



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 986 A5

4(51) C 07 D 239/48

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 304 848 3
(31) 2856/86(22) 10.07.87
(32) 10.07.86(44) 18.01.89
(33) HU

(71) siehe (73)

(72) Vedres, András, Dr.; Szántay, Csaba, Dr.; Stefkó, Béla, Dr.; Kreidl, János, Dr.; Nemes, András, Dr.; Blaskó, Gábor, Dr.; Bogsch, Erik; Máthé, Dénes; Hegedüs, István; Szuchovszky, Adrienn, Dr., HU

(73) RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., Budapest X, HU

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

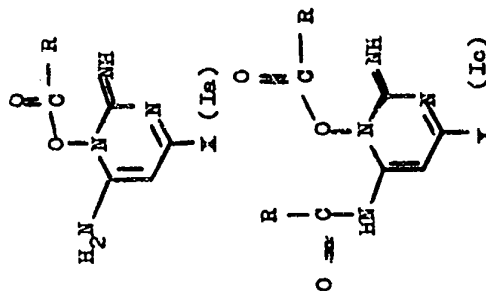
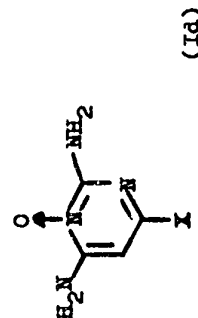
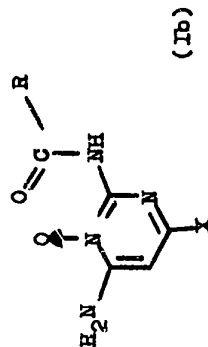
(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrimidinderivaten

(55) einfaches Verfahren, hohe Ausbeute, Anwendung als Zwischenverbindungen zur Herstellung des blutdrucksenkenden und haarwuchsfördernden Wirkstoffes 6-Amino-1,3-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidins (Minoxidil)

(57) Erfindungsgemäß werden Pyrimidinderivate der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und/oder (Id), hergestellt, worin

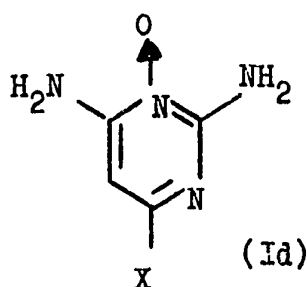
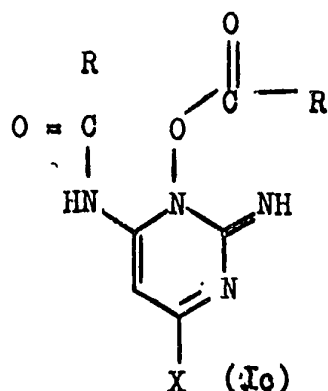
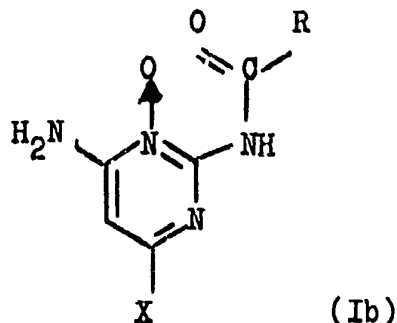
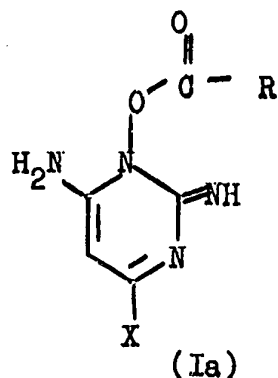
R für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder für eine gegebenenfalls durch Halögen substituierte Arylgruppe steht und

X Chlor oder Brom oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Arylsulfonyloxygruppe bedeutet. Formeln (Ia) bis (Id)



Patentansprüche:

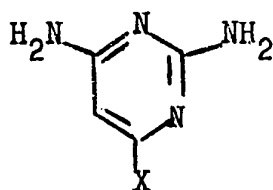
1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidinderivaten der allgemeinen Formeln (Ia) und/oder (Ib) und/oder (Ic) und/oder (Id),



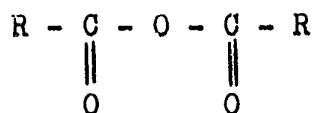
worin

R für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder für eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte Arylgruppe steht und

X Chlor oder Brom oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2,6-Diaminopyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (II)



