



254837

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDOXAL Y SUS DERIVADOS CON GRUPO ALDEHIDICO PROTEGIDO", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de piridoxal y sus derivados con grupo aldehídico protegido. El núcleo esencial del invento consiste en un nuevo método para aislar el piridoxal de las soluciones reaccionales que se precipitan, método que evita operaciones engorrosas de purificación. En conformidad con el invento, este objeto se logra de la siguiente manera:

Una solución reaccional que contiene piridoxal se trata con sulfhidrato sódico en presencia de agua y ácido. Se forma así ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroxi-



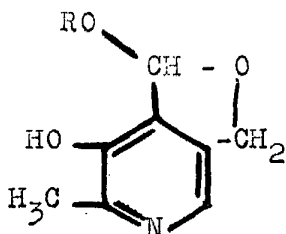
25483

5. -metilsulfónico (al que en lo sucesivo se llamará ácido betain-sulfónico, pues este ácido se presenta en forma de betaína), de fácil cristalización. Este ácido betainsulfónico se separa al cristalizarse. Se le aisla de la solución por simple filtración y puede emplearse sin ulterior purificación para cualquier reacción consecutiva.

El ácido betainsulfónico ha demostrado ser una sustancia clave de extraordinaria importancia.

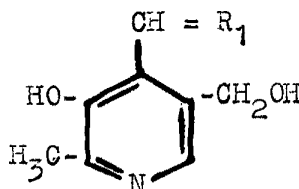
10. Este compuesto puede transformarse en la sal correspondiente del piridoxal, con un rendimiento de 95% aproximadamente, mediante tratamiento con ácido acuoso.

15. También es posible transformar el ácido betainsulfónico, por tratamiento con un alcohol alifático inferior o con glicol, en el acetal correspondiente del piridoxal de la fórmula



en la cual  
R significa un radical alquilo inferior o bien el grupo beta-hidroxietilo.

Por último, también es posible transformar el ácido betainsulfónico, por tratamiento con un reactivo de carbonilo, en el derivado correspondiente del piridoxal con grupo aldehídico protegido de la fórmula.



20. en la cual

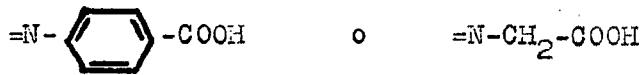
R<sub>1</sub> significa el radical de un reactivo de carbonilo, como por ejemplo un radical de oxima, un radical de hidrazona, un radi-

-3-

254837

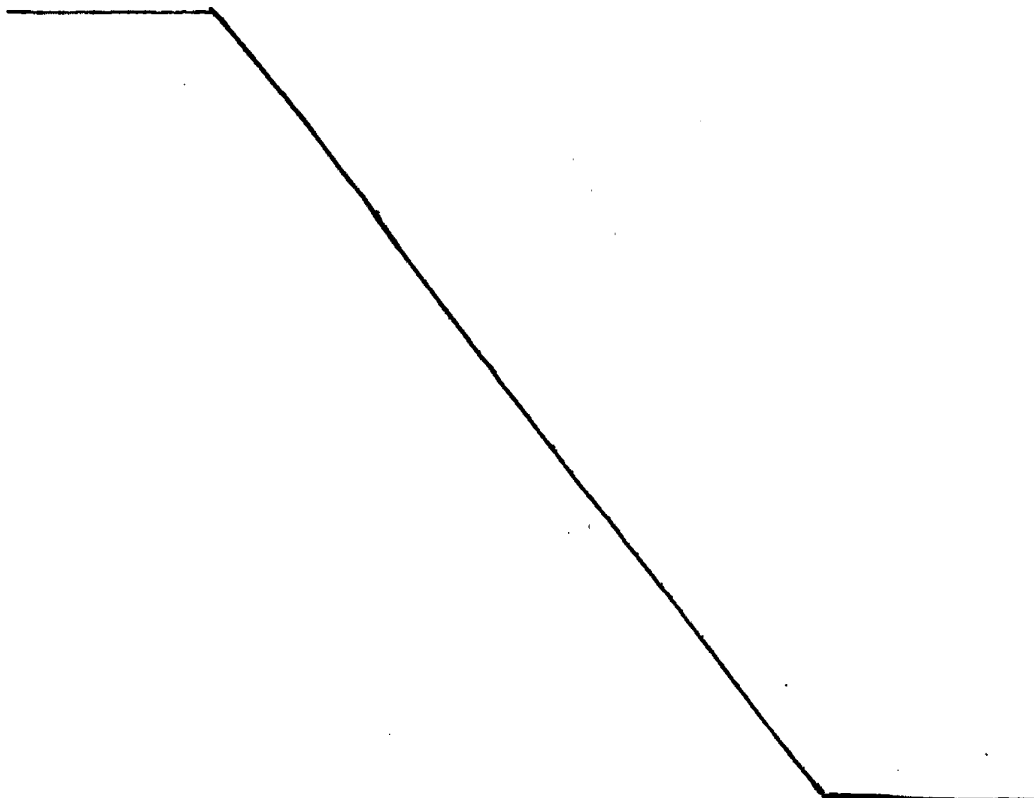


sal de fenilhidrazona, el grupo dinitrofenilhidrazónico, el radical semicarbazónico, el radical hidrazónico del ácido isonicotínico o el radical de un ácido amínico, como por ejemplo



5. Les sales de piridoxal obtenidas por tratamiento del ácido betainsulfónico con ácido acuoso pueden transformarse, por reacción con un alcohol alifático inferior, con glicol o con un reactivo de carbonilo, en un monoalquilacetal del piridoxal, en piridoxal-mono-hidroxi-etil-acetal (1-beta-hidroxi-etil-6-metil-7-hidroxi-furo-3,4-c7-piridina) o en otros derivados del piridoxal con grupo aldehídico protegido.
- 10.

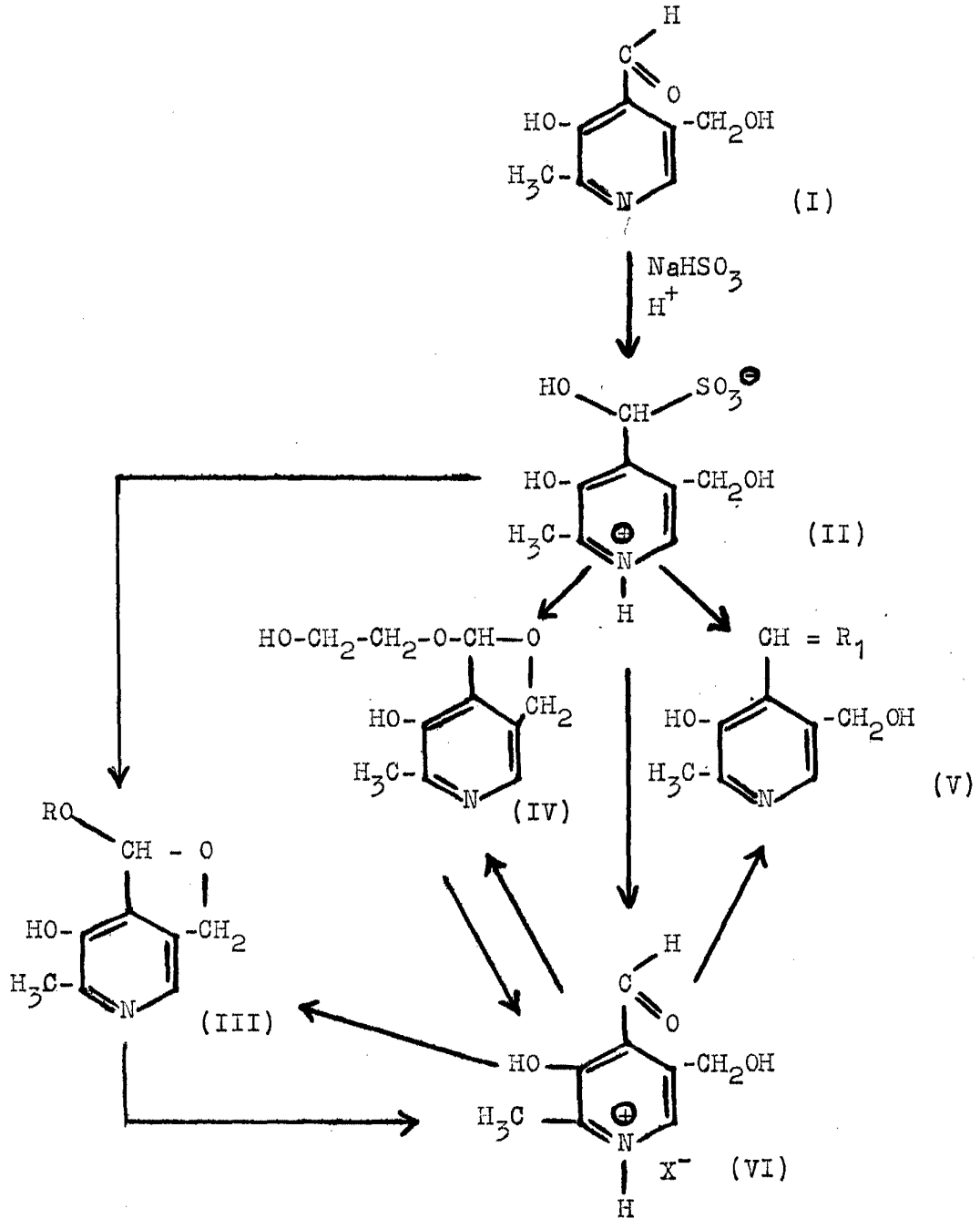
Los procedimientos que se acaban de describir pueden representarse por el siguiente esquema de reacción:



