

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 122595

Int. Cl. C 07 d 51/42 kl. 12p-7/01

Patentsøknad nr. 163.627 Inngitt 24.VI 1966

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1971

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 19.VII 1971

Prioritet begjært fra: 30.IX 1965 Japan,
nr. 59873/65

Shionogi & Co. Limited,
Fukushima-ku, Osaka, Japan.

Oppfinnere: Shinzaburo Sumimoto,
2-126, Yuzato-cho, Higashisumiyoshi-ku, Osaka,
Kanji Tokuyama,
2-24, Kitabatakehigashi, Abeno-ku, Osaka,
Manabu Fujimoto,
4-1416, Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo og
Takashi Maeda,
10, Taima, Oaza, Taima-mura, Kitakatsuragi-gun, Nara,
Japan.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Fremgangsmåte for fremstilling av O,S-bis-(alkoksykarbonyl)tiamin
med vitamin B₁-aktivitet.

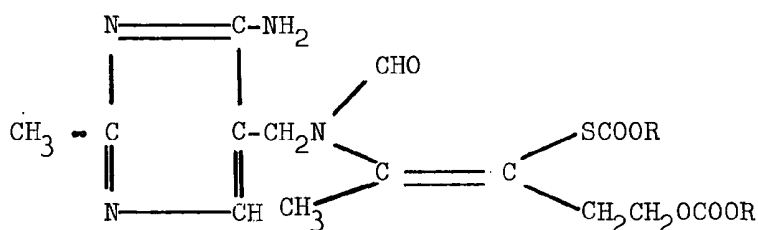
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av O,S-bis (alkoksykarbonyl)-tiamin og ikke giftige salter derav som er brukbare som vitamin B₁-midler med langvarig virkning.

Det er fra tidligere kjent at O,S-diacyltiaminderivater kan fremstilles ved å omsette et syresalt av tiamin med et karboksylsyreanhydrid eller karboksylsyrehalogenid ved ikke-sure pH-betingelser U.S. patentskrift nr. 2.752.348). Videre er O,S-bis(alkoksykarbonyl)-tiaminderivater blitt fremstilt ved en rekke metoder, f.eks. ved å omsette et S-alkalisalt av tiamin av tioltypen med alkylhalogenkarbonat i nærvær av en basisk katalysator (f.eks. trietylamin eller natriumalkoksyd) (i det følgende benevnt "halogenkarbonatmetoden") [se f.eks. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, bind 10, side 1107 til 1112, (1962)], eller ved å omsette S-alkalisaltet av tiamin av tioltypen med alkylnitrofenyloksy-karbonat eller alkyltiocyanatkarbonat [Britisk patentskrift nr. 944.641, eksemplene 5 og 6]. Selvom reagensene for halogenkarbonatmetoden er lettest tilgjengelige i handelen, gir denne metode halogenion eller salt-syre som et biprodukt, som nødvendigvis kan svekke basisiteten av reaksjonsblandingen og leilighetsvis bremse alkoksykarbonyleringsreaksjonen. Den nevnte metode er derfor ikke en økonomisk metode for fremstilling av O,S-bis-alkoksykarbonyltiaminderivater.

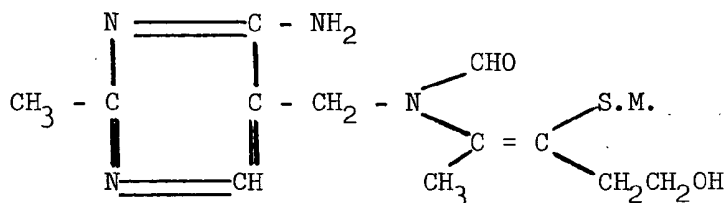
Ved halogenkarbonatmetoden frembringes videre betraktelige mengder O,N,S-tri(alkoksykarbonyl)tiamin og en forbindelse som er antatt å være O,N,N,S-tetra(alkoksykarbonyl)tiamin under reaksjonen, og dette senker utbyttet av O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin. Det er også meget vanskelig å isolere de respektive produkter fra reaksjonsblandingen ved hjelp av vanlige skillemetoder som f.eks. oppløsningsmiddel-ekstraksjon eller omkrystallisering, p.g.a. at forbindelsenes egenskaper er ganske like og de foreligger i betraktelige mengder. Vanskeligheten er av betydning når tiaminforbindelsen skal anvendes som et utgangsmaterial for fremstilling av medikamenter som nødvendigvis må være rene. De ovennevnte mangler er nå overvunnet ved den foreliggende fremgangsmåte, som selektivt frembringer O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin som hovedprodukt, idet det som et resultat av omfattende forsøk med alkoksykarbonylering av tiaminforbindelser

er funnet at meget rent O,S-bis-(alkoksykarbonyl)tiamin kan fremstilles i nærmest kvantitativt utbytte.

