

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 FEBRUARA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 13869

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

Postupak za izradu pirimidinskih jedinjenja.

Prijava od 22 marta 1937.

Važi od 1 oktobra 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 31 marta 1936 (Nemačka).

Pronađeno je, da se mogu dobiti tehnički dragoceni 2-alkil-4-amino-5-amino-alkilpirimidini, ako se amidini alkilkarbonskih kiselina i aralkilkarbonskih kiselina sa jedinjenjima sirćetnog estera, koja sadrže osim jedne aminoalkilne, odn. zaštićene aminoalkilne grupe, ili jedne grupe prevodljive u aminoalkilnu grupu, jednu oksimetilensku ili eterovanu oksimetilensku grupu, kondenzuju u odgovarajuće 6-oksipirimidinsko jedinjenje, pa se isto na uobičajeni način prevede u odgovarajuće 6-aminopirimidinsko jedinjenje i grupa, koja se nalazi eventualno u 5-položaju, a može se prevesti u aminoalkilnu grupu, prevode na uobičajeni način u tu grupu. Kondenzacija se vrši probitačno u prisustvu sredstava za rastvaranje ili za razređivanje, pri običnoj ili povišenoj temperaturi i uglavnom uz dodavanje sredstava, koja dejstvuju kondenzujući, preimućstveno sredstava koja vezuju kiseline, na pr. metalnih alkoholata, karbonata, hidroksida i t. sl. Jedinjenje sirćetnog estera može se upotrebiti i u obliku njegovog metalnog jedinjenja. Prevodenje 6-oksigrupe u aminogrupu vrši se najjednostavnije pomoću prevodenja hidroksilne grupe u halogen, na pr. pomoću halogenida fosfora i zamene halogenskog atoma sa amonijakom, primarnim ili sekundarnim aminima. Zaštićeni aminoalkilni supstituenti jedinjenja sirćetnog estera su na pr. acil-supstituirsane grupe, na pr. ftalimidoalkilna jedinjenja. Supstituenti, koji se mogu prevesti u aminoalkilnu grupu su na pr. grupe estera karbonskih ki-

selina, grupe amida karbonske kiseline, alkilne grupe alkilkarbonskih kiselina, grupe estera alkilkarbonskih kiselina, dalje oksialkilne grupe i alkoksi alkilne grupe i cijanska grupa. Grupe alkilkarbonske kiselne i estera alkilkarbonske kiseline, prevode se prvo u amidnu grupu karbonske kiseline i ova se posle uobičajene reakcije razlaganja prevodi u aminoalkilnu grupu. Grupa estera karbonske kiseline prevede se isto tako u amidnu grupu, a ova se prevodi u cijansku grupu. Cijanske grupe se reducira u aminoalkilne grupe. Oksialkilne i alkoksialkilne grupe prevode se u halogenalkilne grupe, a ove eventualno u aminoalkilne grupe.

Primer 1:

128 gr hlorovodoničnog acetamidina rastvori se sa 269 gr estera formilcetilarske kiseline u 200 cm³ apsolutnog alkohola i kuha se u toku od 6 časova sa rastvorom od 32 gr natrijuma, u 500 cm³ apsolutnog alkohola. Vruć rastvor se odvoji filtriranjem od staloženog natrijevog hlorida. Iz njega talože pri rashlađivanju bezbojne iglice 2-metil-4-oksipirimidil-5-sirćetnog estera, tačke topljenja 176°. Od toga jedinjenja kuva se 100 gr u toku od 30 minuta sa 400 cm³ fosfornog oksihlorida. Zatim se suvišni fosforni oksihlorid pri smanjenom pritisku oddestiluje i ostatak se razlaže sa ledenom vodom. Kiseli rastvor se alkališe sa amonijakom i više puta promućka sa etrom. Eterni rastvor se suši i otpara. Ostatak ključa pri pritisku

od 4 mm na 110°. Destilat se kristalno čvršnja i topi se na 40—41°. To je 2-metil-4-hlorpirimidil-5-sirćetni ester

