



DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 143158

(61) Tillæg til patent nr. 134317

(51) Int. Cl.³ C 07 C 121/75
C 07 D 317/60

(21) Ansøgning nr. 905/72 (22) Indleveret den 28. feb. 1972

(24) Løbedag 4. mar. 1970

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 6. jul. 1981

(30) Prioritet begæret fra den
6. mar. 1969, 11908/69, GB

(41) Alm. tilg. 28. feb. 1972

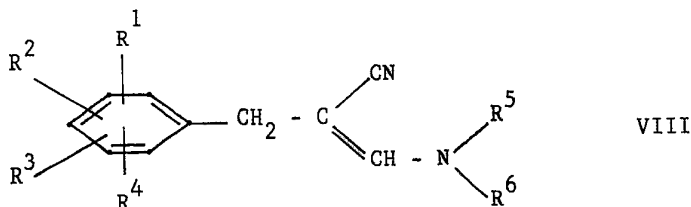
(71) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, 183-193 Euston Road, London N.W.1,
GB.

(72) Opfinder: Ronald Morton Cresswell, 34 Walbrooke Road, Scarsdale, New
York, US: John William Menthath, 13 North Way, Hartsdale, New York, US:
Russell Seaman, 14 Crossways, Chappaqua, New York, US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af i det væsentlige isomer rene
beta-anilino-alfa-benzylacrylonitrilforbindelser.

Patent nr. 134.317 angår en i det væsentlige isomer ren N-substitueret
β-amino-α-benzylacrylonitrilforbindelse til anvendelse som mellemprodukt ved
fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner, hvilken forbindelse er ejen-
dommelig ved, at den har den almene formel

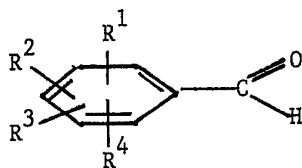


hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er ens eller forskellige, og hver betegner et hydrogen-
eller halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4

carbonatomer eller en benzyloxygruppe, eller R^3 og R^4 tilsammen danner en methylenedioxygruppe, når både R^1 og R^2 er hydrogenatomer, og R^5 og R^6 , der er ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, er aromatisk gruppe med op til 12 carbonatomer og eventuelt substitueret med op til tre alkyl- eller alkoxygrupper indeholdende 1-4 carbonatomer eller med op til tre halogenatomer, idet dog kun det ene af R^5 og R^6 kan betegne et hydrogenatom, eller R^5 og R^6 sammen er nitrogenatomet og eventuelt sammen med yderligere et nitrogenatom eller et oxygenatom betegner en heterocyclisk gruppe med op til 12 carbonatomer, og at den indeholder mindre end 10% forurening fra β -amino- α -benzylidenpropionitril-isomeren.

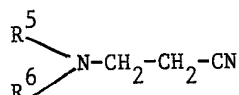
De N-substituerede β -amino- α -benzylacrylonitrilforbindelser med den almenne formel VIII kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner, som både har antimalarial og antibakteriel virkning (J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758). Maksimal antibakteriel virkning findes blandt derivater, som bærer elektronleverende substituent i benzenkernen og er usubstituerede i 6-stillingen i pyrimidindelen. 2,4-Diamino-5-(3', 4', 5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin eller trimethoprim (USA-patent nr. 2.909.52) har et moderat bredt antibakterielt spektrum, som omfatter mange af de grampositive arter, men den er også aktiv mod arter af slægten *Proteus*. I lighed med andre 2,4-diaminopyrimidiner er den en konkurrent til folsyre og folinsyre i mikroorganismer, som kræver disse nutrilitter, og det kan påvises, at den hæmmer dihydrofolatreductase i *Streptococcus faecalis*. Der iagttages en kraftig forstærkende virkning, når medikamentet indgives i kombination med sulfonamider som følge af den fortløbende blokering af den biokemiske vej, som fører til de novo-syntesen af coenzymer F. Denne forstærkning kan påvises både in vitro og ved eksperimentelle infektioner på mus med *Staphylococcus*- og *Proteus*-arter. 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidiner, som indbefatter trimethoprim og 2,4-diamino-5-(3', 4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin eller diaveridin (USA-patent nr. 2.658.897), kan indgives oralt i en dosis på 1 mg/kg til 30 mg/kg pr. dag. Disse forbindelser indgives fortrinsvis i tabletform til et under behandling værende pattedyr, og trimethoprim kan fordelagtigt kombineres med sulfamethoxazol mod visse infektioner i respirationsvejene. Et yderligere eksempel på en forbindelse fra denne klasse er 2,4-diamino-5-(2'-methyl-4', 5'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (ormetoprim), som rapporteres at udvise antibakteriel virkning og desuden i kombination med sulfadimethoxin har coccidiostatiske egenskaber.

Hovedpatentet angår også en særlig fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen VIII som angivet ovenfor, bortset fra forbindelser, hvori det ene af R^5 og R^6 betyder hydrogen og det andet betyder en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med op til tre alkyl- eller alkoxygrupper indeholdende 1-4 carbonatomer eller med op til tre halogenatomer, ved hvilken fremgangsmåde man under tilstedeværelse af base omsætter et benzaldehyd med formlen



I

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, med et β -aminopropionitril med formelen



II

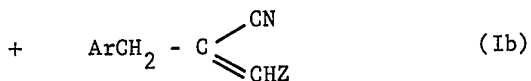
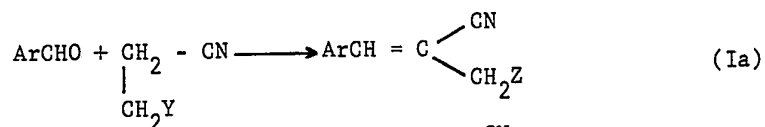
hvor R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning med den i nærværende afsnit ovenfor anførte begrænsning, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at omsætningen udføres i nærværelse af et polært aprotisk opløsningsmiddel eller eventuelt efterfølges af isomerisation i nærværelse af en base i et polært aprotisk opløsningsmiddel, der opløser begge reaktanter.

Den foreliggende opfindelse angår en anden særlig fremgangsmåde til fremstilling af visse af de ovennævnte β -amino- α -benzylacrylonitrilforbindelser, nemlig i det væsentlige isomer rene β -anilino- α -benzylacrylonitrilforbindelser med den almene formel VIII' (se krav 1), hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er ens eller forskellige, og hver betegner et hydrogen- eller halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer eller en benzyloxygruppe, eller R^3 og R^4 tilsammen danner en methylenedioxygruppe, når både R^1 og R^2 er hydrogenatomer, R betegner et halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, og n er et helt tal fra 0 til 3, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter det tilsvarende benzaldehyd med formelen I, hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, med det tilsvarende β -anilinopropionitril med formelen II' (se krav 1), hvor R og n har de ovennævnte betydninger, i nærværelse af en base i et polært opløsningsmiddel.

Det særlige ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil fremgå af den efterfølgende redegørelse for den kendte teknik.

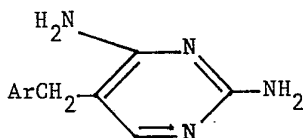
For nogle år siden blev der udviklet en ny vej til fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner (se Stenbuck, Baltzly og Hood, J. Org. Chem. 1963, 28, 1983 og beskrivelsen til engelsk patent nr. 957.797). Denne vej omfatter følgende trin:

- (i) kondensering af et aromatisk aldehyd med et β -substitueret propionitril i nærværelse af både en alkohol som opløsningsmiddel og en stærk base til opnåelse af en blanding af isomere med henholdsvis formlerne (Ia) og (Ib):



hvor Ar betegner en eventuelt substitueret phenylgruppe, Y betegner en alkoxy-, thioalkyl- eller dialkylaminogruppe, og Z har samme betydning som Y eller betegner en alkoxygruppe afledt af den som opløsningsmiddel benyttede alkohol, og

- (ii) omsætter enten den rene "benzal"-isomer (Ia) eller en blanding af "benzal"- og "benzyl"-isomerene (Ia) og (Ib) med guanidin til opnåelse af en 5-benzylpyrimidin med formlen:



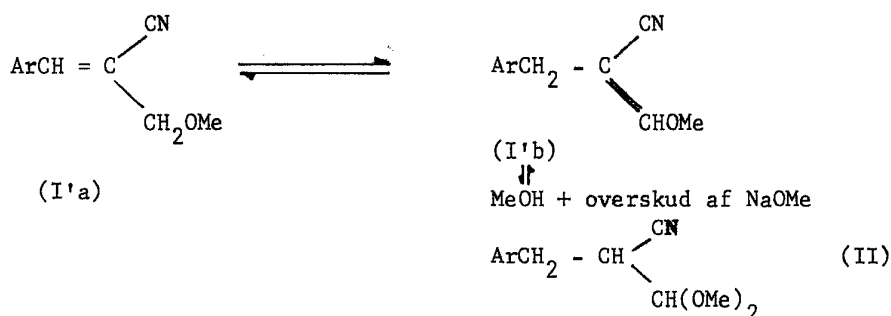
Selv om det var kendt, at det i det første trin opnåede mellemprodukt var en blanding af isomere med formlerne (Ia) og (Ib), kunne kun (Ia) "benzal"-isomeren isoleres i krystallinsk form efter nogle rensningstrin. De to isomere antoges at være i ligevægt med hinanden, når de blev fremstillet under alkaliske betingelser og videreomsat med guanidin som beskrevet i de ovennævnte publikationer, men det blev ikke klart fastslået, hvilken af isomerene der primært indgik i det andet trin.

Uheldigvis optrådte der også store tab som følge af dannelse af polymere og farvede urenheder, navnlig i tilfælde hvor phenylringen i de isomere var usubstitueret i para-stillingen.

Den videre omdannelse af sammensatte blandinger af derivater og isomere ifølge beskrivelsen til britisk patent nr. 957.797 gav kun de ønskede 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner i udbytter mellem 25 og 45%, og i betragtning af slutprodukternes betydningsfuldhed og vanskelighederne med biprodukter og urenheder blev alternative fremgangsmåder også undersøgt af forskellige forskere. F.eks. er der i beskrivelsen til britisk patent nr. 1.132.082 beskrevet en fremgangsmåde omfattende følgende trin: (a) omsætning af acetylthymine med N-brom-succinimid til dannelse af acetylbromthymine, (b) kondensering af produktet med en substitueret benzen, (c) omsætning af produktet med et halogeneringsmiddel, og (d) aminering af halogenderivatet. Denne fremgangsmåde har imidlertid de ulemper, at acetylbromthymine er dyrt at fremstille, at kondensationen med benzenforbindelsen ikke giver det næste mellemprodukt i højt udbytte, og at det sidste trin kræver, at man arbejder under tryk, og sædvanligvis resulterer i en ligevægtstilstand med

deraf følgende ringe udbytter. Alt i alt kræver fremgangsmåden fire trin til opnåelse af slutproduktet, og ingen af trinnene er særlig fordelagtige.

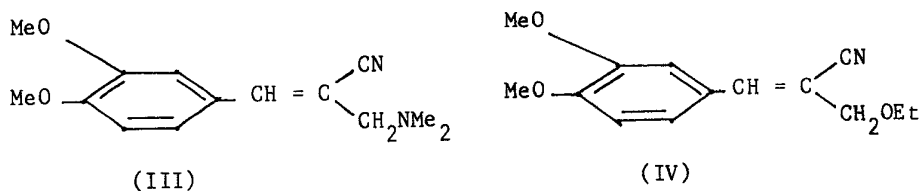
Påfølgende udviklingsarbejde viste, at den polymerdannelse, der optræder, når man udfører den i beskrivelsen til engelsk patent nr. 957.797 beskrevne fremgangsmåde, kunne forhindres eller formindskes i tilfælde af β -alkoxyderivater af forbindelser (Ia) og (Ib) ved midlertidigt at mætte den ethyleniske dobbeltbinding med overskud af alkanolat i alkohol. Dette giver f.eks. den tilsvarende acetal med formlen (II) i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



Når acetalen (II) derpå behandles med guanidin i alkoholisk opløsning, antages det, at de alkaliske betingelser katalyserer genindføringen af dobbeltbindingen, der oprindeligt var i formen (I'b), og mellemproduktet kan således reagere med guanidin til dannelse af den ønskede 5-benzylpyrimidin.

Acetaler med formlen (II) kan også fremstilles ved kondensering af det tilsvarende aromatiske aldehyd med et 3,3-dialkoxypropionitril og reduktion, fortrinsvis katalytisk, af det således opnåede 3,3-dialkoxy-2-benzalpropionitril-mellemprodukt.

I beskrivelsen til det ovennævnte engelske patent nr. 957.797 er der også beskrevet (eksempel 14) omsætningen af veratraldehyd med β -dimethylaminopropionitril i nærværelse af natrium i ethanol til dannelse af en blanding af β -dimethylamino-veratralnitril (III) og β -ethoxyveratralnitril (IV) i et udbytte på 32%.



Det anføres i eksemplet, at denne blanding derefter blev cycliseret med guanidin til dannelse af 2,4-diamino-5-(3', 4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin. Det skal bemærkes, at begge de ovenanførte forbindelser (III) og (IV) er "benzal"-derivater.

Det har nu vist sig, at der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles β -anilino- α -benzylacrylonitriler med den almene formel VIII' på bemærkelsesværdig let måde under et bekvemt bredt udvalg af forskellige betingel-

ser, og at de således opnåede produkter er ikke alene praktisk taget fri for forurening med den tilsvarende "benzal"-isomer, men udviser en uventet stabilitet og evne til at bibeholde deres konfiguration og ikke desto mindre også en høj reaktivitet under forskellige reaktionsbetingelser. Disse forbindelsers "benzyl"-konfiguration viser kun ringe eller ingen tendens til at isomerisere til "benzal"-formen, hvis fremstilling er beskrevet og eksemplificeret i beskrivelsen til engelsk patent nr. 957.797. β -Anilino- α -benzylacrylonitrilerne er endvidere kemisk reaktive og kan omdannes med fordel til benzylpyrimidiner eller til andre benzylderivater, der om foretrukket kan anvendes til fremstilling af benzylpyrimidiner eller andre heterocycliske ringsystemer.

Ifølge opfindelsen tilvejebringes der således en β -anilino- α -benzylacrylonitrilforbindelse med formlen VIII' i en form, der er praktisk taget fri for forurening med β -anilino- α -benzylidenpropionitril-isomeren. Nærmere angivet er forureningen med "benzal"-isomeren sædvanligvis væsentligt under 10%, beregnet som en procentdel af mængden af forbindelse med formlen VIII', og fortrinsvis under 5%, eller, endnu bedre, under 2%. De bedste fremgangsmåder til fremstilling af forbindelsen med formlen VIII' giver sædvanligvis produktet med mindre end 0,5% forurening, og ofte kan der overhovedet ikke påvises nogen benzal-isomer ved analytiske metoder, der er følsomme overfor selv så lidt som 0,33% iblanding. Det har på den anden side vist sig, at forurening på eller over 10%-niveauet i uheldig retning påvirker udbyttet og kvaliteten af det endelige benzylpyrimidinprodukt, og forekomsten af blålig rød eller gul misfarvning kan forværre vanskelighederne, navnlig isolering i en ren form, en væsentlig fordring, når produktet skal anvendes klinisk, hvilket derfor nødvendiggør mange trivielle, tidsrøvende og følgelig dyre rensningstrin.

I formlen VIII' kan hver af alkyl- og alkoxygrupperne i substituenterne have fra 1 til 4 carbonatomer, og de kan f.eks. være methyl-, ethyl-, propyl- eller butylgrupper, indbefattet normale, iso- eller tertiære forgrenede former, og tilsvarende alkoxygrupper. Hvert af halogenatomerne kan være repræsenteret af et chlor-, brom-, fluor- eller iodatom. Den substituerede anilinogruppe omfatter fortrinsvis ikke mere end 12 carbonatomer. Nærmere angivet kan para-stillingen i phenylgruppen være substitueret med en benzyloxy-, hydroxy- men fortrinsvis en alkoxygruppe, såsom en methoxygruppe, navnlig med en lignende eller identisk alkoxy substituent i den ene af eller fordelagtigt begge nabostillingerne i phenylringen. Som en anden mulighed kan alkoxy substitution, f.eks. methoxy substitution, i sådanne stillinger være kombineret med alkyl substitution, f.eks. methyl substitution, i ortho-stillingen i phenylgruppen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres som nævnt i nærværelse af en base i et polært opløsningsmiddel. Selv om det polære opløsningsmiddel kan være et aprotisk opløsningsmiddel, er det ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt, at reaktionen

udføres i et polært ikke-aprotisk opløsningsmiddel. Et sådant opløsningsmiddel, der er foreneligt med og opløser reaktanterne, er ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt en lavere alkanol med fra 1 til 4 carbonatomer, idet alkanolen ifølge opfindelsen navnlig er methanol. Methanol foretrækkes navnlig, når benzaldehyd-reaktanten er substitueret med én eller flere methoxygrupper, eftersom ombytning kan finde sted mellem opløsningsmidlet og substituenterne.

Til reaktionen egnede baser omfatter anioner af hydroxid, alkanolater, navnlig lavere alkanolater, fortrinsvis methanolat eller tert.-butanolat, og methylsulfinyl-carbanionen, anvendt i forbindelse med en passende kation, såsom en alkali-metalion, f.eks. en natrium- eller kaliumion, eller en kvaternær ammoniumkation, f.eks. N-benzyl-N,N,N-trimethylammoniumion.

En yderligere hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i, at der anvendes mere end ét ækvivalent af basen ved forhøjede temperaturer på mellem 40 og 80°C. Navnlig når omsætningen udføres i den nedre del af det angivne temperaturområde, anvender der mere end ét mol-ækvivalent af basen beregnet på aldehydet.

Ved de ovennævnte i krav 2-5 omhandlede hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnås en fordelagtig kombination af godt udbytte og en god renhedsgrad af produktet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

98 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, 85 g β -anilinopropionitril og 175 ml dimethylsulfoxid blev opvarmet sammen til 125°C. Der tilsattes lidt efter lidt en opløsning af 5 g natriummethanolat i 50 ml methanol, hvorved reaktionstemperaturen steg til 130°C, og denne temperatur opretholdtes i yderligere 17 minutter. Reaktionsblandinger afkøledes, der tilsattes vand til vedvarende uklarhed, derpå tilsattes der kim af β -anilino- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril, og blandingen omrørtes ved 25°C, indtil der var opnået en rigelig udfældning. Der tilsattes yderligere 400 ml vand, og produktet opsamledes ved filtrering og genopslemmedes i 600 ml isvand. Opsamlings- og genopslemningsoperationerne blev gentaget under anvendelse af 320 ml koldt ($\sim$ 5°C) denatureret ethanol, og det krystallinske β -anilino- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril opsamledes slutteligt og vaskedes med 40 ml koldt denatureret ethanol og 100 ml hexame. Vægt = 115 g (98% rent ifølge U.V.-afprøvning), smp. = 132-133°C efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 2

49 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, 40 g β -anilinopropionitril og 85 ml dimethylsulfoxid opvarmedes til 130°C, og over et tidsrum på 35 minutter tilsattes

der en opløsning af 2,5 g kaliumhydroxid i 12,5 ml methanol. Reaktionstemperaturen holdtes på 132-133°C i yderligere 30 minutter. Reaktionsblandingen behandledes derpå som i eksempel 1 og gav β -anilino- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril som et krystallinsk fast stof. Vægt = 57 g.

Eksempel 3

117,5 g (0,6 mol) 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, 101 g (0,69 mol) β -anilino-propionitril og 348 ml tørt destilleret dimethylsulfoxid opvarmedes sammen til 40°C, indtil der var opnået fuldstændig opløsning. Blandingen afkøledes til 12°C, og 491 ml af en 13,6%'s opløsning af kalium-t-butanolat (0,6 mol) i t-butanol tilsattes i løbet af ca. 10 minutter under yderligere køling, således at sluttemperaturen var ca. 30°C. Reaktionstemperaturen forøgedes til 40°C og holdtes der i 1 time. t-Butanolet strippedes fra reaktionsblandingen under vakuum til en sluttemperatur i reaktionsblandingen på 55°C. Remanensen afkøledes til 30°C, og der tilsattes 100 ml vand og 50 ml denatureret ethanol. Blandingen podedes, og efter tydelig krystallisation tilsattes der yderligere 500 ml is og vand og 75 ml denatureret ethanol. Blandingsens sluttemperatur var 5-10°C. Det krystallinske β -anilino- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril opsamledes og vaskedes med 600 ml af en 85:15-blanding af koldt vand og denatureret ethanol. Vægt = 181,7 g (94% rent ifølge U.V.-afprøvning).

Eksempel 4

88 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 82,5 g β -anilinopropionitril, 160 ml dimethylsulfoxid og 6 g natriummethanolat opvarmedes sammen til 95°C i 2 1/2 time. Reaktionsblandingen afkøledes derefter til 25°C og fortyndedes med 40 ml isopropylalkohol og 60 ml vand. Da krystallisation var tydeligt indtrådt, tilsattes der yderligere 200 ml vand. Blandingen afkøledes til 5°C, og det krystallinske β -anilino- α -3,4,5-dimethoxybenzylacrylonitril opsamledes og vaskedes med en 1:1-blanding af koldt vand og isopropylalkohol. Vægt = 99 g (61%), smp. = 153-154°C efter omkrystallisation af denatureret ethanol.

Eksempel 5

45 g piperonaldehyd, 52 g β -anilinopropionitril og 96 ml dimethylsulfoxid opvarmedes sammen til 120°C, og en opløsning af 2,5 g natriummethanolat i 12 ml methanol tilsattes over et tidsrum på 5 minutter. Temperaturen holdtes ved 115-120°C i 1 time, og reaktionsblandingen hældtes derpå ud i isvand. Det opnåede gummiagtige stof opsamledes ved dekantering og vaskedes med 2 gange 100 ml vand. Der tilsattes 100 ml methanol, og blandingen opvarmedes, indtil der var opnået fuldstændig opløsning. Ved afkøling til 5°C opnåedes β -anilino- α -piperonylacrylonitril som et krystallinsk fast stof, der opsamledes og vaskedes med kold metha-

nol, ether og pentan. Vægt = 45 g, smp. = 150,5-151°C efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 6

Fremgangsmåden ifølge eksempel 3 blev gentaget under anvendelse af 78 g 3,4-dimethoxy-5-brombenzaldehyd, hvorved der opnåedes β -anilino- α -3,4-dimethoxy-5-brombenzylacrylonitril. Vægt = 62 g, smp. 151-154°C.

Eksempel 7

5,4 g natriummethanolat i 50 ml t-butanol behandlede langsomt med en opløsning af 20 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd og 17,5 g β -(p-methylanilino)-propionitril i 50 ml dimethylsulfoxid. Blandingen omrørtes ved 45°C i 1 time, og ethanollet fjernedes derpå i vakuum ved en maksimal badtemperatur på 50°C. Blandingen hældtes ud i isvand, og det rå produkt opsamledes og omkrystalliseredes af 100 ml methanol til opnåelse af β -(p-methylanilino)- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril. Vægt = 30 g, smp. = 150-151°C efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 8

Fremgangsmåden ifølge eksempel 7 blev gentaget under anvendelse af 20 g β -(p-chloranilino)-propionitril i stedet for β -(p-methylanilino)-propionitril. Vægt af omkrystalliseret β -(p-chloranilino)- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril = 24 g, smp. = 172-173°C efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 9

Fremgangsmåden ifølge eksempel 7 blev gentaget under anvendelse af 19,5 g β -(p-methoxyanilino)-propionitril i stedet for β -(p-methylanilino)-propionitril. Vægt af omkrystalliseret β -(p-methoxyanilino)- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril = 11 g, smp. = 125-126°C efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 10

18 g 2-methyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd, 35 ml dimethylsulfoxid, 1,0 g natriummethanolat og β -anilinopropionitril opvarmedes sammen ved 95°C i 1 1/2 time. Blandingen hældtes derpå ud i 150 g isvand, og det opnåede faste stof opsamledes ved dekantering. Det rå produkt omkrystalliseredes af 100 ml methanol, og det opnåede β -anilino- α -(2-methyl-4,5-dimethoxybenzyl)-acrylonitril opsamledes og vaskedes med methanol og hexan. Vægt = 19 g, smp. = 117-119°C efter omkrystallisation af ethanol/methanol.

Eksempel 11

25 g p-benzyloxybenzaldehyd, 22 g β -anilinopropionitril og 25 ml dimethylsulfoxid opvarmedes sammen til 95°C , og der tilsættes forsigtigt en opslemning af 1 g natriummethanolat i 20 ml dimethylsulfoxid, således at temperaturen steg til 105°C . Blandingen opvarmedes til $125\text{--}130^{\circ}\text{C}$ og holdtes ved denne temperatur i 1 1/2 time. Reaktionsblandingen hældtes ud i 500 ml isvand, og det opnåede faste stof opsamledes og vaskedes ved dekantering. Det rå produkt opslemmedes i koldt ethanol til opnåelse af β -anilino- α -(p-benzyloxybenzyl)-acrylonitril. Vægt = 27 g.

Eksempel 12

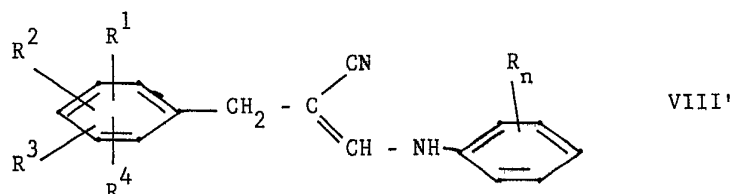
40 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, 44 g β -anilinopropionitril, 32 g natriummethanolat og methanol opvarmedes sammen under tilbagesvaling i 45 minutter. Reaktionsblandingen hældtes derpå ud i 200 ml isvand, og den opnåede tykke olie opsamledes og vaskedes ved dekantering. Omkrystallisation af ethanol gav krystallinsk β -anilino- α -3,4,5-trimethoxybenzylacrylonitril. Vægt = 42 g efter vaskning med ethanol og pentan. Smp. = $132\text{--}133^{\circ}\text{C}$ efter omkrystallisation af methanol.

Eksempel 13

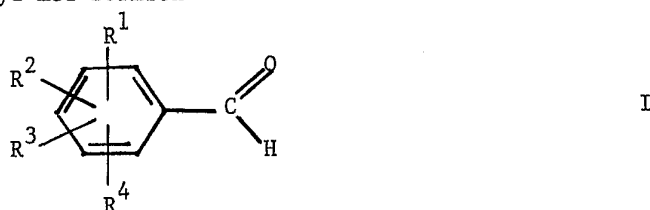
41,5 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 38,5 g β -anilinopropionitril, 40 g natriummethanolat og 200 ml methanol omsattes under tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlet fjernedes derpå ved inddampning i vakuum, og den opnåede pasta omkrystalliseredes af methanol til opnåelse af β -anilino- α -3,4-dimethoxybenzylacrylonitril. Vægt = 55 g, smp. = $153\text{--}154^{\circ}\text{C}$ efter omkrystallisation af ethanol.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af i det væsentlige isomer rene β -anilino- α -benzylacrylonitrilforbindelser ifølge patent nr. 134.317 og med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er ens eller forskellige, og hver betegner et hydrogen- eller halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer eller en benzyloxygruppe, eller R^3 og R^4 tilsammen danner en methylenedioxygruppe, når både R^1 og R^2 er hydrogenatomer, R betegner et halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, og n et helt tal fra 0 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter det tilsvarende benzaldehyd med formlen



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, med det tilsvarende β -anilinopropionitril med formlen



hvor R og n har de ovennævnte betydninger, i nærværelse af en base i et polært opløsningsmiddel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i et polært ikke-aprotisk opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel er en lavere alkanol med fra 1 til 4 carbonatomer.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at alkanolen er methanol.

5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes mere end ét ækvivalent af basen ved forhøjede temperaturer på mellem 40 og 80°C.

Fremdragne publikationer: