



OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

73853

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.08.1971 (P. 150216)

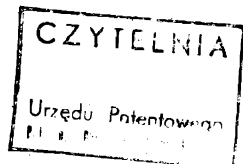
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1975

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/18



Twórca wynalazku: Jadwiga Barbara Chylińska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii
Organicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 5-nitroheksahydropirymidyny podstawionych w pozycji 1, 3, 5

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 5-nitroheksahydropirymidyny podstawionych w pozycji 1, 3 i 5 o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R^1 oznacza grupę alkilową, alicykliczną aralkilową, R^2 oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla.

Pochodne pirymidyny wytwarza się przez kondensację: pierwszorzędnych nitroparafiny z formaldehydem i odpowiednią aminą pierwszorzędową lub 2-nitropropanodwuaminy z formaldehydem. Pierwsza z tych metod polega na wprowadzeniu wodnego roztworu formaldehydu do aminy pierwszorzędowej a następnie nitroparafiny w temperaturze 0—10°C.

Wyodrębnienie produktu reakcji następuje przez wielokrotną ekstrakcję eterem etylowym, suszenie tego ekstraktu, zateżnienie pod próżnią, rozpuszczenie pozostałości w eterze naftowym, oddestylowanie nadmiaru rozpuszczalnika i w rezultacie otrzymuje się brunatny żywcowaty surowy produkt z wydajnością około 80%, który dopiero po dwukrotnej krystalizacji daje krystaliczną białą substancję. Sposób ten w warunkach przemysłowych, a nawet w półtechnicznych nie nadaje się do zastosowania ze względu na konieczność operowania niską temperaturą, oraz wykonania wielu uciążliwych operacji wymagających użycia dużych ilości lotnych i łatwopalnych rozpuszczalników.

Metody polegające na kondensacji formaldehydu z 2-nitropropanodiuolem-1,3 i odpowiednią aminą pierwszorzędową lub z 2-nitropropanodwuaminą, oprócz wyżej wspomnianych niedogodności, wymagają jeszcze wstęp-

2

niego przygotowania produktów wyjściowych, to jest 2-nitro-propanodiuolu-1,3 lub 2-nitropropanodwuaminy.

Celem wynalazku jest modyfikacja znanego sposobu wytwarzania pirymidyn przez kondensację formaldehydu z aminą pierwszorzędową i nitroparafina, która nadaje się do stosowania w skali przemysłowej, ponieważ cechuje się prostym reżimem technologicznym.

Stwierdzono, że cel wynalazku osiąga się, jeżeli kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza izobutanolu, w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika, przy czym powstającą w reakcji wodę usuwa się, korzystnie za pomocą destylacji azeotropowej z rozpuszczalnikiem, zaś formaldehyd stosuje się w postaci paraformaldehydu, a produkt końcowy w postaci wodnej zasady lub chlorowodoru wyodrębnia się przez ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej po oddestylowaniu nadmiaru rozpuszczalnika.

Według wynalazku chlorowodorek pirymidyny o wzorze przedstawionym na rysunku otrzymuje się przez zadanie oziębionego roztworu wolnej zasady roztworem acetonem stężonym kwasu solnego. Produkt końcowy otrzymamy sposobem według wynalazku wykazuje zadowalającą czystość.

Przykład I. 90,1 g (3 mole) paraformaldehydu w obecności 6 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w 400 ml wrzącego alkoholu izobutylnego. Do tak otrzymanego klarownego roztworu wkrapla się 75,1 g (1 mol) nitroetanu z taką szybkością, aby utrzymać łagodne wrzenie, roztwór ogrzewa się przez 20 minut,

następnie wkapla się 215 g (2 mole) benzyloaminy w czasie 20 minut. Całość ogrzewa się do wrzenia przez 2—3 godziny oddestylowując 25—30 ml azeotropowo wodę wraz z około 300 ml izobutanolu. Po ochłodzeniu pozostałości do temperatury 0—10°C wykrystalizowuje 5-nitro-1,3-dwubenzyl-5-metyloheksahidropirymidyna. Natomiast w celu otrzymania chlorowodoru pirymidyny, do schłodzonej do 60°C pozostałości (po oddestylowaniu wody i izobutanolu) dodaje się około 300 ml acetonu. Całość oziębia się do —5°C. Do tak ochłodzonego roztworu wkapla się oziębiony do 0°C świeżo przyrządzony roztwór 90 ml stężonego kwasu solnego w 200 ml acetonu z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła —2°C. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze 0°C. W czasie około 1 godziny wytrąca się biały czysty krystaliczny osad chlorowodoru pirymidyny. Wytrącony osad sący się, przemywa acetonem, suszy i krystalizuje z alkoholu. Wydajność surowego produktu wynosi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 45 g (1,5 mola) paraformaldehydu w obecności 3 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w 200 ml wrzącego alkoholu izobutyloвого. Do tak otrzymanego roztworu wkapla się 44,6 g (0,5 mola) nitropropanu z szybkością utrzymującą łagodne wrzenie, roztwór ogrzewa się przez 20 minut, następnie wkapla się 108 g (1 mol) benzyloaminy w czasie 15 minut. Całość ogrzewa się do wrzenia przez 1—1,5 godziny oddestylowując około 20 ml azeotropowo wodę wraz z 100—150 ml alkoholu izobutyloвого. Po ochłodzeniu pozostałości do temperatury 0—10°C wykrystalizowuje 5-nitro-1,3-dwu-benzyl-5-etyloheksahidropirymidyna. W celu otrzymania chlorowodoru pirymidyny, pozostałość (po oddestylowaniu wody i izobutanolu) chłodzi się do 60°C, dodaje 150 ml acetonu, oziębia do —5°C.

Do tak ochłodzonego roztworu wkapla się oziębiony do 0°C świeżo przyrządzony roztwór 45 ml stężonego kwasu solnego w 10 ml acetonu z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła —2°C.

Z mieszaniny reakcyjnej pozostawionej w temperaturze 0°C w czasie 1 godziny wypada krystaliczny osad chlorowodoru pirymidyny. Osad sący się, suszy krystalizuje z alkoholu. Wydajność czystego surowego produktu wynosi 85% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 5 nitroheksahidropirymidyny podstawionej w pozycji 1, 3, 5 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R¹ oznacza grupę alkilową, alicykliczną, aralkilową, R² oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, przez kondensację formaldehydu z odpowiednią nitroparafina i aminą pierwszorzędową, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza izobutanolu, w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika, przy czym powstającą w reakcji wodę usuwa się, korzystnie za pomocą destylacji azeotropowej z rozpuszczalnikiem, zaś formaldehyd stosuje się w postaci paraformaldehydu, a produkt końcowy w postaci wolnej zasady lub chlorowodoru wyodrębnia się przez ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej po oddestylowaniu nadmiaru rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że produkt końcowy wydziela się przez działanie na roztwór wolnej zasady acetonowym roztworem kwasu solnego.

