

NEVENA Ž. VUČIJAK  
SLOBODAN D. PETROVIĆ  
DEJAN I. BEZBRADICA  
ZORICA D.  
KNEŽEVIĆ-JUGOVIĆ  
DUŠAN Ž. MIJIN

Tehnološko-metalurški fakultet  
Univerziteta u Beogradu, Beograd

STRUČNI RAD

UDK 577.164.1:661.12:66.091.3:  
:547.057

DOI: 10.2298/HEMIND0904353V

Osvežimo naše znanje

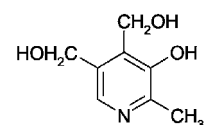
## SINTEZA VITAMINA B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> poznat je već 70 godina. Pod nazivom B<sub>6</sub> podrazumeva se grupa jedinjenja, i to piridoksin, piridoksal i piridoksamin. U radu su prikazane karakteristike i primena vitamina B<sub>6</sub>, a zatim i način na koji je dokazana struktura piridoksina. U nastavku su prikazani različiti postupci dobijanja piridoksina i piridoksamina.

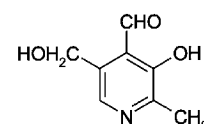
Izolovanje čistih kristala vitamina B<sub>6</sub> prvi je objavio Lepkovski (*Lepkovsky*) 1938. godine, nepune četiri godine nakon prepoznavanja ovog specifičnog člana kompleksa vitamina B. Nezavisno, ali dosta kasnije, nekoliko drugih grupa naučnika, takođe je saopštilo izolovanje vitamina B<sub>6</sub> [1]. P. Đerđi (*P. Gyorgy*) je 1953. godine utvrdio da pelagra kod pacova nije ista kao kod ljudi, ali da liči na posebnu bolest kod novorođenčeta poznatu kao «pink bolest» ili akrodinija. Ova bolest kod pacova je okarakterisana kao simetrična dermatoza koja prvo deluje na šape, vrhove ušiju i nosa. Ove oblasti postaju otečene i crvene, a bolest je praćena gubitkom telesne mase. smrt nastupa najkasnije tri nedelje nakon pojave prvih simptoma. Lečenjem vitaminom B<sub>6</sub> simptomi su nestajali veoma brzo, a Đerđi je bio u mogućnosti da izolovanjem vitamina iz kvasca izleči ovu bolest. Doza od 100 µg kod pacova obezbeđuje izlečenje za 14 dana [2].

Hemijski testovi, određivanje elektometrijskom titracijom i proučavanje apsorpcionih spektara doveli su do utvrđivanja strukture vitamina. Pored piridoksina, dva dodatna molekula, piridoksal (aldehid) i piridoksamin (primarni amin), slika 1, izolovana su iz prirodnih izvora. Ove tri komponente su povezane i metabolički i funkcionalno [2].

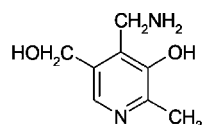
Za komponentu koju je izolovao iz kvasca, Đerđi je predložio naziv piridoksin. Veoma brzo ovaj termin je postao sinonim za vitamin B<sub>6</sub>. Godine 1960. IUPAC je predložio da izraz piridoksin bude opšti naziv za sve oblike ovog vitamina, a piridoksol kao trivijalno ime za alkohol dobijen iz vitamina. Godine 1973. IUPAC je izvršio izmenu preporuke. Vitamin B<sub>6</sub> predstavlja opšti izraz za sve oblike vitamina, a izraz piridoksin se odnosi na alkoholnu formu. Izraz piridoksol se ne preporučuje. IUPAC dalje preporučuje da se fosfatni estri zovu piridoksin-5'-fosfat, piridoksal-5'-fosfat i piridoksamin-5'-fosfat [2].



piridoksin



piridoksal



piridoksamin

Slika 1. Strukture piridoksina, piridoksala i piridoksamina.  
Figure 1. Structure of pyridoxine, pyridoxal and pyridoxamine.

### KARAKTERISTIKE VITAMINA B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> spada u vitamine rastvorljive u vodi. Osetljiv je u prisustvu oksidacionih sredstava, i oksidacijom prelazi u neaktivnu formu. Otporan je na visoke temperature i stabilan je čak na temperaturi od 100 °C, u rastvoru koncentrovanih kiselina i baza i pod visokim pritiskom [3]. Kristališe u obliku različitih soli i kao takav je komercijalno dostupan, npr. kao piridoksin-hidrochlorid ili kao piridoksamin-dihidrochlorid [4].

