

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

131 602

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 80 05 28 (P. 224551)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 02 15

Opis patentowy opublikowano: 1986 02 28

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07D 239/22

Twórcy wynalazku: Jan Prejzner, Maria Bukowska, Mieczysław Maciejewski

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych wodoropirymidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych wodoropirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową lub R_1 oznacza grupę β -cyanoetylową, a R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub R_1 i R_3 oznaczają grupy β -cyjanopropylowe, a R_3 oznacza grupę metylową, X oznacza cząsteczkę kwasu mineralnego, ewentualnie w postaci wolnej aminy.

Związki te nadają się jako monomery do syntezy polimerów typu aminoplastów, poprzez ich reakcję z aldehydami. Okazało się, że są czynne mikrobiologicznie i mają własności przeciwrakowe.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, są znane z japońskiego opisu patentowego nr 7 033 897. Wytwarza się je przez hydrolizę kwaśną związków o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową. Hydrolizę prowadzi się za pomocą 6% kwasu azotowego w podwyższonej temperaturze. Pozostałe ze związków o wzorze 1 są nowe i nie opisane dotychczas w literaturze.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym, stosując stężone kwasy mineralne i chłodząc mieszaninę reakcyjną. Po zakończeniu hydrolizy wytworzony związek można zobojętnić amoniakiem i wtedy uzyskuje się związek w postaci wolnej aminy. Hydrolizę korzystnie prowadzi się w temperaturze od 0°C do 20°C, korzystnie za pomocą kwasu azotowego lub solnego. W takich warunkach prowadzenia reakcji, w związku o wzorze 2 hydrolizie ulega tylko grupa iminowa w pozycji 4 i grupa cyjanowa w ugrupowaniu cyjanoiminowym = N-CN. Powstają związki zawierające grupy ketonowe i karbonylowe. Przykładem takich związków jest chlorowodorek i azotyn 2-karbamylolimino-4-ketosześciowodoropirymidyna.

Wytworzony w wyniku hydrolizy związek jest w postaci soli z kwasem stosowany do hydrolizy. Po zobojętnieniu amoniakiem uzyskuje się związek w postaci wolnej aminy. Związek o wzorze ogólnym 1 oraz jego sole z kwasami, wytworzone sposobem według wynalazku, nie różnią się w zasadzie właściwościami chemicznymi i ich użytecznością. Jedyne cechują je inne właściwości fizyczne, jak np. rozpuszczalność i temperatura topnienia. Sole są łatwiej rozpuszczalne w wodzie niż odpowiadające im wolne aminy. W zależności od zastosowania związku stosuje się jedną lub drugą, korzystniejszą w danych warunkach postać. Tak więc np. do zastosowania w reakcjach przeprowadzanych w środowisku wodnym, związki w postaci soli są dogodniejsze, bowiem wykazują lepszą rozpuszczalność. Sól, jako związek obojętny w stosunku do aminy, wywołuje mniejsze skutki uboczne

jako lek. Natomiast stosując postać trudniej rozpuszczalną można zwolnić jego działanie w organizmie.

Przedmiot wynalazku ilustrują następujące przykłady.

Przykład I. 0,2 g 2-cyanoimino-4-imosześciowodoropirymidyny rozpuszczono chłodząc i mieszając w 3 ml stężonego kwasu solnego. Po 5 godzinach z pozostawionej w temperaturze pokojowej mieszaniny reakcyjnej odsączono wydzielony osad. Po przemyciu etanolem i wodą otrzymano 0,21 g chlorowodoru 2-karbamyl-imino-4-ketosześciowodoropirymidyny o temperaturze topnienia 206–207°C.

Przykład II. Do 12 ml kwasu azotowego o stężeniu około 40% dodano chłodząc 300 mg 2-cyanoimino-4-imosześciowodoropirymidyny. Roztwór pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 10 godzin. Do pozostałości otrzymanej po odpędzeniu wody i kwasu azotowego, dodano około 5% roztwór wody amoniakalnej. Wydzielony osad odsączono, otrzymano 0,170 g 2-karbamyl-imino-4-ketosześciowodoropirymidyny o temperaturze topnienia 212–213°C.

Przykład III. 0,3 g 2-cyanoimino-1,3-dwu/β-cyjanopropylu/-4-imino-5-metylosześciowodoropirymidyny dodano chłodząc i mieszając do 5 ml stężonego HCl. Po 10 godzinach do mieszaniny dodano wody, zatężono, dodano etanolu i rozcieńczonego amoniaku. Po zatężeniu wydzielono 0,2 g stałej substancji 2-karbamyl-imino-1,3-dwu/β-cyjanopropylu/-4-keto-5-metylosześciowodoropirymidyny. W widmie IR (w KBr) widoczne są pasma: 2200 cm⁻¹ C≡N alifatyczne, 1698 cm⁻¹ C=O w pierścieniu pirymidynowym, 1600–1550 cm⁻¹ szerokie pasmo $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N--C--NH}_2}}$.