(worin die Bedeutung von X die gleiche wie oben ist) in Gegenwart von Wasser und Wasserstoffperoxyd mit Säureanhydriden der allgemeinen Formel (III)



(worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist) umsetzt und das erhaltene Produktgemisch oder die reinen Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib), (Ic) hydrolysiert und gegebenenfalls mit (Id) mit einem Säureanhydrid der allgemeinen Formel III umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man auf 1 Mol Verbindung der allgemeinen Formel (II) (worin die Bedeutung von X die gleiche wie in Anspruch 1 ist) 2–20 Mol Wasser einsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyridinderivaten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung des den Blutdruck senkenden und den Haarwuchs fördernden 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidins (Minoxidil).

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind aus der HU-PS 177 601 bekannt.

Aus der US-PS 3644 364 sind die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (Id) bekannt.

Aus den genannten Patentschriften sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) bekannt. Sie werden hergestellt aus den entsprechenden 2,6-Diaminopyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel (II) durch Oxydation mit m-Chlorperbenzoesäure, wobei die 4-Chlor-Verbindungen in 44%iger, die 4-Tosyl-Verbindungen in 55%iger Ausbeute anfallen. Außer den niedrigen Ausbeuten haben die bekannten Verfahren noch weitere Nachteile: es muß in großen Volumina gearbeitet werden und das Oxydationsmittel ist eine schwer zugängliche, sich leicht zersetzende Verbindung.

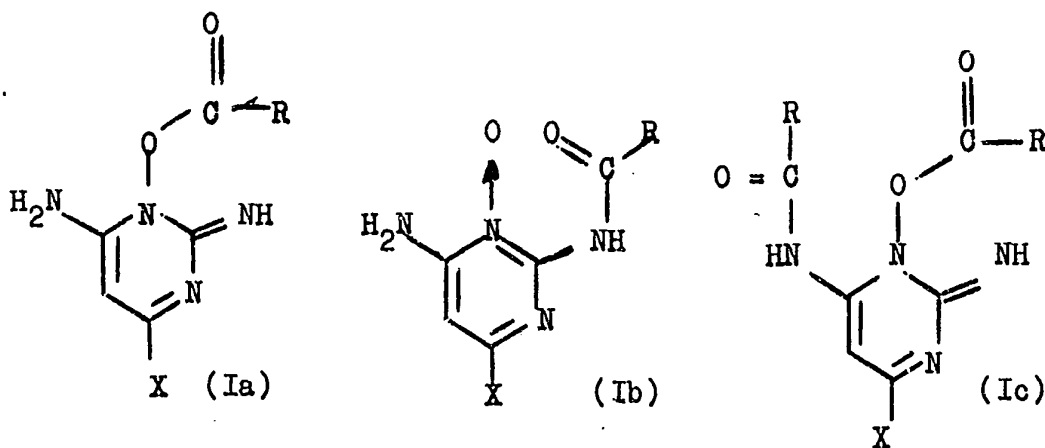
Es sind auch bereits Verfahren zur Herstellung des wertvollen Pharmakas 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidin (Minoxidil) bekannt, basierend auf der bekannten Verbindung der Formel (Id). Da diese nur mit sehr niedriger Ausbeute hergestellt werden kann, wird auch Minoxidil nur mit geringer Ausbeute von etwa 20–21 % gewonnen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung war es, ein Verfahren auszuarbeiten, mit dem unter Verwendung leicht zugänglicher, einfacher Chemikalien in hoher Ausbeute Verbindungen herstellbar sind, aus denen der Wirkstoff des Arzneimittelpräparates Minoxidil in einfacher Weise und mit wesentlich höherer Ausbeute gewinnbar ist, als dies bisher der Fall war.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Reaktionskomponenten und einfache Reaktionsschritte aufzufinden, um auf einfache Weise und in guter Ausbeute Verbindungen herzustellen, aus den Minoxidil hergestellt werden kann. Erfindungsgemäß werden neue Pyrimidinderivate der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib) und (Ic)

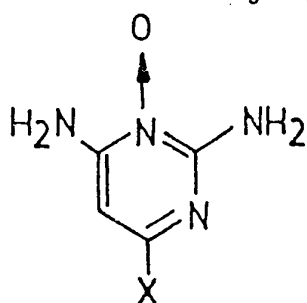


hergestellt,
worin

R für eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder für eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte Arylgruppe steht und

