CH 629 788 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 239/54

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **629 788**

(21) Gesuchsnummer: 8978/77

(22) Anmeldungsdatum: 20.07.1977

(24) Patent erteilt: 14.05.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.05.1982

(73) Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel

(72) Erfinder:
Dr. Enrico Catalucci, Brig
Werner Ruckstuhl, Visp

(54) Verfahren zur Herstellung von 5,6-Diaminouracil.

(57) Die Herstellung von 5,6-Diaminouracil aus 5-Nitroso-6-aminouracil erfolgt durch katalytische Hydrierung der Nitrosogruppe insbesondere bei einer Temperatur von 30 bis 60°C, wobei als Reaktionsmedium eine anorganische Base verwendet wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 5,6-Diaminouracil aus 5-Nitroso-6-aminouracil durch Hydrierung der Nitrosogruppe, dadurch gekennzeichnet, dass man die Nitrosogruppe katalytisch hydriert, wobei als Reaktionsmedium eine anorganische Base verwendet wird.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als anorganische Base ein Alkalihydroxid verwendet wird.

3. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung bei Temperaturen von 30 bis 60°C durchgeführt wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5,6-Diaminouracil aus 5-Nitroso-6-aminouracil durch Hydrierung der Nitrosogruppe.

Es ist bekannt, 5,6-Diaminouracil durch Reduktion von 5-Nitroso-6-aminouracil herzustellen, wobei man von Cyanessigester und Harnstoff ausgeht, durch Zyklisierung das 6-Aminouracil herstellt und letzteres in die Nitrosoverbindung überführt [Traube Ber. 33 (1900), 1381]. Die Reduktion (Hydrierung) der Nitrosoverbindung geschieht auf chemischem Weg, wobei als Redukantien $Na_2S_2O_4$, Sulfide oder Zn/H_2SO_4 zur Anwendung kommen [Cain, J. Am. Chem. Soc. 68 (1946), 1996; Golov chinkaya C. A. 42 (1948), 1207; Bobransky J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 37 (1948), 63]. Die Ausbeuten, die in dieser Literatur angegeben werden, schwanken zwischen 58 und 85%. Eigene Versuche ergaben Produkte, deren Reinheit nur zwischen 50 bis 70% liegt. Man hat auch schon versucht, die Hydrierung katalytisch durchzuführen (Kostolansky, Chemicke Zvesti Nr.3, 1956, S. 172). Dabei wurde nach 10 Stunden Reduktionsdauer aber nur eine ca. 50% Ausbeute erzielt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass eine katalytische Hydrierung des 5-Nitroso-6-aminouracils in hoher Ausbeute möglich ist, wobei ein Produkt hoher Reinheit erhalten wird. Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass man die Nitrosogruppe katalytisch hydriert, wobei als Reaktionsmedium eine anorganische Base verwendet wird.

Als anorganische Base kommen vor allem Alkalihydroxide zur Anwendung, wobei unter Alkalihydroxide auch Ammoniumhydroxid zu verstehen ist. Vorzugsweise wird Natrium- und Kaliumhydroxid verwendet. Die Konzentrationen liegen bei 2 bis 20%, zweckmässig zwischen 7 und 12%.

Die zur Anwendung kommende Temperatur ist nicht kritisch, zweckmässig wird aber eine Temperatur von 20 bis 60°C, vorzugsweise 40 bis 50°C, angewendet.

Die katalytische Hydrierung wird mit Hilfe von Hydrierungskatalysatoren, wie Raney-Ni, Platin, Palladium, Rhodium, Iridium, Kobalt, Kupfer, durchgeführt. Dabei ist es zweckmässig, die Katalysatoren aufgebracht auf Träger, wie z. B. Bimsstein, Diatonit, Kohle, Silicagel, Bleicherden, Metalldrahtnetzen, zu verwenden. Vorzugsweise wird Raney-Ni verwendet.