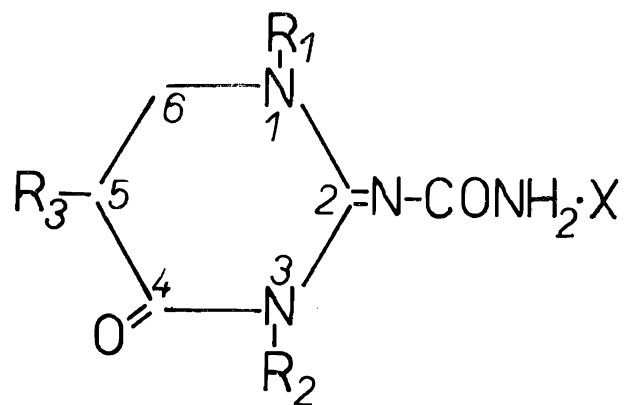
Przykład IV. 1 g 2-cyanoimino-1/β-cyanoetylu/-4-imosześciowodoropirymidyny dodano chłodząc i mieszając do 10 ml stężonego HCl. Pozostawiono w temperaturze około 10° przez 10 godzin. Dodano 35 ml wody, zatężono i dodano etanol. Wydzielony osad odsączono i potraktowano rozcieńczonym amoniakiem. Otrzymano 0,7 g 1-/β-cyanoetylu/2-karbamyl-imino-4-ketosześciowodoropirymidyny o temperaturze topnienia 159–161°C. W widmie IR (w KBr) widoczne jest pasmo: 2200 cm⁻¹ C≡N alifatyczne, 1700 cm⁻¹ C=O w pierścieniu pirymidynowym i szerokie pasmo 1600–1550 cm⁻¹ odpowiadające $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N--C--NH}_2}}$.

Przykład V. 0,2 g 2-cyanoimino-4-imino-5-metylosześciowodoropirymidyny rozpuszczono w 4 ml stężonego HCl przy równoczesnym chłodzeniu i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 8 godzin. Dodano wody, etanolu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, prawie do sucha. Do pozostałości dodano wodny roztwór amoniaku. Otrzymano 0,19 g stałej substancji 2-karbamyl-imino-4-keto-5-metylosześciowodoropirymidyny. W widmie IR (w KBr) widoczne są pasma: 1695 cm⁻¹ C=O w pierścieniu pirymidynowym, 1600–1550 cm⁻¹ szerokie pasmo $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N--C--NH}_2}}$.

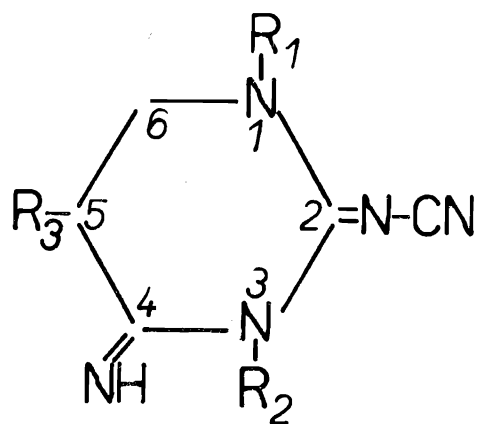
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych wodoropirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, a R₃ oznacza atom wodoru lub grupę metylową lub R₁ oznacza grupę β-cyanoetylową, a R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru lub R₁ i R₂ oznaczają grupy β-cyjanopropylowe, a R₃ oznacza grupę metylową, X oznacza cząsteczkę kwasu mineralnego, ewentualnie w postaci wolnej aminy, z n a m i e n n y t y m, że związki o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym, stosując stężone kwasy mineralne i chłodząc mieszaninę reakcyjną, po czym ewentualnie zobojętnia się amoniakiem.

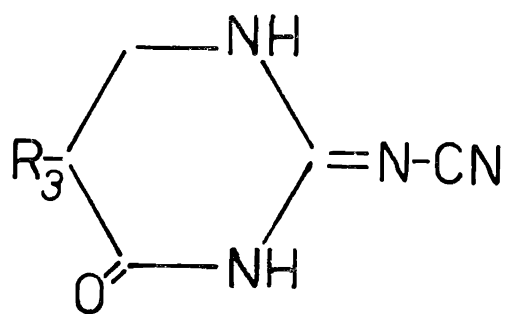
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas mineralny stosuje się kwas solny lub kwas azotowy.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3