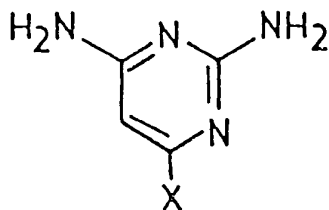
X Chlor oder Brom oder eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Arylsulfonyloxygruppe bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und/oder (Ib) und/oder (Ic) und/oder der bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



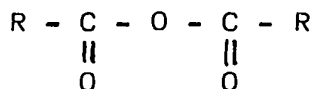
(Id)

(worin die Bedeutung von R und X die gleiche wie oben ist) besteht darin, daß man 2,6-Diaminopyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (II)



(II),

(worin die Bedeutung von X die gleiche wie oben ist) in Gegenwart von Wasser und Wasserstoffperoxyd mit Säureanhydriden der allgemeinen Formel (III)



(III),

(worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist) umsetzt und das erhaltene Produktgemisch oder die reinen Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib), (Ic) beziehungsweise (Id) abtrennt.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen sind wertvolle Intermediäre für die Herstellung des den Blutdruck senkenden und den Haarwuchs fördernden 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidins (Minoxidil).

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen (Ia)–(Id) beziehungsweise ihre Gemische aus den 2,6-Diaminopyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel (II) hergestellt. Diese sind bekannt. Die als Substituenten X Chlor oder Brom enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind in US-PS 3644364 beschrieben, die als X eine Arylsulfonyloxygruppe tragenden in der ungarischen Patentschrift Nr. 177601.

Wie bereits erwähnt, sind die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) bekannt, und zwar zum Teil (X = Cl oder Br) aus der erwähnten US-PS 3644364, zum Teil (X = Arylsulfonyloxygruppe) aus der erwähnten ungarischen Patentschrift Nr. 177601. Die übrigen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen sind neu.

In der Definition des in den allgemeinen Formeln (Ia)–(Id) und (II) vorkommenden Substituenten X ist unter der „gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylsulfonyloxygruppe“ vorzugsweise eine Phenylsulfonyloxygruppe zu verstehen, die im Phenylring durch 1–3 niedere Alkylgruppen, vorzugsweise Methylgruppen, substituiert ist. Bevorzugte derartige Gruppen sind die Tosyloxygruppe und die Mesitylsulfonyloxygruppe. Am vorteilhaftesten steht X für Chlor. Die in den allgemeinen Formeln (Ia)–(Id) und (III) vorkommende Alkylgruppe R mit 1–6 Kohlenstoffatomen kann jede beliebige gerade oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen sein, zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, n- und Isopropyl-, n-, sec.- und tert.-Butyl-, n- und Isopentyl- beziehungsweise n- und Isohexylgruppe. Alkylgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen sind bevorzugt, am bevorzugtesten ist die Methylgruppe. Die Arylgruppe R kann eine beliebige Arylgruppe mit 6–12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenylgruppe, sein, die durch Halogen, vorzugsweise Chlor, ein- oder mehrfach substituiert sein kann.

Gemäß den weiter oben zitierten Patentschriften werden die bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) aus den entsprechenden 2,6-Diaminopyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel (II) durch Oxydation mit m-Chlorperbenzoesäure hergestellt, wobei die 4-Chlor-Verbindungen in 44%iger, die 4-Tosyl-Verbindungen in 55%iger Ausbeute anfallen. Außer den niedrigen Ausbeuten haben die bekannten Verfahren noch weitere Nachteile: es muß in großen Volumina gearbeitet werden, und das Oxydationsmittel ist eine schwer zugängliche, sich leicht zersetzende Verbindung.

Es wurde nun gefunden, daß diese Nachteile nicht eintreten, wenn man die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd statt der m-Chlorperbenzoesäure mit Säureanhydriden der allgemeinen Formel (III) umsetzt, wobei außer den Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) noch weitere, durch die allgemeinen Formeln (Ia), (Ib) beziehungsweise (Ic) charakterisierbare Derivate entstehen, aus denen das Pharamkon 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidin wesentlich vorteilhafter als nach den bekannten Synthesen hergestellt werden kann.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (II) bevorzugt in einem hinsichtlich der Oxydationsreaktion inerten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern, Estern oder Ketonen, zusammen mit dem notwendigen Volumen des unterschiedliche Wassermengen enthaltenden Wasserstoffperoxyds aufgelöst, und bei Temperaturen zwischen 40°C und 90°C wird zu der Lösung das entsprechende Säureanhydrid der Formel (III) gegeben. Aus den beiden Komponenten entsteht während der Reaktion Percarbonsäure, die die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (II) oxydiert. Die Oxydation führt zu den N-Oxyd-Derivaten der allgemeinen Formeln (Ia)–(Id).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) sind Monoacylderivate, die sich darin unterscheiden, daß im Falle von (Ia) die Acylgruppe an dem sich an das Stickstoffatom in 1-Stellung anschließenden Sauerstoffatom gebunden ist, während im Falle von (Ib) die Acylgruppe an der Aminogruppe in 2-Stellung gebunden vorliegt. Das N-Acylderivat der allgemeinen Formel (Ib) geht unter außerordentlich schonenden Bedingungen, schon bei Auflösen oder schwachem Erwärmen oder durch Einwirkung von Säure-, Basen- oder Wasserspuren in das O-Acylderivat der allgemeinen Formel (Ia) über. Das N-Oxyd-Derivat der allgemeinen Formel (Ic) ist eine Diacylverbindung, in der die eine Acylgruppe an dem sich an das Stickstoffatom in 1-Stellung anschließenden Sauerstoffatom gebunden ist und die andere an der Aminogruppe in 6-Stellung sitzt. Wie bereits erwähnt, sind die N-Oxyd-Derivate der allgemeinen Formel (Id) bekannt; sie entstehen leicht aus den N-Oxyden der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib) und (Ic) durch schwach alkalische Einwirkung. Umgekehrt bilden sich aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) durch eine schonende Säureanhydridbehandlung Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia)–(Ic).

Bei der praktischen Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens hängt das Verhältnis der Produkte (Ia)–(Id) von den Verfahrensbedingungen ab. In erster Linie wird das Produktverhältnis von der Art der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, der Art des Lösungsmittels und dem Molverhältnis der Reagentien beeinflusst.

Wird das Reaktionsgemisch nach der Umsetzung durch Behandeln mit Wasser und Lauge aufgearbeitet, so gehen die primär gebildeten Acylverbindungen (Ia)–(Ic) quantitativ in die Verbindung (Id) über, und nur diese ist isolierbar. Wird eine derartige Behandlung bei der Aufarbeitung nicht vorgenommen, so können die gebildeten Verbindungen (Ia)–(Ic) isoliert werden. Möglich ist es auch, zunächst den auskristallisierten Teil der Verbindungen (Ia)–(Ic) abzutrennen, dann die Mutterlauge alkalisch zu machen und die entstandene Verbindung der allgemeinen Formel (Id) zu isolieren.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeigt eine eigenartige Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (II) lösen sich in den meisten organischen Lösungsmitteln außerordentlich schlecht. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, daß sie in Gegenwart einer geringen Menge Wasser — auf 1 Mol der Verbindung (II) gerechnet 2–20 Mol — unter leichtem Erwärmen in den meisten organischen Lösungsmitteln in Lösung gehen und dadurch ihre Umsetzung möglich wird. Bei der praktischen Ausführung des Verfahrens wird die zum Auflösen erforderliche Menge Wasser bevorzugt mit dem Wasserstoffperoxyd zusammen zu dem Gemisch gegeben. Unter sonst gleichen Bedingungen hängt das Produktverhältnis stark vom eingesetzten Lösungsmittel ab. Im Fall, daß X für Chlor oder Brom steht, scheidet sich beispielsweise in Äthanol ein Gemisch der Verbindungen (Ia) und (Ib) aus, während in Tetrahydrofuran praktisch reines O-Acylderivat der allgemeinen Formel (Ia) entsteht. In tert.-Butanol oder Äthylacetat wird, begleitet von wenig (Ic), hauptsächlich (Ia) gebildet. Steht X für eine Tosylgruppe, so bildet sich in Äthanol die Verbindung (Ia), und die Verbindung (Ib) kann überhaupt nicht isoliert werden.

Verwendet man ein und dasselbe Lösungsmittel und erhöht die Menge des Säureanhydrids, so verschiebt sich das Verhältnis in Richtung des Diacylderivates der allgemeinen Formel (Ic), überraschenderweise selbst dann, wenn man die Umsetzung in wäßrigem Medium vornimmt. Die Art des Substituenten R hat auf das Produktverhältnis keinen Einfluß.

Es wurde bereits erwähnt, daß die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) beziehungsweise sonstiger, analoger Verbindungen bekannten Verfahren niedrige Ausbeuten ergeben, zum Arbeiten mit großen Volumina zwingen und ein sich leicht zersetzendes Oxydationsmittel erfordern. Das erfindungsgemäße Verfahren hat diese Nachteile nicht. Die Ausbeuten sind höher, das Oxydationsmittel bildet sich aus einfachen Chemikalien während der Reaktion und die zu handhabenden Volumina sind wesentlich kleiner als im Falle der bekannten Verfahren.

Aus den erfindungsgemäß herstellbaren, zum Teil neuen Verbindungen kann das blutdrucksenkende 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidin (Minoxidil) einfach und im wesentlich höherer Ausbeute hergestellt werden, als dies nach den bekannten Verfahren der Fall war. Die Umsetzung der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen zu Minoxidil ist Gegenstand einer eigenen, mit der vorliegenden Anmeldung gleichzeitig eingereichten weiteren Patentanmeldung (HU-Patentanmeldung Nr. 2855/86. Gemäß dieser werden die Verbindungen (Ia)–(Id) mit Piperidin umgesetzt, und das erhaltene Produkt wird hydrolysiert. Während das beste der früher bekannten Verfahren (das gemäß der HU-PS Nr. 177 601) eine Gesamtausbeute von etwa 20–21 % aufweist, kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren das Minoxidil bezogen auf den Ausgangsstoff der allgemeinen Formel (II) in 49–50%iger Ausbeute hergestellt werden. Das bedeutet im Vergleich mit dem Stand der Technik eine sehr bedeutende und nicht vorhersehbare Verbesserung. Ein möglicher Grund für die höhere Ausbeute kann darin gesehen werden, daß das Oxydationsmittel auch am Aufbau der Schutzgruppen (Acylgruppen) der empfindlichen Substituenten der Zielverbindung beteiligt ist. Dadurch ist das Molekül vor Überoxydation geschützt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

2-Acetamido-4-chlor-6-amino-pyrimidin-1-oxyd und 6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin 5,0 g (0,035 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin werden in 70 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Die Lösung wird unter Rühren, bei 40°C innerhalb einer halben Stunde tropfenweise mit 7 ml 70%iger wäßriger Wasserstoffperoxydlösung und 14 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird bei 60°C weitere zwei Stunden lang gerührt. Nach dem Abkühlen werden die flockigen Kristalle abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,67 g (38%) 2-Acetamido-4-chlor-6-amino-pyrimidin-1-oxyd.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 1690, 1640, 1610 cm⁻¹.

Die Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und das Gemisch über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,7 g (24%)

6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin.

IR-Spektrum (KBr): 3420, 1730, 1660, 1570, 1550 cm⁻¹

UV-Spektrum (EtOH): $\lambda_{\max}$: 247, 276, 325 nm

NMR-Spektrum (CDCl₃ + TFA-d): 2,47 (s, 3H), 7,98 (s, 1H).

Beispiel 2

6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin 5 g (0,035 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung bei 40°C innerhalb einer halben Stunde tropfenweise mit 7 ml 70%iger wäßriger Wasserstoffperoxydlösung und 16 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird bei 60°C weitere 2 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Tetrahydrofurans wird der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man erhält 4,00 g (57%) der Titelverbindung. Durch Abtrennen der zweiten Kristallfraktion erhält man weitere 0,77 g (11%) der Verbindung. Das IR-, UV- und NMR-Spektrum des Produktes stimmt mit den im Beispiel 1 angegebenen Daten überein.

Beispiel 3

6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin und 6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin In 170 ml tert.-Butanol werden bei 50°C 17,28 g (0,12 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin eingerührt und dann zu dem Gemisch 17 ml 30%iger wäßriger Wasserstoffperoxydlösung gegeben. Zu der erhaltenen Lösung werden bei 55–60°C innerhalb einer Stunde 36 ml Essigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird eine weitere Stunde lang bei der angegebenen

