

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 DECEMBRA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13754

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

Postupak za spravljanje jedinjenja tiacoluma.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 13596.

Prijava od 20 februara 1937.

Važi od 1 avgusta 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 20 marta 1936 (Nemačka).

Najduže vreme trajanja do 31 maja 1952.

Patentom br. 13596 zaštićen je postupak za spravljanje jedinjenja pirimidilalkil-tiacoluma. U ovom patentu je već istaknuto, da je od naročite prednosti prisustvo jedne aminogrupe u pirimidinskom jezgri u o-položaju prema alifatičnom mostu, koji vezuje ovo jezgro sa ostatkom tiacola, kao i prisustvo jedne alkalne oksialkilne, odn. esterovane oksialkilne grupe u ostatku tiacola.

Dalja obrada je sada pokazala, da se može doći do jedinjenja od naročitog praktičnog značaja, ako se izrađuju jedinjenja pirimidilalkil-tiacoluma, u kojima pirimidinsko jezgro osim alifatičnog mosta, koji se nalazi u 5-položaju i jedne aminogrupe, koja se nalazi u 6-položaju sadrži jedan dalji organski radikal i to prvenstveno jednu alkilnu grupu u 2-položaju i ako je tiacolni ostatak supstituisan opet jednom alkilnom i jednom oksialkilnom, odn. esterovanom oksialkilnom grupom. Naročito dospeva se spravljanjem N-(2'-metil-4'-amino-pirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietiltiacolumhalogenida do produkata, koji su identični sa vitaminom B₁₂ (anerin), koji se dobiva iz prirodnih materija.

Za spravljanje ovih jedinjenja može se služiti sa načinima reakcija, koji su navedeni u patentu br. 13596. Mogu se dobiti na pr. dejstvom od 2-alkil-6-aminopirimidina, koji sadrže u 5-položaju jednu grupu sa supstituentima sposobnim za reakciju, na tiacole, koji su supstituisani je-

dnom alkilnom i jednom oksialkilnom, odn. esterovanom oksialkilnom grupom, odgovarajuće sagrađena kvaternerna jedinjenja pirimidinalkil-tiacoluma. Pojedini sastavni delovi mogu se i postepeno sagrađiti, ako se na pr. 2-alkil-6-aminopirimidin-5-alkil-tioamidi stavljaju u reakciju za stvaranje kvaternog jedinjenja tiacoluma sa halogenketonima, koji sadrže vezan na halogenisanom atomu ugljenika jednu oksialkilnu grupu, odn. esterovanu oksialkilnu grupu.

Primer 1:

15,88 g 2-metil-6-amino-5-hlormetil-pirimidina zagreva se jedan čas na vodenom kupatilu sa 14,3 g 4-metil-5-oksietiltiacola. Posle ohlađenja meša se očvršćena rastopina sa etrom i nerastvorljivi deo rastvara se u toplom etilalkoholu. Usled dodatka alkoholnog hlorovodonika talože se iz ovog rastvora kristali, koji se po pre-kristalizavanju iz metilalkohola tope pri 250° uz raspadanje. Ovi predstavljaju hlorovodoničnu so N-(2'-metil-6-aminopirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietil-tiacolumhlorida. Produkt pokaže osobine aneurina, koji se dobiva iz kvasca.

Isti produkt dobiva se i na sledeći način:

4 g estera benzoisulfonske kiseline 2-metil-4-amino-5-oksietilpirimidina, koji se dobiva zagrevanjem 1,4 g oksijedinjenja

sa 3 g benzolsulfohlorida na 100° i pranjem očvrstnute rastopine sa etrom, zagreva se kroz jedan čas na 150—160° sa 5 g 4-metil-5-oksietil-tiacola. Rastvara se u alkoholu i doda se alkoholična hlorovodonična kiselina. Pri tome se taloži gore spomenuti hidrohlorid.

Primer 2:

2 g N-(2-metil-4-aminopirimidil-5-metil)-tioformanida i 3 g γ -brom- γ -acetopropilbenzoata (dobiven bromiranjem γ -acetopropilbenzoata) zagrevaju se na ključajućem se vodenom mkupatilu pola sata. Rastopina se kuva jedan čas na povratnom hladnjaku sa 50 cm³ 1%-ne metilalkoholične hlorovodonične kiseline, metilalkohol odparava i ostatak se rastvara u vodi. Za odstranjivanje neutralnih sastavnih delova ekstrahuje se sa etrom i u vodeni rastvor doda se do alkalne reakcije 10%-ni rastvor natrijevog karbonata. Talog se odstranjuje. Filtrat se ponovo ekstrahuje sa etrom, zakiseli sa hlorovodoničnom kiselinom i doda se rastvor pikrolonske kiseline. Pri tome se taloži kristalinični pikrolonat. Po odsisavanju i pranju sa vodom digerira se sa 10%-nom vodenom bromovodoničnom kiselinom i pikrolonska kiselina ponova se odstranjuje etrom. Rastvor bromovodonične kiseline odparava se do suvog ostatka pod smanjenim pritiskom. Ostatak se prekrystalizira iz alkohola. Dobivaju se bezbojni kristali (tač. toplj. 220°) hidrobromida antineuritičnog vitamina B₁. Ako se za odvajanje pikrolonata upotrebljava umesto bromovodonika 10%-na hlorovodonična kiselina a u ostalom postupa se na isti način dobiva se hidrohlorid vitamina B₁ sa tač. toplj. od 247—248°. Taj je identičan sa produktom reakcije, opisan u primeru 1.

Kao polazni materijal primenjeni derivat pirimidina dobiva se na sledeći način:

6,9 g 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidina (tač. toplj. 132°) zagrevaju se 10 časova u zatvorenoj cevi na 110—120° zajedno sa 4 g etilestera mravlje kiseline i 10 cm³ alkohola. Kristalizovani produkt reakcije se odsisava i prekrystalizira iz alkohola. Dobivaju se bezbojne igle N-(2-metil-4-amino-pirimidil-5-metil)-formamida (tač. toplj. 224°).

10 g ovog jedinjenja kuva se jedan čas sa 3 g fosforpentasulfida u 400 cm³ toluola. Odsisava, pere se sa etrom, rastvara se u vodi, a iz filtriranog rastvora taloži se usled dodatka rastvora kalijevog karbonata jedinjenje tioformamida. Iz malo alkohola dobivaju se bezbojni kri-

stali tač. toplj. od 190—192°. Jedinjenje je lako rastvorljivo u natrijevoj lužini.

Primer 3:

3 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida zagrevaju se pola sata na 120—130° sa 3 g 4-metil-5- γ -oksipropiltiacola. U početku tečna rastopina očvršćava se već u toku zagrevanja. Pere se sa etrom i prekrystalizuje iz alkohola. Dobiva se hidrobromid 4-metil-5-(γ -oksipropil)-N-2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil-tiacoliumbromida u bezbojnim iglama sa tač. toplj. od 226°.

Umesto 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida upotrebljava se 3 g 2-etil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida i umesto 4-metil-5- γ -oksipropiltiacola 3 g 4-metil-5-oksietiltiacola a inače se postupa na isti način, onda se dobiva hidrobromid N-(2'-etil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietiltiacoliumbromida u bezbojnim kristalima sa tač. toplj. od 236°.

Primer 4:

28,3 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida i 31,4 g 4-etil-5-oksietiltiacola zagrevaju se pola sata na 130—140°. Rastopina se ekstrahira sa etrom i prekrystalizuje iz vodenog alkohola. Tako se dobiva hidrobromid 4-etil-5-oksietil-N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiacoliumbromida u bezbojnim iglama sa tač. toplj. od 217°.

Ako se upotrebljava umesto 28,3 g 2-metil jedinjenja 29,7 g 2-etil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida, onda se dobiva hidrobromid 4-etil-5-oksietil-N-(2'-etil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiacoliumbromida sa tač. toplj. od 220°.