45 gr tog jedinjenja, zagreva se u toku od 10 časova u autoklavu na 120—130° sa 380 cm³ 25%-nog metilalkoholnog amonijaka. Po ohlađenju odvoje se staloženi kristali i prekrystališu se iz vodom razrednog alkohola. Dobiveni 2-metil-4-aminopirimidil-5-amid sirćetne kiseline predstavlja bezbojne iglice, tačke toplj. 250°. 16,6 gr tog jedinjenja rastvori se u jednom rastvoru od 16 gr broma u 200 cm³ 2,5-n-kalijeve lužine, a zatim se doda 50 cm³ 50%-ne kalijeve lužine. Reakciona mešavina zagreva se zatim u toku od 1 časa na vodenom kupatilu. Po ohlađenju suši se eterni rastvor i eter se otpari. Ostatak sublimiše u vakumu u vidu grubih romba, tač. toplj. 132°. Ti kristali su 2-metil-4-amino-5-aminometil - pirimidin. Pikrat ima tač. toplj. 224—225°. Hidrohlorid se topi uz raspadanje na 268° C.

Isto jedinjenje može se iz 2-metil-4-oksi-4-pirimidil-5-sirćetnog etilestera preko 5-hidracida sirćetne kiseline prevesti pomoću Curtis-ovog razlaganja u 5-aminometilno jedinjenje i zatim se hidroksilna grupa u 4-položaju zameniti kao i gore sa aminogrupom.

Ako se umesto hlorovodoničnog acetamidina uzme ekvivalentna količina hlorovodoničnog propionamidina i radi inače kao gore, dobiva se preko 2-etil-4-oksi-4-pirimidil-5-sirćetnog estera (tač. top. 164°) 2-metil-4-hlorpirimidil-5-sirćetnog estera (tač. ključ. 126—127° pod pritiskom od 2—3 mm. i 2-metil-4-aminopirimidil-5-acetamida (tač. top. 236°), hidrohlorid 2-etil-4-adino-5-aminometilpirimidina u bezbojnim kristalima (tač. top. 248—250° uz raspadanje).

Primer 2.

43,2 gr etoksimetilenmalonskog estera sa 20 gr hlorovodoničnog acetamidina kuva se u toku od 5 časova sa rastvorom od 4,6 gr natrijuma u 200 cm³ alkohola a zatim se odfiltrira u vrućem stanju. Pri ohlađenju kristališe 2-metil-4-oksi-5-karbeto-ksipirimidin tač. top. 192°. Jedinjenje se pomoću dvočasovnog kuvanja sa 5-ostruk-om količinom fosfornog oksihlorida prevodi u 2-metil-4-hlor-5-karbeto-ksipirimidin tač. ključ. 102° pod pritiskom od 3 mm. Iz njega nastaje pri zagrevanju na oko 120° (zatvorena posuda na pritisak) sa 20-tostrukom količinom metilalkoholnog amonijaka 2-metil-4-aminopirimidil-5-amid karbonske kiseline, tač. top. 262°. Jedinjenje se mučka sa n-sumpornom kisel-

nom uz dodatak koloidalnog paladiuma i vodonika. Po odvajanju katalizatora filtriranjem, sumporna kiselina se odstranjuje sa baritom i filtrat se ukua. Pri dodatku alkoholne hlorovodonične kiseline dobiva se hlorovodonična so 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidina, tač. top. 268—269°.

Primer 3:

216 gr estera formilglutarne kiseline (tač. ključ. 115° na 3 mm pritiska, bakarna so tač. top. 125°) kondezuj se sa 96 gr. hlorovodoničnog acetamidina u jednom rastvoru od 23 gr natrijuma u 1 litru apsolutnog alkohola. Stvoreni 2-metil-4-oksi-4-pirimidin-5-etilester propionkse kiseline, topi se na 111°.

