



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 308 715**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06704494 .1**

(96) Fecha de presentación : **24.01.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1841745**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

(54) Título: **Proceso para la producción de un precursor de la vitamina B₁.**

(30) Prioridad: **28.01.2005 EP 05001859**

(73) Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(72) Inventor/es: **Bonrath, Werner;**
Fischesser, Jocelyn;
Giraudi, Lisa y
Karge, Reinhard

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

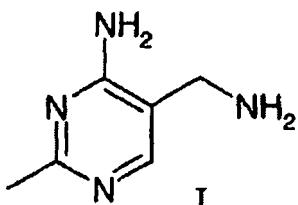
(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de un precursor de la vitamina B₁.

5 La presente invención se relaciona con un nuevo proceso para la producción de Grewe-diamina (GDA; 5-amino-10
metil-2-metil-pirimidina-4-il-amina) de formula I



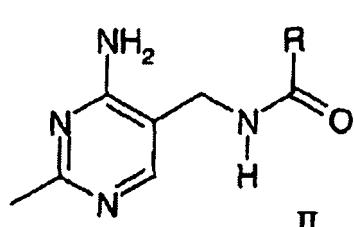
por hidrólisis de N-(4-amino-2-metil-pirimidina-5-il-metil)-alcanamida con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o alcalino téreo. Más precisamente, la presente invención se relaciona con la hidrólisis de tal alcanamida N-sustituida donde la hidrólisis es llevada a cabo en la presencia de un solvente orgánico, preferiblemente en la presencia 20 de un solvente orgánico con una constante dieléctrica de 7 a 35, más preferiblemente en presencia de un solvente orgánico el cual es esencialmente no soluble en agua bajo las condiciones de reacción.

25 GDA es un precursor importante para la síntesis de vitamina B₁, ver por ejemplo G. Moine y H-P. Hohmann in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, Vol. A 27, 1996, 515-517 y las referencias citadas aquí.

30 Para realizar el proceso descrito en el arte anterior (EP-A 1 138 675, DE-A 35 11 373), es decir, la hidrólisis de N-acetyl GDA o N-formil GDA, son necesarias condiciones de reacción drásticas. El proceso descrito en DE-A 35 11 373 tiene la desventaja de que el rendimiento total es bajo y que el producto tiene que ser además purificado por sublimación.

35 Por lo tanto, existía la necesidad de un proceso para la producción de GDA donde el producto es obtenido con alto rendimiento y alta pureza.

40 Esta necesidad es satisfecha por un proceso para la producción de Grewe-diamina que comprende el siguiente paso (paso a): hidrolizar un compuesto de formula II,



donde R es hidrógeno o C₁₋₄ alquil de cadena lineal o ramificada, con una solución acuosa de hidróxido metal alcalino o alcalino téreo en presencia de un solvente orgánico.

50 *Con relación al sustituyente R:* El sustituyente R es hidrógeno, metil, etil, propil o butil. Preferiblemente R es hidrógeno, metil, etil, n-propil o n-butil más preferiblemente R es hidrógeno o metil; lo más preferiblemente R es hidrógeno.

55 La producción de un compuesto de formula II es conocido para la persona experimentada en el arte y puede ser, por ejemplo, realizado como se describió en cualquiera de JP 58-065 279 (número de publicación; número de solicitud: 56-162 106), EP-A 0 172 515, EP-A 0 001 760, US 4,226,799 y DE-A 35 11 273.

60 *Con relación al solvente orgánico:* Ejemplos de solventes orgánicos apropiados son aquellos solventes orgánicos que tienen una constante dieléctrica (ϵ_r) en el rango de 7 a 35 (ver C. Reichardt, Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, VCH, 1988, p. 408-410). Ejemplos de solventes preferidos son los alcoholes alifáticos, especialmente alcoholes alifáticos C₁₋₄, éteres y mezclas de los mismos. Ejemplos de solventes más preferidos son aquellos los cuales son esencialmente no solubles en agua bajo las condiciones de reacción.

65 “Esencialmente no soluble en agua bajo las condiciones de reacción” significa que es formado un sistema líquido bifásico. Un sistema líquido bifásico es, por ejemplo, formado bajo las condiciones de reacción con alcoholes alifáticos C₃₋₄, éteres y mezclas de los mismos.

ES 2 308 715 T3

Ejemplos de alcoholes alifáticos C₁₋₄ son metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, 2 metil-propan-2-ol, y 2 metil-propan-1-ol.

- Los alcoholes alifáticos C₃₋₄ más preferidos son seleccionados del grupo que consiste de propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, y 2-metil-propan-2-ol, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de propan-2-ol, butan-1-ol, y butan-2-ol. Estos son también los solventes orgánicos más preferidos usados en el proceso de acuerdo a la presente invención.

Los éteres preferidos son éteres, en el cual GDA es soluble. Los éteres más preferidos son tetrahidrofurano, y 1,2-dimetoxietano.

Con relación al hidróxido de metal alcalino o alcalino térrreo: Ejemplos son hidróxido de sodio, potasio, cesio, calcio y magnesio siendo preferido el hidróxido de sodio.

15

Con relación a la solución de hidróxido de metal alcalino o alcalino térrreo: Preferiblemente la solución tiene una concentración en el rango de 5 a 30% en peso, más preferiblemente en el rango de 15 al 28% en peso.

20

Condiciones de reacción:

Convenientemente la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo a una temperatura en el rango de 20 a 110°C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 30°C a 90°C, más preferiblemente a una temperatura en el rango de 40°C a 85°C.

Convenientemente el tiempo de reacción está en el rango de 30 a 240 minutos, preferiblemente en el rango de 30 a 120 minutos.

30 Convenientemente la reacción es llevada a cabo a presión normal y puede ser llevada a cabo bajo atmósfera de aire.

En realizaciones específicas de la invención, el proceso comprende pasos adicionales. Estos pasos dependen del solvente orgánico usado (en el paso a).

35 Si la hidrólisis (paso a) es, por ejemplo, llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico el cual es esencialmente no soluble en agua bajo las condiciones de reacción el proceso puede además comprender pasos adicionales b1), c1), d1) y d2) (ver debajo).

40 Si la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo en presencia de metanol el proceso puede además comprender el paso adicional b2) (ver debajo).

Si la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo en presencia de etanol el proceso puede además comprender pasos adicionales b3), c3) y d3) (ver debajo).

45 Si la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico el cual es esencialmente no soluble en agua bajo las condiciones de reacción el proceso de la presente invención preferiblemente comprende el (los) siguiente(s) paso(s) adicional(es).

50 b1) separación de fase de la mezcla de reacción después del final de la reacción en una fase acuosa y en una fase orgánica;

c1) opcionalmente extraer la fase acuosa con el solvente siendo esencialmente no soluble en agua y combinar las fases orgánicas.

55

Paso b1):

La fase acuosa, es decir, la solución acuosa de hidróxido metal alcalino o alcalino térrreo, y el solvente siendo esencialmente no soluble en agua forman un sistema líquido bifásico. Después del final de la reacción, es decir, cuando el compuesto de la fórmula II ha sido hidrolizado a GDA, las dos fases son separadas mutuamente. La fase acuosa contiene el formato metal alcalino o alcalino térrreo formado durante la reacción y la fase orgánica contiene el solvente y el producto.

Preferiblemente la separación fase es realizada a una temperatura en el rango de 40°C a 80°C, más preferiblemente a una temperatura en el rango de 50°C a 70°C.

