



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.10.74 (P. 174520)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.76

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 51/42

Int. Cl.² C07D 239/42

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Lucjan Strękowski

Uprawniony z patentu: Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań
(Polska).

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny to jest 2-chloro-4-dwualkiloamino-5-bromopirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym reszty R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają ewentualnie podstawione grupy alkilowe lub aralkilowe a łącznie ze związanym z nimi atomem azotu stanowić mogą pierścień ewentualnie podstawiony i/lub zawierający dalsze heteroatomy.

Związki o podanym wzorze nie były dotychczas znane. Sposób według wynalazku czyni je łatwo dostępnymi. Związki o ogólnym wzorze 1 są bardzo reaktywne i mogą być wykorzystane jako substancje wyjściowe w syntezie chemicznej, zwłaszcza w syntezie preparatów o czynności biologicznej. Otrzymywanie tego rodzaju herbicydów bipirymidynowych nastroczało by przy zastosowaniu znanych substratów bardzo poważne trudności. Natomiast stosując do ich syntezy nowe pochodne pirymidyny o wzorze 1 otrzymuje się je w sposób prosty i z dużymi wydajnościami.

Według wynalazku 2-4-dwuchloro-5-bromopirymidynę o wzorze 2 poddaje się działaniu aminy o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, najkorzystniej w eterze dwuetylowym. Reakcje pochodnych pirymidyny o wzorze 2 z aminami o ogólnym wzorze 3 korzystnie jest prowadzić w temperaturze bliskiej 0°C. Uzyskane krystaliczne związki

2

oczyszcza się za pomocą krystalizacji z węglowodorów, zwłaszcza z eteru naftowego, natomiast olejste związki oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnione żelem krzemionkowym w eterze naftowym i używając mieszaniny eteru naftowego z eterem etylowym jako eluentu. Wysoka zawartość otrzymanych nowych 2-chloro-4-dwualkiloamino-5-bromopirymidyn w mieszaninie reakcyjnej w przypadku produktu olejowego daje możliwość przeprowadzenia ewentualnych dalszych reakcji chemicznych bezpośrednio na produkcie surowym nieoczyszczonym.

Otrzymane według wynalazku nowe związki mają atomy chlorowców o różnej reaktywności w reakcjach podstawiania nukleofilowego i mogą być stosowane jako półprodukty do otrzymywania preparatów o czynności biologicznej.

Wyjściową 2,4-dwuchloro-5-bromopirymidynę stosowaną w sposobie według wynalazku otrzymuje się łatwo w sposób opisany przez D.M. Mulvey, R.D. Babson, S. Zawoiski, M.A. Ryder, J. Heterocyclic Chem. 10. 79 (1973).

Przykład I. 10,6 g (0,465 mola) 2,4-dwuchloro-5-bromopirymidyny rozpuszczono w 50 ml bezwodnego eteru etylowego. Do otrzymanego roztworu chłodzonego za pomocą mieszaniny lodu z solą i energicznie mieszanego dodano kroplami 7 g (0,093 mola) 30% roztworu dwuetyloaminy w etanolu. Podczas wkraplania temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała +5°C. Po doda-

niu całej ilości aminy mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 15 minut.

Odsączono kryształy chlorowodorku dwuetyloaminy, przesącz eterowy odparowano do sucha i krystaliczną pozostałość krystalizowano z eteru naftowego. Otrzymano 9,7 g 2-chloro-4-dwuetyloamino-5-bromopirymidyny o temperaturze topnienia 62–64°C co stanowi 88% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do energicznie mieszanego i chłodzonego lodem roztworu 2,28 g (0,01 mola) 2,4-dwuchloro-5-bromopirymidyny w 15 ml bezwodnego eteru etylowego wkroplono roztwór 1,47 g (0,02 mola) dwuetyloaminy w 5 ml bezwodnego metanolu. Podczas wkrapienia temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała +7°C.

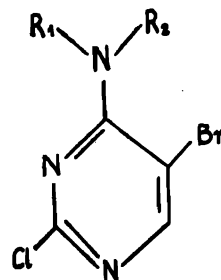
Po dodaniu całej ilości aminy mieszaninę pozostawiono przez 10 min. w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewano do wrzenia przez 20 min. Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahowano eterem etylowym, eter удалono pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt w postaci oleju oczyszczono na kolumnie chromatograficznej zawierającej 50 g żelu krzemionkowego w eterze naftowym. Zanieczyszczenia eluowano eterem naftowym a 2-chloro-4-dwuetyloamino-5-bromopirymidynę eluowano 5% mieszaniną eteru etylowego w eterze naftowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 2,41 g 2-chloro-4-dwuetyloamino-5-bromopirymidyny w postaci bezbarwnego oleju w czystości analitycznej. Stanowi to 91% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do energicznie mieszanego i chłodzonego lodem roztworu 2,28 g (0,01 mola) 2,4-dwuchloro-5-bromopirymidyny w 30 ml suchego eteru etylowego wkroplono roztwór 1,70 g (0,02 mola) piperydyny w 10 ml eteru etylowego. Podczas wkrapienia temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała +7°C. Po zakończeniu wkrapienia mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 15 minut. Odsączono osad chlorowodorku piperydyny i przesącz odparowano do sucha. Krystaliczną pozostałość krystalizowano z eteru naftowego otrzymując 2,16 g 2-chloro-4-piperydylo-5-bromopirymidyny o temperaturze topnienia 65–67°C. Stanowi to 78% wydajności teoretycznej.

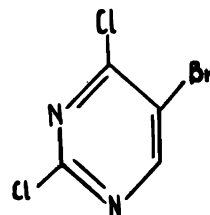
Poddając ługi krystalizacyjne rozkładowi na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym, analogicznie jak opisano powyżej, wyodrębniono dodatkowo 0,39 g produktu. Łącznie otrzymano 2,55 g 2-chloro-4-piperydylo-5-bromopirymidyny, co stanowi 92% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

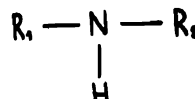
Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym reszty R_1 i R_2 są równe lub różne, oznaczają ewentualnie podstawione grupy alkilowe lub aralkilowe a łącznie ze związanym z nimi atomem azotu stanowić mogą pierścień, ewentualnie podstawiony i/lub zawierający dalsze heteroatomy, **znamienny tym**, że 2,4-dwuchloro-5-bromopirymidynę o wzorze 2 poddaje się działaniu aminy o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, najkorzystniej w eterze etylowym.



wzór 1



wzór 2



wzór 3