

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 NOVEMBRA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13596

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

Postupak za spravljanje jedinjenja tiacoluma.

Prijava od 9 januara 1937.

Važi od 1 juna 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 28 januara 1936 (Nemačka).

Nadeno je, da se može spravljanjem jedinjenja, u kojima je pirimidinsko jezgro kvaternarno vezano pomoću alifatičnog mosta sa tiacolnim prstenom, dospeti do produkata, koji su u pogledu na njihovo antineuritično dejstvo vrlo skupoceni. U novim jedinjenjima mogu biti sadržani dalji supstituenti, na pr. alkil-, hidroksil-, merkaptio- i amino-grupe. Kao naročito korisno ispostavilo se prisustvo jedne amino grupe u pirimidinskom prstenu u o-položaju prema alifatičnom mostu i jedne alkil-grupe i jedne oksialkil-grupe odn. esterovane oksialkil-grupe u tiacolnom prstenu.

Spravljanje se vrši na pr. na taj način, što se tiacoli dejstvom halogenalkilpirimidina čine kvaternarnim. Halogenalkilpirimidinima su po vrednosti jednaka jedinjenja alkilpirimidina, koja umesto atoma halogena sadrže na alkilnom ostatku drugu sposobnu za reakciju esternu grupu, na pr. grupu estera sulfonske kiseline.

Do istih jedinjenja dolazi se, ako se reakcija postepeno provodi, tako, da se tiacoli učine kvaternarnim dejstvom halogenalkilima substituisanih β -diketona ili estera β -ketokarbonskih kiselina i u tako nastalim jedinjenjima na po sebi uobičajeni način pusti da nastaje pirimidinski prsten dejstvom od karbamida, tiokarbamida ili njihovih derivata.

Do novih jedinjenja može se i na taj način doći, što se u N-pirimidilalkil-tioamidima ili tiokarbamidima dejstvom jedinjenja α -halogenkarbonila ili njihovih

derivata pusti da nastaje kvaternarni tiacolni prsten.

Tako se dobijaju na pr. u vodi lako rastvorljive bezbojne soli 3-(4'-metil-6'-amino-pirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietil-, odn. 5-aciloksetil-tiacoluma, ako se uz zagrevanje približno molekularnih količina 4-metil-5-halogenmetil-6-acilaminopirimidina dejstvuje na 4-metil-5-oksietiltiacol ili na njegov kiselinski ester i acilna grupa se odvajja pomoću obrade razrednim kiselinama uz slabo zagrevanje.

Primer 1.

5. g 2-metil-4-amino-6-brommetilpirimidina se rastvara zajedno sa 3,5 g 4-metil-5-oksietiltiacola u 20 cm³ benzilalkohola i kuva se 1 minut. Posle hlađenja taloži se etrom i odvajja se od taloženog ulja. Ulje se prima u alkohol. Kod opreznog dodatka etera, odvajjaju se kristali od N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-6'-metil)-4-metil-5-oksietiltiacoliumbromida. Posle prekrizalizacije iz alkohol-etera tope se na 184°.

Na odgovarajući način dobija se N-(2'-metil-4'-amino-pirimidil-6'-metil)-4-metil-5-oksietil-tiacolumhlorid, ako se polazi od 2-metil-4-amino-6-hlormetil-pirimidina. Ovo je kristalna bela supstanca od F. 220° (tač. toplj.).

Primer 2.

12,3 g 2-amino-4,6-dimetilpirimidina dodaje se pri 80—90° 16 g broma u 30

cm³ ledenog sirćeta, koji odmah gubi boju. Izdvojeni 2-amino-4-brometil-6-metilpirimidin-hidrobromid je bezbojna supstanca, koja jako nadražuje na kihanje. Ova se rastvara u vodi, prelijeva eterom i dodaje se njoj uz jako hlađenje kalijev karbonat do alkalne reakcije. Zatim se odmah mućka sa etrom i suši kratko vreme preko usijanog kalijevog karbonata, filtrira i doda se njoj 15 g 4-metil-5-oksietil-tiacola. Sada se eter ispari i ostatak kratko vreme zagreva na 100°, pri tome nastupa reakcija. Masa postane gusta i očvršćava pri hlađenju. Rastvara se u vrućem alkoholu i ostavlja se da se hladi. Pri tome se taloži bromid 4-metil-5-oksietil-N-(2'-amino-6'-metil-pirimidil-4'-metil)-tiacoluma u kristalima oblika štapića, sa tač. topljenja od 247°.

