



P. 4.489 :  
Nº 38270-Case NP-24.

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

172078

- 8 ENE. 1946

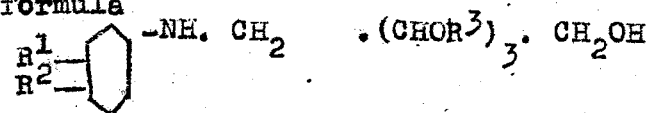
172078

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

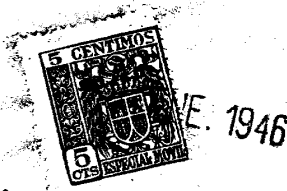
a nombre de HOFFMANN-LA ROCHE INC., entidad norteamericana,  
establecida en Roche Park, Nutley, Nueva Jersey, ESTADOS  
UNIDOS DE AMERICA, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR RIBITILAMINO BEN-  
"CENOS O DERIVADOS TRIACILICOS DE LOS MISMOS".

Este invento se refiere a la producción de ribitila-  
minobencenos, y derivados triacilicos de los mismos de la  
probable fórmula



5 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representen hidrógeno o alcoilo inferior y R<sup>3</sup>

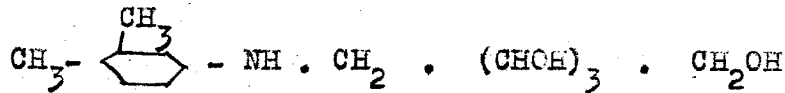


172078

es hidrógeno o acilo.

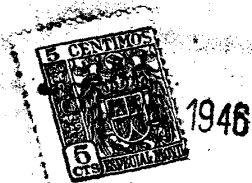
Esta clase de combinaciones y métodos de hacerlas han venido a existir solo recientemente en relación con el desarrollo de las vitaminas, particularmente la vitamina B<sub>2</sub> y forman valiosos productos intermedios para la producción de vitaminas y drogas.

Sabido es que una combinación de esta clase, la D-ribitilxiladina de la fórmula



puede prepararse por la reducción de la conocida, 3,4-dimetil-anilina-D-ribosida (Karrer y otro, Helvetica Chimica Acta, 18, 1133, y Kuhn y Birkofer, Ber. 71, 621 (1938), pero la preparación de este producto intermedio en escala industrialmente factible requiere la preparación de una ribosa cristalina o, por lo menos, altamente purificada. Hasta ahora la manufactura de esta ribosa ha sido en extremo difícil cuando se parte de las fuentes habituales que contienen solo ribosa impura, tal como los líquidos de la reducción por amalgama de sodio de la ribomolactona o líquidos hidrolizados de ácidos nucleicos, nucleosidas y nucleotidas.

Es, pues, un objeto del invento hallar un procedimiento para manufacturar aminas aromáticas N-ribitilicas directamente de materiales brutos que contienen ribosa sin el aislamiento intermedio de la ribosa y también sin necesidad de aislamiento intermedio de una N-ribosida pura. En relación con esta mejora, es además un objeto del invento ofrecer medios de transformar N-pentosidas en aminas aromáticas



172078

N-pentosilicas.

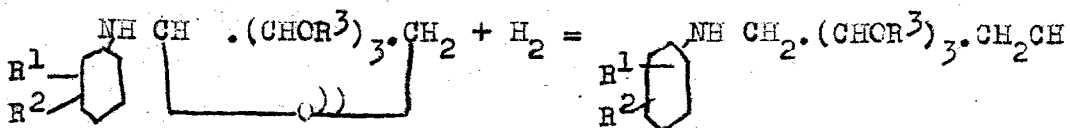
En la solicitud Nº 172.075, pendiente con ésta, se describe la manufactura de una nueva clase de N-pentosidas por un nuevo procedimiento de condensación que implica la reacción entre una amina aromática primaria y una pentosa en solución alcohólica acuosa virtualmente a la temperatura ambiente y a una concentración de pH desde unos 2 a unos 8. Se ha descubierto que las nuevas N-pentosidas aromáticas a las cuales los inventores han asignado la estructura probable de piranosidas, se caracterizan por la facilidad de su formación, y tienen fuerte tendencia a separarse incluso cuando son relativamente impuras las soluciones de los azúcares con que se condensa la amina primaria. Se ha descubierto que estas N-pentosidas cristalizan directamente con buen rendimiento y se separan fácilmente de la solución en que se forman por adición de sales solubles de metales alcalinos o amónicas que se combinan con ellas en combinaciones complejas sueltas. También se ha descubierto que esta facultad de formar complejos es especialmente cierta en los azúcares en los cuales los dos hidroxilos en posición 2 y 3 tienen configuración cis; por ejemplo, ribosa y lixosa dan complejos con rendimiento muy alto. Las pentosidas libres pueden aislarse de los complejos por extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano y piridina.

Según el invento, las N-pentosidas de dicha solicitud pendiente con ésta y sus sales complejas pueden reducirse directamente en un disolvente en presencia de hidrógeno y de un catalizador metálico, según la siguiente



172078

ecuación:



La reducción puede realizarse a presiones atmosféricas o su-  
peratmosféricas y a temperaturas hasta de 100° C. El disol-  
vente puede ser un alcohol, tal como metanol o etanol, agua,  
dioxano o similares. Con preferencia, para realizar la  
reacción, se emplea un complejo formado con una sal insoluble  
en alcohol. Esto tiene la ventaja de que al hidrogenar,  
la ribitilamina formada pasa a solución, al paso que la  
sal inorgánica puede filtrarse directamente de la solución  
caliente después de reducción junto con el catalizador.  
También pueden emplearse complejos con sales solubles en  
agua, en este caso preferentemente en solución virtualmen-  
te acuosa de manera que después de la filtración del cata-  
lizador, la amina aromática ribitilica cristaliza del líquido  
acuoso reteniendo en solución la sal soluble. Un campo  
adecuado de pH para conducir la hidrogenación es el de 6  
a 7.

Además, se ha hallado que la ribopiranosida, libre  
de sal, que puede obtenerse por extracción del complejo y  
de la sal con dioxano puede hidrogenarse directamente en el  
dioxano sin aislamiento intermedio, o puede aislarse sepa-  
rando el dioxano e hidrogenarse en otro disolvente.

Las N-ribopiranosidas libres pueden acilarse, por  
ejemplo, con anhídrido acético o cloruro de benzoilo para  
formar nuevos derivados 2,3,4-triacilicos que pueden redu-  
cirse a 2,3,4-triacilribitilaminobencenos por el mismo pro-



172078

cedimiento.

También se ha descubierto que los complejos que pueden hacerse de las N-2,3,4-triacilribopiranosidas de aminas aromáticas y sales solubles en agua de metales alcalinos y amónicas, como por ejemplo, el complejo de sulfato sódico y N-2,3,4-triacetilribopiranosida de anilina, pueden reducirse directamente para dar la 2,3,4-triacetil-ribitilanilina.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento:

E J E M P L O 1

25.3 g de  $\alpha$ -xilidina-d-ribopiranosida se suspenden en 125 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto y se añaden 2.5 g de Ni Raney. La mezcla se hidrogena a 226 kgs a 60° durante 1 hora. El catalizador se filtra de la solución caliente. El filtrado se deja a un lado para que cristalice. El producto forma plaquitas brillantes incoloras de N-ribitil-3,4-xilidina. Rendimiento: 23.0 g (90%) P.f. 144°  $[\alpha]_D^{25} = -29,0^\circ$  (c=5% en piridina).  $[\alpha]_D^{25} = -37.5$  (c=5% en HC12N).

E J E M P L O 2

42.0 g de complejo de  $\alpha$ -xilidina-d-ribopiranosida con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (equivalente a 25.3 g de piranosida) se suspenden en 125 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto y se añaden 2.5 g de Ni Raney. La mezcla se hidrogena a 226 Kgs a 60° durante 1 hora. El catalizador se separa por filtración mientras la solución está caliente, y el filtrado se deja a un lado para que cristalice. El producto son plaquitas brillantes incoloras idénticas al producto del ejemplo 1. Rendimiento: 22.5 g (88,2%) P.F. 144-5°.  $[\alpha]_D^{25} = -29,0^\circ$  (c=5% en piridina)  $[\alpha]_D^{25} = -37,5^\circ$



1946

172078

(c=5 en HCL2n)

E J E M P L O 3

4.0 g de  $\alpha$ -anilina-d-ribofuranosida (P.f.138-9<sup>o</sup>) se suspenden en 25 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto y se añaden unos 0.3 g de Ni Raney. La mezcla se hidrogena a 60<sup>o</sup> a 226 kgs durante 3 horas. Luego se elabora como en el ejemplo 1. Rendimiento: 3.6 g (90%), anilina ribitilica. P.F. 125-7<sup>o</sup>. Cristales incoloros pequeños.  $[\alpha]_D^{25} = 142.7^{\circ}$  (c=2.5% en piridina).

E J E M P L O 4

20 g de complejo de  $\alpha$ -anilina-N-d-ribopiranosida y sulfato sódico (=70.05 % ribosida) se suspenden en 120 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto y se añaden 3 g de Ni Raney. La mezcla se hidrogena a 65<sup>o</sup> a 226 kgs durante 8 horas, y luego se elabora como en el ejemplo 1. Rendimiento total 13.0 g de d-ribitil-anilina (92%). P.f. 125-7<sup>o</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = -42.0^{\circ}$  (c=2.7 en piridina)

E J E M P L O 5

4.0 g de  $\alpha$ -anilina-d-ribopiranosida se suspenden en 25 cm<sup>3</sup>, de dioxano y se añaden unos 0.3 g de Ni Raney. La mezcla se hidrogena a 65<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> a 226 Kgs durante 2 horas. Se elabora como en el ejemplo 1. Rendimiento: 3.50 g (88%) de anilina-ribitilica. P.f.125-7<sup>o</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -42.3^{\circ}$  (c=2.7 en piridina).

E J E M P L O 6

15.0 g de  $\alpha$ -2,3,5-tribenzocilanilina-N-d-ribofuranosida se disuelven en 120 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico, se añaden 1.5 g de Ni Raney y se hidrogena a 226 kgs. a 60<sup>o</sup> durante 2

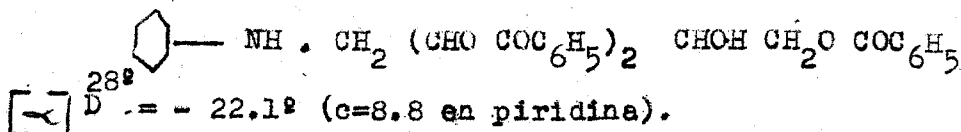


1946

172078

horas. La solución alcohólica se filtra del catalizador y se evapora a sequedad. Se obtiene un rendimiento cuantitativo de un vidrio amorfo de color claró que no se puede cristalizar. El producto se contrae a 50-55° sin fusión.

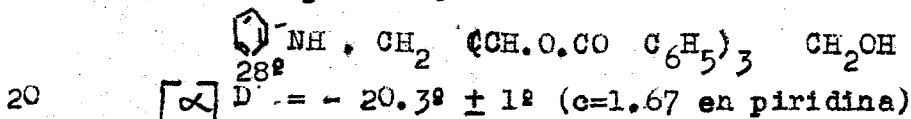
5 El análisis del producto indica que tiene probablemente la estructura:



10 E J E M P L O 7

15 15.0 g de  $\alpha$ -2,3,4-tribenzoil-anilina-N-d-ribopiranosida se disuelven en 120 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico, se añaden 1,5 g de Ni Raney y se hidrogena a 226 Kgs a 60°. durante 2 horas. La solución alcohólica se filtra del catalizador y se separa a sequedad. El producto obtenido es un jarabe espeso que no puede cristalizar. Rendimiento 15.0 g.

El análisis de la combinación indica que tiene la estructura probable:



20 El procedimiento, como se describe en estos ejemplos, tiene la ventaja de evitar el aislamiento de una N-ribofuranosida intermedia pura. Se ha descubierto que este aislamiento es necesario para un buen rendimiento en los procedimientos conocidos y además, para preparar la furanoribosida en buen rendimiento es necesario tener una calidad muy buena de ribosa. El nuevo procedimiento es prácticamente independiente de la pureza de la ribosa, ya que el complejo pue-



1946

172078

de formarse de soluciones relativamente impuras.

Es evidente por lo anterior que el invento ha dado por resultado un procedimiento nuevo, conveniente, y económicamente ventajoso, de producir valiosos productos intermedios para fines industriales, especialmente para la manufactura de la vitamina B<sub>2</sub> y sus derivados.

Otra ventaja es la producción de aminas aromáticas triacil-pentitilicas nuevas, hasta ahora inaccesibles, valiosas para promover la investigación científica y para la tecnología industrial.

Por "catalizador metálico de hidrogenación" según aquí se emplea, se entiende un catalizador de metal de base noble con portador o sin él, tal como el níquel Raney, níquel-kieselguhr, paladio, paladio sobre carbono u otro portador, platino o platino en portadores adecuados; por presiones superatmosféricas se dan a entender presiones adecuadamente hasta unos 906 kgs, y con preferencia, para los catalizadores de níquel, de unos 226 kgs y para catalizadores de metales preciosos de unas 22.6 kgs. Al citar el campo de temperatura de las condiciones de operación, debe entenderse que pueden emplearse temperaturas más bajas o más altas. Se ha descubierto que las temperaturas superiores a 100° dan menores rendimientos. Por el término "hidrogenación" se entiende la hidrogenación conducida de manera virtualmente que solo se absorba una molécula de hidrógeno.

Debe entenderse que pueden introducirse varias modificaciones en los procedimientos específicos descritos sin



1946

112078

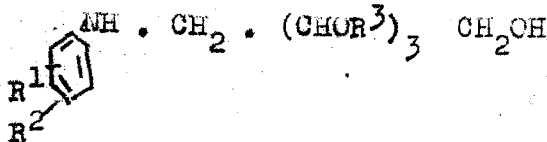
apartarse de la finalidad del invento.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 30 de septiembre de 1943, bajo el número 504.445, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

-c- N O T A -o-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10 1º - Un procedimiento de producir ribitilaminobencenos o derivados triacilicos de los mismos, correspondiendo a la probable fórmula



15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrogeno o alcoilo inferior, y R<sup>3</sup> es hidrógeno o un residuo acilico de un ácido graso inferior o ácido aromático de la serie benzenica, caracterizado por la hidrogenación de una ribosida correspondiente a la fórmula probable



20 donde R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen arriba, en presencia de un catalizador de hidrogenación metálico en un disolvente.

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1940

172078

2º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el hecho de que la hidrogenación se realiza a un pH entre 6 y 7.

5 3º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º o 2º., caracterizado por el hecho de que la ribosida se emplea en forma de un complejo con una sal insoluble en alcohol.

10 4º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º o 2º., caracterizado por el hecho de que la ribosida se emplea en forma de un complejo con una sal soluble en agua.

15 5º - Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º e 4º., caracterizado por el hecho de que la hidrogenación se efectúa a temperatura no superior a 100°C.

6º - Un procedimiento de producir rebitilaminobencenos o derivados triacilicos de los mismos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

20 Este Memoria consta de diez hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 2 SEP. 1940

P. A.  
Alberto de Eizabara

Por Poder

Ch/