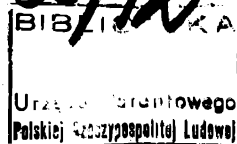


Opis wydano drukiem dnia 9 grudnia 1963 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47665

Kl. 12 p, 7/01
Kl. internat. C 07 d

VEB Jenapharm*)

Jena, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania soli witaminy B₁

Patent trwa od dnia 17 października 1961 r.

Pierwszeństwo: 22 października 1960 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Spośród różnych sposobów otrzymywania soli witaminy B₁ istnieje również możliwość czwartorzędowania związku otrzymanego z 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny i 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu, w reakcji bezpośredniej lub w obecności rozpuszczalników pomocniczych. Do reakcji z dwubromowodorkiem 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny trzeba zastosować co najmniej 2 mole 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu, ponieważ 1 mol potrzebny jest do wychwytywania drugiego mola bromowodoru (porównaj Ber. 70, 2035 ff (1937), J. Appl. Chem. USSR 16,105 (1943)); dla bromowodorku 2 — metylo — 4

amino — 5 — bromoetylopirymidyny podane są przy tym temperatury topnienia od 207 — 213°, na podstawie których można wnioskować, że zawierają domieszkę niżej topniejącego monobromowodoru.

Proces ten posiada następujące wady: Do czwartorzędowania na sole witaminy B₁ konieczne jest stosowanie co najmniej 2 moli 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu. Bezpośrednia reakcja obu składowych jest mało odpowiednia do celów technicznych, zaś przy stosowaniu rozpuszczalników pomocniczych, powstający na skutek tworzenia się soli bromowodorku 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu, wydziela się w postaci oleistej, co może prowadzić nawet do całkowitego zbrzylenia mieszaniny reakcyjnej.

Monobromowodorek 2 — metylo — 4 — amino 5 — bromoetylopirymidyny o zdefiniowanej

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Gert Leichsenring i Joachim Schmidt.

temperaturze topnienia otrzymali wprowadzić Cline, Williams i Finkelstein. (J. Am. Chem. Soc. 59 1052 — 54 (1937)) przez przekształcanie z metanolu i eteru surowego produktu powstałego przy eterowym rozszczepianiu za pomocą mieszaniny bromowodoru i lodowatego kwasu octowego, lecz czwartorzędowanie przeprowadzano również za pomocą 2 moli 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu.

Sposób według wynalazku polega na czwartorzędowaniu składowej pirymidyny za pomocą tylko jednego mola 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu, przy czym korzystne jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalnikach pomocniczych.

Według wynalazku dwubromowodorek 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromo — etylopirymidyny poddaje się solwolizie w alkoholach alifatycznych, korzystnie w metanolu lub dioksanie w obecności trójchloroetyleny, przy czym utworzony stabilny addukt monobromowodoru 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny z trójchloroetylenem poddaje się molowej reakcji z 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolem w środowisku pomocniczych rozpuszczalników. Tworzy się przy tym związek addycyjny z obu składowych, który nie wykazuje właściwości witaminy B₁ i który dopiero w wyższych temperaturach, korzystnie 110 — 120°, potrzebnych do czwartorzędowania, przekształca się w bromowodorek bromku witaminy B₁.

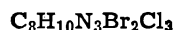
Jako rozpuszczalniki pomocnicze stosuje się chlorowane węglowodory alifatyczne i aromatyczne, związki nitrowe np. nitrobenzen i nitrometan, estry alifatyczne i aromatyczne ketony, jak też proste i cykliczne etery. W trakcie procesu przekształcenia w bromowodorek bromku witaminy B₁ w rozpuszczalnikach, uwalnia się trójchloroetylen związany ze składową pirymidynową i w zależności od wyboru pomocniczego rozpuszczalnika albo tworzy z 0,5 — 2 moli na nowo addukty rozpuszczalnika z produktem, który przekształcił się w bromowodorek bromku witaminy B₁ (0,5 mola np. dla eteru dwu — n — butylowego, 1 mol np. dla toluenu, 2 mole np. dla nitrobenzenu) lub otrzymuje się go bez rozpuszczalnika (np. w przypadku dioksanu).

Otrzymany bromowodorek bromku witaminy B₁ przerabia się w znany sposób na pożądaną sól witaminy B₁.

Wynalazek jest bliżej objaśniony w poniższych przykładach.

Przykład I. Do 2 litrów metanolu wprowadza się mieszając w temperaturze 20° — 1,5 kg dwubromowodoru 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny a po 30 minutach do zawiesiny dodaje się 6 litrów trójchloroetyleny i chłodzi do temperatury —5°C.

Po 2,5 — 3 godzinnym czasie reakcji odsącza się powstały, płaskowaty osad, przemywa trójchloroetylenem i suszy na powietrzu. Wydajność: 1,6 kg adduktu monobromowodoru 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny — 1 z trójchloroetylenem (96% teorii). Temperatura topnienia w zamkniętej rurce wynosi 104°C a w otwartej 187°C.



Obliczono: Br — 38.57%

Cl — 25.67% trójchloroetylen — 31.71%

znaleziono: 38.60% 25.51% 31.13%

Tak otrzymany addukt monobromowodoru 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny — 1 z trójchloroetylenem w ilości 1,6 kg zawieszają się mieszając w 2,7 litra rozpuszczalnika pomocniczego np. dioksanu, toluenu, czterochloroetyleny, ogrzewa do temperatury 50°C i zadaje 0.57 kg czystego 4 — metylo 5 — β — oksyetylotiazolu. W zależności od wyboru pomocniczego rozpuszczalnika ogrzewa się przez 2 godziny przy stałym mieszaniu do temperatury 100 — 120°C, następnie chłodzi i odsącza. Otrzymuje się 1,6 kg surowego bromowodoru bromku witaminy B₁, który rozpuszcza się na gorąco w 0,9 l wody, dodaje 0,35 kg rodanku amonu i w temperaturze 70°C mieszając, zadaje stężonym amoniakiem aż do osiągnięcia wartości pH = 8 — 10. Kryształy wydzielające się przy chłodzeniu do temperatury 0°C odsącza się, przemywa wodą lodowatą i acetonem i suszy. Wydajność: 1 kg rodanku witaminy B₁ (75% teorii). Temperatura topnienia 188°C.

Przykład II. 1,6 kg adduktu monobromowodoru 2 — metylo — 4 — amino — 5 — bromoetylopirymidyny — 1 z trójchloroetylenem zawieszają się mieszając w 2,7 l trójchloroetyleny, ogrzewa do temperatury 50°C i zadaje 0,57 kg czystego 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolu. Po 30 — 60 minutach reakcji, po ochłodzeniu i odsączeniu otrzymamy z obu składowych związek addycyjny (1,6 kg.) ogrzewa się na sucho przez 1 — 2 godziny do temperatury 110 — 120°C i przerabia jak opisano w przykładzie I. Wydajność 0.96 kg rodanku witaminy B₁ (72% teorii).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania soli witaminy B₁ przez czwartorzędowanie, znamienny tym, że poddaje się solwolizie dwubromowodorek 2 — metylo — 4 aminobromoetylopirymidyny w alkoholach alifatycznych, korzystnie w metanolu lub dioksanie w obecności trójchloroetyleny, przy czym utworzony addukt monobromowodorku 2 — metylo — 4 — aminobromometylopirymidyny z trójchloroetylenem poddaje się reakcji z 4 — metylo — 5 — β — oksyetylotiazolem w równych stosunkach molowych w obecności rozpuszczalnika pomocniczego, wrzącego w temperaturze najwyższej 120°C, takiego, jak chłorowcowane węglowodory, węglowodory alifa-

tyczne i aromatyczne, związki nitrowe, estry alifatyczne i aromatyczne, ketony oraz eteru proste i cykliczne i powstający związek addycyjny nie wykazujący właściwości witaminy B₁ przekształca się w odpowiednim rozpuszczalniku pomocniczym albo po wyodrębnieniu, bez rozpuszczalnika pomocniczego, w temperaturach 100 — 120°C, w bromowodorek bromku witaminy B₁, z którego w znany sposób wytwarza się pożądaną sól witaminy B₁.

VEB Jenapharm

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy