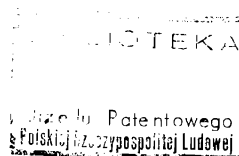


URZĄD PATENTOWY



C 07 d 51/42

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 28219.

Kl. 12 p, 7/01.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny.

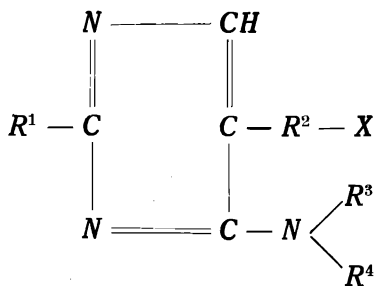
Zgłoszono 25 marca 1937 r.

Udzielono 21 marca 1939 r.

Pierwszeństwo: 31 marca 1936 r. dla zastrz. 1, 3—5, 8—11; 14 maja 1936 r.
dla zastrz. 2, 6, 7, 12; 15 maja 1936 r. dla zastrz. 13, 14 (Niemcy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobów wytwarzania pochodnych pirymidyny, które mają wielkie znaczenie w syntezie witaminy B₁, oraz odpowiednich substancji.

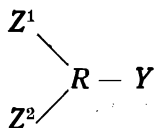
Zgodnie z hipotezą w myśl wynalazku niniejszego, dotyczącą chemicznej budowy witaminy B₁, wyróżniającą się aktywnością przeciwnerwicyzną, lecz wbrew poglądom innych badaczy, do wytwarzania związków o budowie chemicznej, podobnej lub przypominającej chemiczną budowę witaminy B₁, oraz odnośnych substancji potrzebne są pochodne pirymidynowe o wzorze ogólnym:



We wzorze tym litera R¹ oznacza grupy: alkylową, aryłową lub aralkylową, litera R² — rodnik alifatyczny, litery R³ i R⁴ oznaczają wodór albo grupę alkylową, a litera X oznacza np. chlorowiec, rodniki

organicznych kwasów karbonowych i sulfonowych, grupę hydroksylową, rodniki aminowe, acyloaminowe i tioamidowe, przy czym atom azotu w ostatnio wymienionych rodnikach jest połączony z rodnikiem alifatycznym, oznaczonym literą R^2 .

Według wynalazku niniejszego wyżej wymienione pochodne pirymidynowe można otrzymywać działając na związki o wzorze:



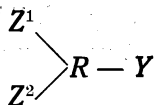
amidyną kwasu alkylo-, arylo- albo aralkylokarbonowego. We wzorze tym litera R oznacza rodnik alifatyczny, najlepiej grupę alkylenową, np. grupę metylenową, etylenową, propylenową oraz grupę β -hydroksypropylenową, litery zaś Z^1 i Z^2 oznaczają grupy przyłączone do jednego i tego samego atomu węgla w rodniku, oznaczonym literą R , i każda z nich oznacza grupę cyjanową, hydroksymetylenową oraz zetyfikowane grupy hydroksymetylenowe, poza tym grupę karbonylową, w której atom węgla jest podstawiony wodorem (grupę formylową) lub grupą alkoksylową, aryloksylową oraz aralkoksylową (grupy karbonoestrowe) albo atomami chlorowca lub grupami aminowymi (grupy haloidków lub amidów kwasów karbonowych), a litera Y oznacza grupę reaktywną, jak podano wyżej pod literą X , albo też oznacza grupę, dającą się przekształcić w jedną z grup oznaczonych literą X ; takimi grupami są np. grupy estrowe kwasów karbonowych, które redukuje się do grup wodorotlenowych albo przekształca w odpowiednie grupy kwasoamidowe lub kwasohydrazydowe. Ostatnio wspomniane grupy, które mogą same przez się zastępować również grupę oznaczoną literą Y , przekształca się w grupy aminowe za pomocą reakcji

Hoffmanna, względnie reakcji Curtiusa. Grupę kwasoamidową można również odwożnić w celu wytworzenia grupy cyjanowej; grupa cyjanowa może sama przez się również zastępować grupę oznaczoną literą Y ; redukuje się ją do grupy $H_2N - CH_2 -$. Grupę kwasoamidową można również bezpośrednio zredukować do grupy $H_2N - CH_2 -$. Litera Y może również oznaczać zetyfikowane grupy wodorotlenowe, tj. grupy alkoksylową, aralkoksylową i arylo-oksylową; odszczepia się je za pomocą kwasów chlorowcowodorowych otrzymując grupy chlorowcowe.

W zależności od rodzaju grupy, oznaczonej literami Z^1 i Z^2 , otrzymuje się pirymidyny, zawierające w położeniu 4 i 6 atomy wodoru, grupy wodorotlenowe albo aminowe. Atomy wodoru pochodzą z reakcji grupy hydroksymetylenowej albo zetyfikowanej grupy hydroksymetylenowej, grupy wodorotlenowe zaś pochodzą z reakcji grupy estrowej kwasu karbonowego, grupy haloidku kwasu karbonowego oraz grupy amidu kwasu karbonowego, a grupy aminowe pochodzą z reakcji grup cyjanowych. Grupy wodorotlenowe zastępuje się następnie, w razie potrzeby, wodorem albo grupą aminową, najlepiej zastępując je najpierw chlorowcem, np. za pomocą haloidku fosforu, najlepiej tlenohaloidku fosforu, a następnie zastępując atom chlorowca wodorem albo grupą aminową przez działanie wodorem, amoniakiem lub aminą pierwszorzędową albo drugorzędową. Jeśli pirymidyny są w położeniach 4 i 6 podstawione grupami aminowymi, to jedną z tych grup zastępuje się następnie wodorem przez ostrożne traktowanie kwasem azotowym i alkoholem.

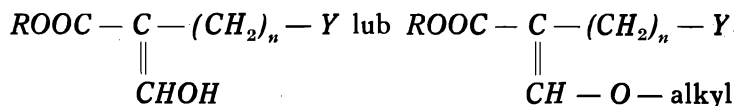
Wyżej wyszczególnione reakcje można bardziej szczegółowo opisać w sposób następujący.

Amidyny organicznych kwasów karbonowych kondensuje się np. ze związkami o wzorze:



w którym litera R oznacza grupę alkylową, litera Z^1 — grupę estrową kwasu karbonowego, litera zaś Z^2 oznacza grupę for-

mylową albo tautomeryczną grupę hydroksymetylenową lub zeteryfikowaną grupę hydroksymetylenową, a litera Y oznacza jedną z grup wyżej wymienionych. Związkami o takim wzorze są np. estry kwasu octowego, np. związki o wzorach:

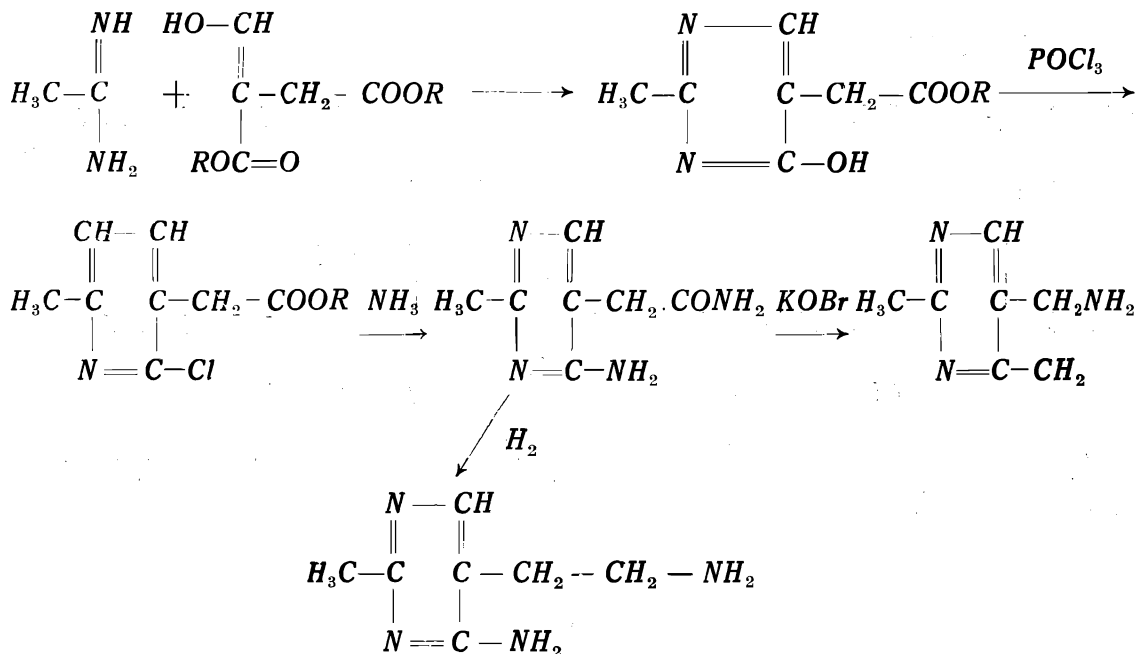


(litera n oznacza liczbę całkowitą).

Wspomnianą kondensację najlepiej jest przeprowadzać w obecności rozpuszczalników albo rozcieńczalników w temperaturze zwykłej lub podwyższonej. Na ogół dodaje się środków kondensujących, najlepiej czynników wiążących kwas, np. alkoholanów, węglanów i wodorotlenków metali i podobnych związków. Związki estru kwasu octowego można stosować również w postaci ich połączeń z metalami. Podczas tej kondensacji otrzymuje się pierwotnie 2 - alkylo - (arylo-, aralkylo) - 4 - hydroksypirymidyny, podstawione w położeniu

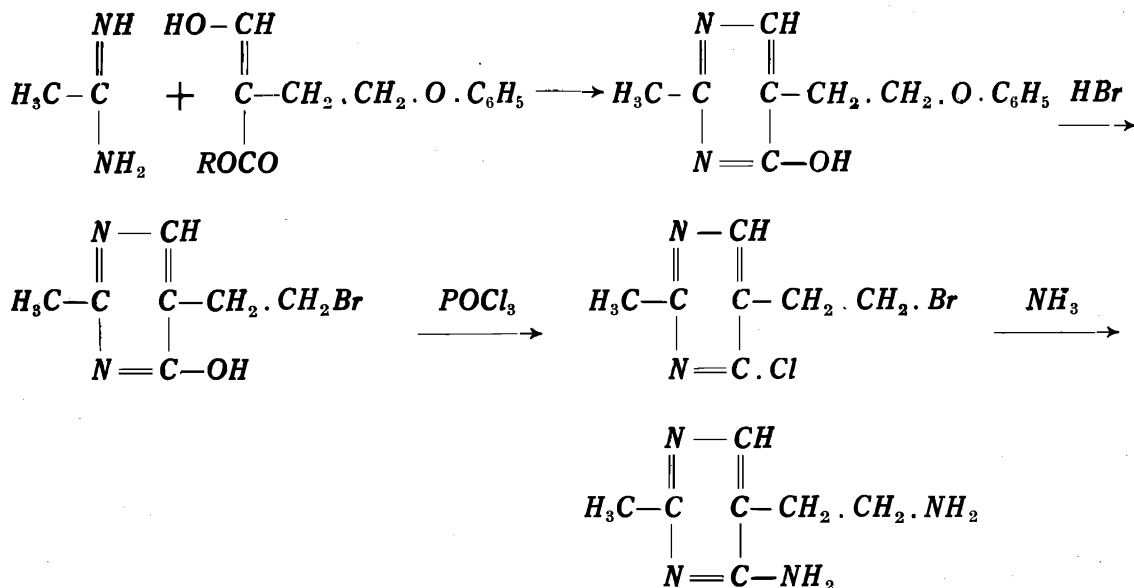
5 podstawnikiem oznaczonym literą Y . Najdogodniejszym sposobem przemiany grupy 4 - hydroksylowej w grupę aminową jest zastąpienie grupy hydroksylowej atomem chlorowca, np. za pomocą haloidku fosforu, i zastąpienie atomu chlorowca podstawioną lub niepodstawioną grupą aminową przez działanie amoniakiem albo aminą pierwszorzędową lub drugorzędową.

Jeśli np. na acetoamidynę będzie się działało estrem dwualkylowym kwasu α - hydroksymetylenobursztynowego, to reakcja zachodzi według wzorów następujących:

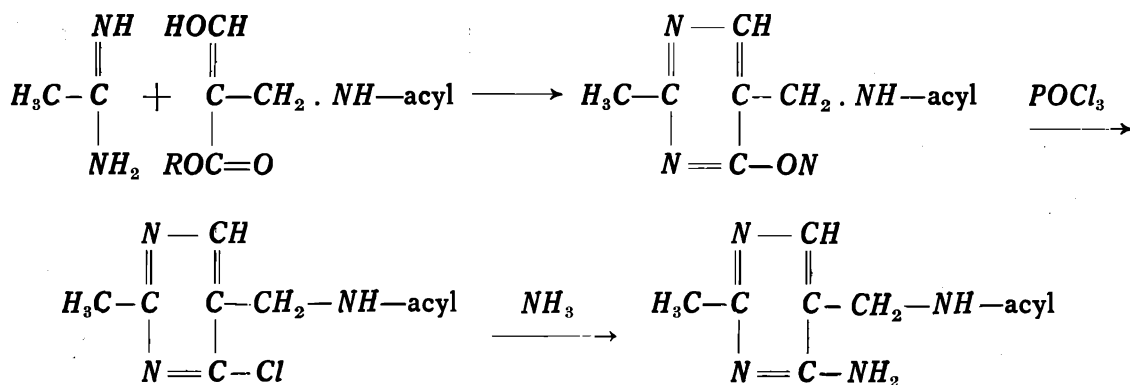
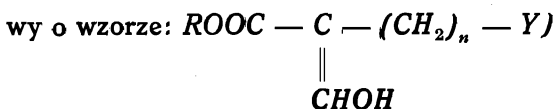


Jeśli reakcję tę zamiast z estrem dwualkylowym kwasu α - hydroksymetylenobursztynowego przeprowadza się z estrem

kwasu α - formylo - γ - fenoksymaśłowego, to jej przebieg jest następujący:

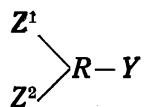


Inną jeszcze odmianę sposobu można przedstawić za pomocą wzorów następujących (ester kwasu α - formylo - β - acyloaminopropionowego reprezentuje ester octo-



