(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146125 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **2605/73**

(22) Indleveringsdag: **11 maj 1973**

(41) Alm. tilgængelig: **13 nov 1973**

(44) Fremlagt: **04 jul 1983**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **12 maj 1972 JP 47412/72**

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 239/42**
// C 07 C 121/4 57

(71) Ansøger: ***TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.; Osaka, JP.**

(72) Opfinder: **Tetsuo *Maruyama; JP, Iwao *Mikami; JP, Kazuo *Imaoka; JP.**

(74) Fuldmægtig: **Kontor for Industriel Eneret**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af pyrimidinderivater**

DK 146125 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin som har betydning som et mellemprodukt til syntesen af vitamin B_1 eller analoge deraf.

Der kendes mange metoder til fremstilling af tiamins pyrimidindel.

Fx underkastes β-ætoxypropionitril formylering i nærværelse af natriumalkoholat, det resulterende α-natriumformyl-β-ætoxypropionitril metyleres, det således vundne α-metoxymetylen-β-ætoxypropionitril omsættes med acetamidin til dannelse af 2-metyl-4-amino-5-ætoxymetylpyrimidin eller 2-metyl-4-amino-5-acetylaminometylpyrimidin, og den førstnævnte forbindelse underkastes bromering efterfulgt af aminering, eller den sidstnævnte forbindelse deacetyleres, hvorved 2-metyl-4-amino-5-aminometylpyrimidin fremstilles. Imidlertid giver disse processer produkterne i lave udbytter.

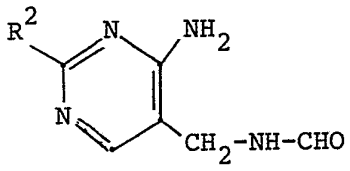
Der kendes også en proces hvor 2-alkyl-4-amino-5-formylamino-metylpyrimidin fremstilles ved at reducere 2-alkyl-4-amino-5-cyanopyrimidin efterfulgt af formylering, eller ved at aminere 2-alkyl-4-amino-5-klormetylpyrimidin og formylering af det resulterende 2-alkyl-4-amino-5-aminometylpyrimidin. Disse metoder kræver mange procestrin og udbytterne er ikke tilfredsstillende.

Fra USA-patentskrift nr. 2.820.050 kendes fremstilling af 2-alkyl-4-amino-5-acetyl(eller benzoyl)-amino-metylpyrimidin ved at formylere β-acetyl- eller benzoyl-aminopropionitril, alkylere det resulterende α-natriumformyl-β-acetyl (eller benzoyl)-aminopropionitril og omsætte den resulterende forbindelse med en amidin. Denne metode giver også et ringe udbytte, og den vundne forbindelse er ikke som sådan anvendelig som udgangsmateriale til syntesen af tiamin og dens analoge, men må omdannes til 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin ved kontakt med en alkaliopløsning efterfulgt af omsætning med myresyre.

Fra dansk patentskrift nr. 56.485 er det kendt at omsætte acetamidin-hydroklorid enten med formylravsyreester til dannelse af 2-metyl-4-hydroxy-pyrimidin-5-eddikesyreester, eller med natriumsalt af α-formyl-β-acylamino-propionsyreester til dannelse af 2-metyl-4-hydroxy-5-acylaminometyl-pyrimidin. Disse omsætninger tager i begge tilfælde seks timer. De vundne

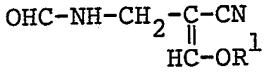
forbindelser kan over henholdsvis 4 og 3 yderligere trin, der samlet tager henholdsvis 10½ og 3 timer, omdannes til 2-metyl-4-amino-5-aminometylpyrimidin. Denne forbindelse må for at kunne anvendes til fremstilling af tiamin eller dennes analoge omdannes til 2-metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin. Selv om denne sidstnævnte omdannelse forløber på et øjeblik er den samlede reaktionstid regnet fra acetamid mindst henholdsvis 16½ time eller 9 timer. Desuden skal der ved syntesen anvendes giftige forbindelser, såsom $POCl_3$ og Br_2.

Det har nu vist sig at 2-alkyl-4-amino-5-formylamino-metylpyrimidin med formlen



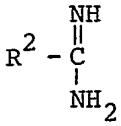
III

hvor R^2 er en alkylgruppe, kan fremstilles med væsentligt højere udbytte, i kun et trin som varer ca. 10 minutter uden anvendelse af giftige forbindelser ved at omsætte en hidtil ukendt forbindelse med formlen



I

hvor R^1 er en alkylgruppe eller en acylgruppe, med en amidin med formlen

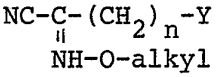


hvor R^2 er en alkylgruppe. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er således ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

En væsentlig forudsætning for den foreliggende opfindelse er tilvejebringelsen af den ovennævnte hidtil ukendte α-substituerede oxymetylen-β-formylaminopropionitril med formel I, hvilket kan ske ved at man omsætter β-aminopropionitril med myreester eller kulmonoxyd i nærværelse af et metalalkoholat til dan-

nelse af metalsalt af 2-formyl-β-formylaminopropionitril, hvorefter det således vundne produkt alkyleres eller acyleres.

I ovennævnte danske patentskrift nr. 56.485 angives en forbindelse med den almene formel



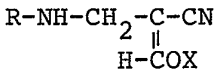
til anvendelse som udgangsforbindelse ved fremstillingen af et B_1-vitaminderivat, og det er også angivet i patentskriftet at Y i den ovenfor viste formel kan være en acylaminogruppe.

I en meget bred fortolkning kunne betegnelsen acylamino godt indbefatte formylamino, men sammenlignet med en alkyl- og aryl-karbonylaminogruppe har en formylaminogruppe dog et ganske afvigende kemisk adfærdsmønster.

Fx er en forbindelse med en formylaminogruppe mere tilbøjelig til sønderdeling under alkaliske betingelser sammenlignet med en tilsvarende forbindelse med en alkyl- eller aryl-karbonylaminogruppe.

Det bemærkes at der i dansk patentskrift nr. 56.485 alene omtales benzoylamino i ét af eksemplerne og der findes ingen steder i beskrivelsen nogen omtale af formylamino.

Fra ovennævnte USA-patentskrift nr. 2.820.050, kendes en forbindelse med den almene formel



til anvendelse som udgangsmateriale for B_1-vitamin, og som udgangsmateriale til den ovenfor viste formel angives i USA-patentskriftet alene alkyl- eller aryl-karbonylaminopropionitril, såsom acetamidopropionitril, propionamidopropionitril, butyramidopropionitril eller benzamidopropionitril. Der kan imidlertid ikke i USA-patentskriftet findes nogen omtale af en forbindelse med den viste formel, hvor R er formyl.

Sammenlignet med forbindelser, der har en alkylkarbonylaminogruppe eller en arylkarbonylaminogruppe, er en forbindelse med en formylaminogruppe i almindelighed kemisk ustabil, navnlig under alkaliske betingelser, og en amidinforbindelse, der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal reagere med formylaminofor-

bindelsen, er netop en basisk forbindelse. Det vil således ikke være unaturligt, hvis fagmanden ville frygte at anvendelsen af sådanne forbindelser med en formylaminogruppe i stedet for forbindelser med en alkylkarbonylaminogruppe eller en arylkarbonylaminogruppe ville resultere i en eller anden uønsket reaktion ved den efterfølgende omsætning med amidin. Det er således overraskende, at fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gennemføres med de ovennævnte gode tekniske resultater.

I de ovenfor angivne formler kan alkylgruppen repræsenteret ved R^1 være lige eller forgrenet og kan fx være en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer såsom metyl, ætyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og s-butyl. Acylgruppen repræsenteret ved R^1 kan være afledet af en organisk karboxylsyre såsom alifatiske, aromatiske eller aromato-alifatiske mono- eller polykarboxylsyrer, og eksempler på acylgrupper afledet af alifatiske karboxylsyrer er sådanne med 1-4 kulstofatomer såsom acetyl, propionyl og butyryl, eksempler på acylgrupper afledet af aromatiske karboxylsyrer er benzoyl og ftaloyl, og eksempel på acylgruppen afledet af aromato-alifatiske karboxylsyrer er fenylacetyl. Acylgruppen repræsenteret ved R^1 kan også være en acylgruppe der er afledet af en organisk monosubstitueret karbonsyre såsom alifatiske monosubstituerede karbonsyrer med 2-4 kulstofatomer, såsom metoxykarbonyl, ætoxykarbonyl og propoxykarbonyl, og et eksempel på den aromatiske monosubstituerede karbonsyre er fenylkarbonyl, og et eksempel på den aromato-alifatiske monosubstituerede karbonsyre er benzyloxykarbonyl.

Alkylgruppen repræsenteret ved R^2 kan være lige eller forgrenet og kan eksemplificeres ved de samme lavere alkylgrupper som nævnt for R^1 ovenfor.

Til fremstilling af det ovennævnte, hidtil ukendte udgangsmateriale startes reaktionen med formylering af β-aminopropionitril. Formyleringen gennemføres ved omsætning af β-aminopropionitril med en ester af myresyre eller kulmonoxyd i nærværelse af metalalkoholat. Som esteren af myresyre kan der anvendes et hvilket som helst reagens som er anvendeligt til formylering. Eksemplerne for esteren af myresyre er alkylesteren (fx metylester, ætylester, propylester eller butylester), arylestere (fx fenylester) og aralkylester (fx benzylester).

Som metalalkoholaterne kan der hensigtsmæssigt anvendes

alkalimetalforbindelser (fx natrium eller kalium) af alifatiske alkoholer (fx metanol, ætanol, propanol eller butanol). Eksemplerne på de alifatiske alkalimetalalkoholater er natriummetylat, natriumætylat, kaliummetylat og kaliumætylat.

Anvendelige opløsningsmidler til denne reaktion er eksemplificeret med selve den førnævnte myresyreester og et inaktivt organisk opløsningsmiddel. Eksemplerne på de inaktive organiske opløsningsmidler er ætere (fx isopropylæter, dioxan, diglym eller tetrahydrofuran). Blandt disse foretrækkes det at anvende de vandfrie.

Når der anvendes kulmonoxyd kan reaktionen gennenføres ved atmosfærisk tryk eller ved overtryk, og den gennemføres fortrinsvis ved et overtryk på mellem 10 og 150 kg/cm^2, særlig foretrukket mellem 20 og 80 ato. Reaktionstemperaturen er som regel 0 til 150^{o}C, fortrinsvis 30 til 100^{o}C.

Den anvendte mængde af metalalkoholatet er fortrinsvis ikke under 1 mol pr. mol β-aminopropioniltril, særlig foretrukket 1,0 til 2,0 mol.

Den nævnte proces giver et metalsalt af α-formyl-β-formylaminopropionitril i et højt udbytte.

Det således fremstillede metalsalt af α-formyl-β-formylaminopropionitril anvendes i et yderligere reaktionstrin i form af reaktionsblandingen eller efter oprensning.

I dette trin alkyleres eller acyleres metalsaltet af α-formyl-β-formylaminopropionitril. Alkyleringen gennemføres ved at omsætte et metalsalt af α-formyl-β-formylaminopropionitril med et O-alkyleringsmiddel. Eksempler på alkyleringsmidlet er svovlsyreestere (fx dimetylsulfat, diætylsulfat), alkylhalogenider (fx metyljodid, metylbromid) eller diazometan. Acyleringen gennemføres ved at omsætte et metalsalt af α-formyl-β-formylaminopropionitril med et acyleringsmiddel. Eksempler på acyleringsmidlet er alifatiske mono- eller polykarboxylsyrer (fx eddikesyre, propionsyre, maleinsyre, smørsyre), aromatiske mono- eller polykarboxylsyrer (fx benzoesyre, ftalsyre) og aromato-alifatiske mono- eller polykarboxylsyrer (fx fenyleddikesyre), syrehalogenider (fx syreklorid såsom acetylklorid, syrebromid såsom acetylbromid), syreanhydrider (fx eddikesyreanhydrid), blandede syreanhydrider (fx eddikesyre-myresyre-anhydrid), alkylkarbonsyrehalogenider (fx metoxykarbonylklorid, ætoxykarbonylklorid).

Reaktionen kan gennemføres i nærværelse af et inaktivt opløsningsmiddel. Eksempler på opløsningsmidlet anvendt ved alkyleringen er alkoholer (fx metanol, ætanol, propanol), estere (fx ætylacetat, ætylformiat) eller ætere (fx tetrahydrofuran, dioxan). Eksempler på opløsningsmidlet ved acylering er estere (fx ætylacetat, ætylformiat) eller ætere (fx tetrahydrofuran, dioxin).

Alkyleringsreaktionen gennemføres ved en temperatur på 0 til 150°C, fortrinsvis ved 20 til 100°C. Acyleringsreaktionen gennemføres ved en temperatur på -10 til 150°C.

Når der anvendes syreanhydrid som et acyleringsmiddel kan reaktionen fortrinsvis gennemføres ved en temperatur mellem 20 og 150°C, og når der anvendes syrehalogenid kan reaktionen fortrinsvis gennemføres ved en temperatur på -10 til 50°C. Den anvendte mængde alkyleringsmiddel er fra 1 til 10 mol pr. mol af metalsaltet af α-formyl-β-formylaminopropionitril, fortrinsvis 1 til 3 mol. Den anvendte mængde acyleringsmiddel er fra 1 til 10 mol pr. mol af metalsaltet af α-formyl-β-formylaminopropionitril, fortrinsvis 1 til 3 mol.

Denne reaktion giver en hidtil ukendt forbindelse, α-alkoxymetylen- eller acyloxymetylen-β-formylaminopropionitril med formlen (I), i et højt udbytte. Den således fremstillede forbindelse kan anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen i form af reaktionsblandingen eller efter oprensning.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes α-alkoxymetylen- eller acyloxymetylen-β-formylaminopropionitril med en amidin med formlen (II). Eksempler på amidinerne er acetamidin, propioamidin, butyroamidin og valeroamidin. Den anvendte mængde af amidinen er ikke under 1 mol pr. mol af udgangsmaterialet, fortrinsvis 1 til 3 mol. Reaktionen gennemføres ved en temperatur på 0 til 150°C, særlig foretrukket fra 20 til 100°C.

Reaktionen kan gennemføres i nærværelse af et inaktivt opløsningsmiddel såsom alkoholer (fx metanol, ætanol, propanol), estere (fx ætylacetat eller ætylformiat), ætere (fx tetrahydrofuran eller dioxan).

Mineralsyresalte af amidiner kan anvendes sammen med metalalkoholater (fx natriumætylat, kaliumætylat) eller alkalikarbonater (fx natriumkarbonat, kaliumkarbonat).

På denne måde vindes 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometyl-pyrimidin med formlen III i højt udbytte og gennem kun få procestrin når fremstillingen af udgangsmaterialer medregnes.

Den således fremstillede 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin kan let føres til tiamin eller analoge dertil ved at omsætte 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin med γ-aceto-γ-klorpropylalkohol og hydrogensulfid. Eller den således fremstillede 2-alkyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin kan let omdannes til 2-alkyl-4-amino-5-aminometylpyrimidin ved hydrolyse med en mineralsyre (fx hydrogenklorid eller svovlsyre) eller en alkali (fx natriumhydroxyd).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal forklares nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler, i hvilke betegnelsen dele betyder vægtdele med mindre andet er anført, og hvor forholdet mellem dele og rumfangsdele svarer til forholdet mellem gram og milliliter.

Eksempel 1

2-Metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

a) α-Metoxymetylen-β-formylaminopropionitril.

Til 59,5 dele natriummetylat sættes 300 rumfangsdele metylformiat og blandingen nedkøles til 5°C. Blandingen opløses i 70 dele β-aminopropionitril. Opløsningen anbringes i en autoklav med en kapacitet på 1000 rumfangsdele. Til opløsningen indføres kulmonoxyd med et overtryk på 30 kg/cm^2, og reaktionen gennemføres ved 60°C indtil trykket ikke længere falder.

Efter at omsætningen er fuldført opsamles de udfældede krystaller ved filtrering og vaskes med en lille mængde metylformiat og tørres, hvorved der vindes 132 dele α-natriumformyl-β-formylaminopropionitril som krystaller der smelter ved 191°C under sønderdeling.

Kernemagnetisk resonansspektrum (D_2O, 60 Mc):

δ = 8,0 - 8,1 (CHO), δ = 8,5 (HCOONa) δ = 3,3 (CH_3O^-).

Nævnte kernemagnetiske resonansspektrum viser at produktets renhed er 90%. Udbytte 80%.

I 400 rumgangsdele ætylformiat opløses 35 dele β-aminopropionitril. Til opløsningen sættes 100 dele af en metanolopløsning som indbefatter 32 dele natriummetylat. Blandingen anbringes i en autoklav med en kapacitet på 1000 rumfangsdele.

Til blandingen indføres kulmonoxyd ved 50 kg/cm^2 overtryk ved 70°C i 3 timer. Efter reaktionen afkøles blandingen til 25°C. Opløsningsmidlet fjernes og krystallerne opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der vindes 77 dele α-natriumformyl-β-formyl-aminopropionitril som rå krystaller. Renhed 90%. Udbytte 94%. Smp. 190°C.

I 300 rumfangsdele metylformiat opløses 70 dele β-amino-propionitril. Til opløsningen sættes 270 dele af en metanolisk opløsning indeholdende 97,2 dele natriummetylat. Til blandingen indføres kulmonoxyd med 30 ato ved 70°C under omrøring. Efter 2 timers reaktion bringes trykket op til 80 ato og holdes ved samme tryk i 4 timer. Efter fuldførelse af reaktionen afkøles blandingen til 25°C og destilleres til fjernelse af opløsnings-midlet. De vundne krystaller udvindes ved filtrering og tørres, hvorved der fås 191,6 dele α-natriumformyl-β-formylaminopropioni-tril som rå krystaller. Renhed 71,4%. Udbytte 92,5%.

I 300 rumfangsdele metanol opløses 25,3 dele metallisk natrium til fremstilling af en metanolopløsning af natriummetylat. Den således fremstillede metanolopløsning af natriummetylat kon-centreres til tørhed under nedsat tryk. Til det således opnåede natriummetylat sættes 300 rumfangsdele metylformiat, og blan-dingen afkøles til 5°C. Efter afkøling sættes der 70 dele β-aminopropionitril til blandingen. I blandingen indføres kul-monoxyd med 30 ato under omrøring ved 70°C i 4 timer. Efter at have henstået natten over underkastes reaktionsblandingen destil-lation til fjernelse af metylformiatet.

Til remanensen af α-natriumformyl-β-formylaminopropioni-tril sættes 300 rumfangsdele tetrahydrofuran og 138 dele dime-tylsulfat. Blandingen reageres under omrøring ved 70°C i 5 ti-mer. Efter fuldendelse af reaktionen afkøles blandingen til 25°C. Det udfældede natriummetylsulfat fjernes og filtratet koncentre-res og henstår natten over, hvorved der vindes 135 dele 2-metoxy-metylen-β-formylaminopropionitril som krystaller.

De således vundne krystaller underkastes destillation ved 185°C til 190°C under et tryk på 2 mmHg og derpå omkrystallisa-tion fra æter-ætanol, hvorved der fås krystaller af α-metoxyme-tylen-β-formylaminopropionitril. Smp. 84 til 86°C. Udbytte 98g (70%). Ultraviolet absorption λ max(H_2O): 230 mμ. $E^{1\%}_{1\ cm}$ = 1102.

b) 2-Metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

Til 100 rumfangsdele ætanol opløses 25,6 dele α-metoxymetylen-β-formylaminopropionitril til fremstilling af en ætanolisk opløsning af α-metoxymetylen-β-formylaminopropionitril.

Til 75 rumfangsdele ætanol sættes 32,5 dele acetamidinhydroklorid og 18,7 dele natriummetylat. Det udfældede natriumklorid fjernes ved filtrering og giver acetamidinopløsning.

α-Metoxymetylen-β-formylaminopropionitriloplosningen og acetamidinopløsningen forenes. Blandingen omsættes ved 25°C i 10 minutter. Reaktionsblandingen koncentreres ved ikke over 40°C, hvorved der fremkommer krystaller. De fremstillede krystaller vaskes med 50 rumfangsdele ætanol, hvorved der vindes 24,8 dele 2-metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin som krystaller med en renhed på 93%. Ætanolvaskevæsken koncentreres, hvorved der vindes 16 dele 2-metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin som krystaller med en renhed på 47,5%.

Udbyttet ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde er 100%. Smeltepunktet for de fremstillede krystaller omkrystalliseret fra ætanol er 225°C.

Ultraviolet absorption λ max (H_2O) 235 mμ

$E_1^{1\ cm} = 480$

λ max (H_2O): 267 mμ

$E_{1\ cm}^{1\%} = 317.$

Eksempel 2

2-Metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

a) α-Acetoxymetylen-β-formylaminopropionitril.

Til 59,5 dele natriummetylat sættes 300 rumfangsdele tetrahydrofuran og blandingen afkøles til -5°C, hvorpå der til blandingen dråbevis sættes 70 dele β-aminopropionitril. Til blandingen sættes kulmonoxyd ved 50 kg/cm^2 overtryk ved 70°C i 4 timer for at tillade at reaktionen finder sted. Efter fuldførelse af reaktionen fjernes opløsningsmidlet og krystallerne udvindes ved filtrering og vaskes med tetrahydrofuran, hvorved der vindes 116 dele α-natriumformyl-β-formylaminopropionitril med smeltepunkt 178°C (sønderdeling), renhed 79%, udbytte 63%.

Til krystaller af 34 dele (renhed 91%) α-natriumformyl-β-formylaminopropionitril sættes 250 rumfangsdele tetrahydrofuran

og 25 dele eddikesyreanhydrid. Blandingen omsættes ved 70°C i 5 timer. Det udfældede natriumacetat fjernes ved filtrering og ved vask med 35,5 rumfangsdele tetrahydrofuran. Filtratet koncentreres hvorved der vindes 35,5 rumfangsdele af en olieagtig substans.

Kernemagnetisk resonansspektrum (D_2O, 60 Mc): δ=2,3(CH_3), δ=3,9(CH_2), δ=6,5(CH), δ=8,2(CHO).

Produktet er identisk med α-acetoxymetylen-β-formylaminopropionitril ved ovennævnte kernemagnetiske resonansspektrum. Ultraviolet absorption: λ max (H_2O): 256 mμ.

b) 2-Metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

I 20 rumfangsdele ætanol opløses 5 dele α-acetoxymetylen-β-formylaminopropionitril. Til blandingen sættes en ætanolopløsning af acetoamidin der fremstilles ud fra 3,5 dele acetamidinhydroklorid og 2,0 dele natriummetylat. Blandingen reageres ved 60°C i 30 minutter. Ætanolen fjernes fra reaktionsblandingen ved destillering, hvorved der fås 3 dele 2-metyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin som krystaller i et udbytte på 60%.

Eksempel 3

2-Ætyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

a) α-Metoxymetylen-β-formylaminopropionitril.

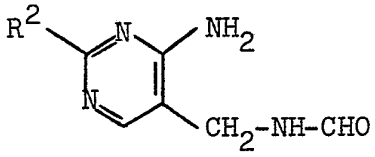
300 rumfangsdele metylformiat, 59,5 dele natriummetylat og 70 dele β-aminopropionitril sammenblandes. Blandingen anbringes i en forseglet beholder med en kapacitet på 1000 rumgangsdele og omsættes ved 70°C i 4 timer. Efter fuldendelse af reaktionen afkøles blandingen til 25°C og behandles på samme måde som beskrevet i eksempel 1, hvorved der vindes 120 dele α-natrium-β-formylaminopropionitril (renhed 80%). I 250 rumfangsdele tetrahydrofuran opløses 41 dele α-natriumformyl-β-formylaminopropionitril vundet på samme måde som beskrevet ovenfor. Til blandingen sættes 31,5 dele dimetylsulfat og blandingen tilbagesvales ved 70°C i 5 timer. Efter fuldførelse af reaktionen behandles reaktionsblandingen på samme måde som i eksempel 1, hvorved der vindes 29,5 dele α-metoxymetylen-β-formylaminopropionitril i et udbytte på 95%.

b) 2-Ætyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin.

I 50 rumfangsdele ætanol opløses 14 dele α-metoxymetylen-β-formylaminopropionitril. Til opløsningen sættes 100 rumfangsdele af en ætanolopløsning indeholdende 17 dele propioamidin. Blandingen omsættes ved 30°C i ½ time. Efter reaktionen afdestilleres ætanolen og remanensen afkøles til 25°C, hvorved der vindes 18 dele 2-ætyl-4-amino-5-formylaminometylpyrimidin som krystaller. Udbytte 100%. Omkrystallisation af krystallerne fra benzen/ætanolblanding giver farveløse krystaller som smelter ved 185°C.

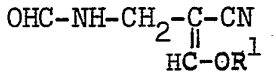
Patentkrav

Fremgangsmåde til fremstilling af pyrimidinderivater med formlen



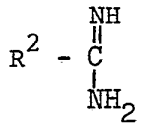
III

hvor R^2 er en alkylgruppe, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en forbindelse med formlen



I

hvor R^1 er en alkylgruppe eller en acylgruppe, med en amidin med formlen



II

hvor R^2 har nævnte betydning.

Fremdragne publikationer:
DK patent nr. 56485.