates. Part 6. Syntheses of 2-hydroxyethyl derivatives by reactions of ethylene carbonate with carboxylic acids or heterocycles in the presence of tetraethylammonium halides or under autocatalytic conditions*”, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1977, 1266–1272. W tym znanym rozwiązaniu reakcję uracylu z węglanem etylenu prowadzi się w N,N-dimetyloformamidzie, w temperaturze 160°C przez 2 godziny, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszcza przez krystalizację z układu rozpuszczalników etanol – heksan. Uzyskuje się 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracyl o temperaturze topnienia 149.5 ÷ 150.5°C z wydajnością 98.5%. Tak duża wydajność odnosi się prawdopodobnie do surowego produktu, niemożliwe jest bowiem, aby oczyszczanie nie wiązało się ze stratami związku, związanymi chociażby z jego rozpuszczalnością w rozpuszczalniku użytym do krystalizacji. Temperatura topnienia 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu uzyskanego tą metodą jest znacznie niższa niż temperatura topnienia czystego związku, która wynosi 153°C, co świadczy o jego dużym zanieczyszczeniu. We wspomnianej publikacji brak jest innych dowodów, takich na przykład jak analiza elementarna czy widmo <sup>1</sup>H-NMR potwierdzających budowę i czystość otrzymanego związku ujawnionym w niej sposobem. Ponadto wadą tej znanej metody jest konieczność stosowania bardzo wysokiej temperatury reakcji.

Inny sposób otrzymywania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu znany z publikacji: Reznik V. S., Pashkurov N. G., „*Reactions of some chlorohydrins with uracils*”, Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science, 1968, 17 (6), 1249–1251, polega na reakcji uracylu z chlorohydryną etylenu. W tym znanym sposobie wkrapla się 2.6 mola 2-chloroetanolu i roztwór 2 moli NaOH w 150 g 95 ÷ 97°C cm<sup>3</sup> wody do zawiesiny 1 mola uracylu w 400 cm<sup>3</sup> wody o temperaturze i prowadzi

reakcję tak długo, aż mieszanina uzyska odczyn obojętny ( $4 \div 5$  h). Po tym czasie oddestylowuje się wodę pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskany osad, odsącza się i przemywa etanolem. Następnie przeprowadza się ekstrakcję gorącym etanolem w celu pozbycia się chlorku sodu. Po usunięciu alkoholu otrzymuje się 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracyl z wydajnością 87%. Budowę otrzymanego tym sposobem związku potwierdzono jedynie za pomocą procentowej zawartości azotu (brak procentowej zawartości węgla i wodoru) i analizy widm UV. Wadą tej znanej metody jest bardzo kłopotliwe i pracochłonne oczyszczanie produktu.

Sposób wytwarzania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, w postaci związku o strukturalnym wzorze 1, w reakcjach uracylu o wzorze 2 z tlenkiem etylenu o wzorze 3, według wynalazku charakteryzuje się tym, że w pierwszym etapie w reaktorku ciśnieniowym rozpuszcza się uracyl w sulfotlenku dimetylu następnie, prowadzi się jego reakcję z tlenkiem etylenu przy stosunku molowym uracylu do tlenku etylenu równym 1:2, w obecności trietyloaminy jako katalizatora, w temperaturze  $50 \div 60^\circ\text{C}$ , zaś w drugim etapie po zakończeniu reakcji oddestylowuje się pod ciśnieniem 0,7 kPa katalizator i rozpuszczalnik, po czym dodaje się metanol i odsącza otrzymany związek, który następnie krystalizuje się z etanolu lub metanolu.

Korzystnie jeżeli w pierwszym etapie użyto  $0,5 \text{ cm}^3$  trietyloaminy reakcję prowadzi się przez co najmniej 24 godziny albo jeżeli w pierwszym etapie użyto  $0,75 \text{ cm}^3$  trietyloaminy reakcję prowadzi się przez co najmniej 17.5 godziny.

Sposób wytwarzania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, zgodnie z wynalazkiem, polega na reakcji uracylu z tlenkiem etylenu, przy czym syntezę prowadzi się w reaktorkach ciśnieniowych, przy stosunku molowym substratów równym 1:2, w obecności trietyloaminy jako katalizatora i w środowisku sulfotlenku dimetylu, który jest najlepszym aprotynowym rozpuszczalnikiem uracylu. Po zakończeniu reakcji katalizator i rozpuszczalnik usuwa się na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje metanol i odsącza wytrącony osad. Produkt oczyszcza się przez krystalizację z etanolu lub z metanolu.

Prowadzenie reakcji w reaktorkach ciśnieniowych pozwala na uniknięcie strat oksiranu w wysokiej temperaturze, jak to ma miejsce w znanym sposobie opisanym w patencie nr GB1290729A. Zastosowanie tlenku etylenu jest bardziej korzystne niż użycie chlorohydryny etylenu. Reakcja z chlorohydryną etylenu polega na podstawieniu atomu chloru przez atom azotu pierścienia uracylu i w środowisku zasadowym, obok 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, powstaje chlorek sodu. Natomiast w sposobie według wynalazku następuje addycja uracylu do tlenku etylenu i w reakcji tej nie powstają produkty uboczne, które należałoby usunąć z mieszaniny poreakcyjnej, co eliminuje uciążliwe oczyszczanie produktu z powstających soli, w postaci chlorku sodu. Użycie tlenku etylenu jest także bardziej korzystne niż stosowanie węglanu etylenu. Reakcja z węglanem wymaga stosowania bardzo wysokiej temperatury, co może powodować częściową degradację produktu, stąd stosunkowo niska wydajność czystego produktu. W sposobie według wynalazku reakcja uracylu z tlenkiem etylenu zachodzi w temperaturze  $50 \div 60^\circ\text{C}$  z bardzo dobrą wydajnością.

Rozwiązanie według wynalazku jest bliżej wyjaśnione w przykładach wykonania i na rysunku, na którym, wzór strukturalny 1 przedstawia 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracyl, wzór strukturalny 2-uracyl, zaś wzór strukturalny 3 – tlenek etylenu. Liczby 1  $\div$  10 przy symbolach atomów we wzorze 1 oznaczają numery atomów, które wykorzystano poniżej w przykładach wykonania w opisie widm  $^1\text{H-NMR}$  i  $^{13}\text{C-NMR}$  związków do potwierdzenia struktury tych związków.

#### P r z y k ł a d 1

Do reaktorka ciśnieniowego o pojemności  $250 \text{ cm}^3$ , zawierającego mieszkadło wprowadzono 5.6045 g (0.05 mola) uracylu,  $50 \text{ cm}^3$  sulfotlenku dimetylu i ogrzewano do rozpuszczenia uracylu. Następnie do ochłodzonego roztworu dodawano  $0.5 \text{ cm}^3$  (0.3625 g) trietyloaminy (katalizator) i 4.405 g (0.1 mola) tlenku etylenu. Zawartość reaktora mieszano i ogrzewano do temperatury  $50\text{--}60^\circ\text{C}$  przez 24 godziny. Koniec reakcji określano przez oznaczanie zawartości grup epoksydowych w układzie (liczba epoksydowa = 0). Po oddestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem ( $p = 0.7 \text{ kPa}$ ) katalizatora i rozpuszczalnika do pozostałości dodawano ok.  $9 \text{ cm}^3$  metanolu w celu wstępnego oczyszczenia produktu. Po odsączeniu produkt oczyszczano przez krystalizację z etanolu.

#### Przykład 2

Postępowano jak w przykładzie 1, po odsączeniu produkt oczyszczano przez krystalizację z metanolu.

#### Przykład 3

Do reaktorka ciśnieniowego o pojemności 250 cm<sup>3</sup>, zawierającego mieszadło wprowadzono 5.6045 g (0.05 mola) uracylu, 50 cm<sup>3</sup> sulfotlenku dimetylu i ogrzewano do rozpuszczenia uracylu. Następnie do ochłodzonego roztworu dodawano 0.75 cm<sup>3</sup> (0.5445 g) trietyloaminy (katalizator) i 4.405 g (0.1 mola) tlenku etylenu. Zawartość reaktora mieszano i ogrzewano do temperatury 50 ÷ 60°C przez 17.5 godziny. Dalej postępowano jak w przykładzie 1.