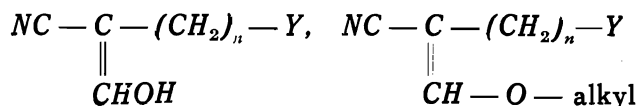
Zgodnie z inną cechą charakterystyczną wyżej opisaną kondensacji amidyny or-

ganicznych kwasów karbonowych kondensuje się ze związkami o wzorze:



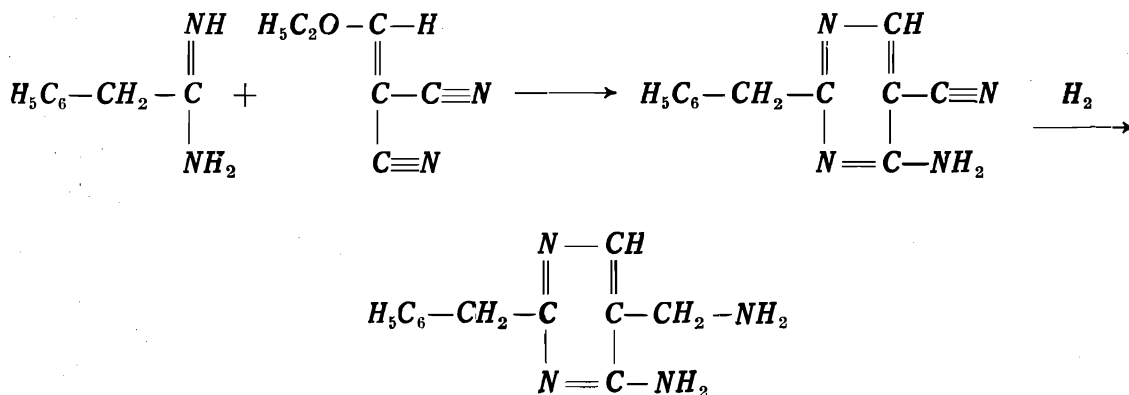
w którym litera R oznacza grupę alkylenową, litera Z^1 — grupę cyjanową, litera Z^2 — grupę hydroksymetylenową albo zeteryfikowaną grupę hydroksymetylenową, lite-

ra zaś Y oznacza wyżej podany podstawnik, czyli takimi związkami są połączenia acetonitrylowe o odpowiednich wzorach

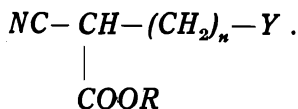


Kondensację tę można ułatwić tymi samymi środkami, jak wskazano powyżej. Przy użyciu np. fenylacetoamidyny oraz dwunitrylu kwasu etoksymetylenomalono-

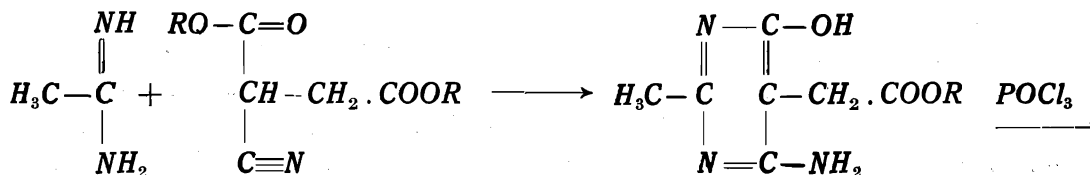
wego (litery Z^1 oraz Y oznaczają grupy cyjanowe) reakcja przebiega w sposób następujący:

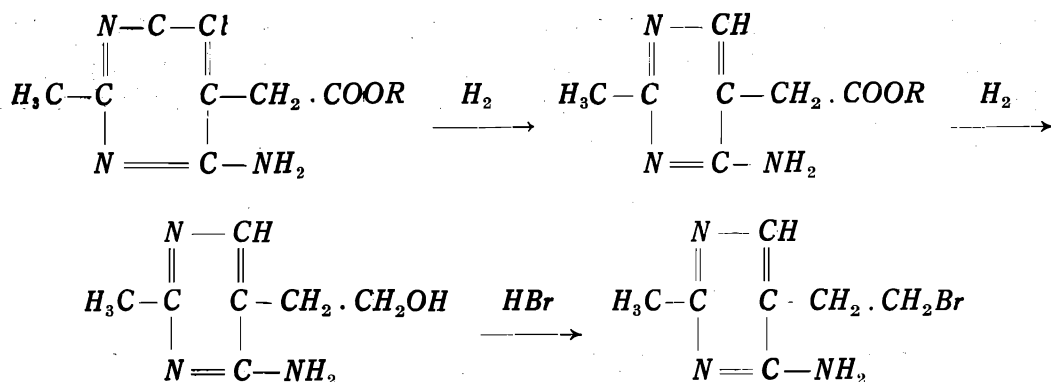


Proces ten można zmodyfikować stosując estry kwasu cyjanooctowego opisanego typu, lecz zawierające zamiast grupy hydroksymetylenowej albo zeteryfikowanej grupy hydroksymetylenowej grupę estrową kwasu karbonowego; takie związki mają wzór następujący



W tym przypadku pochodne pirymidyny, powstające pierwotnie, zawierają w położeniu 6 grupę wodorotlenową, którą następnie zastępuje się wodorem. Przy użyciu np. acetoamidyny oraz estru kwasu cyjanobursztynowego (litery Z^2 oraz Y oznaczają grupy estrowe kwasu karbonowego) otrzymuje się najpierw pochodną 4 - amino - 6 - hydroksypirymidynową, w której grupę 6 - hydroksylową zastępuje się następnie wodorem. Reakcje te zachodzą w sposób następujący:





Za pomocą wyżej opisanej reakcji otrzymuje się związek 5 - chlorowcoalkylowy. 5 - chlorowcoalkylo - 4 - aminopirymidyny są szczególnie cenne jako materiały wyjściowe do syntezy witaminy B₁.

Zgodnie z inną odmianą wynalazku niniejszego związku 5 - chlorowcoalkylowe można również wytwarzać ze związków 4 - amino - 5 - aminoalkylpirymidynowych. Okazało się, że jeśli na te związki będzie się działało kwasem azotawym, to zaatakowana zostaje tylko grupa aminowa w rodniku 5 - aminoalkylowym. A zatem jeśli jako materiały wyjściowe zastosuje się 4 - amino - 5 - aminoalkylpirymidyny albo ich sole, to łatwo można otrzymać 4 - amino - 5 - oksyalkylpirymidyny oraz estry tych hydroksyzwiązków. Można również otrzymywać te estry przez estryfikację najpierw wytworzonych związków 4 - amino - 5 - hydroksyalkylpirymidynowych, np. działaniem kwasów, bezwodników kwasowych albo także haloidków kwasowych. Estry kwasów chlorowcowodorowych otrzymuje się również działaniem haloidków fosforu oraz haloidków kwasów siarkowych, np. chlorku tionylu i chlorku siarkowodoru. Poza tym można również estry te otrzymywać bezpośrednio ze związków 4 - amino - 5 - aminoalkylpirymidynowych za pomocą reakcji z azotynem w obecności nadmiaru kwasu, zwłaszcza nadmiaru kwasu chlorowcowodorowego.

Wyżej opisane zachowanie się 4 - ami-

no - 5 - aminoalkylpirymidyn wobec azotynu jest niespodziewane. Ponieważ w 4 - amino - 5 - alkylopirymidynach grupa aminowa ulega wymianie na grupę wodorotlenową pod działaniem kwasu azotowego (porównać Meyer - Jacobson „Lehrbuch der organischen Chemie“ tom II, część 3, str. 1 179, ust. 1) można było oczekiwać, że w ten sposób również i grupa aminowa, stojąca w położeniu 4, będzie reagowała z azotynem. Ponadto, na podstawie znanych reakcji z kwasem azotawym związków zawierających jedną grupę aminową oraz grupę aminoalkylową w ugrupowaniu podobnym do ugrupowania 4 - amino - 5 - aminoalkylpirymidyn, należało oczekiwać, że pod działaniem azotynu z 4 - amino - 5 - aminoalkylpirymidyn powstaną związki 1,2,3 - trójazynowe (locum cito str. 1 509 i następne).

Wynalazek wyjaśniają przykłady następujące.

Przykład I. 128 g chlorowodoru acetoamidyny i 269 g estru kwasu formyloburszynowego zalewa się 200 cm³ alkoholu bezwodnego i gotuje z roztworem 32 g sodu w 500 cm³ alkoholu bezwodnego w ciągu 6 godzin. Gorący roztwór odsącza się od wydzielonego chlorku sodowego. Podczas oziębiania z roztworu tego wydzielają się bezbarwne igły estru kwasu 2 - metylo - 4 - hydroksypirymidylo - 5 - octowego o punkcie topnienia 176°C. 100 g tego związku gotuje się w ciągu pół godziny z 400

cm³ tlenochloru fosforu. Następnie oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozkłada się za pomocą wody z lodem. Kwaśny roztwór zobojętnia się amoniakiem do odczynu zasadowego i kilkakrotnie wstrząsa z eterem. Roztwór eterowy suszy się i odparowuje. Pozostałość wrze w temperaturze 110°C pod ciśnieniem 4 mm. Otrzymany destylat zestala się na krystaliczną masę i topnieje w temperaturze 40 — 41°C. Jest to ester kwasu 2 - metylo - 4 - chloropirymidylo - 5 - octowego.

45 g tego związku ogrzewa się w ciągu 10 godzin z 380 cm³ 25%-owego roztworu amoniaku w alkoholu metylowym w autoklawie do temperatury 120 — 130°C. Po ostygnięciu odsysa się wydzielone kryształy i przekrystalizowuje je z rozwodnionego alkoholu. Otrzymany amid kwasu 2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - octowego tworzy bezbarwne igły o punkcie topnienia 250°C. 16,6 g tego związku rozpuszcza się w roztworze 16 g bromu w 200 cm³ 2,5-normalnego roztworu wodorotlenku potasowego. Dodaje się 50 cm³ 50%-owego roztworu wodorotlenku potasowego. Po oziębieniu wstrząsa się roztwór z eterem, po czym otrzymany roztwór eterowy suszy się i uwalnia od eteru. Pozostałość sublimuje się w próżni w postaci grubych rombów o punkcie topnienia 132°C. Kryształy te są 2 - metylo - 4 - amino - 5 - amino - metylopirymidyną. Pikrynian tego związku topnieje w temperaturze 224 — 225°C, chlorowodorek zaś topnieje w temperaturze 268°C z rozkładem.

Ten sam związek można również otrzymać z estru etylowego kwasu 2 - metylo - 4 - hydroksypirymidylo - 5 - octowego przekształcając amid kwasu 5 - octowego według reakcji Curtiusa na związek 5 - aminometylowy, a następnie przekształcając grupę wodorotlenową w położeniu 4 w grupę aminową w sposób wskazany powyżej.

Przy użyciu zamiast chlorowodoru acetoamidyny równoważnej ilości chlorowodoru propionoamidyny i przeprowadzając reakcję tę poza tym, jak opisano powyżej, otrzymuje się najpierw ester kwasu 2 - etylo - 4 - hydroksypirymidylo - 5 - octowego topniejący w temperaturze 164°C. Przekształca się go w ester kwasu 2 - etylo - 4 - chloropirymidylo - 5 - octowego wrzący pod ciśnieniem 2 mm w temperaturze 126 — 127°C, który następnie przekształca się w 2 - etylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - acetamid o punkcie topnienia 236°C, z tego zaś związku otrzymuje się chlorowodorek 2 - etylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny w postaci bezbarwnych kryształów, topniejących z rozkładem w temperaturze 248 — 250°C.

Związki 5 - aminoalkylowe można przekształcać w związki 4 - chlorowcoalkylowe w sposób następujący.

63,3 g chlorowodoru 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny rozpuszcza się w 600 cm³ wody w temperaturze 50 — 60°C. W temperaturze tej wkrapla się roztwór 22 g azotynu sodowego w 200 cm³ wody. Mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu 2 godzin do 50 — 60°C, następnie dodaje się 45 g bezwodnego węglanu sodowego i odparowuje mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Sproszkowaną pozostałość wyciąga się na gorąco acetonem. Po odparowaniu acetonu otrzymuje się 2 - metylo - 4 - amino - 5 - oksymetylopirymidynę w postaci bezbarwnych kryształów o punkcie topnienia 191°C. 20 g tego związku rozpuszcza się w 300 cm³ lodowatego kwasu octowego i do roztworu tego wprowadza się bromowodór. Temperatura reakcji wzrasta przy tym do 60°C. Bromowodorek tego alkoholu, strącający się pierwotnie, rozpuszcza się, po czym stopniowo wydziela się w postaci cienkich kryształów bromowodorek 2 - metylo - 4 - amino - 5 - bromometylopirymidyny. Otrzymane kryształy odsysa się i przemywa

lodowatym kwasem octowym oraz eterem. Topnieją one z rozkładem w temperaturze 208°C.

Ze wspomnianego powyżej związku 5 - hydroksymetylowego otrzymuje się ester kwasu benzenosulfonowego w następujący sposób.

13,9 g 2 - metylo - 4 - amino - 5 - oksymetylopirymidyny proszkuje się mialko i ogrzewa z 20 g benzenosulfochloru w ciągu 1 godziny do 100°C. Powstały produkt reakcji traktuje się eterem. Otrzymany żółtawo zabarwiony proszek jest chlorowodorkiem benzenosulfonowego estru 2 - metylo - 4 - amino - 5 - hydroksymetylopirymidyny.

Związek 5 - chlorometylowy otrzymuje się, jak niżej.

21,1 g chlorowodorku 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny zawieszają się w postaci mialko sproszkowanej w 300 cm³ stężonego kwasu solnego i traktuje stężonym wodnym roztworem 7 g azotynu sodowego w temperaturze 40 — 50°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do 40 — 50°C, aż do zakończenia wywiązywania się azotu, po czym wylewa się ją do wody z lodem, zalewa eterem i warstwę wodną czyni się zasadową za pomocą roztworu węglanu potasowego mieszając i dobrze oziębiając. Po kilkakrotnym wyciąganiu eterem i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 2 - metylo - 4 - amino - 5 - chlorometylopirymidyna w postaci bezbarwnych kryształów o punkcie topnienia 163°C.

Ten sam związek można również otrzymać w sposób następujący.

