

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА ОКИСЛЕНИЕМ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА

Разумова О.А., Злотский С.С.

Уфимский государственный нефтяной технический университет
email: razumovaolga_86@mail.ru

Бурангулова Р.Ю.

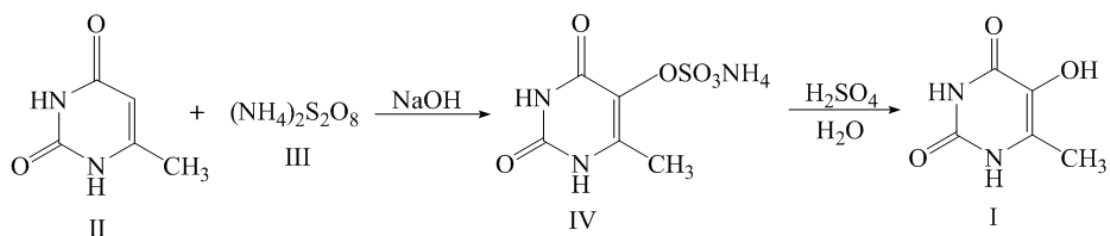
Научно-технический центр ОАО «Салаватнефтеоргсинтез»

Рассмотрен способ синтеза 5-окси-6-метилурацила, основанный на окислении 6-метилурацила персульфатом аммония в щелочной среде и с последующим гидролизом выделенного промежуточного продукта -- 6-метилурацил-5-аммоний сульфата серной кислотой. Найдены эффективные молярные соотношения исходных реагентов и условия реакции для синтеза 5-окси-6-метилурацила с высоким выходом.

Ключевые слова: 5-окси-6-метилурацил, способ получения, персульфатное окисление, эффективные условия синтеза, выход продукта

5-Окси-6-метилурацил (I) используется для получения высокоэффективного лекарственного препарата «Иммурег», обладающего иммуномодулирующей и кардиостимулирующей активностью [1].

Описаны [2, 3] различные варианты окисления продукта конденсации мочевины с ацетоуксусным эфиром – 6-метилурацила (II) до целевого 5-окси-6-метилурацила I. При использовании в этой реакции в качестве окислителя персульфата аммония (III) в щелочной среде [4] получают промежуточный продукт – 6-метилурацил-5-аммоний сульфат (IV), который количественно гидролизуется серной кислотой до оксипроизводного I.



В этой связи представляло интерес изучить взаимодействие гетероцикла II с окислителем III и определить условия максимального выхода продукта IV.

Экспериментальная часть

В качестве исходных веществ использовали 6-метилурацил II (хч), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ III (чда), H_2SO_4 (чда), NaOH (чда), уголь активированный осветляющий марки «ОУ-А». Реакцию проводили в дистиллированной воде. Чистоту синтезированных соединений IV и I контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 4:1. Пятна веществ обнаруживали парами йода.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, термометром загружали 5 г (0,0397 моль) реагента II, приливали 20 мл воды и перемешивали в течение 1 часа при 60 °С. К полученной суспензии приливали расчетное количество предварительно приготовленного водного раствора NaOH. Через некоторое время к полученной смеси прибавляли порциями расчетное количество сухого окислителя III в течение 30 минут. Во время прибавления температура реакционной смеси поддерживалась на определенном уровне. После прибавления реагента III реакционную смесь перемешивали при заданной температуре в течение определенного времени, охлаждали до комнатной температуры, подкисляли концентрированной серной кислотой до pH = 6 - 7.

Реакционную массу оставляли на ночь, отфильтровывали выпавшие кристаллы на воронке Бюхнера, промывали ацетоном, сушили на воздухе и получали серовато-желтую соль IV с $T_{\text{пл}} > 300$ °С, которую далее перекристаллизовывали из воды с углем. После перекристаллизации раствор соли IV в воде нагревали до 85-90 °С, добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (2 моль H_2SO_4 на 1 моль соли IV). После полного прибавления H_2SO_4 реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали кристаллы, промывали холодной водой до нейтральной среды, промывали ацетоном, сушили и получали конечный продукт I в виде белого порошка с $T_{\text{пл}} = 315 - 320$ °С.

Результаты и их обсуждение

Изменяя мольное соотношение щелочь (NaOH):реагент II мы нашли, что выход продукта IV максимален при четырехкратном избытке NaOH (рис. 1).

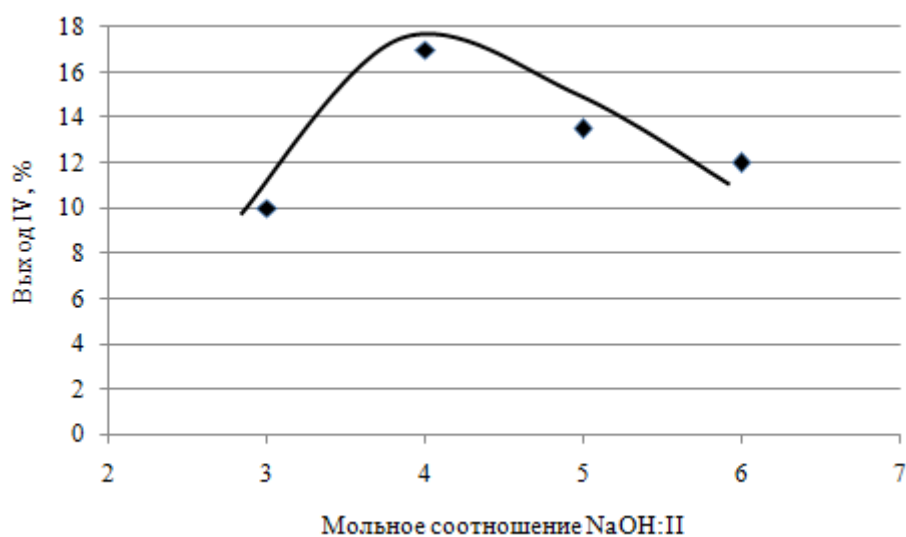


Рисунок 1. Зависимость выхода соли IV от мольного соотношения NaOH:II
 Условия реакции: $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$; концентрация NaOH 24%;
 мольное соотношение [III]:[II]=1,3:1; время окисления 4 часа

Ранее отмечалось [5], что избыток щелочи смещает равновесие в урациле II в сторону более активной енольной формы. При более чем четырехкратном избытке NaOH, по-видимому, происходит быстрое расходование окислителя в побочных реакциях, что наблюдалось ранее в работе [6].

Мы определили влияние концентрации щелочного раствора на ход окисления (рис. 2).

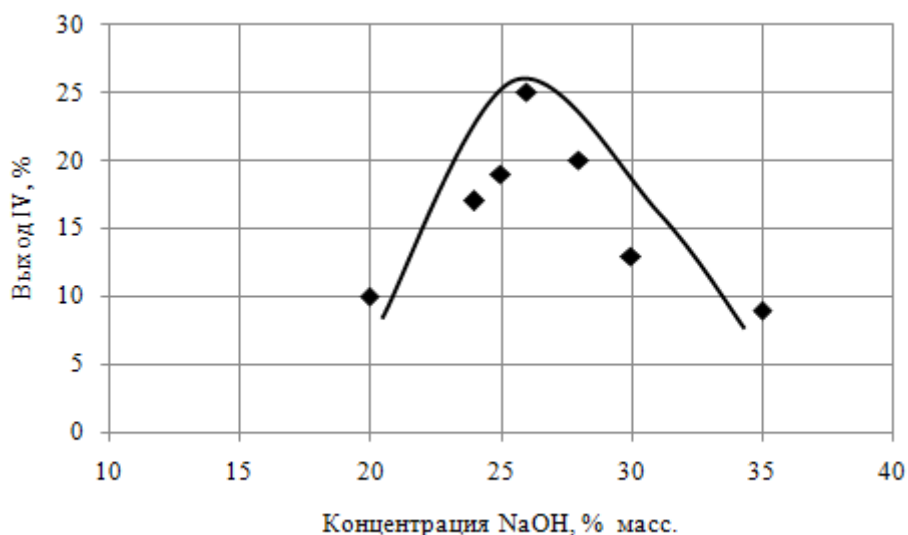


Рисунок 2 – Зависимость выхода соли IV от массовой концентрации щелочи
 Условия реакции: $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$; мольное соотношение [II]:[NaOH]:[III]=1:4:1,3;
 время окисления 4 часа

С увеличением концентрации NaOH от 20 до 26 % выход продукта IV растет, а дальнейшее повышение концентрации от 26 до 35 % приводит к резкой потере селективности окисления. Вероятно, в концентрированных щелочных средах возрастает доля вторичных превращений соединения IV.

Изучено влияние мольного соотношения окислитель III:реагент II на выход продукта IV (рис. 3).

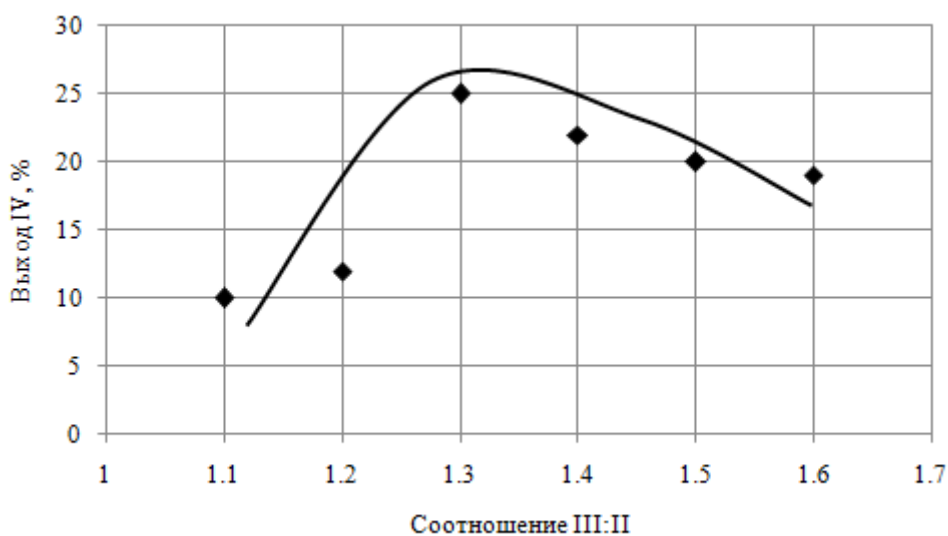


Рисунок 3. Зависимость выхода соли IV от мольного соотношения III:II

Условия реакции: $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$; концентрация NaOH 26 %;
мольное соотношение NaOH:II=4:1; время окисления 4 часа

Незначительный избыток окислителя III в интервале от 1:1 до 1,3:1 повышает выход продукта IV. Однако дальнейший рост этого соотношения приводит к потере селективности, что очевидно связано с окислительными превращениями соли IV и образованием примесей (продуктов ее разложения).

Определена зависимость выхода продукта IV от продолжительности окисления (рис. 4).

Наибольший выход продукта IV достигается за 4 часа. Дальнейшее увеличение продолжительности окисления приводит к осмолению реакционной массы и снижению селективности.

