



NO SE REPRODUCE
POR DIFERENTE DEL ORIGINAL

S.E.

15 2192

152192

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de invención por veinte años en España, a favor de la r.s. Chincin gyógyszer és vegyészeti termékek gyára R.T. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf), residente en Ujpest (HUNGRIA) Tó utca.-

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-METIL-2,3-DIHALOGENO-TETRA HIDROFURANOS Y DE COMBINACIONES DE ESTOS PARA LA PREPARACION DE VITAMINA B₁ Y OTRAS COMBINACIONES DE ESTRUCTURA ANALOGA "

** ** * * * * * ** ** **

Para la preparación de la vitamina B₁ partiendo de 2-metil-4-amino-5-(tioformamido-metil)-pirimidina se han dado ya a conocer algunos procedimientos. En uno de estos la substancia de partida arriba señalda se hace reaccionar con el acetato o el benzoato del alcohol β -aceto- β -halógeno-propílico. En otro procedimiento se le somete a la acción de 2-metil-2-alcoxi,3-cloro-tetrahidrofurano.

Nosotros hemos descubierto que los 2-metil-2,3-dihalogeno-tetrahidrofuranos hasta ahora desconocidos y dado el caso de estos la vitamina B₁ y otras combinaciones de estructura análoga pue-

5

10

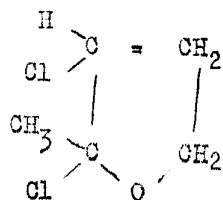


15 2192 2.-

den prepararse por el hecho de que el alcohol *n*-aceto-*n*-halógeno-propílico o su forma cíclica o un éter de la forma cíclica, por ejemplo un éter alquilíco, o el éter *n*-aceto-*n*-halógeno-propílico, o mezclas de estas combinaciones o mezclas de reacción que
15 contienen estas combinaciones u otras mezclas de reacción que contienen alguna de estas combinaciones, se someten a la actuación de medios de los que son usuales para permutar un grupo hidroxilo por un grupo halógeno y dado el caso los 2-metil-2,3-dihalogeno-tetra-
20 hidrofuranos se someten, preferentemente en presencia de medios fijadores de ácidos, a la actuación de 2-alkuil-4-amino-5-(tioformamido-alkuil)-pirimidinas. Preferentemente se emplea el 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano, el cual, para preparar la vitamina B₁ se somete a la acción de las 2-metil-4-amino-5-(tioformamido-metil)-pirimidina. La actuación alternativa de estos componentes se
25 efectua preferentemente en un medio de reacción como por ejemplo el ácido fórmico. Además se emplea también un medio para fijar los ácidos minerales, por ejemplo piridina. Para este objeto pueden también utilizarse las sales alcalinas de ácidos orgánicos, por ejemplo formiato potásico.

30 Los derivados del 2-metil-2,3-dihalogeno-tetrahidrofurano eran desconocidos hasta el presente. Estas combinaciones pueden prepararse cómodamente por el hecho de que el alcohol *n*-aceto-*n*-cloro-propílico (debiendo en la presente descripción entenderse por alcohol *n*-aceto-*n*-cloro-propílico no solo el alcohol sino también sus
35 éteres semicíclicos, según Stevens y Stein, Revista de la Sociedad Química Americana, 62, 1045, 1940), se somete a la actuación de gas clorhídrico, originandose conformación del anillo la siguiente combinación

40





15 2199 3.-

45 Pero esta combinación puede también prepararse descarboxi-
lizando la aceto-cloro-butirolactona con ácido clorhídrico concen-
trado, saturando con gas clorhídrico la mezcla de reacción y sepa-
rando de ésta el derivado originado del tetrahidrofurano. La pre-
paración de este dicloruro puede también efectuarse por otros di-
versos métodos, por ejemplo por actuación de cloruro de tionilo so-
50 bre alcohol *n*-aceto-*n*-cloro-propílico. Otros detalles de la prepa-
ración del derivado del tetrahidrofurano se describirán después.

Partiendo del alcohol aceto-cloro-propílico se procede de la
siguiente manera:

55 Se saturan 50 g de alcohol aceto-cloro-propílico o de su éter
según J.R. Stevens y G.A. Stein, Revista de la Sociedad Química
Americana, 62,1045 (1940), enfriados mediante una mezcla frigorí-
fica con gas clorhídrico seco. El aumento de peso es de unos 18
g. Se separa una capa acuosa. A la mezcla de reacción se incorpo-
ra sulfato sódico seco, se decanta el aceite y se destila a un
60 vacío de 2 mm Hg. A los 45° pasan unos 47-50 g de 2-metil-2,3-di-
cloro-tetrahidrofurano. El producto destila a la presión ordina-
ria con descomposición parcial.

Se puede también proceder como sigue:

65 Se cubren 5 g de alcohol aceto-cloro-propílico o su éter se-
gún Stevens con 5 g de cloruro de tionilo. Se percibe caldeo y
desarrollo de gases. La mezcla se mantiene luego durante una ho-
ra a 50° y después se separa por destilación el exceso de cloruro
de tionilo mediante una trompa hidráulica. El aceite remanente se
destila al vacío por una presión de 0,5 mm. A unos 39-43° pasan
70 2,8-3 g de 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano, que es un líquido
incoloro, ligeramente amarillento, algo humeante al aire y de olor
picante. El contenido de cloro del producto es próximamente de 43,5%.

De la aceto-cloro-butirolactona puede prepararse el derivado
del tetrahidrofurano del siguiente modo:



15 2192 4.-


75 50 g de aceto-cloro-butirolactona se agitan con 6 cm³ de áci
do clorhídrico de 5 volúmenes por ciento durante algunas horas al
baño maria hasta que cese el desprendimiento de anhídrido carbóni
co. Se observa luego la pérdida teórica en peso: desaparecen las
dos capas primitivas. Ahora se enfria la mezcla de reacción con
80 una mezcla refrigerante y se la satura con gas clorhídrico. El acei
te originado se recoge en cloroformo o mejor en éter de petróleo,
se seca dado el caso con sulfato de sodio y después de separar el
disolvente se fracciona el aceite remanente a 1 mm Hg. Se obtienen
unos 35 g de 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano con un contenido
85 de cloro de 43-45% proxiamamente.

O:

50 g de aceto-cloro-butirolactona se agitan con 25 cm³ de
ácido clorhídrico concentrado durante 3 horas a 35°. Durante este
tiempo cesa la formación de ácido carbónico. Calentando durante
90 algunos minutos a 50° no se observa ninguna formación perceptible
de ácido carbónico. Se enfria en mezcla refrigerante y se satura
durante tres horas con gas clorhídrico. El aceite originado se
recibe en cloroformo, se seca la disolución con sulfato sódico,
se separa por destilación el cloroformo y el aceite remanente se
95 fracciona al vacio con 1 mm Hg. Se obtienen unos 26-28 g de 2-me
til-2,3-dicloro-tetrahidrofurano con un contenido de cloro de 45%.

O:

La aceto-cloro-butirolactona se mezcla con aproximadamente
1 mol de agua y a la temperatura del local y agitando se introduce
100 gas clorhídrico. Se sigue agitando hasta que ya no pueda percibir
se desprendimiento de ácido carbónico. Entretanto puede elevarse
la temperatura a 35-40°. Luego se enfria con mezcla frigorífica,
se satura con gas clorhídrico y la mezcla de reacción se extrae
con éter de petróleo. Después de separar este por destilación se
105 fracciona el producto remanente. La fracción que pasa a unos 50°



con una presión de 8 mm Hg, contiene el 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano.

En las transformaciones descritas en lugar de alcohol acetocloro-propílico, que según la literatura se presenta principalmente en forma cíclica, puede emplearse cualquier éter de la forma cíclica, por ejemplo un éter alquílico o el éter formado con alcohol *ν*-aceto-*ν*-cloro-propílico (véase Stevens Stain, Revista de la Sociedad Química Americana, tomo 62, pág. 1045), que hasta el presente se ha tenido por algunos investigadores como alcohol acetocloro-propílico. Naturalmente pueden también emplearse mezclas de las combinaciones mencionadas, como también mezclas de reacción que las contenga.

Otros detalles más menudos de las reacciones que sirven para la preparación de vitamina B₁ y de combinaciones de estructura análoga, se encontrarán a continuación, debiendo advertir que, en lugar de la combinación descrita de pirimidina, pueden también emplearse sus homólogos:

A 10 cm³ de ácido fórmico al 91% se agregan 7,7 g de 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano y luego enfriando con agua de hielo, 3,9 g de piridina. A esta mezcla se añaden 5 g de 2-metil-4-amino-5-(tioformamidometil)-pirimidina. Con un moderado desprendimiento de calor se separa una combinación cristalina: entonces la mezcla de reacción se mantiene durante 40 horas en un termóstato a 50°. Así se obtiene una disolución pardo-clara, a la cual se agregan 55 cm³ de alcohol absoluto y 5 cm³ de gas clorhídrico al 30% próximamente disueltos en alcohol absoluto. La mezcla de reacción se hierve y después la vitamina B₁ cristaliza en hojitas blancas uniformes. Después de un reposo de 1 a 2 horas en agua de hielo se separa por aspiración y se lava con alcohol absoluto. El producto se seca al vacío. El rendimiento es de 4,9 a 5,3 g y el producto funde a 240°.



15 2192

6.-

En el ejemplo precedente se empleó piridina como medio fijador del ácido. En el siguiente ejemplo se señala como este fijador el formiato potásico:

140 A 2 cm³ de ácido fórmico al 100% se agregan enfriando y agitando 1,5 g de 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano, 0,85 g de formiato potásico seco y finamente pulverizado y finalmente 1 g de 2-metil-4-amino-5-(tioformamido-metil)-pirimidina y luego la mezcla de reacción se mantiene durante 65 horas en el termóstato a 145 50°. Luego a la mezcla de reacción se incorporan 9 cm³ de alcohol absoluto y 1 cm³ de alcohol absoluto que contenga 1 cm³ de gas clorhídrico aproximadamente al 30%. Se hierve la disolución y los cristales separados al enfriar se separan por aspiración después de una hora proxímanamente. Se seca primeramente el producto y luego 150 se disuelve en 10 cm³ de agua y la disolución se trata con 1,7 g de picrato amónico disueltos en 20 cm³ de agua caliente. Después de breve reposo se separa por aspiración el picrato obtenido, se lava con agua y se seca al vacío. El picrato pesa 2,5 g y funde a unos 203-204°. Dicho picrato se hierve con 20 cm³ de alcohol absoluto y se trata también con alcohol también absoluto conteniendo 155 5 cm³ de gas clorhídrico al 30%, con lo que pasajeraamente se disuelve y después se separa la vitamina B₁ en forma de suclorhidrato. Después de un reposo de una hora se separa por aspiración, se lava con 10 cm³ de alcohol absoluto y el producto se seca al vacío. 160 Se obtiene 0,9 g de vitamina B₁, que funde a 248°.

Las transformaciones descritas proporcionan la vitamina B₁ con excelente rendimiento y no van acompañadas de resinificaciones ni separaciones de productos carbonosos.

N O T A

165 La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:



152292

7.-

170 1.- Un procedimiento para la obtención de 2-metil-2,3-dihalo-
logeno-tetrahidrofuranos y de estos dado el caso la preparación
de vitamina B₁ y de combinaciones de estructura análoga, caracte-
rizado porque el alcohol *ν*-aceto-*ν*-halógeno-propílico o su for-
ma cíclica o un éter de la forma cíclica, por ejemplo un éter al-
quílico, o el éter *ν*-aceto-*ν*-halógeno-propílico o mezclas de
estas combinaciones, o mezclas de reacción que contienen estas com-
binaciones o mezclas de reacción que contienen cualquiera de estas
175 combinaciones se someten a la acción de medios usuales para el
intercambio o permutación de un grupo hidroxilo por un grupo haló-
geno y dado el caso los 2-metil-2,3-dihalogeno,tetrahidrofuranos
se someten a la acción de 2-alquil-4-amino-5(tioformamido-alquil)-
pirimidinas, preferentemente en presencia de medios fijadores de
los ácidos.

180 2.- Un procedimiento según lo reivindicado en el punto 1,
caracterizado porque el alcohol *ν*-aceto-*ν*-cloro-propílico o su
forma cíclica o los éteres de esta última se someten a la actuación
de medios usuales para la permutación del grupo hidroxilo por cloro
y dado el caso el 2-metil-2,3-dicloro-tetrahidrofurano obtenido
185 se somete a la actuación de 2-metil-4-amino-5(tioformamido-metil)-
pirimidina.

3.- Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y
2, caracterizado porque la obtención de la vitamina B₁ se efectua
en ácido acético como medio de reacción.

190 4.- Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a
3, caracterizado porque se emplea piridina como medio fijador de
ácidos minerales.

5.- Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a
3, caracterizado porque como medio fijador de los ácidos minerales
195 se emplean sales de ácidos orgánicos, por ejemplo formiato potási-
co,



152192

8.-

6.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-METIL-2,3-DIHALO
GENO-TETRAHEDROFURANOS Y DE COMBINACIONES DE ESTOS PARA LA PREPA
RACION DE VITAMINA B₁ Y OTRAS COMBINACIONES DE ESTRUCTURA ANALOGA".-

200 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de ocho hojas foliadas y escritas a má-
quina por una sola de sus caras.

Madrid, 18 de Marzo de 1941.

152192