

AÑO 1958

Expediente núm.



241717

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

J.R. GEIGY, A.G., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de ..... núm. ....

-por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS BASICOS  
DE LA SERIE TERRAHIDROFURANICA".

Nº 6814

Agente Sr. JAIMÉ ISERN MIRALLES

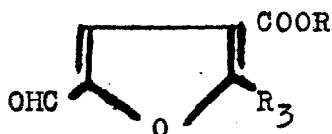


241717



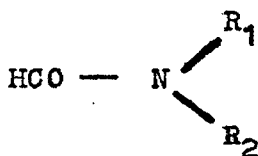
- pueden estar unidos entre sí, y
- $R_3$  un radical alkilo o cicloalkilo, o un radical arilo o aralkilo, substituído eventualmente por grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o átomos de halógeno,
5. así como a compuestos de amonio cuaternarios que se derivan de tales aminas.

- Se ha encontrado que, partiendo de los alkilésteres 5-formil-furan-3-carboxílicos substituídos en posición 2, fácilmente accesibles, se puede llegar a los derivados de tetrahidrofurano antes definidos, transponiendo tales materias de partida de fórmula general
- 10.



II

con dialkilformamidas de bajo peso molecular de fórmula general



III

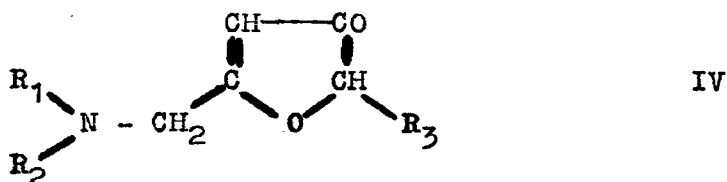
15. en la que R significa un radical alkilo de bajo peso molecular y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación antes indicada, en ácido fórmico según Leuckart, en alkilésteres 5-dialkilaminometilfuran-3-carboxílicos substituídos en posición 2, transformando estos últimos por sucesivo tratamiento con hidrazina
20. y ácido nitroso en las correspondientes azidas de ácido, calentando éstas con un ácido mineral acuoso, directamente o después de previa transformación en ésteres 5-dialkilaminome-

241717



.3.

- til-furil-3-carbámicos substituídos en posición 2, o 3-acilamino- o 3-isociano-5-dialkilaminometil-furanos substituídos en posición 2, cuya transformación puede tener lugar por tratamiento con hidroxilcompuestos o ácidos carboxílicos apropiados, o bien por calentamiento en disolventes orgánicos inertes, reduciendo los 3-oxo-5-dialkilaminometil-2,3-dihidro-furanos substituídos en posición 2 formados con ello, de fórmula general



- en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación antes indicada o los 3-hidroxi-5-dialkilaminometil-furanos substituídos en posición 2 tautómeros, o bien sus mezclas, por tratamiento con un hidruro bórico de metal alcalino, en caso deseado en presencia de una amina terciaria hidrosoluble, en los respectivos 3-hidroxi-5-dialkilamino-metil-tetrahidrofuranos substituídos en posición 2 de fórmula general I, transformando éstos, en caso deseado, en sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, o separándolos eventualmente después de previa destilación al vacío, por cromatografía de adsorción en fracciones de estereoisómeros enriquecidos o puros.

- Las materias de partida de fórmula general II pueden ser preparadas por condensación de azúcares, vg. glucosa o manosa, con ésteres de beta-cetoácidos (ésteres acilacéticos) en ésteres 5-polihidroxi-alkil-furan-3-carboxílicos substituídos en posición 2 (cf. West, J. biol. Chem. 74, 561 (1927); Gonzales, Anales soc. españ.fis.quím. 32, 815 (1934); Müller y Varga, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 72,

241717



.4.

- 1993 (1939) y por desintegración del grupo polihidroxi-alkilo con oxidantes que disocian glicol, como ácido peryódico o tetracetato de plomo, en grupo formilo (cf. Müller y Varga, Berichte 72, 1995 (1939); Jones, J. chem. Soc. 1945, 116). Como
5. materias de partida de fórmula general II entran en consideración por ejemplo el etiléster y el metiléster 2-metil-, 2-etil-, 2-n-propil-, 2-isopropil-, 2-n-butil-, 2-isobutil-, 2-butilo-terciario-, 2-ciclopropil-, 2-ciclohexil-, 2-fenil-, 2-p-tolil-, 2-o-anisil-, 2-p-anisil-, 2-(m,p-dimetoxi-fenil)-, 2-(o-cloro-fenil)-, 2-(p-cloro-fenil)-, 2-(p-bromo-fenil)-, 2-bencil-, 2-(o-metoxi-bencil)-, 2-(p-clorobencil)-, 2-(beta-fenil-etil)- y 2-(gamma-fenil-propil)-5-formilfuran-3-carboxílico. Estos
10. compuestos pueden ser transpuestos por ejemplo con dimetil-formamida, dietilformamida, di-n-propil-formamida, di-n-butil-formamida, N-formil-pirrolidina o N-formil-piperidina.
15. Como procedimiento ulterior para la preparación de ésteres 5-dialkilaminometil-3-carboxílicos substituídos en posición 2 entran en consideración la transposición de materias de partida de fórmula general II con dialkilaminas de bajo peso
20. molecular, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente.
- En el tratamiento sucesivo de los ésteres 5-dialkilaminometil-furan-3-carboxílicos substituídos en posición 2 con hidrazina y con ácido nitroso son obtenidas las azidas de ácido. Estas pueden ser transformadas, por ejemplo, primero por
25. tratamiento con alcohol bencílico o con alcoholes anhidros de bajo peso molecular, en 3-carbobencil-oxiamino-, o 3-carbalco-xiamino-5-dialkilaminometil-furanos substituídos en posición 2, es decir en bencilésteres, o alquilésteres 5-dialkilaminometil-furil-(3)-carbámicos substituídos en posición 2, mientras que
30. por tratamiento con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido

241717



.5.

5. fórmico anhidro, se llega a compuestos acilamínicos, como los 3-formilamino-5-dialkilaminometil-furanos substituídos en posición 2. Además se obtiene, por ejemplo 3-isociano-5-dialkilamino-metil-furanos substituídos en posición 2, por calentamiento de las azidas de ácido correspondientes con disolventes orgánicos anhidros inertes, como vg. benceno, éter di-bencílico o éter diamílico.

10. Es sabido por la literatura que los 3-aminofuranos, al ser calentados con álcalis o ácidos disocían fácilmente su grupo amino como amoníaco. Stevenson y Johnson, J. Am.chem.Soc. 59, 2525 (1937) hacen constar que en la hidrólisis alcalina el núcleo de furano es descompuesto en fragmentos menores, mientras que los productos reaccionales de la hidrólisis ácida no han sido examinados más detenidamente hasta el presente. Por esta razón no se ha podido prever que los productos de transformación de las azidas de ácido 5-dialkilamino-metil-furan-3-carboxílicos substituídos en posición 2 de la naturaleza antes indicada, así como asimismo estas azidas mismas, podrían ser hidrolizadas al calentarlas mediante ácidos minerales acuosos, como por ejemplo ácido clorhídrico 2-n, con rendimiento relativamente buenos, en 3-oxo-5-dialkilamino-metil-2,3-dihidrofuranos substituídos en posición 2, o los 3-hidroxi-5-dialkilamino-metil-furanos substituídos en posición 2 tautómeros, o bien sus mezclas.

25. Para la reducción de los compuestos cetónicos básicos no saturados en los hidroxilcompuestos básicos saturados, resultan apropiados por ejemplo hidruro de boro-sodio o hidruro de boro-potásico, por ejemplo en metanol, agua o su mezcla. En la reducción aún se suman al centro de asimetría ya existente en la molécula otros dos pares de estereoisómeros racémicos,

30.



