

277495

277495

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

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de productos intermedios
de vitaminas (8387) "

=====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un método para preparar

14 MAY

277495



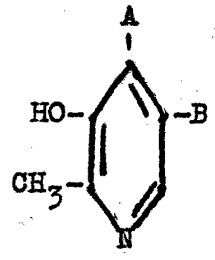
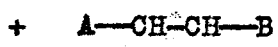
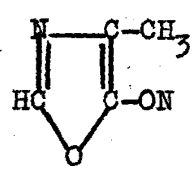
compuestos de piridina, y más concretamente, a un procedimiento de obtención de 2-metil-3-hidroxipiridinas.

5 Las 2-metil-3-hidroxipiridinas son productos intermedios valiosos, utilizables en la síntesis de compuestos tales como la vitamina B₆ y sus derivados. Los métodos actualmente disponibles para preparar la vitamina B₆ y las substancias intermedias útiles en su preparación requieren procesos que comprenden varias fases, difíciles de poner en práctica a escala industrial.

10 Un objeto del presente invento es proporcionar un procedimiento perfeccionado para preparar 2-metil-3-hidroxipiridinas. Un segundo objeto, es proporcionar un método para producir 2-metil-3-hidroxipiridinas con substitutos en las posiciones 4 y 5, fácilmente convertibles en hidroximetilos. Otro objeto es, proporcionar un método conveniente para producir la vitamina B₆. Otros objetos del invento se apreciarán al leer la siguiente descripción detallada del invento.

20 De conformidad con el presente invento, se ha comprobado que es posible producir de manera fácil y conveniente 2-metil-3-hidroxipiridinas haciendo reaccionar 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazoles con un compuesto etilénico. Esta reacción es particularmente adecuada para la preparación de derivados 4,5-disubstituídos de 2-metil-3-hidroxipiridina, mediante reacción de compuestos etilénicos 1,2-disubstituídos con el oxazol. La estructura de la reacción para preparar tales derivados substituídos puede representarse como sigue:

25



De conformidad con el anterior esquema de reacción, el oxazol forma con el compuesto etilénico la correspondiente 2-metil-3-hidroxipiridina 4,5-disubstituida.

5 En las reacciones precedentes, el sustituto R de la porción oxazol representa un grupo hidrocarburo. El procedimiento del presente invento puede realizarse con diversos 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazoles, aunque en general se prefiere emplear oxazoles con un grupo hidrocarburo de uno a diez átomos de carbono, porque tales compuestos se preparan muy bien y en condiciones óptimas para producir en

10 proporciones elevadas los compuestos de 2-metil-3-hidroxipiridina buscados. En consecuencia, representan ejemplos preferidos de oxazoles utilizables en el procedimiento del presente invento aquellos en que el sustituto hidrocarburo es un grupo levialquilo de uno a diez átomos de carbono,

15 como metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo y octilo; un alquilo heterocíclico, como tetrahidrofurfurilo; un grupo aralquilo, como bencilo, feniletilo y fenilpropilo, o un grupo arilo, como fenilo, cresilo y similares.

20 res.

Los compuestos etilénicos que se hacen reaccionar con el oxazol para producir los compuestos piridínicos buscados pueden ser aquellos en que A y B, en la fórmula precedente, representan un grupo carbono-sustituído, como

277495



COOH, CHO, CONH₂, COOR, COX, CH₂OR₁, CN, CH₂X, CH₂NH₂,
CH₂OH y CH₂NHR₁, donde R₁ representa un sustituto hi-
drocarburo, con preferencia de uno a diez átomos de car-
bono, y X designa un halógeno. Asimismo, A y B pueden
5 estar ligados juntos a un anillo heterocíclico mediante
oxígeno, azufre o nitrógeno.

De acuerdo, pués, con una forma de realización de
este invento, se hace reaccionar con el oxazol un compues-
to etilénico, como ácido maleico o fumárico o un deriva-
do de éstos, éster o anhídrido, para obtener la corres-
pondiente 2-metil-3-hidroxi piridina 4,5-disustituída.
10 Por ejemplo, haciendo reaccionar el oxazol con anhídrido
maleico, ácido maleico o ácido fumárico, se obtiene 2-
metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina. Este producto se
puede convertir en vitamina B₆ según técnicas conocidas
15 en el ramo. Igualmente, poniendo el oxazol en reacción
con un monoéster o diéster de ácido maleico o fumárico,
se obtiene el correspondiente éster de 4,5-dicarboxi-2-
metil-3-hidroxi piridina, que puede convertirse de igual
modo en vitamina B₆ por procedimientos bien conocidos en
20 la especialidad. De manera análoga, se hacen reaccionar
con el oxazol otros derivados del ácido fumárico o del áci-
do maleico, como fumaronitrilo o cloruro de fumarilo, ma-
leonitrilo y similares, para producir las correspondientes
25 2-metil-3-hidroxi piridinas con sustitutos en las posi-
ciones 4 y 5, igualmente útiles como intermediarias en la
preparación de la vitamina B₆ y de compuestos piridínicos
afines.

De conformidad con una forma más específica de rea-
30 lización de este invento, se ha comprobado que el compues-



to furánico, 2,5-dihidrofurano, puede hacerse reaccionar de modo similar con el 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol para obtener el éter interno de la vitamina B₆; y este compuesto puede convertirse luego en vitamina B₆ por procedimientos conocidos.

5

De acuerdo con otra forma de realización de este invento, es posible hacer reaccionar butendiol con el 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol para producir directamente la vitamina B₆.

10

La reacción entre el oxazol y el compuesto etilénico se efectúa poniendo en íntimo contacto una mezcla de los reactivos durante tiempo suficiente para completar la reacción. Esto puede lograrse dejando las substancias reaccionantes en reposo a temperatura ordinaria, o calentando la mezcla hasta unos 200°C., a fin de acelerar y completar la formación del compuesto de piridina que interese. Generalmente, cuando la reacción se efectúa con un dienófilo activo, como anhídrido maleico, puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente; cuando se emplean dienófilos inactivados tales como dihidrofurano, butendiol y similares, la reacción no avanzará apreciablemente a menos de calentar a 150-200°C. La piridina substituída puede formarse en presencia de un disolvente adecuado de los reactivos, como metanol, benceno y análogos, aunque esto no es esencial para la práctica del procedimiento conforme al invento.

15

20

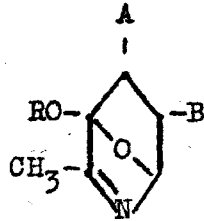
25

Al preparar los compuestos de 2-metil-3-hidroxipiridina de acuerdo con el presente invento, el producto inicial formado por la reacción del oxazol y algunos compuestos etilénicos en ciertas condiciones parece ser un deriva-

30



do representable por la fórmula **277495**



donde R, A y B tienen los mismos significados ya dichos. Este producto parece provenir de la reacción de ciertos compuestos etilénicos, como el anhídrido maleico, con el oxazol a bajas temperaturas, y se disocia para formar las 2-metil-3-hidroxipiridinas cuando se trata con un ácido. Si el compuesto etilénico se condensa con el oxazol a temperaturas elevadas, de 100°C. o más, el derivado parece disociarse por el calor en las condiciones de reacción.

Debe entenderse, desde luego, que esta explicación del curso de la reacción en que intervienen los productos intermedios se basa en el conocimiento actual de la misma, y no excluye la posibilidad de que datos experimentales ulteriores revelen que es incorrecta la estructura indicada del derivado. Por consiguiente, no hay que atenerse a estas consideraciones teóricas como una limitación, aunque sean muy probables a base de los conocimientos actuales. Estas explicaciones se ofrecen sobre todo como elementos de juicio para hacer más comprensible el invento.

Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos de obtención de las 2-metil-3-hidroxipiridinas por el procedimiento del presente invento.

84 MA

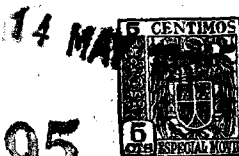


EJEMPLO 12

277495

5 Al mezclar 1,27 g. de 4-metil-5-etoxioxazol (0,01 mol.), 0,98 g. de anhídrido maleico (0,01 mol.) y 2,5 ml. de benceno seco, aparece un color amarillo y se desarrolla calor, que obliga a enfriar. Al cabo de tres a cuatro minutos, cesa el desprendimiento de calor, y el color se atenúa. La mezcla se calienta luego a reflujo durante unas 18 horas; se decanta el disolvente, y se trata el residuo con un poco de agua. La mezcla resultante se seca
10 añadiendo etanol y benceno y desecando el conjunto por destilación azeotrópica. Al residuo se agregan 40 ml. de etanol, y la solución se satura luego con HCl gaseoso. La solución ácida se somete a reflujo durante 3 1/2 horas. Después de enfriar, el disolvente se evapora, y el residuo parcialmente cristalino, que contiene clorhidrato de
15 2-metil-3-hidroxi piridin-4,5-dicarboxilato de dietilo se convierte en la base libre por reacción con bicarbonato sódico acuoso. La solución resultante se extracta con éter, y los extractos etéreos se secan sobre sulfato de magnesio.
20

La solución etérea que contiene 2-metil-3-hidroxi piridin-4,5-dicarboxilato de dietilo se trata con 0,5 g. de hidruro de aluminio y litio, lo cual provoca una vigorosa reacción. La mezcla resultante se agita durante dos
25 horas, y se deja reposar toda la noche. El hidruro en exceso se descompone luego añadiendo etanol, y seguidamente agua. Se retira la capa etérea, y la capa acuosa se satura con dióxido de carbono. Después de filtrar, se evapora la solución hasta sequedad. El residuo se extracta tres
30 veces con etanol caliente, y se introduce HCl gaseoso en



277495

los extractos etanólicos. Se deja reposar la solución etanólica acidificada, por espacio de dos a tres horas, y se depositan cristales de vitamina B₆ clorhídrica, que se recuperan por filtración. Los espectros infrarrojo y ultravioleta y el punto de fusión son los mismos del auténtico clorhidrato de vitamina B₆.

EJEMPLO 2º

Se hace reaccionar una mezcla de 1,27 g. de 4-metil-5-etoxioxazol (0,01 mol.), 0,98 g. de anhídrido maleico (0,01 mol.) y 2,5 ml. de benceno seco, manteniendo la temperatura por debajo de unos 30°C., hasta que termine la reacción, en unos 20 minutos. La mezcla de reacción resultante contiene el derivado, que es higroscópico. El espectro infrarrojo, la escasa volatilidad y la ausencia de absorción UV por encima de 220 m μ demuestran que ninguno de los materiales de partida existen en cantidad apreciable. A la mezcla de reacción resultante, que contiene el derivado, se añaden 35 ml. de etanol. Esta solución se satura con HCl gaseoso seco, y la solución acidificada se somete a reflujo durante unas 15 1/2 horas. Después de enfriar, se elimina el disolvente por evaporación, y se neutraliza el residuo añadiendo solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrae tres veces con éter etílico. La porción acuosa se acidifica al rojo Congo con HCl. Por reposo, se depositan cristales de un monometiléster de ácido 2-metil-3-hidroxipiridin-4,5-dicarboxílico, que se recuperan por filtración; p.fus. 252°C. (descomposición).

Los extractos etéreos se secan sobre sulfato mag-



277495

nésico, y se filtran y evaporan, para obtener un residuo parcialmente cristalino. La porción cristalina separada por filtración es 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina, que puede recuperarse por filtración.

5 El residuo oleoso obtenido después de retirar la porción cristalina se destila a 105-120°C. y 0,15 mm. de presión, y da el éster dietílico de 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina. Este producto se convierte en el clorhidrato disolviéndolo en una mezcla de éter etílico y etanol e introduciendo HCl acuoso. Después de recrystalizar en etanol y éter etílico, el producto funde a 140-144°C. Tras ligera hidrólisis con hidróxido sódico acuoso diluido durante cinco minutos, seguida de acidificación, cristaliza un monoetiléster de 2-metil-3-hidroxi-4,5-carboxipiridina diferente del recuperado como antes se ha descrito; p.fus. 203-205°C. (descomposición).

10 Calentando el clorhidrato de éster dietílico con hidróxido sódico acuoso durante 15 minutos en baño de vapor, y enfriando y acidificando la mezcla de reacción al rojo Congo, cristaliza el ácido dicarboxílico, 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina, que puede recuperarse por filtración.

15 El tratamiento del clorhidrato de éster dietílico con hidruro de aluminio y litio, como se describe en la bibliografía especial, produce clorhidrato de vitamina B₆, p.fus. 203,5-205°C. (descomposición).

EJEMPLO 3º

25 Se calienta a 50-60°C. durante dos horas una mezcla de 1,27 g. (0,01 mol.) de 4-metil-5-etoxioxazol y 3,5 g.



277495

(0,02 mol.) de maleato de dietilo. Después de calentar a 0°C., se añaden 10 ml. de etanol y 2 ml. de HCl etanólico 9m., y se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido, que contiene el éster dietílico de 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina, se des-
5 líe con 25 ml. de éter, y se filtra; la torta se lava con dos porciones de 10 ml. de éter. El éster dietílico de clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina resultante fundió a 132-138°C.

10

EJEMPLO 4º

Haciendo reaccionar fumarato de dietilo con 4-metil-5-etoxioxazol por la técnica descrita en el ejemplo 3º, se obtiene el éster dietílico de HCl de 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicarboxipiridina.

15

EJEMPLO 5º

En un tubo de vidrio cerrado se calienta a 150°C., durante seis horas, una pequeña porción de una mezcla de 0,254 g. de 4-metil-5-etoxioxazol, 2,804 g. de 2,5-dihidrofurano y 0,01 g. de hidroquinona. Después de enfriar,
20 se destapa el tubo, y se enjuaga el contenido con un poco de etanol. Parte de esta solución se salpica sobre una tira de papel y se cromatografía 15 minutos en cloroformo-formamida (fases móvil y estacionaria, respectivamente). El cromatograma de papel se seca a 90°C. y presión reducida, y la mancha absorbente de luz UV se eluye con 4,00
25 ml. de HCl 0,1n. El espectro UV de la solución resultante corresponde en absoluto a la del éter interno de vitamina B₆. También es posible aislar el producto calentando

277495



do el tubo de reacción y recuperando por filtración el precipitado.

EJEMPLO 6º

5 A 0,88 g. (0,01 mol.) de 2-buten-1,4-diol se añaden 1,27 g. (0,01 mol.) de 4-metil-5-etoxioxazol, y la mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente por espacio de 15 horas. Se calienta la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a 199°C., y se deja luego enfriar. El espectro infrarrojo de una muestra de
10 dicha mezcla indica disminución de la banda de oxazol de 6,01 μ . En este momento se añaden 20 cc. de etanol a la mezcla, y la solución resultante se satura con HCl gaseoso. Después de someter la solución a reflujo durante 15 minutos, se evapora el etanol; Se añade un poco de etanol, y se evapora luego, para retirar el exceso de HCl.
15 Después de repetir esta operación, se disuelve el residuo en 5 ml. de agua, y una parte de la solución se somete a cromatografía sobre papel, para descubrir y separar vitamina B₆ en el sistema n-butanol y fosfato acuoso de pH 7.
20 La porción del cromatograma en papel que corresponde a la mancha indicadora de vitamina B₆ se eluye con agua. El espectro UV de la solución acuosa resultante en solución ácida y en solución alcalina concuerda con el de la vitamina B₆ ya conocida.

25

EJEMPLO 7º

Una mezcla de 1,27 g. (0,01 mol.) de 4-metil-5-etoxioxazol, 0,97 g. (0,011 mol.) de 2-buten-1,4-diol, e indicios (< 1 mg.) de hidroquinona, se calienta y mantiene

277495



a unos 200°C. durante dos horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se trata siguiendo la técnica del ejemplo 6^o. En la solución acuosa se encuentra vitamina B₆ por bioensayo.

5

EJEMPLO 8^o

Una mezcla de 1,27 g. (0,01 mol.) de 4-metil-5-etoxioxazol, 0,97 g. (0,011 mol.) de 2-buten-1,4-diol, indicadores (<1 mg.) de hidroquinona y 58 ml. de 1,2-dimetoxietano, se calienta a 100°C. y 10,200 kg./cm². de presión durante unos tres días. La mezcla de reacción resultante se filtra y se evapora. El espectro infrarrojo del residuo indica una apreciable disminución de la banda de oxazol en 6,01 μ . Se disuelve luego el residuo en 15 ml. de HCl 0,1n, y la solución resultante se calienta 30 minutos en baño de vapor. Luego se ajusta a un pH de 7,5 con carbonato sódico, y una porción de ella se somete a cromatografía sobre papel por el procedimiento descrito en el ejemplo 6^o. La elución de la mancha que corresponde a la vitamina B₆ con solución 0,1n de HCl da una solución que contiene esta vitamina, determinada por el espectro UV y confirmada por bioensayo.

10

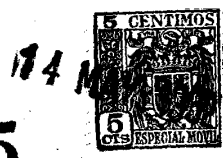
15

20

EJEMPLO 9^o

En un balón de peróxido de Paar de 22 ml. se cargan 1,016 g. de 4-metil-5-etoxioxazol (0,008 mol.) y 11,216 g. de 2,5-dihidrofurano (0,016 mol.), y se calientan a 175°C. durante tres horas. Después de enfriar, se abre el balón, y se recupera por filtración el éter interno cristalino de vitamina B₆ presente, el cual se lava con 5 ml. de 2,5-di-

25



277495

hidrofurano frío y se seca en estufa de vacío a 80°C.

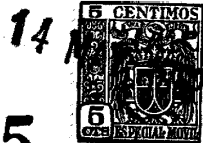
EJEMPLO 10

5 En un frasco redondo de cuatro bocas y de 500 ml. de capacidad, provisto de termómetro, condensador de reflujo, embudo cuentagotas y agitador, se cargan 41,0 g. de fumaronitrilo (0,53 mol.) y 52,5 ml. de metanol anhidro. A la suspensión metanólica de nitrito en agitación se añaden 66,8 g. de 4-metil-5-etoxioxazol (0,53 mol.) por el embudo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, y se mantiene a esta temperatura 45 minutos. Se agregan 10 131,3 ml. de metanol anhidro frío, y la mezcla se enfría en un baño de hielo a 3°C., agitando. A esta mezcla se agregan 21,0 ml. de HCl concentrado, por el embudo, a un ritmo tal que la temperatura de la mezcla resultante no rebase 20°C. El precipitado amarillo claro que se forma 15 al enfriar se deja madurar una hora; se filtra, y el líquido turbio se lava con 50 ml. de metanol anhidro frío. El precipitado se seca en una estufa de vacío fría. El producto así obtenido contenía 83,1% de clorhidrato de 20 2-metil-3-hidroxi-4,5-dicianpiridina, según el análisis UV.

EJEMPLO 11

25 Una porción de una mezcla de 0,127 g. de 4-metil-5-etoxioxazol, 3,44 g. de 1,4-diacetoxibuten-2, e indicios de hidroquinona, se encierra en un tubo capilar de vidrio, y se calienta durante hora media a 175°C. en un baño de aceite. El tubo se enfría y se rompe, y el contenido se disuelve en etanol de 95%; se elimina el disolvente, y el residuo se recoge en agua, se alcaliniza con carbonato só-

277495



dico a un pH 11, y se calienta en baño de vapor durante 30 minutos, para hidrolizar los grupos estéricos. Luego se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado la solución enfriada. Una porción medida se vierte sobre papel de filtro y se somete a cromatografía en el sistema n-butanol y fosfato acuoso de pH 7, como se describe en el ejemplo 6^o. La porción del cromatograma que corresponde a la mancha indicadora de vitamina B₆ se eluye con HCl 0,1n. El espectro UV de esta solución corresponde exactamente al de la vitamina B₆ conocido.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 0,25 g. de 1,4-dimetoxibuten-2, 0,72 g. de 4-metil-5-etoxioxazol e indicios de hidroquinona, se calienta a 100°C. durante 120 horas. Las materias iniciales sin reaccionar se desalojan por destilación en vacío de 30 mm. de Hg. a 60°C. El residuo se recoge en 20 ml. de metanol, se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro, se calienta brevemente, se enfría, y se elimina el disolvente en el vacío. Se recristaliza el residuo en isopropanol, y se obtiene así clorhidrato de 2-metil-3-hidroxil-4,5-dimetoximetilpiridina, que es idéntico por absorción IR y R_f en cromatografía sobre tira de papel a una muestra auténtica preparada por un método inequívoco; p.fus. 144-145°.

EJEMPLO 13

Una mezcla de 0,127 g. de 4-metil-5-etoxioxazol, 0,128 g. de aldehído γ -acetoxicrotónico e indicios de hidroquinona, se mantiene 18 horas a temperatura ambiente.



777495

5 Se recoge la mezcla en etanol, se alcaliniza con 5 ml. de etóxido sódico al 3% en etanol, y se somete a reflujo durante dos horas. La solución se enfría, se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado, y se desalojan los disolventes en vacío. Una muestra del residuo dá el mismo R_f en cromatografía sobre tira de papel y el mismo espectro de absorción UV que una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxal (clorhidrato de 3-hidroxi-4-formil-5-hidroximetilpiridina). El resto del residuo se reduce con hidruro de aluminio y litio, en éter etilenglicoldimetílico, a clorhidrato de vitamina B₆ (según indican el R_f sobre tira de papel y la absorción UV).

10

EJEMPLO 14

15 Una porción de una mezcla de 2,80 g. de 2,5-dihidrofurano, 0,23 g. de 4-metil-5-metoxioxazol e indicios de hidroquinona, se encierra en un tubo capilar de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 175°C. durante dos horas. El tubo se enfría; el contenido se disuelve en etanol de 95%, y una porción de esta solución se deposita sobre papel de filtro y se somete a cromatografía en el sistema cloroformo-formamida. La banda fluorescente a la luz UV, con el mismo R_f que el éter interno de vitamina B₆, se eluye con HCl 0,1n, y dá el mismo espectro de absorción UV que una muestra auténtica.

20

25

EJEMPLO 15

Una porción de una mezcla de 0,28 g. de 4-metil-5-isopropoxioxazol, 2,80 g. de 2,5-dihidrofurano, indicios de hidroquinona y 0,10 g. de ácido tricloroacético, se encie-

14



7495

rra en un tubo capilar de vidrio, y se calienta en un ba-
ño de aceite a 175°C. durante dos horas. Se enfría el tu-
bo; el contenido se disuelve en etanol de 95%, y una por-
ción de esta solución se vierte sobre papel de filtro y
5 se somete a cromatografía en el sistema cloroformo-forma-
mida. La banda fluorescentes a la luz UV, con el mismo R_f
que el éter interno de vitamina B₆, se eluye con HCl 0,1n,
y dá el mismo espectro de absorción UV que una muestra au-
téntica.

10 Los compuestos de oxazol empleados como materiales
de partida en los anteriores ejemplos pueden prepararse por
el método descrito y reivindicado en la patente solicitada
(Caso 8386), formilando la sal ácida
del α -alaninato y haciendo reaccionar el formilderivado
15 resultante con pentóxido de fósforo, para obtener el corres-
pondiente 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol. Así, el etoxioxa-
zol se puede preparar como sigue:

A 35 g. de clorhidrato de α -alaninato de etilo
se añaden 10 g. de formamida, y la mezcla resultante se
20 calienta despacio a 105°C. durante 30 a 45 minutos. Des-
pués de calentar a 105°C. durante diez minutos, se añaden
unos 75 ml. de tolueno, y tras una hora de reposo, se so-
mete la mezcla unas seis horas a reflujo. Se enfría, se
retira el cloruro de amonio formado, y la solución que re-
25 sulta se evapora para eliminar el disolvente. El N-formil-
 α -alaninato de etilo se obtiene por destilación a 100°C.
y 0,9 mm. de presión.

A una mezcla de 25 ml. de cloroformo exento de al-
cohol y 11,36 g. de P₂O₅ se añade en 20 minutos una solu-
30 ción de 5,81 g. de N-formil- α -alaninato de etilo en 15 ml.

14 M

277495



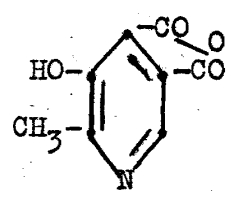
de cloroformo exento de alcohol, a unos 30°C. La mezcla de reacción resultante se somete una hora a reflujo, se enfría, y se decanta el disolvente. Se desmenuza la masa dura remanente, y se añade poco a poco una solución de 27 g. de hidróxido potásico en 27 ml. de agua y 34 ml. de metanol, manteniendo la temperatura a 10-20°C. La solución resultante se tiene una hora a reflujo, se enfría, y se extracta con diez porciones de 15 ml. de cloruro de metileno. El 4-metil-5-etoxioxazol se recupera, una vez eliminado el disolvente, destilando a 75-80°C. y 10 mm. de presión.

Del mismo modo se preparan otros oxazoles, comenzando con el alaninato adecuado.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, y especialmente para preparar 3-hidroxi-2-metilpiridinas, el cual comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto etilénico, para producir la correspondiente 3-hidroxi-2-metilpiridina.
- 2.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

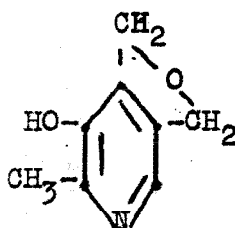


277493.14



el cual comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbano-
xioxazol con anhídrido maleico.

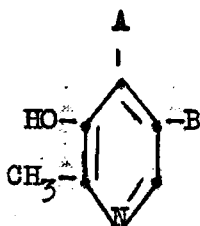
5 3.- Procedimiento para la obtención de productos
intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del
4-metil-5-hidrocarbanoxioxazol con 2,5-deshidrofurano para
producir un compuesto de fórmula



10 4.- Procedimiento para la obtención de productos
intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del
4-metil-5-hidrocarbanoxioxazol con un compuesto etilénico
de fórmula



15 en la que A y B se eligen del grupo integrado por CHO, COCH,
COOR₁, COX, CH₂OR, CN, CH₂X, CH₂NH₂, CH₂OH y CH₂NHR₁, don-
de R₁ representa un hidrocarburo, y X designa un halógeno,
para producir el correspondiente compuesto piridínico de
fórmula



14 MA

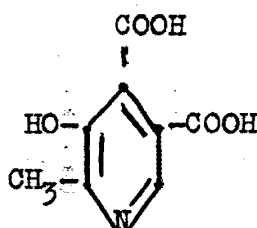


277495

5.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula



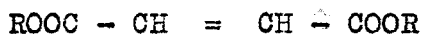
para producir un compuesto de fórmula



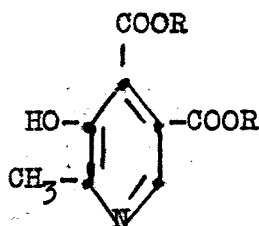
6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto que reacciona es ácido maleico.

7.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto que reacciona es ácido fumárico.

8.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula



donde R designa un hidrocarburo, para producir un compuesto de fórmula



277495



9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto que reacciona es un éster levialquílico del ácido maleico.

5

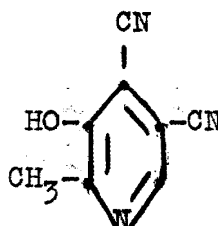
10.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto que reacciona es un éster levialquílico del ácido fumárico.

10

11.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula

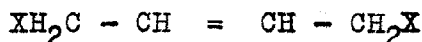


para producir un compuesto de fórmula



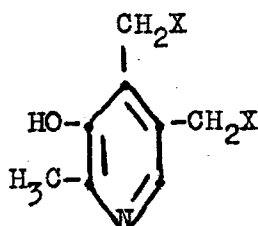
15

12.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula



donde X representa un halógeno, para producir un compuesto de fórmula

14 MA



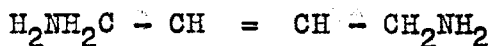
277495

13.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula

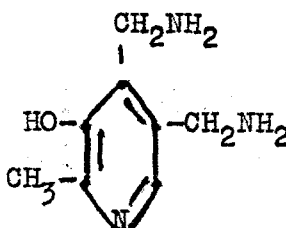


5 para producir la vitamina B₆.

14.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas, que comprende la reacción del 4-metil-5-hidrocarbonoxioxazol con un compuesto de fórmula



10 para producir un compuesto de fórmula



15.- Procedimiento para la obtención de productos intermedios de vitaminas [...].

Esta memoria consta de veintiuna páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA

B.A.

JOSÉ M. GARCÍA
S. P.

14 MAY 1962