5 g 2 - metylo - 4 - amino - 5 - oksymetylopirymidyny uciera się dokładnie pod 50 cm³ chloroformu z 8 g pięciochloru fosforu. Mieszaninę tę ogrzewa się mieszając do wrzenia w ciągu godziny. Po odparowaniu chloroformu oraz wytworzonego tlenochloru fosforu pozostaje chlorowodorek 2 - metylo - 4 - amino - 5 - chlorometylopirymidyny, który przekształca się na wol-

ną zasadę za pomocą zimnego roztworu węglanu potasowego.

Związek 5 - tioformamidoalkylowy otrzymuje się ze związku 5 - amidoalkylowego w sposób następujący.

6,9 g 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny ogrzewa się z 4 g mrówczanu etylowego w obecności 10 cm³ alkoholu w ciągu 10 godzin w zamkniętej rurze do 110 — 120°C. Wytworzony krystaliczny produkt reakcji odsysa się i przekrystalizowuje z alkoholu. Otrzymuje się bezbarwne igły N - (2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metylo) - formamidu o temperaturze topnienia 224°C. 10 g tego związku gotuje się w 400 cm³ toluenu z 3 g pięciosiarczku fosforu w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną odsysa się, pozostałość przemywa eterem i rozpuszcza w wodzie. Z przesączu strąca się N - (2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metylo) - tioformamid przez dodanie roztworu węglanu potasowego. Po przekrystalizowaniu z małej ilości alkoholu otrzymuje się bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 190 — 192°C. Rozpuszczają się one łatwo w roztworze sody żrącej.

Przykład II. 81 g estru etylowego kwasu cyjanobursztynowego i 41,6 g chlorowodorku acetoamidyny ogrzewa się z roztworem 10 g sodu w 200 cm³ alkoholu absolutnego w ciągu 4 godzin. Po dodaniu 200 cm³ wody i małej ilości rozcieńczonego kwasu octowego krystalizuje się ester etylowy kwasu 2 - metylo - 4 - amino - 6 - oksypirymidylo - 5 - octowego. Związek ten można przekrystalizować z 80%-owego kwasu octowego.

41 g tego produktu kondensacji gotuje się z 400 cm³ tlenochloru fosforu w ciągu 3 godzin. Następuje rozpuszczenie się składników reakcji. Wówczas oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oziębiając traktuje się wodą oraz amoniakiem i wyciąga chloroformem. Po odparowaniu

rozpuszczalnika roztwór ogrzewa się do wrzenia z 1 l alkoholu i 500 cm³ wody. Następnie wprowadza się do mieszaniny reakcyjnej 120 g pyłu cynkowego i gotuje mieszaninę w ciągu następnych 4 godzin, po czym pył cynkowy odsysa się, roztwór odparowuje do sucha, wyciąga na zimno roztworem węglanu potasowego i wyciąga chloreformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje ester etylowy kwasu 2 - metylo - 4 - amino - pirymidylo - 5 - octowego w postaci bezbarwnych graniastostupów, które przekrystalizowuje się z benzenu otrzymując produkt o punkcie topnienia 168°C.

15 g tego związku ogrzewa się ze 120 cm³ 20%-owego roztworu amoniaku w alkoholu metylowym w ciągu 8 godzin w autoklawie do 120 — 130°C. Po oziębieniu otrzymany roztwór przesącza się za pomocą pompy ssącej i wytworzony osad przemycywa małą ilością alkoholu metylowego. Otrzymany 2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - acetoamid topnieje w temperaturze 250°C. Dalszą przeróbkę na 2 - metylo - 4 - amino - 5 - amino - metylo - pirymidynę przeprowadza się, jak wskazano w przykładzie I.

W podobny sposób, jak opisano w ostatnim ustępie przykładu I, można otrzymywać *N* - (2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metylo -) - acetoamid o punkcie topnienia 204°C oraz *N* - (2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metylo -) - tioacetoamid o punkcie topnienia 225°C.

Przykład III. 271 g soli sodowej estru kwasu α - formylo - β - benzoyloaminopropionowego (porównać „Berichte der deutschen Chem. Ges.” 35, str. 3769) gotuje się z 94,5 g chlorowodorku acetoamidyny oraz 3 l alkoholu w ciągu 6 godzin. Następnie alkohol odpędza się z parą wodną, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu sodowym. Część, która się nie rozpuszcza, usuwa się przez wyciągnięcie eterem. Po zakwaszeniu wodnego roztworu

kwasek octowym wydzielają się kryształy, które się odsysa; po przekrystalizowaniu z wody topnieją one w temperaturze 242°C. Otrzymany związek jest 2 - metylo - 4 - hydrokso - 5 - benzoyloaminometylopirymidyna.

60 g tej substancji gotuje się z 500 cm³ tlenochlorku fosforu w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu przezroczysty roztwór rozkłada się wodą z lodem i zubożetnia octanem sodowym. Następnie wyciąga się go trzykrotnie chlorkiem metylenu i otrzymany roztwór w chlorku metylenu przemycywa się ługiem sodowym i wodą. Po wysuszeniu ponad węglanem potasu oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostałe kryształy przekrystalizowuje się z acetonu. Topnieją one z rozkładem w temperaturze 209°C. Otrzymany związek jest 2 - metylo - 4 - chloro - 5 - benzoyloaminometylopirymidyna.

50 g tego związku ogrzewa się w ciągu godziny w autoklawie do 100°C z 500 cm³ nasyconego roztworu amoniaku w alkoholu metylowym. Po oziębieniu alkohol metylowy usuwa się na kąpeli wodnej i pozostałość zadaje kwasem solnym. Część nie rozpuszczoną wyciąga się chlorkiem metylenu. Z roztworu w kwasie solnym wydzielają się kryształy chlorowodorku 2 - metylo - 4 - amino - 5 - benzoyloaminometylopirymidyny. Po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieją one w temperaturze 223°C.

20 g tego związku ogrzewa się z 500 cm³ normalnego ługu sodowego w ciągu kilku godzin na kąpeli wodnej. Po zakwaszeniu roztworu reakcyjnego kwasem solnym wydziela się kwas benzoowy, który wyciąga się eterem, a roztwór w kwasie solnym odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu z eterem, aż do otrzymania stałego punktu topnienia wytworzonego związku w temperaturze 268°C. Substancja ta jest chlorowodorkiem 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny.

Przykład IV. 43,2 g dwuetylowego estru kwasu etoksymetylenomalonowego gotuje się z 20 g chlorowodoru acetoamidyny w roztworze 4,6 g sodu w 200 cm³ alkoholu w ciągu 5 godzin. Roztwór reakcyjny odsącza się na gorąco przez odesanie. Po oziębieniu wykrystalizowuje się 2 - metylo - 4 - oksy - 5 - karboetoksypirymidyna o punkcie topnienia 192°C. Podczas gotowania w ciągu 2 godzin z 5-krotną ilością tlenu - chlorku fosforu związek ten przekształca się w 2 - metylo - 4 - chloro - 5 - karboetoksypirymidynę, wrzącą w temperaturze 102°C pod ciśnieniem 3 mm. Z niej podczas ogrzewania z 20-krotną ilością roztworu amoniaku w alkoholu metylowym mniej więcej do 120°C w zamkniętym naczyniu otrzymuje się amid kwasu 2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - karbonowego topniejący w temperaturze 262°C. Traktuje się go wodorem w normalnym kwasie siarkowym z dodatkiem palladu koloidalnego. Po odsączeniu od katalizatora usuwa się kwas siarkowy barytą i odparowuje przesącz. Po dodaniu alkoholowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się chlorowodorek 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny. Topnieje on w temperaturze 268 — 269°C.

