



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47186

Kl. 12 p, 7/01
Kl. internat. C 07 d

The Wellcome Foundation Limited *)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-arylometylo-pirymidyny

Patent trwa od dnia 9 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 3 września 1959 r. dla zastrz. 1, 2

20 listopada 1959 r. dla zastrz. 3

11 lipca 1960 r. dla zastrz. 4 (Wielka Brytania)

Grupa 2,4-dwuamino-5-arylometylopirymidyn zawiera wiele związków o aktywności chemoterapeutycznej. W szczególności 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwualkoksybenzylo)-pirymidyny z dalszymi podstawnikami lub bez podstawników w pierścieniu benzenowym mają bardzo silne działanie przeciwbakteryjne, specjalnie wobec *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* wraz ze szczepami odpornymi na antybiotyki. Związki te wykazują współdziałanie w połączeniu z sulfanilamidami i te połączenia są skuteczne wobec pasożytniczego pierwotniaka *Eimeria tenella*, organizmu wywołującego kokcydiozę u kurcząt.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: Paul Stenbuck i Herald Malcolm Wood.

Dotychczas związki te wytwarzano z odpowiedniego aromatycznego aldehydu w siedmiostopniowym procesie; w tym celu

- a) aldehyd aromatyczny kondensuje się z kwasem malonowym,
 - b) utworzony kwas β -aryloakrylowy estryfikuje się,
 - c) ester redukuje się,
 - d) utworzony ester β -arylopropiopionowy kondensuje się z estrem mrówkowym,
 - e) utworzony ester α -mrówkowy kondensuje się z guanidyną,
 - f) utworzoną 2-amino-4-hydroksy-5-arylometylopirymidynę chloruje się i
 - g) 2-amino-4-chloro-5-arylometylopirymidynę aminuje się otrzymując produkt końcowy.
- Chociaż stopnie a) do c) dają doskonałą wydajność jednakże wszystkie stopnie od d) do g)

dają wydajności niezadowalające. Wielka ilość stadiów procesu i małe wydajności w ostatnich czterech stadiach powodują, że końcowe produkty są bardzo kosztowne, np. uzyskana tym procesem całkowita wydajność 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny wynosi tylko 5 — 10%. Stwierdzono, że 2,4-dwuamino-5-arylometylopirymidynę o wzorze II można łatwo otrzymać z dobrą ogólną wydajnością, wynoszącą 25 — 30% w niektórych przypadkach, oraz 60% w innych, przez kondensowanie aromatycznego aldehydu $Ar \cdot CHO$ z β -podstawionym propionitrylem $Y \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CN$, otrzymując jako produkt pośredni nową substancję składającą się z jednego lub kilku nitryli o wzorach Ia i Ib, którą następnie kondensuje się z guanidyną.

Proces przedstawiony jest schematycznie na rysunku. W podanych wzorach Ar oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową, Y oznacza grupę elektrofilową taką jak eterowa, tioeterowa lub trzeciorzędowa grupa aminowa albo atom chlorowca, korzystnie grupę alkoksylową. W kondensacjach z β -podstawionym propionitrylem o wzorze $Y \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CN$ w roztworze alkoholowym, zachodzi wymiana grupy elektrofilowej, a grupa Y w pośrednim produkcie według wzorów Ia i Ib oznacza wtedy głównie grupę alkoksylową, odpowiadającą alkoholowi stosowanemu jako rozpuszczalnik. Jeśli Y w β -podstawionym propionitrylu oznacza grupę alkilotio — lub dwualkiloaminową wymiana jest częściowa, gdy Y oznacza atom chlorowca, wymiana jest całkowita. Jeśli w β -podstawionym propionitrylu Y oznacza grupę alkoksylową różną od tej, która pochodzi od alkoholu stosowanego jako rozpuszczalnik, wymiana nie jest zupełna, lecz jest bardzo intensywna. Gdy Y zostaje usunięte podczas kondensacji z guanidyną, jego tożsamość w obrębie wyszczególnionych granic ma małe praktycznie znaczenie.

Reakcję prowadzącą do pośredniego produktu o wzorze Ia i Ib prowadzi się w obecności silnie zasadowego katalizatora takiego jak anion alkoksydowy lub amidowy. Stosowanie anionu amidowego np. amidku sodowego wymaga rozpuszczalnika bezwodnego. W praktyce reakcję prowadzi się najkorzystniej w roztworze niższego alkoholu, stosując jako katalizator pochodną sodową tego alkoholu. Gdy pracuje się w roztworze alkoholowym można stosować akrylonitryl, który wchodzi w dodatkową reakcję z alkoholem stosowanym jako

rozpuszczalnik i tworzy odpowiedni β -podstawiony propionitryl in situ.

Podczas reakcji prowadzącej do pośrednich produktów o wzorze Ia i Ib wytwarza się woda. Na ogół korzystnie jest usuwać ją na przykład przez azeotropową destylację lub przez dodanie reagenta takiego jak metylan magnezowy.

Pośredni produkt stanowi głównie mieszaninę izomerów o wzorach Ia i Ib (każdy z nich może istnieć w postaciach geometrycznie izomerycznych). Jeżeli jest to pożądane, można produkt pośredni oczyścić od innych związków przez destylację w próżni. W niektórych przypadkach krystaliczne związki oddzielono i wykazywały one budowę o wzorze Ia. W warunkach alkalicznych izomery są w równowadze.

Kondensację pośredniego produktu o wzorze Ia i Ib z guanidyną prowadzi się w roztworze dowolnego niższego alkoholu, korzystnie stosując 2—3 gramorównoważników guanidyny na każdy gramorównoważnik produktu pośredniego o wzorze Ia i Ib. Gdy Ar ma podstawnik alkoksylowy w położeniu 2 lub 4, szczególnie korzystne jest stosowanie odpowiedniego alkoholu jako rozpuszczalnika. Do wytwarzania 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny i 2,4-dwuamino-5-(3, 4, 5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny, które posiadają szczególną aktywność biologiczną, korzystnie jest stosować metanol jako rozpuszczalnik. Może on być stosowany w temperaturze wrzenia lub w nieco niższej, na przykład 56°. Jeśli mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia, pożądane jest mieszanie dla zapobieżenia gwałtownemu wrzeniu wskutek przegrzewania się cieczy, ponieważ znaczna część produktów pirymidyny o wzorze II krystalizuje podczas reakcji.

W przypadkach, gdy izomer pośredniego produktu o wzorze Ia został oddzielony, otrzymuje się taki sam wynik kondensacji guanidyny z czystym izomerem jak i wychodząc z surowych mieszanin izomerów. Stężenie pośredniego produktu korzystnie wynosi 0,5—1,0 mola.

Wydajność pirymidyny o wzorze II z kondensacji pośredniego produktu Ia i Ib z guanidyną, zależy od natury Ar , wynosząc w pewnych przypadkach 80% i około 40—45% w innych. Ta niższa wydajność jest wyraźnie związana z zachodzącą jednocześnie polimeryzacją. To jest nie do uniknięcia, gdyż polimeryzacji podlegają podstawniki Ar , które są czasami pożądane w wytwarzanym związku.

Możliwe jest prowadzić konwersję aroma-

tycznego aldehydu w pirymidynę o wzorze II w jednej operacji. W tym celu guanidynę dodaje się wprost do nieoczyszczonej mieszaniny reakcyjnej zawierającej pośredni produkt o wzorze Ia i Ib i wyosabnia się pirymidynę o wzorze II jako produkt końcowy. Wydajność jest w przybliżeniu taka sama jak wydajność osiągana w wielostopniowym procesie i to uproszczenie przynosi znaczną korzyść praktyczną wskutek większej łatwości operowania w skali przemysłowej. W takiej operacji 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę można otrzymać z większą niż 30%-ową wydajnością z aldehydu weratrowego.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza, a ciśnienie w milimetrach rtęci. Produkty pośrednie, mieszaniny Ia i Ib nazywa się „alnitrylami”. Rozpuszczalnik opisany jako „alkohol” jest bezwodnym etanolem, zawierającym 5% metanolu.

Przykład I. 33 g aldehydu weratrowego i 20 g β -etoksypropionitrylu dodano do roztworu 2,8 g metanolanu sodowego w 140 ml bezwodnego alkoholu. Roztwór destylowano powoli usuwając około 40 ml destylatu w ciągu każdej $\frac{1}{2}$ godziny i zastępując tę ilość świeżym bezwodnym alkoholem. Po dwóch godzinach roztwór stężono w próżni do gęstego syropu i rozcieńczono 500 ml zimnej wody. Weratrylonitryl ekstrahowano eterem. Eterowy wyciąg przemycano wodą, aż do odczynu obojętnego cieczy z przemycia i wysuszono nad siarczanem sodowym. Eter odparowano, a pozostałość destylowano przy 0,45 mm. Otrzymano 37,7 g β -etoksyweratrylonitrylu (76% wydajności) w temperaturze 155–175°, temperatura topnienia 55–57° po przekrystalizowaniu w etanolu. Roztwór jego w alkoholu miał w ultrafiolecie maksima absorpcyjne przy 324 m μ (ϵ = 13600), 295 m μ (ϵ = 10900) i 238 m μ (ϵ = 10000), wskazujące na obecność grupy chromoforowej NC · C = C.R i budowę α -weratrylideno- β -etoksypropiononitrylu. 14,25 g chlorowodorku guanidyny rozpuszczonego w 25 ml metanolu dodano do 8,1 g metanolanu sodowego rozpuszczonego w 35 ml metanolu. Chlorek sodowy odsączono i przemyto 30 ml metanolu. Przesącz i ciecz z przemycia dodano do 12,35 g α -weratrylideno- β -etoksypropiononitrylu i roztwór ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godzin. Szlam ochłodzono w łaźni z lodem i stały produkt odsączono i przemyto zimnym metanolem. Przesącz i ciecz z przemycia zmniejszono przez

ogrzewanie do wrzenia do 60 ml, po czym ogrzewano do wrzenia w ciągu 18 godzin. Szlam oziębiono w łaźni z lodem, stały produkt odsączono, przemyto zimnym metanolem i dodano do pierwszego rzutu. Surową 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę rozpuszczono w 50 ml 10%-owego kwasu octowego, przesączono i wytrącono powtórnie przez dodanie amoniaku w celu doprowadzenia do wartości pH = 8,5. Powtórnie wytrąconą pirymidynę przemyto wodą, a następnie 50%-owym wodnym acetonem i wysuszono w temperaturze 100° otrzymując 4,4 g (34% wydajności).

Użycie β -metoksy- β -izopropoksy-, lub β -n-butoksypropionitrylu rozpuszczonego w odpowiednim alkoholu dało homolog β -alkoksyweratrylonitryl. Jeśli rozpuszczalnik był etanolowy, weratrylonitryl nie był jednorodny, lecz zawierał nieco związku β -etoksyowego. Takie mieszaniny nie mogły wprowadzić krystalizować, lecz były odpowiednie do cyklizacji z guanidyną.

Podobne mieszaniny uzyskano stosując β -etoksypropionitryl rozpuszczony w alkoholu innym niż etanol. 6 g sodu rozpuszczono w 350 ml metanolu i dodano 82,5 g aldehydu weratrowego i 49,5 g β -etoksypropionitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 24 godzin po czym produkt poddano obróbce sposobem z przykładu VIII. Otrzymano 48 g weratrylonitrylu (38% wydajności) łatwo cyklizującego z guanidyną. Zastosowanie n-propanolu zamiast metanolu dało z 20%-ową wydajnością weratrylonitryl a zastosowanie n-butanolu zamiast metanolu (czas ogrzewania do wrzenia 4 godzin) dało z 20%-ową wydajnością weratrylonitryl odpowiedni do następnej kondensacji z guanidyną.