241717

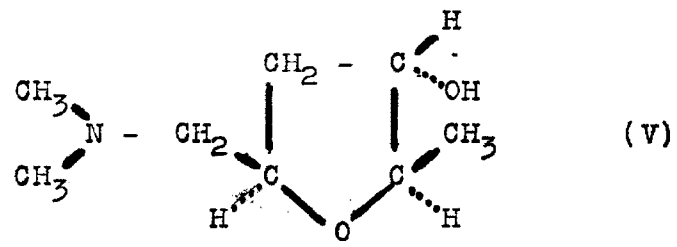
por lo tanto pueden manifestarse al efecto en total cuatro pares de estereoisómeros. Al efecto se ha encontrado, sorprendentemente, que sus proporciones cuantitativas recíprocas pueden ser influidas por la adición de aminas terciarias hidrosolubles,

5. como por ejemplo trimetilamina o, particularmente trietilamina.

Si se utiliza como materias de partida de toda la serie reaccional según las fórmulas generales II y III, un alkiléster 2-metil-5-formil-tetrahidrofuran-3-carboxílico y dimetilformamida, se obtiene como productos de reacción mezclas de 2-metil-

10. -3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofuranos estereoisómeros que contienen la normuscarina, la base terciaria que constituye la base de la muscarina natural, en la cual el grupo hidroxilo se encuentra en posición trans con respecto al grupo metilo y al grupo dimetilamino-metilo, de modo correspondiente

15. a la fórmula estérica

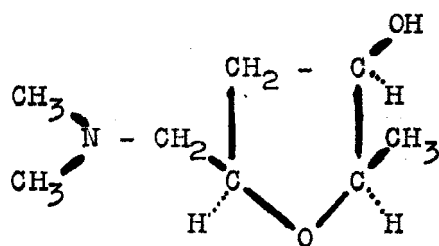


En los últimos estereoisómeros se trata de la epinormuscarina con posición cis de todos los tres substituyentes de anillo según la fórmula VI, de la alo-normuscarina, cuyo grupo metilo, de modo correspondiente a la fórmula VII, se encuentra en posición trans con respecto al grupo hidroxilo y al

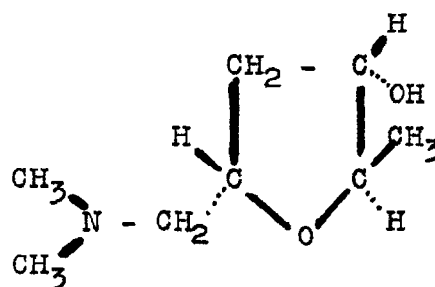
20. grupo di-metilaminometilo, y la epialo-normuscarina con el grupo dimetilaminometilo en posición trans con respecto al grupo metilo y al grupo hidroxilo, de modo correspondiente a la fórmula VIII



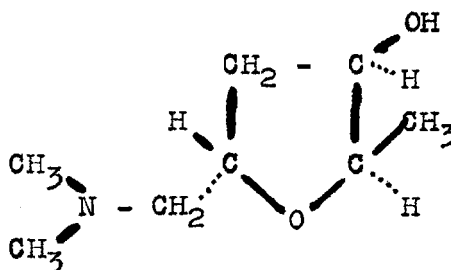
241717



VI



VII



VIII

Para la formación de sales con las bases terciarias obtenidas con la reducción, entran en consideración por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido etandisulfónico.

5.

No se podía prever que las mezclas de estereoisómeros de bases terciarias de fórmula general I podrían ser separadas con éxito mediante cromatografía de adsorción en materias estéricamente homogéneas. Como sea que esta separación de las mezclas en sí oleaginosas da, sorprendentemente, resultados en mucho mejores que, por ejemplo, la separación de las sales cuaternarias cristalizantes mencionadas a continuación, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o cromatografía

10.

241717



de dispersión, esta modalidad de separación de las bases estereoisómeras terciarias es de importancia esencial, no sólo para la obtención de estos compuestos en forma estéricamente unitaria sino también para la obtención final de bases cuaternarias o sales altamente activas biológicamente, a la que se refiere más detenidamente a continuación.

5. En el caso del 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano la separación puede tener lugar, por ejemplo, adsorbiendo mezclas de estereoisómeros de estos compuestos de un disolvente no polar o débilmente polar en una columna de óxido de aluminio, y eluyendo en fracciones con un disolvente igual, al que son adicionadas eventualmente cantidades paulatinamente crecientes, pero relativamente pequeñas de un alcohol de bajo peso molecular. Preferentemente, se utiliza benceno o éter como disolvente no polar, o bien débilmente polar. 10. La adición de alcoholes de bajo peso molecular entra en consideración, particularmente, con el empleo de óxido de aluminio altamente activo, a cuyo efecto es particularmente apropiado el metanol, por ejemplo en escalones de 0,2, 0,4, 0,6%, etc. 15.

20. Pero también se puede utilizar con el mismo buen resultado, óxidos de aluminio de actividad menor y eluir por ejemplo con benceno, entonces eventualmente con mezclas de benceno y éter y, finalmente, con éter.

25. Como pares de estereoisómeros son eluidos sucesivamente epi-normuscarina racémica, alo-normuscarina racémica, normuscarina racémica y, finalmente, epialo-normuscarina racémica. Los dos pares de estereoisómeros citados en primer lugar también pueden ser separados, además, fácilmente por destilación fraccionada al vacío elevado de los dos citados en último lugar, puesto que sus puntos de ebullición al vacío elevado son 30.



241717

unos 20° más bajos. Particularmente, si se está preponderante o exclusivamente interesado en la obtención de normuscarina, se puede disminuir esencialmente el gasto en óxido de aluminio y disolvente, utilizando para la separación cromatográfica sólo una o varias fracciones de una destilación al vacío elevado de una mezcla de estereoisómeros primitiva.

5.

Para la identificación de los estereoisómeros racémicos en las diversas fracciones de los cromatogramas, ventajosamente, se toma espectros infrarrojos de todas, o de fracciones seleccionadas, comparando éstos con los de los estereoisómeros puros. En la figura 1ª de los dibujos adjuntos están indicados los espectros infrarrojos de a) epialo-normuscarina racémica, b) normuscarina a base de muscarina natural y c) normuscarina racémica (algo acuosa). La figura 2ª ilustra los espectros infrarrojos de a) alo-normuscarina racémica y b) epi-normuscarina racémica (soluciones en CCl<sub>4</sub> aproximadamente 5%, 0,1 mm de espesor de capa. El alcance de la oscilación de valencia de OH con una dilución de más o menos 50 veces, 5 mm de espesor de capa, está dibujado cada vez separadamente a la izquierda, al exterior).

Los cuatro racematos utilizados han sido aislados según el siguiente ejemplo 5.

10.

15.

20.

Mientras que la normuscarina dextrógira de H.C. Eugster ha sido obtenida por descomposición térmica del cloruro de la base de muscarina natural (Helv.Chim.Acta, 39, 1031 (1956), cf. *Experientia* 10, 299 (1954)) y que su constitución resulta de la constitución de la muscarina indicada por F. Kögl, C.A. Salemink, H. Schouten y F. Jellinek (Rec.Trac.Chim. Pays-Bas, 76, 109 (1957)), el racemato de la normuscarina y las sales de la base de muscarina racémica en forma pura o enriquecida que son obtenibles del mismo mediante cuaternización con ésteres

25.

30.



241717

- aptos para reaccionar del metanol; hasta el presente no han sido descritos. Lo mismo es válido con respecto a los tres estereoisómeros racémicos puros o enriquecidos de la normuscarina, epi-normuscarina, alo-normuscarina y epialo-normuscarina, y a las sales de la epi-muscarina racémica, alo-muscarina, y epialo-muscarina, de ellos obtenibles. Igualmente los productos de reducción que se presentan de un modo directo en la reducción según el invento, que se caracteriza por un considerable contenido de normuscarina racémica, constituyen mezclas nuevas con respecto a su composición estérica. Homólogos de la normuscarina y de la base muscarínica cuaternaria, tanto con respecto al sustituyente de la posición 5, como asimismo respecto del sustituyente del grupo amino o bien amónico, así como los estereoisómeros de los mismos, es decir compuestos de fórmula general I en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado ahí indicado, si bien por lo menos uno de estos símbolos no está materializado por un grupo metilo, no han llegado a ser conocidos hasta el presente, ni como materias estéricamente homogéneas, ópticamente activas o racémicas, ni como mezclas de estereoisómeros.

- Ahora bien, la presente invención se refiere como ulterior fase de procedimiento a llevar a cabo en caso deseado, a la transposición de productos de reducción obtenidos directamente, de fracciones enriquecidas con respecto a estereoisómeros racémicos de los productos de reducción, o de estereoisómeros racémicos en lo esencial puros, es decir normuscarina racémica pura, de sus estereoisómeros racémicos puros o bien homólogos racémicos estéricamente homogéneos, que corresponden todos a la fórmula general I, con ésteres aptos para reaccionar, particularmente halogenuros, sulfatos o ésteres arilsulfónicos,



241717

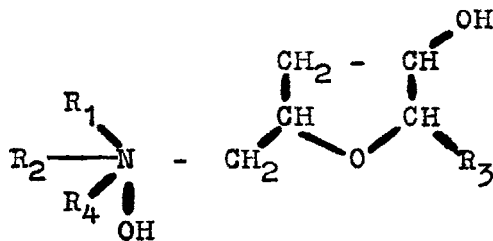
de alcoholes alifáticos o aralifáticos de fórmula general



IX

en la que R<sub>4</sub> significa un radical alkilo o alqueniilo, o un radical aralkilo, eventualmente substituído por grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o átomos de halógeno, así como, en caso deseado, a la subsiguiente substitución del anión suministrado por el éster apto para reaccionar por otro anión. Los amoniocompuestos cuaternarios así obtenidos son sales de bases de fórmula general

5.



X

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la significación antes indicada.

10.

Medios de cuaternización apropiados son, por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, bromuro y yoduro de etilo, bromuro de n-propilo y bromuro de n-butilo, bromuro y yoduro de alilo, metiléster p-toluensulfónico, sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo, cloruro y bromuro de bencilo, así como bromuro de p-cloro-, p-metil- y p-metoxi-bencilo en presencia o ausencia de disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo acetona o acetato de etilo. A continuación, en caso deseado, se puede transformar las sales cuaternarias obtenidas primero, de manera conocida de por sí, en sales de otros ácidos, por ejemplo liberando la base y neutrali-

15.

20.



241717

zando con otro ácido, o mediante transposición doble con una sal apropiada de otro ácido, por ejemplo de yoduros cuaternarios con suspensiones de cloruro de plata, o con intercambiadores de iones.

5. También se puede transformar mezclas de bases estereoisómeras terciarias, por ejemplo productos de reducción brutos o destilados al vacío elevado de los mismos, primero en compuestos de amonio cuaternarios, por ejemplo en mezclas de metoyoduros, purificar éstos por cromatografía de separación y/o
10. recristalización y transformar estas sales de amonio cuaternarias u otras sales de amonio cuaternarias, obtenidas a base de tales por ejemplo mediante doble substitución, por ejemplo cloruros, por descomposición térmica otra vez en mezclas de bases terciarias estereoisómeras. Aunque de este modo, como ya se
15. ha dicho antes, no se logre ninguna separación esencial de los estereoisómeros, no obstante se elimina impurezas que en el cromatograma de las bases terciarias pueden perjudicar particularmente la identificación de las fracciones por espectros infrarrojos. Las mezclas de bases terciarias estereoisómeras
20. previamente purificadas de esta manera, por lo tanto, pueden ser separadas más fácilmente en fracciones de cromatograma ampliamente homogéneas estéricamente que entonces resultan eminentemente apropiadas para la preparación de sales cristalizadas de las bases cuaternarias racémicas.
25. Los racematos de la base muscarínica, de sus estereoisómeros y homólogos pueden ser disociados en las formas ópticamente activas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sus sales formadas con ácidos di-p-toluil-tartáricos ópticamente activos (éster bis-p-toluílico de ácido d- y l-tartárico)
30. de alcoholes o alcanonas de bajo peso molecular, vg.



241717

de isopropanol. Seguidamente las sales de los ácidos utilizados para la separación pueden ser transformadas de modo conocido de por sí, vg. mediante intercambiadores de iones, en sales de los hidrácidos halogenados. En el caso de la base de muscarina

- 5. racémica al efecto se ha demostrado, sorprendentemente, que la forma dextrógira correspondiente a la muscarina natural forma con el ácido di-p-toluil-L-tartárico dextrógiro una sal difícilmente soluble, mientras que por regla general las bases dextrógiras forman con ácidos levógiros y, viceversa, las bases levógiros con ácidos dextrógiros, sales más difícilmente solubles,
- 10. como ha sido comprobado por ejemplo en la disociación de la hidrazida de ácido lisérgico racémica con ácidos di-p-toluil-tartáricos ópticamente activos, por A. Stoll y A. Hofmann, Helv.Chim.Acta, 26, 922 (1943).

15. La muscarina denominada según el hongo bejín la Amanita muscarina, constituye el representante conocido desde hace más tiempo e investigado farmacológicamente de modo más detenido de las materias que presentan eficacia neurofisiológica que estimulan los terminales de nervios parasimpáticos. El

20. procedimiento según la invención, por una parte, permite la obtención de esta materia interesante en forma racémica u ópticamente activa en tales cantidades que permiten por ejemplo un empleo más amplio de la misma en la farmacología experimental, así como el empleo terapéutico, por ejemplo para el tratamiento

25. de atonía intestinal y vesical, y, por la otra, la preparación de isómeros y homólogos con eficiencia modificada, igualmente interesante terapéuticamente. Los 3-oxo-5-dialquilamino-metil-2,3-dihidro-furanos substituídos en posición 2 aquí obtenidos como productos intermedios, de fórmula general IV, también se prestan como productos intermedios para la preparación

30.



241717

de otros compuestos farmacológicamente valiosos.

Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la realización del orden reaccional según el invento. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5. EJEMPLO 1.

a) 49,4 g de etiléster 2-metil-5-formil-furan-3-carboxílico son disueltos por calentamiento débil en 44,5 g de ácido fórmico al 85% y la solución obtenida es adicionada a gotas dentro de una hora a una mezcla calentada a 155° de 47,5 g de dimetilformamida pura y 14,5 g de ácido fórmico al 85%.  
10. Después de terminada la adición, la mezcla reaccional es mantenida durante 5 horas a 170°. Entonces se deja enfriar la mezcla reaccional, mezclándola con el mismo volumen de agua.  
15. Por repetida extracción con benceno son eliminados los productos neutros. Entonces la fase acuosa es enfriada con hielo y alcalinizada intensamente después de ser cubierta con una capa de éter. Se repite aún dos veces la extracción etérea con disolvente fresco. Los extractos unidos son secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, concentrados por evaporación, y se  
20. aísla el etiléster 2-metil-5-dimetilaminometil-furan-3-carboxílico por destilación al vacío. El compuesto hierve a 122-123°/10 mm. Es incoloro, pero amarillea rápidamente al aire.

b) 94 g del éster anterior son mezclados con 45 g de hidrato de hidrazina anhidro y 30 cc de etanol absoluto, y  
25. el conjunto es hervido durante 70 horas bajo reflujo. Seguidamente la mezcla reaccional es destilada, inicialmente a unos 12 mm de presión y luego al vacío elevado. A 0,05 mm de presión pasa la hidrazida de ácido 2-metil-5-dimetilaminometil-furan-3-carboxílico a 155-165° y se solidifica en el condensador.  
30. Puede ser cristalizada por disolución en éter caliente



241717

(bajo presión) y mezclado de la solución con hexano; después de recristalización ulterior de tolueno es obtenida en finas agujas de punto de fusión 79-80°.

- c) 63,2 g de la hidrazida destilada obtenida según
- 5. b), son disueltos en 325 cc de ácido clorhídrico 2-n, y la solución es introducida en un matraz de tres golletes que está provisto de agitador, embudo cuentagotas y refrigerante de reflujo. Después de aplicar una capa de 200 cc de éter son adicionados a gotas dentro de 30 minutos y bajo enfriamiento con
- 10. hielo, 23 g de nitrito sódico, disueltos en 90 cc de agua. Entonces la mezcla aún es agitada durante ulteriores 30 minutos a 0°, siendo entonces mezclada paulatinamente y bajo agitación con 200 cc de lejía de sosa 2-n. Se saca la capa etérea y la solución alcalina es extraída aún dos veces 250 cc de éter con
- 15. cada vez. Las soluciones etéreas obtenidas de la azida del ácido 2-metil-5-dimetilaminometil-furan-3-carboxílico son lavadas con solución de cloruro sódico poco saturada, secándolas bajo buen enfriamiento con sulfato de magnesio. Después de la filtración el éter es evaporado cuidadosamente al vacío. La azida
- 20. oleaginosa remanente es disuelta en 50 cc de benceno seco, y la solución es evaporada al vacío de nuevo para la eliminación de trazas de agua. Entonces el residuo es disuelto en 100 cc de alcohol bencílico anhidro, incorporando a gotas la solución dentro de 30 minutos y bajo agitación en 200 cc de alcohol ben-
- 25. cílico anhidro, calentado a 100°, a cuyo efecto se produce una viva generación de nitrógeno. Entonces la mezcla reaccional aún es agitada durante una hora más a 100°. El alcohol bencílico en exceso seguidamente es eliminado al vacío a 0,1 mm de presión. El benciluretano (benciléster 2-metil-5-dimetilamino-
- 30. metil-furil-(3)-carboxílico) es un aceite pardusco, muy viscoso.



241717

Puede ser destilado en el tubo de bolas; bajo 0,03 mm de presión hierve a 160-165° (temperatura del baño de aire) bajo descomposición parcial. Para su elaboración ulterior, no obstante, el benciluretano bruto, ventajosamente, no es destilado, sino

5. disuelto en ácido clorhídrico 2-n frío, la solución es sacudida repetidas veces con éter para la eliminación de las porciones neutras, seguidamente la fase acuosa es alcalinizada en frío y el uretano de bencilo segregado es recogido en éter. La solución etérea es lavada con agua y solución de cloruro sódico saturada, secada con sulfato sódico y, finalmente, concentrada por evaporación al vacío. El uretano de bencilo así purificado se solidifica a 0° al cabo de algún tiempo de modo cristalino.

10.

Si para la descomposición de la azida, en vez de alcohol bencílico se utiliza etanol absoluto, entonces se obtiene de manera análoga el correspondiente uretano de etilo de punto de ebullición<sub>0,03</sub> 95-100°.

15.

d) 6,0 g de benciléster N- $\sqrt{2}$ -metil-5-dimetilamino-metil-furil-(3)7-carbámico cristalizado son disueltos en 90

20. cc de ácido clorhídrico 2-n, calentando la solución en el baño maría en viva ebullición durante 2 1/2 horas. Al cabo de este tiempo ha quedado atenuada la generación de CO<sub>2</sub> al principio intensa. La solución ácida seguidamente es enfriada en hielo y liberada por extracción etérea del alcohol bencílico que ha

25. quedado libre. Después la solución ácida es enfriada nuevamente a 0°, cubierta de una capa de éter, y ajustada al pH 8,7-8,8 por adición a gotas y bajo buena agitación, con solución helada de hidróxido potásico al 40%. Después de la separación de la capa etérea la fase acuosa es extraída dos veces con éter

30. fresco. Entonces se aumenta el pH, por adición ulterior de so-



241717

- lución de hidróxido potásico, paulatinamente en tres fases, hasta el pH 10 y se extrae cada vez con éter fresco. Los seis extractos etéreos reunidos son lavados con solución de cloruro sódico saturada helada, brevemente secados sobre sulfato magnésico y después de filtración concentrados ampliamente. La separación total del disolvente tiene lugar al vacío, a cuyo efecto queda remanente el 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano como aceite pardo amarillento bastante móvil. Se tiñe paulatinamente oscuro con aumento de la viscosidad.
5. Puede ser purificado por destilación; en el tubo de bolas hierve bajo 0,05 mm de presión a 55° de temperatura de baño de aire. El compuesto cetónico básico, así purificado, es un aceite amarillo pálido. Con solución de yodo alcalina a la sosa se forma rápida y abundantemente yodoformo del compuesto cetónico básico. La solución de Fehling es reducida enérgicamente, particularmente al calentar. El espectro infrarrojo, tomado en  $\text{CCl}_4$ , indica entre 3 y 12 ~~un~~ un número mayor de bandas de absorción fuertes. Particularmente prominentes son las bandas a  $1712 \text{ cm}^{-1}$  (cetona de anillo de 5 miembros no saturada) y  $1604 \text{ cm}^{-1}$  (éter enólico de anillo de 5 miembros).
10. e) 2 g de borhidruro potásico son amasados en 10 cc de metanol y 5 cc de trietilamina bajo enfriamiento con hielo. A ello se le adiciona paulatinamente a gotas la solución de 5 g del cetocompuesto básico, bruto, en 10 cc de metanol. Después de terminada la adición la mezcla de reducción es mezclada con 20 cc de agua y el baño de hielo es separado. Seguidamente la solución es calentada paulatinamente bajo continua agitación, a cuyo efecto se manifiesta intensa generación de gas. Finalmente se hierve aún durante 15 minutos bajo reflujo, seguidamente se adiciona 1,0 cc de lejía potásica al 40%, hir-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



241717

- viendo durante ulteriores 15 minutos. Después del enfriamiento con hielo la mezcla reaccional es diluída con más agua y extraída tres veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos unidos son lavados con solución saturada de cloruro sódico y secados sobre sulfato magnésico. Después de la filtración y la evaporación de los extractos clorofórmicos el aceite remanente es destilado. A 60-80° pasa en el tubo de bolas bajo 0,05 mm/Hg de presión, la cantidad principal del 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano y constituye un aceite incoloro espeso.
5. La reducción puede ser llevada a cabo, asimismo, en otros sistemas de disolventes como agua o metanol solos en vez de mezclados, con o sin adición de bases terciarias orgánicas hidrosolubles.
10. f) 2,2 g de derivado de tetrahidrofurano son disueltos en 3 cc de éter y 2 cc de isopropanol y mezclados con 1,0 cc de yoduro de metilo. Bajo reacción exotérmica se forma el yoduro de 2-metil-3-hidroxi-5-(N,N,N-trimetil-amoniometil)-tetrahidrofurano, segregándose como un aceite pesado. Para la purificación es transformado, mediante una suspensión acuosa de cloruro de plata, en el cloruro y éste es cromatografiado en una columna preparada a base de 600 g de celulosa, a cuyo efecto es utilizado como disolvente una mezcla de 150 partes en volumen de butanol secundario, 50 partes en volumen de etanol, 50 partes de agua y 10 partes en volumen de ácido acético glacial. Por cristalización de aquellas fracciones, cuyo valor R<sub>f</sub> en el cromatograma de papel es similar al de la muscarina natural, se obtiene de isopropanol-acetona una mezcla de estereoisómeros muy higroscópica que funde a 136-150°. (Los valores R<sub>f</sub> de la muscarina natural en diversas mezclas de disol-

15. La reducción puede ser llevada a cabo, asimismo, en otros sistemas de disolventes como agua o metanol solos en vez de mezclados, con o sin adición de bases terciarias orgánicas hidrosolubles.
20. f) 2,2 g de derivado de tetrahidrofurano son disueltos en 3 cc de éter y 2 cc de isopropanol y mezclados con 1,0 cc de yoduro de metilo. Bajo reacción exotérmica se forma el yoduro de 2-metil-3-hidroxi-5-(N,N,N-trimetil-amoniometil)-tetrahidrofurano, segregándose como un aceite pesado. Para la purificación es transformado, mediante una suspensión acuosa de cloruro de plata, en el cloruro y éste es cromatografiado en una columna preparada a base de 600 g de celulosa, a cuyo efecto es utilizado como disolvente una mezcla de 150 partes en volumen de butanol secundario, 50 partes en volumen de etanol, 50 partes de agua y 10 partes en volumen de ácido acético glacial. Por cristalización de aquellas fracciones, cuyo valor R<sub>f</sub> en el cromatograma de papel es similar al de la muscarina natural, se obtiene de isopropanol-acetona una mezcla de estereoisómeros muy higroscópica que funde a 136-150°. (Los valores R<sub>f</sub> de la muscarina natural en diversas mezclas de disol-
25. La reducción puede ser llevada a cabo, asimismo, en otros sistemas de disolventes como agua o metanol solos en vez de mezclados, con o sin adición de bases terciarias orgánicas hidrosolubles.
30. f) 2,2 g de derivado de tetrahidrofurano son disueltos en 3 cc de éter y 2 cc de isopropanol y mezclados con 1,0 cc de yoduro de metilo. Bajo reacción exotérmica se forma el yoduro de 2-metil-3-hidroxi-5-(N,N,N-trimetil-amoniometil)-tetrahidrofurano, segregándose como un aceite pesado. Para la purificación es transformado, mediante una suspensión acuosa de cloruro de plata, en el cloruro y éste es cromatografiado en una columna preparada a base de 600 g de celulosa, a cuyo efecto es utilizado como disolvente una mezcla de 150 partes en volumen de butanol secundario, 50 partes en volumen de etanol, 50 partes de agua y 10 partes en volumen de ácido acético glacial. Por cristalización de aquellas fracciones, cuyo valor R<sub>f</sub> en el cromatograma de papel es similar al de la muscarina natural, se obtiene de isopropanol-acetona una mezcla de estereoisómeros muy higroscópica que funde a 136-150°. (Los valores R<sub>f</sub> de la muscarina natural en diversas mezclas de disol-



# 241717

- ventes están indicados en Helv. Chim. Acta 39, 1016 (1956); en la mezcla de disolventes antes indicada el valor  $R_f$  con técnica ascendente está situado a 0,37-0,40). Con recristalización repetida se obtiene una fracción cristalina principal
5. de punto de fusión 148-152° (de isopropanol/acetona). El yoduro cuaternario es obtenido del cloruro, por ejemplo mediante percolación a través de un intercambiador de aniones, evaporación de la solución y secado al vacío y cristalización de isopropanol-éter. Punto de fusión 117-118°.
10. Aurato tetraclórico punto de fusión 79-83° (hojitas finas recristalizado de agua)
- borato de tetrafenilo 174,5-175,5° (recristalizado de mucho metanol, o de acetona/éter de petróleo).
- De modo análogo al ejemplo anterior, con el empleo de
15. etiléster 2-fenil-5-formil-furan-3-carboxílico (punto de fusión 72-74° de ciclohexano), pasando por el etiléster 2-fenil-5-dimetilaminometil-furan-3-carboxílico (punto de ebullición<sub>12</sub> 200-203°) y el benciléster N- $\sqrt{2}$ -fenil-5-dimetilaminometil-furil-(3)7-carbámico, (punto de fusión 122-125° de tetracloruro de carbono-ciclohexano 1 : 1) se obtiene el 2-fenil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano y de éste el 2-fenil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano.
- Partiendo del etiléster 2-bencil-5-formil-furan-3-carboxílico se llega al 2-bencil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano y 2-bencil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano; partiendo del etiléster 2-ciclopropil-5-formil-furan-3-carboxílico al 2-ciclopropil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano y 2-ciclopropil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano, y partiendo del etiléster
25. 2-isobutil-5-formil-furan-3-carboxílico al 2-isobutil-3-oxo-
- 30.



241717

-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano y al 2-isobutil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano.

E J E M P L O 2.

- 10 g de la azida de ácido 2-metil-5-dimetilaminometil-
5. -furan-3-carboxílico preparada según el ejemplo 1, a) - c), son calentados durante 2 horas en 100 cc de benceno hirviente bajo reflujo. Después de este tiempo ha quedado prácticamente terminada la generación de nitrógeno que transcurre paulatina y uniformemente. Seguidamente la solución bencénica es evaporada al vacío a 40° bajo nitrógeno. El isocianato remanente es
10. adicionado a gotas a 10 cc de ácido sulfúrico calentado en el baño de vapor, manifestándose después de cada gota, una inmediata disociación de dióxido de carbono. Seguidamente se calienta la mezcla reaccional aún durante 30 minutos en el baño de
15. vapor, se la alcaliniza entonces bajo nitrógeno mediante carbonato sódico, se filtra, se lava el material de filtración con cloruro de metileno y se lo extrae aún cuatro veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno unidas son evaporadas. El residuo constituye el 2-metil-3-oxo-5-
20. -dimetilaminometil-2,3-dihidrofurano bruto que, en caso deseado, después de destilación al alto vacío, puede ser elaborado ulteriormente según el ejemplo 1, e), o según los ejemplos 4 y 5.

E J E M P L O 3.

25. El cetocompuesto básico no saturado, mencionado en el ejemplo 1 c) y ejemplo 2, puede ser obtenido, asimismo, si se disuelve 300 g de azida del ácido 2-metil-5-dimetilaminometil-furan -3-carboxílico bruta en 1500 cc de ácido clorhídrico 4-n, calentando en atmósfera de nitrógeno durante 7 horas en el ba-
30. ño de vapor. Entonces la solución ácida es neutralizada a 0-5°

241717



.21.

con lejía de sosa al 30% hasta que el papel de fenolftaleína presenta una débil reacción, adicionando entonces 1500 cc de solución saturada y helada de carbonato sódico y se extrae repetidas veces con cloruro de metileno. Los extractos unidos

5. son lavados con agua, secados con sulfato sódico, evaporados al vacío y el residuo oleaginoso es destilado al vacío elevado. Después de destilar dos veces se obtiene el 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano como aceite amarillo claro del punto de ebullición 46-49° bajo 0,001 mm de presión.

10. E J E M P L O 4.

Según una modalidad de realización ligeramente modificada de la reducción con borhidruro potásico, se disuelve 48 g de 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano en 100 cc de metanol y se los introduce a gotas a 0-5°, dentro de una

15. hora y bajo agitación en atmósfera de nitrógeno, en una suspensión de 37,5 g de borhidruro potásico en 200 cc de metanol y 100 cc de trietilamina. Se agita la mezcla reaccional aún durante 15 minutos ulteriores en el baño de hielo, haciendo afluir seguidamente a gotas 250 cc de agua a la temperatura del grifo,

20. se calienta la solución formada después de la separación del baño de hielo dentro de una hora a ebullición y se hierve así finalmente aún durante 15 minutos. Entonces la solución reaccional es enfriada, mezclada con 250 cc de agua y extraída seis veces con cloruro de metileno. Los extractos unidos son

25. secados sobre sulfato sódico, concentrados intensamente al vacío y el residuo es destilado al vacío elevado. Bajo 0,01-0,03 mm de presión pasa la cantidad principal de la substancia bruta, entre 52-83°. Esta fracción es destilada nuevamente con el empleo de una columna de espiral de alambre de 0,8 cm de diámetro interior y 40 cm de altura, a cuyo efecto se obtiene una

30.



241717

- primera fracción principal de punto de ebullición<sub>0,05-0,03</sub> 46-51°, una fracción intermedia de punto de ebullición<sub>0,03-0,02</sub> 51-60° y una segunda fracción principal de punto de ebullición<sub>0,02-0,01</sub> 60 a aproximadamente 85°. En la primera fracción principal las epi- y alo-normuscarinas racémicas están enriquecidas intensamente, e igualmente, en la segunda fracción principal, la normuscarina racémica y la epialo-normuscarina racémica. Se puede llevar a cabo, también un cierto fraccionamiento ya con la primera destilación al vacío elevado. Por progresiva subseparación de las fracciones y renovada destilación de las mismas pueden enriquecerse también estereoisómeros individuales, particularmente epi-normuscarina racémica y alo-normuscarina racémica.

E J E M P L O 5.

15. a) 3,82 g de una mezcla de bases, obtenida por reducción de 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidro-furano con borhidruro potásico de modo análogo al ejemplo 4 (fracción de punto de ebullición 42-45° a 0,003 mm de presión) son disueltos en 5 cc de benceno y adsorbidos en una columna preparada en benceno a base de 230 g de óxido de aluminio de actividad II-III (óxido de aluminio Woelm, grado de actividad I, desactivado por sacudida con 5% en peso de agua). El benceno eluye de la columna epi-normuscarina racémica identificada de modo espectrográficamente infrarrojo, la cual puede ser purificada por destilación al vacío elevado (Tubo de bolas; 90-100° de temperatura de baño, a 0,002 mm de presión). El metoyoduro preparado de manera análoga al ejemplo 1 (yoduro de epi-muscarina racémica) funde a 130° (de acetona). El metocloruro (cloruro de epi-muscarina racémica) muy higroscópica funde, cristalizado de isopropanol y éter, a 139,5-140,5°; el tetrafenilbo-

241717



rato de epi-muscarina racémica tiene el punto de fusión 180-181° (de acetona-etanol); el aurato de tetracloruro-epi-muscarina racémica tiene el punto de fusión 106-107° (de agua).

5. El benceno con adiciones crecientes de éter, así como el éter absoluto solo, eluyen primero alo-normuscarina racémica, impurificada con epi-normuscarina racémica, luego exenta de isómeros, casi pura. Esta es purificada ulteriormente por repetida cromatografía análoga en la cantidad 100 veces mayor de  $Al_2O_3$ , a cuyo efecto ya es eluída con benceno. La sustancia es destilada en el tubo de bolas a 90-100° de temperatura de baño y 0,002 mm de presión. La alo-normuscarina racémica constituye un aceite incoloro. Su clorhidrato cristaliza de isopropanol-éter en prismas largos delgados de punto de fusión 164-166°. El borato de tetrafenilo puede ser obtenido del
10. clorhidrato por precipitación con borato sódico de tetrafenilo en agua, cristalizando de acetona-agua, o acetona-éter, en rombos de punto de fusión 151,5-153°. Las sales cuaternarias preparadas de modo análogo al ejemplo 1 presentan las siguientes constantes:
15. Metoyoduro (yoduro de alo-muscarina racémica): punto de fusión 129-130° cristalizado de acetona, 131-132° de isopropanol-éter;
- Metocloruro (cloruro de alo-muscarina racémica): punto de fusión 153-154° de isopropanol-éter, muy higroscópico;
25. tetrafenilborato de alo-muscarina racémica: punto de fusión 175-176°, de etanol;
- tetracloroaurato de alo-muscarina racémica: punto de fusión 77,5-79°, de agua;
30. Reineckato de alo-muscarina racémica: punto de fusión 142,5-173°, prismas largas finas de acetona-agua.



241717

- b) 3,35 g de mezcla de bases que representa la fracción de punto de ebullición 66-72° bajo 0,004 mm de presión, de una reducción de 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidrofurano con borhidruro potásico de modo análogo al
5. ejemplo 4, son adsorbidos en 10 cc de benceno en una columna preparada en benceno a base de 315 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (desactivado por sacudida con 10% de agua). Al eluir con benceno y benceno con un 10% en volumen de éter, se obtiene un material no homogéneo. Con éter absoluto son eluidos 1,17 g de normuscarina racémica
10. pura que coincide totalmente en el espectro infrarrojo con la normuscarina a base de muscarina.natural.

- Después de la destilación en el tubo de bolas (Temp. de baño 100-110°, presión 0,001 mm) la normuscarina racémica constituye un aceite incoloro. Por disolución de una parte del
15. destilado en acetona y adición de yoduro de metilo en exceso es obtenido el yoduro de muscarina racémico cristalizado que después de recristalización de acetona o de mezcla de isopropanol-éter funde a 108-109°. Por sacudida de una solución alcohólica de este yoduro con cloruro de plata recién precipitado
20. es obtenido el cloruro de muscarina racémico muy higroscópico que, recristalizado de isopropanol-éter, funde a 147-148°. Los espectros infrarrojos del yoduro de muscarina racémico y cloruro de muscarina racémico así obtenidos, son idénticos a los espectros infrarrojos del yoduro de muscarina y del cloruro de
25. muscarina naturales.

- De una solución acuosa del yoduro o cloruro de muscarina racémicos se precipita, después de la adición de una solución acuosa de tetrafenilborato sódico, de modo cristalino el tetrafenilborato de muscarina racémico. Después de recristalización de acetona-etanol funde a 174-175°. De una solución
- 30.



241717

acuosa del cloruro de muscarina racémico se obtiene, por adición de solución de cloruro áurico en exceso en ácido clorhídrico diluido, el tetracloroaurato de muscarina racémico que cristaliza de agua en hojitas finas o en pesados prismas gruesos de punto de fusión 93-94°.

5. Por elusión continuada del cromatograma indicado al principio del párrafo b) con éter absoluto, en las siguientes fracciones son obtenidas mezclas de normuscarina racémica y epialo-normuscarina racémica y en las fracciones ulteriores, finalmente, epialo-normuscarina racémica exenta de isómeros.

10. En la destilación de las correspondientes fracciones en el tubo de bolas pasa esta base bajo 0,002 mm de presión a 100-110° de temperatura de baño y condensa como aceite incoloro. Es transformada de modo análogo a las indicaciones relacionadas con la normuscarina en derivados cuaternarios que presentan los puntos de fusión siguientes:

15.	yoduro de epialo-muscarina racémico:	159-160°
	cloruro de epialo-muscarina racémico:	159-161°
	tetrafenilborato de epialo-muscarina racémico:	191-192°
20.	tetracloroaurato de epialo-muscarina racémico:	97-99°

La identificación de los estereoisómeros presentes en todas las fracciones o en fracciones seleccionadas de cromatogramas, de modo análogo al presente ejemplo 5 a) y b), puede efectuarse por ejemplo con ayuda de los espectros infrarrojos adjuntos como dibujos, de los cuatro estereoisómeros racémicos y de la normuscarina a base de muscarina natural.

#### E J E M P L O 6.

a) 1,185 g de yoduro de muscarina racémico cristalizado que ha sido preparado por cuaternización de una normuscarina racémica, aislada según el ejemplo 5 con yoduro de metilo, son

30.



241717

- sacudidos durante 2 horas en 30 cc de etanol con el óxido de plata recién precipitado de 4,0 g de nitrato de plata. Entonces se filtra del yoduro y óxido de plata, y el etanol es eliminado por evaporación al vacío. El aceite remanente es disuelto en 25 cc de isopropanol absoluto y mezclado con una solución caliente de 1,520 g de ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico en 16 cc de isopropanol absoluto. Después del enfriamiento de la solución a 30-40° se inicia la cristalización de la sal ácida. Se deja en reposo el conjunto aún durante una hora a temperatura ambiente y seguidamente es aspirada la sal. Es recrystalizada tres veces de isopropanol absoluto, con una cantidad 50 veces mayor de isopropanol cada vez, después de lo cual está presente la sal pura de la base de (+)-muscarina, de punto de fusión 151-152°.
5. 480 mg de la sal ácida anterior son disueltos en 20 cc de etanol al 50%, filtrados a través de una columna de 50 cc de Amberlite IRA 400 (OH<sup>-</sup>) y la columna es lavada posteriormente con agua hasta que el filtrado ya no reacciona con el reactivo de Dragendorff. Entonces todo el filtrado es acidificado con 2 cc de ácido clorhídrico 2-n y evaporado bajo nitrógeno a 30° al vacío de trompa de agua. El cloruro de (+)-muscarina así obtenido funde, después de cristalización triple de isopropanol-acetona, a 178-179°.  $[\alpha]_D^{25} + 8,1^\circ$  (c = 2,9 en etanol). El efecto biológico de esta substancia en la presión sanguínea del gato es perfectamente idéntico cualitativa y cuantitativamente al del cloruro de (+)-muscarina natural.
10. La lejía madre de la formación de la sal del di-p-toluil-L-bitartrato da, después de la evaporación, un residuo cristalino que es transformado del modo antes descrito en el cloruro de (-)-muscarina no homogénea. Después de repetida
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

241717



.27.

cristalización de isopropanol-acetona, se obtiene cristales del cloruro de (-)-muscarina puro.

- b) Viceversa también se puede aislar como fracción máxima la sal de la base de (-)-muscarina con el ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico, transformando del modo antes descrito,
5. por ejemplo 1,067 g de yoduro de muscarina racémica cristalizado con el óxido de plata precipitado de 3,0 g de nitrato de plata, en la base libre, disolviendo ésta en 22 cc de isopropanol absoluto y mezclando con una solución caliente de 1,520
10. g de ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico en 15 cc de isopropanol absoluto. Después de dejar enfriarse, así como reposar durante una hora a temperatura ambiente, la sal segregada por cristalización es aspirada y recristalizada tres veces con 60 veces la cantidad de isopropanol absoluto cada vez. La sal pura así
15. obtenida de la base de (-)-muscarina funde igualmente a 151-152°. De ella es obtenido, de modo descrito antes para la forma dextrógira, el cloruro de (-)-muscarina que después de doble recristalización de isopropanol-acetona funde a 179-180°.
20.  $[\alpha]_D^{24} = - 8,4$  (c = 2,87 en etanol). En el ensayo de presión sanguínea en el gato está substancia presenta menos del 5% del efecto de la (+)-muscarina natural o sintética.

- El residuo de lejía madre de la formación de sal puede ser transformado igualmente, del modo antes descrito bajo a), en un cloruro bruto, del cual son obtenidos, después de doble
25. recristalización de isopropanol-acetona, cristales del cloruro de (+)-muscarina puro de punto de fusión 177-179°.

E J E M P L O 7.

- La reducción del 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-2,3-dihidrofurano mediante borhidruro sódico puede ser llevada a
30. cabo, por ejemplo, como sigue: 5 g de borhidruro sódico son in-



241717

- corporados en una mezcla helada de 25 cc de metanol y 12,5 cc de trietilamina y agitados durante 15 minutos. Entonces se deja afluir a gotas, igualmente bajo enfriamiento con hielo y agitación, dentro de 30 minutos, una solución de 11,75 g de la
5. mencionada cetona no saturada en 25 cc de metanol, a cuyo efecto la temperatura sube de 2° a aproximadamente 8°. Seguidamente se deja afluir a gotas 40 cc de agua a la temperatura del grifo, a cuyo efecto se manifiesta intensa generación de gas, Entonces se separa el baño de hielo y se calienta paulatinamente la solución reaccional, de modo que al cabo de una hora haya quedado alcanzada la temperatura de ebullición. Seguidamente se hierve la solución durante 15 minutos bajo reflujo, luego se adiciona 2 cc de lejía potásica concentrada y el conjunto es hervido durante ulteriores 15 minutos, seguidamente
  10. enfriado y diluido con 50 cc de agua. El producto de reducción es extraído por sacudida repetida cinco veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos son secados sobre sulfato sódico y evaporados al vacío. El remanente 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano bruto es destilado al vacío elevado, obteniéndose dos fracciones principales de punto de ebullición<sub>0,004</sub> 45-50° y de punto de ebullición<sub>0,004</sub> 63-70°. Cada una es destilada otra vez al vacío elevado. Las fracciones principales pueden ser separada de modo análogo al ejemplo
  15. 5 a), o bien 5 b) mediante cromatografía de adsorción, en estereoisómeros racémicos homogéneos.
  - 20.
  - 25.

E J E M P L O 8.

- a) Se calienta una mezcla de 77 g de etiléster 2-n-propil-5-tetra-hidroxibutil-furan-3-carboxílico (obtenido de manera conocida por condensación de glucosa con etiléster butiroilacético mediante cloruro de zinc, punto de fusión 147-148°
- 30.



241717

- de acetato de etilo), 420 cc de ácido acético glacial, 420 cc de agua y 500 cc de benceno a 50-55°, incorporando paulatinamente, manteniendo constante esta temperatura, y bajo buena agitación, 641 g de minio (Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Después de terminada la
5. oxidación se enfría la mezcla reaccional con hielo, filtrándola por aspiración a través de un filtro cubierto con una materia auxiliar de filtración. El material filtrado es posteriormente lavado con abundante benceno, la capa bencénica del filtrado es separada y la capa acuosa es extraída a fondo con
  10. benceno. Las soluciones bencénicas unidas son lavadas varias veces con solución de sulfato amónico saturada, secadas y evaporadas. Con la destilación al vacío del aceite amarillento remanente pasa el etiléster 2-n-propil-5-formil-furan-3-carboxílico bajo 9 mm de presión a 130-135°.
  15.           b) 70 g del éster antes citado y 100 g de solución de dimetilamina acuosa al 33%, en 200 cc de etanol son hidrogenados en presencia de 4 g de catalizador de paladio (10% de paladio sobre carbón) a temperatura ambiente y bajo una presión inicial de 100 ats. Después de terminada la absorción de hidrógeno el catalizador es eliminado por filtración y el filtrado es concentrado al vacío. La solución concentrada es acidificada con ácido clorhídrico y extraída con benceno con la finalidad de eliminar las fracciones neutras. Seguidamente se alcaliniza con carbonato sódico y extrae con éter. El extracto etéreo es secado sobre sulfato magnésico, filtrado, evaporado y el etiléster 2-n-propil-5-dimetilaminometil-furan-3-
  20. -carboxílico remanente es rectificado al vacío. Pasa bajo 9 mm de presión entre 125-130°, su picrato funde a 110-112° (de agua).
  - 25.
  30.           En lugar de hacerlo por aminación reductiva, éste es-



241717

ter básico puede ser preparado, asimismo, según Leuckart, de modo análogo al ejemplo 1 a).

5. c) 50 g del éster básico anterior son hervidos con 25 g de hidrato de hidrazina anhidro y 20 cc de etanol absoluto durante unas 70 horas al reflujo. Entonces la mezcla reaccional es destilada, primeramente bajo unos 12 mm de presión y sucesivamente al vacío elevado, a cuyo efecto la hidrazida de ácido 2-n-propil-5-dimetilaminometil-furan-3-carboxílico pasa a 125-130° bajo 0,001 mm de presión. Cristaliza de tolueno en finas agujas de punto de fusión 82-83° y es muy higroscópica.
10. d) 32,2 g de la hidrazida bruta son disueltos en 80 cc de ácido clorhídrico 4-n y la solución es cubierta de una capa de 100 cc de éter. Bajo agitación entonces se adiciona a gotas a 0-5° lo suficiente de una solución acuosa de 12 g de nitrito sódico para que quede conservada una reacción positiva durante 30 minutos sobre papel de almidón-yoduro potásico. Seguidamente se adiciona bajo agitación ulterior 80 cc de lejía de sosa al 30% helada, se separa las capas y se extrae la capa acuosa varias veces con éter. Las soluciones etéreas unidas son lavadas repetidas veces con solución saturada de cloruro sódico, luego secadas sobre sulfato de magnesio y seguidamente evaporadas al vacío a una temperatura de baño de 20°. La azida de ácido 2-n-propil-5-dimetilamino-metil-
15. -furan-3-carboxílico bruta queda remanente como aceite amarillo.
20. e) 23 g de azida bruta son disueltas en 115 cc de ácido clorhídrico 4-n y calentados bajo nitrógeno durante 6 horas en el baño maría. La solución ácida seguidamente es enfriada a 0-5°, neutralizada con lejía de sosa al 30% y mezcla-
25. 30.



201717

da con 80 cc de solución saturada de carbonato sódico. El conjunto es extraído varias veces con cloruro de metileno, los extractos son lavados con agua, secados con sulfato sódico y el residuo remanente, después de concentración al vacío, es

5. destilado al vacío elevado. El 2-n-propil-3-oxo-5-dimetilamino-  
-metil-2,3-dihidro-furano hierve entre 50-60° bajo 0,01 mm de presión (tubo de bolas en el baño de aire) y es un aceite amarillo pálido, muy sensible a la oxidación.

f) Una solución de 3 g del cetocompuesto básico anterior en 6 cc de metanol es adicionada a gotas bajo agitación a una mezcla enfriada con hielo de 1 g de hidruro de boro potásico, 5 cc de metanol y 2,5 cc de trietilamina. Seguidamente se mezcla la mezcla de reducción con 10 cc de agua, se separa el enfriamiento con hielo, se hace subir la temperatura bajo continua agitación, paulatinamente hasta el punto de ebullición y se hierve finalmente aún durante 15 minutos bajo reflujo. Entonces la solución de reducción es enfriada con hielo, diluida con agua y extraída tres veces con cloroformo. Los extractos colorfórmicos unidos son lavados con solución saturada de cloruro sódico y secados sobre sulfato magnésico. Después de filtración y evaporación de los mismos el aceite remanente es

10. destilado al vacío elevado. La fracción principal de esta destilación es destilada nuevamente, obteniéndose al efecto bajo 0,01 mm de presión una mezcla de estereoisómeros del 2-n-

15. -propil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano que tiene un intervalo de ebullición 40-75°.

g) La mezcla de estereoisómeros destilada dos veces, antes mencionada, puede ser transformada de modo análogo al ejemplo 1 f) en el metoyoduro (yoduro de 2-n-propil-3-hidroxi-

20. -5-trimetilamonimetil-tetrahidrofurano) y éste en el metoclo-

25. -5-trimetilamonimetil-tetrahidrofurano) y éste en el metoclo-

30.

241717



ruro. Ambos constituyen mezclas de estereoisómeros no cristalizantes, a modo de laca. En la cromatografía para la separación del metocloruro en una columna celulósica de modo análogo al ejemplo 1 f) y de las fracciones individuales pueden ser

5. obtenidas tres boratos de tetrafenilo cristalizados de la base cuaternaria con composición analíticamente idéntica, pero con los siguientes puntos de fusión diferentes

- 131 - 134°, ,
- 135,5 - 137,5°, y
- 142,5 - 144,5°.

10.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar

15. todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

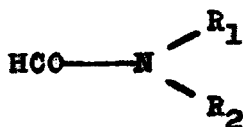
= . =





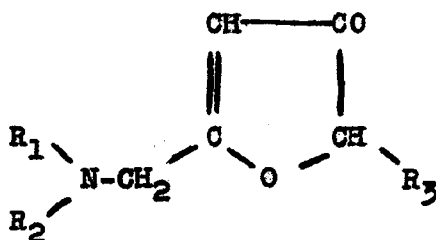
241717

en la que R significa un radical alkilo de bajo peso molecular con una dialkilformamida de bajo peso molecular de fórmula general



III

5. en ácido fórmico, según Leuckart, en un alkiléster 5-dialkilaminometil-furan-3-carboxílico substituído en posición 2, porque se transforma este último por tratamiento sucesivo con hidrazina y ácido nitroso en la azida de ácido respectiva, y porque se calienta ésta, directamente o después de previa transformación en un éster 5-dialkilaminometil-furil-(3)-carbámico substituído en posición 2 o un 3-acilamino- e 3-isociano-5-dialkilamino-metil-furano substituído en posición 2, cuya transformación puede efectuarse por tratamiento con un hidroxilcompuesto o un ácido carboxílico apropiado, o bien por calentamiento en un disolvente orgánico inerte, con un ácido mineral acuoso, y porque se reduce el 3-oxo-5-dialkilaminometil-2,3-dihidro-furano substituído en posición 2 de fórmula general
- 10.
- 15.



IV

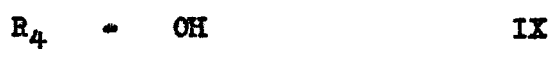
- por tratamiento con un borhidruro de metal alcalino, en caso deseado en presencia de una amina terciaria hidrosoluble, en el correspondiente 3-hidroxi-5-dialkil-aminometil-tetrahidro-furano substituído en posición 2 de fórmula general I, trans-
- 20.



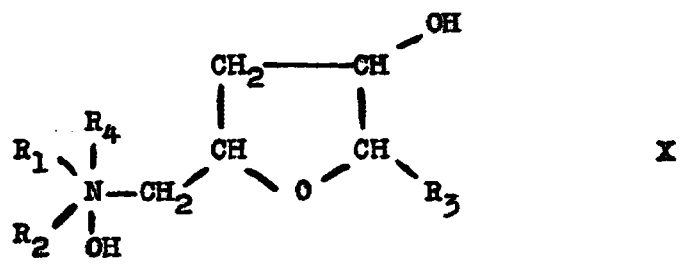
241717

formando éste en caso deseado en una sal con un ácido inorgánico u orgánico o, porque se separa eventualmente después de previa destilación al vacío, por cromatografía de adsorción en fracciones de estereoisómeros enriquecidos o puros y porque,

5. en caso deseado, se transpone el producto de reducción obtenido inmediatamente, una fracción del mismo enriquecida con respecto a un estereoisómero racémico o un estereoisómero racémico en lo esencial puro, o en caso deseado, con un éster apto para reaccionar de un alcohol de fórmula general



10. en la que  $R_4$  significa un radical alkilo o alquenilo, o un radical aralkilo, eventualmente substituído por grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o por átomos de halógeno, en una sal de una base de amonio cuaternaria de fórmula general



y porque en caso deseado se substituye el anión suministrado por el éster apto para reaccionar, por otro anión.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se adsorbe en una columna de óxido de aluminio las mezclas de estereoisómeros obtenidas según esta reivindicación del 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano, eventualmente después de previa destilación al vacío de un disolvente no polar, o débilmente polar, y porque se eluye en fracciones con un disolvente igual, al que son adicionados

20.

241717



.36.

eventualmente cantidades crecientes, pero relativamente reducidas, de un alcohol de bajo peso molecular, y porque se transforma los estereoisómeros puros así obtenidos en caso deseado en sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, o porque se los transpone con un éster, apto para reaccionar, de un alcohol de fórmula general VI definida en la reivindicación 1, y porque se substituye en caso deseado el anión suministrado por el éster apto para reaccionar por otro anión.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone base de muscarina racémica con ácido di-p-toluil-L-tartárico dextrógiro en un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, cristalizando fraccionadamente la mezcla salina obtenida, y porque se transforma el L-bitartrato de (+)-muscarin-di-p-tolúilo en un halogenuro de la (+)-muscarina.

10. 4. Procedimiento para la preparación de compuestos básicos de la serie tetrahydrofuránica.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 36 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, y una lámina de dibujos.

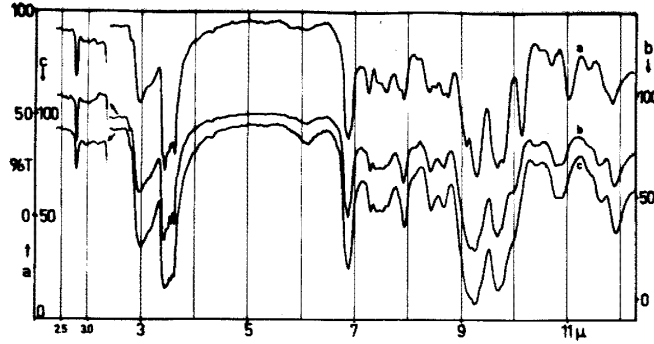
20. Madrid, a 3 de Mayo de 1958

J.R. GEIGY., A.G.

P.a. JAIME ISERN MIRALLES  
P. P.

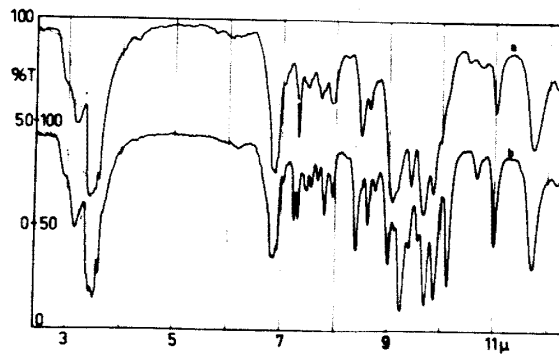
tr:jpt  
N:mr.  
M:m.m.

Fig. 1



241717

Fig. 2



Madrid, 3 Mayo 1958  
Jaime Isern

*[Handwritten signature]*