Przykład V. 216 g estru kwasu formylglutarowego, wrzącego w temperaturze 115°C pod ciśnieniem 3 mm (punkt topnienia soli miedziowej 125°C), kondensuje się z 96 g chlorowodoru acetoamidyny w roztworze 23 g sodu w 1 l alkoholu absolutnego. Wytworzony ester etylowy kwasu 2 - metylo - 4 - oksypirymidylo - 5 - propionowego topnieje w temperaturze 111°C.

Za pomocą tlenochlorku fosforu metodą opisaną w przykładzie I otrzymuje się związek 4 - chlorowy wrzący w temperaturze 130 — 131°C pod ciśnieniem 4 mm. Podczas ogrzewania do 120°C z roztworem amoniaku w alkoholu metylowym w zamkniętym naczyniu powstaje mieszanina, z której za pomocą rozcieńczonego ługu

sodowego wyciąga się produkt uboczny o temperaturze topnienia 243°C, którego dokładnie nie zbadano. Część nie rozpuszczoną stanowi amid kwasu 2 - metylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - propionowego topniejący w temperaturze 195 — 200°C. Z tego związku za pomocą rozkładu metodą Hoffmanna (porównać warunki reakcji w przykładzie I) otrzymuje się 2 - metylo - 4 - amino - 5 - (β - aminoetylo) - pirymidynę. Chlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 264°C, jego zaś pikrynian — w temperaturze 229°C.

Przykład VI. Mieszaninę 23 g estru etylowego kwasu γ - fenoksymasłowego i 9 g mrowczanu etylowego wkrapla się do 2,5 g sodu i 50 cm³ suchego eteru w taki sposób, ażeby eter stale wrzał. Po mieszanii w ciągu pewnego czasu wytrąca się w postaci stałej związek sodowy estru etylowego kwasu α - formylo - γ - fenoksymasłowego. Związek sodowy estru etylowego kwasu α - formylo - γ - fenoksymasłowego odsącza się, przemywa eterem, rozpuszcza w wodzie i przez dodanie kwasu solnego wydziela się wolny ester etylowy kwasu α - formylo - γ - fenoksymasłowego w postaci oleju. Wydzielony olej wyciąga się eterem i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość gotuje się z 5 g chlorowodoru acetoamidyny i roztworem 1 g sodu w 50 cm³ alkoholu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Na gorąco odsysa się roztwór od chlorku sodowego i zagęszcza ten roztwór. Przy tym wykrystalizowuje się 2 - metylo - 4 - oksy - 5 - (β - fenoksyetylo) - pirymidyna, topniejąca w temperaturze 138°C. 12 g tego związku gotuje się z 80 cm³ roztworu bromowodoru (o ciężarze właściwym = 1,5) w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym odszczepiający się fenol przedestylowuje się z kwasem bromowodorowym. Pozostałość gotuje się z 60 cm³ tlenochlorku fosforu w ciągu godziny

pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar tlenochloru fosforu usuwa się przez destylację i pozostałość rozkłada wodą z lodem i amoniakiem. Wyciąga się ją eterem i destyluje. W ten sposób otrzymuje się 2 - metylo - 4 - chloro - 5 - (β - bromoetylo) - pirymidynę, wrzącą w temperaturze 111°C pod ciśnieniem 3 mm. 4 g tego związku ogrzewa się w ciągu 5 godzin w autoklawie do 120°C z 60 cm³ 20% -owego roztworu amoniaku w alkoholu metylowym. Roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha, pozostałość gotuje z acetonem, aceton odparowuje się i pozostałość przekształca się w chlorowodorek za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru. Otrzymany chlorowodorek topnieje w temperaturze 266°C i wykazuje właściwości podane w przykładzie V.

Przykład VII. 23 g sodu rozpuszcza się w 2 l alkoholu absolutnego i gotuje z 202 g estru kwasu formylobursztynowego i 170 g chlorowodoru fenyloacetoamidyny w ciągu 6 godzin. Po oziębieniu w wodzie z lodem odsysa się powstałe kryształy i rozpuszcza je w ługu sodowym. Z tego roztworu otrzymuje się białe kryształy o punkcie topnienia 175°C. Otrzymany związek jest estrem kwasu 2 - benzylo - 4 - oksypirymidylo - 5 - octowego.

190 g tego związku gotuje się z 500 cm³ tlenochloru fosforu w ciągu 4 godzin. Przezroczysty roztwór uwalnia się od nadmiaru tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem i rozkłada pozostałość za pomocą wody z lodem, po czym roztwór wodny zobojętnia się octanem sodu i trzykrotnie wyciąga eterem. Otrzymany roztwór eterowy wyciąga się ługiem sodowym, aż do otrzymania odczynu zasadowego, następnie przemycza wodą i suszy ponad siarczanem sodu. Po odparowaniu eteru pozostaje olej, wrzący w temperaturze 188°C pod ciśnieniem 3 mm. Jest to ester kwasu 2 - benzylo - 4 - chloropirymidylo - 5 - octowego.

50 g tego związku ogrzewa się z 500 cm³ nasyconego roztworu amoniaku w alkoholu metylowym w ciągu 5 godzin w autoklawie do 100°C. Po oziębieniu wydzielające się kryształy odsysa się i przekształtuje z alkoholu. W ten sposób otrzymuje się 2 - benzylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - acetoamid w postaci białych kryształów o punkcie topnienia 239°C.

24,2 g tego związku rozpuszcza się w mieszalniku w 5 l gorącej wody i oziębia roztwór do 5°C. W ciągu godziny wkrapla się roztwór 16 g bromu w 224 cm³ 10% -owego roztworu wodorotlenku potasu i mieszaninę tę utrzymuje się w ciągu 4 godzin w tej temperaturze. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu godziny na wrzącej kąpeli wodnej. Po oziębieniu do 20°C mieszaninę reakcyjną miesza się z 20 g benzaldehydu i 50 cm³ eteru w ciągu 5 godzin, po czym wydzielają się kryształy, które odsysa się i przemycza eterem. Związek benzaldehydowy zawiesza się w normalnym kwasie solnym i destyluje z parą wodną, aż do odpędzenia benzaldehydu. Przezroczysty roztwór wodny odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w alkoholu i strąca eterem. W ten sposób otrzymuje się kryształy chlorowodoru 2 - benzylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metyloaminy, topniejące w temperaturze 261°C z rozkładem.

Przykład VIII. Do roztworu 100 części wagowych dwunitrylu kwasu etoksymetylenomalonowego (porównać „Berichte der deutschen chem. Ges.” 55, str. 3 441) w alkoholu wkrapla się przy oziębianiu lodem alkoholowy roztwór 78 części wagowych chlorowodoru acetoamidyny, który zmieszano uprzednio z wyliczoną ilością etylanu sodowego i przesączono. Po staniu w ciągu 12 godzin odsysa się wytworzoną 4 - amino - 5 - cyano - 2 - metylopirymidynę. Przez przekształtowanie z alkoholu otrzymuje się cienkie spłśniające się igły o tempera-

turze topnienia 249°C. Pikrynian tego związku krystalizuje z wody w igłach o punkcie topnienia 215°C z rozkładem.

10 części wagowych 4 - amino - 5 - cyjano - 2 - metylopirymidyny rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym, dodaje się taką samą objętość roztworu chlorowodoru w lodowatym kwasie octowym oraz 10 części wagowych katalizatora złożonego z paladalu oraz węgla drzewnego (w stosunku 1 : 4) i mieszaninę tę traktuje się wodorem. Po 2 godzinach pochłonięte zostają 2 mole wodoru. Mieszaninę tę rozcieńcza się taką samą objętością wody, odsysa i odparowuje roztwór do sucha w próżni. Otrzymany dwuchlorowodorek - 2 - metylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny przekrystalizowuje się z rozwodnionego alkoholu i otrzymuje go z wydajnością równą teoretycznej. Pikrynian tego związku topnieje w temperaturze 224,5°C z rozkładem.

Odpowiedni związek 2 - etylowy otrzymuje się przy użyciu 90 części wagowych chlorowodoru propionoamidyny zamiast 78 części wagowych chlorowodoru acetoamidyny. Wytworzona przy tym 4 - amino - 5 - cyjano - 2 - etylopirymidyna topnieje w temperaturze 198°C.

Przez katalityczną redukcję w wyżej opisany sposób powstaje 2 - etylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyna, której dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 250°C. Wolna zasada tworzy z benzaldehydem związek trudno rozpuszczający się w eterze.

Przykład IX. 23 g sodu rozpuszcza się w 2 l bezwodnego alkoholu i gotuje w ciągu 6 godzin ze 170 g chlorowodoru fenylacetoamidyny i 199 g estru kwasu cyjanobursztynowego. Alkoholowy roztwór ten zakwasza się kwasem solnym i usuwa alkohol z parą wodną. Wodną pozostałość czyni się zasadową za pomocą ługu sodowego i wyciąga trzykrotnie eterem. Z wodnego roztworu otrzymuje się za pomocą kwasu octowego związek krystaliczny, któ-

ry topnieje w temperaturze powyżej 300°C. Jest to ester kwasu 2 - benzylo - 4 - amino - 6 - hydroksypirymidylo - 5 - octowego.

50 g tego związku gotuje się z 200 cm³ tlenochlorku fosforu w ciągu półtorej godziny. Wytworzony przezroczysty roztwór rozkłada się wodą z lodem i zobojętnia octanem sodowym. Następnie wyciąga się go trzykrotnie chlorkiem metylenu i traktuje otrzymany roztwór w chlorku metylenu ługiem sodowym i wodą. Po wysuszeniu i oddestylowaniu chlorku metylenu pozostają kryształy estru kwasu 2 - benzylo - 4 - amino - 6 - chloropirymidylo - 5 - octowego o punkcie topnienia 136°C. Można je przekrystalizować z acetonu.

20 g tego związku gotuje się z 3 l wody i 200 g pyłu cynkowego w ciągu 5 godzin. Pył cynkowy odsysa się na gorąco i uwalnia roztwór od cynku za pomocą siarkowodoru. Po usunięciu strąconego siarczku roztwór doprowadza się do małej objętości w próżni i nasycą węglanem potasu. Wydzielające się kryształy odsysa się i przekrystalizowuje z acetonu. Topnią one w temperaturze 130°C. W ten sposób otrzymuje się ester kwasu 2 - benzylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - octowego.

10 g tego związku ogrzewa się z 200 cm³ roztworu amoniaku w alkoholu metylowym w ciągu 3 godzin w autoklawie do 100°C. Po oziębieniu odsąca się wydzielone kryształy przez odessanie i przekrystalizowuje z alkoholu. W ten sposób otrzymuje się 2 - benzylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - aceto - amid o punkcie topnienia 239°C. Przekształca się go, jak wskazano w przykładzie VII, w 2 - benzylo - 4 - aminopirymidylo - 5 - metyloaminę o punkcie topnienia 261°C z rozkładem.

Przykład X. 40,7 g dwunitrylu kwasu etoksymetylenomalonowego rozpuszcza się w 100 cm³ absolutnego alkoholu i oziębia do +5°C. W ciągu godziny wkrapla się zimny roztwór 7,7 g sodu w 150 cm³ alkoholu absolutnego, do którego dodano 56,7 g

chlorowodoru fenyloacetoamidyny. Następnie mieszaninę tę miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 20°C. Strącony osad odsysa się i rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Po oczyszczeniu węglem zwierzęcym roztwór ten wprowadza się w reakcję z octanem sodowym dopóty, aż odczyn przestanie być kwaśny wobec papierka kongo. Wydzielające się kryształy przekształca się z metanolu. W ten sposób otrzymuje się białe igły 2 - benzylo - 4 - amino - 5 - cyjanopirymidyny topniejącej w temperaturze 180°C.

5,3 g tego związku rozpuszcza się w 60 cm³ normalnego kwasu solnego i dodaje 50 cm³ metanolu. Roztwór ten traktuje się następnie 0,5 g koloidalnego palladu w atmosferze wodoru dopóty, aż zostanie pochłonięte około 1 300 cm³ wodoru. Następnie roztwór reakcyjny odsąca się od katalizatora i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z mieszaniny alkoholu z eterem, aż do osiągnięcia punktu topnienia 261°C. W ten sposób otrzymuje się chlorowodorek 2 - benzylo - 4 - aminopirymidyno - 5 - metyloaminy.

Przykład XI. 3,3 g 2,4 - dwuamino - 5 - β - aminoetylo - 6 - metylopirymidyny rozpuszcza się w 60 cm³ 70% - owego kwasu octowego i wprowadza w reakcję ze stężonym roztworem 1,6 g azotynu sodowego. Skoro wywiązywanie się gazu ustanie, odparowuje się kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wprowadza w reakcję ze stężonym roztworem węglanu potasowego, przy czym wydziela się w postaci stałej 2,4 - dwuamino - 5 - acetoosyetylo - 6 - metylopirymidyna. Związek ten łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w benzenie i rozkłada się przy ogrzewaniu powyżej 200°C.

Przykład XII. 31 g dwuchlorowodoru 2 - fenylo - 4 - amino - 5 - aminometylopirymidyny rozpuszcza się w 60 cm³ wody i mieszając ogrzewa do 50 — 60°C. W

ciągu godziny dodaje się kroplami roztwór 8 g azotynu sodowego w 100 cm³ wody i utrzymuje zawartość naczynia w ciągu następnych 2 godzin w temperaturze 60°C. Następnie mętny roztwór czyni się zasadowym za pomocą węglanu sodowego i wyciąga chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi metylenowe wyciąga się rozcieńczonym kwasem solnym i roztwór w kwasie solnym zubożają się octanem sodowym. Wyciąga się go następnie chlorkiem metylenu kilka razy. Po odparowaniu chlorku metylenu pozostaje olej zestalający się stopniowo w kryształy. Jest to 2 - fenylo - 4 - amino - 5 - hydroksymetylopirymidyna, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 199°C, a pikrynian — w temperaturze 177°C.

10 g pikrynianu 2 - fenylo - 4 - amino - 5 - hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w 300 cm³ lodowatego kwasu octowego i do roztworu tego wprowadza się suchy bromowodór w temperaturze 35°C aż do nasycenia. Roztwór reakcyjny pozostawia się w spokoju w ciągu 18 godzin, po czym traktuje eterem, aż do chwili rozpoczęcia się krystalizacji. Wytworzone kryształy odsysa się i przemywa eterem. W ten sposób otrzymuje się bromowodorek 2 - fenylo - 4 - amino - 5 - bromometylopirymidyny topniejący w temperaturze 165°C.