Do konwersji w wyżej topniejący związek β -metoksyowy, rozpuszczono w 4 g α -weratrylideno- β -etoksypropionitryl, o temperaturze topnienia 57°, w 50 ml metanolu, w którym już było rozpuszczone 0,1 g sodu. Roztwór ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godziny, oziębiono i zaszczerpiono β -metoksyweratrylonitrylem. Następnego dnia wydzielony osad odsączono, przemyto lodowatym metanolem, w którym większość osadu rozpuściła się. Stała pozostałość (0,7 g) topniała w temperaturze 45–48°. Ług macierzysty i ciecz z przemycia odparowano do około 25 ml i ogrzewano do wrzenia w ciągu 1,5 godziny. Po pozostawieniu na noc utworzony osad odsączono i przemyto jak poprzednio; pozostałość (0,2 g) topniała w temperaturze 61–69°. Przesącz znowu odparowano do małej

objętości i ogrzewano do wrzenia w ciągu 1,5 godziny, po oziębieniu otrzymano 1,3 g stałego produktu, o temperaturze topnienia 73° identycznego z α -weratryliden- β -metoksypropionitrylem, opisanym w przykładzie XVI.

Przy kondensacji β -etoksyweratrylonitrylu z guanidyną można zastąpić nadmiar guanidyny metanolem sodowym. 12,5 g β -etoksyweratrylonitrylu zmieszano z 2,95 g guanidyny i z 5,4 g metanolanu sodowego w 100 ml metanolu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Utworzony stały produkt odsączono i przemyto małą ilością metanolu. Ługi macierzyste i ciecz z przemycia stężono do około 50 ml i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Otrzymano drugi rzut stałego produktu, który przemyto wodnym acetonem. Cała wydajność wyniosła 3 g 2,4-dwuamino-5-(3, 4-dwumetoksybenzyl)-pirymidyny (23% wydajności), o temperaturze topnienia 228°.

Można także zastosować węglan guanidyny zamiast wolnej zasady. 12,5 g β -etoksyweratrylonitrylu wymieszano z 34 g węglanu guanidyny w 100 ml metanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Stały produkt odsączono do 40 ml i dalej traktowano 17 g węglanu guanidyny. Otrzymany stały produkt odsączono, połączono z pierwszym rzutem, traktowano 50 ml wodnego acetonu i osuszono. Otrzymano 1,4 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzyl)-pirymidyny (11% wydajności), o temperaturze topnienia 223°.

Przykład II. 588 g 3, 4, 5-trójetoksybenzaldehydu i 297 g β -etoksypropionitrylu dodano do roztworu 42 g metanolanu sodowego w 2100 ml bezwodnego alkoholu. Roztwór destylowano powoli usuwając 425 ml destylatu na 1/2 godziny i zastępując tę ilość świeżym alkoholem. Po 2 godzinach roztwór stężono w próżni do konsystencji syropu i zmieszano z 2000 ml wody w temperaturze 0°. Dodano kwas octowy doprowadzając wartość pH do 6—7, po czym dodano amoniaku doprowadzając wartość pH do 8,5. Oleisty produkt zestalił się. Wodną warstwę zdekantowano i produkt przemyto 2000 ml wody o temperaturze 0°. Częściowo krystaliczny β -etoksy — 3, 4, 5-trójetoksybenzylidenonitryl wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i otrzymano 791 g (87% wydajności) produktu odpowiedniego do cyklizacji z guanidyną. α -3, 4, 5-trójetoksybenzyliden- β -etoksypropionitryl wyosobniono w postaci stałego produktu, topniące-

go w temperaturze 74—75° po przekrystalizowaniu w etanolu; dalsza krystalizacja w metanolu podniosła temperaturę topnienia do 79—80°.

740 g chlorowodoru guanidyny rozpuszczonego w 1500 ml metanolu dodano do 420 g metanolanu sodowego, rozpuszczonego w 2700 ml metanolu. Chlorek sodowy przesączono i przemyto 450 ml metanolu. Przesącz i ciecz z przemycia dodano do 721 g α -3, 4, 5-trójetoksybenzyliden- β -etoksypropionitrylu i roztwór ogrzewano do wrzenia w ciągu dwóch godzin. Po pozostawieniu w ciągu nocy w temperaturze 3° mieszaninę zaszczipiono 2,4-dwuamino-5-(3, 4, 5-trójetoksybenzyl)-pirymidyną i otrzymano 120 g surowego produktu. Przesącz stężono do 1500 ml przez ogrzewanie do wrzenia pod ciśnieniem atmosferycznym, po czym ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, przy czym temperatura wrzenia utrzymywana była w sumie w ciągu 4 godzin. Pozostawiono na noc w temperaturze 3° z kryształkiem zaszczipiającym i otrzymano drugi rzut 100 g surowego produktu. Przesącz dalej stężono przez odpędzenie dalszych 1000 ml przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 3 godzin. Po 2 dniach w temperaturze 3° otrzymano trzeci rzut 55 g surowego produktu. 284 g surowego produktu przekrystalizowano w 2000 ml gorącego 80%-owego alkoholu i otrzymano 214 g 2,4-dwuamino-5-(3, 4, 5-trójetoksybenzyl)-pirymidyny (28% wydajności) w postaci jasnożółtych kryształów, o temperaturze topnienia 195—197°.

W podobny sposób przez kondensację guanidyny z β -metoksy — lub β -izopropoksypropionitrylu w etanolu otrzymuje się oleiste produkty, które dają z dostateczną wydajnością 2,4-dwuamino-5-(3, 4, 5-trójetoksybenzyl)-pirymidynę.

Do konwersji w β -metoksyłowy związek rozpuszczono 3,5 g α -3, 4, 5-trójetoksybenzyliden- β -etoksypropionitrylu, o temperaturze topnienia 79—80° w 20 ml metanolu, w którym było rozpuszczone 0,1 g sodu. Roztwór ogrzewano do wrzenia w ciągu 4 godzin i oziębiono. Stały produkt oddzielono, przekrystalizowano dwukrotnie w etanolu i otrzymano 1,5 g α -3, 4, 5-trójetoksybenzyliden- β -metoksypropionitrylu, o temperaturze topnienia 85°. Mieszana temperatura topnienia ze związkiem wyjściowym wykazała dużą depresję. Produkt ma maksimum absorpcyjne przy 232 m μ (ϵ = 15140) i 308 m μ (ϵ = 15060) i minimum przy 260 m μ (ϵ = 2760).

