

(19) DANMARK



PATENT DIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 159432 B

(21) Patentansøgning nr.: 3423/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 239/42

(22) Indleveringsdag: 26 jul 1983

(41) Alm. tilgængelig: 11 mar 1984

(44) Fremlagt: 15 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 sep 1982 JP 156687/82

(71) Ansøger: *UBE INDUSTRIES LTD.; 12-32, Nishi-honmachi 1-chome; Ube-shi; Yamaguchi-ken, JP

(72) Opfinder: Kozo *Fujii; JP, Keigo *Nishihira; JP, Hiroyuki *Sawada; JP, Shuji *Tanaka; JP, Mamoru *Nakai; JP, Hiroshi *Yoshida; JP, Teruhiko *Inoue; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater

(56) Fremdragne publikationer

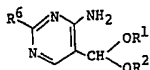
DK ans. nr. 2605/73 (freml. skrift nr. 146125)
DK pat. nr. 56485
NO pat. nr. 117736

i hvilke formler R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er lavere alkylgrupper, eller R¹, R², R³ og R⁴ kan være lavere alkylengrupper, der er bundet til hinanden til dannelse af en ring eller ringe, og R⁶ er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en phenylgruppe, hvori hydrogenatomet eller -atomerne kan være erstattet af en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe eller et halogenatom.

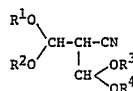
(57) Sammendrag:

3423-83

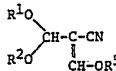
Fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater med formel



ved hvilken man underkaster et propannitrilderivat med formel (I) eller (II)



(I),



(II)

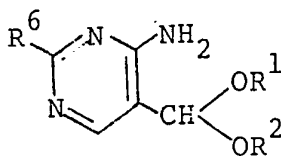
omsætning med en amidin med formel



DK 159432 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater med den almene formel

5



10 hvori R^1 og R^2 kan være ens eller forskellige, og hver især repræsenterer en lavere alkylgruppe, eller R^1 og R^2 udgør tilsammen en lavere alkylengruppe, og R^6 repræsenterer et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe eller et halogenatom.

15 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater anvendes som mellemprodukter ved syntese af B_1 -Vitamin og dets analoge.

Som en konventionel fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater har følgende fremgangsmåde været omtalt i Chem.Ber.106, 3743 (1973).

20 Først omsættes 4,6-dichlor-formylpyrimidin med ammoniak. Derefter omsættes den således opnåede 4-amino-5-formyl-6-chlorpyrimidin med hydrogen til opnåelse af 4-amino-5-formylpyrimidin, som dernæst omsættes med trialkoxymethan til fremstilling af den ønskede 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidin. Denne fremgangsmåde frembyder industrielle problemer i og med, at reaktionstrinene er mange og komplicerede, og syntesen af det som udgangsmateriale anvendte pyrimidinderivat ikke er let.

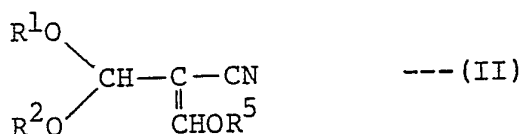
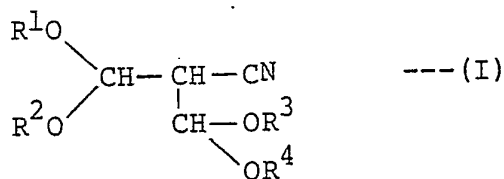
Det er ligeledes kendt at fremstille en 4-aminopyrimidin med en given substituent i 5-stillingen ved at omsætte en amidin med et β -alkoxyacrylonitril, der har den nævnte substituent i α -stilling, jvf.

30 beskrivelsen til NO patent nr. 111 736, DK patent nr. 56 486 og DK fremlæggelsesskrift nr. 146 125, hvor substituenten er henholdsvis CH_3OCH_2- , $CN-$ og $OHC-NH-CH_2-$.

Opfinderne af den foreliggende opfindelse har foretaget indgående forsøg for at nå frem til en fremgangsmåde, hvorved 4-amino-5-dial-

35 koxymethylpyrimidinderivater kan fremstilles industrielt med fordel.