25,8 g 4-metil-5-oksietiltiacola i 28,3 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida daju na gore naznačen način hidrobromid 4-metil-5-oksietil-N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiacoliumbromida u bezbojnim iglama sa tač. toplj. od 227°.

Primer 5:

5 g 4-metil-5-benzoiloksietiltiacola zajedno sa 2,8 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidina tope se pola sata na 130—140°. Rastopina se prekrystalizira iz razrednog alkohola. Tako se dobiva hidrobromid 4-metil-5-benzoil-oksietil-N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiacoliumbromida sa tač. toplj. od 245°. Odvajanjem benzoilne grupe pomoću razredene bromovodonične kiseline, odparavanjem pod

smanjenim pritiskom i prekrizaliziranjem ostatka iz razredenog alkohola dobiva se hidrobromid 4-metil-5-oksietil-N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiacolumbromida sa tač. toplj. od 220°.

Primer 6:

11,5 g 4-oksimetiltiacola (koji se dobiva iz simetričnog dihloraacetona i tioformamida i zamenom hlora u prvobitno nastalom 4-hlormetiltiacolu sa ostatkom acetata pomoću natrijevog acetata i saponificiranjem) zagrevaju se pola sata na 120—130° sa 18,2 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida. Rastopina se prekrizalizira iz razredenog alkohola. Dobiveni je produkt hidrobromid N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-4-oksimetiltiacolum-hidrobromida. Taj ima tač. toplj. od 226°.

Primer 7:

34,5 g 2-fenil-4-amino-5-brommetilpirimidil-hidrobromida unosi se u 28,6 g 4-metil-5-oksietiltiacola a pri tome nastupa slabo zagrevanje. Mešavina se zagreva pola sata na 130° i po hlađenju se ekstrahuje više puta sa etrom. U etru nerastvorljivi deo prekrizalizuje se iz razredenog alkohola. Na taj način dobijaju se beli kristali sa tač. toplj. od 220°. Oni predstavljaju hidrobromid 4-metil-5-oksietil-N-2'-fenil-4'-aminopirimidil-5'-metiltiacolumbromida.

Primer 8:

34 g 2-metil-4-amino-5-brommetilpirimidin-hidrobromida zagrevaju se pola

sata na 120° sa 50 g 4-metil-5-acetoksietiltiacola. U početku lako tečna rastopina očvršćava se uskoro u debeli kolač kristala. Ovaj se meša po hlađenju sa metilenhloridom i biva odsisan. Po prekrizaliziranju iz aps. alkohola dobivaju se grube igle soli bromovodonične kiseline N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-4-metil-5-acetoksietil-tiacolumbromida, koje se tope uz raspadanje kod 241°.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za spravljanje jedinjenja tiacoluma prema patentu br. 13596 naznačen time, što se sa tiacoluma, koji su supstituisani jednom alkilnom i jednom oksialkilnom, odn. esterovanom oksialkilnom grupom dovode u dejstvo 6-aminopirimidini, koji u 2-položaju sadrže jedan organski radikal i u 5-položaju jednu alkilnu grupu sa za reakciju sposobnim supstituentima.

2.) Izmena postupka po zahtevu 1, naznačena time, što se 2-alkil-5-aminopirimidin-5-alkiltioamidi stavljaju u reakciju u halogenketonima, koji na halogenisanom atomu ugljenika vezani, sadrže jednu oksialkilnu grupu ili esterovanu oksialkilnu grupu.

3.) Oblik izvođenja postupka po zahtevu 1, naznačen time, što se 2-metil-5-halogenmetil-6-aminopirimidini dovode u dejstvo sa 4-metil-5-oksietiltiacoluma, odn. sa kiselinskim esterima ovog.

4.) Oblik izvođenja postupka po zahtevu 2, naznačen time, što se 2-metil-6-aminopirimidin-5-metiltioformamid pretvara u kvaternarno jedinjenje tiacoluma sa 1-halogen-1-acetopropilalkoholom - 3 odn. sa kiselinskim esterom ovog.