Sa fosfornim oksihloridom dobiva se prema načinu rada opisanom u primeru 1, 4-hlor-jedinjenje tačke ključ. 130—131° pod pritiskom od 4 mm. Pri zagrevanju sa metilalkoholnim amonijakom na 120° (u zatvorenom sudu za pritisak) stvara se jedna mešavina iz koje se pomoću razredene lužine može odvojiti jedan nuzgredni proizvod tač. top. 243°, koji nije ispitivan izblize. Nerastvorljiv je ostao 2-metil-4-aminopirimidil-5-amid propionske kiseline, tač. top. 195—200°. Iz njega se pomoću Hoffmann-ovog razlaganja (poredi reakcione uslove u primeru 1) dobiva 2-metil-4-amino-5- (β-aminoetil) - pirimidin. Hlorovodonična so se topi na 264°, a pikrat na 229°.

Primer 4:

U 2,5 gr natrijuma i 50 cm³ suvog etra dodaje se u kapljicama mešavina od 23 gr etilestera γ-fenoksibuterne kiseline i 9 gr etilestera mravlje kiseline i to tako, da eter ostane u ključanju. Posle izvesnog mešanja ispada natrijevo jedinjenje etilestera α-formil-γ-fenoksibuterne kiseline u čvrstom stanju. Ocedi se, ispere etrom, natrijevo jedinjenje se rastvori u vodi i obara se hlorovodoničnom kiselinom slobodan etilester α-formil-γ-fenoksibuterna kiselina. Ulje se rastvori u etru i rastvorno sredstvo se ispari. Ostatak se sa 5 gr hlorovodoničnog acetamidina i sa rastvorom od 1 gr natrijuma i 50 cm³ alkohola kuva u toku od pet časova sa povratnom hladnjačom. Stvoreni natrijev hlorid se ocedi u vrućem stanju i filtrat se ukua. Pri tome kristališe 2-metil-4-oksi-5- (β-fenoksietil)-pirimidin, tač. top. 138°. 12 gr tog jedinjenja, kuva se u toku od 4 časa sa povratnim tokom sa 80 cm³ bromovodonične kiseline (sp. tež. 1,5). Zatim se is-

pari do suva pri smanjenom pritisku, pri čemu odvojeni fenol odilazi sa bromovodoničnom kiselinom. Ostatak se kuva sa 60 cm³ fosfornog oksihlorida u toku od jednog časa sa povratnom hladnjačom. Suvišak fosfornog oksihlorida odstranjuje se pomoću destilacije i ostatak se razlaže sa ledenom vodom i amonijakom. Zatim se rastvara u etru i destiluje. Tako se dobiva 2-metil-4-hlor-5- (β-brometil)-pirimidin, tač. ključanja 111°C pri pritisku od 3 mm. 4 gr tog jedinjenja zagreva se u toku od 5 časova na 120° u autoklavu, sa 60 cm³ 20%-nog metilalkoholnog amonijaka. Zatim se otpari do suva, ostatak se prekuva sa acetonom, aceton se otpari i ostatak se pomoću alkoholne hlorovodonične kiseline prevodi u hidrohlorid. Isti se topi na 266° i ima svojstva navedena u primeru 3.

Primer 5:

23 gr natrijuma rastvori se u 2 litra apsolutnog alkohola i kuva se u toku od 6 časova zajedno sa 202 gr estera formil-čilibarske kiseline i 170 gr hlorovodoničnog fenilacetamidina. Po rashlađenju u ledenoj vodi ocede se kristali i rastvore u natrijevoj lužini. Iz tog rastvora talože se sa sirćetnom kiselinom beli kristali, tač. top. 175°. Jedinjenje je 2-benzil-4-oksipirimidin-5-sirćetni ester.