Piridoksin, alkoholna forma vitamina B<sub>6</sub>, javlja se u obliku belog ili skoro belog kristalnog praha, bez mirisa i gorkog ukusa [4]. Rastvorljiv je u vodi (1:4,5), neznatno rastvorljiv u alkoholu (1:90) i acetonu. Rastvorljiv je u hloroformu i nerastvorljiv u etru. Temperatura topljenja piridoksina iznosi 206–208 °C [5]. Vodeni rastvor ima pH vrednost oko 3,2. Optički je neaktivan.

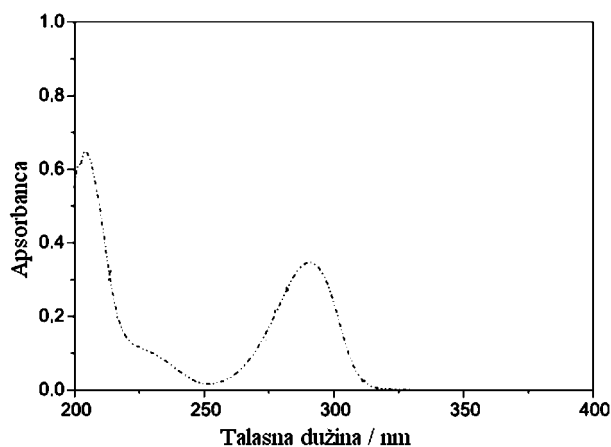
Autor za prepisku: N. Vučijak, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, p. pr. 3503, 11120 Beograd.

E-pošta: nevena\_vucijak@yahoo.com

Rad primljen: 26. mart 2009.

Rad prihvaćen: 6. maj 2009.

UV spektar (slika 2) piridoksina značajno se menja sa promenom koncentracije vodonikovih jona u rastvoru [6].



Slika 2. UV spektar piridoksina [7].  
Figure 2. UV spectrum of pyridoxine [7].

Fizičke karakteristike piridoksina prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Fizičke karakteristike piridoksina [6]  
Table 1. Physical properties of pyridoxine

UV	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} 291 \text{ nm } E_{1\%}^{1\text{cm}} 523$
IR (KBr disk)	3340 (fenolna OH), 3250 (alkoholna OH), 1630, 1550 (C=C, C=N) $\text{cm}^{-1}$
<sup>1</sup> H-NMR (D <sub>2</sub> O) $\delta$ / ppm	2,73 (s, 3H, C-6 CH <sub>3</sub> ), 5,06 (s, 4H, C-3, C-4 CH <sub>2</sub> ), 8,13 (s, 1H, C-2 H)
<sup>13</sup> C NMR (D <sub>2</sub> O) $\delta$ / ppm	153,52 (s, C-5), 143,42 (s, C-6), 141,32 (s, C-4), 137,62 (s, C-3), 130,57 (d, C-2), 58,92 i 57,8 (t, C-7 i -8), 15,23 (q, C-9)
MS <i>m/z</i>	169 (M <sup>+</sup> ), 151 (gubitak H <sub>2</sub> O), 94 (M <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> OH i OH)

## PRIMENA VITAMINA B<sub>6</sub>

Aktivni oblik vitamina B<sub>6</sub> je piridoksal 5'-fosfat koji učestvuje kao koenzim u metabolizmu aminokiselina, masti i ugljenih hidrata [2]. Neophodan je za konverziju esencijalne masne kiseline – linolenske kiseline u arahidonsku. Više od sto enzima koji učestvuju u metabolizmu proteina zahteva vitamin B<sub>6</sub>. On je esencijalan u sintezi crvenih krvnih zrnaca. Nervni i imuni sistem zahtevaju vitamin B<sub>6</sub> za efikasno funkcionisanje, a takođe je neophodan za konverziju triptofana (aminokiselina) u niacin (vitamin) [8].

Zbog toga što je neophodan za sintezu hemoglobina nedostatak vitamina B<sub>6</sub> može dovesti do anemije koja je slična anemiji pri nedostatku gvožđa [8].

Vitamin B<sub>6</sub> pomaže rad mozga i omogućava konverziju proteina u energiju. Neka istraživanja pokazuju da vitamin B<sub>6</sub> zajedno sa folnom kiselinom i vitaminom

B<sub>12</sub> smanjuje nivo homocisteina (aminokiselina) u krvi, čiji povišeni nivo povećava rizik od infarkta [9].

Vitamin B<sub>6</sub> je neophodan za održavanje glukoze u krvi u normalnom opsegu. Kada je energetski unos nizak, ovaj vitamin je potreban za konverziju ugljenohidratnih zaliha u glukozu i održavanju normalnog nivoa šećera u krvi [8].

