



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226949
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 67 D 239/47

(22) Přihlášeno 03 11 82
(21) (PV 7827-82)

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 05 86

(75)

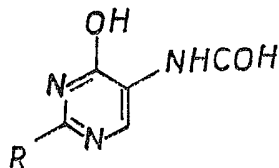
Autor vynálezu

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby substituovaných 4-hydroxy-5-formylaminopyrimidinů

1

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných 4-hydroxy-5-formylaminopyrimidinů obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom vodíku, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. V obecném vzorci I jsou zahrnuty všechny tautomerní formy substituovaných 4-hydroxy-5-formylaminopyrimidinů, například v případě, že R značí atom vodíku, 3,4-dihydro-4-oxo-5-formylaminopyrimidin a 4,5-dihydro-4-oxo-5-formylaminopyrimidin; v případě, že R značí hydroxylovou skupinu nebo merkaptoskupinu, jsou v obecném vzorci I zahrnuty i příslušné 2-oxo- a 2-thioxosloučeniny.

Většina sloučenin obecného vzorce I je

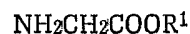
2

známa, jejich příprava je však značně komplikovaná [viz například postup popsaný M. P. V. Boarlandovou a J. F. W. McOmlem, J. Chem. Soc. 1942 (1952), používající jako výchozí látky ethylester N-ethoxykarbonylglycinu]. Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými meziprodukty pro přípravu substituovaných 4-hydroxy-5-aminopyrimidinů.

Nyní byl nalezen jednoduchý způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I za použití snadno přístupné soli esteru N,C-diformylglycinu s alkalickým kovem níže uvedeného obecného vzorce V jako výchozí látky.

Podle dosavadních postupů se C-formylace glycinu provádí po předchozím chránění aminoskupiny glycinu acetylací benzoylací nebo ethoxykarbonylací. Při způsobu podle vynálezu se tento dvoustupňový postup podstatně zjednoduší neboť chránění aminoskupiny (ve formě formylaminoderivátu) a C-formylace esteru glycinu se provádějí současně, v jednom stupni.

Substituované 4-hydroxy-5-formylaminopyrimidiny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tím způsobem, že se v prvním stupni ester glycinu obecného vzorce II

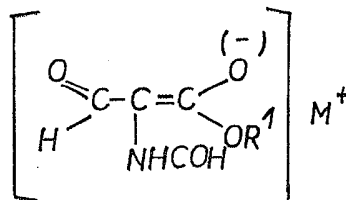
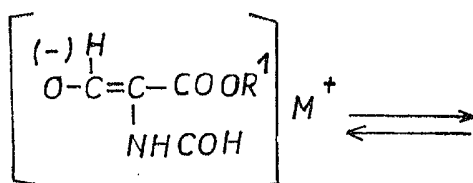


(II),

ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, uveďte do reakce s alkyl-formiátem obecného vzorce III



ve kterém R^2 značí methylovou nebo ethylovou skupinu, v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu obecného vzorce IV



(V)

ve kterém R^1 a M mají shora uvedený význam a ve druhém stupni se získaná sůl obecného vzorce V uveďte do reakce se sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém R má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

V prvním stupni se N,C-formylace esteru glycinu obecného vzorce II provádí působením minimálně dvou ekvivalentů mravenčanu obecného vzorce III v přítomnosti jednoho ekvivalentu alkoholátu obecného vzorce IV, výhodně methylátu sodného, při teplotě v rozmezí od 0° do 80 °C, výhodně při teplotě místnosti, po dobu 5 až 24 hodin. Reakce se provádí buď v prostředí inertního rozpouštědla, jako ethanolu, methanolu, benzenu, toluenu nebo etheru, nebo s výhodou bez prostředí, a vyloučená pevná sůl obecného vzorce V se po eventuálním zředění reakční směsi ethyletherem izoluje odfiltrováním.

Ve druhém stupni se kondenzace soli obecného vzorce V se sloučeninou vzorce VI provádí ve vodě nebo v prostředí nižšího alkoholu výhodně methanolu nebo ethanolu, popřípadě v přítomnosti alkalického kondenzačního činidla, jako hydroxidu sodného nebo draselného, nebo alkoholátu obecného vzorce IV, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti až po teplotu varu reakční směsi. Vzniklý produkt obecného vzorce I se izoluje po oddestilování rozpouštědla rozmícháním odparku s vodou a úpravou při směsi na hodnotu asi 4 až 7.

 $R^2\text{OM}$

(IV),

ve kterém R^2 má shora uvedený význam a M značí atom alkalického kovu, za vzniku soli esteru N,C-diformylglycinu s alkalickým kovem obecného vzorce V

Podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou blíže objasněny v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

4-Hydroxy-5-formylaminopyrimidin

a) Do směsi ethylesteru glycinu (71,3 g; 0,69 mol) s mravenčanem ethylnatým (127,6 g; 1,72 mol) se za míchání a chlazení vodou, při teplotě 15 až 20 °C, vnese během asi 1 h methylát sodný (87,2 g; 0,69 mol). Reakční směs se míchá 5 h při teplotě místnosti a pak se ponechá stát přes noc. Ke vzniklé suspenzi se přidá bezvodý ethylether (500 ml) a vyloučená sodná sůl ethylesteru N,C-diformylglycinu se odfiltruje; t. t. 149 až 155 °C, UF spektrum (v methanolu): λ_{max} 267 nm ($\log \epsilon$ 3,61).

b) Do roztoku methylátu sodného, připraveného rozpouštěním sodíku (9,0 g; 0,392 mol) v methanolu (170 ml) se vnese formamidinacetát (40,8 g; 0,392 mol) a sodná sůl ethylesteru N,C-diformylglycinu (71,0 g; 0,392 mol) a suspenze se míchá 15 h při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí za horka ve vodě (300 ml), roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, pH filtrátu se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) na pH 6, směs se odstaví do ledničky (+5 °C) a vyloučený produkt se odfiltruje. Po překrystalizování surové látky z vody se získá v nadpisu uvedená sloučenina o t. t. 260 až 264 °C; UF spektrum: λ_{max} 284 nm ($\log \epsilon$ 3,97) a 254 nm ($\log \epsilon$ 3,91) v 0,1 M HCl; 285 nm ($\log \epsilon$ 3,83) a 245 ($\log \epsilon$ 3,95 v 0,1 M NaOH.

Příklad 2

2-Methyl-4-hydroxy-2-formylaminopyrimidin

K suspenzi sodné soli ethylesteru N,C-diformylglycinu (13,22 g; 0,073 mol) [připravená způsobem podle příkladu 1a)] v methanolu (30 ml) se přidá acetamidin (3,83 g; 0,066 mol) a směs se míchá 12 h při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí za horka ve vodě a roztok se zfiltruje s aktivním uhlím. Po ochlazení se z filtrátu vyloučí 2,12 g (výtěžek 21 %) produktu, který po překrystalizování z vody poskytne v nadpisu uvedenou sloučeninu; t. t. nad 300 °C za rozkladu. UF spektrum (λ max, log ϵ): 291 (3,99), 285 (3,99), 256 nm (3,89) v 0,1 M HCl, 50% methanol; 292 (3,89), 248,5 nm (3,98) v 0,1 M NaOH, 50% methanol.

Příklad 3

2-Amina-4-hydroxy-5-formylaminopyrimidin

Do roztoku methylátu sodného, připraveného vnesením sodíku (0,7 g; 0,03 mol) do methanolu (40 ml), se za míchání vnese hydrochlorid guanidinu (2,8 g; 0,03 mol) a po 10 min se přidá sodná sůl ethylesteru N,C-diformylglycinu (5,44 g; 0,03 mol). Reakční směs se míchá 24 h při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí za horka ve vodě a roztok se zfiltruje s aktivním uhlím. Filtrát se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) na pH 6 a vyloučený produkt (1,2 g; výtěžek 26 %) se překrystalizuje z vody; t. t. nad 350 °C za rozkladu. UF spektrum (λ max, log ϵ): 282 (3,92), 244 nm (4,03) v 0,1 M HCl; 286 (3,84), 241 nm (3,91) v 0,1 M NaOH.

Příklad 4

2,4-Dihydroxy-5-formylaminopyrimidin

Do roztoku methylátu sodného, připraveného rozpouštěním sodíku (0,9 g; 39,2 mmol) v methanolu (20 ml) se vnese močovina (2,36 g; 39,2 mmol) a sodná sůl ethylesteru N,C-diformylglycinu (7,1 g; 39,2 mmol) a směs se míchá 24 h při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí za horka ve vodě (50 ml), pH se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) na hodnotu 6 a vyloučený produkt se po ochlazení odfiltruje. Získá se monohydrát v nadpisu uvedené sloučeniny o t. t. nad 300 °C za rozkladu. UF spektrum (λ max, log ϵ): 291 (3,84), 235 nm (4,01) v 0,1 M HCl, 50% methanol; 282 (3,85), 235 nm (3,98) v 0,1 M NaOH, 50% NaOH.

Příklad 5

2-Ethylthio-4-hydroxy-5-formylaminopyrimidin

K roztoku sodné soli ethylesteru N,C-diformylglycinu (18,1 g; 0,1 mol) ve vodě (25 ml) se přidá roztok ethylthiouroniumbromidu (18,5 g; 0,1 mol) a hydroxidu draselného (5,61 g; 0,1 mol) ve vodě (25 ml) a směs se nechá stát 24 h při teplotě místnosti. Po okyselení kyselinou chlorovodíkovou na pH 6 se vyloučí bezbarvý produkt, který se po ochlazení odfiltruje. Po překrystalizování z vodného ethanolu (1 : 1) se získá v nadpisu uvedená sloučenina, t. t. 288 až 270 °C; UF spektrum (λ max, log ϵ): 296 (4,04), 235,5 nm (4,01) v 0,1 M HCl; 296 (3,95), 259 (3,93) v 0,1 M NaOH.

Příklad 6

2-Merkapto-4-hydroxy-5-formylaminopyrimidin

K suspenzi sodné soli ethylesteru N,C-diformylglycinu (13,2 g; 0,073 mol) v methanolu (30 ml) se za míchání přidá thiomochovina (5,02 g; 0,066 mol) a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po zpracování reakční směsi stejným způsobem jako v příkladu 3 a přečištění surového produktu (2,36 g, výtěžek 21 %) jeho přesrážením z roztoku ve zředěném amoniaku kyselinou chlorovodíkovou se získá v nadpisu uvedená sloučenina o t. t. nad 350 °C za rozkladu. UF spektrum (λ max, log ϵ): 315 (4,17), 287 (4,14), 222 nm (4,10) v 0,1 M HCl, 50% methanol; 310 (4,00), 275 (4,01), 225 nm (4,14) v 0,1 M NaOH, 50% methanol.

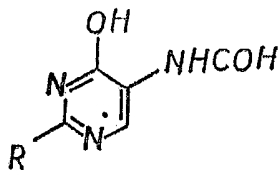
Příklad 7

2-Methoxy-4-hydroxy-5-formylaminopyrimidin

Do 10 M roztoku hydroxidu sodného (10 ml; 0,1 mol) se za míchání a chlazení vodou při teplotě 25 až 30 °C, vnese hydrogensulfát 0-methylsomočoviny (8,61 g; 0,05 mol) a pak se přidá roztok sodné soli ethylesteru N,C-diformylglycinu (9,6 g; 0,055 mol) ve vodě (12 ml). Reakční směs, ze které se postupně vylučuje krystalická látka, se míchá 8 h při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Po okyselení na pH 6 se vyloučená látka odfiltruje a surový produkt (4,75 g; výtěžek 56 %) se překrystalizuje z vody. Získá se monohydrát v nadpisu uvedené sloučeniny o t. t. 185 až 187 °C. UF spektrum (λ max, log ϵ): 277 (3,85), 244 nm (3,96) v 0,1 M HCl, 50% methanol; 286 (3,88), 246 nm (3,94) v 0,1 M NaOH, 50% methanol.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby substituovaných 4-hydroxy-5-formylaminopyrimidinů obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom vodíku, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se v prvním stupni ester glycinu obecného vzorce II



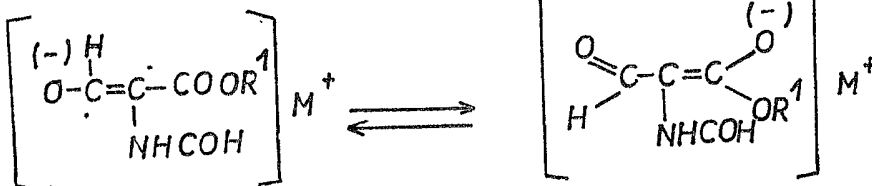
ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, uveďte do reakce s alkyl-formiátem obecného vzorce III



ve kterém R^2 značí methylovou nebo ethylovou skupinu, v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu obecného vzorce IV



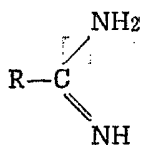
ve kterém R^2 má shora uvedený význam a M značí atom alkalického kovu, za vzniku soli esteru N,C-diformylglycinu s alkalickým kovem obecného vzorce V



(V)

ve kterém R^1 a M mají shora uvedený význam, a ve druhém stupni se získaná sůl obecného vzorce V uveďte do reakce se sloučeninou obecného vzorce VI

ve kterém R má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.



(VI),