

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 93375

Patent dodatkowy

do patentu _____

Zgłoszono: 18.01.75 (P. 177425)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.01.76

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

MKP C07d 31/30

Int. Cl.² C07D 213/30

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Miejscowość i data

Twórcy wynalazku: Danuta Szlompek—Nesteruk, Andrzej Rudnicki, Kazimiera Wojsa,
Stanisława Spychała, Krystyna Suwalska, Mieczysław Adamus

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodorku pirydoksolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodorku pirydoksolu czyli 3-hydroksy 4,5-dwu-/hydroksymetylo/-2-metylopirydydy, zwanego witaminą B₆.

Znany sposób wytwarzania chlorowodorku pirydoksolu polega na kondensacji dienowej 4-metylo-5-cyjanooksazolu z dużym nadmiarem 2-alkilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny, zwanej dalej pochodną oksepinową, do 3-alkilo-8-metylo-1,5-dwuwodoropirydylo-/3,4-c/- dwuoks/-1,3-epin-9-olu, zwanego dalej pochodną acetalową, którą wyodrębnia się i hydrolizuje do pirydoksolu. Kondensację prowadzi się z 6-molowym nadmiarem pochodnej oksepinowej, w temperaturze 180°C, w ciągu 64 godzin, pod zwiększonym ciśnieniem. Powstający pośrednio addukt Diesla-Aldera ulega przy tym przegrupowaniu do pochodnej acetalowej której wyodrębnianie i oczyszczanie jest dosyć skomplikowane i wymaga wielu operacji technologicznych oraz stosowania rozpuszczalników organicznych, takich jak np. eter dwuetylowy eter naftowy itp. Wydajność dla tego sposobu nie została podana (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3250778).

Inny znany sposób polega na kondensacji 4-metylo-5-cyjanooksazolu z 1 molowym nadmiarem pochodnej oksepinowej, w której alkilem jest izopropyl, w obecności hydrochinonu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu 15 godzin, korzystnie w strumieniu azotu, przy zastosowaniu niewielkiego podciśnienia. I w tym przypadku powstający przejściowo addukt ulega przegrupowaniu do pochodnej acetalowej którą odsacza się a ługi zwraca do następnej kondensacji. Uzyskuje się w ten sposób około 42% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu, a końcowa wydajność dla chlorowodorku pirydoksolu z uwzględnieniem regeneracji pochodnej oksazolowej wynosi blisko 80% (opis patentowy polski nr 79206).

Okazało się, że jeśli kondensację 4-metylo-5-cyjanooksazolu z 2-pochodną oksepinową poprowadzi się w obecności większej ilości substancji protonodonorowej lub protonoakceptorowej, to następuje dalszy wzrost przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu z około 42% do 70–90%. W ten sposób chlorowodorek pirydoksolu można otrzymać z ogólną wydajnością około 85%.

Według wynalazku reakcję 4-metylo-5-cyjanooksazolu z 2-alkilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiną, w której alkil zawiera 1–5 atomów węgla, prowadzi się w obecności substancji protonodonorowej lub protonoakceptorowej.

wej, takiej jak hydrochinon, cykloheksanon, gliceryna, alkohol benzylowy, sito molekularne typ 5A, benzofenon, w stosunku molowym 1 : 0,35–1,5 względem 4-metylo-5-cyjanooksazolu.

Reakcję prowadzi się w obecności katalitycznych ilości hydrochinonu zmniejszających zesmolenie o ile nie stosuje się hydrochinonu według wynalazku tj. w większych ilościach, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w ciągu 10–60 godzin, w strumieniu gazu obojętnego, takiego jak azot, przy zastosowaniu niewielkiego podciśnienia. W czasie reakcji zachodzi równoczesne przegrupowanie wytworzonego pośrednio adduktu Diesla-Aldera do 3-alkilo-8-metylo-1,5-dwuwodoropirydylo-/3,4-c/-dwooks-/1,3/-epin-9-olu czyli pochodnej acetalowej.

Nieprzereagowane substraty oddziela się np. przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i po uzupełnieniu 4-metylo-5-cyjanooksazolem, 2-alkilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepina i substancją protonodorową lub protonoakceptorową ponownie poddaje kondensacji.

Pozostałość po desytlacji, surową pochodną acetalową, hydrolizuje się w znany sposób za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego w temperaturze wrzenia z jednoczesną regeneracją aldehydu lub ketonu alifatycznego powstającego ubocznie w wyniku hydrolizy acetalu, otrzymany gorący roztwór chlorowodoru pirydoksolu odbarwia się hydrosulfitem lub SO_2 , schładza i odsącza I frakcją produktu. Otrzymane ługi macierzyste zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość maceruje etanolem. Otrzymaną w ten sposób II frakcję chlorowodoru pirydoksolu zwraca się do reakcji hydrolizy pochodnej acetalowej lub łączy z następnymi II frakcjami i razem przekrystalizowuje pod koniec cyklu produkcyjnego.

I frakcję chlorowodoru pirydoksolu rozpuszcza się w wodzie i wytrąca się dodatkiem stężonego kwasu solnego. Po odsączeniu wykrystalizowanego chlorowodoru pirydoksolu otrzymane ługi pokrystaliczne zwraca się do reakcji hydrolizy pochodnej acetalowej.

Uzyskana po hydrolizie I frakcja surowego chlorowodoru pirydoksolu wykazuje zawartość co najmniej 98% substancji aktywnej i już po jednej krystalizacji odpowiada wymaganiom farmakopealnym.