254837



Mezcla reaccional que contiene



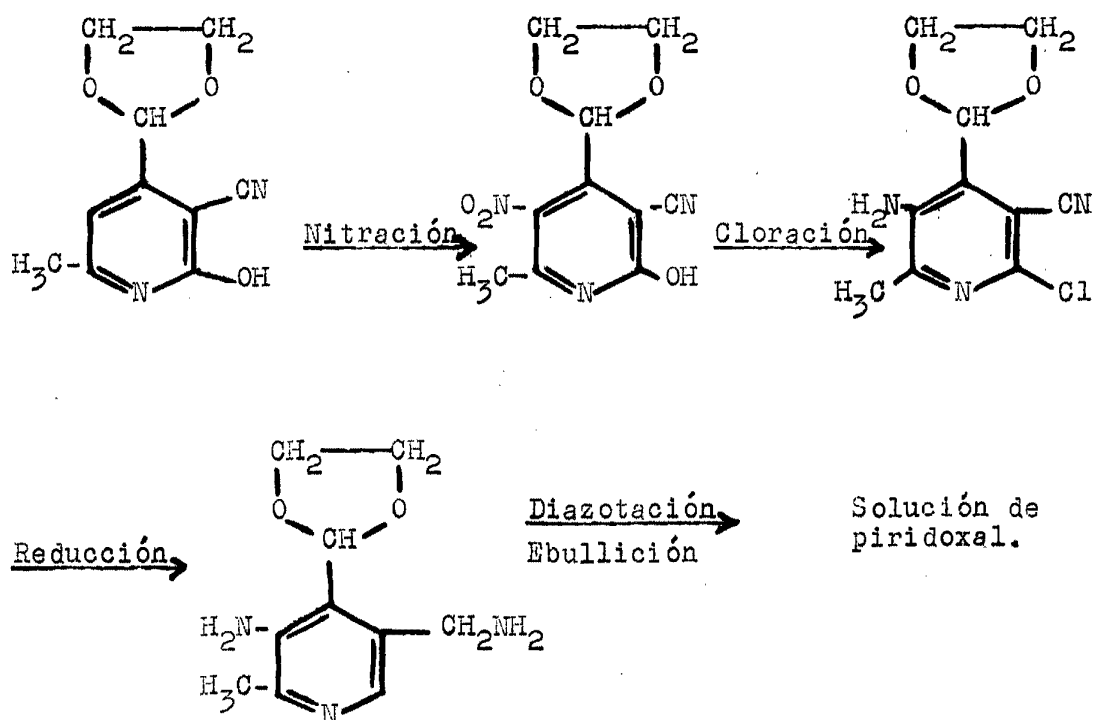
R significa un radical alkilo inferior,  
 $R_1$  posee el significado indicado anteriormente.



