

RAN 4220/42

331.547



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE AMINOMETILENMALO-  
NONITRILLO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CO. A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar intermediarios útiles en la síntesis de la vitamina B<sub>1</sub>. Más particularmente, se refiere a un método nuevo y mejorado para la preparación de aminometilenmalononitrilo que comprende condensar formamidina o una sal suya, con malononitrilo.

5.

El aminometilenmalononitrilo, producto de este procedimiento, es un compuesto químico conocido que puede utilizarse como intermediario en un método conocido para la síntesis de la vitamina B<sub>1</sub>. Los materiales de partida, forma-

10.



midina y malononitrilo, son igualmente compuestos conocidos, asequibles en el comercio.

- Una modalidad particular de este invento consiste en condensar formamidina y malononitrilo en presencia de un agente condensante, para producir aminometilennalononitrilo.
5. Como agente condensante puede emplearse cualquiera de las bases débiles, tanto orgánicas como inorgánicas. Bases débiles apropiadas son, por ejemplo, el amoníaco, las sales amónicas (por ejemplo, carbonato amónico, acetato amónico, etc.),
10. las sales de ácidos débiles y metales alcalinos, como por ejemplo los carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.); los acetatos de metal alcalino (por ejemplo, acetato sódico, acetato potásico, etc.)
15. las sales de metales alcalinotérreos y ácidos débiles (por ejemplo, carbonato cálcico, acetato cálcico y similares); bases orgánicas como las monoalquilaminas (por ejemplo, etilamina, metilamina, etc.), las dialquilaminas, la dietilamina, la metiletilamina, etc.), las trialquilaminas (por ejemplo, la trietilamina, etc.), la etilendiamina y similares. Se ha comprobado que el amoníaco es un agente condensante particularmente
20. apto para la preparación de amonometilennalononitrilo por los procedimientos de este invento. Las bases fuertes (por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.; los alcoholatos de metal
25. alcalino, como el metilato sódico, el etilato sódico, etc.) no son aptas para la reacción condensadora de este invento.



Como disolvente para la reacción condensadora puede emplearse cualquier disolvente orgánico inerte. De preferencia, la reacción se efectúa en un disolvente alcohólico, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) o mezclas de estos alcoholes y similares. La reacción puede también llevarse a cabo con otros disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo hidrocarburos (como el benceno, etc.). En alternativa, la reacción puede efectuarse sin disolvente ninguno; por ejemplo, disolviendo los reactivos en los agentes condensantes, como el amoníaco líquido o una base orgánica líquida.

La condensación puede realizarse por simple mezcla de la formamidina y el malononitrilo junto con una base débil, en un disolvente apropiado y dejándolos reaccionar. Los reactivos pueden utilizarse en cualquier proporción molar; pero para obtener grandes rendimientos de producto, la formamidina y el malononitrilo deben hallarse en proporción aproximada de mol por mol, de preferencia con la formamidina en ligero exceso. Se ha visto también que es preferible usar por lo menos 0,5 moles aproximadamente de base débil por mol de malononitrilo.

En una modalidad preferida, la condensación se efectúa con una proporción molar de formamidina:malononitrilo de 1,0-1,5: 1,0 y con 1,25 moles aproximadamente de base débil (de preferencia, amoníaco) por mol de malononitrilo presente en la mezcla de la reacción.



La formamidina se agrega de conveniencia a la mezcla reaccional en forma de una sal. Como sales de formamidina pueden emplearse cualquiera de las sales de adición de ácido, tales como las sales de los ácidos minerales, por ejemplo los haluros ( es decir, cloruro, bromuro o yoduro), el sulfato, el fosfato, etc.; sales de ácido carboxílico, como el acetato, etc.; sales de ácido sulfónico, y similares.

La reacción de condensación se inicia al mezclarse los reactivos y, por consiguiente, el tiempo de reacción no es crítico. Sin embargo, se ha comprobado que se obtienen rendimientos óptimos en el curso de 1 a 2½ horas aproximadamente. La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. Una gama de temperatura preferida para la reacción de condensación es la de -10°C aproximadamente a 30°C aproximadamente.

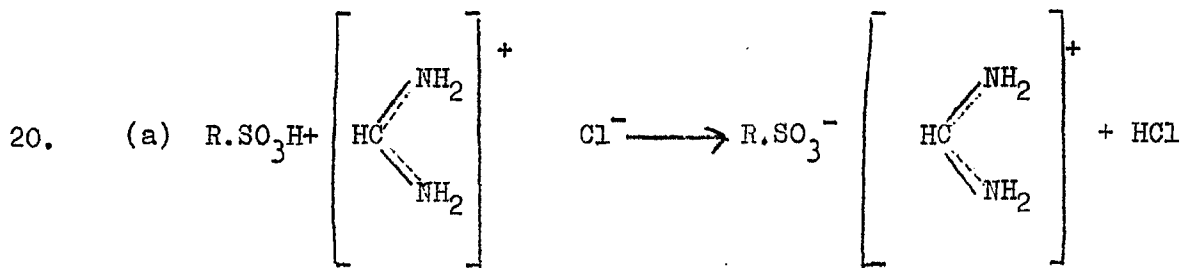
En una modalidad preferida, una sal de formamidina (de preferencia, la sal clorhidrato en solución alcohólica), se mezcla con una solución alcohólica de malononitrilo a la temperatura ambiente. La mezcla reaccional se somete a tratamiento con un exceso de amoníaco y se enfría hasta una temperatura del orden de 0 a 10° aproximadamente. Se filtra la mezcla enfriada, para separar las sales precipitadas, y queda una solución alcohólica del producto aminometilmalononitrilo.

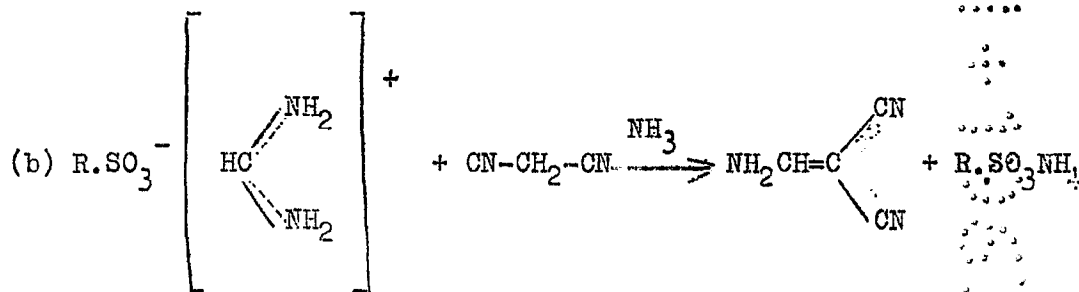
La solución alcohólica de aminometilmalononitrilo obtenida en el proceso de condensación puede someterse direc-



tamente a ulterior tratamiento en la síntesis de la vitamina B<sub>1</sub>, o, alternativamente, el producto de la condensación puede purificarse ulteriormente por cualquiera de una serie de técnicas de purificación conocidas en la especialidad, como, por ejemplo, la purificación por extracción con acetato de etilo y agua.

En otra modalidad particular del invento, la condensación de la formamidina y el malononitrilo puede efectuarse haciendo reaccionar una sal de formamidina (por ejemplo, el clorhidrato de formamidina) con una resina cambiadora de cationes y tratando con malononitrilo la sal resínica de formamidina así formada, lo que produce simultáneamente la condensación de la formamidina con el malononitrilo y su separación de la resina cambiadora. En este método, la resina cambiadora de cationes se utiliza como reactor. El procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, de las que puede colegirse una modalidad específica en la secuencia reaccional que sigue:





5.

El símbolo R, en las fórmulas anteriores, representa un anión polimérico insoluble, es decir, la fracción molecular resínica de una resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico.

10. La etapa (a) anterior es una operación de carga en la que una solución de formamidina (como, por ejemplo, una solución alcohólica de formamidina) se trata con una resina cambiadora de cationes. El tratamiento con la resina se efectúa convenientemente pasando la solución de formamidina por una columna de resina cambiadora de cationes. La formamidina queda
15. ne la columna en forma de sal resinato de formamidina, mientras que las impurezas son arrastradas de la columna con el disolvente. El exceso de ácido formado durante la operación puede eliminarse por lavado con disolvente, Si se desea, puede utilizarse disolvente adicional para lavar la columna de resina
20. después de la operación de carga. Los materiales resinosos que contienen grupos ácidos, como grupos de ácido sulfónico se emplean apropiadamente como resina cambiadora de cationes



- 7 -

- en el procedimiento de condensación que se ha descrito. Puede utilizarse cualquier polimerizado sulfonado insoluble de un compuesto polivinilarílico. De ordinario se prefiere emplear una resina del tipo de estireno-divinilbenceno, que se caracteriza por la prosencia del grupo de ácido sulfónico intensamente ácido. Resinas de este tipo asequibles en el comercio y que resultan aptas para el procedimiento de condensación que acaba de describirse son, por ejemplo, Amberlyst-15, Amberlite-IR 120, Amberlite 200 (producidas por Rohm and Haas Co.) y
5. Dowex 50 (producida por Dow Chemical Co), etc. Al cargar con la formamidina la resina cambiadora de cationes, es deseable proseguir el tratamiento con la solución de sal formamidínica hasta que la concentración de formamidina en la resina alcanza el 5% en peso aproximadamente, por lo menos, y la carga puede
10. continuarse ventajosamente hasta llegar al equilibrio que, en el caso de la Amberlyst-15, se produce cuando la concentración de la formamidina en la resina es aproximadamente del 16% en peso.
15. En la etapa (b), la formamidina se quita de la resina en forma de aminometilenmalononitrilo por condensación con
20. malononitrilo. La condensación se lleva a cabo tratando la sal resinato de formamidina procedente de la etapa (a) con malononitrilo y la base débil. El malononitrilo y la base se disuelven de preferencia en un disolvente apropiado, como, por
25. ejemplo, alcohol o agua. La reacción de condensación se lleva a cabo apropiadamente en una columna cambiadora de iones, proce-



- diendo a eluir con una solución alcohólica de malononitrilo y base una columna que contiene resina cambiadora de cationes que ha sido tratada con formamidina como se describe en la etapa (a) anterior. El producto aminometilenmalononitrilo puede recuperarse del eluato por las técnicas convencionales, como, por ejemplo, concentrando la solución y precipitando el producto. Sin embargo, el eluato de aminometilenmalononitrilo es apto para utilización directa en las etapas subsiguientes del procedimiento para la síntesis de la vitamina B<sub>1</sub>.
- 5.
10. La sal resínica de formamidina que se forma en la etapa de carga del procedimiento anterior es un producto nuevo y por lo tanto constituye parte de este invento. Los nuevos resinatos de formamidina de este invento son las sales formamídicas de las resinas cambiadoras de cationes de ácido sulfónico. La fracción molecular aniónica de estos nuevos resinatos, es decir, la fracción molecular resínica, es un polímero sulfonato insoluble de un compuesto aromático de vinilo. Más particularmente, la fracción molecular aniónica es un polimerizado sulfonado insoluble de una mezcla que comprende un compuesto de polivinilarilo y un compuesto de monovinilarilo. En una modalidad preferida, los nuevos resinatos de este invento comprenden resinatos formamídicos de resinas cambiadoras de cationes del tipo del ácido sulfónico, nucleares y de gran densidad, los cuales tienen una matriz poliestirénica reticulada con 8% aproximadamente de divinilbenceno.
- 15.
- 20.
- 25.



- 9 -

5. Un resinato de formamidina particular que responde a la descripción anterior y que resulta útil en la preparación del aminometilenmalononitrilo es la sal resinfor mamidínica de formamidina y Amberlyst-15. La Amberlyst es una resina de tipo sulfónico a base de un copolímero de estireno-divinilbenzeno y la fabrica Rohm and Haas Co.

#### EJEMPLO 1

10. Se disolvieron en metanol, a la temperatura ambiente, 1,5 a 2,0 moles de clorhidrato de formamidina y 0,5 moles de amoníaco. Luego se añadió 1,0 mol de malononitrilo y se agitó la mezcla por 1 hora más o menos, a la temperatura ambiente. Se obtuvo aminometilenmalononitrilo.

15. La condensación del clorhidrato de formamidina y el malononitrilo se efectuó también utilizando las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción que figuran en la Tabla I que sigue.



<u>Condiciones ini- ciales de reacción</u>	<u>Proporción molar de formamidina a malononitrilo</u>	<u>Proporción molar de amoníaco a malononitrilo</u>
<u>Tiempo</u>		
55° 10 horas	1 a 1	4,4 a 1
5. 55° 1 hora	1 a 1	3 a 1
55° 1/4 hora	1 a 1	2,7 a 1
<u>Temperatura</u>		
25° 5 minutos	1 a 1	2,7 a 1
0° 1 hora	1 a 1	2,7 a 1
10. 80° 10 horas	1 a 1	0,52 a 1
<u>Reactivos</u>		
6-24° 1 hora	2 a 1	1,26 a 1
24° 1 hora	1,5 a 1	0,5 a 1
55° 10 horas	1,5 a 1	0,52 a 1
15. 55° 10 horas	2 a 1	0,52 a 1



EJEMPLO 2

5. A una solución detamónica de clorhidrato de formamidi-  
na y exceso de amoníaco, enfriada hasta temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$   
a  $15^{\circ}\text{C}$ , se añadieron 6,6 g de malononitrilo en 30 cc de etanol,  
en un período de 15 minutos. Se agitó la solución a  $15-22^{\circ}$   
durante 2 horas, se enfrió la suspensión hasta  $0-10^{\circ}\text{C}$  y se  
la filtró para separar unos 5 g de cloruro de amonio. La ma-  
teria sólida se lavó con 5 x 25 cc de etanol.

10. De la misma manera se hicieron reaccionar 1,21 gramos  
(0,015 moles) de clorhidrato de formamidina en 25 cc de etanol  
(2B anhidro) con 0,66 gramos (0,01 mol) de malononitrilo, en  
presencia de 0,01 mol de los agentes condensantes que figuran  
abajo, a  $16-21^{\circ}\text{C}$ . Las mezclas reaccionales se elaboraron de  
la manera ordinaria.

15. Agente condensante

Carbonato sódico

Carbonato amónico

Diethylamina

Triethylamina



EJEMPLO 3

5. Se condensaron 0,15 moles de acetato de formamídina en 250 cc de etanol (2B anhidro) con 0,1 mol de malonitrilo, en presencia de 0,2 moles de solución etanólica de amonio, a 15-20°C, durante 2 horas. La mezcla reaccional se acabó de la manera ordinaria.

EJEMPLO 4

10. Se condensaron P,15 moles de dihidrofosfato de formamidina en 250 cc de etanol (2B anhidro) con 0,1 mol de malonitrilo, en presencia de 0,2 moles de solución etanólica de amonio, a 15-20°C, durante 2 horas. La mezcla reaccional se acabó de la manera ordinaria.

EJEMPLO 5

15. Este ejemplo ilustra la condensación de clorhidrato de formamidina y malonitrilo empleando como reactor una resina cambiadora de cationes.

20. Se suspendieron 170 g de Amberlyst-15 seca, se colocó la suspensión en una columna de 25 pulgadas de longitud y 1 pulgada de diámetro y se lavó el lecho de resina con exceso de metanol. La columna de resina lavada con metanol ocupó 220 cc.



19,3 g de clorhidrato de formamidina bruto, que contenía alrededor de 2 a 3% de clorhidrato amónico, se disolvieron en 100 cc de metanol y se pasaron por la resina. Se lavó la columna de resina con un total de 600 cc de metanol hasta que el efluente ya no contuvo más impurezas. Se obtuvo así una sal resínica de formamidina que contenía alrededor de 10,5 gramos de formamidina por 170 gramos de resina seca.

Se pasó por la columna una mezcla de 15,7 g de malononitrilo disueltos en 65 cc de metanol y 35 cc de amoníaco metanólico 6-n. Para eluir de la columna el producto se utilizaron 1000 cc de metanol. Los efluentes se combinaron y se eliminó el disolvente por destilación.

La solución que contenía este producto se utilizó directamente en la síntesis de 2-metil-4-amino-5-ciano-pirimidina, un importante intermediario de la síntesis de la vitamina B<sub>1</sub>.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. nº 490.105 del 24 de Septiembre de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la síntesis de aminometil-malononitrilo, que comprende condensar formamidina, o una sal suya, con malononitrilo.
10. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa en presencia de una base débil como agente condensante.
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base débil empleada como agente condensante es el amoníaco.
15. 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que se emplea por lo menos 0,5 moles de base débil por mol de malononitrilo.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la proporción de formamidina:malononitrilo:base débil es aproximadamente de 1,0-1,5:0:1,25.
20. 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones



ciones 1 a 5, en el que la reacción de condensación se efectúa en un disolvente alcohólico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente es el etanol.

5. 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la formamidina se emplea en forma de su sal.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de formamidina es un clorhidrato.

10. 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la sal de formamidina se obtiene tratando una resina cambiadora de cationes con una solución de formamidina, para obtener una sal resínica de formamidina.

15. 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el tratamiento de la resina cambiadora de cationes se efectúa en una columna cambiadora de iones.

20. 12. Un procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, en el que la resina cambiadora de cationes es un polimerizado sulfonado de una mezcla que comprende un compuesto de polivinilarilo y un compuesto de monovinilato.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la resina cambiadora de cationes es un copolímero



sulfonado reticulado de estireno y divinilbenceno.

14. Un procedimiento para la síntesis de aminomotilenmalononitrilo.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Septiembre de 1966.

p.a.

**JAME ISERN**

Firmado: JOSÉ RODRIGUZZ