Przykład I. 43,2 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 113,6 g 2-izopropilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny, 40 g cykloheksanonu oraz 0,5 g hydrochinonu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 40 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem (wg oznaczeń w IR przereagowało 74% 4-metylo-5-cyjanooksazolu). W reakcji wydzielą się cyjanowodór, który absorbuje się w zestawie absorberów. Następnie na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowano mieszaninę 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 2-izopropilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny i cykloheksanonu, którą zawrócono do następnej reakcji kondensacji, a do pozostałości stanowiącej surowy acetal dodano 170 ml wody destylowanej, 45 g stężonego kwasu solnego i 10 g węgla aktywnego i ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny jednocześnie oddestylując aldehyd izomasłowy. Następnie odsączono na gorąco węgiel i do otrzymanego przesącza dodano 3 g hydrosulfitu. Po kilkunastu godzinach chłodzenia odsączono 51,3 g I rzutu surowego chlorowodoru pirydoksolu i przemyto 24 g etanolu. Otrzymane ługi zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość macerowano przemywkami etanolowymi po I rzucie pirydoksolu. Po kilkunastu godzinach chłodzenia w temperaturze 5–10°C odsączono 12,1 g II rzutu chlorowodoru pirydoksolu.

51,3 g I rzutu chlorowodoru pirydoksolu rozpuszczono w 170 ml wody destylowanej i po 30 minutach ogrzewania w temperaturze około 90°C z 10 g węgla aktywnego odsączono węgiel, a do otrzymanego przesącza dodano 45 g stężonego kwasu solnego. Po kilku godzinach chłodzenia w temperaturze 5–10°C odsączono chlorowodorek pirydoksolu i przemyto go 24 g etanolu. Po wysuszeniu otrzymano 43,9 g (82,2% wydajności względem 4-metylo-5-cyjanooksazolu) chlorowodoru pirydoksolu o temperaturze topnienia 206–208°C. Otrzymane ługi pokrystaliczne oraz II rzut surowego chlorowodoru pirydoksolu zawrócono do następnej reakcji hydrolizy.

Przykład II. 43,2 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 170,4 g 2-izopropilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny, 0,5 g hydrochinonu i 50 g cykloheksanonu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 46 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem. Według oznaczeń w IR uzyskano 82% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu. Dalsze postępowanie jak w przykładzie I.

Przykład III. 21,6 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 57,4 g 2-izopropilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny, 0,2 g hydrochinonu i 36,4 g benzofenonu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 42 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem uzupełniając około 75% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu (wg oznaczeń w IR). Dalsze postępowanie jak w przykładzie I.

Przykład IV. 54 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 114,2 g 2-metylo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepiny, 0,5 g hydrochinonu i 54 g alkoholu benzylowego ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 40 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując około 82% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu (wg oznaczeń w IR). Dalsze postępowanie jak w przykładzie I.

Przykład V. 43,2 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 170,4 g 2-izopropylu-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepi-ny i 15 g sita molekularnego 5A ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 32 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując 70% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolu (wg oznaczeń w IR). Dalsze postępowanie jak w przykładzie I. Sito molekularne zostaje odsączone po hydrolizie pochodnej acetalowej.

Przykład VI. 43,2 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 170,4 g 2-izopropylu-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepi-ny i 22 g hydrochinonu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w strumieniu azotu pod zmniejszo-ny m ciśnieniem. Po 21 godzinach wygrzewania uzyskano około 85% przereagowania 4-metylo-5 cyjanooksazolu (wg oznaczeń w IR). Dalsze postępowanie jak w przykładzie I. Hydrochinon regenerowano z II rzutu surowego chlorowodoru pirydoksolu.

Przykład VII. 43,2 g 4-metylo-5 cyjanooksazolu, 170,4 g 2-izopropylu-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuokse-piny, 0,5 g hydrochinonu i 13,8 g gliceryny bezwodnej ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 17 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując około 75% przereagowania 4-metylo-5-cyjanooksazolun (wg oznaczeń w IR). Dalsze postępowanie jak w przykładzie I.

Przykład VIII. 54 g 4-metylo-5-cyjanooksazolu, 142,2 g 2-izopropylu-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepi-ny, 0,5 g hydrochinonu i 50 g cykloheksanonu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 48 godzin w strumieniu azotu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując około 81% przereagowania 4-metylo-5-cyja-nooksazolu (wg oznaczeń w IR). Po 24 godzinach chłodzenia w temperaturze 10°C odsączono wykrystalizowaną pochodną acetalową i przemyto dokładnie acetonem. Otrzymany przesącz zawierający 4-metylo-5-cyjanooks-a-zol, pochodną oksepinową i cykloheksanon, zawrócono do następnej reakcji kondensacji. Natomiast wysuszony acetal hydrolizowano do chlorowodoru pirydoksolu jak w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru pirydoksolu przez kondensację 4-metylo-5-cyjanooksazolu z nadmia-rem 2-alkilo-4,7-dwuwodoro-1,3-dwuoksepi-ny, w której alkil zawiera 1–5 atomów węgla, oraz równoczesne przegrupowanie otrzymanego adduktu Diesla-Aldera do 3-alkilo-8-metylo-1,5-dwuwodoropirydyliu/3,4-c/-dwu-oks-/1,3/-epin-9-olu, a następnie hydrolizę, z n a m i e n n y t y m, że reakcję kondensacji i przegrupowania prowadzi się w obecności substancji protonoakceptorowej lub protonodorowej, takiej jak hydrochinon, cyklohe-ksanon, gliceryna, alkohol benzylowy, sito molekularne typ 5A benzofenon, w stosunku molowym 1 : 0,35–1,5 względem 4-metylo-5-cyjanooksazolu, po czym produkt wyodrębnia się i w znany sposób poddaje hydrolizie,