



H.V.

143527

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un certificado de adición, a favor de la r.s. I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT, residente en Frankfurt /Main (Alemania)

p o r

" MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
NUMERO 143.384 "

=&=3j=2=3=2= &= &=3=2= &= &=3=

5 Por la patente española principal nº 143.384 se protege un procedimiento para la obtención de combinaciones de tiazolium pirimidilalquílicas. Ya se ha advertido allí que son muy convenientes la presencia de un grupo amino en el anillo de la pirimidina en posición orto respecto a este anillo con el puente alifático que lo une con el radical tiazol y también la presencia de un grupo alquilo o de un grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado en el



42.7807

radical del tiazol.

En la ulterior elaboración se ha comprobado que se llega a combinaciones de gran importancia práctica, cuando se preparan combinaciones de tiazolium pirimidilalquílicas, en las que el núcleo de la pirimidina, además del puente alifático existente en la posición 5, y un grupo amino existente en posición 6, contiene otro radical orgánico y preferentemente un grupo alquilo en posición 2, y el radical del tiazol se sustituye también por un grupo alquilo y otro grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado. En particular mediante la preparación de los halogenuros N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oxietiltiazolium se llega a productos idénticos a la vitamina B₁ (aneurina) obtenida de las sustancias naturales.

Para preparar estas combinaciones pueden utilizarse las reacciones indicadas en la patente 143.384. Por ejemplo mediante actuación de 2-alquil-6-aminopirimidinas, que en posición 5 contienen un grupo alquilo con sustituyente reaccionable, sobre los tiazoles, sustituidos por un grupo alquilo o un grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado, se obtienen combinaciones cuaternarias de pirimidil-alquil-tiazolium correspondientemente estructuradas. Los componentes individuales se pueden también estructurar escalonadamente, transformando en la combinación cuaternaria de tiazolium por ejemplo las 2-alquil-6-aminopirimidina-5-alquiltioamidas con cadenas halogenadas, que contienen un grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado unido al átomo de carbono halogenado.

E J E M P L O 1

15,88 g, de 2-metil-6-amino-5-clormetilpirimidina se calientan al baño maría durante una hora con 14,3 g. de 4-metil-5-oxietiltiazol. Después de enfriar se agita con éter la masa tornada sólida y la porción insoluble se recoge en alcohol etílico caliente. Agregando ácido clorhídrico alcohólico se precipitan de esta



1937

- 3 -

disolución cristales que redisueltos en alcohol metílico se funden a 250° con descomposición. Constituyen el cloruro del cloruro de N-(2'-metil-6'-aminopirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oxietiltiazolium. El producto presenta las propiedades de la aneurina obtenida de la levadura.

El mismo producto se obtiene también como sigue:

4 g. del éster del ácido benzolsulfónico de la 2-metil-4-amino-5-oximetilpirimidina, obtenido calentando 1,4 g de la oxicombinación con 3 g. de sulfocloruro benzóico a 100° y lavado de la masa solidificada con éter, se calientan con 5 g de 4-metil-5-oxietiltiazol durante una hora a 150-160°. Se disuelve en alcohol y se agrega ácido clorhídrico alcohólico. Se separa el hidrocloreuro antes mencionado.

E J E M P L O 2

2 g de N-(2-metil-4-amino-pirimidil-5-metil)-tioformamida y 3 g de benzoato de γ -bromo- γ -acetopropilo (obtenido por bromación del benzoato de γ -acetopropilo) se calientan durante media hora en baño maría hirviente. La masa fundida se hierve durante una hora con reflujo con 50 cm³ de ácido clorhídrico en disolución de alcohol metílico al 1 %; se evapora el alcohol metílico y el residuo se recoge en agua. Para eliminar los elementos neutros se extrae con éter y a la disolución acuosa se agrega disolución de carbonato sódico al 10 % hasta reacción alcalina. Se separa el precipitado. El filtrado se extrae repetidas veces con éter, se acidula con ácido clorhídrico y se trata con disolución de ácido picrolónico. Entonces se precipita el picrolonato cristalizado. Se separa por aspiración, se lava con agua, se digiere con bromhídrico acuoso al 10 % y se extrae repetidas veces con éter al ácido picrolónico. La lejía bromhídrica se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se recristaliza en alcohol. Se obtienen cristales incoloros (punto de fusión 220°) del hidro-



1947.1097

bromuro de la vitamina B₁ antineurítica. Si en lugar de ácido bromhídrico se emplea para disociar el picrolonato ácido clorhídrico y por lo demás se procede en la misma forma, se obtiene el hidrocloreto de la vitamina B₁ con punto de fusión de 247-248°. Es idéntico al producto de reacción descrito en el ejemplo 3.

El derivado de la pirimidina empleado como sustancia de partida se obtiene como sigue:

6.9 g de la 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidina con punto de fusión de 132° se calientan en tubo cerrado durante 10 horas a 110-120° con 4 g de éster etílico del ácido fórmico y 10 cm³ de alcohol. El producto de reacción separado cristalizado se aspira y se recrystaliza en alcohol. Se obtienen agujas incoloras de la N-(2-metil-4-amino-pirimidil-5-metil)-formamida (punto de fusión 224°).

10 g de esta combinación se hierven durante una hora con 3 g de pentasulfuro de fósforo en 400 cm³ de toluol. Se separa por aspiración, se lava con éter, se disuelve en agua y de la disolución filtrada se precipita la combinación de la tioformamida agregando disolución de carbonato potásico. De un poco alcohol se obtienen cristales incoloros con punto de fusión de 190-192°. La combinación se disuelve fácilmente en lejía de sosa cáustica.

E J E M P L O 3

3 g de hidrobromuro de 2-metil-4-amino-5-bromometilpirimidina se calientan durante media hora a 120-130° con 3 g de 4-metil-5- γ -oxipropiltiazol. La masa al principio fluída se solidifica ya durante el caldeo. Se lava con éter y se recrystaliza en alcohol. Se obtiene el hidrobromuro del bromuro del 4-metil-5-(γ -oxipropil)-N-2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil-tiazolium en agujas incoloras que funden a 226°.

Si en lugar del hidrobromuro de la 2-metil-4-amino-5-bromometil-pirimidina se emplean 3 g de hidrobromuro de la 2-etil-4-



C.M. 1867

- 5 -

amino-5-bromomrtilpirimidina y en lugar de 4-metil-5-oxipropil-
tiazol, 3 g de 4-metil-5-oxietiltiazol y por lo demás se procede
en la misma forma, se obtiene el hidrobromuro del bromuro del N-
(2'-metil-4'-amino-pirimidil-5'-metil)-4-metil-5-oxietiltiazolium
en cristales incoloros que funden a 236°.

E J E M P L O 4

28,3 g de hidrobromuro de la 2-metil-4-amino-5-bromometilpi-
rimidina y 31,4 g de 4-etil-oxietiltiazol se calientan durante
media hora a 130-140°. La masa se extrae con éter y se recristali-
za en alcohol acuoso. Así se obtienen el hidrobromuro del bromuro
del 4-etil-5-oxietil-N(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tia-
zolium en agujas incoloras que funden a 217°.

Si en lugar de 28,3 g de la combinación 2-metífica, se em-
plean 29,7 g del hidrobromuro de la 2-etil-4-amino-5-bromometil-
pirimidina, se obtiene el hidrobromuro del bromuro del 4-etil-
5-oxietil-N(2'-etil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiazolium que
funde a 220°.

25,8 g de 4-metil-5-oximetiltiazol y 28,3 g de hidrobromuro
de la 2-metil-4-amino-5-bromometil-pirimidina dan en la forma an-
tes indicada el hidrobromuro del bromuro del 4-metil-5-oximetil-
N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiazolium en agujas in-
coloras que funden a 227°.

E J E M P L O 5

5 g de 4-metil-5-benzoiloxietiltiazol se calientan durante
media hora a 130-140° con 2,8 g de 2-metil-4-amino-5-bromometil-
pirimidina. La masa se redisuelve en alcohol diluido. Así se ob-
tiene el hidrobromuro del bromuro del 4-metil-5-benzoil-oxietil-
N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)tiazolium que funde a
245°. Por disgregación del grupo benzoilo mediante ácido bromhí-
drico diluido, concentración por evaporación a presión reducida



1937

y redisolución del residuo en alcohol diluido se obtiene el hidrobromuro del bromuro del 4-metil-5-oxietil-N(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-tiazolium que funde a 220°.

E J E M P L O 6

5 11,5 g de 4-oximetiltiazol (de la dicloro-acetona simétrica y de la tioformamida y reemplazando el cloror en el 4-clorometiltiazol primeramente originado por el radical del acetato mediante acetato de sodio y saponificación) se calientan durante media hora a 120-130° con 18,2 h de hidrobromuro de la 2-metil-10 4-amino-5-bromometilpirimidina. La masa se recristaliza en alcohol diluido. El producto obtenido es el hidrobromuro del hidrobromuro del N-(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil)-4-oximetiltiazolium. Tiene el punto de fusión de 226°.

E J E M P L O 7

15 34,5 g del hidrobromuro de la 2-fenil-4-amino-5-bromometilpirimidina se incorporan a 28,6 g de 4-metil-5-oxietiltiazol, iniciándose un débil caldeo. La mezcla se calienta durante 30 minutos a 130° y después de enfriar se extrae repetidas veces con éter. La porción insoluble en éter se recristaliza en alcohol 20 diluido. Así se obtiene en cristales blancos que funden a 228° y que constituyen el hidrobromuro del bromuro del 4-metil-5-oxietil-N-2'-fenil-4'-aminopirimidil-5'-metiltiazolium.

E J E M P L O 8

25 34 g del hidrobromuro de la 2-metil-4-amino-5-bromometilpirimidina se calientan durante media hora a 120° con 50 g de 4-metil-5-acetoxietiltiazol. La masa al principio fluída se solidifica pronto en una torta cristalina compacta. Esta después de enfriar se agita con cloruro de metileno y se separa por aspiración. Por recristalización en alcohol absoluto se obtienen agujas gruesas



el bromuro del bromuro del N(2'-metil-4'-aminopirimidil-5'-metil-4'-metil-5-acetoxietil-tiazolium, las cuales funden a 241° con descomposición.

N O T A.-

5 El presente certificado de adición comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal núm. 143.384, caracterizadas porque sobre tiazoles que están sustituidos por un grupo alquilo y un grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado, se hacen actuar 6-aminopirimidinas que en posición 10 2 contienen un radical orgánico y en posición 5 un grupo alquilo con sustituyente reaccionable.

2.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque se hace reaccionar 2-alquil-6-aminopirimidina-5-alquiltioamidas con ce- 15 tonas halogenadas las cuales contienen un grupo oxialquilo u oxialquilo esterificado unido al átomo de carbono halogenado.

3.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque las 2-metil-5-halogenometil-6-aminopirimidinas se hacen actuar sobre 4-metil-5-oxietiltiazol o sus ésteres ácidos.

20 4.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 2, caracterizadas porque la 2-metil-6-aminopirimidina-5-metil-tioformamida se hace reaccionar con 1-halógeno-1-acetopropiol-3- o su éster ácido en la combinación cuaternaria de tiazolium.

5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal 25 número 143,384.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de siete hojas numeradas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de marzo de 1937.

P.P. Guillermo Roeb.
Guillermo Roeb