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, 367 g 3-metoksy-4-n-butoksy-5-bromobenzaldehydu wprowadzono w reakcję z 160 g β -etoksypropionitrylu w roztworze 18 g metanolanu sodowego w 895 ml alkoholu. Otrzymano 374 g β -etoksy-3-metoksy-4-n-butoksy-5-bromobenzylidenonitrylu (80% wydajności po oczyszczeniu) w postaci niedestylowanego oleju.

Guanidynę (z 285 chlorowodorku) rozpuszczoną w 1650 ml metanolu dodano do 351 g β -etoksy-3-metoksy-4-n-butoksy-5-bromobenzylidenonitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym pozostawiono w temperaturze 2° w ciągu 2 dni. Rzut 10 g kryształów odsączono, a ług macierzysty i ciecz z przemycia stężono przez ogrzewanie do wrzenia i odpędzenie 500 ml metanolu. Roztwór oziębiono w ciągu 1 godziny w kąpeli z lodu i acetonu, otrzymując drugi rzut 32 g kryształów. Ług macierzysty i ciecz z przemycia stężono przez odpędzenie 500 ml metanolu i ochłodzono, lecz stały produkt nie wytrącił się. Roztwór rozcieńczono 200 ml metanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym stężono go pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego syropu, a następnie rozcieńczono 750 ml alkoholu i ochłodzono w kąpeli z lodem otrzymując trzeci rzut w ilości około 75 g. Ług macierzysty stężono pod zmniejszonym ciśnieniem i wiano do 2000 ml eteru. Górną warstwę zdekantowano, dodano 1000 ml eteru razem z pomocniczym materiałem filtracyjnym i połączony roztwór eterowy przesączono przez pomocniczy materiał filtracyjny. Przesącz stężono pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego syropu, który rozpuszczony w alkoholu przez ochłodzenie dał czwarty rzut kryształów. Cztery rzuty połączono, rozpuszczono w 2800 ml gorącej wody, zawierającej 280 ml kwasu octowego i traktowano węglem drzewnym. Przesącz oziębiono w ciągu nocy do temperatury 2° i stały produkt odsączono, przemyc to wodą i wymieszano z 700 ml wody doprowadzając amoniakiem wartość pH do 11. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 70° i ochłodzono. Otrzymano 54 g 2,4-dwuamino-5-(3-metoksy-4-n-butoksy-5-bromobenzyl)-pirymidyny o temperaturze topnienia 178—180°.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I 70 g 4-chlorobenzaldehydu wprowadzono w reakcję z 50 g β -etoksypropionitrylu w roztworze 7 g metanolanu sodowego w 350 ml alkoholu. Otrzymano 83 g surowego β -etoksy-

4-chlorobenzylidenonitrylu (75% wydajności) w postaci niedestylowanego oleju, który nie posiadał mocnego charakterystycznego zapachu 4-chlorobenzaldehydu i β -etoksypropionitrylu.

Guanidynę (z 57 g chlorowodorku) rozpuszczoną w 360 ml metanolu dodano do 44 g β -etoksy-4-chlorobenzylidenonitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin, po czym chłodzono w kąpeli z lodem w ciągu 1 godziny. Osad odsączono i przemyc to metanolem. Przesącz i ciecz z przemycia odpędzono pod atmosferycznym ciśnieniem do 250 ml objętości, po czym ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Roztwór ochłodzono i otrzymano drugi rzut kryształów. Przesącz i ciecz z przemycia stężono pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego syropu, który rozcieńczono alkoholem. Trzeci rzut wytrącił się, a czwarty otrzymano z przesączu po pozostawieniu na noc w temperaturze 2°. Cztery rzuty połączono i po utworzeniu papki przemyc to lodowatym alkoholem w celu usunięcia zabarwienia, po czym w 175 ml gorącego 10%-owego kwasu octowego. Po traktowaniu węglem drzewnym z jasnozielonego roztworu otrzymano przez chłodzenie kryształy octanu 2,4-dwuamino-5-(4-chlorobenzyl)-pirymidyny, jeszcze bardzo zabarwione. Octan zmieszano na papkę z wodą w temperaturze 60° i doprowadzono amoniakiem do wartości pH = 8,0. Po chłodzeniu stały produkt odsączono i utworzono papkę z acetonem w celu odbarwienia. Otrzymano 9 g 2,4-dwuamino-5-(4-chlorobenzyl)-pirymidyny o temperaturze topnienia 214—217°. Aceton stężano i utworzoną papkę ponownie rozpuszczano w minimalnej ilości wrzącego acetonu. Otrzymano 1,0 g kryształów, o temperaturze topnienia 218—220°. Całkowita wydajność wyniosła 10 g (21%).

Przykład V. 20 g 3-etoksybenzaldehydu i 20 ml β -etoksypropionitrylu dodano do 160 ml absolutnego etanolu, w którym było rozpuszczone 2,5 g sodu. Roztwór ogrzewano w kolumnie do destylacji frakcjonowanej. Dodano 40 ml benzenu i usunięto około 100 ml destylatu powoli w ciągu 8 godzin. Następnie roztwór pozostawiono na noc, szybko stężono i rozdzielono między eter i wodę. Warstwę eterową przemyc to roztworem dwusiarczynu, osuszono krótko nad chlorkiem wapniowym i odparowano. Olejową pozostałość destylowano przy 1 mm i otrzymano z 71%-ową wydajnością β -etoksy-3-etoksybenzylidenonitryl w postaci oleju wrzące-

go w temperaturze 140—165°, stanowiącego prawdopodobnie mieszaninę izomerów.

11 g β -etoksy-3-etoksybenzylidenonitrylu traktowano roztworem guanidyny w metanolu, jak w poprzednich przykładach. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin (krótszy czas powodował niższą wydajność). Przy oziębieniu wydzielił się stały produkt, który odsączono i przemyto kolejno metanolem, wodą, acetonem i eterem. Ten rzut produktu ważył 8,3 g, dalszy rzut 0,7 g otrzymano z ługów macierzystych (75% wydajności). Do analizy przekrystalizowano go w metanolu, po czym topniał w temperaturze 174°. Skład jego odpowiadał dokładnie 2,4-dwuamino-5-(β -etoksybenzylo)-pirymidynie.