Som resultat har opfinderne af den foreliggende opfindelse konstateret, at når man ifølge opfindelsen omsætter et propannitrilderivat med formel (I) eller (II)



10

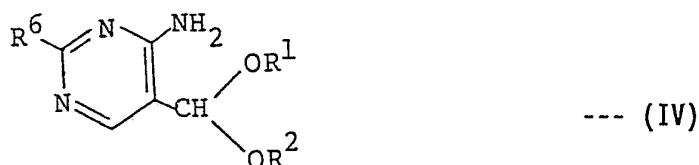
hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskelli-
 ge, og hver især repræsenterer en lavere alkylgruppe, eller R^1 og R^2
 tilsammen og/eller R^3 og R^4 tilsammen udgør en eller to lavere alkyl-
 15 grupper, med en amidin med den almene formel



20

hvori R^6 er som defineret ovenfor, ved en temperatur på 0 til
 150°C under atmosfærisk eller overatmosphærisk tryk, idet amidinen anven-
 25 des i en mængde fra 0,5 til 10 mol pr. mol propannitril med formel (I)
 eller (II),

kan 4-amino-5-dialkoxymethylpyriminderivater med den almene formel (IV)



30

35

hvori R^1 , R^2 og R^6 er som defineret ovenfor, opnås i overra-
 skende højt udbytte i forhold til de udbytter, der opnås ved de fra de

nævnte patentskrifter kendte tilsvarende fremstillinger af analoge forbindelser.

Som eksempler på R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 i 2-dialkoxymethyl-3,3-dialkoxypopannitrilerne med ovennævnte almene formel (I) og 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypopannitrilerne med ovennævnte formel (II),
5 som er udgangsmaterialer i fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, og i 4-amino-5-alkoxymethylpyrimidinderivaterne med ovennævnte almene formel (IV), som er de tilstræbte forbindelser, kan nævnes lavere alkylgrupper med 1 til 5 carbonatomer såsom methyl, ethyl,
10 propyl og butyl.

Alternativt kan R^1 og R^2 , henholdsvis R^3 og R^4 tilsammen udgøre lavere alkylengrupper med 1 til 5 carbonatomer, og specifikt kan nævnes methylen, ethylen, propylen og butylen. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan alle være ens eller delvis ens, eller kan alle være forskellige
15 grupper.

Et af udgangsmaterialerne, der er repræsenteret ved formel (I), kan fremstilles i højt udbytte ved at omsætte 2-dichlormethyl-3-chlor-2-propennitril, som er et produkt, der kan opnås ved højtemperaturdampfasechlorering af methacrylonitril med en alkohol i nærværelse af et
20 natriumalkoholat [se Yakugaku Zasshi, 1294, 93 (1973) og ibid., 1285, 93 (1973)].

2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypopannitrilet (II) er en hidtil ukendt forbindelse og kan f.eks. opnås ved at omsætte et 3-alkoxy-2-propennitril eller 3,3-dialkoxypopannitril med et formyleringsmiddel
25 såsom myresyre og carbonmonoxid i nærvær af et alkalimetalkoholat ved en temperatur på 0 til 100°C til opnåelse af et alkalimetalsalt af et 2-hydroxymethylen-3,3-dialkoxypopannitril og derefter omsætte det således opnåede salt med et alkyleringsmiddel såsom dialkylsvovlsyre og et alkylhalogenid eller med en mineralsyre i en mængde, der ikke er mindre
30 end den til neutralisering ækvivalente mængde, i en alkohol.

En særlig foretrukket fremgangsmåde til fremstilling af 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypopannitrilet med en formel (II) er en ny fremgangsmåde, som omfatter, at man omsætter et alkalimetalsalt af et 2-hydroxymethylen-3,3-dialkoxypopannitril med en alkohol, som koger azeotrop med vand, i nærvær af en syre under fjernelse af den pågældende alkohol og frembragt vand fra reaktionssystemet ved azeotrop destillation.
35

Ved denne fremgangsmåde kan 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxymethylen-

propannitrilerne (II) fremstilles i et særdeles højt udbytte på ca. 90%.

De således dannede 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypropannitriler (II) kan uden isolering omsættes med amidinerne til opnåelse af de ønskede slutprodukter.

5 Udgangsmaterialerne med formel (I) kan også let opnås ved at lade et 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypropannitril (II) reagere med en tilsvarende alifatisk alkohol i nærvær af et alkalimetalkoholat svarende til alkoxygruppen, der skal introduceres, ved en temperatur på 0 til 150°C i 0,1 til 24 timer.

10 Som anvendelige alkoholer kan nævnes methanol, ethanol, propanol, butanol og lignende.

Mængden af alkohol, der skal anvendes, ligger i området 10 til 500 mol pr. mol 2-alkoxymethylen-3,3-dialkoxypropannitril (II).

15 Som anvendeligt alkalimetal til alkoholatet kan nævnes natrium, kalium og så videre.

Mængden af alkoholat, der skal anvendes, ligger i området 0,05 til 5 mol pr. mol af udgangsforbindelsen (II). Endvidere kan den ovenfor nævnte omsætning udføres i et inert opløsningsmiddel, f.eks. et etheropløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan, diethylether og diisopropylether og et carbonhydridopløsningsmiddel såsom 20 benzen, toluen, xylene, hexan og heptan.

Isolering af den således dannede forbindelse (II) kan let udføres ved eventuelt at bruge en sådan fremgangsmåde som neutralisation, filtrering, ekstraktion, koncentration, destillation og så videre.

25 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan de ovenfor nævnte udgangspropannitriler med den almene formel (I) eller (II) enten anvendes alene eller i form af en blanding.

Endvidere kan der som amidin med ovenstående almene formel (III) nævnes f.eks. formamidin, acetamidin, propioamidin, butanoamidin, 30 pentanoamidin, benzamidin, toluamidin, ethylbenzamidin, propylbenzamidin, methoxybenzamidin, ethoxybenzamidin, chlorbenzamidin, bromobenzamidin og lignende. Eftersom disse amidiner er ustabile forbindelser, foretrækkes det at anvende dem i form af et salt med en uorganisk syre såsom saltsyre, svovlsyre og salpetersyre eller med en organisk syre såsom 35 eddikesyre og at opnå en fri amidin i reaktionssystemet. Som base, der kan anvendes til opnåelse af en fri amidin i reaktionssystemet, kan nævnes natriumalkoholat, alkalihydroxid, alkalicarbonat, alkalibicarbonat, en stærkt basisk ionbytterharpiks og så videre. Amidinsaltet kan

anvendes i en mængde af 0,5 til 10 mol, fortrinvis 1 til 5 mol pr. mol propannitril med ovennævnte almene formel (I) eller (II). Den ovenfor nævnte base anvendes i en mængde på ca. et ækvivalent til neutralisering.

- 5 Omsætningen kan udføres uden noget opløsningsmiddel eller i et opløsningsmiddel, som er inert i forhold til reaktionen. Som opløsningsmidler af denne art er alifatiske alkoholer såsom methanol, ethanol, propanol og butanol mest foretrukne. Dog kan der også til reaktionen anvendes etheropløsningsmidler, såsom dioxan, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, diethylether, diisopropylether og dibutylether, aromatiske carbonhydridopløsningsmidler, såsom benzen, toluen og xylen, halogenerede carbonhydridopløsningsmidler, såsom methylenchlorid, chloroform, carbon-tetrachlorid og 1,2-dichlorethan, nitrilopløsningsmidler, såsom acetonitril, propionitril og benzonitril etc. Disse opløsningsmidler kan for-
- 10 trinsvis anvendes i en mængde af 0,5 til 20 vægtdele pr. vægtdel af forbindelsen med den almene formel (I) eller (II) (i tilfælde af en blanding pr. en del af den totale mængde).

Omsætningen udføres ved en temperatur på 0 til 150°C under atmosfærisk tryk eller overatmosfærisk tryk i 0,1 til 24 timer.

- 20 Omsætningen kan udføres enten i et portionsvis eller et kontinuert system. Isoleringen af det ønskede produkt fra reaktionsblandingen kan let foretages ved eventuelt at vælge en fremgangsmåde såsom filtrering, koncentrering, ekstraktion, rekrySTALLISATION og så videre.

- Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater med den ovenfor angivne almene formel (IV) fremstilles på en mere forenklet måde end ved de hidtil kendte fremgangsmåder.
- 25

- 4-amino-5-dialkoxymethylpyrimidinderivater med den almene formel (IV) opnået ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan hurtigt omdannes til 4-amino-5-aminomethylpyrimidinderivater, der er vigtige mellemprodukter ved syntesen af B¹-Vitamin ved f.eks. hydrolyse i nærværelse af
- 30 en syre efterfulgt af en reduktiv aminering af de således opnåede 4-amino-5-formylpyrimidinderivater.

- Af de efterfølgende eksempler belyser eksemplerne 1-9 fremstillingen af udgangsmaterialer, medens eksemplerne 10-19 belyser
- 35 fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

I en 300 ml firehalset kolbe forsynet med omrører, tildrypnings-

tragt, termometer og kondensator anbragt nedadrettet indførtes 8,25 g (50 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril og 160 g n-butanol. Derefter sættes dråbevis og under omrøring ved stuetemperatur 3,06 g (30 mmol) konc. svovlsyre gradvis dertil. Efter omrøring
5 i en time opvarmedes blandingen under reduceret tryk på 23 til 25 mmHg, og væsketemperaturen holdtes på 43 til 45°C for at afdestillere sådanne lavere kogende fraktioner som alkohol og vand. Efter 1,5 time fra start af afdestillationen tilsættes yderligere 120 g n-butanol dråbevis, og reaktionen fortsættes i yderligere 2 timer under bortdestillering af de
10 lavere kogende fraktioner under samme temperatur og samme tryk som nævnt ovenfor, hvorved der ialt opnåedes 170 g destillat.

Efter afkøling underkastedes reaktionsblandingen filtrering til fjernelse af det uopløselige uorganiske salt. Derefter koncentreredes filtratet efterfulgt af destillation under reduceret tryk til fjernelse
15 af den lavt kogende fraktion, hvorved opnåedes 12,7 g (udbytte: 90%) af en farveløs olie med kogepunkt 153 til 156°C/0,5 mmHg.

Det således opnåede produkt bekræftedes at være 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril ud fra analyserne ved NMR, IR og MS.

20 Eksempel 2

I det samme apparat som i eksempel 1 indførtes 8,25 g (50 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril og 120 g n-butanol. Under omrøring ved stuetemperatur tilsættes gradvis 80 g (hydrogenchlorid 100 mmol) af en 4,6 vægtprocent opløsning af hydrogen-
25 chlorid i n-butanol. Efter omrøring i en time opvarmedes blandingen under reduceret tryk på 23 til 25 mmHg, og væsketemperaturen holdtes på 43 til 45°C til bortdestillering af en sådan lavtkogende fraktion som alkohol og vand. Efter start af bortdestilleringen fortsættes reaktionen i to timer, hvorved der opnåedes 130 g destillat.

30 Efter afkøling underkastedes reaktionsblandingen gaschromatografisk analyse ifølge en intern standardmetode til kvantitativ bestemmelse. Som resultat blev det bekræftet, at der var fremstillet 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril i et udbytte på 92%.

35 Eksempel 3

I samme apparat som i eksempel 1 indførtes 7,47 g (30 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril og 40 g n-butanol. Under omrøring ved stuetemperatur tilsættes gradvis 1,73 g (17

mmol) konc. svovlsyre. Efter omrøring i en time opvarmedes blandingen under reduceret tryk på 33 til 35 mmHg, og væsketemperaturen holdtes på 50 til 52°C til bortdestillering af lavtkogende fraktioner som n-butanol og vand. Efter start af bortdestilleringen tilsattes gradvis 160 g n-butanol dråbevis i løbet af 3 timer, mens temperatur og tryk holdtes på samme niveau som ovenfor, og reaktionen fortsattes i yderligere 0,5 time, hvorved der ialt opnåedes 160 g destillat.

Efter afkøling underkastedes reaktionsblandingen kvantitativ analyse på samme måde som i eksempel 2. Som resultat blev det bekræftet, at der var fremstillet 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril i et udbytte af 93%.