Przykład XIII. 71 g estru kwasu 2 - metylo - 4 - chloropirymidyno - 5 - octowego ogrzewa się w autoklawie w ciągu 10 godzin do 120 — 130°C z 650 cm³ 25% - owego roztworu metyloaminy w alkoholu metylowym. Następnie produkt reakcji odparowuje się do sucha i wyciąga acetonem na gorąco. Podczas stężenia otrzymuje się metyloamid kwasu 2 - metylo - 4 - metyloaminopirymidyno - 5 - octowego w postaci kryształów o punkcie topnienia 165°C.

Przez zmydlenie wodorotlenkiem baru otrzymuje się kwas 4 - metyloaminopiry-

midylo - 5 - octowy o punkcie topnienia 217°C. Z kwasu tego przez gotowanie z alkoholowym roztworem chlorowodoru otrzymuje się 2 związki: stały związek o punkcie topnienia 111°C oraz olej, wrzący w temperaturze 132°C pod ciśnieniem 2 mm. Podczas traktowania alkoholowym amoniakiem otrzymuje się z obu związków ten sam amid kwasu 2 - metylo - 4 - metyloaminopirymidylo - 5 - octowego, z którego otrzymuje się w sposób opisany powyżej 2 - metylo - 4 - metyloamino - 5 - aminometylopirymidynę wrzącą w temperaturze 130°C pod ciśnieniem 3 mm. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 273°C.

Jeśli w powyższym przykładzie zamiast roztworu metyloaminy w alkoholu metyloowym użyje się odpowiednich roztworów dwumetyloaminy, etyloaminy i dwuetyloaminy, przeprowadzając reakcję poza tym, jak opisano powyżej, to otrzymuje się 2 - metylo - 4 - dwumetyloamino - albo 4 - etyloamino - albo też 4 - dwuetyloamino - 5 - aminometylopirymidynę, związki wrzące pod ciśnieniem 3 mm w temperaturach 132°C, 135°C i 137°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny, znamienny tym, że amidyny kwasów alkylo- względnie aralkylokarbonowych kondensuje się z estrami kwasu octowego, które oprócz grupy aminoalkylowej względnie zabezpieczonej grupy aminoalkylowej albo oprócz grupy, dającej się przeprowadzić w grupę aminoalkylową, zawierają grupę oksymetylenową, albo zetyfikowaną grupę oksymetylenową, wytwarzając odpowiedni związek 4 - oksypirymidynowy, który w zwykły sposób przekształca się w odpowiedni związek 4 - aminopirymidynowy i ewentualnie grupę obecną w położeniu 5, dającą się przeprowadzić w grupę aminoalkylową, przeprowadza się w tę grupę w zwykły sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do kondensacji z amidynami kwasów alkylo- względnie aralkylokarbonowych stosuje się nitryle kwasu octowego, zawierające związaną z atomem węgla α z jednej strony grupę oksymetylenową względnie zetyfikowaną grupę oksymetylenową albo grupę estru kwasu karbonowego, a z drugiej strony — grupę aminoalkylową względnie zabezpieczoną grupę aminoalkylową albo resztę, dającą się przeprowadzić w grupę aminoalkylową, i w tak otrzymanych związkach pirymidynowych ewentualnie obecne grupy okso względnie oksy znanymi metodami zastępuje się wodorem, a grupę ewentualnie obecną w położeniu 5, dającą się przeprowadzić w grupę aminoalkylową, przeprowadza się w tę grupę w sposób zwykły.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się ester kwasu α - oksymetylenobursztynowego względnie zetyfikowaną pochodną tego estru.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się ester kwasu octowego, zawierający grupę oksymetylenową albo zetyfikowaną grupę oksymetylenową, a prócz tego podstawiony zetyfikowaną grupą alkylową.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się ester kwasu octowego, zawierający grupę oksymetylenową albo zetyfikowaną grupę oksymetylenową i ponadto podstawiony grupą acyloaminoalkylową.

6. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się oksymetylenodwunitryl względnie zetyfikowany oksymetylenodwunitryl i grupę cyjanową w tak otrzymanej 2 - alkylo - 4 - amino - 5 - cyjanopirymidynie redukuje się do grupy aminometylowej.

7. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się ester kwasu α - cyjanooctowego, podstawiony

rodnikiem estrowym kwasu alkylokarbonowego.

8. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że do kondensacji stosuje się acetoamidynę.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że grupę wodorotlenową, znajdującą się w związku pirymidynowym w położeniu 4, zastępuje się chlorowcem przez działanie chlorowcofosforem, a następnie atom chlorowca działaniem związku amoniakalnego, zawierającego co najmniej 1 atom wodoru, związany z atomem azotu, przeprowadza się w grupę aminową, przy czym jednocześnie grupę estrową kwasu karbonowego w położeniu 5 przeprowadza się w grupę amidową kwasu karbonowego.

10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że na otrzymany uprzednio związek chlorowcowy działa się amoniakiem, wskutek czego chlorowiec zostaje zastąpiony grupą aminową, a jednocześnie grupa estrowa kwasu karbonowego w położeniu 5 zostaje przeprowadzona w grupę amidową kwasu karbonowego i tę grupę amidową kwasu karbonowego za pomocą reakcji Hoffmanna zastępuje się grupą aminową.

11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w wytworzonym związku pirymidynowym zetyfikowaną grupę alkylową, znajdującą się w położeniu 5, przez traktowanie kwasem chlorowcowodorowym przeprowadza się w grupę chlorowcoalkylową i tę grupę następnie przez traktowanie amoniakiem lub aminą pierwszorzędową albo drugorzędową zastępuje się od-

powiednią aminą, przy czym jednocześnie atom chlorowca, znajdujący się w położeniu 4 i otrzymany działaniem chlorowcofosforu na odpowiedni oksyzwiązek, zastępuje się grupą aminową.

12. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że grupę wodorotlenową, znajdującą się w położeniu 5 w odpowiednim związku pirymidynowym, działaniem chlorowcofosforu zastępuje się chlorowcem, który następnie działaniem środka redukującego zastępuje się wodorem, przy czym jednocześnie redukuje się grupę alkylokarbonoestrową, znajdującą się w położeniu 5.

13. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że 4 - amino - 5 - aminoalkylopirymidyny względnie ich sole działając kwasem azotawym przeprowadza się w odpowiednie 4 - amino - 5 - oksyalkylopirymidyny i oksy - grupę tego związku estryfikuje się zwykłymi metodami za pomocą kwasu, np. chlorowcowodorowego.

14. Odmiana sposobu według zastrz. 13, znamienna tym, że estry 4 - amino - 5 - oksyalkylopirymidyny, otrzymywane sposobem według zastrz. 13, wytwarzają się tylko w jednym zabiegu roboczym działając kwasem azotawym na 4 - amino - 5 - aminoalkylopirymidyny w obecności nadmiaru kwasu, np. chlorowcowodorowego, którym należy zestyfikować tworzącą się przejściowo grupę 5 - oksyalkylową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzykowski,
rzecznik patentowy.