

14



277494

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para obtener productos intermedios de vitaminas "

=====:oOo:====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a los oxazoles y a los métodos para prepararlos, y más concretamente se refiere a

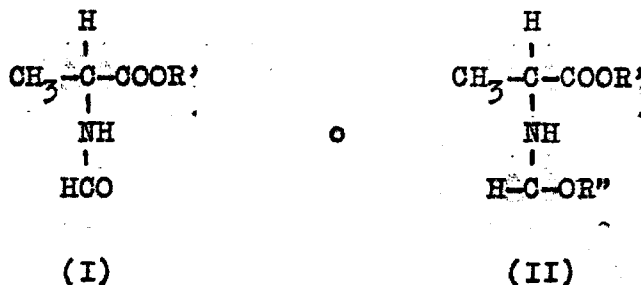


los 4-metil-5-hidrocarbonoxi-oxazoles y a su procedimiento para su preparación.

5 Se ha comprobado que los 4-metil-5-hidrocarbonoxi-oxazoles son valiosos intermedios, útiles en la síntesis de los 2-metil-3-hidroxipiridinas, que sirven para preparar la vitamina B₆

10 Es objeto de este invento obtener nuevos 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazoles y proporcionar un procedimiento para su preparación. Otros objetos del invento se apreciarán en la siguiente descripción detallada del mismo.

15 De acuerdo con una forma de realización del presente invento, se ha visto que pueden prepararse 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazoles poniendo en íntimo contacto un éster de α -alaninato de N-formilo (I) o un derivado éster enólico (II) del mismo, de las fórmulas

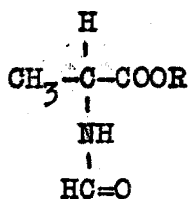


20 donde R' y R'' representan grupos hidrocarburo, con un condensante deshidratante. Al desarrollar el procedimiento del presente invento, puede emplearse cualquier éster de α -alaninato de N-formilo o un éster enólico del mismo, aunque suele preferirse utilizar un éster de fórmula

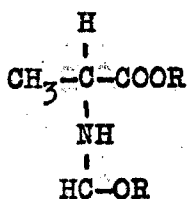
14 MAY



277494



o un éter enólico de un éster de α -alaninato-N-formilo, de fórmula



5 donde R representa un grupo hidrocarburo con uno a diez átomos de carbono. Igualmente, los 4-metil-5-hidrocarbinoxiazoles obtenidos de estos materiales de partida son preferidos como productos iniciales para preparar 2-metil-3-hidroxipiridinas. Ejemplos de ésteres apropiados de N-formilalanina que constituyen compuestos iniciales preferidos dignos de mención son ésteres alquílicos

10 tales como metilo, etilo, isopropilo, amilo, isobutilo y heptilo; ésteres aralquílicos tales como feniletilo y fenilpropilo; ésteres arílicos tales como fenilo y cresilo, y ésteres alquílicos heterocíclicos tales como tetrahydrofurfurilo.

15 De conformidad con una forma específica de este invento, se ha comprobado que los compuestos de oxazol buscados se preparan de modo muy conveniente haciendo reaccionar el éster de N-formil- α -alanina con pentóxido



de fósforo. Al llevar a cabo esta reacción, se observa que se obtienen rendimientos máximos del oxazol buscado empleando mucho más pentóxido de fósforo del teóricamente necesario. La reacción se realiza con preferencia empleando un disolvente adecuado, como hexano, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, acetonitrilo y similares. Terminada la reacción entre el éster de N-formil- α -alanina y el pentóxido de fósforo, el oxazol que interesa se puede recuperar con facilidad de la mezcla de reacción resultante. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede enfriar en una solución acuosa o hidrometanólica de un hidróxido de metal alcalino, y la solución acuosa resultante se extracta con un disolvente adecuado para el oxazol, como cloroformo o cloruro de metileno. La solución del oxazol en el disolvente se evapora luego, para eliminar éste, y el oxazol buscado se recupera sometiendo el residuo a destilación con presión reducida.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar las técnicas apropiadas para convertir los ésteres de N-formilalanina en el correspondiente oxazol substituído.

EJEMPLO 1º

A una mezcla de 25 ml. de cloroformo exento de alcohol y 11,36 g. de P_2O_5 se añade en veinte minutos una solución de 5,81 g. de N-formil- α -alaninato de etilo en 15 ml. de cloroformo exento de alcohol, a unos 30°C. La mezcla de reacción resultante se tiene una hora a reflujo, se enfría, y se decanta el disolvente. La masa dura que queda se desmenuza y se añade gradualmente a una solución

277494

14 MAR



5 de 27 g. de hidróxido potásico en 27 ml. de agua y 34 ml. de metanol, manteniendo la temperatura a 10-20°C. La solución resultante se somete durante una hora a reflujo, se enfría, y se extrae con diez porciones de 15 ml. de cloruro de metileno. Se recupera el N-metil-5-etoxioxazol, después de eliminar el disolvente, destilando a 80°C. y 50 mm. de presión. El producto tiene un máximo de absorción ultravioleta a 2250 Å, $\epsilon = 3800$, $A\% = 296$. El espectro infrarrojo muestra rayas grandes a 3,34, 6,01, 6,63, 7,52, 8,22 μ y otras.

10 El N-formil- α -alaninato de etilo empleado como material de partida en el ejemplo precedente puede prepararse a partir del clorhidrato de α -alaninato de etilo, como sigue:

15 A 35 g. de clorhidrato de α -alaninato de etilo se añaden 10 g. de formamida, y la mezcla resultante se calienta despacio a 105°C. durante 30-45 minutos; después de calentar diez minutos a 105°C., se añaden unos 75 ml. de tolueno. Se deja en reposo la mezcla durante una hora, y luego se somete a reflujo unas seis horas. Después de enfriar, se retira el cloruro amónico formado, y la solución resultante se evapora, para eliminar el disolvente. El N-formil- α -alaninato de etilo se obtiene por destilación a 100°C. y 0,9 mm. de presión.

25

EJEMPLO 2º

A una mezcla de 1 litro de cloroformo seco exento de metanol y 454 g. (3,2 moles) de pentóxido de fósforo se añaden 38,6 g. (0,266 mol.) de N-formil- α -alaninato de etilo, a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

277494

14



5 tiene a reflujo suave durante dos horas; primero se hace
densa, y luego forma cristales. La mezcla de reacción ca-
lentada se enfría a 25°C., y la suspensión se añade a una
solución de 640 g. (11,4 moles) de hidróxido potásico en 3
litros de agua, de manera que se mantenga la temperatura a
30-35°C., con enfriamiento. Se retira la capa clorofórmica,
y la porción acuosa se vuelve a extractar con 250 ml. de
cloroformo. Se reúnen los extractos, y se elimina el disol-
vente por destilación a través de una columna de relleno.
10 El residuo se destila a presión reducida, para obtener 4-
metil-5-etoxioxazol.

EJEMPLO 3º

15 Haciendo reaccionar N-formil- α -alaninato de metilo
con pentóxido de fósforo, según la técnica descrita en el
ejemplo 2º, se recupera 4-metil-5-metoxioxazol de la mezcla
de reacción resultante, del modo descrito en el ejemplo 1º.
El 4-metil-5-metoxioxazol así obtenido hierve a 142-143°C. y
760 mm. de presión, y a 76-77°C. y 80 mm. de presión. Tiene
un máximo de absorción UV a 2300 Å, $A\%$ = 327, y bandas gran-
des de absorción infrarroja a 3,36, 5,99, 6,61, 6,85, 7,16,
20 7,48, 8,11, 8,47 μ y otras.

El N-formilalaninato de metilo empleado como material
de partida se prepara haciendo reaccionar clorhidrato de ala-
ninato de metilo con formamida según queda expuesto.

25

EJEMPLO 4º

La reacción se conduce en lo esencial como en el
ejemplo 2º, pero substituyendo el cloroformo por un volumen
igual de acetonitrilo. Por cromatografía gaseosa de la so-
lución de acrilonitrilo apagada, empleando piridina como

14 MAR



277494

patrón interno, se descubre la presencia de 4-metil-5-metoxiazol en el producto de reacción.

EJEMPLO 5º

5 La reacción se lleva como en el ejemplo 3º, con un volumen igual de dicloruro de etileno en vez de acetonitrilo. La cromatografía gaseosa de la solución apagada de dicloruro de etileno muestra la presencia de 4-metil-5-metoxiazol en el producto de reacción.

EJEMPLO 6º

10 A una solución agitada de 14,2 g. de P_2O_5 y 10,0 g. de harina fósil en 100 ml. de cloroformo exento de alcohol se añade una solución de 3,98 g. de N-formilalaninato de isopropilo en 15 ml. de cloroformo, a 25-30°C. Agitando bien, se calienta la mezcla a reflujo y se mantiene a esta temperatura
15 por espacio de dos horas; se enfría, y se vierte agitando en una solución fría de 22,4 g. de KOH en 100 ml. de agua. Se separa por filtración la harina fósil, se extrae el cloroformo, y la capa acuosa se extracta de nuevo con 25 ml. de cloroformo. Se elimina el disolvente de los extractos clorofórmicos reunidos, a presión atmosférica, y se destila el 4-metil-5-isopropoxiazol a 100°C. y 100 mm. de presión.
20

Absorción UV. λ máx. = 2265 Å, A% = 321.

Espectro IR: bandas grandes a 3,3, 5,99, 6,61, 7,21, 7,57, 8,17 μ , y otras.

25 El N-formilalaninato de isopropilo se prepara mediante reacción de clorhidrato de α -alaninato de isopropilo con formamida, procediendo como se describe en el ejemplo 1º; p.eb., 80-82°C. a 0,2 mm.

EJEMPLO 7º

30 Una mezcla de 30,0 g. de clorhidrato de éter formimido-isopropílico con 38,4 g. de clorhidrato de alaninato



277494

de etilo se añadió agitando a 0°C. a 13,5 g. de hidróxido potásico en 40 ml. de agua con 400 ml. de éter. Al cabo de diez minutos, se decantó el éter, se lavó el residuo con dos porciones de 200 ml. de éter, se lavaron de nuevo con agua los extractos etéreos reunidos, y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el éter, y el producto, destilado a 50°C. en vacío de 0,3 mm. dió α -(isopropoximetilenamino)-propionato de etilo.

A 2,34 g. de este producto intermedio, disueltos en 47 ml. de cloroformo exento de etanol, se agregaron 4,7 g. de harina fósil y 7,1 g. de pentóxido de fósforo. Se calentó la mezcla dos horas a reflujo, se enfrió a 25°C., y se vertió despacio en una solución de 30,1 g. de hidróxido potásico en 140 ml. de agua, enfriando para mantener la temperatura entre 30°C y 35°C. Retirada por filtración la harina fósil, y separadas las capas, se extractó de nuevo la solución acuosa con 24 ml. de cloroformo fresco. El 4-metil-5-etoxioxazol contenido en los extractos reunidos se determinó por cromatografía gaseosa, empleando como piridina patrón interno.

-----: N O T A :-----

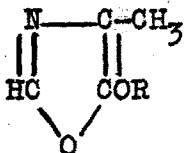
Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para obtener productos intermedios de vitaminas, especialmente para preparar 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazoles, el cual comprende la reacción de un compuesto del grupo integrado por ésteres de α -alaninato de N-formilo y éteres enólicos del mismo, con un agente deshidratante.

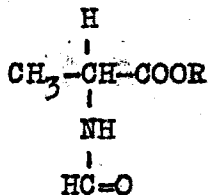
14 MAY
277494



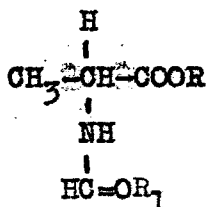
2.- Procedimiento para obtener productos inter-
medios de vitaminas, especialmente para preparar un oxazol
de fórmula



5 donde R designa un miembro del grupo consistente en radi-
cales alquilo, aralquilo, arilo y alquilo heterocíclico,
con uno a diez átomos de carbono; el cual comprende poner
en íntimo contacto con un agente deshidratante un compues-
to del grupo formado por ésteres de N-formilalanina de la
fórmula



10 donde R es como queda indicado, y por ésteres enólicos de
la fórmula



donde R tiene el significado ya expuesto, y R₁ es un



radical hidrocarburo.

277494

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el agente deshidratante es pentóxido de fósforo.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente adecuado.

5.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el agente deshidratante es pentóxido de fósforo, y la reacción se efectúa en un medio clorofórmico.

10 6.- Procedimiento para obtener productos intermedios de vitaminas.

Esta memoria consta de diez páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 14 MAY. 1962

P.A.

JOSE
P.A.