Eksempel 4

I samme apparat som i eksempel 1 indførtes 3,86 g (20 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-diethoxypropannitril, 100 g ethanol og 100 g n-hexan. Under omrøring ved stuetemperatur sattes gradvis 1,22 g (12 mmol) konc. svovlsyre dråbevis dertil. Efter omrøring i en time opvarmedes blandingen under sædvanligt tryk, og en sådan lavtkogende fraktion som ethanol, n-hexan og vand bortdestilleredes ved en destillationstemperatur på 56 til 58°C. Efter start af bortdestillationen tilsattes dråbevis en blanding af 250 g ethanol og 900 g n-hexan i løbet af 6 timer, mens destillationstemperaturen holdtes på samme niveau, og reaktionen fortsattes i yderligere 1 time, hvorved der ialt opnåedes 1250 g destillat.

Derefter behandledes reaktionsblandingen på samme måde som i eksempel 1, hvorved der opnåedes 3,58 g (udbytte: 90%) af en farveløs, transparent olie med kogepunkt ved 120 til 123°C/2 mmHg. Det således opnåede produkt bekræftedes at være 2-ethoxymethylen-3,3-diethoxypropannitril ifølge analyserne ved NMR, IR og MS.

Eksempel 5

I samme apparat som i eksempel 1 indførtes 7,47 g (30 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril og 200 g n-butanol. Under omrøring af blandingen ved stuetemperatur tilsattes gradvis 1,73 g (17 mmol) konc. svovlsyre dråbevis dertil. Efter omrøring i en time holdtes væskeblandings temperatur på 50 til 52°C, og reaktionen fortsattes i 3,5 time.

Efter afkøling underkastedes reaktionsblandingen kvantitativ analy-

se på samme måde som i eksempel 2 til bekræftelse af, at der var fremstillet 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril i et udbytte på 57%.

5 Eksempel 6

I en 300 ml autoklav af rustfrit stål anbragtes 16,6 g (200 mmol) 3-methoxy-2-propennitril, 13,0 g (240 mmol) natriummethylat, 12,8 g (400 mmol) methanol og 65 ml toluen. Efter at reaktionssystemets atmosfære var erstattet af nitrogen, opvarmedes blandingen til ca. 40°C under omrøring, og CO trykkedes ind i autoklaven, således at trykket kunne være ca. 50 kg/cm²G. Det konsumerede CO blev suppleret kontinuert, og reaktionen fortsatte i 3 timer. Efter afkøling af reaktionsblandingen udrensedes gassen i autoklaven, og reaktionsblandingen overførtes fuldstændigt til en 300 ml firehalset kolbe forsynet med et calciumchloridrør, 10 rør, tildrypningstragt og et termometer. Under opretholdelse af væsketemperaturen på ca. 20°C eller mindre sættes 30,3 g (240 mmol) dimethylsvovlsyre dråbevis dertil i løbet af 30 minutter under omrøring af kolbens indhold, og reaktionen udførtes ved ca. 50°C i ca. 4 timer.

Efter at reaktionsblandingen var afkølet, og den uopløselige substans var fjernet ved filtrering, vaskedes det opsamlede uopløselige stof med toluen, og vaskevæsken kombineredes med filtratet efterfulgt af vask med 50 vægtprocent vandig natriumhydroxid og derefter med vand. Efter tørring over natriumsulfat inddampedes toluenlaget derefter under reduceret tryk til fjernelse af lavtkogende fraktioner, hvorved der opnåedes 17,6 g (udbytte: 56%) af en farveløs transparent olie, kogepunkt 104-106°C/mm Hg.

Det således opnåede produkt bekræftedes at være 2-methoxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril ifølge analyser ved NMR, IR og MS.

30 Eksempel 7

I en 200 ml kolbe forsynet med kondensator anbragt nedadrettet anbragtes 50,0 g (0,32 mol) 2-methoxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril og 20,0 g (0,32 mol) ethylenglycol. Dernæst opvarmedes blandingen på et bad, der holdtes på 100°C i 2 timer under atmosfærisk tryk til bortdestillering af methanol. Derefter inddampedes den resulterende blanding under reduceret tryk til fjernelse af en fraktion, der kogte ved lav temperatur, efterfulgt af fraktionering, hvorved der opnåedes 33,0 g (udbytte: 67%) af en farveløs transparent olie med kogepunkt ved 133 -

135°C/2mmHg. Det således opnåede produkt bekræftedes at være methoxy-methylencyanoacetaldehydethylenacetat ifølge analyser ved NMR, IR og MS.

Eksempel 8

5 I et blandet opløsningsmiddel af 100 ml toluen og 50 ml methanol opløstes 7,85 g (50 mmol) 2-methoxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril. Til den resulterende blanding sættes 9,65 g (50 mmol) af en 28 vægtprocent opløsning af natriummethylat i methanol, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 1/2 time. Derefter koncentreredes reaktionsblandingen
10 under reduceret tryk til fjernelse af methanol ved destillation. Til den resulterende remanens sættes 25 ml vand, og toluenlaget fraskiltes efterfulgt af tørring over vandfrit natriumsulfat. Den således tørrede toluenopløsning destilleredes, hvorved der opnåedes 8,50 g (45 mmol) 2-dimethoxymethyl-3,3-dimethoxypropannitril som en farveløs transparent o-
15 lie med kogepunkt ved 90 - 93°C/2 mmHg.

Eksempel 9

I 100 ml n-butanol opløstes 8,49 g (30 mmol) 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril. Til den resulterende opløsning sættes 0,87
20 g (9 mmol) natrium-n-butylat ved stuetemperatur, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. Derefter neutraliseredes reaktionsblandingen med en opløsning af svovlsyre i butanol, og det resulterende uorganiske salt fjernedes ved filtrering. Filtratet destilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 9,10 g (25 mmol) 2-di-n-butoxymethyl-
25 3,3-di-n-butoxypropannitril som en farveløs transparent olie med kogepunkt 170 - 175°C/2 mmHg.

I de efterfølgende eksempler er udgangsmaterialerne opnået ved en af de fremgangsmåder, der er beskrevet i eksemplerne 1 til 6 og i synteseeksemplerne 1 og 2.

30

Eksempel 10

I en 50 ml firehalset kolbe forsynet med calciumchloridrør, termometer og tilbagesvalingskondensator anbragtes 11,6 g (60 mmol) af en 28 vægtprocent opløsning af natriummethylat i methanol og 10 ml methanol.
35 Dertil sættes under omrøring 5,67 g acetamidin, hydrochlorid (60 mmol), og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. Derefter tilsættes 7,85 g (50 mmol) 2-methoxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril, og blandingen opvarmedes og tilbagesvales i 5 timer. Efter at

reaktionen var tilendebragt, afkøledes reaktionsblandingen, hvorefter det uopløselige natriumchlorid fjernedes ved filtrering. Efter koncentreret af opløsningsmidlet, methanol, sættes 50 ml vand dertil, og blandingen ekstraheredes 4 gange med 20 ml methylenchlorid. Efter at ekstrakten var tørret over natriumsulfat, fjernedes natriumsulfatet ved filtrering, og filtratet koncentreret til tørhed, hvorved der opnåedes et hvidt råt krystallinsk produkt. Det således opnåede produkt rekrystalliseret fra et blandet opløsningsmiddel af 50 ml hexan og 25 ml toluen, hvorved der opnåedes 8,05 g (udbytte: 88%) 2-methyl-4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin med smeltepunkt ved 102-104°C.

Eksempel 11

I det samme reaktionsapparat som i eksempel 10 anbragtes 11,6 (60 mmol) af en 28 vægtprocent opløsning af natriummethylat i methanol. Der- til sættes under omrøring 5,67 g (60 mmol) acetamidin, hydrochlorid, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. Derefter tilsættes 9,45 g (50 mmol) 2-dimethoxymethyl-3,3-dimethoxypropannitril, og blandingen opvarmedes og tilbagesvæledes i 5 timer. Efter at reaktionen var tilendebragt, afkøledes reaktionsblandingen, og det uopløselige natriumchlorid fjernedes ved filtrering. Filtratet analyseredes ved gaschromatografi ifølge intern standardmetode. Som resultat bekræftedes det, at der var dannet 8,51 g (udbytte: 93%) 2-methyl-4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin.

Eksempel 12

Et forsøg udførtes på samme måde som i eksempel 11 med undtagelse af, at en blanding indeholdende 3,31 g 2-dimethoxymethyl-3,3-dimethoxypropannitril (17,5 mmol) og 5,10 g (32,5 mmol) 2-methoxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril anvendtes i stedet for 2-dimethoxymethyl-3,3-dimethoxypropannitril. Udbyttet af 2-methyl-4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin var 91%.

Eksempel 13

I samme apparat som i eksempel 10 anbragtes 2,84 g (30 mmol) acetamidin, hydrochlorid og 15 ml ethanol. Dertil sættes under omrøring 2,04 g (30 mmol) natriummethylat, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. Derefter tilsættes en blanding indeholdende 2,45 g (10 mmol) 2-diethoxymethyl-3,3-diethoxypropannitril og 2,99 g (15 mmol) 2-

ethoxymethylen-3,3-diethoxypropannitril, og blandingen opvarmedes efterfulgt af tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling fjernedes natriumchlorid, og filtratet underkastedes gaschromatografisk analyse. Udbyttet af 2-methyl-4-amino-5-diethoxymethylpyrimidin var 88%.

5

Eksempel 14

I samme apparat som i eksempel 10 sættes 2,84 g (30 mmol) acetamidin, hydrochlorid til en n-butanopløsning af natriumbutylat, som var fremstillet med 0,69 g (30 mg atomer) natrium og 15 ml butanol, og
10 blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. Derefter tilsattes 7,08 g (25 mmol) 2-n-butoxymethylen-3,3-di-n-butoxypropannitril, og blandingen opvarmedes. Den resulterende blanding omrørtes så under opvarmning til ca. 90°C i 5 timer. Efter afkøling fjernedes natriumchlorid, og den tilbageblevne væske underkastedes gaschromatografisk a-
15 nalyse til kvantitativ bestemmelse. Udbyttet af 2-methyl-4-amino-5-di-n-butoxymethylpyrimidin var 85%.

Eksempel 15

Et forsøg udførtes på samme måde som i eksempel 10 med undtagelse
20 af, at 9,40 g (60 mmol) benzamidin, hydrochlorid, anvendtes i stedet for acetamidin, hydrochlorid, hvorved der opnåedes hvide rå krystaller. De således opnåede krystaller rekrystalliseredes fra et blandet opløsningsmiddel af hexan og toluen (volumenforhold 2:1), hvorved der opnåedes
10,4 g (udbytte: 85%) 2-phenyl-4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin med et
25 smeltepunkt på 116-118°C.

Eksempel 16

Et forsøg udførtes på samme måde som i eksempel 11 med undtagelse af, at 7,75 g (50 mmol) methoxymethylencyanoacetaldehydethylenacetal an-
30 vendtes i stedet for 2-dimethoxymethyl-3,3-dimethoxypropannitril. Udbyttet af ethylenacetal af 2-methyl-4-amino-5-formylpyrimidin var 83%.

Eksempel 17

Et forsøg udførtes på samme måde som i eksempel 11 med undtagelse
35 af, at 4,83 g (60 mmol) formamidin, hydrochlorid anvendtes i stedet for acetamidin, hydrochlorid. Udbyttet af 4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin var 90%.

Eksempel 18

Et forsøg udførtes på samme måde som i eksempel 11 med undtagelse af, at 6,51 g (60 mmol) propioamidin, hydrochlorid anvendtes i stedet for acetamidin, hydrochlorid. Udbyttet af 2-ethyl-4-amino-5-dimethoxymethylpyrimidin var 89%.

Eksempel 19

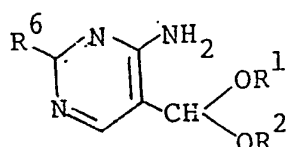
I en 200 ml firehalset kolbe forsynet med omrører, tildrypnings-tragt, termometer og kondensator anbragt nedadrettet indførtes 8,25 g (50 mmol) natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril og 60 g n-butanol. Gradvis sattes dråbevis til blandingen under omrøring 2,76 g (27 mmol) konc. svovlsyre. Efter omrøring i en time hævedes blandingens temperatur under reduceret tryk på 33 til 35 mmHg og holdtes på 50 til 52°C for at bortdestillere en sådan lavtkogende fraktion som alkohol og vand. Efter destillationsstarten tilsattes 160 g n-butanol dråbevis i løbet af 2 timer, mens temperatur og tryk holdtes på samme niveau, og reaktionen fortsattes i yderligere 30 minutter, hvorved der ialt opnåedes 160 g destillat, da opvarmningen var standset, og reaktionssystemet var kommet tilbage på sædvanligt tryk. Derefter erstattedes den nedadrettet anbragte kondensator med en tilbagesvalingskondensator med et calciumchloridrør. Så tilsattes gradvis en blanding af 5,20 g (55 mmol) acetamidin, hydrochlorid og 30,0 g (62,5 mmol) af en 20 vægtprocent opløsning af natrium-n-butylat i n-butanol, der havde været omrørt under reduceret tryk i tør atmosfære i 30 minutter, dråbevis og under omrøring til kolben fra tildrypningstragten.