Die Hydrierung wird zweckmässig bei einem H_2-Partialdruck von 2 bis 100 at, vorzugsweise von 4 bis 10 at, durchgeführt. Nach Beendigung der Hydrierung, die meistens bei 40°C bis zu 4 Stunden dauert, wird der Katalysator entfernt, zweckmässig durch Abfiltrieren, und aus dem Filtrat das reine 5,6-Diaminouracil vorteilhaft durch Zugabe von H_2SO_4 als Sulfat isoliert. Nach dem Verfahren der Erfindung ist es möglich, das bei der Umsetzung von 6-Aminouracil mit Nitrit hergestellte 5-Nitroso-6-aminouracil direkt, ohne es zu isolieren, weiter zu verarbeiten.

5,6-Diaminouracil ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Lumazin, das selbst wieder als Ausgangsprodukt zur Herstellung des Diuretikums Amilorid verwendet wird. 5,6-Diaminouracil wird in Form seines Sulfates auch als Algicid verwendet.

Beispiel 1

In 1,2 Liter H_2O wurden 131,0 g 6-Aminouracil 97%ig (1 Mol) suspendiert und bei Raumtemperatur durch Zugabe von 180 g 25%ige NaOH in Lösung gebracht. Darauf wurden 80 g $NaNO_2$ zugegeben und es wurde auf 5°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden nun bei 5 bis 10°C etwa 450 ml HCl konz./Wasser 1 zu 1 zugetropft, bis zu pH 2. Dabei fiel das Nitrosopyrimidin als violett-rosa Kristalle aus. Man rührte noch 15 Minuten, dann vernichtete man die überschüssigen Nitrite mittels Zugabe von etwa 3 ml Hydrazinhydrat. Nach weiteren 15 Minuten war das Gemisch für die Reduktion bereit.

Das Nitrosierungsgemisch wurde dann in einen mit Blattrührer ausgestatteten 2-Liter-Hydrierautoklav gegossen. Dazu wurden 540 ml NaOH 25%ig und 20 g feuchtes Raney-Ni geladen. Die Hydrierung wurde dann bei 8 at H_2, 40°C, 1000 UpM, bis kein H_2-Verbrauch mehr feststellbar war, durchgeführt (Dauer: 2,5 Stunden). Nachher wurde das Hydriergemisch abgenutscht und das klare Filtrat in eine gerührte Lösung von 1300 ml H_2SO_4 20%ig zudosiert, wobei die Temperatur bei 30 bis 40°C gehalten wurde. Am Ende der Zugabe (~ 20 Minuten) lag der pH des Gemisches bei 2. Das Diaminouracilsulfat war dabei als weisse Kristalle ausgefallen, welche bei 20°C abfiltriert, mit 1000 ml Wasser gewaschen und getrocknet wurden.

Man erhielt 191 g weisse Kristalle, die gemäss nasschemischer Analyse 90% Diaminouracilsulfat, 0,3% Natriumsulfat und 9,6% Kristallwasser enthielten.

Die Ausbeute betrug somit 89% d. Th., bezogen auf eingesetztes Aminouracil.

Beispiel 2

Die obige Prozedur wurde wiederholt, wobei 6,4 g käuflicher Palladiumkatalysator (5% Pd auf Kohle) anstelle von Raney-Ni eingesetzt wurden. Die Hydrierzeit betrug 4 Stunden.

Die Ausbeute an einem Diaminouracilsulfat von vergleichbarer Qualität wie im Beispiel 1 betrug dabei 85% d. Th., bezogen auf eingesetztes Aminouracil.

Beispiel 3

Die Methode von Beispiel 1 wurden in einem mit Belüftungsrührer ausgestatteten 50-Liter-V4A-Reaktor, ausgehend von 769 g 97%igem Aminouracil (5,9 Mol), ausgeübt. Bei einer Temperatur von 45°C und 1300 UpM dauerte die Hydrierung 0,5 Stunden.

Die Ausbeute an isoliertem 90%igem Diaminouracilsulfat betrug dabei 1160 g, d. h. 92,5% d. Th.