En una realización preferida de la invención los pasos a), b1) y c1) son realizados posteriormente en el orden dado (el cual es el mejor modo de la invención).

ES 2 308 715 T3

De acuerdo a otras realizaciones específicas del proceso de la presente invención el aislamiento del producto GDA puede ser efectuado por cualquiera de las dos alternativas d1) y d2) para la preparación.

5 *Alternativa 1 (paso d1)):*

Después de que los pasos a), b1) y c1) han sido realizados el solvente siendo esencialmente no soluble en agua es evaporado de la fase orgánica. Esta evaporación es preferiblemente llevada a cabo a una temperatura de 40°C a 80°C y/o a una presión de 5 a 30 mbar.

10

Alternativa 2 (paso d2)):

Después de que los pasos a), b1) y c1) han sido realizados el GDA es cristalizado de la fase orgánica separada. Esto puede ser logrado por enfriamiento de la fase orgánica, preferiblemente a un temperatura de 20 a -10°C, más preferiblemente a una temperatura de 5 a 0°C. A partir del licor madre GDA adicional puede ser cristalizado. Los cristales de GDA son entonces separados del líquido.

20 Si la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo en presencia de metanol el proceso preferiblemente además comprende el paso b2):

b2) cristalizar Grewe-diamina a partir de la solución de reacción.

25

Esto puede ser logrado por enfriamiento de la solución de reacción, preferiblemente a un temperatura en el rango de 20°C a -10°C, más preferiblemente a una temperatura en el rango de 5 a 0°C. A partir del licor madre GDA adicional puede ser cristalizado. Los cristales de GDA son entonces separados del líquido.

30

Si la hidrólisis (paso a) es llevada a cabo en presencia de etanol el proceso preferiblemente comprende además los pasos b3), c3) y d3):

b3) cristalizar el sub-producto de formato alcalino o alcalino téreo de la solución de reacción,

35

c3) separar el formato alcalino o alcalino téreo cristalizado de la solución de reacción, y

d3) evaporar el agua y alcohol de la solución remanente.

40

El paso b3) puede ser logrado por enfriamiento de la solución de reacción, preferiblemente a una temperatura en el rango de 20 a -10°C, mas preferiblemente a una temperatura en el rango de 5 a 0°C. A partir del licor madre, formato de metal alcalino o alcalino téreo adicional puede ser cristalizado.

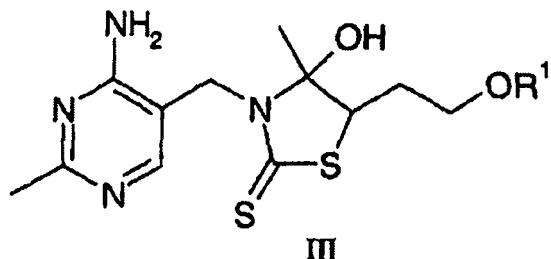
45

Una ventaja adicional del proceso de la presente invención, junto al alto rendimiento (preferiblemente $\geq 98\%$) y la alta pureza del producto (preferiblemente $\geq 97\%$), es que el GDA obtenido es esencialmente libre de anilina, 2-cloroanilina y/o de cualquier formato de metal alcalino o alcalino téreo. En una realización preferida de la invención el contenido de 2-cloroanilina está por debajo de <250 ppm y/o el contenido de cualquier formato de metal alcalino o alcalino téreo formado durante la hidrólisis está por debajo de 2%.

50

El GDA así obtenido puede, por ejemplo, reaccionar posteriormente con disulfuro de carbono y 3-cloro-5-acetoxipentan-2-ona u otro derivado de clorocetona tales como 3-cloro-5-hidroxipentan-2-ona, 3-mercaptop-5-hidroxipentan-2-ona o 3-mercaptop-5-acetoxipentan-2-ona para formar el compuesto de la fórmula III

55



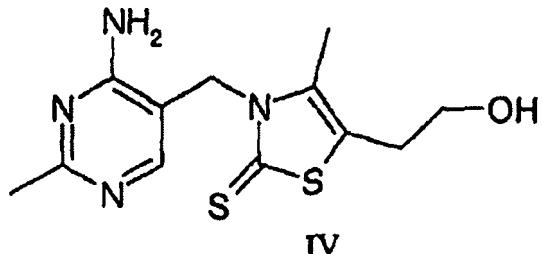
60

con R¹ siendo C₁₋₄ alcanoil, preferiblemente acetil (ver por ejemplo G. Moine y H-P. Hohmann en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VHC, Vol. A 27, 1996, 515-517 y las referencias citadas aquí).

ES 2 308 715 T3

Por lo tanto, tal proceso para la producción de un compuesto de fórmula III es también una parte de la presente invención.

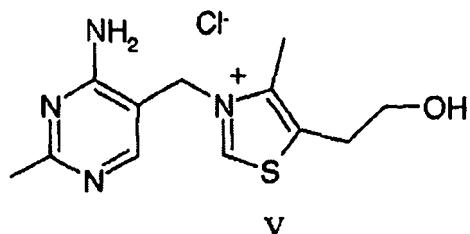
El compuesto de la fórmula III puede entonces ser reaccionado adicionalmente con un ácido para formar el compuesto de fórmula IV



(ver por ejemplo G. Moine y H-P. Hohmann en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VHC, Vol. A 27, 1996, 515-517 y las referencias citadas aquí).

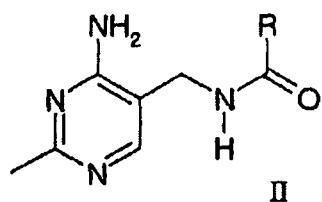
20 Por lo tanto, tal proceso para la producción de un compuesto de fórmula IV es también una parte de la presente invención.

25 El compuesto de la fórmula IV puede entonces ser oxidado adicionalmente, preferiblemente con H₂O₂, a vitamina B₁ de fórmula V

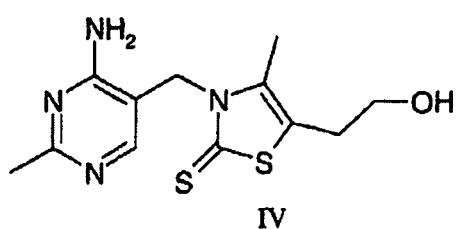


(ver por ejemplo G. Moine y H-P. Hohmann en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VHC, Vol. A 27, 1996, 515-517 y las referencias citadas aquí).

40 Por lo tanto, la presente invención comprende un proceso para la producción de vitamina B₁ donde un compuesto de fórmula II



55 con R siendo hidrógeno o C₁₋₄ alquil de cadena lineal o ramificada, es hidrolizado a Grewe-diamina de acuerdo al proceso de la presente invención descrito anteriormente en detalle, el Grewe-diamina así obtenido es reaccionado adicionalmente a un compuesto de fórmula IV,



preferiblemente como se describió anteriormente en más detalles, y el compuesto así obtenido de fórmula IV es oxidado adicionalmente, preferiblemente con H₂O₂, para producir vitamina B₁.

ES 2 308 715 T3

Finalmente la presente invención comprende el uso de GDA obtenido de acuerdo al proceso de la presente invención como se describió anteriormente como intermediario en un proceso para la producción de la vitamina B₁.

Fig. 1, 2 y 3

Fig. 1: Perspectiva general de los métodos de aislamiento.

Fig. 2: Hidrólisis de NFGDA(= N-formil Grewe-diamina) y separación de residuales en C₃-alcoholes.