Przykład VI. 12 m β -etoksypropionitrylu skondensowano z 18,5 g 3-metoksy-4-sym-butoksybenzaldehydu sposobem z przykładu V, otrzymując β -etoksy-3-metoksy-4-sym-butoksybenzylidenonitryl. Olej oczyszczono chromatograficznie.

β -etoksy-3-metoksy-4-sym-butoksybenzylidenonitryl wprowadzono w reakcję z guanidyną, sposobem z przykładu IX. Otrzymano 2,4-dwuamino-5-(3-metoksy-4-sym-butoksybenzylo)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 181°.

Przykład VII. 12 g β -etoksypropionitrylu skondensowano z 21 g 3-metoksy-4-n-oktyloksybenzaldehydu sposobem z przykładu V, otrzymując β -etoksy-3-metoksy-4-n-oktyloksybenzylidenonitryl, jako olej wrzący w granicach temperatur 130—140°, który przedestylowano przy 2—6 mm, β -etoksy-3-metoksy-4-n-oktyloksybenzylidenonitryl wprowadzono w reakcję z guanidyną, sposobem z przykładu IX. Otrzymano 2,4-dwuamino-5-(β -metoksy-4-n-oktyloksybenzylo)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 156°.

Przykład VIII. Rozpuszczono 2,3 g sodu w 150 ml alkoholu i dodano 21,3 g benzaldehydu i 20 g β -etoksypropionitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin po czym oddestylowano około 120 ml alkoholu. Pozostałość traktowano 150 ml wody i ekstrahowano trzy razy eterem (300 ml w całości). Wyciąg osuszono nad siarczanem sodowym i eter oddestylowano. Destylacja przy 5 mm w temperaturze 160—180° dała 10 g β -etoksybenzylidenonitrylu (26% wydajności).

10 g β -etoksybenzylidenonitrylu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 60 ml 18,4%-owego roztworu guanidyny w metanolu. Po 18 godzinach mieszaninę stężono do połowy

pierwotnej objętości i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Stały produkt odsączono po oziębieniu, przemyto wodnym acetonem i wysuszono. Otrzymano 3 g 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny, o temperaturze topnienia 196° (28% wydajności).

Przykład IX. Zastosowanie 3-metoksy-4-n-butoksybenzaldehydu w procesie opisanym w przykładzie VIII dało z 67% wydajnością nie-destylowany β -etoksy-3-metoksy-4-n-butoksybenzylidenonitryl.

36 g surowego β -etoksy-3-metoksy-4-n-butoksybenzylidenonitrylu zmieszano z 150 ml 14,75%-owego roztworu guanidyny w metanolu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Utworzony stały produkt odsączono i przemyto małą ilością metanolu. Ług macierzysty i ciecz z przemycia stężono do około 75 ml i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Otrzymano drugi rzut produktu stałego. Połączony produkt stały przemyto wodnym acetonem i wysuszono. Otrzymano 7,6 g 2,4-dwuamino-5-(3-metoksy-4-n-butoksybenzylo)-pirymidyny (21% wydajności) o temperaturze topnienia 135°.

Przykład X. Mieszaninę 14 g metanolanu sodowego, 82,5 g aldehydu weratrowego 49,5 g β -etoksypropionitrylu i 350 ml dioksanu ogrzewano w temperaturze 100° w ciągu 4 godzin, od czasu do czasu wstrząsając. Rozpuszczalnik oddestylowano przy 25 mm Hg i pozostałość traktowano 350 ml wody i ekstrahowano 3×133 ml eteru. Roztwór eterowy osuszono nad siarczanem sodowym i eter oddestylowano. Pozostałość destylowano przy 0,9 mm Hg w temperaturze 172—186°. Otrzymano 20 g β -etoksyweratrylonitrylu (16% wydajności), odpowiedniego do następnej kondensacji z guanidyną.

Przykład XI. 59 g aldehydu weratrowego rozpuszczono w 200 ml suchego benzenu i dodano 35,5 g β -etoksypropionitrylu. Mieszaninę mieszano dobrze i dodano 14 g amidku sodowego, po czym ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oziębieniu produkt traktowano 25 ml alkoholu i początkowo ostrożnie wodą w ilości do 300 ml. Warstwę benzenową oddzielono, warstwę wodną przemyto benzenem i połączone warstwy benzenowe osuszono, po czym azeotropowo oddestylowano benzen. Produkt destylował przy 2 mm i otrzymana w temperaturze 150—200° frakcja składała się zasadniczo z β -etoksyweratrylonitrylu (27% wydajności), odpowiedniego do następnej kondensacji z guanidyną.

Przykład XII. 5,8 g sodu i kryształ siarczanu żelazowego dodano mieszając do 500 ml ciekłego amoniaku w kolbie umieszczonej w łaźni oziębianej alkoholem i stałym dwutlenkiem węgla. Gdy sól rozpuścił się dodano mieszaninę 41,5 g aldehydu weratrowego i 25 g β -etoksypropionitrylu. Mieszaninę mieszano w ciągu 4 godzin i amoniak odparowano. Pozostałość traktowano 25 ml i ekstrahowano najpierw ostrożnie wodą w ilości do 250 ml. Mieszaninę ekstrahowano 3×100 ml eteru i wyciąg osuszono nad siarczanem sodowym. Eter oddestylowano i pozostałość destylowano przy 0,5 mm w temperaturze 160—180°. Otrzymano 18 g β -etoksyweratrylonitrylu (wydajność 29%), odpowiedniego do następnej kondensacji z guanidyną.

Przykład XIII. 5,1 g sodu rozpuszczono w 250 ml alkoholu, po czym dodano 24,8 g aldehydu weratrowego i 20 g β -bromopropionitrylu. Bromek sodowy zaczął wydzielać się natychmiast i po 30 minutach, przy wytrząsaniu od czasu do czasu, mieszaninę przesączono. Przesącz ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym oddestylowano 200 ml alkoholu. Pozostałość traktowano 200 ml wody i ekstrahowano 3×67 ml eteru. Wyciąg osuszono nad siarczanem sodowym i eter oddestylowano. Produkt destylowano przy 1 mm Hg i frakcję wrzącą w temperaturze 170—180° zebrano. Otrzymano 18 g β -etoksyweratrylonitrylu (49% wydajności), odpowiedniego do następnej kondensacji z guanidyną.