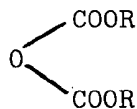
Foreliggende oppfinnelse går således ut på en fremgangsmåte for fremstilling av O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin med vitamin B₁-aktivitet og med den generelle formel



hvori R betyr en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer eller farmasøytisk tålbare salter derav, og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at et S-alkalimetallsalt av tiamin av tioltypen med den generelle formel



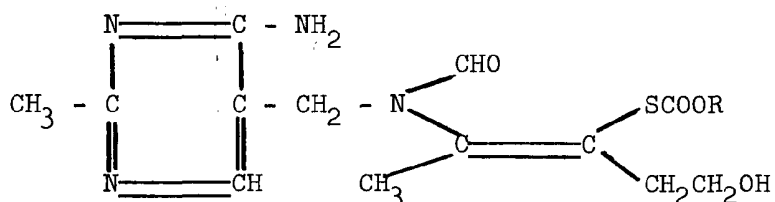
under avkjøling til under romtemperatur omsettes med 1.0 til 1.2 molekvivalenter av en pyrokarbonsyrediester med den generelle formel



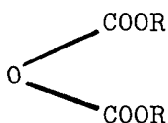
hvori R har den ovennevnte betydning, hvorefter det dannede S-alkoksykarbonyltiamin med den generelle formel

122595

4

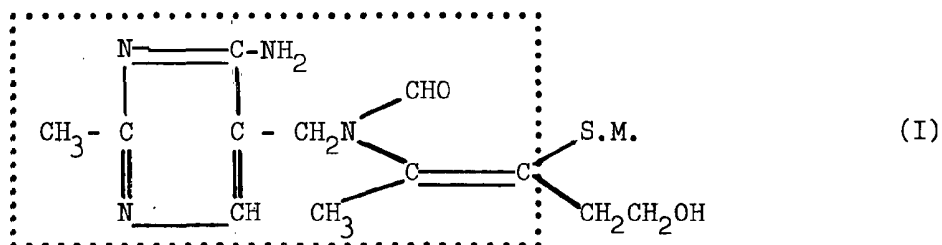


hvor R har den ovennevnte betydning, i nærvær av 1.0 til 1.2 molekvivalenter alkalihydroksyd i et vandig medium under avkjøling til under romtemperatur, omsettes med 1.0 til 1.2 molekvivalenter pyrokarbonsyrediester med den ovennevnte formel

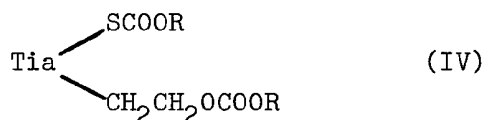
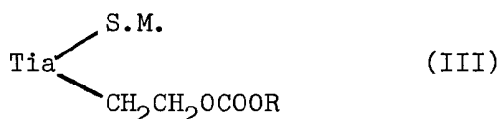
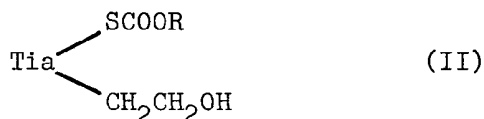
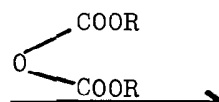
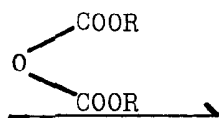


hvor R har den ovennevnte betydning, og om ønsket, overføres den erholdte forbindelse til farmasøytisk tålbare salter.

Prosessen er antatt å foregå trinnvis over det første midlertidige O-alkoksykarbonyltiamin S-alkalimetallsalt ved en intramolekylær S-O omleiring hvori S-alkoksykarbonylgruppen i S-alkoksykarbonyltiaminet omleires til O-stillingen ved innvirkning av alkalihydroksyd, representert ved følgende skjema:



(Bemerk: den delstruktur som er omsluttet av den punkterte strek i den ovennevnte formel vil i det følgende kort benevnes "Tia").



hvor M betyr et alkalimetall (f.eks. kalium eller natrium) og R betyr en alkylgruppe med et til fem karbonatomer.

Utgangsmaterialet, alkalimetallsaltet av tiamin av tioltypen med formel (I), kan fremstilles ved å omsette et salt av tiamin (f.eks. tiaminkloridhydroklorid, tiaminmononitrat, tiaminmonotiocyanat, tiaminmonofosforsyresalt, tiaminmonoafalten-1,5-disulfonsyresalt eller tiaminmonosulfat) med alkalimetallhydroksyd (f.eks. kaliumhydroksyd eller natriumhydroksyd) ved vanlige fremgangsmåter. F.eks. fremstilles S-natriumsalt av tiamin av tioltypen ved å omsette tiaminkloridhydroklorid med 3,0 molekvivalenter natriumhydroksyd i vann og kan også fremstilles ved å omsette tiaminmononitrat med 2,0 molekvivalenter natriumhydroksyd i vann. Denne fremstilling av utgangsmaterialet kan vanligvis utføres ved temperaturer i området 5 til 25°C. Selvom hvert påfølgende trinn ved fremstilling av O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin med formel (IV) er illustrert uavhengig i de følgende avsnitt, kan disse utføres i tilknytning til fremstillingen av utgangs-alkalisaltet av tiamin av tioltypen.

Pyrokarbonsyrediesteren som anvendes som alkoksykarbonylerende middel ved den foreliggende fremgangsmåte er en diester av den ukjente pyrokarbonsyre ($\text{O} \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{array}$), og den industrielle metode for å fremstille denne ester er blitt utviklet siden 1960 og det er kjent at denne reagens er reaktiv i iøyenfallende grad overfor en organisk forbindelse med et aktivt hydrogenatom som f.eks. en tiolgruppe

eller aminogruppen i en aminosyre [Bull.Soc. Chem. France, 1965, side 382 til 385]: Følgelig er pyrokarbonsyrediester en slik reagens som utviser en kraftig reaktivitet som et alkoksykarbonylerende middel. Pyrokarbonsyrediesteren kan lett fremstilles på billig måte, f.eks. ved å omsette et alkalisalt av monoalkylkarbonat med alkylhalogenkarbonat og denne omsetning gjengis ved følgende formel:



hvori R betyr en alkylgruppe med et til fem karbonatomer, M betyr et alkalimetall (f.eks. kalium eller natrium) og X betyr et halogenatom.

Ved den foreliggende fremgangsmåte bringes utgangs-S-alkalisaltet av tiaminet av tioltype med formel (I) først til omsetning med 1,0 til 1,2 mol ekvivalenter av pyrokarbonsyrediesteren. Omsetningen kan gjennomføres under avkjøling til under romtemperatur, d.v.s. under 25°C, fortrinnsvis ved -2 til 2°C og under omrøring for å gi et S-alkoksykarbonyltiamin med formel (II). Fremgangsmåten kan gjennomføres med eller uten isolering av S-alkoksykarbonyltiaminet, men det er kommersielt mer fordelaktig å utføre reaksjonen uten isolering av S-alkoksykarbonyltiaminet på bakgrunn av høyt utbytte, kort reaksjonstid og behov for mindre mengde oppløsningsmiddel. I det annet trinn, etter behandling av S-alkoksykarbonyltiaminet med 1,0 til 1,2 molekvivalenter alkalihydroksyd, underkastes den resulterende blanding en behandling med 1,0 til 1,2 molekvivalenter av pyrokarbonsyrediesteren. Reaksjonen foregår under avkjøling til under romtemperatur, d.v.s. under 25°C, og under omrøring på samme måte som beskrevet i det første trinn. Selvom foreliggende fremgangsmåte i det foregående er illustrert trinn for trinn, kan disse trinn med hell gjennomføres uten isolering av mellomforbindelsene, f.eks. S-alkoksykarbonyltiamin eller O-alkoksykarbonyltiamin.

Omsetningen kan videre gjennomføres porsjonsvis eller kontinuerlig, under anvendelse av beholdere med dyseutløp.

De industrielle fordeler ved foreliggende fremgangsmåte og reaktiviteten av pyrokarbonsyrediesteren ved fremgangsmåten er vist i det følgende:

A) Da pyrokarbonsyrediestere er særlig reaktivt overfor et S-alkalisalt av tiamin av tioltypen, kan O,S-bis-(alkoksykarbonyl)-tiamin selektivt og kvantitativt fremstilles ved anvendelse av 2,0 til 2,4 molekvivalenter pyrokarbonsyrediestere i to trinn i en vandig oppløsning av S-alkalimetallsalt av tiamin av tioltypen under avkjøling og foregående tilsetning av 1,0 til 1,2 molekvivalenter alkalihydroksyd i det siste trinn av reaksjonen. De resultater som oppnås ved tynnskiktkromatografisk analyse (i det følgende benevnt "TSK") ved fremstilling av O,S-bis(etoksykarbonyl)tiamin (i det følgende benevnt "DKET") ved foreliggende fremgangsmåte vil fremgå av figurene 1 til 13 i de vedføyde tegninger sammen med de resultater som oppnås ved anvendelse av etylklorkarbonat i henhold til den tidligere kjente metode sammenliknet med resultatene for dietylpyrokarbonat i et trinn, slik at det illustreres hvorledes foreliggende fremgangsmåte innebærer et vesentlig fremskritt overfor teknikkens stand.

a) Analysebetingelser er som følger:

Størrelse av platen 20cm x 5 cm

Tykkelse av platen: 300 μ

Absorpsjonsmiddel: silikagel (Merck)

Prøvens mengde: 1 til 10 μ l av en 0,1 til 5%
oppløsning.

Fremkallingsmiddel: en blanding av kloroform og
aceton (1 : 2 i volum)

Fargemiddel: Dragendorffs reagens.

b) Kort forklaring av figurene:

Fig. 1 viser kromatogrammet i TSK av den ekstrakt som oppnås ved å ryste reaksjonsblandingen med kloroform i en tilstand med fritt

S-etoksykarbonyltiamin (i det følgende referert som "KET") ved foreliggende reaksjon.

Fig. 2 viser kromatogrammet i TSK av en autentisk prøve av KET.

Fig. 4 viser kromatogrammet i TSK av den vandige oppløsning etter ekstraksjon av fritt DKET med kloroform ved foreliggende reaksjon.

Fig. 5 viser kromatogrammet i TSK av $\text{DKET} \cdot \text{HCl}$ -kloroformskiktet oppnådd ved å ryste det fri DKET-kloroformskikt med 15% saltsyre ved foreliggende reaksjon.

Fig. 6 viser kromatogrammet i TSK av den vandige oppløsning etter ekstraksjon av $\text{DKET} \cdot \text{HCl}$ med kloroform ved foreliggende reaksjon.

Fig. 7 viser kromatogrammet TSK av $\text{DKET} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ etter behandling med etylacetat ved foreliggende reaksjon.

Fig. 8 viser kromatogrammet i TSK av etylacetatskyllingene etter behandling av $\text{DKET} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ med etylacetat ved foreliggende reaksjon.

Fig. 9 viser kromatogrammet i TSK av $\text{DKET} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ etter omkrystallisering fra aceton ved foreliggende reaksjon.

Fig. 10 viser kromatogrammet i TSK av ekstrakten oppnådd ved å ryste reaksjonsblandingen med kloroform i tilstanden med fritt DKET ved omsetningen av S-natriumsaltet av tiamin med etylklorkarbonat ved metoden beskrevet i [Chemical & Pharmaceutical Bulletin, bind 10, side 1107 til 1113 (1962)].

Fig. 11 viser kromatogrammet i TSK av $\text{DKET} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ -kloroformskiktet oppnådd ved å ryste kloroformskiktet med 15% HCl ved reaksjonen for fig. 10.

Fig. 12 viser kromatogrammet i TSK av ekstrakten oppnådd ved å ryste reaksjonsblandingen med kloroform i tilstanden av fritt DKET ved omsetningen av tiaminmononitrat med dietylpyrokarbonat i et trinn.

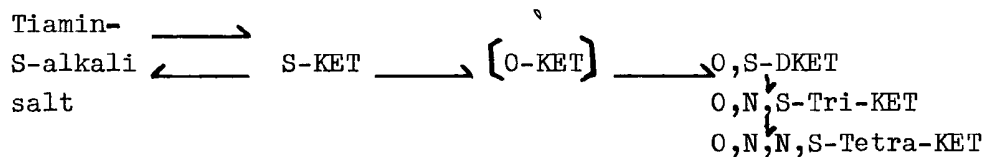
Fig. 13 viser kromatogrammet i TSK av DKET·HCl·H₂O-kloroformskiktet oppnådd ved å ryste det fri DKET-kloroformskikt med 15% saltsyre ved reaksjonen i fig. 12.

c) Konklusjon:

Ved den tidligere kjente metode hvor det anvendes etylklorkarbonat og den foreliggende metode hvor det anvendes dietylpyrokarbonat i et trinn, frembringes der en betraktelig mengde av et uønsket biprodukt som ikke lett kan fraskilles og vanligvis bevirker et dårlig utbytte av sluttprodukt. På den annen side, ved foreliggende fremgangsmåte, kan DKET fremstilles i høy renhet med en liten mengde biprodukter som lett kan fjernes, hvilket klart fremgår av figurene.

B) Foreliggende omsetning utføres i et vandig medium under avkjøling og resulterer i et høyt utbytte av ønsket produkt, men der kan ennå være tilstede en liten mengde biprodukter, som f.eks. karbondioksyd, alkohol og alkalimetallsalter av monoalkylkarbonat. Da hoveddelen av karbondioksydet imidlertid vil unngå og automatisk komme ut av reaksjonssystemet, vil alkoholen og den resterende del av karbondioksydet foreligge oppløst i vann, og alkalimetallsaltet av monoalkylkarbonatet vil også gradvis spaltes til alkalibikarbonat og alkohol som til slutt vil bli oppløst i vannet, og det erholdte O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin kan lett isoleres fra reaksjonsblandingen ved å ekstrahere med et passende organisk oppløsningsmiddel som f.eks. kloroform. Riktignok kan en liten mengde O,N,S-tri(alkoksykarbonyl)tiamin og en forbindelse som antas å være O,N,N,S-tetra(alkoksykarbonyl)tiamin ha tendens til å dannes som biprodukter avhengig av de anvendte reaksjonsbetingelser, men disse biprodukter kan p.g.a. deres ringe mengde lett fjernes ved å behandle rå-produktet med et passende oppløsningsmiddel som f.eks. etylacetat.

Det antas at det nevnte tri(alkoksykarbonyl)tiamin og tetra(alkoksykarbonyl)tiamin ved fremstilling av DKET dannes ved følgende fremgangsmåte:



hvor Tri-KET betyr tri(etoksykarbonyl)tiamin og Tetra-KET betyr tetra(etoksykarbonyl)tiamin. Det bemerkes at strenge betingelser som f.eks. oppvarming og overskudd av reagens öker utbyttet av tri(alkoksykarbonyl)tiamin og tetra(alkoksykarbonyl)tiamin og at den forbindelse som er antatt å være tetra(alkoksykarbonyl)tiamin er ustabil og lett omdannes til tri(alkoksykarbonyl)tiamin ved spalting.

C) Foreliggende fremgangsmåte medfører en tydelig forbedring av utbyttet i sammenligning med tilsvarende for tidligere kjente metoder. F.eks., selvom bare omtrent 45% råprodukt-utbytte oppnås ved halogenkarbonatmetoden, kan et utbytte på mer enn 96% råprodukt (renhet: 94,9 - 95,3%) fås ved foreliggende fremgangsmåte.

D) Ved foreliggende fremgangsmåte kan tilsetningen av reagens utføres med en gang og krever ikke en dråpevis tilsetning. Reaksjonshastigheten er videre så stor at den tid som kreves for omsetning og etterbehandling vil være mye kortere sammenlignet med hvilke som helst av de kjente halogenkarbonatmetoder.

E) Da den foreliggende omsetning er mindre eksoterm enn halogenkarbonatmetoden, trengs det ikke noen spesiell kjøleanordning selv for behandling i store kvanta.

F) Selvom det ved halogenkarbonatmetoden for industriell produksjon er nødvendig med en lengre reaksjonstid og omröring, så kreves det ved den foreliggende fremgangsmåte kun en lav reaksjonstemperatur og en forsiktig röring.

G) Halogenkarbonatet er meget irriterende, spesielt for öynene og har en stor giftighet, mens derimot pyrokarbonsyrediesteren har en aromatisk lukt og liten giftighet og ikke irriterer. Det er derfor for den industrielle produksjon en fordel å anvende en sikker og uskadelig reagens.

De således erholdte O,S-bis-(alkoksykarbonyl)tiaminderivater og ikke giftige salter derav er nyttige som såkalt lengevirkende vitamin B₁-midler. Det skal bemerkes at når de tilføres oralt absorberes for-

bindelsene hurtig fra fordøyelseskanalen og kan i lengre tid opprettholde en høy konsentrasjon av vitamin B₁ i blodet.

Foretrukne og praktiske utførelseseksempler for fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er illustrert i de følgende eksempler. Forholdet mellom vektdeler og volumdeler er som forholdet mellom gram og milliliter, og temperaturangivelsene er i °C.

Eksempel 1:

I en firhalskolbe (500 volumdeler) utstyrt med rører, termometer og dråpetrakt, tilsettes under omrøring tiaminmononitrat (32,74 vektdeler) og 5% natriumhydroksydoppløsning (168 vektdeler), og den resulterende blanding omrøres ved 20 til 21°C i 1,5 til 2,0 timer for åpning av tiazolringen for å danne S-natriumsaltet av tiamin av tioltypen.

Den i det foregående fremstilte oppløsning av S-natriumsaltet av tiamin av tioltypen avkjøles deretter til 0 til 2°C og dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler) tilsettes på en gang til reaksjonsblandingen. Den resulterende blanding omrøres ved 0 til 2°C i en time for å utfelle S-etoksykarbonyltiamin som krystaller. Vandig 5% natriumhydroksyd (96,0 vektdeler) tilsettes til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding omrøres ved 0 til 2°C i 15 min. for å oppløse krystaller av S-etoksykarbonyltiamin. Videre blandes reaksjonsblandingen med dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler) under omrøring og den resulterende blanding omrøres ved 0 til 2°C i to timer. Som resultat av omrøringen omdannes det utfelte oljeaktige stoff til tynne krystallnåler.

Etter fullført reaksjon, rystes reaksjonsblandingen med kloroform (150 volumdeler) og deretter med en ytterligere mengde (100 volumdeler) kloroform, og i hvert trinn blir det dannede vandige skikt kastet etter at fravær av O,S-bis(Etoksykarbonyl)tiamin bekreftes ved tynnskiktskromatografi. Kloroformskiktene kombineres deretter og rystes godt med 15% saltsyre (36,48 vektdeler) for dannelselse av hydrokloridet. Det sure vandige skikt saltes ut med natriumhydro-

klorid og rystes med kloroform (30 volumdeler). Det siste kloroformskiktet kombineres med de første. Kloroformskiktene tørres over vannfritt natriumsulfat og kloroformen avdampes ved 50 til 60°C under redusert trykk. Resten overføres til en åpen beholder og det resterende oppløsningsmiddel avdampes gradvis ved romtemperatur. Etter henstand over natten ved romtemperatur fuktes det erholdte stoff i beholderen og omdannes til krystallinsk hydrat, som tørres under redusert trykk og gir 0,S-bis(etoksykarbonyl)tiamin hydrokloridmonohydrat (45,78 til 46,22 vektdeeler) som krystaller med smeltepunkt 112,5 til 119,5°C. Utbytte av råprodukt: 95,18 til 96,09%. Renhet 94,9 til 95,3%. Substansen vises å være nesten helt ren ved fargeprøve med Dragendorff's reagens eller med konsentrert svovelsyre ved tynn-skikts-kromatografi, men en flekk av 0,N,S-tri(etoksykarbonyl)tiamin (smeltepunkt 94 til 95°C) iakttas såvidt og en annen flekk som er antatt å være 0,N,N,S-tetra(etoksykarbonyl)tiamin iakttas ennå vanskeligere. Kromatogrammet av denne substans er vist i fig. 5.

Råkrystallene behandles med etylacetat (170 volumdeler) og gir 99,2 til 100,7% renhet i krystaller (42,49 til 43,03 vektdeeler) som smelter ved 119 - 119,5°C. Denne substans viser en enkel flekk av 0,S-bis(etoksykarbonyl)tiaminhydrokloridmonohydrat ved tynnskikts-kromatografi, men ingen annen flekk av 0,N,S-tri(etoksykarbonyl)tiamin eller 0,N,N,S-tetra(etoksykarbonyl)tiamin observeres. Dette kromatogram er vist i fig. 7. Substansen omkrystalliseres fra aceton for å endre krystallformen til fargeløse prizmer som smelter ved 121 - 123°C (spalting). Kromatogrammet av prismene viser en enkelt flekk av 0,S-bis(etoksykarbonyl)tiaminhydrokloridmonohydrat ved tynnskiktskromatografi, som vist i fig. 9.

Merk: Renhetsgraden ble bestemt ved å behandle 1 ml av en oppløsning av prøven 0,01 N saltsyre med 1 ml av 1N natriumhydroksyd ved 30°C i 5 min., tilsette 1,5 ml av 1N saltsyre til å gi den resulterende oppløsning og anvende metoden med tiokrumfluorescens som referert i Japanese Pharmacopeiae VII [se f.eks. Vitamin, bind 25, side 478 til 482 (1962)].

Eksempel 2:

Til en oppløsning av tiaminkloridhydroklorid (33,7 vektdeler) i vann (44 volumdeler), tilsettes 10% natriumhydroksyd (124 vektdeler), og den resulterende blanding omrøres ved 20 til 21°C i to timer. Under avkjøling ved 0 til 2°C og omrøring, kombineres blandingen med dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler) og den resulterende blanding omrøres ved 0 til 2°C i en time. Videre tilsettes 5% natriumhydroksyd (96,0 vektdeler) og deretter dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler), og den resulterende blanding omrøres ved 0 til 2°C i to timer. Reaksjonsblandingen behandles på samme måte som i eksempel 1 og gir O,S-bis(etoksykarbonyl)tiaminhydrokloridmonohydrat (42,9 vektdeler).

Eksempel 3:

S-natrium salt av tiamindihydrat av tioltypen bringes til å reagere med dimetyl-pyrokarbonat (kokepunkt 46°C/5 mmHg, d_4^{20} 1,2585, n_D^{20} 1,3950) på samme måte som i eksempel 1 og gir O,S-bis(metoksykarbonyl)tiamin som fargeløse plater som smelter ved 139°C (spalting).

Eksempel 4:

Til en firhalskolbe (400 volumdeler) utstyrt med rører, termometer og dråpetrakt, tilsettes tiaminmononitrat (32,74 vektdeler) og 5% natriumhydroksyd-oppløsning (168 vektdeler) under avkjøling til under 10°C under omrøring, og den resulterende blanding omrøres ved 8 til 12°C i to timer for å åpne tiazolringen og gi S-natriumsalt av tiamin av tioltypen.

Deretter avkjøles den i det foregående fremstilte S-natriumsalt-tiaminoppløsning av tioltypen til -1 til 1°C og dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler) helles inn i reaksjonsblandingen. Den resulterende blanding omrøres ved -1 til 1°C i to timer for å utfelle S-etoksykarbonyltiamin som krystaller.

Etter fullført omsetning rystes reaksjonsblandingen med kloroform (150 volumdeler) og deretter med den ytterligere mengde (100 volumdeler) kloroform.

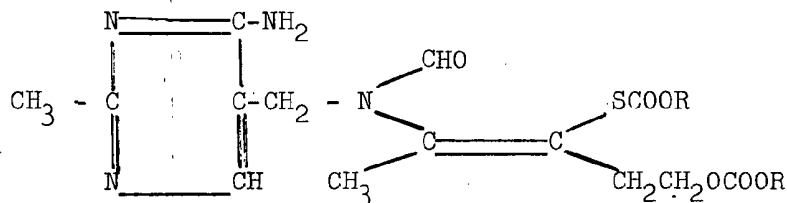
Kloroformskiktene kombineres og blir gradvis gelatinöse. Den gelatinöse substans isoleres ved filtrering og vaskes tilstrekkelig med 99% etanol (omkring 100 volumdeler) for å skille ut den uoppløselige del (tiaminmononitrat, 0,65 vektdeler) fra etanoloppløsningen. Etanoloppløsningen kombineres med kloroformskiktet, og blandingen tørres over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlet avdampes under redusert trykk ved 50 til 60°C på vannbad og gir S-etoksykarbonyltiamin (34,11 vektdeler) som krystaller som smelter ved 134 til 134,5°C under spalting.

Utbytte: 96,25% Renhet: 96,7%.

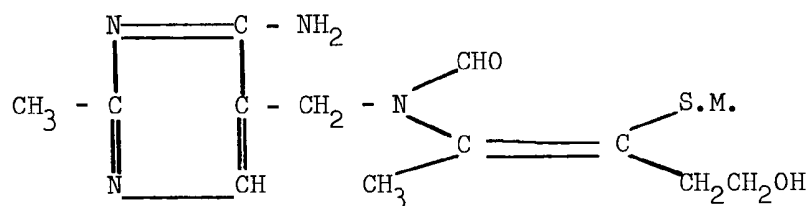
Det således erholdte S-etoksykarbonyltiamin (34,11 vektdeler) blandes med 5% natriumhydroksyd (96 vektdeler) og reaksjonsblandingen omrøres ved -1 til 1°C i en halv time for å oppløse krystallene av S-etoksykarbonyltiamin. Til den ovennevnte oppløsning tilsettes dietylpyrokarbonat (17,82 vektdeler) under røring og med avkjøling ved -1 til 1°C, og den resulterende blanding behandles på samme måte som i eksempel 1 og gir O,S-bis(etoksykarbonyl)tiamin nesten kvantitativt.

PATENTKRAV

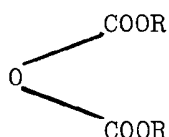
1. Fremgangsmåte for fremstilling av O,S-bis(alkoksykarbonyl)tiamin med vitamin B₁-aktivitet og med den generelle formel



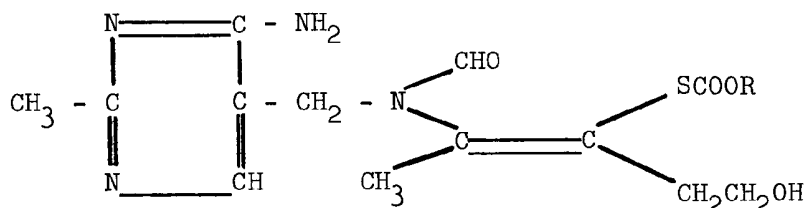
hvori R betyr en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer eller farmasøytisk tålbare salter derav, karakterisert ved at et S-alkalimetallsalt av tiamin av tioltypen med den generelle formel



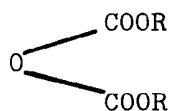
under avkjøling til under romtemperatur omsettes med 1.0 til 1.2 molekvivalenter av en pyrokarbonsyrediester med den generelle formel



hvori R har den ovennevnte betydning, hvoretter det dannede S-alkoksykarbonyltiamin med den generelle formel



hvori R har den ovennevnte betydning i nærvær av 1.0 til 1.2 molekvivalenter alkalihydroksyd i et vandig medium under avkjøling til under romtemperatur, omsettes med 1.0 til 1.2 molekvivalenter pyrokarbonsyrediester med den ovennevnte formel



hvori R har den ovennevnte betydning og om ønsket, overføres den erholdte forbindelse til farmasøytisk tålbare salter.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 2457 M

Bull. Soc. Chim. France 1965, side 382-385

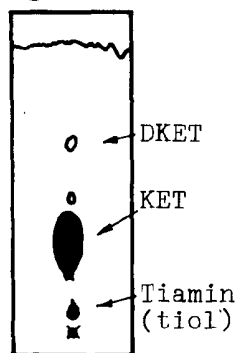
Fritt KET
(CHCl₃ ekstrakt)

FIG. 1

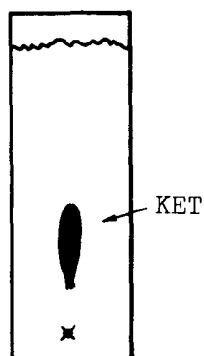
Fritt KET
(autentisk prøve)

FIG. 2

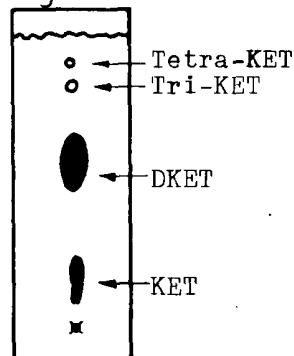
Fritt DKET
(CHCl₃ ekstrakt)

FIG. 3

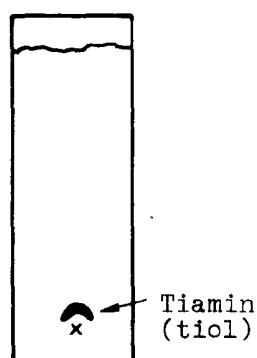
H₂O sjikt
(etter ekstrak-
sjon av fritt DKET)

FIG. 4

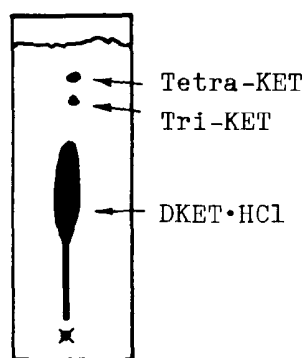
DKET·HCl
(CHCl₃ ekstrakt)

FIG. 5

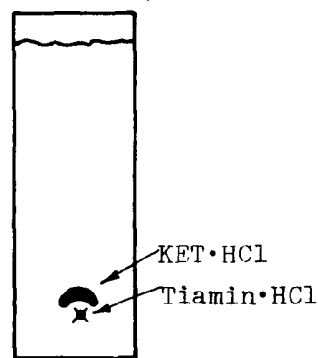
H₂O sjikt
(etter ekstrak-
sjon av DKET·HCl)

FIG. 6

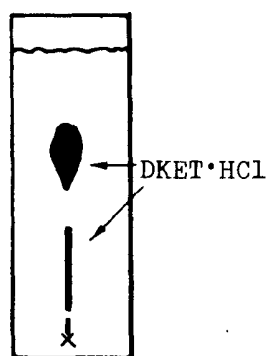
DKET·HCl·H₂O
(etter blanding
med etyl-acetat)

FIG. 7

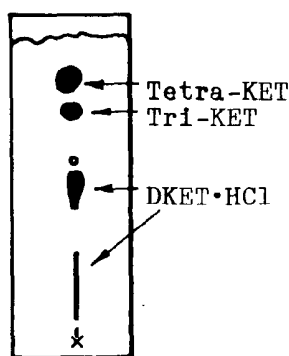
Etyl-acetat-sjikt
(etter behandling
med etyl-acetat)

FIG. 8

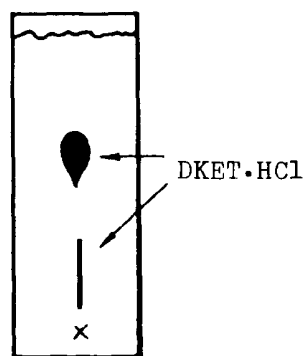
DKET·HCl·H₂O
(etter omkryst.
fra acetone)

FIG. 9

Omsetning av Natrium-tiamin med dietyl-pyrokarbonat
i to trinn.

Fritt DKET
(CHCl₃ ekstrakt)

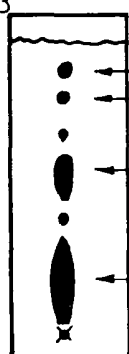


FIG. 10

DKET·HCl·H₂O
(CHCl₃ ekstrakt)

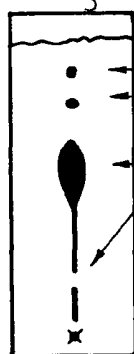


FIG. 11

Omsetning av S-natrium-tiamin med etyl-klorkarbonat ved den kjente metode

Fritt DKET
(CHCl₃ ekstrakt)

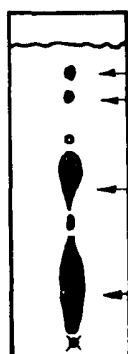


FIG. 12

DKET·HCl·H₂O
(CHCl₃ ekstrakt)



FIG. 13

Omsetning av dietyl-pyrokarbonat i ett trinn.