Primer 3.

20 g 2-metil-4-oksi-6-hlormetil-pirimidina zagreva se 10 minuta na 120° sa 20 g 4-metil-5-oksietiltiacola. Reakciona mešavina rastvara se u metilalkoholu i taloži se sa etrom. Taloženo se ulje očvršćava usled obrade sa toplim etilalkoholom u kristalnom obliku. Pri prekrštavanju iz alkohola-etera dobivaju se beli kristali sa tač. topljenja od 236°. Ovi predstavljaju hlorid N-(2'-metil-4'-oksipirimidil-6'-metil)-4-metil-5-oksietil-tiacoluma.

Odgovarajuće 4'-merkapto-jedinjenje dobiva se u obliku bezbojnog kristalnog praška, rastvorljivog u vodi, koji se raspada pri zagrevanju iznad 200°, ako se umesto 20 g 2-metil-4-oksi-6-hlormetilpirimidina upotrebi 20 g 2-metil-4-merkapto-6-hlormetilpirimidina, a u ostalom postupku se na isti način.

Primer 4.

50 g 4-amino-5-brometil-6-metilpirimidin-hidrobromida zagreva se sa 100 g 4-metil-5-oksietiltiacola 30 minuta na vodenom kupatilu. Po hlađenju meša se kristalno očvršćuta rastopina sa etrom, tečnost se odsisa i naknadno rastopina pere sa dosta etera. Sadržina filtera se prekrštališe iz metanola. Tako se dobiva N-(4'-amino-6'-metil-pirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietiltiacolumbromid-hidrobromida u belim kristalima sa tač. topljenja od 251° (uz raspadanje).

Hlorid-hidrohlorid ovog jedinjenja topi se kod 243° (uz raspadanje), pikrolon kod 216° (uz raspadanje).

Primer 5.

5 g 4-metil-5-oksietiltiacola zagreva se 1/2 sata na 140—150° sa 5 g 2,4-diamino-6-metil-5-β-brometilpirimidin-hidrobromida i rastopina se prekrštališe iz vodenog alkohola. Tako se dobiva hidrobromid N-(2,4'-diamino-6'-metilpirimidil-5'-etil)-4-metil-5-oksietiltiacolumbromida u bezbojnim u vodi lako rastvorljivim kristalima.

Kao polazna supstanca primenjeni 2,4-diamino-6-metil-5-brometilpirimidin-hidrobromid dobiva se kondenzacijom karbamida sa α-acetobutirolaktonom, u prisustvu etilata u 2,4-dioksi-6-metil-5-oksietilpirimidin, pretvaranjem ovog jedinjenja sa fosforoksikloridom u 2,4-dihlor-6-metil-5-β-hloretilpirimidin tač. ključ. 136°, F. 85°), zamenom halogenskih atoma pomoću alkoholičnog amonijaka aminogrupama, pretvaranjem grupe aminoetila u 5-položaju u oksietilgrupu i pomoću izračunate količine natrijevog nitrata u kiselom rastvoru i obradom dobivenog 2,4-diamino-6-metil-5-oksietilpirimidina sa bromovodonikom u ledenom sirćetu.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za spravljanje jedinjenja tiacoluma, naznačen time, što se tiacoli čine kvaternarnim, dejstvom halogenalkilpirimidina ili takvih jedinjenja alkilpirimidina, koja umesto halogena nose kakav drugi esterni ostatak sposoban za reakciju.

2.) Izmena postupka po zahtevu 1, naznačen time, što se tiacoli čine kvaternarnim dejstvom substituiranih halogenalkilom β-diketona ili estera β-ketokarbonskih kiselina, te što se u tako dobivenim jedinjenjima dejstvom karbamida, tiokarbamida ili njihovih derivata stvara pirimidski prsten na sam sebi poznat način.

Izmena postupka po zahtevu 1, naznačena time, što se u N-pirimidilalkil-tioamidima ili tiokarbamidima stvara kvaternarni tiacolni prsten dejstvom jedinjenja α-halogen-karbonila ili njihovih derivata.

4.) Oblik izvođenja postupka po zahtevima 1-3, naznačen time, što se odgovarajućim izborom polaznih materija spravljaju soli N-(pirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oksietil-(odn. 5-aciloksietil)-tiacoluma, koje kao dalji substituenti u pirimidskom jezgru sadrže još najmanje jednu aminogrupu u 4'-odn. 6'-položaju.