



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

157379

EB/. \$

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una Certificado de Adicion, por: " Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal numero 156.057 " a favor de la r.s. Schering A. G., residente en Berlin N 65 (Alemania) Müllerstrasse, 170/172. -

.....

En la patente principal numero 156.057, se ha descrito un procedimiento para la obtencion de 2-aminopirimidina, el cual consiste en que se condensa la guanidina preferentemente en forma de sus sales con β -oxiacroleina o sus derivados, especialmente los acetales o mercap-
5 tales eterificados o esterificados en el grupo oxi, Asi por ejemplo del sulfato de guanidina con β -etoxiacroleinadietilacetal en disolu-
cion debilmente alcalina se obtiene la 2-aminopirimidina.

Ahora bien, se ha descubierto que tambien los correspondientes dialdehidos malonicos halogenos sustituidos pueden emplearse para la
10 condensacion en lugar de la β -oxiacroleina o de sus derivados. Con este procedimiento se obtienen las correspondientes 2-aminopirimidinas halogenadas. En lugar de los aldehidos malonicos sustituidos definiti-
vamente, se los puede tambien emplear para la condensacion en estado
naciente. Asi por ejemplo por condensacion de cloroformo con dicloroati-
15 leno se obtiene 1,1,2,3,3-pentacloropropano, del cual con lejia alcoho-
lica de potasa caustica se separa acido clorhidrico. El 1,2,3,3-⁴_{1,2}-
tetracloropropileno asi obtenido proporciona con acido sulfurico con-
centrado el dialdehido 2-cloro-malonico que se emplea para la reaccion.

2. - 157379



Se puede tambien proceder tratando el 1,2,3,3- $\Delta_{1,2}$ -tetracloropropile -
no con sales de guanidina en acido sulfurico concentrado. Entonces co -
mo producto intermedio se origina el aldehido-2-cloro-malonico, que
reacciona inmediatamente con la sal de guanidina.

5 El procedimiento reivindicado presenta frente al conocido la
ventaja de que los materiales de partida son de facil adquisicion y de
que los rendimientos superan esencialmente los de los metodos conoci -
dos.

10 Si se desea de la 2-amino-5-halogenopirimidina se puede susti -
tuir el halogeno por hidrogeno del modo usual por tratamiento con re -
ductores, por ejemplo hidrogeno nascente como el que se obtiene por
ejemplo con polvo de cinc, polve de cinc amalgamado, limaduras de hie -
rre, etc., en disolucion alcalina. Ha dado muy buenos resultados el
procedimiento de la reduccion catalitica, especialmente empleando ca -
15 talizador de warbon y paladio.

E j e m p l o - 1 - 16,6 g de 2-cloropropanodial (dialdehido
cloromalonico) se disuelven en 50 g de acido sulfurico concentrado,
en el que previamente se han introducido 12,1 g de carbonato de gua -
nidina. La mezcla se abandona durante varias horas a la temperatura
20 del local. Despues dicha mezcla se vierte sobre hielo y se alcaliniza
la disolucion agregando hidroxido sodico. Se precipita la 2-amino-5-
cloropirimidina, se separa por aspiracion y se recristaliza en alcohol.
Hojitas brillantes de Pf. 240 - 245°.

25 12,9 g de la 2-amino-5-cloropirimidina asi obtenida se tratan
bajo presion con hidrogeno en presencia de carbonato de calcio y pala -
dio, en disolucion alcoholica que por cien partes contiene diez par -
tes de lejia alcoholica alcalina. Cuando termina la fijacion de hidro -
geno, se filtra del catalizador y la disolucion se concentra al vacio
por evaporacion. El residuo se recibe en agua y se extrae con eter.
30 Al evaporarse se obtiene del eter la 2-aminopirimidina en agujas inco -
loras con Pf. 127-128° C.



Ejemplo - 2 -. 17,8 g de 1,2,3,3- $\Delta_{1,2}$ -tetraclorepropileno se suspenden con 10,8 g de sulfato de guanidina en 8 veces su cantidad molar de ácido sulfurico con concentrado y la mezcla se agita energicamente a 40° durante largo tiempo hasta que el tetraclorepropileno se disuelve en el ácido sulfurico con desprendimiento de ácido clorhídrico. Se calienta todavía unos 15 mm. a 80° y la disolución se vierte sobre hielo. Al alcalinizar la disolución se precipita la 5-cloro-2-aminopirimidina.

12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina en 130 cm³ de propanol, al que se han incorporado el 10 % de su volumen de agua, se hidrogenan en el autoclave introduciendo hidrogeno a una presión de 10-20 atmosferas de sobrepresión y a temperaturas de 70-80°, en presencia de 15 g. de óxido de bario y cuando mas 1 % de paladio como catalizador, el cual se ha precipitado como óxido de paladio preferentemente sobre carbon en la relación de 1 : 100. Después de terminada la fijación de hidrogeno se separa por aspiración del carbon paladiado y de las sales de bario precipitadas y el filtrado claro se concentra al vacío hasta sequedad. Se obtiene la 2-aminopirimidina en pequeñas agujas cristalinas completamente incoloras. P. 127-128°.

La deshalogenación de la 2-amino-5-cloropirimidina puede también realizarse a la presión atmosférica y también en presencia de catalizadores de níquel, cobre, cerio, cinc, y similares, cuando estos se activan por pequeñas adiciones de menos de 1 % de paladio o de platino. Los metales ordinarios se precipitan preferentemente en forma de sus óxidos o hidróxidos sobre vehículos, por ejemplo polvo de arcilla, tierra de infusorios o carbon y se reducen en corriente de hidrogeno en el horno eléctrico a 380-480°.

