

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 FEBRUARA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 13873

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a M., Nemačka.

Postupak za izradu pirimidinskih jedinjenja.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 13869.

Prijava od 29 aprila 1937.

Važi od 1 oktobra 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 14 maja 1936 (Nemačka).

Najduže vreme trajanja do 30 septembra 1952.

Patentom br. 13869 zaštićen je postupak za izradu pirimidinskih jedinjenja. Taj postupak sastoji se u tome, što se amidini alkilkarbonskih kiselina sa jedinjenjima sirćetnog estera, koja sadrže osim jedne aminoalkilne-, odn. zaštićene aminoalkilne grupe, ili grupe prevodljive u aminoalkilnu grupu, jednu oksimetilensku — ili eterovanu oksimetilensku — grupu, kondenzuju u odgovarajuće 6-oksipirimidinsko jedinjenje, što se isto na uobičajeni način prevede u odgovarajuće 6-aminopirimidinsko jedinjenje i što se eventualno u 5-položaju prisutna u aminoalkilnu grupu prevodljiva grupa, na uobičajeni način prevodi u tu grupu.

Kod daljnje obrade sada je pronadeno, da se može dospeti i onda do tehničko dragocenih 2-alkil-4-amino-5-aminoalkilpirimidina, ako se — umesto gorenavedenih substituisanih jedinjenja estera sirćetne kiseline — jedinjenja nitrila sirćetne kiseline, koja s jedne strane sadrže grupu oksimetilena, odn. eterovanu grupu oksimetilena, ili grupu estera karbonske kiseline, sa druge strane sadrže grupu aminoalkila, odn. grupu zaštićenog aminoalkila ili jedan u grupu aminoalkila pretvorljiv ostatak vezan na α -atomu ugljenika, kondenzuju sa amidinskim jedinjenjem jedne alkilkarbonske kiseline u 2-alkil-4-aminopirimidina i što se u 6-položaju event. prisutna okso — odn. oksi-grupa na po sebi poznat način rada pretvara u

vodonik i eventualno u 5-položaju stojeća grupa, pretvorljiva u aminoalkilnu grupu na po sebi uobičajeni način pretvara u ovu grupu.

Ako na pr. acetamidin deluje acetamidin, koji je s jedne strane substituisan ostatkom formila, s druge strane acilaminoalkilnom grupom ili sa jednom drugom grupom pretvorljivom u aminoalkilnu grupu, dobiva se najpre 2-alkil-4-aminopirimidin, koji sadrži u 5-položaju jednu acilaminoalkilnu grupu, odn. jedan drugi substituent pretvorljiv u aminoalkilnu grupu. Grupa koja se nalazi u 5-položaju pretvara se na po sebi poznat način, kako je naznačeno u patentu br. 13869 u aminoalkilnu grupu. Jedna acilaminoalkilna grupa saponificira se na pr. u aminoalkilnu grupu. Drugi su substituenti, koji se mogu pretvoriti u aminoalkilnu grupu, na pr. grupe estera karbonskih kiselina, amida karbonskih kiselina, alkilkarbonskih kiselina, estera alkilkarbonskih kiselina, dalje oksi-, alkoksi i oksimin-alkilne grupe i grupe cijana. Grupe alkilkarbonskih kiselina i estera alkilkarbonskih kiselina pretvaraju se najpre u grupe amida karbonske kiseline i posljediteljno se pretvaraju na uobičajeni način degradacionih reakcija u aminoalkilne grupe. Grupa estera karbonske kiseline pretvara se isto tako najpre u amidnu i ova zatim u cijansku grupu. Cijanske i oksiaminoalkilne grupe redukuju se u ami-

noalkilne grupe, oksialkilne i alkoksialkilne grupe pretvaraju se celishodno preko halogenalkilne grupe u aminoalkilnu grupu.

Ako se jedno amidinsko jedinjenje neke alkilkarbonske kiseline kondenzuje sa acetanitrilom, koji je s jedne strane substituisan jednom grupom estera karbonske kiseline, a s druge strane aminoalkilnom — odn. zaštićenom aminoalkilnom grupom ili ostatkom pretvorljivim u aminoalkilnu grupu, dobivaju se najpre 2-alkil-4-amino-6-oksipirimidin, koji sadrže u 5-položaju jednu aminoalkilnu odn. zaštićenu aminoalkilnu grupu ili jedan ostatak pretvorljiv u aminoalkilnu grupu. U ovim jedinjenjima se sa jedne strane zamenjuje 6-oksi-grupa najpre halogenom, na pr. dejstvom fosforhalogenida i zatim dejstvom redukcionih sredstava na pr. cinkovog praha sa vodonikom, a s druge strane eventualno prisutan ostatak u 5-položaju, koji se može pretvoriti u aminoalkilnu grupu, pretvara na gorenaznačeni način u aminoalkilnu grupu.