Temperatur gerührt, dann auf 15°C gekühlt und 2 Stunden lang stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit je 20 ml Wasser, dann zweimal mit je 20 ml Äthanol gewaschen und schließlich getrocknet. Auf diese Weise erhält man 15 g (62%) eines Produktes, das zu 30% aus der Diacetyl- und zu 70% aus der Monoacetylverbindung gemäß Titel besteht. Zu der Mutterlauge werden die Lösung von 6 g Natriumpyrosulfit in 12 ml Wasser und dann noch 170 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur eine halbe Stunde lang gerührt, dann im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft und mit wäßriger Natronlauge auf pH 6 eingestellt. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, das Produkt abfiltriert, dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,4 g (10%) der Monoacetylverbindung. IR-, UV- und NMR-Spektrum der Monoacetylverbindung weisen die im Beispiel 1 angegebenen Daten auf. IR-Spektrum der Diacetylverbindung (KBr): 1720, 1690, 1600, 1570 cm⁻¹.

Beispiel 4

6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyridin

Ein Gemisch aus 3,2 g (0,02 Mol) 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin und 30 ml Essigsäureanhydrid wird bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt und dann mit 200 ml Äther versetzt. Die weißen Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 3,9 g (80%) der Titelverbindung, deren physikalische Konstanten mit den im Beispiel 3 angegebenen übereinstimmen.

Beispiel 5

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin

1,5 g (10 mmol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu der Lösung wird unter Rühren, am Rückfluß innerhalb von 30 Minuten das Gemisch von 10 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml 70%igem wäßrigem Wasserstoffperoxyd gegeben. Das Gemisch wird vier Stunden lang gekocht, im Vakuum auf ein Drittel seines Volumens eingedampft und der Rückstand mit wäßriger 40%iger Natronlauge auf pH 8 eingestellt. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,0 g (63%) der Titelverbindung.

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3310, 1660, 1630 cm⁻¹

UV-Spektrum (MeOH): $\lambda_{\max}$ 230, 294 nm.

Beispiel 6

6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin und 6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin 4,32 g (0,03 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin und 9,3 ml 30%iges wäßriges Wasserstoffperoxyd werden bei 60°C in 150 ml Wasser gelöst. Zu der Lösung werden bei 55–60°C unter Rühren innerhalb von 40 Minuten tropfenweise 18 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur noch weitere 1 1/2 Stunden lang gerührt, dann auf 15°C abgekühlt und nach zwei Stunden der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,45 g (20%) 6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin. Die Mutterlauge wird mit 40%iger wäßriger Natronlauge auf pH 6 eingestellt und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,2 g (20%) 6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin. Die physikalischen Daten der Produkte stimmen mit den in den Beispielen 3 und 1 angegebenen Daten der entsprechenden Produkte überein.

Beispiel 7

6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-p-toluolsulfonyloxy-pyrimidin

84 g (0,3 Mol) 2,6-Diamino-4-tosyloxy-pyrimidin werden in 1200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu der Suspension werden bei Raumtemperatur tropfenweise, unter Rühren 40 ml 70%iges wäßriges Wasserstoffperoxyd gegeben, wodurch eine klare Lösung entsteht. Zu dieser werden unter Rühren bei 40°C innerhalb eine Stunde 200 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird anschließend noch zwei Stunden lang bei 60°C gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 77 g (68%) der Titelverbindung, die bei 196–200°C schmilzt.

IR-Spektrum (KBr): 1720, 1690, 1600, 1580, 1500 cm⁻¹.

UV-Spektrum (EtOH): $\lambda_{\max}$ 252, 285, 321 nm.

NMR-Spektrum (CDCl₃ + TFA-d): 2,38 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,46 und 7,98 (dd, 4H).

Beispiel 8

6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-p-toluolsulfonyloxy-pyrimidin

2,8 g (0,001 Mol) 2,6-Diamino-4-tosyloxy-pyrimidin werden in 70 ml wasserfreiem Äthanol suspendiert. Zu der Suspension werden bei 40°C tropfenweise, unter Rühren 5 ml 70%iges wäßriges Wasserstoffperoxyd und danach 3 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Bei Erwärmen auf 60°C erhält man eine klare Lösung, die beim Stehen langsam opal wird.

Dünnschichtchromatographisch wird festgestellt, daß die Reaktion abgelaufen ist und neben der Titelverbindung auch etwas Diacetylverbindung entstanden ist. Durch Filtrieren werden 0,35 g einer Festsubstanz abgetrennt. Wird das Äthanol verdampft und der Rückstand in den Kühlschrank gestellt, so erfolgt keine Abscheidung. Nach Dekantieren des Wassers und Aufnehmen des Rückstandes in Äthanol erhält man ein kristallines Produkt. Ausbeute: 1,95 g (54%) der Titelverbindung.

IR-Spektrum (KBr): 3440, 1720, 1560, 1660, 1600 cm⁻¹

UV-Spektrum (EtOH): $\lambda_{\max}$ 244, 260 sh, 322 nm

NMR-Spektrum (CDCl₃ + TFA-d) δ : 2,44 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,48 und 8,00 (dd, 4H).

Beispiel 9

6-Amino-1,2-dihydro-1-propionyloxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin

8,54 g (0,06 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin werden bei 40°C in einem Gemisch aus 80 ml tert.-Butanol und 5,3 ml 70%igem wäßrigem Wasserstoffperoxyd gelöst. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt und unter Rühren tropfenweise mit 18 ml

Propionsäureanhydrid versetzt, wobei durch Regulieren der Temperatur des äußeren Bades dafür zu sorgen ist, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches $60 \pm 2^\circ\text{C}$ beträgt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden lang bei der angegebenen Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Nach zwei Stunden wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit kaltem Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 6,34 g (49%) der Titelverbindung. Aus der Mutterlauge scheiden sich über Nacht weitere 0,6 g (4%) Produkt ab.

IR-Spektrum (KBr): 1760 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 1,16 (t, 3H, CH_3), 2,65 (q, 2H, CH_2), 7,60 (s, 1H, C₅-H), 7,62 (breit, 1H, HN=).

Beispiel 10

6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin und 6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin
In einem Gemisch aus 43 ml Äthylacetat und 3 ml 70%igem wäßrigem Wasserstoffperoxyd werden bei 50°C 4,32 g (0,03 Mol) 2,6-Diamino-4-chlor-pyrimidin gelöst. Zu der Lösung werden bei $55\text{--}60^\circ\text{C}$ innerhalb von 90 Minuten 12 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird bei der genannten Temperatur noch eine halbe Stunde lang gerührt, dann abgekühlt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äthylacetat gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,80 g (25%) 6-Acetamido-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin.

Die Mutterlauge wird mit 40 ml 10%iger wäßriger Natronlauge und zweimal mit 40 ml Wasser extrahiert. Dann wird die organische Phase im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft, der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 1,25 g (20%) 6-Amino-1,2-dihydro-1-acetoxy-2-imino-4-chlor-pyrimidin. Aus der vereinigten wäßrig-alkalischen Phase fallen über Nacht weitere 0,6 g (10%) des Produktes aus.

Beispiel 11

6-Acetamido-1-acetoxy-2-imino-4-mesitylen-sulfonyloxy-1,2-dihydro-pyrimidin

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgerüsteten Rundkolben von 1000 ml Volumen werden 45,8 g (0,15 Mol) 2,4-Diamino-6-mesitylen-sulfonyloxy-pyrimidin in 600 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Zu der Suspension werden unter Rühren 20 ml (27,2 g) 70%iger wäßriger Wasserstoffperoxyd gegeben, wobei die Substanz in Lösung geht. Die Lösung wird auf dem Ölbad allmählich erwärmt. Wenn die Temperatur 40°C erreicht hat, werden tropfenweise 100 ml (108,1 g, 1,06 Mol) Essigsäureanhydrid zugesetzt, wobei darauf zu achten ist, daß die Temperatur 60°C nicht übersteigt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch bei 60°C noch zwei Stunden lang gerührt. Dann wird auf dem 60°C warmen Bad das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und der Rückstand in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Man erhält 34,6 g (56,5%) der Titelverbindung in Form einer weißen, kristallinen Substanz, die bei $162\text{--}163^\circ\text{C}$ unter Zersetzung schmilzt. Das Produkt ist chromatographisch einheitlich.

Elementaranalyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

berechnet, %:	C 49,99	H 4,94	N 13,72	S 7,85
---------------	---------	--------	---------	--------

gefunden, %:	C 49,94	H 4,94	N 13,95	S 7,76
--------------	---------	--------	---------	--------

IR-Spektrum (KBr): 3400, 1720, 1695, 1580, 1200, 1175, 1050 cm^{-1}

NMR-Spektrum (DMF) δ : 2,10, 2,25, 2,35 (3H, s), 2,6 (6H, s, 2', 6'- CH_3), 6,6 (1H, s, 5-H)x, 6,85 (2H, s, 3', 5'-H).