12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina se suspenden en 130 cm³ de propanol al 90 %. Después de agregar 15 g de óxido bario, 5 g de catalizador de arcilla y cobre que por 100 partes de arcilla contiene 10 partes de cobre, y 0,25 g de catalizador de carbon y paladio al 1 %

4. - 157379



se hidrogena con hidrogeno a la presion atmosferica y a 70-80°. Des -
pues de terminar la fijacion de hidrogeno se separa por aspiracion del
catalizador y de las sales de bario precipitadas y el filtrado claro
se concentra por evaporacion al vacio hasta sequedad. Se obtiene la
5 2-aminopirimidina con rendimiento casi teorico Pf. 127-128° C.

Otros ejemplos de hidrogenacion:

a/ 12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina finamente pulverizada y
25 g de hidroxidopotasio se suspenden en metanol, etanol, propanol o
dioxano y en presencia de carbonato de calcio y paladio (que contienen
10 2 % de paladio) se tratan con hidrogeno a una pequena sobrepresion.
Cuando se termina la fijacion de hidrogeno, se filtra del catalizador
y se concentra la disolucion al vacio por evaporacion. El residuo se
recoge en agua y con eter se extrae en el extractor. Al evaporar se
obtiene del eter la 2-aminopirimidina en agujas incoloras. Pf. 127° C.

15 b/ 12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina finamente pulverizada
se suspenden en NaOH n y se agitan energicamente durante cuatro horas
a 90 - 100° C con polvo de cinc, polvo de cinc cobreado o polvo de hie-
rro. Despues se filtra el reductor, se deja enfriar, se filtra de pe-
queñas cantidades de 2-amino-5-cloropirimidina que no han reaccionado
20 y se separan cristalizadas, y se extrae con eter. Con la evaporacion
se obtiene del eter la 2-aminopirimidina. Pf. 127° C.

c/ 12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina finamente pulverizada se
suspenden en propanol que contiene 10 % de agua. Para fijar el acido
clorhidrico priginado en la reaccion se agregan 13 g de oxido de ba-
25 rio. La mezcla en una retorta hidrogenadora se trata con hidrogeno a
70 - 80° C y a una presion algo mayor que la atmosferica. Como cataliza-
dor de la hidrogenacion sirve un niquel reducido a 400° C en el horno
electrico, el cual se precipito como endróxido sobre doble cantidad
ponderal de vehiculo (areilla, carbonato calcico o tierra de infuso-
30 rios). La fijacion de hidrogeno se realiza con facilidad, aunque len-
tamente hacia el fin. La elaboracion de la mezcla de reaccion se efec-
tua como en los ejemplos precedentes.

157379



5. -

Si para la hidrogenación anteriormente descrita se emplea un autoclave, entonces con una sobrepresión de 25 atmósferas y con una temperatura de 100° C, puede abreviarse esencialmente dicha hidrogenación.

5 Se consigue aumentar todavía más la velocidad de la hidrogenación del siguiente modo:

12,9 g de 2-amino-5-cloropirimidina finamente pulverizada y 15 g de óxido bariico se suspenden en propanol que contiene 10 % de agua. A la mezcla se agregan 10 g de un catalizador de níquel reducido a 400° C en el horno eléctrico y que por 100 g de carbonato cálcico contiene 25 g de níquel, y 1,5 g de un catalizador de carbonato cálcico y paladio al 2 %. La fijación de hidrógeno se realiza a 70° C y a la presión atmosférica en unos 40 mn. Después de terminar la fijación de hidrógeno, se filtra de los residuos del catalizador y el propanol se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo es 2-aminopirimidina muy pura. Pf. 128° C.

20 Ejemplo - 3 - 50 g de 1,1,2,3,3,-pentacloropropano junto con 27,5 g de sulfato de guanidina se suspenden en 350 g de ácido sulfúrico que contiene 50 % de anhídrico y durante 10 a 12 horas se agitan a 50° C. Luego la mezcla se vierte en agua fría y enfriando se alcaliniza débilmente con hidróxido sódico. Se obtiene como precipitado la 2-amino-5-cloropirimidina. En ácido acético cristalizabile cristaliza en agujas. Pf. 256° C.

25 Ejemplo - 4 - 50 g de 1,1,2,3,3,-pentacloropropano junto con 27,5 g de sulfato de guanidina se suspenden en 400 g de ácido sulfúrico que contiene 20 % de anhídrico y durante 12 horas se agitan a 50 - 60° C. Luego se vierte en agua de hielo y se trabaja como antes se ha descrito. Se obtiene 2-amino-5-cloropirimidina. Pf. 256° C.

157379



N O T A -

La presente patente de Invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

5 1. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 156.057, caracterizadas porque se condensa guanidina, preferentemente en forma de sus sales, con un dialdehído malónico halogenado y dado el caso, se reemplaza por hidrógeno el halógeno en las 2-amino-pirimidinas halogenadas obtenidas.

10 2. - Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque para la condensación se emplea el dialdehído malónico halogenado en estado nascente.

3. - "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 156.057" según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

15 Consta esta descripción de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Junio de 1942. -

GUILLERMO ROEB
P. P.