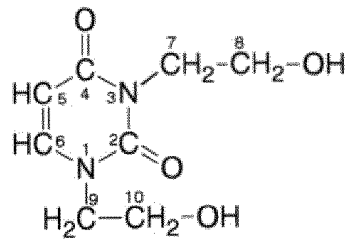
Otrzymano 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracyl o wzorze 1 z wydajnością 80%. Charakterystyka produktu: temperatura topnienia 152.5 ÷ 153.0°C. Analiza elementarna wartości obliczone dla C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 48.00; H, 6.04; N, 13.99, wartości oznaczone: C, 47.99; H, 6.47; N, 13.84. Widmo IR cm<sup>-1</sup>: 3400-3342 ν<sub>O-H</sub>, 3103 ν<sub>C-H</sub>, 3009-2894 ν<sub>C-H</sub> (-CH<sub>2</sub>), 1691 ν<sub>C(2)=O</sub>, 1654 ν<sub>C(4)=O</sub>, 1615 ν<sub>C=C</sub>, 1461, δ<sub>C-H</sub> (-CH<sub>2</sub>), 1422 δ<sub>O-H</sub>, 1398 ν<sub>C-N</sub>, 1350 ν<sub>C-N</sub>, 1240 δ<sub>C-H</sub> (-CH<sub>2</sub>), 1221 ν<sub>C-N</sub>, 1149 δ<sub>C-N</sub>, 1061 ν<sub>C-O</sub>, 1024 ν<sub>C-N</sub>, 972, 952, 858, 766, 549 ν δ (ring). Widmo <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,48 (k, 2H, C8H<sub>2</sub>), 3,58 (k, 2H, C10H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 2H, C9H<sub>2</sub>), 3,88 (t, 2H, C7H<sub>2</sub>), 4,75 (t, 1H, C8OH), 4,90 (t, 1H, C10OH), 5,64 (d, 1H, C5H), 7,57 (d, 1H, C6H). Widmo <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 42,17 (C7), 51,20 (C9), 57,36 (C8), 58,35 (C10), 99,29 (C5), 145,01 (C6), 151,06 (C2), 162,57 (C4).

Wynalazek znajduje zastosowanie do otrzymywania liniowych poliuretanów, poliestrów oraz jako potencjalny związek wyjściowy w syntezie leków.

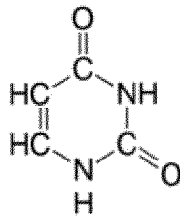
### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,3-bis(2-hydroksyetylo)uracylu, w postaci związku o strukturalnym wzorze 1, w reakcjach uracylu o wzorze 2 z tlenkiem etylenu o wzorze 3, **znamienny tym**, że w pierwszym etapie w reaktorku ciśnieniowym rozpuszcza się uracyl w sulfotlenku dimetylu i następnie, prowadzi się jego reakcję z tlenkiem etylenu przy stosunku molowym uracylu do tlenku etylenu równym 1:2, w obecności trietyloaminy jako katalizatora, w temperaturze 50 ÷ 60°C, zaś w drugim etapie po zakończeniu reakcji oddestylowuje się pod ciśnieniem 0,7 kPa katalizator i rozpuszczalnik, po czym dodaje się metanol i odsącza otrzymany związek, który następnie krystalizuje się z etanolu lub metanolu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jeżeli w pierwszym etapie użyto 0,5 cm<sup>3</sup> trietyloaminy reakcję prowadzi się przez co najmniej 24 godziny.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jeżeli w pierwszym etapie użyto 0,75 cm<sup>3</sup> trietyloaminy reakcję prowadzi się przez co najmniej 17.5 godziny.

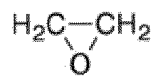
## Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