Przykład XIV. 6 g sodu rozpuszczono w 350 ml alkoholu, a następnie dodano 82,5 g aldehydu weratrowego i 49 g β -dwumetyloaminopropionitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godzin przy powolnej destylacji rozpuszczalnika i pierwotną objętość przywracano przez dodawanie suchego alkoholu co pół godziny. Następnie oddestylowano alkohol i pozostałość traktowano 300 ml wody i ekstrahowano 3×100 ml eteru. Wyciąg osuszono nad siarczanem sodowym i eter oddestylowano. Produkt destylował przy ciśnieniu 0,7 mm Hg i otrzymano w temperaturze 150—175° 35 g mieszaniny β -dwumetyloamino- β -etoksyweratrylonitrylu (32% wydajności), która była odpowiednia do następnej cyklizacji z guanidyną dając 2,4-dwuamino-5- (3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XV. 1,2 g sodu rozpuszczono w 100 ml alkoholu, następnie dodano 13 g aldehydu weratrowego i 10,2 g β -n-propylotiopro-

pionitrylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 4 godzin z powolną destylacją rozpuszczalnika, którego pierwotną objętość przywracano przez dodawanie świeżego alkoholu w odstępach co 1/2 godziny. Zapach merkaptanu w destylacie wskazywał, że jak oczekiwano, niektóre grupy β -propylotio- były zastąpione przez grupy β -etoksyłowe pochodzące od rozpuszczalnika. Następnie większość alkoholu oddestylowano. Pozostałość traktowano 100 ml wody i ekstrahowano 2×50 ml eteru. Wyciąg osuszono nad siarczanem sodowym i eter oddestylowano kończąc destylację w próżni, utworzonej za pomocą pompy wodnej. Pozostały weratrylonitryl ważył 15 g (73% wydajności) i był odpowiedni do następnej cyklizacji z guanidyną, dając 2,4-dwuamino-5- (3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XVI. 10,5 g akrylonitrylu dodawano powoli podczas mieszania do 200 ml roztworu otrzymanego z mieszaniny 1,5 g sodu i 100 ml metanolu i 3,5 g manganu w 150 ml metanolu. Dodano po 15 minutach 33,2 g aldehydu weratrowego i roztwór ogrzewano do wrzenia. Po 5 minutach roztwór zaczął mętnieć i ilość wytrącanego wodorotlenku manganu znacznie wzrastała. Roztwór 1 g sodu w 85 ml metanolu dodano do pozostającego szlamu metanolanu sodowo-magnezowego i szybko przesączono. Przesącz dodano do mieszaniny reakcyjnej. Mieszaninę zagęszczono do 150 ml przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 7 godzin, po czym pozostawiono na noc. Domieszano lód, 150 ml 2 n kwasu solnego i 100 ml eteru. Wydzielony olej zstał się. Stały produkt odsączono i rozpuszczono w mieszaninie eteru i benzenu. Roztwór przemycano kolejno wodą, roztworem kwaśnego siarczynu potasowego (aż ciecz z przemycia była wolna od aldehydu), wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą. Roztwór osuszono nad bezwodnym węglanem potasowym, odparowano do małej objętości i rozcieńczono heksanem. Kremowo zabarwiony stały produkt oddzielono i przemyto eterem. Otrzymano 10 g β -metoksyweratrylonitrylu, o temperaturze topnienia 71—73°. Ług macierzysty ważył 16,5 g i dał jako drugi rzut 7 g stałego produktu, o temperaturze topnienia 69—78°. Przesącz z pierwotnego zestalonego oleju ekstrahowano eterem i traktowano w sposób wyżej opisany. Otrzymano 9 g mniej czystego weratrylonitrylu. Ługi macierzyste po krystalizacji stałych frakcji połączono i odparowano. Pozostałość w ilości 14 g dała 12 g destylatu przy ciśnieniu 0,1 mm

Hg i temperaturze 125–130°. Oziębiony metanowy roztwór destylatu dał 3 g krystalicznego weratrylonitrylu. Całość krystalicznego weratrylonitrylu wyniosła 29 g (62% wydajności), 11% początkowego weratrylonitrylu zregenerowano z wyciągów bisulfitowych i przedestylowany lecz nie krystalizujący olej stanowił około 20%. Krystaliczny weratrylonitryl po przekrystalizowaniu w metanolu topniał w temperaturze 73° i odpowiadał dokładnie $C_{13}H_{15}NO_3$. Miał on maksimum absorpcji w ultrafiolecie przy 321 m μ (ϵ = 14700), 295 m μ (12250) i 238 m μ (ϵ = 11300) wykazując budowę α -weratrylideno- β -metoksypropiononitrylu.

Odmienne niż krystaliczny weratrylonitryl, niekrystalizujący olej miał maksimum absorpcyjne we fiolecie przy 290–320 m μ (plateau ϵ = około 6000) 287 m μ (ϵ = 6300) i 230 m μ (ϵ = 9300). Analiza tej absorpcji wskazuje, że około 25% oleju może być weratrylonitrylem, o temperaturze topnienia 73° i że są obecne, przynajmniej dwa inne związki. Roztwór 2 g oleju w 15 g metanolu zawierającego małą ilość metanolanu sodowego ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godzin i oziębiono przez noc. Otrzymano 0,5 g kryształów, o temperaturze topnienia 71–73°. Dlatego można uważać, że olej jest mieszaniną izomerów pozycyjnych i geometrycznych weratrylonitrylu, o temperaturze 73°.

20 milimoli (4,7 g) α -weratrylideno- β -metoksypropionitrylu rozpuszczono w 30 ml metanolu, zawierającego w roztworze 60,6 milimoli guanidyny (jak wykazuje mianowanie). Roztwór ogrzewano w temperaturze 56° w ciągu 24 godzin, przepuszczając azot przez mieszaninę reakcyjną. Objętość mieszaniny reakcyjnej po ogrzewaniu wynosiła około 25 ml, przesączono ją na gorąco i stały produkt przemyto 25 ml gorącego metanolu. Otrzymano 2,4 g dostatecznie czystej 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny (44% wydajności). Podobne doświadczenia przy stosowaniu 2,0, 1,5 i 1,0 równoważnika guanidyny dały odpowiednio 40%, 37% i 25% wydajności.