Fig. 3: Hidrólisis de NFGDA(= N-formil Grewe-diamina) y separación de residuales en C₄-alcoholes.

En las figuras las siguientes abreviaturas son usadas: "NFGDA" = N-Formil GDA, "IT" = temperatura interna, "w/w" = peso/peso, "eq." = equivalentes molares, "h" = horas.

La Fig. 1 da una breve perspectiva general del proceso donde el metanol o etanol son usados como un solvente para la hidrólisis de un compuesto de fórmula II (lado izquierdo) y el proceso donde los alcoholes alifáticos C₃ y C₄ son usados como solventes para el hidrólisis de un compuesto de fórmula II (lado derecho).

Cuando el metanol o etanol son usados como solventes para la hidrólisis de un compuesto de la formula II la solución de la reacción es un sistema de reacción homogéneo, mientras que cuando los alcoholes alifáticos C₃ y C₄ son usados como solventes para el mismo propósito la solución de reacción es un sistema de reacción heterogéneo.

Si el metanol es usado como el solvente, el GDA puede ser obtenido cristalización fuera de la solución de reacción.

Si el etanol es usado como solvente, el formato de sodio sub-producto es separado del producto GDA por cristalización. El propio GDA es entonces obtenido por concentración de la solución después de la separación del formato de sodio cristalino (ver tabla 2 debajo).

Cuando los alcoholes alifáticos C₃ o C₄ o mezclas de los mismos son usados como el solvente el agua y la fase orgánica son separadas al final de la reacción y el GDA es obtenido por concentración de la fase orgánica (ver alternativa 1 debajo) o por cristalización de GDA fuera de la fase orgánica (ver alternativa 2 debajo).

La Fig.2 muestra un esquema de un ejemplo de preparación y aislamiento del GDA hidrolizado de acuerdo a la presente invención cuando la hidrólisis es realizada en un alcohol alifático C₃ o mezclas de los mismos. Como material de partida es usado NFGDA con un pureza de 95% y un contenido de 2-cloroanilina de un máximo de 4000 ppm. La hidrólisis es llevada a cabo reaccionando una solución de alcohol C₃ conteniendo 20% en peso de NFGDA (basado en la cantidad total de la solución de reacción) con una solución acuosa de NaOH conteniendo 1.05 equivalentes molares de NaOH (basado en la cantidad molar de NFGDA) a una temperatura de 80 a 85°C durante 2 a 5 horas. Después de eso, la fase orgánica y la acuosa son separadas mutuamente a una temperatura de 40 a 60°C.

La fase de agua es extraída con alcohol C₃ y entonces es evaporada para recuperar el formato de sodio en un rendimiento de 80 a 90% basado en la cantidad de formato de sodio (= cantidad de NFGDA usado) formado durante la hidrólisis (ver lado derecho de la figura).

Para la preparación de la fase orgánica existen dos alternativas:

De acuerdo a la alternativa 1 (lado izquierdo) la fase orgánica es concentrada, es decir, el solvente es evaporado, a una temperatura de 50°C y a una presión de 10 mbar. En el alcohol C₃ separado de esta manera se encuentra el 90-95% de la 2-cloroanilina contenida en el material de partida. El GDA aislado de esta manera es además secado a una temperatura de 60°C a una presión de 20 mbar durante 12 horas. El GDA obtenido de esta manera tiene una pureza de 90-94%, un contenido de 2-cloroanilina por debajo de 250 ppm, contiene 6-10% de formato de sodio y el rendimiento de GDA aislado (basado en la cantidad de NFGDA usado) es 93-98%.

De acuerdo a la alternativa 2 (medio) la fase orgánica es enfriada a una temperatura de 0°C durante 12 horas con lo que el GDA cristaliza. Los cristales separados son entonces secados a una temperatura de 60°C y a una presión de 20 mbar durante 12 horas. El GDA obtenido de esta manera tiene una pureza de 94-96%, un contenido de 2-cloroanilida por debajo 50 ppm, contiene 4-6% de formato de sodio y el rendimiento de GDA aislado (basado en la cantidad de NFGDA usado) es 75-80%.

La Fig. 3 muestra un esquema de un ejemplo de preparación y aislamiento del GDA hidrolizado de acuerdo a la presente invención cuando la hidrólisis es realizada en un alcohol alifático C₄ o mezclas de los mismos. Como material de partida es usado NGFDA con una pureza de 95% y un contenido máximo de 2-cloroanilina de 4000 ppm. La hidrólisis es llevada a cabo por reacción de la solución de alcohol C₄ conteniendo 20% en peso de NFGDA (basado en la cantidad total de solución de reacción) con una solución acuosa de NaOH conteniendo 1.05 equivalentes molares de NaOH (basado en la cantidad molar de NFGDA) a una temperatura de 80 a 100°C durante 1 a 4 horas. Después de eso la fase orgánica y la fase acuosa son separadas mutuamente a una temperatura de 40 a 60°C.

ES 2 308 715 T3

La fase de agua es extraída con alcohol C₄ y entonces evaporada para recobrar el formato de sodio en un rendimiento de 80 a 90% basado en la cantidad de formato de sodio (= cantidad de NFGDA usado) formado durante la hidrólisis (ver lado derecho de la figura).

5

Para la preparación de la fase orgánica existen dos alternativas:

De acuerdo a la alternativa 1 (lado izquierdo) la fase orgánica es concentrada, es decir, el solvente es evaporado, a una temperatura de 60°C y a una presión de 20 mbar. En el alcohol C₄ separado de esta manera se encuentra el 10 90-95% de la 2-cloroanilina contenida en el material de partida. El GDA aislado de esta manera es además secado a una temperatura de 60°C y a una presión de 20 mbar durante 12 horas. El GDA obtenido de esta manera tiene una pureza de 93-95%, un contenido de 2-cloroanilina por debajo de 250 ppm, contiene 2-6% de formato de sodio y el rendimiento del GDA aislado (basado en la cantidad de NFGDA usado) es 96-98%.

15 De acuerdo a la alternativa 2 (medio) la fase orgánica es enfriada a una temperatura de 0°C durante 12 horas con lo que el GDA cristaliza. Los cristales separados son entonces secados a una temperatura de 60°C y a una presión de 20 mbar durante 12 horas. El GDA obtenido de esta manera tiene una pureza de 94-97%, un contenido de 2-cloroanilina por debajo de 50 ppm, contiene 2-4% de formato de sodio y el rendimiento de GDA aislado (basado en la cantidad de NFGDA usado) es 75-80%.

20

La presente invención es además ilustrada por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

25 Las condiciones de hidrólisis, el método de aislamiento de GDA así como el método de aislamiento de formato de sodio de los ejemplos 1 al 33 son descritos brevemente en las siguientes tablas 1 a 9. Para los ejemplos 3-8, 10, 11, 13, 15 y 17-33 solamente esta corta descripción es dada.

30 Las siguientes abreviaturas son usadas:

“NFGDA” significa N-formil Grewe-diamina (compuesto II con R = hidrógeno), “ML” significa licor madre, “rpm” significa revoluciones por minuto; “GC” significa cromatografía de gas, “HPLC” significa cromatografía líquida de alto desempeño/presión, “int” significa interno, “ext.” significa externo, “toda la noche” significa 12 horas.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 715 T3

TABLA 1

Ejemplos 1 al 4

Ejemplo	1	2	3	4
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	53.5	107	200	300
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	metanol	etanol	etanol	Propan-1-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	9.7	9.7	7.0	9.7
Concentración [% NFGDA]	26.5	22.0	25.0	18.8
Temperatura [°C]	76	80	80	80
Tiempo [hora(s)]	4.5	4.0	4.0	5.0
Método de aislamiento de GDA				
	Cristalización y concentración de ML	Concentración de la solución	Concentración de la solución	Concentración de la solución
Método de aislamiento del formato de sodio				
		Cristalización	Cristalización	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	1			
Tiempo [hora(s)]	12			
Rendimiento de la cristalización [%]	35.9			
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	60.0			
Rendimiento total [%]	95.9			

ES 2 308 715 T3

TABLA 2

Ejemplos 5 al 8

Ejemplo	5	6	7	8
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	300	1000	300	300
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	Propan-1-ol	Propan-2-ol	Propan-2-ol	Propan-2-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	4.0	10.6	9.7	9.7
Concentración [%NFGDA]	30.0	16.4	18.8	18.8
Temperatura [°C]	94	82	80	80
Tiempo [hora(s)]	4.5	4.0	4.5	5.0
Método de aislamiento de GDA				
	Segunda extracción de H ₂ O	Segunda extracción de H ₂ O	Concentración de la solución	Cristalización y concentración de ML
	Cristalización y concentración de ML	Concentración de la solución		
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	1			20
Tiempo [hora(s)]	12			12
Rendimiento de la cristalización [%]	73.8			42.5
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	17.9			51.5
Rendimiento total [%]	91.7			94.0

ES 2 308 715 T3

TABLA 3

Ejemplos 9 al 12

Ejemplo	9	10	11	12
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	300	200	300	300
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	Propan-2-ol	Propan-2-ol	Propan-2-ol	Propan-2-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	9.7	9.7	4.9	4.0
Concentración [%NFGDA]	18.8	18.9	27.6	30.0
Temperatura [°C]	83	80	80	84
Tiempo[hora(s)]	5.5	4.5	5.0	4.0
Método de aislamiento de GDA				
	Segunda extracción de H ₂ O	Segunda extracción de H ₂ O	Cristalización y concentración de ML	Segunda extracción de H ₂ O
	Concentración de la solución	Concentración de la solución		Cristalización y concentración de ML
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	
Cristalización				
Temperatura [°C]			1	1
Tiempo[hora(s)]			12	12
Rendimiento de la cristalización [%]			75.4	76.6
Rendimiento del licor madre (ML) [%]			13.4	16.8
Rendimiento total [%]			88.8	93.4

ES 2 308 715 T3

TABLA 4
Ejemplos 13 al 16

Ejemplo	13	14	15	16
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	300	200	300	1000
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	Propan-2-ol	Butan-1-ol	Butan-1-ol	Butan-1-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	3.0	10.0	10.0	7.8
Concentración [%NFGDA]	33.5	16.1	16.1	16.1
Temperatura [°C]	85	100	100	100
Tiempo[hora(s)]	3.5	1.5	3.0	4.0
Método de aislamiento de GDA				
	Segunda extracción de H ₂ O	Cristalización y concentración de ML	Segunda extracción de H ₂ O	Segunda extracción de H ₂ O
	Cristalización y concentración de ML		Concentración	Concentración
Método de aislamiento del formato de sodio				
		Separación de fases	Separación de fases	
Cristalización				
Temperatura [°C]	1	1		
Tiempo[hora(s)]	12	12		
Rendimiento de la cristalización [%]	77.4	82.7		
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	16.6	10.2		
Rendimiento total [%]	94	92.9		

60

65

ES 2 308 715 T3

TABLA 5
Ejemplos 17 al 20

Ejemplo	17	18	19	20
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	200	200	200	200
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	butan-1-ol	butan-1-ol	butan-1-ol	butan-1-ol
Cantidad de solvente [moles equivalente]	9.7	7.0	5.0	5.0
Concentración [%NFGDA]	16.5	20.3	24.5	24.5
Temperatura [°C]	80	80	80	100
Tiempo [hora(s)]	4.0	4.0	4.0	1.5
Método de aislamiento de GDA				
	Cristalización y concentración de ML	Cristalización y concentración de ML	Cristalización y concentración de ML	Segunda extracción de H ₂ O
				Concentración
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	20	1	20	
Tiempo [hora(s)]	12	12	12	
Rendimiento de la cristalización [%]	39.5	71.2	65.6	
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	47.1	18.0	26.4	
Rendimiento total [%]	86.6	89.2	92.0	

ES 2 308 715 T3

TABLA 6
Ejemplos 21 al 24

Ejemplo	21	22	23	24
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	200	200	200	200
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	butan-1-ol	butan-1-ol	butan-1-ol	2-metil-propan-1-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	4.0	4.0	3.0	9.7
Concentración [%NFGDA]	27.4	27.4	30.9	16.5
Temperatura [°C]	80	100	80	80
Tiempo [hora(s)]	4.0	4.0	4.0	4.0
Método de aislamiento de GDA				
	Cristalización y concentración de ML			
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	1	1	20	20
Tiempo [hora(s)]	10	12	12	48
Rendimiento de la cristalización [%]	73.3	71.3	69.1	47.7
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	20.6	19.1	18.4	42.7
Rendimiento total [%]	93.9	90.4	87.5	90.4

60

65

ES 2 308 715 T3

TABLA 7
Ejemplos 25 al 28

Ejemplo	25	26	27	28
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	200	200	200	200
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	2-metil-propan-1-ol	2-metil-propan-1-ol	butan-2-ol	butan-2-ol
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	7.5	7.3	15.0	10.0
Concentración [%NFGDA]	19.5	19.9	11.5	16.1
Temperatura [°C]	80	100	100	100
Tiempo [hora(s)]	4.0	4.0	4.0	4.0
Método de aislamiento de GDA				
	Cristalización y concentración de ML	Segunda extracción de H ₂ O	Segunda extracción de H ₂ O	Segunda extracción de H ₂ O
		Concentración	Concentración	Concentración
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	20			
Tiempo [hora(s)]	12			
Rendimiento de la cristalización [%]	49.9			
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	38.8			
Rendimiento total [%]	88.6			

ES 2 308 715 T3

TABLA 8
Ejemplos 29 al 32

Ejemplo	29	30	31	32
Condiciones de la hidrólisis				
NFGDA [mmol]	200	200	200	100
NaOH [equivalentes molares]	1.05	1.05	1.05	1.05
Solvente	butan-2-ol	butan-2-ol	butan-2-ol	Tetrahidrofurano
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	9.7	7.5	7.1	20.0
Concentración [%NFGDA]	16.5	19.5	20.1	9.7
Temperatura [°C]	80	80	100	63
Tiempo[hora(s)]	4.0	4.0	4.0	4.0
Método de aislamiento de GDA				
	Cristalización y concentración de ML			
Método de aislamiento del formato de sodio				
	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases	Separación de fases
Cristalización				
Temperatura [°C]	1	20	1	20
Tiempo[hora(s)]	12	12	12	48
Rendimiento de la cristalización [%]	67.6	65.3	70.4	67.9
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	22.7	27.5	21.4	13.5
Rendimiento total [%]	90.3	92.8	91.8	81.4

ES 2 308 715 T3

TABLA 9

Ejemplo 33 (de acuerdo al proceso de la presente invención)

Ejemplo	33
Condiciones de la hidrólisis	
NFGDA [mmol]	200
NaOH [equivalentes molares]	1.05
Solvente	1,2-dimetoxietano
Cantidad de solvente [equivalentes molares]	9.7
Concentración [%NFGDA]	14.2
Temperatura [°C]	80
Tiempo [hora(s)]	4.0
Método de aislamiento de GDA	
	Cristalización y concentración de ML
Método de aislamiento de formato de sodio	
	Separación de fases
Cristalización	
Temperatura [°C]	20
Tiempo [hora(s)]	12
Rendimiento de la cristalización [%]	83.8
Rendimiento del licor madre (ML) [%]	8.5
Rendimiento total [%]	92.3

Los ejemplos 1, 2, 9, 12, 14 y 16 son descritos en más detalles en lo siguiente.

40 Ejemplo 1

Preparación de GDA en metanol

45 Bajo una atmósfera de Ar de 9.36 g (53.5 mmol) de NFGDA fueron suspendidos en 16.6 g de metanol. La suspensión fue agitada a 400 rpm y calentada a 340 K (temperatura interna). 6.97 ml(56.2 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 25.17% en peso, fueron añadidos dentro de 30 minutos (0.23 ml/min). La mezcla fue agitada a 349 K durante 4 horas. La mezcla fue enfriada a 0°C con un baño de hielo toda la noche y filtrada. Los cristales fueron secados a 333 K, 20 mbar toda la noche.

50 4.26 g de cristales amarillentos claros fueron obtenidos con una pureza de 62.25% de GDA, analizado por HPLC (estándar int.), 20 ppm de 2-cloroanilina, 36.8% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 0.7% de agua, analizado por titulación Karl-Fischer, 40 ppm de metanol, analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado 35.9% basado en NFGDA. Los licores madre fueron evaporados bajo presión reducida (10 mbar, 323 K) y secados a 333 K, 20 mbar toda la noche. 7.58 g de residuo amarillento contenía 58.56% GDA, analizado por HPLC (estándar int.), 27.0% de formato de sodio, 80 ppm de 2-cloroanilina, analizado por HPLC (estándar ext.), 11.4% agua, analizado por titulación Karl-Fischer, 1 ppm de metanol analizado por GC-Headspace. Rendimiento 60% basado en NFGDA. El rendimiento químico de la reacción fue 95.9% basado en NFGDA. 56.3% de formato de sodio fueron aislados en el residuo de licores madres y 43.1% fueron detectados en los cristales amarillentos claros del GDA aislado.

60

Ejemplo 2

Preparación de GDA en etanol

65 Bajo una atmósfera de Ar 18.72 g (107 mmol) de NFGDA fueron suspendidos en 47.8 g de etanol. La suspensión fue agitada a 350 rpm y calentada a 353 K (temperatura interna). 18.64 g (112.3 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 24.1% en peso, fueron añadidos durante 20 minutos. La mezcla fue agitada a 353 K durante 3 horas 40

ES 2 308 715 T3

5 minutos. El formato de sodio precipitó durante la reacción. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada. Los cristales de formato de sodio fueron secados a 323 K, 20 mbar toda la noche. 4.86 g de cristales blancos fueron obtenidos con una pureza de 94.04% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 0.88% GDA, analizado por HPLC (estándar int.). Fueron aislados 62.8% de formato de sodio basado en NFGDA. La solución de alcohol fue evaporada bajo presión reducida (10 mbar, 313 K).

10 19.03 g de cristales amarillentos fueron obtenidos con una pureza de 68.28% de GDA, analizados por HPLC (estándar int.), 12.1% de formato de sodio, 610 ppm, de 2-cloroanilina, analizada por HPLC (estándar ext.), 13.5% de agua, analizada por titulación Karl-Fischer, 280 ppm de etanol, analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado de 87.9% basado en NFGDA. El rendimiento químico de la reacción fue 88.2% basado en NFGDA. 31.6% de formato de sodio fueron aislados en los cristales amarillentos claros del GDA aislado.

Ejemplo 9

15 *Preparación de GDA en propan-2-ol*

(Aislamiento de GDA por concentración en fase orgánica (alcohol)).

20 Bajo una atmósfera de Ar 52.5 g (300 mmol) de NFGDA fueron suspendidos en 175 g de propan-2-ol. La suspensión fue agitada a 400 rpm y calentada a 355 K (temperatura interna). 38.95 ml (315 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 25.35% en peso, fueron añadidos durante 30 minutos (1.3 ml/min). La mezcla fue agitada a 356 K durante 5 horas. La separación de fase líquido-líquido fue llevada a cabo a 353 K. 10 ml de agua destilada fueron añadidos a la fase de agua para evitar la cristalización del formato de sodio. La fase de agua fue extraída a temperatura ambiente con 3 x 15 ml de propan-2-ol. 60.81 g de la fase de agua fueron obtenidos contenido 28.92% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.). GDA y 2-cloroanilina no fueron detectadas, analizado por HPLC (estándar int./ext.). Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas bajo presión reducida (10 mbar, 323 K) toda la noche y secadas a 333 K, 20 mbar. 1430 ppm de 2-cloroanilina fueron detectadas en propan-2-ol destilado.

25 30 45.84 g de cristales amarillentos claros fueron obtenidos con una pureza de 87.09% de GDA, analizados por HPLC (estándar int.), 390 ppm de 2-cloroanilina, 4.5% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 8.3% de agua, analizada por titulación Karl-Fischer, 420 ppm de metanol, analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado 96.3% basado en NFGDA. 86.2% de formato de sodio fueron aislados en la fase de agua y 10.1% fueron detectados en los cristales amarillentos claros del GDA aislado.

35

Ejemplo 12

40 *Preparación de GDA en propan-2-ol*

(Aislamiento de GDA por cristalización de la fase orgánica (alcohol)).

45 Bajo una atmósfera de Ar 52.5 g (300 mmol) de NFGDA fueron suspendidos en 72.1 g de propan-2-ol. La suspensión fue agitada a 500 rpm y calentada a 356 K (temperatura interna). 39.1 ml (315 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 25.17% en peso, fueron añadidos durante 30 minutos (1.3 ml/min). La mezcla fue agitada a 357 K durante 3.5 horas. La separación de fase líquido-líquido fue llevada a cabo a 343 K. 10 ml de agua destilada fueron añadidos a la fase de agua para evitar la cristalización del formato de sodio. La fase de agua fue extraída a temperatura ambiente con 3 x 15 ml de propan-2-ol. 53.97 g de fase de agua fueron obtenidos contenido 33.24% de formato de sodio, traza de 2-cloroanilina, analizado por HPLC (estándar ext.) y <0.1% de GDA, analizado por HPLC (estándar int.). Las fases orgánicas combinadas fueron enfriadas a 0°C con un baño de hielo toda la noche y filtradas. Los cristales fueron secados a 333K, 20 mbar toda la noche.

50 55 33.20 g de cristales blancos fueron obtenidos con una pureza de 95.60% de GDA, analizados por HPLC (estándar int.), 130 ppm de 2-cloroanilina, 4.4% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 1.0% de agua, analizada por titulación Karl-Fischer, traza de propan-2-ol, analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado 76.60% basado en NFGDA. Los licores madre fueron evaporados bajo presión reducida (10 mbar, 323 K) y secados a 333 K, 20 mbar toda la noche.

55 60 8.75 g de residuo amarillento contenía 79.60% de GDA, analizado por HPLC (estándar int.), 6.1% de formato de sodio, 1250 ppm de 2-cloroanilina, analizado por HPLC (estándar ext.), 8.1% agua, analizado por titulación Karl-Fischer, 110 ppm de propan-2-ol analizado por GC-Headspace. Rendimiento 16.8% basado en NFGDA. El rendimiento químico de la reacción fue 93.4% basado en NFGDA. 87.8% de formato de sodio fueron aislados en la fase de agua y 7.2% fueron detectados en los cristales blancos del GDA aislado.

65

ES 2 308 715 T3

Ejemplo 14

Preparación de GDA en butano-1-ol

- 5 (Aislamiento de GDA por cristalización de la fase orgánica (alcohol)).

Bajo una atmósfera de Ar 35.0 g (200 mmol) de NFGDA fueron suspendidos en 149 g de butan-1-ol. La suspensión fue agitada a 400 rpm y calentado a 373 K (temperatura interna). 26.1 ml (210 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 25.17% en peso, fueron añadidos durante 30 minutos (0.87 ml/min). La mezcla fue agitada a 353 K durante 10 1 hora. La separación de fase líquido-líquido fue llevada a cabo a 297 K. 10 ml de agua destilada fueron añadidos a la fase de agua para evitar la cristalización del formato de sodio. La fase de agua fue extraída a temperatura ambiente con 3 x 10 ml de butan-1-ol. 47.8 g de fase de agua fueron obtenidos contenido 24.6% de formato de sodio y 0.3% de GDA analizado por HPLC (estándar int.). Las fases orgánicas combinadas fueron enfriadas a 0°C con un baño de hielo toda la noche y filtradas. Los cristales fueron secados a 333K, 20 mbar toda la noche.

15 24.2 g de cristales blancos fueron obtenidos con una pureza de 94.50% de GDA, analizados por HPLC (estándar int.), 95 ppm de 2-cloroanilina, 3.9% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 1.0% de agua, analizada por titulación Karl-Fischer, 400 ppm de butan-1-ol, analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado 82.7% basado en NFGDA. Los licores madre fueron evaporados bajo presión reducida (15 mbar, 333 K) y secados a 333 K, 20 mbar toda la noche.

20 25 3.1 g de residuo amarillento contenía 91.60% GDA, analizado por HPLC (estándar int.), 0.8% de formato de sodio, 650 ppm de 2-cloroanilina, analizado por HPLC (estándar ext.), 5.1% de agua, analizado por titulación Karl-Fischer, 500 ppm de butan-1-ol analizado por GC-Headspace. Rendimiento 10.2% basado en NFGDA. El rendimiento químico de la reacción fue 92.9% basado en NFGDA. 86.2% de formato de sodio fueron aislados de la fase de agua y 6.9% fueron detectados en los cristales blancos del GDA aislado.

Ejemplo 16

Preparación de GDA en butan-1-ol

- 30 (Aislamiento de GDA por concentración de la fase orgánica (alcohol)).

35 Bajo una atmósfera de argón a 186.9 g (1000 mmol) de NFGDA fueron añadidos 810 g de butano-1-ol. La suspensión fue agitada a 400 rpm y calentada a 373 K (temperatura interna). 129.8 ml (1050 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 25.35% en peso, fueron añadidos durante 30 minutos (4.33 ml/min). La solución de reacción fue agitada a 373 K durante 3.5 horas. Al final de la reacción la temperatura interna fue enfriada a 313 K. La separación de fase líquido-líquido fue llevada a cabo a 313 K. 50 ml de agua destilada fueron añadidos a la fase de agua para evitar la cristalización de formato de sodio. La fase de agua fue extraída a temperatura ambiente con 3 x 50 ml de butan-1-ol. 40 186.6 g de fase de agua fueron obtenidos contenido 33.1% de formato de sodio analizado por HPLC (estándar ext.) y <0.1% de GDA analizado por HPLC (estándar int.). 2-Cloroanilina fue no detectada, analizado por HPLC (estándar ext.). Las fases orgánicas combinadas fueron evaporadas bajo presión reducida (20 mbar, 333 K) y secadas a 333 K, 20 mbar toda la noche. 565 ppm de 2-cloroanilina fueron detectados en butan-1-ol destilado.

45 50 139.70 g de cristales amarillentos claros fueron obtenidos con una pureza de 95.20% GDA, analizado por HPLC (estándar int.), 200 ppm de 2-cloroanilina, 3.6% de formato de sodio, analizado por HPLC (estándar ext.), 0.9% de agua, analizado por titulación Karl-Fischer, 650 ppm de butan-1-ol analizado por GC-Headspace. Rendimiento del aislado 96.2% basado en NFGDA. 90.9% de formato de sodio fueron aislados de la fase de agua y 7.4% fueron detectados en los cristales amarillento claros del GDA aislado.

Los resultados concernientes al rendimiento y la pureza de los ejemplos 1 al 33 están resumidos en la siguiente Tabla 10.

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 10: En la siguiente "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "ProH" significa 1-propanol, "iPrOH" significa 2-propanol, "BuOH" significa 1-butanol, "Bu2OH" significa 2-butanol, "2-MeProH" significa 2-metil-propano-1-ol, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "THF" significa tetrahidrofurano, "n.f." significa no encontrado, * en base seca

Ejemplo	Solvente	Concentración de NFODA [% en Peso]	Temperatura [°C]	Tiempo de Reacción [hora (s)]	Rendimiento del producto [%]	Pureza del producto = de 2-cloroanilina en GDA en linea en el producto [ppm]	Contenido de producto [% en peso]	Material no partida no convertido separado [% de la cantidad formada]	Cantidad de formato de sodio separado [% de la cantidad formada]
1	MeOH	26.5	76	4.5	95.9	62.2	20	<0.1	56.3
2	EtOH	22.0	80	4.0	88.2	84.9*	700*	n. f.	62.8
3	EtOH	25.0	80	4.0	99.9	84.0*	120*	0.1	64.3
4	ProH	18.8	80	5.0	93.9	92.9*	1700*	0.3	64.3
5	ProH	30.0	94	4.5	91.7	90.8*	20	<0.1	86.4
6	iPrOH	16.4	82	4.0	95.3	87.9*	250*	0.9	72.5
7	iPrOH	18.8	80	4.5	93.4	93.8	2560	0.8	89.1
8	iPrOH	18.8	80	5.0	94.4	91.0	10	0.8	86.4
9	iPrOH	18.8	83	5.5	96.3	94.1*	420*	0.8	86.2

ES 2 308 715 T3

Ejemplo	Solvente	Concentración de NF GDA [% en Peso]	Temperatura [°C]	Tiempo de Reacción [hora(s)]	Rendimiento del producto [%]	Pureza del producto = de 2-cloroanilina en GDA en el producto [ppm]	Contenido de producto en el producto [% en peso]	Material de partida no convertido [%]	Cantidad de sodio separado [% de la cantidad formada]
10	iPROH	18.9	80	4.5	98.3	90.5	75	2.4	76.4
11	iPROH	27.6	80	5.0	90.1	93.2	60	< 0.1	88.0
12	iPROH	30.0	84	4.0	93.4	95.6	135	< 0.1	87.8
13	iPROH	33.5	85	3.5	94.0	93.9	< 10	< 0.1	81.5
14	BuOH	16.1	100	1.5	93.4	94.5	< 5	0.2	86.2
15	BuOH	16.1	100	3.0	98.4	92.6	380	1.6	90.8
16	BuOH	16.1	100	4.0	96.2	95.2	200	0.2	90.9
17	BuOH	16.5	80	4.0	89.0	100.0	35	0.6	89.9
18	BuOH	20.3	80	4.0	93.0	87.6	10	0.1	88.8
19	BuOH	24.5	80	4.0	93.4	87.4	40	n.f.	90.3
20	BuOH	24.5	100	1.5	96.5	91.3	10	0.4	65.9
21	BuOH	27.4	80	4.0	96.2	97.4	30	n.f.	84.9
22	BuOH	27.4	100	4.0	93.2	87.8	60.0	n.f.	84.1

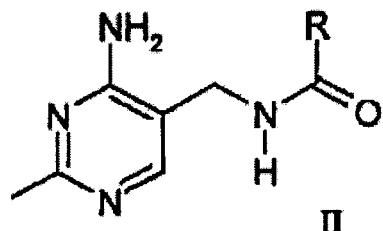
ES 2 308 715 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ejemplo	Solvente	Concentración de NEtDA [% en Peso]	Temperatura [°C]	Tiempo de rendimiento Reacción [hora(s)]	Pureza del producto = de 2-cloroanileno contenido en GDA en el producto [%]	Material de partida no convertido [%]	Cantidad de formato de sodio separado [% de la cantidad formada]
23	BuOH	30.9	80	4.0	89.8	94.1	< 5 n.f. 87.1
24	2-MeProH	16.5	80	4.0	90.9	97.2 <5	0.7 90.3
25	2-MeProH	19.5	80	4.0	91.9	90.5 700	0.3 94.0
26	2-MeProH	19.9	100	4.0	96.8	90.7 170	1.4 89.5
27	Bu2OH	11.5	100	4.0	92.6	87.1 300	5.8 87.0
28	Bu2OH	16.1	100	4.0	98.2	95.0 130	2.1 93.7
29	Bu2OH	16.5	80	4.0	93.0	88.9 20	0.9 94.2
30	Bu2OH	19.5	80	4.0	93.6	90.3 20	0.5 91.5
31	Bu2OH	20.1	100	4.0	95.1	96.7 n.f.	1.3 89.8
32	THF	9.7	63	4.0	92.6	96.2* < 10*	4.5 81.2
33	DME	14.2	80	4.0	94.2	100.0 55	n.f. 91.9

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de Grewe-diamina que comprende el siguiente paso:
 5 hidrolizar el compuesto de la fórmula II,



20 donde R es hidrógeno o C₁₋₄ alquil de cadena lineal o ramificada, con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o alcalino téreo **caracterizado** porque la hidrólisis es llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico que tiene un punto dieléctrico constante en el rango de 7 a 35.

25 2. El proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, **caracterizado** porque el solvente orgánico es un alcohol alifático, un éter o cualquier mezcla de los mismos.

30 3. El proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, **caracterizado** porque el alcohol alifático es un alcohol alifático C₁₋₄ o cualquier mezcla del mismo.

35 4. El proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, **caracterizado** porque el alcohol alifático es un alcohol alifático C₃₋₄, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol y 2-metil-propan-2-ol, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en propan-2-ol, butan-1-ol y butan-2-ol.

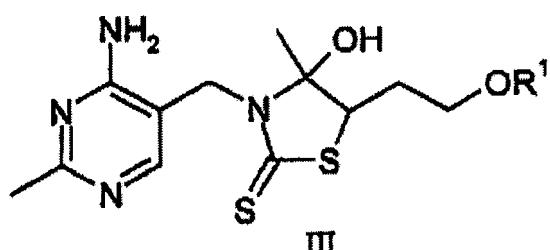
40 5. El proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, **caracterizado** porque el éter es un éter en el cual Grewe-diamina es soluble.

45 6. El proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, **caracterizado** porque el éter es tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

7. El proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R es hidrógeno o metil, preferiblemente hidrógeno.

45 8. El proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la hidrólisis es llevada a cabo a una temperatura en el rango de 20 a 110°C.

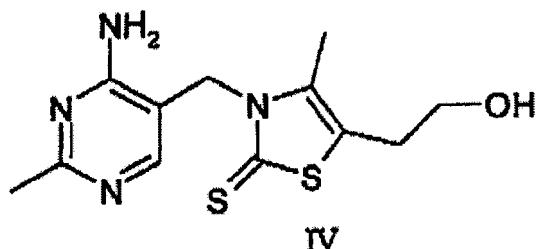
50 9. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula III



65 donde R¹ es C₁₋₄-alcanoil, preferiblemente acetil, **caracterizado** porque el Grewe-diamina obtenido por el proceso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes es reaccionado con disulfuro de carbono y un derivado de clorocetona, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en 3-cloro-5-hidroxipentano-2-ona, 3-cloro-5-acetoxipentano-2-ona, 3-mercaptop-5-hidroxipentano-2-ona, 3-mercaptop-5-acetoxipentano-2-ona y cualquier mezcla de los mismos.

ES 2 308 715 T3

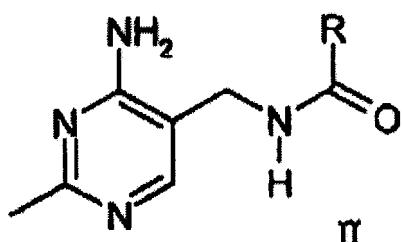
10. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula IV.



15

caracterizado porque el compuesto de fórmula III obtenido en un proceso de acuerdo a la reivindicación 9 es además reaccionado con un ácido.

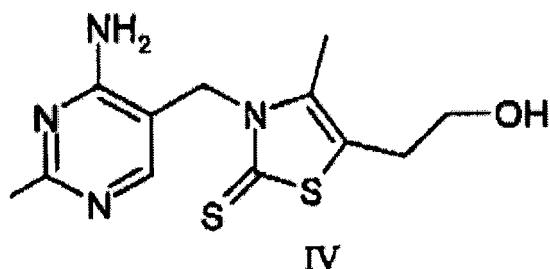
20 11. Un proceso para la producción de vitamina B₁, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula II



35

donde R es hidrógeno o C₁₋₄ alquil de cadena lineal o ramificada es hidrolizado a Grewe-diamina de acuerdo a un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el Grewe-diamina obtenido de esta manera es además reaccionado a un compuesto de fórmula IV,

40



50

preferiblemente como el reivindicado en la reivindicación 10, y el compuesto obtenido de esta manera de fórmula IV es además oxidado, preferiblemente con H₂O₂.

55

12. El uso de Grewe-diamina obtenido de acuerdo al proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como intermedio en un proceso para la preparación de vitamina B₁.