190 gr tog jedinjenja kuva se u toku od 4 časa sa 500 cm³ fosfornog oksihlorida. Bistar rastvor se pod smanjenjem pritiska oslobada od suvišnog fosfornog oksihlorida i ostatak se razlaže sa ledenom vodom. Vodeni rastvor se otupljuje sa natrijevim acetatom i tri puta se izmučka sa etrom. Eterni rastvor se mučka sa natrijevom lužinom do stalne alkalne reakcije, zatim se ispira vodom i suši sa natrijevim sulfatom. Po otparavanju etra ostaje jedno ulje, koje ključa na 180° pri pritisku od 3 mm. To je 2-benzil-4-hlorpirimidin-5-sirćetni ester.

50 gr ove supstance zagreva se u autoklavu na 100° 5 časova zajedno sa 500 cm³ zasićenog metilalkoholnog amonijaka. Po hlađenju taloženi se kristali odsisaju i prekristaliziraju iz alkohola. Na taj način se dobiva 2-benzil-4-aminopiridin-5-acetamin u belim kristalima sa tač. topl. od 239°.

24.2 gr tog jedinjenja rastvori se u jednoj boci za mešanje sa 5 litara tople vode i zatim se rastvor ohladi na 5°. U toku jednog časa sipa se u kapljama rastvor od 16 gr broma i 224 cm³ 10%-ne kalijeve lužine i mešavina se drži u toku od 4 časa na toj temperaturi. Zatim se u toku

od 1 časa zagreva u ključajućoj vodenoj pari. Po ohlađenju na 20° meša se u toku od 5 časova sa 20 gr benzaldehida i 50 cm³ etra. Posle ovoga su se staložili kristali, koji se oceduju i ispiraju etrom. Benzaldehidno jedinjenje natopi se sa normalnom hlorovodoničnom kiselinom i destiluje se sa vodenom parom do potpunog prelaza benzaldehida. Vodeni bistri rastvor otpari se pod smanjenim pritiskom do suva i kristalni ostatak se rastvara u alkoholu, a zatim se obara sa etrom. Tako se dobivaju kristali hlorovodoničnog 2-benzil-4-amino-pirimidil-5-metamina tač. top. 261° (uz raspadanje).

Primer 6.

249 gr estera α-formil-β-benzoil-amino-propionske kiseline kuva se u toku od 6 časova sa 94,5 gr hlorovodoničnog acetamidina u rastvoru od 23 gr natrijuma u 500 cm³ apsolutnog alkohola. Zatim se rastvor zakiseli sa sirćetnom kiselinom i alkohol se odstrani destilovanjem pod smanjenim pritiskom. Ostatak se rastvara u natrijevoj lužini. Nerastvoreni delovi se izmučkaju sa metilenhloridom. Iz vodenog rastvora ispadaju pri zakiseljenju beli kristali N-(2-metil-4-oksipirimidil-5-metil)-benzoilamina, tač. top. 223°. Od tog jedinjenja sipa se 163 gr u 1 liter fosfornog oksihlorida i kuva se u toku od 1½ časa sa povratnom hladnjačom. Bistar rastvor oslobada se pod smanjenim pritiskom od suvišnog fosfornog oksihlorida i ostatak se razlaže sa ledenom vodom. Hlorovodonični kiseli rastvor otupljuje se sa natrijevim acetatom i izmučka se 4 puta sa metilenhloridom. Metilenhloridni rastvor ispira se sa natrijevom lužinom i vodom i suši se sa kalijevim karbonatom. Po destilovanju ostaje čvrst ostatak N-(2-metil-4-hlorpirimidil-5-metil)-benzoilamina. Iz acetona prekristalisana dobiva se supstanca u kristalima tač. top. 209°. 10 gr te supstance zagreva se u autoklavu u toku od 4 časa na 100° sa 250 cm³ metilalkoholnog amonijaka. Po otparenju rastvoriog sredstva ostaje polučvrst ostatak, koji se rastvara u razređenoj hlorovodoničnoj kiselini i razbistruje se koštanim ugljem. Iz svetlog rastvora ispadaju po dodatku natrijevog acetata kristali N-(2-metil-4-aminopirimidil-5-metil)-benzolamina. Iz alkohola prekristalisani tope se na 223°. 5 gr te supstance kuva se u toku od 2 časa sa povratnom hladnjačom na vodenom kupatilu sa 100 cm³ normalne alkoholne natrijeve lužine. Zatim se alkohol odstrani destilovanjem i ostatak se obrađuje sa razređenom hlorovodoničnom kiselinom. Ne-