Nie stwierdzono trudności przy prowadzeniu procesu w znacznie większej skali.

Przykład XVII. 12 g akrylonitrylu i 30 g piperonalu wprowadzono w reakcję w sposób opisany w przykładzie XVI z okresem ogrzewania 20 godzin β -metoksypropiononitryl poddano obróbce tak jak w przykładzie XVI weratrylonitryl, lecz nie krystalizował on tak łatwo. Dlatego rozpuszczalnik odparowano i po-

zostały olej destylowano przy ciśnieniu 1 mm Hg, otrzymując w temperaturze 135–180° 35 g bezbarwnego oleju, który rozpuszczono w 50 ml metanolu i oziębiono przez noc. Wydzielił się stały produkt, który po przemyciu zimnym metanolem ważył 17,5 g i topniał w temperaturze 47–48°. Po przekrystalizowaniu w metanolu topniał w temperaturze 50–51°, analiza wykazała wzór $C_{12}H_{11}O_3N$ i maksimum absorpcyjne w ultrafiolecie przy 326 m μ (ϵ = 13500), 292 m μ (ϵ = 9500) i 237 m μ (ϵ = 11200), wykazując budowę α -piperonylideno- β -metoksypropionitrylu.

20 milimoli (4,4 g) α -piperonylideno- β -metoksypropionitrylu dodano do 40 ml metanolu zawierającego 60 milimoli rozpuszczonej guanidyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 50° w ciągu 26 godzin, po czym odsączono na gorąco i przemyto gorącym metanolem. Otrzymano 2,8 g żółtego produktu stałego rozpuszczonego w 50 ml 5%-owego kwasu octowego i roztwór doprowadzono do wartości pH = 5 przez dodanie wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrącony ciemno — żółty związek wyosobniono. Przesącz zadano węglem drzewnym i doprowadzono wartość pH do 10. Kremowo zabarwiony stały produkt oddzielono. Proces ten powtórzono i otrzymano 1,8 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-pirymidyny, o temperaturze topnienia 238°, jeszcze nie zupełnie czystej. Ten stały produkt mieszczano na papkę z 5%-owym wodnym wodorotlenkiem potasowym przesączono, przemyto aż do uwolnienia od alkaliów i przekrystalizowano z 80%-owego etanolu. Otrzymano dobrze wykształcone jasno-żółte słupki, o budowie odpowiadającej żądanej pirymidynie.

Przykład XVIII. 14,5 g akrylonitrylu ogrzewano w roztworze otrzymanym z 2,5 g sodu w 100 ml metanolu. Po 15 minutach dodano 31 g 1-naftoaldehydu i roztworu 5 g magnezu rozpuszczonego w 150 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia w ciągu 23 godzin, oziębiono, rozcieńczono wodą i lodem i zakwaszono kwasem solnym. Mieszaninę rozdzielono między eter i wodę, warstwy eterowe przemyto roztworem kwaśnego siarczynu sodowego, a po tym wodą. Warstwę eterową w końcu wysuszono nad węglem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika olej rozpuszczono w mieszaninie eteru i heksanu i chromatografowano na tlenku glinowym. Częściowo zabarwienie usunięto, lecz nie można było otrzymać stałego produktu z eluowanych frakcji.

Fracje te połączono i destylowano w próżni. Otrzymano β -metoksy-1-naftonitryl z 75%ową wydajnością, jako żółty olej, prawdopodobnie będący mieszaniną izomerów, wrzący w temperaturze 95—100° przy 1 mm i mający maksimum absorpcyjne przy 280 m μ .

12 g β -metoksy-1-naftonitrylu dodano do 100 ml roztworu guanidyny, utworzonego przez zmieszanie roztworu 3,5 g sodu w 50 ml metanolu z roztworem chlorowodoru guanidyny w 25 ml metanolu i odsączono wytrącony chlorek sodowy. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia, mieszając aż do zmniejszenia objętości do 75 ml, po czym ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 23 godzin. Zabarwienie początkowo jasno-żółte nie zwiększało się z czasem. Osad wystąpił w 3 i 1/2 godziny po rozpoczęciu ogrzewania i reakcję zasadniczo zakończono wkrótce po tym. Mieszaninę reakcyjną przesączono na gorąco, a osad przemyto metanolem. Ten rzut produktu ważył 9,8 g, a 0,4 g ponadto otrzymano z ługów macierzystych przy oziębianiu (80% wydajności). Otrzymany produkt topniał w temperaturze 240—241° po przekrystalizowaniu w 80%-owym alkoholu. Skład odpowiadał dokładnie 2,4-dwuamino-5-(1-naftylometylo)-pirymidynie, która przy wartości pH = 1, miała maksima absorpcyjne przy 273 m μ (ϵ = 11500) i 281 m μ (ϵ = 11750), a minimum przy 252 m μ (ϵ = 6900), a przy wartości pH = 11 maksimum było przy 284 m μ (ϵ = 13150) i minimum 253 m μ (ϵ = 5000). Tworzy ona chlorowoderek bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład XIX. 8 g metanolanu sodowego dodano do 120 ml benzenu, następnie 16,5 g aldehydu weratrowego i 10 g β -etoksypropionitrylu i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 30°. Po 15—20 minutach papka przeszła w żel, który usunięto i podjęto na nowo ogrzewanie w temperaturze 45—50° z ponownym utworzeniem się żelu, który znowu usunięto i mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Do połowy papki dodano przesącz z 4,8 g chlorowodoru guanidyny i 2,7 g metanolanu sodowego w 80 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewano, benzen i etanol azeotropowo odpędzając w temperaturze 68°C, utrzymując poziom cieczy przez dodawanie etanolu. Papkę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7—8 godzin, oziębiono i przesączono. Placpek z przesączania ponownie zawieszono w małej ilości wody, utworzyły się kryształy, które odsączono, przemyto małą ilością wody

i rozpuszczono w małej ilości wody z dodatkiem paru kropli kwasu octowego. Roztwór doprowadzono do wartości pH = 8—9 wodą amoniakalną, otrzymano 1,0 g żółtego produktu w postaci kryształów o temperaturze topnienia 223—229°C z maksimum absorpcji w nadfiolecie przy 275 m μ przy wartości pH = 1 i przy 285 m μ przy wartości pH = 11, identycznego z 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyną.