Herefter hævedes blandingens temperatur, og den resulterende blanding omrørtes under opvarmning til 85-90°C i ca. 4 timer.

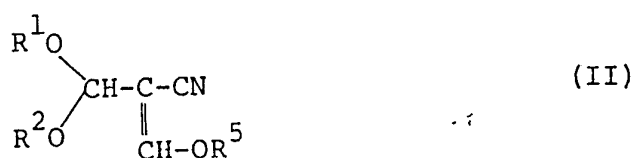
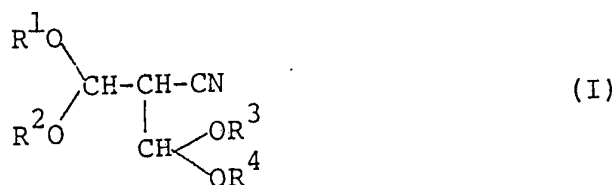
Efter afkøling fjernedes natriumchloridet ved filtrering, og det således opnåede filtrat underkastedes kvantitativ analyse ved gaschromatografi. Som resultat konstateredes, at 11,0 g (41,2 mmol) 2-methyl-4-amino-5-di-n-butoxymethylpyrimidin var opnået. Udbyttet af produktet er 82% baseret på udgangsmaterialet, d.v.s. natriumsalt af 2-hydroxymethylen-3,3-dimethoxypropannitril.

PATENTKRAV

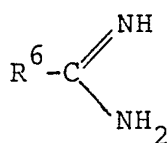
1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-5-dialkoxymethyl-
pyrimidinderivater med den almene formel



hvor R^1 og R^2 kan være ens eller forskellige, og hver især re-
præsenterer en lavere alkylgruppe, eller R^1 og R^2 udgør tilsammen en
lavere alkylengruppe, og R^6 repræsenterer et hydrogenatom, en lavere
alkylgruppe eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med en
lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe eller et halogenatom, KENDE-
TEGNET ved, at man omsætter et propannitrilderivat med formel (I) eller
(II)



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskelli-
ge, og hver især repræsenterer en lavere alkylgruppe, eller R^1 og R^2
tilsammen og/eller R^3 og R^4 tilsammen udgør en eller to lavere alkyl-
grupper, med en amidin med den almene formel



hvor R^6 er som defineret ovenfor, ved en temperatur på 0 til 150°C under atmosfærisk eller overatmosfærisk tryk, idet amidinen anvendes i en mængde fra 0,5 til 10 mol pr. mol propionitril med formel (I) eller (II).

5

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver betyder en lavere alkylgruppe udvalgt blandt methyl, ethyl, propyl og butyl.

10

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, KENDETEGNET ved, at amidinen er udvalgt blandt formamidin, acetamidin, propionamidin, butanamidin, pentanamidin, benzamidin, toluamidin, ethylbenzamidin, propylbenzamidin, methoxybenzamidin, ethoxybenzamidin, chlorbenzamidin og brombenzamidin.

15

4. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, at amidinen anvendes i form af et salt med en uorganisk eller organisk syre, hvilket salt omdannes til fri amidin i reaktionssystemet.

20

5. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af kravene 1-4, KENDETEGNET ved, at amidinen anvendes i en mængde på 1 til 5 mol pr. mol propionitril med formel (I) eller (II).

6. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af kravene 1-5, KENDETEGNET ved, at omsætningen udføres i 0,1 til 24 timer.

25

7. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af kravene 1-6, KENDETEGNET ved, at omsætningen udføres i et inert opløsningsmiddel.

30

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, KENDETEGNET ved, at mængden af opløsningsmiddel, der anvendes, ligger i området fra 0,5 til 20 vægtdele pr. vægtdel af forbindelsen med formel (I) eller (II).

35