60

65

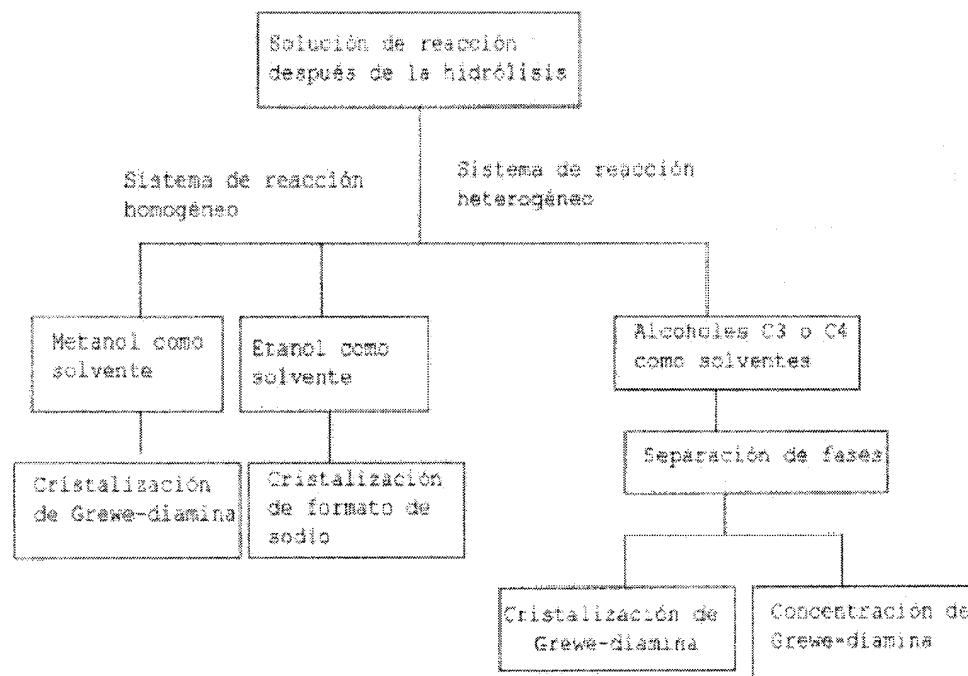


Fig.1

ES 2 308 715 T3

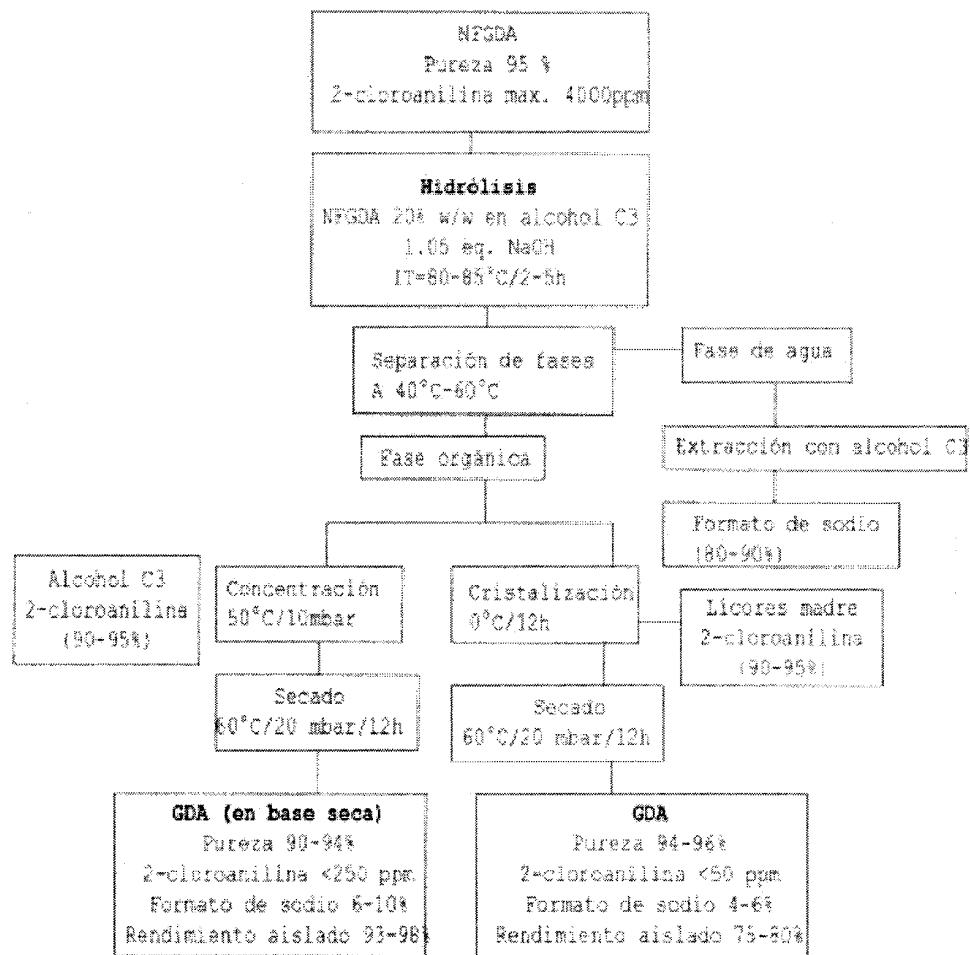


Fig.2

ES 2 308 715 T3

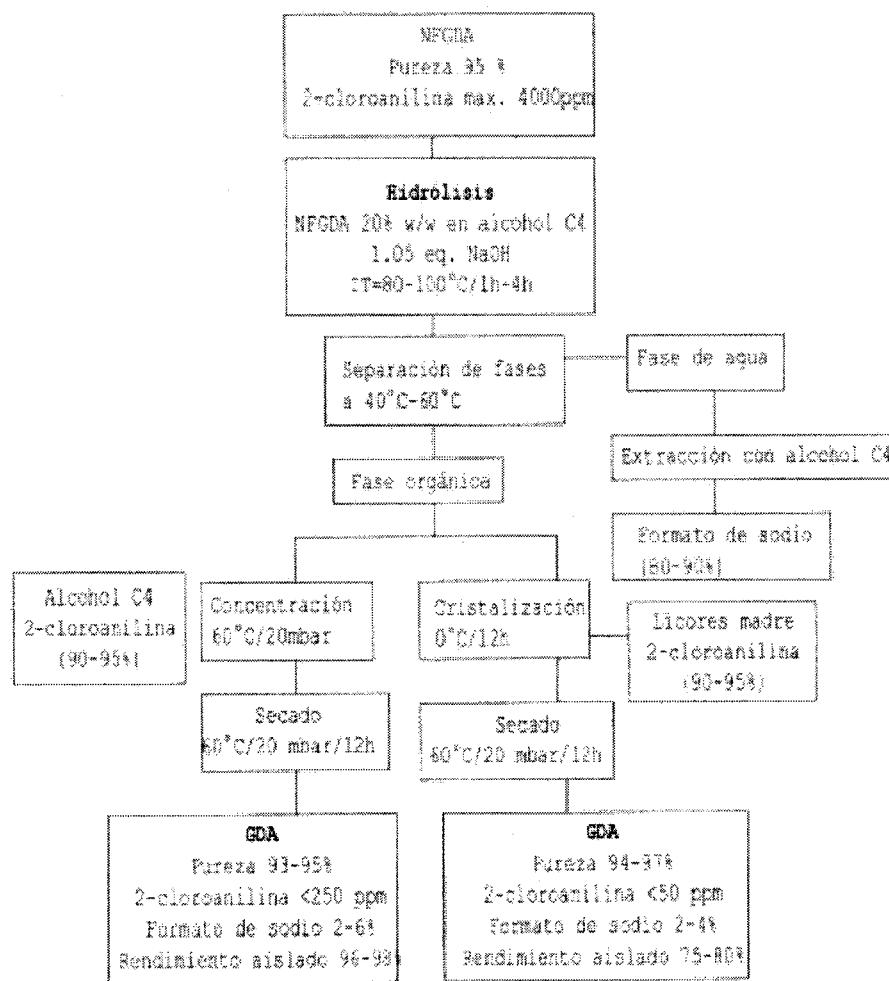


Fig.3