Przykład XX. 3 g sodu rozpuszczono w 150 ml metanolu, następnie 41,1 g aldehydu weratrowego i 25 g μ -etoksypropionitrylu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w łaźni parowej. Następnie dodano 94 ml 47%-owego roztworu guanidyny w metanolu i ogrzewanie kontynuowano w ciągu 24 godzin mieszając. Mieszaninę oziębiono i odsączono 22 g żółtego produktu stałego. Ługi macierzyste stężono do połowy objętości i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym otrzymano 5 g stałego produktu. Połączone rzuty rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie octowym, traktowano węglem drzewnym i odsączono. Przesącz doprowadzono do wartości pH = 9 przez dodanie roztworu amoniaku i pozostawiono na 2 godziny. Biały produkt odsączono, przemyto wodą i acetonem i osuszono. Otrzymano 20 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny, o temperaturze topnienia 228°C, (31% wydajności w przeliczeniu na aldehyd weratrowy).

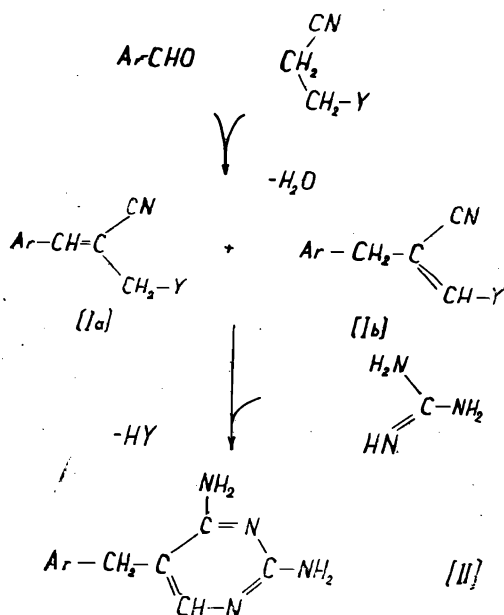
Stosując te same reagenty, ilość i sposób, lecz dodając roztwór guanidyny przed rozpoczęciem ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymano 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę, lecz wydajność wynosiła 11 g (17%).

Przykład XXI. 1,0 kg metanolanu sodowego i 5,8 kg aldehydu weratrowego rozpuszczono w 20 l metanolu i dodano 3,5 kg β -etoksypropionitrylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy mieszając w ogrzewanym parą zbiorniku z nierdzewnej stali. Dodano roztwór zawierający 5,2 kg guanidyny w 35 ml metanolu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 36 godzin mieszając. Stały wydzielony produkt odsączono, przemyto metanolem i osuszono. Otrzymano 3,5 kg surowego produktu. Ługi macierzyste po stężeniu dały dalsze 0,3 kg. Po oczyszczeniu otrzymano 2,25 kg 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny (25% wydajności), o temperaturze topnienia 227°.

Przykład XXII. 12 g sodu rozpuszczono w 600 ml etanolu, następnie 180 g 3-metoksy-4-etoksybenzaldehydu i 99 g β -etoksypropionitrylu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Następnie dodano 1200 ml 14,4%-owego roztworu guanidyny w metanolu i kontynuowano ogrzewanie w ciągu 6 godzin. Oddzielony stały produkt odsączono, przemyto metanolem i wysuszono. Otrzymano 80 g 2,4-dwuamino-5-(3-metoksy-4-etoksybenzylo)-pirymidyny (29% wydajności), o temperaturze topnienia 185° . Przekryształizowany produkt topniał w temperaturze $180-190^{\circ}$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-arylo-metylopirymidyny o wzorze II, w którym Ar oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, najkorzystniej resztę 3,4-dwualkoksyfenylową z dalszymi podstawnikami lub bez dalszych podstawników w pierścieniu, a w szczególności resztę 3,4-dwumetoksyfenylową lub 3, 4, 5-trójetoksyfenylową, znamienny tym, że aromatyczny aldehyd



Ar · CHO kondensuje się w obecności mocnej zasady, najkorzystniej jonu alkoksydowego w rozpuszczalniku alkoholowym, z β -podstawionym propionitrylem o wzorze Y · CH₂ · CH₂ · CN, w którym Y oznacza grupę elektrofilową, taką jak eterowa, tioeterowa lub trzeciorzędowa grupa aminowa, lub atom chlorowca, korzystnie grupę alkoksylową, albo aromatyczny aldehyd kondensuje się z akrylonitrylem w obecności jonu alkoksydowego w rozpuszczalniku alkoholowym, w celu otrzymania jako produktu pośredniego substancji, składającej się z jednego lub kilku nitrilów o wzorach Ia i Ib, w których Ar oznacza resztę aromatyczną aldehydu wyjściowego a Y oznacza grupę elektrofilową β -podstawionego propionitrylu albo grupę alkoksylową pochodzącą od alkoholu jako rozpuszczalnika, pośredni zaś produkt kondensuje się z guanidyną, najkorzystniej w rozpuszczalniku alkoholowym, stosując od dwóch do trzech gramorównoważników produktu pośredniego o wzorze Ia i Ib, po czym pożądaną pirymidynę o wzorze II oddziela się od mieszaniny reakcyjnej.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że wyodrębnia się β -benzylideno- β -alkoksypropionitryl, w którym grupa fenyłowa jest ewentualnie podstawiona jako produkt pośredni, który następnie kondensuje się z guanidyną.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces prowadzi się w jednej operacji bez wyodrębniania produktu pośredniego.
4. Sposób według zastrz. 1-3, w przypadku wytwarzania pirymidyn o wzorze II, w którym Ar oznacza resztę fenyłową posiadającą podstawnik alkoksylowy w położeniu 2 lub 4, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol odpowiadający podstawnikowi alkoksylowemu.

The Wellcome Foundation
Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy