



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 121/76
C 07 D 239/49

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



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

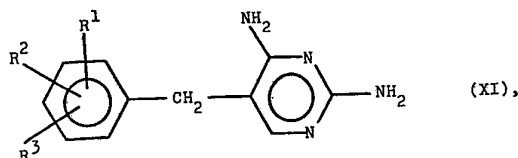
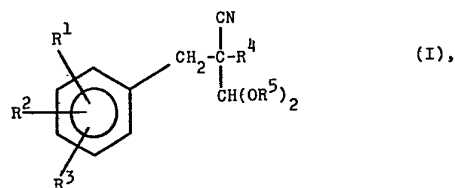
632 239

(21) Gesuchsnummer:	7062/77	(73) Inhaber:	The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)
(22) Anmeldungsdatum:	08.06.1977		
(30) Priorität(en):	09.06.1976 GB 23756/76	(72) Erfinder:	David Arthur Yeowell, Chapel Hill/NC (US) Roy Archibald Swaringen, jun., Durham/NC (US)
(24) Patent erteilt:	30.09.1982		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1982	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Benzylcyanoacetale.

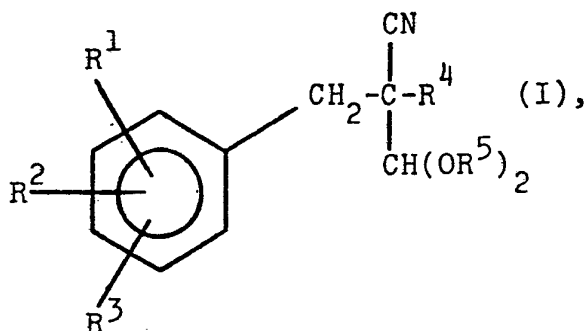
(57) Benzylcyanoacetale der Formel I werden durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Phenylpropionitrils mit einem Orthoester hergestellt. Anstelle des Orthoesters kann auch das Umsetzungsprodukt aus einem Orthoester und einem Säureanhydrid eingesetzt werden. Die Substituenten in Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Benzylcyanoacetale der Formel I sind Zwischenprodukte, die zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen der Formel XI verwendet werden, indem sie mit Guanidin umgesetzt werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Benzylcyanoacetals der Formel I



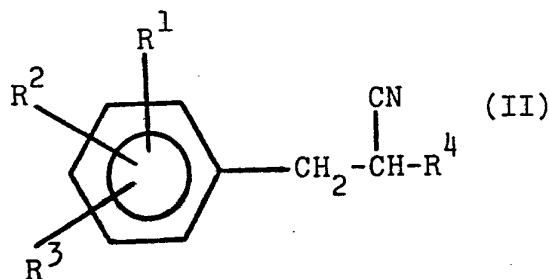
worin

R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, je ein Halogen- oder Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe, Alkylgruppe oder Dialkylaminogruppe;

R^4 eine Alkoxycarbonyl- oder Aldehydgruppe; und

R^5 eine Alkylgruppe

bedeuten, wobei die Alkyl- oder Alkoxygruppen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



mit einem Orthoester der Formel III

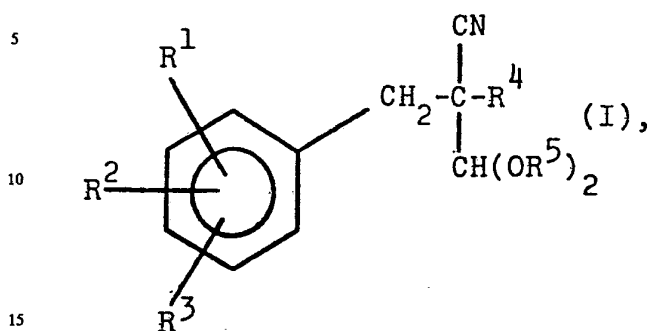


umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Rückflusstemperatur während 1 bis 20 Stunden durchführt.

4. Verfahren zur Herstellung eines Benzylcyanoacetals der Formel I



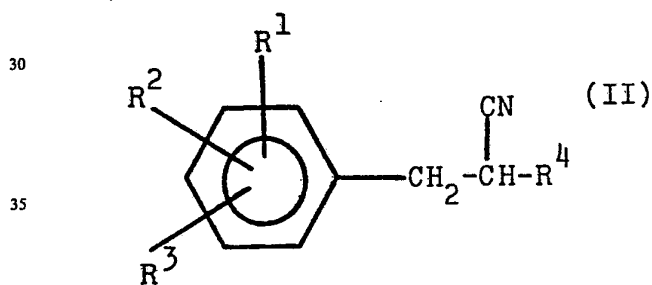
worin

R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, je ein Halogen- oder Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe, Alkylgruppe oder Dialkylaminogruppe;

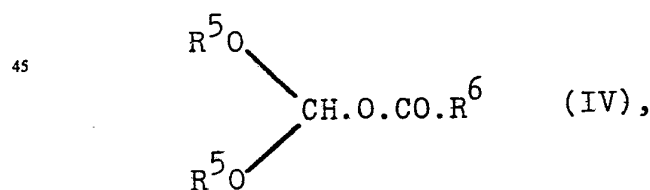
R^4 eine Alkoxycarbonyl- oder Aldehydgruppe; und

R^5 eine Alkylgruppe

bedeuten, wobei die Alkyl- oder Alkoxygruppen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

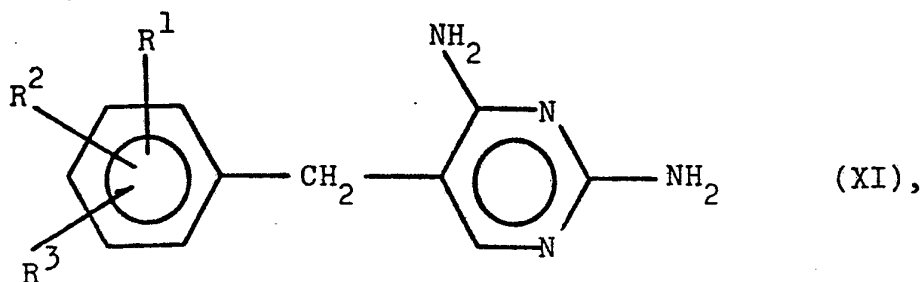


mit einer Verbindung der Formel IV

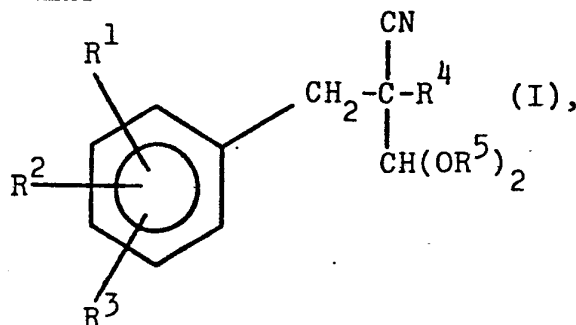


worin R^6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung eines 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidins der Formel XI



dadurch gekennzeichnet, dass man ein Benzylcyanoacetal der Formel I



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Guanidin in einem Lö-

sungsmittel, welches die beiden Reaktionspartner zu lösen vermag und mit diesen verträglich ist, umgesetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel ein C_1 - C_4 -Alkanol verwendet.

7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkanol Äthanol verwendet.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Rückflusstemperatur während 1 bis 30 Stunden durchführt.

9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von zusätzlicher Base durchführt, wenn R^4 eine Alkoxy-carbonylgruppe bedeutet.

10. Verfahren nach Patentanspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Kaliumhydroxyd verwendet.

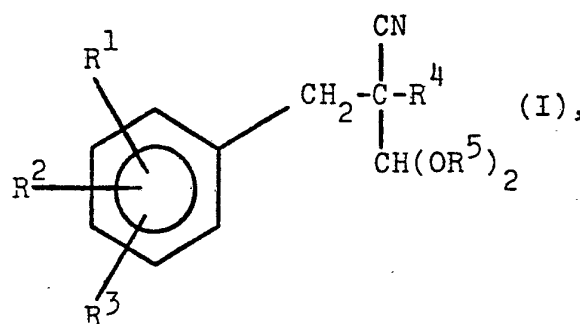
Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung neuer Benzylcyanoacetale als Zwischenprodukte bei der Herstellung von 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen.

Es ist bekannt, dass 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine antibakteriell wirksam sind und/oder eine Wirkung gegen Malaria besitzen und dass diese Wirksamkeit verstärkt werden kann, wenn man das Pyrimidin in Verbindung mit einem Sulfonamid einsetzt. Ein Pyrimidin, welches sich als ausserordentlich nützlich erwiesen hat, ist das allgemein unter dem Namen Trimethoprim bekannte 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin. Der durch diese Verbindung zu erreichende Grad der Wirkungssteigerung ist so gross, dass die Kombination dieser Verbindung mit einem Sulfonamid, wie «Sulphamethoxazole», bei der Behandlung verschiedenartiger Infektionen einen beachtlichen Erfolg zeitigt.

Es sind ausserdem zahlreiche Verfahren bekannt, welche zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen geeignet sind. Die meisten der wichtigen Verfahren, z.B. die in den britischen Patentschriften Nrn. 957 797, 1 133 766, 1 142 654 und 1 261 455 beschriebenen, verwenden als Ausgangsmaterialien einen geeignet substituierten Benzaldehyd und ein β -substituiertes Propionitril. Diese werden unter den in den entsprechenden Patentschriften angegebenen Bedingungen miteinander umgesetzt und liefern ein Zwischenprodukt, welches dann mit Guanidin zu dem gewünschten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidin cyclisiert werden kann. Obgleich diese Verfahren, insbesondere die in den britischen Patentschriften Nrn. 1 133 766 und 1 261 455, die Herstellung derartiger Pyrimidine mit vernünftigen Ausbeuten ermöglichen, sind sie unglücklicherweise nur wenig flexibel in der Art und Weise, in welcher das Zwischenprodukt erhalten wird. So kann durch eine Verknappung eines der Ausgangsmaterialien die kommerzielle Anwendung dieser Verfahren gefährdet werden.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Gruppe von Zwischenprodukten zu schaffen, welche mit Guanidin zu einem 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidin cyclisiert werden können und welche unter Verwendung einer Vielzahl von Ausgangsmaterialien hergestellt werden können. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren anzugeben, welches von leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien ausgeht und keine unüblichen Apparaturen oder Reaktionsbedingungen erfordert und darüberhinaus 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine mit hohen Ausbeuten liefert.

Die erfindungsgemäss hergestellte neue Klasse von Zwischenprodukten sind Benzylcyanoacetale der Formel I



40 worin

R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, je ein Halogen- oder Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe, Alkylgruppe oder Dialkylaminogruppe;

R^4 eine Alkoxy-carbonyl- oder Aldehydgruppe; und

45 R^5 eine Alkylgruppe

bedeuten, wobei die Alkyl- oder Alkoxygruppen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen.

R^1 , R^2 und R^3 bedeuten bevorzugt Methyl- oder Methoxygruppen oder ein Wasserstoffatom. Für die Anordnung der Substituenten ergeben sich insbesondere die folgenden Möglichkeiten:

R^1 , R^2 und R^3 bedeuten Methoxygruppen, welche in der 3-, 4- und 5-Stellung angeordnet sind;

Methoxygruppen in der 3- und 4-Stellung;

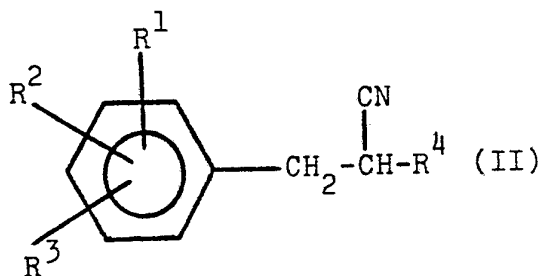
eine Methylgruppe in der 2-Stellung und je eine Methoxygruppe in der 4- und 5-Stellung.

Bedeutet R^4 eine Alkoxy-carbonylgruppe, so sind hierfür die Methoxycarbonyl- und insbesondere die Äthoxycarbonylgruppe bevorzugt.

60 R^5 bedeutet zweckmässigerweise eine Methyl- oder Äthylgruppe.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Benzylcyanoacetalen wird aus denjenigen gebildet, worin R^1 , R^2 und R^3 Methoxygruppen in der 3-, 4- und 5-Stellung; R^4 eine Äthoxycarbonyl- oder Aldehydgruppe und R^5 eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten. Diese Benzylcyanoacetale stellen die am meisten bevorzugten Zwischenprodukte für die Synthese des wichtigen antibakteriellen Trimethoprim dar.

Gegenstand der Erfindung ist folglich ein Verfahren zur Herstellung der Benzylcyanoacetale der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem Orthoester der Formel III



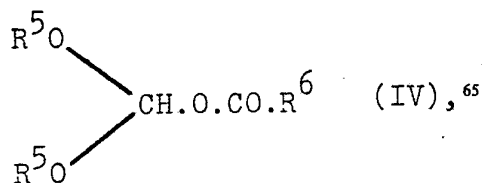
worin R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

In allen Fällen, in denen der Orthoester selbst als Lösungsmittel dienen kann, ist kein zusätzliches Lösungsmittel erforderlich. In den Fällen jedoch, in denen es erwünscht ist, ein zusätzliches Lösungsmittel bei der Reaktion zu verwenden, sollte diese von polarer aprotischer Natur sein, sich mit beiden Reaktionspartnern vertragen und in der Lage sein, beide Reaktionspartner zu lösen. Als Beispiele für derartige Lösungsmittel sind unter anderem Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphoramid zu nennen.

Die Umsetzung wird bevorzugt bei Rückflusstemperatur in einer Apparatur, welche die Entfernung des aus dem Orthoester abgeleiteten Alkohols gestattet, durchgeführt. Die Rückflussdauer variiert mit den eingesetzten Reaktionspartnern; im allgemeinen wird jedoch eine Reaktionsdauer von 1 bis 20 Stunden als ausreichend für eine vollständige Umsetzung erachtet.

In den Fällen, in denen R^4 eine Alkoxy-carbonylgruppe bedeutet, kann das Ausgangsmaterial der Formel II günstigerweise in situ durch vorhergehende Umsetzung der entsprechend substituierten Benzylcyanoessigsäure mit dem Orthoester der Formel III erhalten werden.

Gelegentlich kann die Verwendung eines weiteren Reaktionsteilnehmers (im englischen: co-reactant), z. B. eines Säureanhydrids, in welchem die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. Essigsäureanhydrid, vorteilhaft sein, da ihre Verwendung die Umsetzung erleichtert und vor allem die Entfernung des aus dem Orthoester gebildeten Alkohols aus dem Reaktionsmedium überflüssig macht. Dabei kann es sogar noch vorteilhafter sein, wenn man zunächst den Orthoester mit einem Säureanhydrid zur Bildung eines Zwischenproduktes umsetzt und dann das so gebildete Zwischenprodukt mit der Verbindung der Formel II reagieren lässt. Dementsprechend sieht die Erfindung ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Benzylcyanoacetale der Formel I vor, welches eine Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel II und einer Verbindung der Formel IV

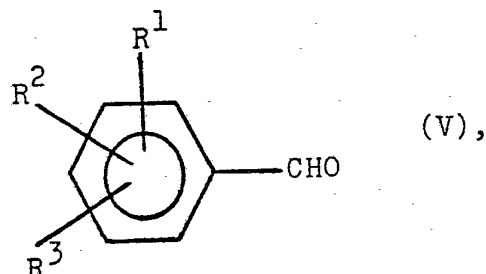


worin R^6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^5 die oben angegebene Bedeutung hat, einschliesst.

Die Verbindung der Formel IV, z. B. Diäthoxymethylacetat, kann ihrerseits durch Umsetzung zwischen einem Orthoester der Formel III und einem Säureanhydrid, in dem die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, hergestellt werden. So kann beispielsweise zur Herstellung von Diäthoxymethylacetat Triäthylformiat mit Essigsäureanhydrid umgesetzt werden.

Werden die Benzylcyanoacetale der Formel I, ausgehend von Verbindungen der Formel IV, welche ihrerseits entweder getrennt oder in situ aus der Umsetzung eines Orthoesters der Formel III mit einem Säureanhydrid erhalten werden, hergestellt, so ist es in diesem Falle nicht notwendig, den aus dem Orthoester gebildeten Alkohol während der Umsetzung aus dem Reaktionsmedium zu entfernen.

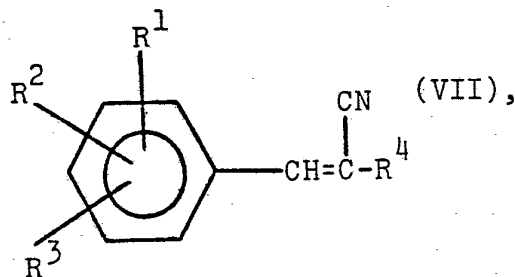
Die Orthoester der Formel III und die Verbindungen der Formel II sind im Handel erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden. So können beispielsweise die Verbindungen der Formel II durch Kondensation eines Benzaldehyds der Formel V



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben genannten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VI

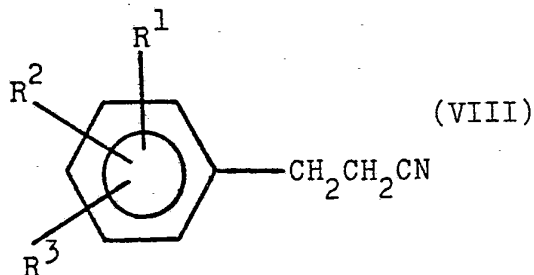


worin R^4 die obengenannte Bedeutung hat, und anschließender katalytischer oder chemischer Hydrierung der gebildeten Zwischenverbindung der Formel VII



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die obengenannten Bedeutungen haben, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II können ausserdem hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VIII



mit einer Verbindung der Formel IX

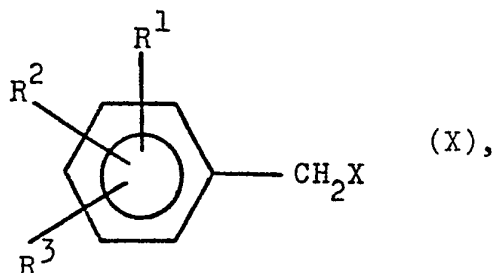


worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die obengenannten Bedeutungen haben und Q eine abspaltbare Gruppe, insbesondere ein Alkoxyd, bedeuten, umgesetzt.

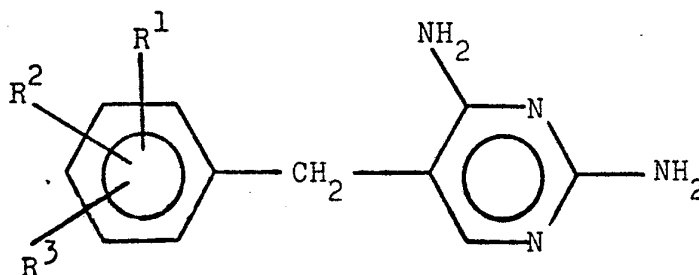
Ein drittes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II kann darin bestehen, dass man eine Verbindung der Formel VI



mit einer Verbindung der Formel X



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine abspaltbare Gruppe, insbesondere ein



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Benzylcyanoacetal der Formel I mit Guanidin in einem Lösungsmittel, welches die beiden Reaktionspartner zu lösen vermag und mit diesen verträglich ist, umsetzt.

Für diese Umsetzung zu verwendende Lösungsmittel sind vorzugsweise Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Äthanol. Die Reaktion selbst sollte wünschenswerterweise bei Rückflusstemperatur während einer Zeit von 1 bis 30 Stunden durchgeführt werden. Bedeutet R^4 in dem Benzylcyanoacetal der Formel I eine Alkoxy-carbonylgruppe, so kann es erwünscht sein, die Umsetzung in Gegenwart von zusätzlicher Base, z. B. Kaliumhydroxyd, durchzuführen.

Weitere Vorteile der Erfindung sind aus den nachfolgenden bevorzugten Ausführungsbeispielen ersichtlich.

Beispiel 1

Herstellung von α -Dimethoxymethyl- α -formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril

Eine Lösung von 17,2 g (0,069 Mol) α -Formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril in 100 ml Trimethylorthoformiat wurde 3 Stunden unter Verwendung einer mit einem Dampfmantel ausgestatteten Kolonne bei Rückflusstemperatur erhitzt, um Methanol konitnuierlich zu entfernen. Die Lösung wurde gekühlt und der grösste Teil des überschüssigen Orthoformiats im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml Äther aufgenommen und die Kristallisation begann meistens sofort. Das Gemisch wurde

Halogenatom, bedeutet, monobenzyliert. In der Praxis dürfte ein grosser Überschuss an Verbindung der Formel VI notwendig sein, um eine unerwünschte Dibenzilyierung zu unterdrücken.

Aus dem vorhergehenden ist ersichtlich, dass die Benzylcyanoacetale aus einer Vielzahl von Ausgangsmaterialien, von denen viele wohl bekannt und im Handel zu vergleichsweise niedrigen Preisen erhältlich sind, hergestellt werden. So kann das Benzylcyanoacetalzwischenprodukt der Formel I, falls eine Verknappung an einem der Ausgangsmaterialien eintritt, auf einem der anderen Synthesewege mit vergleichsweise günstigem wirtschaftlichem Erfolg hergestellt werden; diese Möglichkeit ist zumindest in diesem Ausmass bei den bekannten Verfahren nicht gegeben.

Die Benzylcyanoacetale der Formel I stellen wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese von 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen dar. Es ist jedoch zu beachten, dass einige der Benzylcyanoacetale etwas instabil sind und deshalb bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden sollen oder, was mehr vorzuziehen ist, unmittelbar nach der Herstellung in das gewünschte Endprodukt umgewandelt werden sollen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidins der Formel XI

filtriert und ergab 9,4 g (42% d. Th.) hellbraune Kristalle, Schmelzpunkt 117 bis 121 °C. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan/Chloroform erhielt man farblose Nadeln von α -Dimethoxymethyl- α -formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril, Schmelzpunkt 118 bis 122 °C; IR-Bande bei 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$) und 1738 cm^{-1} (CHO); NMR (CDCl_3) δ 3,15 (s, 2, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{C}$), 3,57 und 3,62 (Singulets, 6, $\text{CH}(\text{OCH}_3)$), 3,87 (s, 9, $-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$), 4,50 (s, 1, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 6,53 (s, 2, aromatisches H) und 9,53 (s, 1, CHO).

Analyse: Für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$
berechnet: C 59,43 H 6,55 N 4,33%
gefunden: C 59,44 H 6,60 N 4,33%

Beispiel 2

Herstellung von α -Diäthoxymethyl- α -formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril

Nach der gleichen Arbeitsweise wie in Beispiel 1, aber unter Verwendung von Triäthylorthoformiat anstelle von Trimethylorthoformiat, erhielt man α -Diäthoxymethyl- α -formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril (Ausbeute 78% d. Th.) vom Schmelzpunkt 109 bis 115 °C. Die Umkristallisation aus Äther/Aceton ergab die analytische Probe (Schmelzpunkt 117 bis 121 °C).

Analyse: Für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$
berechnet: C 61,52 H 7,17 N 3,99%
gefunden: C 61,31 H 7,21 N 3,87%

Beispiel 3

Herstellung von 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin.

35,1 g (0,10 Mol) α -Diäthoxymethyl- α -formyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril wurden zu einer äthanolischen Lösung von Guanidin, hergestellt aus 0,35 Mol Guanidinhydrochlorid, zugesetzt. Das Gemisch wurde insgesamt 6,5 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Während dieser Zeit verdampfte genug Äthanol, um die Reaktionstemperatur bis auf 85 °C zu bringen. Die dunkle Lösung liess man abkühlen und über Nacht stehen. Das Gemisch wurde filtriert, der Feststoff mit kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 24,4 g (84,1% d. Th.) Rohprodukt. Die Reinigung erfolgte durch Lösen des Rohprodukts in heisser wässriger Essigsäure und nochmaligem Ausfällen mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd. Der Niederschlag wurde zweimal mit Wasser und einmal mit kaltem Aceton gewaschen, getrocknet und ergab 19,5 g (67,2% d. Th.) 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 197 bis 198 °C (die Identität wurde durch NMR bestätigt). Die Acetonlösung wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert und ergab weiteres, obwohl etwas weniger reines Trimethoprim (2,5 g, 8,6% d. Th.), Schmelzpunkt 194 bis 196 °C.

Beispiel 4

Herstellung von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril

Eine Lösung von 14,7 g Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat in 100 ml Triäthylorthoformiat wurde 18 Stunden unter Verwendung einer mit einem Dampfmanntel ausgestatteten Kolonne zur kontinuierlichen Entfernung von Äthanol bei Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt und der grösste Teil des überschüssigen Orthoformats im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Kristalle wurden mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 16,3 g (82% d. Th.) farblose Kristalle von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril, Schmelzpunkt 91 °C; NMR(CDCl₃) δ 1,13, 1,20 und 1,32 (Triplets, 9, CH₃CH₂O-), 3,15 (s, 2, Ar-CH₂-C), 3,4 bis 4,0 (m, 4, m, 4, CH₃CH₂-O), 3,85 (s, 9, -C₆H₂-(OCH₃)₃), 4,13 (q, 2, CH₃CH₂-OCO), 4,80 (s, 1, -CH(OC₂H₅)₂) und 6,55 (s, 2, aromatisches H).

Analyse: Für C₂₀H₂₉NO₇
berechnet: C 60,74 H 7,39 N 3,54%
gefunden: C 60,56 H 7,33 N 3,64%

Beispiel 5

Herstellung von

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin

Eine Lösung von 7,9 g (0,02 Mol) α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril und eine äquivalente Menge Kaliumhydroxyd in 50 ml Äthanol wurde eine Stunde bei Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Lösung von 0,07 Mol Guanidin in 50 ml Äthanol wurde zugesetzt und das Erhitzen bei Rückflusstemperatur fortgesetzt. Etwas Äthanol liess man abdampfen, wodurch die Reaktionstemperatur auf 85 °C gebracht wurde. Nach etwa 20stündigem Erhitzen bei Rückflusstemperatur liess man das Gemisch abkühlen, filtrierte das Produkt und wusch es mit Äthanol. Das Rohprodukt wurde durch Behandlung mit heisser wässriger Essigsäure und Ausfällen mit Ammoniumhydroxyd gereinigt. Die Ausbeute an gereinigtem Trimethoprim betrug 3,6 g (62% d. Th.), Schmelzpunkt 197 bis 198 °C, seine Identität wurde durch ein NMR-Spektrum bestätigt.

Beispiel 6

Herstellung von Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat
17,7 g (0,77 Grammatom) Natriummetall wurden unter gutem Rühren zu 1040 g (9,2 Mol) Äthylcyanoacetat während 3 Stunden zugegeben. Die Temperatur wurde mittels eines Wasserbades bei 22 bis 26 °C gehalten. Die erhaltene milchigweisse Suspension wurde eine weitere Stunde gerührt, auf 10 °C gekühlt und 83,2 g (0,384 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid portionsweise in zwei Stunden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 19 bis 20 °C gekühlt und 960 ml 5%ige wässrige Essigsäure (Volumen/Volumen) zugegeben. Dann wurden 1200 ml Benzol eingebracht und nach gründlichem Mischen die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit je 540 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wurden vereinigt, mit 1000 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Benzol wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers und eines Wasserbades von 50 °C entfernt. Der Rückstand wurde dann bei einem Druck von 0,2 mm Hg und mittels eines Ölbad von 105 bis 110 °C destilliert, um überschüssiges Äthylcyanoacetat zu entfernen. Die Ausbeute an rohem Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat betrug 107,2 g (95,5% d. Th.).

Beispiel 7

Herstellung von Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat
Trimethoxybenzaldehyd wurde mit Äthylcyanoacetat kondensiert und das erhaltene Produkt (94,6%) gemäss der in der GB-PS Nr. 1 406 307 beschriebenen Arbeitsweise katalytisch hydriert und ergab Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat (Ausbeute 91,5% d. Th.).

Beispiel 8

Herstellung von Diäthoxymethylacetat
550 g Essigsäureanhydrid, 275 g Ameisensäure und 740 g Triäthylorthoformiat wurden umgesetzt, wie es in De Wolfe, Synthesis, 1974, Seiten 153 bis 172, beschrieben ist (in fünf-fach vergrössertem Masstab). Das Produkt hatte einen Siedepunkt von 77 bis 78 °C bei 25 mm Hg und wurde in einer Ausbeute von 54,5% d. Th. erhalten.

Beispiel 9

Herstellung von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril
5 g Äthyl-3,4,5-trimethoxybenzylcyanoacetat wurden mit 15 g Diäthoxymethylacetat gemischt und über Nacht bei 95 °C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und kristallisierte durch Zugabe von 25 ml Äther-Hexan (1 : 1). Das Produkt wurde filtriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Es ergab 4,9 g (73% d. Th.) weissen Feststoff, Schmelzpunkt 95 bis 97 °C.

Beispiel 10

Herstellung von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propionitril
5 g 3,4,5-Trimethoxybenzylcyanoessigsäuremonohydrat wurden mit 42 ml Triäthylorthoformiat gemischt und 21 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Öl kristallisierte aus Äther-Hexan zu einem weissen Feststoff (4,4 g, 63% d. Th.), Schmelzpunkt 95 bis 96,5 °C.

Beispiel 11

Herstellung von Äthyl-2-cyano-4',5'-dimethoxy-2'-methylcinnamat
Ein Gemisch von 36 g 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzaldehyd, 22,6 g Äthylcyanoacetat, 2 g Piperidin und 0,7 g Essig-

säure in 125 ml Benzol wurde zur azeotropen Entfernung von Wasser aufbereitet und 5 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, 400 ml Chloroform zugesetzt und die erhaltene Lösung zweimal mit je 200 ml Wasser, 200 ml 0,5n-Salzsäure, 200 ml gesättigtem Natriumbicarbonat, 200 ml Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und es blieb ein gelber Feststoff, welcher mit kaltem Methanol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet wurde. Man erhielt 51,5 g (94% d. Th.) der Titelverbindung, Schmelzpunkt 142 bis 144 °C.

Beispiel 12

Herstellung von α -Carbäthoxy- β -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)propionitril

Ein Gemisch von 30 g Äthyl-2-cyano-4',5'-dimethoxy-2'-methylzimtsäureester und 2 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle in 150 ml Äthanol wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre von 3,515 kp/cm² geschüttelt, bis ein wenig mehr (15%) als ein Äquivalent Wasserstoffgas aufgenommen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Es blieb ein klares gelbes Öl zurück, das sich beim Stehen bei -5 °C verfestigte; Schmelzpunkt 39 bis 40 °C, Ausbeute 27,6 g (90% d. Th.).

Beispiel 13

Herstellung von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)propionitril

14,7 g α -Carbäthoxy- β -(2-methyl-4,5-dimethoxyphenyl)propionitril in 100 ml Triäthylorthoformiat wurden unter einem dampfgekühlten Kondensator 68 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das Triäthylorthoformiat wurde unter vermindertem Druck entfernt und 100 ml Äther/Hexan (1 : 1) zugegeben. Nach Kühlen auf -5 °C wurden die erhaltenen Kristalle abfiltriert, mit 100 ml Äther/Hexan (1 : 1) gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhielt 16,3 g (84% d. Th.) eines gelbbraunen Feststoffs, Schmelzpunkt 84 bis 86 °C.

Beispiel 14

Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4,5-dimethoxy-2-methylbenzyl)pyrimidin (Ormetoprim)

Eine Lösung von 3,9 g (0,01 Mol) α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)propionitril und einer äquivalenten Menge Kaliumhydroxyd in 70 ml Äthanol wurde eine Stunde bei Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Lösung von 0,035 Mol Guanidin in 50 ml Äthanol wurde zugesetzt und mit dem Erhitzen unter Rückfluss fortgeführt. Äthanol verdampfte, bis die Reaktionstemperatur 85 °C erreicht hatte. Nach 20stündigem Erhitzen unter Rückfluss liess man das Gemisch abkühlen. Das Produkt wurde filtriert und mit Äthanol gewaschen. Es lieferte 2,57 g (94% d. Th.) eines nahezu weissen Feststoffs. Nach Reinigung wie

in Beispiel 5 beschrieben, wurde das Produkt unter vermindertem Druck getrocknet und ergab einen weissen Feststoff, Schmelzpunkt 231 bis 233 °C.

Beispiel 15

Herstellung von Äthyl-2-cyano-3',4'-dimethoxycinnamat

Ein Gemisch von 49,8 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 33,9 g Äthylcyanoacetat, 3 g Piperidin und 1,1 g Essigsäure in 175 ml Benzol wurde zur azeotropen Entfernung von Wasser aufbereitet und über Nacht bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das Produkt wurde in der vorher für Beispiel 11 beschriebenen Weise abgetrennt und ergab 67,4 g (86% d. Th.) eines hellgelben Feststoffs, Schmelzpunkt 149 bis 150 °C.

Beispiel 16

Herstellung von α -Carbäthoxy- β -(3,4-dimethoxyphenyl)propionitril

26,1 g Äthyl-2-cyano-3',4'-dimethoxycinnamat wurden mit 150 ml Äthanol und 2 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle gemischt. Das Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (3,515 kp/cm²) geschüttelt, bis ein wenig mehr (10%) als ein Äquivalent Wasserstoffgas aufgenommen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und die flüchtigen Stoffe unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt 24,5 g (93% d. Th.) eines gelben Öls. Die Struktur wurde durch NMR-Spektroskopie bestätigt.

Beispiel 17

Herstellung von α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4-dimethoxyphenyl)propionitril

Ein Gemisch von 10 g α -Carbäthoxy- β -(3,4-dimethoxyphenyl)propionitril und 30 g Diäthoxymethylacetat wurde 20 Stunden bei 95 °C erhitzt. Die flüchtigen Stoffe wurden unter Vakuumpumpendruck entfernt, und es verblieben 13,4 g (94% d. Th.) eines fast farblosen Öls, das sich nach Stehen bei -5 °C zu einem weissen Feststoff verfestigte, Schmelzpunkt 62 bis 65 °C.

Beispiel 18

Herstellung von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin (Diaveridin)

Eine Lösung von 3,75 g α -Carbäthoxy- α -diäthoxymethyl- β -(3,4-dimethoxyphenyl)propionitril und einer äquivalenten Menge Kaliumhydroxyd in 70 ml Äthanol wurde eine Stunde bei Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Lösung von 0,035 Mol Guanidin in 50 ml Äthanol wurde zugesetzt und das Erhitzen bei Rückflusstemperatur fortgesetzt. Äthanol wurde abgedampft, bis die Reaktionstemperatur 85 °C erreichte. Nach Erhitzen des Gemisches während 17 Stunden bei Rückflusstemperatur liess man es abkühlen. Das Produkt wurde filtriert, mit Äthanol gewaschen und ergab einen weissen Feststoff, der wie in Beispiel 5 beschrieben gereinigt wurde. Man erhielt 1,4 g (54% d. Th.) der Titelverbindung, Schmelzpunkt 231 bis 233 °C.