5 - 254837

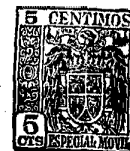
Como mezcla reaccional que contiene piridoxal, entran en consideración según el invento todas las mezclas reaccionales que se obtienen en la síntesis del piridoxal. Son importantes, por ejemplo, las siguientes soluciones de reacción:

5. 1) Mezcla reaccional que se obtiene en el tratamiento consecutivo del 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridin-etilenacetal con agentes nitrentes y clorantes, actuación subsiguiente de un agente reductor sobre el etilenacetal obtenido de 2-cloro-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridina, y consecutivamente diazotación y ebullición del 3-aminometil-4-formil-5-amino-6-metil-piridina-etilenacetal originado. Esta síntesis se desarrolla según el esquema siguiente:



Después de la ebullición de la diamina, se obtiene el piridoxal en solución acuosa y puede aislarse de esta solución de reacción en forma de ácido betainsulfónico (II), por tratamiento con sulfidrato sódico.

254837



2) Mezcla reaccional obtenida por oxidación de la vitamina B<sub>6</sub> con bióxido de manganeso. Se acidifica la solución reaccional precipitada, se mezcla luego con sulfhidrato sódico y se aísla por succión el ácido betainsulfónico precipitado en forma cristalina.

5.

La transformación del ácido betainsulfónico (II) en la sal del piridoxal (VI) se logra por simple tratamiento con ácido acuoso. De preferencia se emplea para ello ácido clorhídrico. Pero también son aptos otros ácidos. La reacción se conduce convenientemente a una temperatura de 60-65° y se introduce durante la reacción un gas inerte en la mezcla reaccionante, de preferencia anhídrido carbónico o nitrógeno, a fin de eliminar de la mezcla reaccionante, en forma continua, el SO<sub>2</sub> formado.

10.

15.

La transformación del ácido betainsulfónico (II) con etilenglicol para formar piridoxal-mono-beta-hidroxi-etil-acetal (VI), se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o tolueno. Se ha demostrado que es ventajoso efectuar la reacción a la temperatura de ebullición, aproximadamente, del disolvente empleado. Además es conveniente hacer pasar por la mezcla reaccionante, durante la reacción, una corriente de gas clorhídrico.

20.

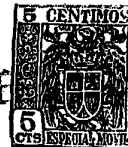
En el tratamiento del ácido betainsulfónico con un alcohol alifático inferior es también ventajoso trabajar en presencia de gas clorhídrico. De esta manera se obtiene el piridoxalmonozquilacetal en forma de clorhidrato.

25.

La transformación de los acetales III y IV en las sales del piridoxal (VI) se efectúa según los métodos ordinarios, por simple tratamiento de estos compuestos con ácido acuoso.

30.

En muchos casos (especialmente cuando se trata de ela-



7 - 254837

- borar grandes cantidades) es más ventajoso no preparar el piridoxal-mono-beta-hidroxi-etil-acetal (IV) directamente a base del ácido betainsulfónico (II), sino transformar primeramente este último en una sal del piridoxal (VI) y convertir ésta consecutivamente en el compuesto (IV). Este procedimiento en dos etapas tiene la ventaja, en comparación con el procedimiento de una sola etapa, de que el producto intermedio (VI) que se precipita no contiene impurezas y puede transformarse inmediatamente a IV. Si, en cambio, se transforman mayores cantidades del compuesto II en el compuesto IV, tal como antes se ha descrito, se forma muy fácilmente una resina que sólo es posible eliminar con gran dificultad. Las operaciones de purificación que de ello se derivan dan lugar a mucha pérdida.

- Según el invento que aquí se expone es posible, por consiguiente, aislar el piridoxal de sus soluciones de síntesis con mejor rendimiento, a través de un producto intermedio que ha demostrado ser una sustancia clave para la preparación de los acetales, los derivados y las más diversas sales del piridoxal con grupo aldehídico protegido.

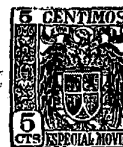
20. E J E M P L O 1.

Preparación de una solución de piridoxal.

- a) Preparación del etilenoacetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina.

- Se disuelven en 400 cc de alcohol, por calentamiento a 50°, 40 g de cianacetamida y se agregan 93 g de 1,1-dietoxi-2,4-pentadiona, así como 10 cc de piperidina. Los cristales de dietilacetal de la 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina que se precipitan después de 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se separan por aspiración y se lavan con éter. Rendimiento, 75 g; punto de fusión 147-148°. Por concentración de

254837



la lejía madre se obtienen 15 g más.

- Una mezcla compuesta de 120 g de dietilacetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina, 135 g de glicol, 13,5 g de ácido p-toluol-sulfónico y 750 cc de benceno, se calienta durante 4 horas hasta ebullición, al mismo tiempo que se la agita (separador de agua); luego se separa por aspiración el etilencetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina precipitado y se lava con agua, alcohol y éter. Rendimiento, 94 g. Punto de fusión 275-277° (con descomposición).
- 5.
10. b) Nitración.
- A una suspensión de 111 g de etilencetal de la 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina en 500 cc de anhídrido acético, se instilan lentamente y con agitación 54 cc de ácido nítrico fumante, de manera que la temperatura se mantenga entre 65 y 75°. Cuando la temperatura ha descendido a la temperatura ambiente, se vierte sobre un kilo aproximadamente de hielo, se separa por succión al cabo de media hora el precipitado amarillento y se lava con alcohol y éter. Rendimiento, 95 g de etilencetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridina. Punto de fusión, 262-264° (con descomposición).
- 15.
20. c) Cloración.
- 95 g de etilencetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridina se calientan hasta ebullición durante una hora y media en clorobenceno con 25 cc de piridina y 150 g de POCl<sub>3</sub>; después del enfriamiento se separa por decantación del sebo precipitado y se evapora la solución en vacío. El residuo cristalino se trata con agua para ulterior purificación. Se extrae con éster acético y se recristaliza del alcohol con carbón animal. Rendimiento 65 g de etilencetal de 2-cloro-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridina. Punto de fusión, 148-149°.
- 25.
- 30.



d) Reducción, diazotación y ebullición.

5. Una suspensión de 64,8 g de etilenacetal de 2-cloro-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridina se suspende en 6 litros de agua que contiene 18 cc de ácido clorhídrico concentrado y se sacude a temperatura ambiente con 20 g de carbón de paladio al 10%, en presencia de  $H_2$ , hasta que se han absorbido 6 moles de  $H_2$ . Se separa el catalizador por aspiración, se enfría el filtrado a  $5^\circ$  y se le agregan con agitación 125 g de nitrito de etilo. Al cabo de media hora de agitación a temperatura ambiente, se calienta durante media hora a  $60-65^\circ$  y se evapora la solución en vacío hasta unos 200 cc.

E J E M P L O 2.

Preparación del ácido betainsulfónico (ácido 3-hidroxi-metil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico).

15. 200 cc de la solución de piridoxal preparada conforme al ejemplo 1 se tratan con 400 cc de solución al 40% del  $NaHSO_3$  y se deja reposar la solución hasta el día siguiente. Se separa por succión el producto precipitado, se le agita durante media hora a temperatura ambiente con 150 cc de agua, se separa por aspiración y se lava con alcohol. El ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico obtenido se descompone por encima de los  $300^\circ$ . Rendimiento, 23 g.

E J E M P L O 3.

25. Preparación de una solución de piridoxal y aislamiento de piridoxal como ácido betainsulfónico (ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico).

30. Una solución obtenida por oxidación de 51 g de clorhidrato de vitamina  $B_6$  en 370 cc de agua con 29 g de manganeso, en presencia de 25 g de  $H_2SO_4$ , se mezcla con 200 cc de solución al 40% de  $NaHSO_3$ , se separa por aspiración el ácido 3-hidroxi-

254837



metil-5-hidroxi-5-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico y se lava con agua. Rendimiento, 41 g. Punto de descomposición, por encima de los 300°.

E J E M P L O 4.

5. Preparación de los monoalquilacetales de piridoxal (III).
- a) 30 g de ácido betainsulfónico (II) se hierven al reflujo durante 1/4 de hora en 200 cc de ácido clorhídrico alcohólico, se filtra, se concentra por evaporación hasta la mitad y se mezcla con éter. El piridoxal-monoetilacetal-HCl (III, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) obtenido funde a 142-143° y no da ninguna depresión con una muestra auténtica. Rendimiento, 26 g.
10. b) 50 cc de ácido clorhídrico isopropanólico se hierven al reflujo durante 10 minutos con 10 g de ácido betainsulfónico (II) y a continuación se tratan con éter. Rendimiento, 7 g de piridoxal-mono-isopropil-acetal, que contiene un mol de agua de cristalización. Punto de fusión, 103°.
15. c) 10 g del ácido betainsulfónico se hierven al reflujo durante 20 minutos en 100 cc de HCl n-butanólico al 10%, se separa por filtración la sal común precipitada, se concentra el filtrado y se trata con éter. Rendimiento, 8 g de mono-n-butilacetal de piridoxal, que contiene un mol de agua de cristalización (III, R = n-butil). Punto de fusión, 68°.
- 20.

E J E M P L O 5.

25. Preparación del piridoxal-mono-beta-hidroxietilacetal (IV) a base de ácido betainsulfónico (II).
- Se hierve al reflujo (separador de agua) durante media hora, con introducción de HCl, una mezcla de 200 cc de benceno, 6 g de etilenglicol y 13,5 g de ácido betainsulfónico (II),
30. se separa por aspiración el precipitado separado y se recris-



11- 254837

taliza en alcohol absoluto. Rendimiento, 10,5 g de piridoxal-  
-mono-beta-hidroxi-etil-acetal (IV). Punto de fusión, 158-158,5°.

E J E M P L O 6.

Preparación de clorhidrato de piridoxal a base de ácido betainsulfónico.

5.

Se suspende en un litro de ácido clorhídrico acuoso al 25%, 500 g de ácido betainsulfónico, se calienta a 60° durante 1/4 de hora, con introducción de nitrógeno, se agregan 3 g de carbón animal, se filtra y se deja reposar hasta el día siguiente en el refrigerador, a temperatura de 0 a 5°. Se separa por aspiración el clorhidrato de piridoxal precipitado y se lava con acetona. Punto de fusión 175° (descomposición).

10.

Por concentración del filtrado se obtienen 115 g más de clorhidrato de piridoxal.

15.

E J E M P L O 7.

Reacción del ácido betainsulfónico con reactivos de carbonilo.

a) Piridoxal-oxima.

20.

Se calientan a 65-70° durante media hora, en 2 litros de agua, 400 g de ácido betainsulfónico, 400 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1000 g de acetato sódico. Se separa por filtración la piridoxal-oxima y se lava con agua. Punto de fusión 222-224°. Rendimiento 280 g.

b) Piridoxal-semicarbazona.

25.

Se calientan a 60° durante media hora 5 g del ácido betainsulfónico en 100 cc de agua con 8 g de clorhidrato de semicarbacida y 20 g de acetato sódico, se separa por aspiración la piridoxal-semicarbazona precipitada y se lava con agua. Punto de fusión, 231-232°. Rendimiento 4,3 g.

30.

c) Piridoxal-hidrazona isonicotínica.

254837



- 248 g de ácido betainsulfónico, 150 g de piridin-4-hidracida carboxílica, 204 g de acetato sódico cristalizado ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ) y 400 cc de etanol se hierven al reflujo en baño de vapor durante una hora. Se enfría en agua helada la mezcla reaccionante, luego se separa por aspiración la hidrazona bruta sólida, se lava con agua y alcohol y se seca. Rendimiento, 270-280 g de piridoxal-hidrazona isonicotínica, de punto de fusión  $285-288^\circ$ . Por recristalización en dimetilformamida, se obtiene el compuesto en cristales de color verde claro y con punto de fusión  $261^\circ$ .
5. 10.

E J E M P L O 8.

Preparación de clorhidrato de piridoxal a base de piridoxal-mono-metil-acetal.

- Se disuelven en 20 cc de agua 15 g del compuesto III (R = etil), se calientan en baño de vapor durante 10 minutos con 1,5 cc de HCl al 25%, se concentra al vacío y se mezcla con acetona. Rendimiento, 12 g de clorhidrato de piridoxal. Punto de fusión  $174-175^\circ$  (descomposición).
- 15.

E J E M P L O 9.

- Preparación de clorhidrato de piridoxal a base de piridoxal-mono-beta-hidroxietil-acetal.
- 20.

- Se disuelven en 15 cc 10 g del compuesto IV, se mezclan con 1,5 cc de HCl al 25% y al cabo de 10 minutos de calentamiento se concentra al vacío en baño caliente y se mezcla con acetona. Rendimiento 7,5 g de clorhidrato de piridoxal. Punto de fusión,  $175^\circ$  (descomposición).
- 25.

E J E M P L O 10.

- Preparación de piridoxal-mono-beta-hidroxietilacetal a base de clorhidrato de piridoxal.
30. Se suspenden en 5 litros de benceno 500 g de clorhi-



25 1837

drato de piridoxal, se mezclan 200 g de etilenglicol y con peso de HCl se hierve al reflujo durante 2 horas (separador de agua). Se separa por aspiración el producto y se mezcla con acetona. Punto de fusión, 158-159°. Rendimiento, 627 g de piridoxal-mo-  
5. no-beta-hidroxi-etil-acetal.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con  
10. los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

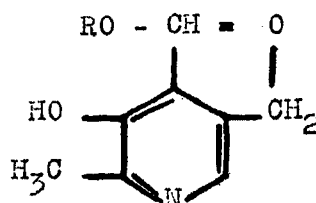
15. 1. Procedimiento para la preparación de piridoxal y sus derivados con grupo aldehídico protegido, caracterizado por el hecho de que se trata con  $\text{NaHSO}_3$ , en presencia de agua y ácido, una solución que contiene piridoxal y se aisla el ácido cristalino 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico que así se precipita.
20. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplea como solución de partida una solución que se obtiene por tratamiento consecutivo del etilenacetal de 2-ceto-3-cian-4-formil-6-metil-piridina con medios nitrantes y clorantes y sucesiva reesc-
25. ción del 2-cloro-3-cian-4-formil-5-nitro-6-metil-piridinetilen-

254837



acetal obtenido con un agente reductor, con formación del 3-aminoetil-4-formil-5-amino-6-metil-piridil-etilenacetal, así como diazotación y ebullición consecutivas de esta diamina.

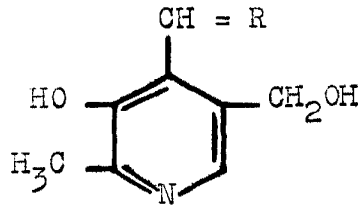
- 5. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplea como solución de partida una solución reaccional que se obtiene por oxidación de vitamina B<sub>6</sub> con bióxido de manganeso.
- 10. 4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se transforma el ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetilsulfónico obtenido en la sal correspondiente de piridoxal, por tratamiento con ácido acuoso.
- 15. 5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que durante el tratamiento del ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetilsulfónico con ácido acuoso se hace pasar por la mezcla reaccionante un gas inerte, de preferencia anhídrido carbónico o nitrógeno, y por el hecho de que se mantiene la mezcla reaccional a una temperatura de 60-65°.
- 20. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el ácido 3-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-4-hidroximetil-sulfónico obtenido es transformado, por tratamiento con un alcohol alifático inferior o con glicol, de preferencia en presencia de un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o tolueno, y a temperatura elevada, en el acetal correspondiente de piridoxal de la fórmula



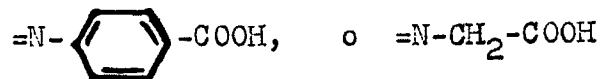




9. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que la sal de piridoxal obtenida se transforma, por tratamiento con un reactivo de carbonilo, en derivados de piridoxal con grupo aldehídico protegido de la fórmula
- 5.



- en la cual R significa el radical del reactivo de carbonilo, como por ejemplo un radical de oxima, un radical de hidrazona, un radical de fenilhidrazona, el grupo de dinitrofenilhidrazona, el radical de semicarbazona, el radical de hidrazona isonicotínica o el radical de un ácido amínico, como por ejemplo
- 10.



10. Procedimiento para la preparación de piridoxal y sus derivados con grupo aldehídico protegido.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid, a 9 de Enero de 1960.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

RE GERN NIPAL