

440.264

3. COPIA

Patente de invención

La A 15 870

Int. Cl.: C07D//B01J

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-METIL-TETRAHIDRO-
PIRIMIDINAS 1-SUSTITUIDAS

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento, también realizable en escala industrial, para la obtención de 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas a partir de propilendiaminas N-sustituidas y ésteres o amidas de ácido acetoacético.

Ya se conocen una serie de otros procedimientos para la obtención de 1-alquil-2-metil-tetrahidropirimidinas, así, por ejemplo, la reacción de N-alquil-propilen-diaminas con ésteres de ácido amídico de cadena abierta o amidinas (A. Pinner, Die Chemie der Imidoäther und ihrer Derivate, R. Oppenheim, Berlin, 1892), la reacción de sales de ácido N-alquil-propilen-diamin-toluensulfónico con nitrilos de ácido carboxílico (J. Chem. Soc. 1947, 497), la hidrogenación de N-acilamino-nitrilos, donde las N-acil-N-alquil-propilendiaminas formadas se deshidratan bajo las condiciones de reacción a 1-alquil-2-metil-tetrahidropirimidinas (J. Am. Chem. Soc. 71, 2350 (1949)) y la reacción de N-alquil-propilendiaminas con oxazolinas (Publicación alemana DOS 2.154.948).

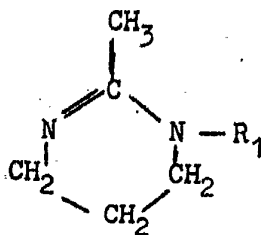
Muchos de estos procedimientos tienen sin embargo la desventaja de que la reacción no desarrolla completamente y que se forman cantidades especialmente grandes de productos secundarios indeseados. La temperatura de reacción en estos procedimientos de obtención asciende por lo general a 100 - 200°C y se trabaja en presencia de catalizadores, por ejemplo, condiciones ácidas (ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico) ó compuestos de metal (Ni, Co, Cu).

Asimismo es conocida la reacción de N-etil-propilendiamina con acetoacetato de etilo (Chem. Ber. 98, 3652 (1965)) en presencia de ácido toluenosulfónico a temperaturas de reacción de 210°C. Este procedimiento se describe en un preparado de reacción 0,2 molar que, sin embargo, no se puede trasladar a escala industrial. Las tetrahidropirimidinas son, como amidinas cíclicas, extraordinariamente propensas a hidrolizar, por lo que a la temperatura mencio-

nada y en presencia de compuestos ácidos, tal como ácido to-
luenosulfónico, la amidina cíclica se saponifica inmediata-
mente por el agua formada en la condensación. La N-acil-N-
etil-propilendiamina formada por saponificación se puede
5 desde luego bajo las condiciones existentes en la elabora-
ción destilativa reciclar de nuevo lentamente bajo disocia-
ción de agua, lo que en un preparado 0,2 molar se realiza en
un periodo de tiempo totalmente aceptable, pero en una reali-
zación industrial de este procedimiento en preparados de 100
10 kg o más sin embargo conduce a un rendimiento de volumen-tien-
po totalmente insatisfactorio. La elaboración de la mezcla
ternaria que se obtiene de tetrahidropirimidina, de su pro-
ducto de saponificación N-acil-N-alkuil-propilen-diamina y
agua resulta muy costosa y exige una técnica de destilación
15 muy lenta y compleja. Además, debido a la sollicitud térmica
de la mezcla de reacción se obtiene una proporción muy ele-
vada de residuos no utilizables, lo que reduce considerable-
mente el rendimiento en producto puro (vease el ejemplo 1).

La presente invención tiene por lo tanto el
20 cometido de hallar un procedimiento que permita la obtención
de 2-metiltetrahidropirimidinas l-sustituidas en alto ren-
dimiento y con elevada pureza, debiendo este procedimiento
ser también ventajoso en escala industrial.

Se ha descubierto ahora un procedimiento para
25 la obtención de 2-metil-tetrahidropirimidinas de fórmula
general

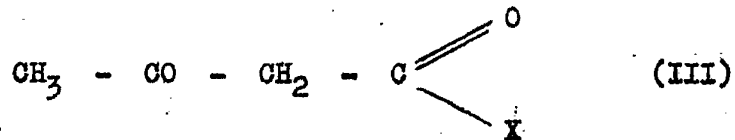


(I)

donde R_1 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, alquil-ramificado o cíclico, saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido, con 1 a 17 átomos de carbono, que se caracteriza porque propilen-diaminas N-sustituidas de fórmula general

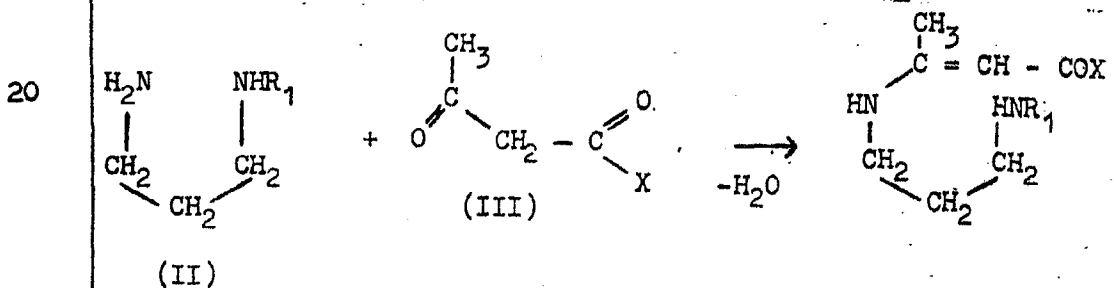


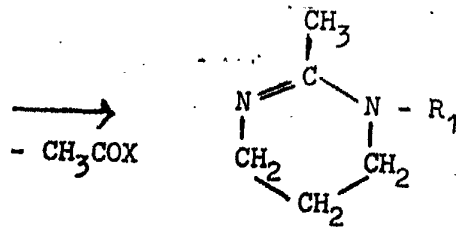
donde R_1 tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con derivados acetoscéticos de fórmula general



donde X significa $-OR_2$, $-NHR_2$ ó $-M(R_2)_2$ y R_2 significa un resto arilo, alquilo o cicloalquilo, en caso dado sustituido, con 1 - 17 átomos de carbono, bajo ausencia de catalizadores a temperaturas de reacción de 0 - 80°C, el agua que se forma en la reacción se separa a temperaturas de 0 - 80°C y la mezcla de reacción que queda se elabora en forma en sí conocida.

El procedimiento de la presente invención se ilustra mediante la siguiente ecuación de reacción:





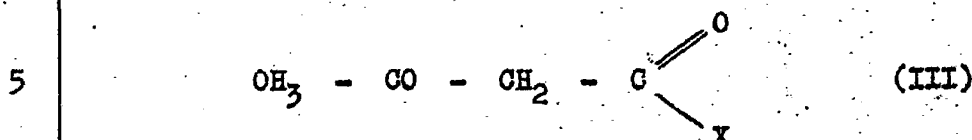
En esta ecuación tienen R₁ y X el mismo significado arriba indicado.

5 El producto de condensación que se presenta como producto intermedio de la amina empleada y del derivado de ácido acetoacético empleado se puede recoger en algunos casos. La reacción transcurre bajo las condiciones indicadas sin embargo sin esfuerzo alguno hasta la 2-metil-tetrahidropirimidina 1-sustituída.

10 Las propilen-diaminas N-sustituídas a emplear en el procedimiento de la presente invención pueden estar sustituídas en el resto R₁ por ejemplo, por uno o varios grupos CN, halógeno u OH. Con preferencia se emplean propilen-diaminas N-sustituídas donde R₁ tiene 1 - 6 ó 12 - 17
15 átomos de carbono. Asimismo tienen preferencia las propilen-diaminas N-sustituídas donde R₁ significa un resto hidrocarburo de cadena recta o saturado. Como ejemplo sean mencionados los siguientes compuestos individuales: N-metil-1,3-propilendiamina, N-etil-1,3-propilen-diamina, N-n-butyl-1,3-propilen-diamina, N-octil-1,3-propilen-diamina, N-dodecil-
20 1,3-propilen-diamina, N-estearil-1,3-propilen-diamina, N-hidroxietil-1,3-propilen-diamina, N-ciclohexil-1,3-propilen-diamina, N-bencil-1,3-propilendiamina, N-fenil-1,3-propilen-diamina.

25 Como derivados del ácido acetoacético entran

en consideración para el procedimiento de la presente invención el éster de ácido acetoacético y las amidas de ácido acetoacético mono- o di-sustituidas. Dentro de la fórmula general



tienen preferencias aquellos derivados de ácido acetoacético en los cuales X significa $-\text{OR}_2$, $-\text{NHR}_2$ ó $-\text{N}(\text{R}_2)_2$ y R_2 significa un resto alquilo saturado, cicloalquilo o un resto arilo con 1 - 7 átomos de carbono. Especialmente preferentes son los ésteres de ácido acetoacético ($\text{X} = \text{OR}_2$) donde R_2 significa un resto alquilo saturado o cicloalquilo con 1 - 6 átomos de carbono.

15

Como ejemplos de los derivados de ácido acetoacético utilizables sean mencionados los siguientes compuestos individuales: acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de bencilo, acetoacetato de fenilo, N-metilamida de ácido acetoacético, N-diethylamida de ácido acetoacético, N-butylamida de ácido acetoacético, N-dipropylamida de ácido acetoacético, N-benzilamida de ácido acetoacético, N-ciclohexilamida de ácido acetoacético, N-fenilamida de ácido acetoacético.

20

Los derivados de ácido acetoacético utilizables para el procedimiento de la presente invención se obtienen fácilmente en forma conocida por reacción de dicetonos con los correspondientes alcoholes o bien aminas N-mono- o N-disustituidas.

25

El procedimiento de la presente invención se

realiza generalmente como sigue: O bien se presenta la propilen-diamina N-sustituida empleada y se agrega el derivado de ácido acetoacético, o se presente el derivado de ácido acetoacético y se agrega la propilen-diamina N-sustituida. Es posible trabajar en presencia o bajo ausencia de un disolvente. La temperatura de reacción se ajusta a 0 - 80°C. El agua que se forma en la reacción se retira asimismo a 0 - 80°C efectuándose esto mediante adición de agente aceptor de agua inerte con respecto a los productos de partida y de reacción, en caso dado, por destilación, a presión mas reducida o por destilación azeotrópica, en caso dado bajo presión más reducida. La elaboración de la mezcla de reacción que queda para la obtención de la 2-metil-tetrahidropirimidina 1-sustituida se efectua en forma en si conocida, por ejemplo, por destilación o extracción.

Los compuestos de partida se emplean convenientemente en proporción molar. Sin embargo puede ser ventajoso emplear uno de los compuestos de partida en exceso, por ejemplo, en un exceso de hasta 1,5 moles por mol del segundo componente de partida.

Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente. El disolvente deberá ser convenientemente inerte con respecto a los productos de partida y productos de reacción. Por ejemplo, entran en consideración: hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, preferentemente éteres de ácidos monocarboxílicos alifáticos con alcoholes alifáticos o dioles alifáticos, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de etilglicol, diacetato de etilglicol, y éteres, preferentemente los éteres alifáticos tales como dietiléter, dipropiléter,

5 etilenglicoldimetiléter, y ésteres cíclicos tales como tetra-
hidrfurano, dioxano. Con preferencia se emplean aquellos di-
solventes inertes con los cuales también se pueda efectuar
a continuación la separación por destilación azeotrópica del
10 agua formada en la reacción. Por lo tanto se pueden emplear
con ventaja aquellos disolventes inertes que hierven bajo
presión normal a menos de 150°C y que con el agua forman
un azeotropo. Tales disolventes pueden ser, por ejemplo, hi-
drocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos. Como
15 ejemplo sean mencionados: cloruro metilénico, cloroformo, di-
cloroetano, tricloroetano, benceno, tolueno, xileno y cloro-
benceno.

La temperatura de reacción se ajusta en el
procedimiento de la presente invención preferentemente a 10 -
15 70°C, muy especialmente a 20 - 50°C. La eliminación del agua
que se forma en el procedimiento de la presente invención
se efectúa preferentemente a 10 - 70°C, con especial prefe-
rencia a 20 - 50°C. Como ya se ha mencionado se puede efec-
tuar la eliminación del agua por ejemplo, por destilación,
20 destilación azeotrópica o por adición de un agente inerte
aceptor del agua.

Si el agua de reacción se retira por destila-
ción, entonces esta destilación se efectúa preferentemente
en vacío para que la eliminación de agua se pueda mantener
25 por debajo de temperaturas de 80°C. Por ejemplo, se pueden
aplicar presiones de 10 - 700 Torr.

Siempre que el agua de reacción se haya de re-
tirar mediante adición de un agente aceptor de agua inerte,
éste se agregará convenientemente como mínimo en una canti-
30 dad de manera que sea ligada la cantidad teóricamente calcu-

lada del agua que se forma. Ventajosamente se emplea un exceso de agente aceptor de agua. Agentes aceptores de agua adecuados son, por ejemplo, la sosa anhidro, el sulfato sódico (calcinado) anhidro, óxido de bario u óxido de calcio, zeolitas, tamices moleculares a base de polimeros orgánicos.

Preferentemente se efectua la eliminación del agua por destilación azeotrópica empleando uno de los disolventes formadores de azeotropos ya descritos. Si la destilación azeotrópica se efectua en forma discontinua entonces se agregará el disolvente formador de azeotropo convenientemente como mínimo en una cantidad de manera que se pueda retirar la cantidad teoricamente calculada del agua que se forma en la reacción. Preferentemente se emplea un exceso en disolvente formador de azeotropo. En la realización continua de la destilación azeotropica se puede emplear también menos cantidad de disolvente azeotrópico. Aquí se retira después de enfriar y separar las fases del azeotropo separado por destilación la fase acuosa y el disolvente formador de azeotropo se recicla. Este circuito se mantiene entonces hasta que la mezcla de reacción ya no contenga agua. Las condiciones de presión a mantener durante la eliminación del agua de reacción mediante la destilación azeotropica dependen del azeotropo que se forme. La presión se selecciona de manera que la temperatura (medida en la mezcla de reacción) en la destilación azeotrópica no supere los 80°. Siempre que se formen azeotropos que a presión normal hierven por debajo de los 80° se puede trabajar a presión normal o presión mas reducida. Presiones adecuadas son en este caso, por ejemplo, aquellas de 10 Torr hasta presión normal, especialmente aquellas de 15 - 50 Torr. Si se forman azeotropos con un pun-

tos de ebullición a presión normal superiores a 80°C, se habrá de trabajar a presión mas reducida. Presiones adecuadas son en este caso por ejemplo, aquellas de 10 - 200 Torr, especialmente aquellas de 15 - 50 Torr.

5 La obtención de la 2-metil-tetrahidropirimidina 1-sustituida de la mezcla así obtenida se efectua preferentemente por destilación. La presión bajo la cual se realiza esta destilación se puede variar entre amplios límites ya que ahora también se pueden presentar temperaturas superiores a 80°C sin se presenten reacciones secundarias en volumen digno de mención. Por ejemplo, se pueden emplear presiones de manera que la 2-metil-tetrahidropirimidina 1-sustituida a separar hierva entre 0 y 200°C. Preferentemente se trabaja a presión normal o presión más reducida, por ejemplo a 0,05 - 760 Torr. Tienen especial preferencia las presiones desde unos 0,1 hasta 50 Torr y una temperatura de ebullición de la 2-metil-tetrahidropirimidina 1-sustituida a separar en la zona entre 70 y 170°C.

10

15

Mientras en el procedimiento según Chem.Ber. 98 3652 (1958) se realiza a temperaturas alta y en presencia de ácido toluenosulfónico como catalizador, donde el agua de reacción se mantiene un tiempo relativamente largo en la mezcla de reacción, se basa el procedimiento de la presente invención en la idea fundamental de que altos rendimientos en 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas solamente se pueden obtener cuando se trabaja a temperaturas bajas y sin catalizador. Además, se ha descubierto que el agua de reacción se ha de retirar a temperatura baja de la mezcla de reacción si se quiere evitar una hidrólisis de la amidina cíclica.

20

25

30

Las ventajas que se logran con el procedimiento de la presente invención consisten ante todo en que las 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas se pueden obtener también en escala industrial en forma más sencilla y en mejores rendimientos que hasta ahora y que los componentes de partida se obtienen con extraordinaria facilidad. El procedimiento de la presente invención se puede realizar también sin dificultades en forma continua.

Las 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas, obtenibles según la presente invención, se pueden emplear como catalizador en la adición de isocianato-poliol (vease la solicitud de patente japonesa publicada nº 7102672).

Ejemplos

Ejemplo 1 (Ejemplo comparativo)

Al aplicar el procedimiento de obtención conocido de 1-alkil-2-metil-tetrahidropirimidinas según Chem. Ber. 98, 3652 (1965) en escala industrial se lograron los resultados siguientes:

Una mezcla de 260 kg (2 kmoles) de acetoacetato de etilo, 176 kg (2 kmoles) de N-metilpropilendiamina y 2,2 kg de ácido toluenosulfónico se calientan en el plazo de 10 horas a 170°C. Durante este tiempo se destilan lentamente 151 kg de acetato de etilo (cantidad calculada = 176 kg) y 9 kg de agua (cantidad calculada = 36 kg). El balance de las proporciones disociadas de acetato de etilo y agua ya indica que bajo estas condiciones de reacción si bien se liberan un 86 % del acetato de etilo, sin embargo solo se libera un 25 % aproximadamente de la cantidad de agua calculada. La propor-

ción que falta de aproximadamente un 75 % de la cantidad total del agua actua sobre la amidina cíclica formada bajo saponificación de manera que bajo estas condiciones de acetato de etilo y N-metil-propilendiamina se forma principalmente N-acil-N-metil-propilen-diamina y no amidina cíclica. En la elaboración destilativa de la mezcla de reacción se presenta parte bajo nueva disociación de agua lentamente reciclización de la N-acil-N-metil-propilen-diamina y se obtienen 188 kg de una mezcla en bruto con solo un 60 % de pureza de 1,2-dimetil-tetrahidropirimidina (contenido en agua 6 - 7 %, N-acil-N-metil-propilen-diamina 8 - 10 %). El residuo no utilizable es con 90 kg relativamente alto. Debido a la mala separación de la mezcla en bruto la purificación solo se puede efectuar efectuando una separación destilativa a un vacío de unos 20 Torr y lento aumento de la temperatura de 100 a 180°C a través de columnas de fraccionamiento de buena eficacia (diámetro 100 mm, proporción de reflujo 3:1). Como se indica mas abajo, esta operación de purificación no es sin embargo adecuada para escalas industriales.

De 73 kg de la mercancía en bruto a un 60 % indicada se obtienen después de un periodo de destilación de 20 horas solo 34 kg de 1,2-dimetil-tetrahidropirimidina (rendimiento: 1,7 kg/hora) con una pureza del 98 - 99 %, de manera que el rendimiento a través de toda la reacción solo asciende a unos 87,5 kg o un 39 % de la teoría. El contenido en agua de la amidina cíclica recién obtenida asciende aún a un 1 - 1,5 % de manera que después de un largo almacenamiento de la tetrahidropirimidina de nuevo se presenta lenta hidrólisis bajo apertura de anillo. Como residuo no aprovechable quedan en la destilación fina de arriba aún unos 25

kg, lo que equivalen a un 33 % de la mercancía en bruto al 60 %.

Los ejemplos a continuación se refieren al procedimiento de la presente invención.

5 Ejemplo 2

A 260 kg (2 kmoles) de acetato de etilo y 80 kg de tolueno se agregan bajo enfriamiento con agua fría (20 - 30°C) 176 kg (2 kmoles) de N-metil-propilendiamina en el plazo de 3 horas. Con una temperatura interior de la caldera de máximo 40°C y 20 Torr se extrae el agua formada por condensación. El condensado que pasa a una botella de separación se enfría a 8 - 10°C de manera que se logra una buena y rápida separación de ambas fases. En el plazo de 10 horas se pueden extraer de esta manera 35 kg de agua (esto es un 97 % de la teoría). Terminada la destilación en vacío azeotrópica se separa a presión normal la mezcla tolueno-acetato de etilo por destilación hasta una temperatura interior de la caldera de unos 135°C en forma continuada a través de una columna de 1 m. La ulterior elaboración destilativa del residuo conduce en forma sencilla a 190 kg de 1,2-dimetil-tetrahidropirimidina de un 98 - 99 % de pureza (p.eb. 20° = 82 - 85°C, $n_D^{20} = 1,4905$).

Rendimiento: 85 % de la teoría

El residuo no aprovechable asciende a unos 30 kg.

25 Ejemplo 3

A una mezcla de 156 kg (1 kmol) de N-ciclohexil-propilendiamina, 120 kg de tolueno y 53 kg de sosa anhidro se agregan bajo agitación 130 kg (1 kmol) de acetoaceta-

to de etilo manteniéndose mediante enfriamiento con agua la temperatura de reacción en 25 - 30°C. Como la condensación del éster acetoacético con la N-ciclohexil-propilendiamina se desarrolla a temperatura ambiente con suficiente velocidad de reacción, se puede ya después de 10 horas separar por filtración la sosa que ahora contiene agua. El disolvente tolueno así como el acetato de etilo ya existente se separan por destilación a una temperatura de la cámara de 130 - 140° y bajo presión normal. El residuo que queda se puede elaborar a continuación mediante una columna de fraccionación en alto vacío, obteniéndose 126 kg (75 % de la teoría) de 1-ciclohexil-2-metil-tetrahidropirimidina de unapureza del 96 %. (P.eb._{0,8} = 110 - 115°C, n_D²⁰ = 1,5132).

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 3 se obtienen de las correspondientes propilendiaminas N-sustituidas y acetoacetato de etilo las 2-metiltetrahidropiridinas 1-sustituidas mencionadas a continuación.

<u>Compuesto</u>	<u>P.eb. ó P.f.</u>	<u>Rendimiento</u>
1-hidroxietil-2-metil-tetrahidropirimidina	P.eb. _{0,1} : 131-137°C P.f.: 72 - 74°C	75 %
1-butil-2-metil-tetrahidropirimidina	P.eb. ₁₂ : 108-110°C	91 %
1-(2-etilhexil)-2-metil-tetrahidropirimidina	P.eb. _{0,1} : 105-108°C	85 %
1-dodecil-2-metil-tetrahidropirimidina	P.eb. _{0,1} : 156-159°C	86 %
1-(1-metil-ciclohexil)-2-metil-tetrahidropirimidina	P.eb. _{0,1} : 104-106°C	88 %

	1-(2-metilhexil)-2-metil- tetrahidropirimidina	P.eb. _{0,1} : 86-90°C	65 %
5	1-(3,3-dimetil-5-metil-ciclo- hexil)-2-metil-tetrahidro- pirimidina	P.eb. _{0,1} : 86 - 90°C	67 %
	1-bencil-2-metil-tetrahidro- pirimidina	P.eb. _{0,1} : 150-153°C p.f.: 40 - 43°C	87 %

Ejemplo 4

Una mezcla de 213 g (1 mol) de N-dibutilamida
de ácido acetoacético, 200 cc de tolueno, 50 g de óxido de
bario y 88 g de N-metil-propilendiamina se agita durante
5 - 6 horas a temperatura ambiente. Después de separar por
filtración el Ba(OH)₂.xH₂O se separa por destilación a pre-
sión normal el disolvente tolueno, aumentandose la tempera-
tura de reacción lentamente a 140 - 150°C. En la destilación
fraccionada del residuo en vacío se obtienen 68,5 g de 1,2-
dimetil-tetrahidropirimidina del p.eb.₁₂: 78 - 84°C (61 %
de la teoría) y 115 g de N-dibutilamida del ácido acético
(p.eb.₁₂: 115 - 120°C).

Ejemplo 5

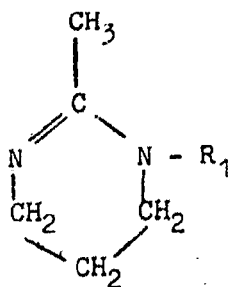
Según el ejemplo 4 se obtuvieron de 183 g
(1 mol) de N-ciclohexilamida del ácido acetoacético y 88 g
de N-metilpropilendiamina según el modo de trabajo del ejem-
plo 4 35 g de 1,2-dimetil-tetrahidropirimidina (81 % de la
teoría) y 80 g de N-ciclohexilamida de ácido acético (p.
eb._{0,1}: 130 - 133°C).

NOTA

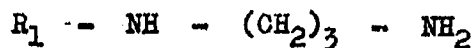
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 17 de agosto de 1974 nº P 24 39 550.4, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas" caracterizándose por lo siguiente:

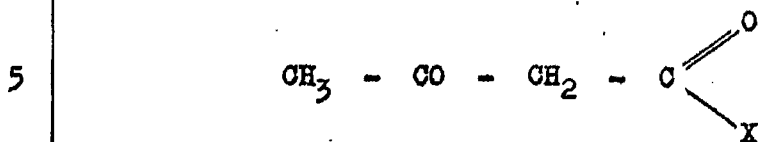
1. Procedimiento para la obtención de 2-metil-tetrahidropirimidinas 1-sustituidas de fórmula general



donde R₁ significa un resto hidrocarburo, de cadena recta, alquil-ramificado o ciclico, saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido, con 1 - 17 átomos de carbono, caracterizado porque propilendiaminas N-sustituidas de fórmula general



donde R_1 tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con derivados de ácido acetoscético de fórmula general



donde X significa $-OR_2-NHR_2$ ó $-N(R_2)_2$ y R_2 significa un res-
ro arilo, en caso dado sustituido, alquilo o cicloalquilo
con 1 - 17 átomos de carbono, bajo ausencia de catalizado-
res a temperaturas de reacción de 0 - 80°C, el agua que se
10 forma en la reacción se retira a temperaturas de 0 - 80°C
y la mezcla de reacción que queda se elabora en forma en sí
conocida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un
15 disolvente inerte.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 y 2,
caracterizado porque el agua que se forma en la reacción se
retira mediante la adición de un aceptor de agua inerte.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 - 3,
20 caracterizado porque el agua que se forma en la reacción se
retira por destilación azeotrópica.

5. Procedimiento para la obtención de 2-metil-
tetrahidropirimidinas 1-sustituidas, tal y como queda sus-

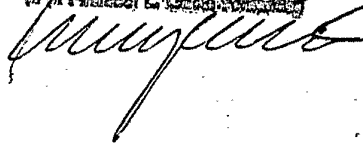
tancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 AGO. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GONZALEZ ACEBO Y MADEI
D. de Fomento L. García Serrano

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'J. Gonzalez Acebo y Madei', written over the typed name.