Primer 1.

81 g estera cijančilbarne kiseline i 41,6 g hlorovodoničnog acetamida kuvaju se 4 časa sa rastvorom 10 g natrijuma u 200 cm³ apsolutnog alkohola. Po dodatku 200 cm³ vode i nešto razredene sirćetne kiseline kristalizira se ester 2-metil-4-amino-6-oksipirimidin-5 sirćetne kiseline.

41 g ovog kondenzacionog produkta kuvaju se 3 časa sa 400 cm³ fosforoksihlorida. Nastupa rastvaranje i suvišak fosforoksihlorida oddestiliše se pod smanjenim pritiskom a ostatku se dodaje voda i amonijak uz hlađenje i ekstrahuje hloroformom. Po otparavanju rastvornog sredstva zagreva se do ključanja sa 1 lit. alkohola i 500 cm³ vode. Zatim se unosi 120 g cinkovog praha i kuva se još 4 časa. Zatim od mulja cinka biva odsisan, otparava do suvog, hladno digerira sa rastvorom kalijevog karbonata i ekstrahuje sa hloroformom. Po otparavanju rastvornog sredstva ostaje ester 2-metil-4-aminopirimidin-5 sirćetne kiseline u bezbojnim prizmatičnim kristalima, koji se prekrstaliziraju iz benzola. Tač. toplj. 168°.

15 g ovog jedinjenja zagreva se 8 časova u autoklavu na 120—130° sa 120 cm³ 20%-nog metilalkoholičnog amonijaka. Po hlađenju se odsisa i pere sa nešto metilalkohola. Dobiveni 2-metil-4-aminopirimidin-5-acetamid topi se kod 250°. Dalja prerada u 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidin vrši se na način opisan u osnovnom patentu.

Primer 2.

U alkoholni rastvor 100 delova etoksi-metilenmalonitrila (Berichte 55,3441) doda se kap po kap uz hlađenje ledom alkoholni rastvor 78 delova acetamidinhlorida, kojem je ranije bila dodata izračunata količina natrijevog etilata i koji je bio filtriran. Po 12-časovnom stajanju odfiltriraju se stvoreni 4-amino-5-cijan-2-metilpirimidin. Posle prekrstališanja iz alkohola dobivaju se fine iglice sa tač. toplj. od 249°. Pikrat se kristalizira iz vode u iglicama sa tač. toplj. 215°, uz raspadanje.

10 delova 4-amino-5-cijan-2-metilpirimidina rastvaraju se u ledenom sirćetu, doda se ista zapremina hlorovodoničnog ledenog sirćeta, kao i 10 delova paladium-ugljenika kao katalizatora (1:4) i mučka se sa vodonikom. Posle dva časa primljena su 2 mola vodonika. Razređuje se sa istom zapreminom vode, filtrira i rastvor se otparava do suvog u vakumu. Stvoreni 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidindhlorid prekrstalizira se iz vodenog alkohola. Tač. toplj. 248°. Iskorišćenje je kvantitativno. Pikrat se topi kod 224,5°, uz raspadanje.

Odgovarajuće 2-etilno-jedinjenje dobiva se pri primeni 90 tež. delova propioamidinhlorida, umesto 78 tež. delova acetamidinhlorida. Pri tome stvoreni 4-amino-5-cijan-2-etilpirimidin topi se kod 198°.

Katalitičkom redukcijom na gore opisani način nastaje iz ovog 2-etil-4-amino-5-aminometilpirimidin, čiji se dihidrohlorid topi kod 250°. Slobodna baza stvara sa benzaldehidom jedinjenje, koje je teško rastvorljivo u etru.

Primer 3.

23 g natrijuma rastvaraju se u 2 lit. bezvodnog alkohola i kuvaju se zajedno 6 časova sa 170 g hlorovodoničnog fenilacetamidina i 199 g estera cijančilbarne kiseline. Alkoholni rastvor učini se hlorovodoničnim i alkohol biva oteran vodenom parom. Vodeni ostatak učini se alkalnim pomoću natrijeve lužine i mučka se 3 puta sa etrom. Iz vodenog rastvora talože se sa sirćetnom kiselinom kristali, koji se tope iznad 300°. Ovi su 2-benzil-4-amino-6-oksipirimidin-5-ester sirćetne kiseline.

50 g ove substance kuvaju se 1¹/₂ čas sa 200 cm³ fosforoksihlorida. Bistar rastvor razlaže se sa ledenom vodom i neutrališe sa natrijevim acetatom. Zatim se mučka 3 puta sa metilnhloridom i metilnhlorid se obrađuje natrijevom lužinom i vodom. Posle sušenja i predestilisanja

metilenhlorida zaostaju kristali estera 2-benzil-4-amino-6-hlor-pirimidin-5-sirćetne kiseline sa tač. toplj. od 136°. Ovi se mogu prekrystalisati iz acetona.

20 g ove supstance kuvaju se 5 časova sa 3 lit. vode i 200 g cinkovog praha. Prah cinka se vruć odsisa i rastvor se oslobada od cinka sa sumporovodonikom. Po odstranjivanju sulfidnog taloga volumen rastvora smanjuje u vakumu i rastvor zasićuje kalijevim karbonatom. Taloženi kristali se odsisaju i prekrystaliziraju iz acetona. Ovi se tope kod 130°. Na taj način dobiva se 2-benzil-4-amino-pirimidin-5-ester sirćetne kiseline.

10 g ove substance zagrevaju se na 100° 3 časa u autoklavu zajedno sa 200 cm³ metilalkoholičnog amonijaka. Po hlađenju odsisaju se taloženi kristali i prekrystaliziraju iz alkohola. Na taj način se dobiva 2-benzil-4-amino-pirimidin-5-acetamid sa tač. toplj. od 239°C. Taj se pretvara na način, koji je opisan u primeru 5 osnovnog patenta, u hlorovodonični 2-benzil-4-aminopirimidil-5-metilamin sa tač. toplj. od 261° (uz raspadanje).

Primer 4.

40,7 g etoksimetilenmalodinitrila rastvaraju se u 100 cm³ apsolutnog alkohola i hlade se na + 5°. U toku jednog časa dodaje se kap po kap hladan rastvor od 7,7 g natrijuma u 150 cm³ apsolutnog alkohola, kojem se dodaju 56,7 g hlorovodoničnog fenilacetamidina. Zatim se meša kod 20° 12 časova. Talog se odsisava i rastvara u razređenoj hlorovodoničnoj kiselini. Po bistrenju sa životinjskim ugljenom dodaje se rastvoru natrijumacetat do nestanka kongokisele reakcije. Taloženi se kristali prekrystaliziraju iz metanola. Dobivaju se bele iglice 2-benzil-4-amino-5-cijanpirimidina sa tač. toplj. od 180°.

5,3 g ove substance rastvaraju se u 60 cm³ n-hlorovodonične kiseline i doda se 50 cm³ metanola. Rastvor se mućka sa 0,5 g koloidalnog paladijuma u atmosferi vodonika, dok se ne veže oko 1300 cm³ vodonika. Zatim se katalizator odsisava i rastvor se otparava do suvog pod smanjenim pritiskom. Ostatak se prekrystalizira iz alkohola-etra, dok se dobija tač. toplj. od 261°. Na taj način se dobiva hlorovodonična so 2-benzil-4-amino-pirimidin-5-metil-amina.

Primer 5.

Rastvor od 22 g natrijuma u 500 cm³ apsolutnog alkohola kuva se 4 časa do neutralne reakcije sa 106,5 cm³ estera ci-

jansirćetne kiseline i 239,5 g brometilftalimida. Alkohol biva oduvan vodenom parom i zaostalo ulje primljeno u metilenhloridu. Po sušenju i oddestilisanju rastvornog sredstva ostaje ester ftalimidoetil cijansirćetne kiseline u vidu crvenkastog ulja. 262 g ovog sirovog produkta kuvaju se 6 časova sa 86,7 g hlorovodoničnog acetamidina i rastvorom 21,1 g natrijuma u 500 cm³ apsolutnog alkohola. Zatim se reakcionoj mešavini dodaje nešto kiselnina i alkohol biva oduvan vodenom parom. Neotparljivom ostatku dodaje se natrijeva lužina i isti se odvađa od nerastvorenih delova mućkanjem sa etrom. Iz vodenog-alkaličnog rastvora talože se lagano po dodavanju sirćetne kiseline kristali 2-metil-4-amino-5-ftalimidoetil-6-oksipirimidina sa tač. toplj. 317°. 43 g ovog jedinjenja kuvaju se 4 časa sa 250 cm³ fosforoksihlorida. Bistar rastvor se koncentriše pod samnjanim pritiskom i razlaže se zatim ledenom vodom. Hlorovodonični rastvor se neutrališe sa natrijevim acetatom i talog se odsisava. Digerira se nekoliko puta sa razređenom natrijevom lužinom, hladnom kao led i odsisa. Nerastvorljivi delovi prekrystaliziraju se iz alkohola. Tako se dobiva 2-metil-4-amino-5-ftalimidoetil-6-hlorpirimidin u belim kristalima sa tač. toplj. od 231°. 10 g ovog jedinjenja zagreva se 4 časa na vodenom kupatilu sa 50 cm³ hidracinhidrata. Iz prvobitnog bistrog rastvora talože se zatim kristali, koji se odsisaju. Ovi se digeriraju sa razređenom hlorovodoničnom kiselinom i odsisaju. Nerastvorljivi delovi su hidracid ftalne kiseline. Iz filtrata se taloži pikrinskom kiselinom pikrat, koji se topi po prekrystaliziranju iz vode kod 195—196°. Taj je pikrat 2-metil-4-amino-6-hidracino-5-aminoetil-pirimidina. 5 g ovog jedinjenja trlja se sa 50 cm³ razređenom sumpornom kiselinom i u cilju odstranjivanja pikrinske kiseline ekstrahuje se nekoliko puta sa etrom. Bezbojni sumporno-kiseli rastvor zagreva se na 60° i dodaje se lagano suvišna količina bakrenog sulfata. Posle više časova prestaće razvijanje azota. Bakar se odstranjuje iz rastvora sumporovodonikom i bistar filtrat taloži se pikrinskom kiselinom. Dobivaju se žuti kristali sa tač. toplj. 229°. Iz pikrata dobiva se na uobičajeni način hlorovodonična so sa tač. toplj. 264°. Ova je 2-metil-4-amino-5-aminnoetil-pirimidinhidrohlid.

Primer 6.

250 g bakrene soli oksimetilenmalodinitrila mešaju se 5 dana pri sobnoj temperaturi sa 94,5 g hlorovodoničnog acet-

amidina i 5 lit. alkohola. Zatim se alkohol oddestiluje pod smanjenim pritiskom i ostatak biva primljen u razređenoj hlorovodoničnoj kiselini. Bakar se odstranjuje iz rastvora sumporovodnikom i bistrom filtratu sulfidnog taloga dodaje se natrijumacetat do nestanka kongo-kisele reakcije. Pri tome se taloži u kristalima 2-metil-4-amino-5-cijanpirimidin. Ovi se tope po prekrystalisanju iz razređenog alkohola kod 215°. Daljnja prerada vrši se prema primeru 2.

Kao polazni materijal primenjena so bakra izrađuje se na sledeći način: 94 g etoksimetilenmalodinitrila digeriraju se sa 500 cm³ vode. Kap po kap dodaje se uz jako mešanje 1 lit. n-natrijeve lužine. Pri tome se održava temperatura na 10—20° hladenjem ledom. Na kraju se doda neutralnom rastvoru vodeni rastvor 125 g bakarnog acetata. Taloži se bakrena so oksimetilenmalodinitrila u sivo-zelenim kristalima, koji se celishodno neposredno dalje preraduju.

Patentni zahtev:

Postupak za izradu pirimidinskih jedinjenja, kao izmena postupka prema patentu br. 13869 naznačen time, što se jedinjenja nitrila sirčetne kiseline, koja s jedne strane sadrže jednu grupu oksimetilena, odn. eterovanog oksimetilena ili jednu grupu estera karbonske kiseline, a s druge strane sadrže jednu grupu aminoalkila, odn. zaštićenog aminoalkila ili jedan ostatak pretvorljiv u aminoalkilnu grupu vezan na α -atomu ugljenika, kondenzuju sa amidinskim jedinjenjima jedne alkilkarbonske kiseline u 2-alkil-4-amino-pirimidine i što se u 6-položaju eventualno prisutna okso — odn. oksigrupa pretvara na po sebi poznat način rada u vodonik i u 5-položaju eventualno prisutna grupa, pretvorljiva u amino-alkilnu grupu, pretvara na po sebi uobičajeni način u ovu grupu.