rastvorena benzoeva kiselina ekstrahuje se sa etrom i vodeni rastvor se otpari do suvog, pod smanjenim pritiskom. Ostatak se iskuva sa alkoholom i u alkoholni rastvor se doda etar. Dobivaju se kristali hlorovodonične soli 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina, koj po prekrystalisanju iz alkohola-etra imaju tač. top. 268°.

Primer 7.

20,2 gr estera formilcilibarske kiseline i 10 gr acetamidin hidrohlorida prelije se sa alkoholno eternim rastvorom kalijevog etilata (4 gr kalijuma) i uz češće mućkanje ostavi se da stoji zatvoreno u toku od nedelju dana. Zatim se etar odstrani destilovanjem i zagreva se na 100°. Iz filtriranog rastvora kristališe 2-metil-4-oksipirimidil-5-sirćetni estar, tač. top. 178°.

Isto jedinjenje dobiva se pomoću kuvanja 23,4 gr bakarne soli estera formilcilibarske kiseline (tač. top. 138°) sa 10 gr acetamidin hidrohlorida u 100 cm³ alkohola u toku od 8 časova po otparavanju alkohola i ekstrahiranju ostatka sa sirćetnim esterom.

Dalja obrada vrši se prema primeru 1.

Primer 8.

71 gr 2-metil-4-hlorpirimidil-5-sirćetnog estera (poredi primer 1) zagreva se u autoklavu sa 120—130° u toku od 10 časova sa 650 cm³ 25 %-nog metilalkoholnog metilaminskog rastvora. Sadržina se zatim otpari do suva i ekstrahira se sa vrućim acetatom. Pri ukuvavanju acetonskog rastvora, dobiva se 2-metil-4-metilaminopirimidil-5-metilamid sirćetne kiseline u kristalima, tač. top. 156°. Ako se to jedi-

njenje kuva sa vodenim rastvorom barijevog hidroksida tako dugo, dok ne prestane da odilazi metilamin, pa se barijum obori sa sunpornom kiselinom i ukuva taj rastvor, onda pri ohlađenju kristališe 2-metil-4-metilamino-pirimidil-5-sirćetna kiselina, tač. top. 217°. Kiselina se na uobičajeni način esteruje sa alkoholnom hlorovodoničnom kiselinom i ester se pomoću zagrevanja sa 20 %-nim metilalkoholnim amonijakom prevodi u 2-metil-4-metilaminopirimidil-5-amid sirćetne kiseline, tač. top. 196°. Od tog jednjenja meša se 18 gr sa rastvorom od 16 gr broma u 250 cm³ 2-normalne kalijeve lužine do rastvaranja. Rastvor se zagreva u toku od 5 časova na 100°. Zatim se zasićuje sa kalijevim karbonatom i ekstrahira više puta sa etrom. Eterni ekstrakt se destiluje. Pod pritiskom od 3 mm ključa 2-metil-4-metilamino-5-aminometil-pirimidin na 130°. Hlorovodonična so topi se na 273°.

Patentni zahtev:

Postupak za izradu pirimidinskih jedinjenja, naznačen time, što se amidini alkilkarbonskih kiselina sa jedinjenjima sirćetnog estera, koja sadrže osim jedne aminoalkilne, odn. zaštićene aminoalkilne grupe, ili jedne 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.