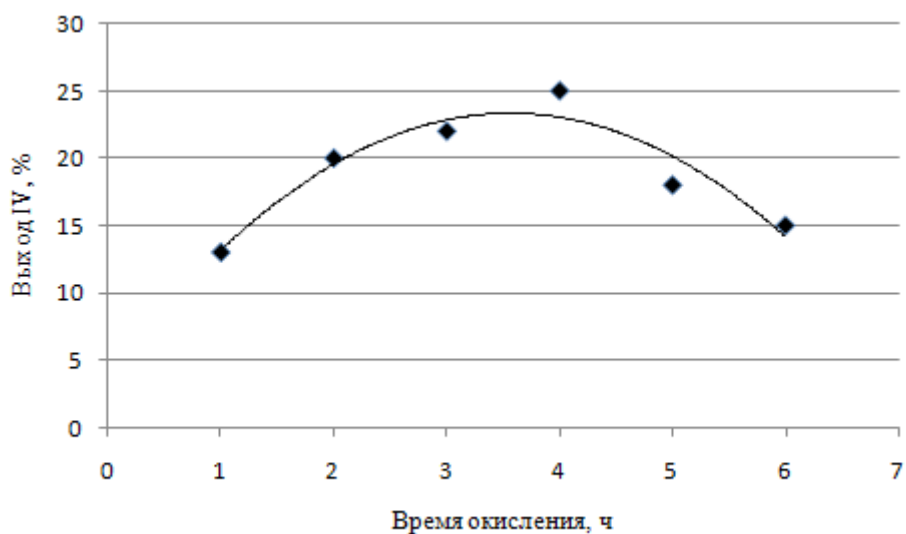


Рисунок 4. Зависимость выхода соли IV от продолжительности окисления
Условия реакции: мольное соотношение [II]:[NaOH]:[III]=1:4:1,3;
концентрация NaOH 26 %; T = 60 °C

Было определено влияние температуры на выход продукта IV в интервале 30 - 80 °C (рис. 5).

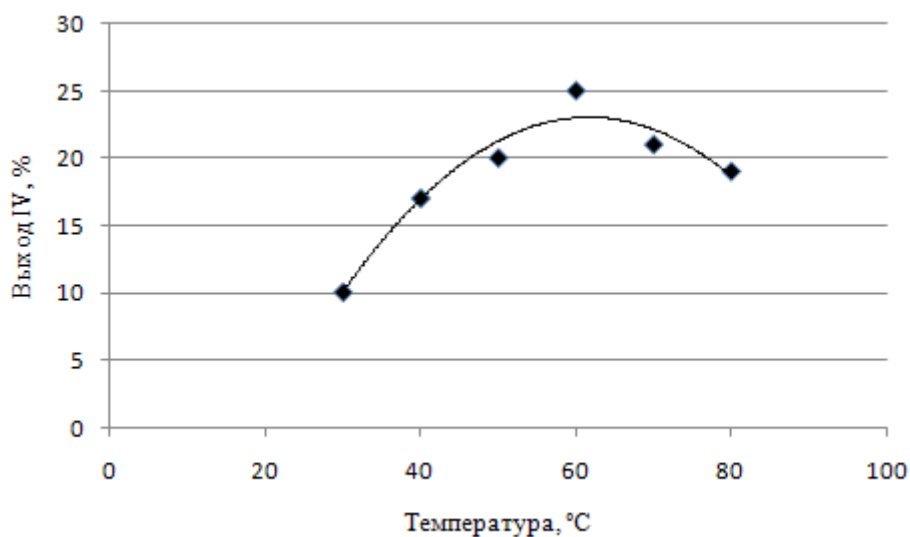


Рисунок 5. Зависимость выхода соли IV от температуры
Условия реакции: мольное соотношение [II]:[NaOH]:[III]=1:4:1,3;
концентрация NaOH 26 %; время окисления 4 часа

Установлено, что наибольший выход продукта IV достигается при проведении окисления при 60°C.

Таким образом, на данном этапе исследований на основании полученных результатов можно предложить следующие эффективные условия получения соли IV: температура 60 °С, концентрация NaOH 26 %, мольное соотношение исходных реагентов [II]:[NaOH]:[III]=1:4:1,3, продолжительность окисления 4 часа.

Литература

1. Лазарева Д.Н. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985. 256 с.
2. Behrond R., Grunewald R. Oxydation des metyluracils // Justus Liebigs Annalen der chemie. 1962. P. 186-204.
3. Hurst D. T. Application of the Elbs Persulfate Oxidation to the preparation of 5-hydroxyurimines // Aust. J. Chem. 1983. No. 36. P. 1285-1289.
4. 6-Метилурацил-5-аммонийсульфат в качестве исходного соединения для синтеза оксипроизводных 6-метилурацила: пат. 2000298 Рос. Федерация; опубл. 07.09.1993, Бюл. № 33.
5. Иванов С.П., Старикова З.А., Муринов Ю.И. Кето-енольное равновесие и самосборка 5-гидрокси-6-метилурацила в водных растворах: тез. докл. 1 Международной молодежной конференции. – Казань, 2002.
6. Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Ахунов И.Р. и др. Кинетические закономерности окисления метилурацила в реакции Эльбса // Химия гетероциклических соединений. 1997. № 12. С. 36-39.