## DOKAZIVANJE STRUKTURE [6]

Hemijsku strukturu piridoksina dokazao je Kun (*Kuhn*) sa saradnicima u Nemačkoj i Kerezetsi (*Kereszetsy*) sa saradnicima u SAD, i ona je prikazana na šemi 1. Piridoksin ima empirijsku formulu C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Formiranje triacetata (1) i tribenzoata, kao i utvrđivanje aktivnih vodonikovih atoma pokazalo je prisustvo tri hidroksilne grupe. UV spektar piridoksina je pokazao da se radi o derivatu β-hidroksipiridina. Plavo bojena reakcija sa 2,6-dihlorhinon-hlorimidom pokazuje da je *para* položaj u odnosu na hidroksilnu grupu nesupstituisan.

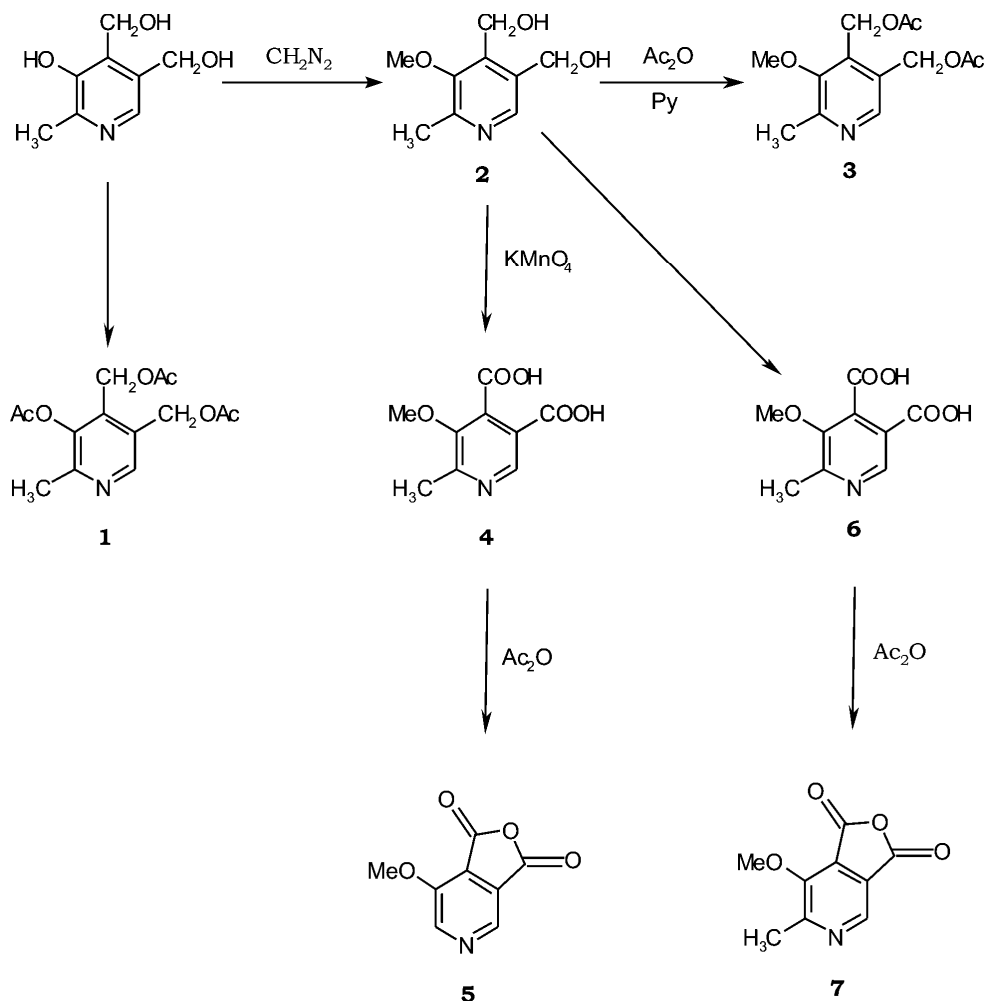
U reakciji piridoksina sa diazometanom nastaje monometil-etar (2). Monometil-etar u reakciji sa anhidridom sirćetne kiseline u piridinu daje diacetil-metil-etar (3). Ova reakcija pokazuje da su od tri hidroksilne grupe dve alifatične, a jedna fenolna. Ovaj diacetil-metil-etar ne poseduje više nijedan aktivni vodonikov atom.

Oksidacijom monometil-etra (2) pomoću kalijum-permanganata u alkalnoj sredini dobija se trikarboksilna kiselina (4), C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>7</sub>. Ova kiselina sa gvožđe(II)-sulfatom daje crveno-smeđe obojenje što ukazuje na prisustvo piridin-2-karboksilne kiseline. Stoga se jedna od karboksilnih grupa nalazi u C-2 položaju piridinskog jezgra.

Trikarboksilna kiselina (4) tretiranjem sa anhidridom sirćetne kiseline daje anhidrid (5) uz gubitak jednog mola ugljen(IV)-oksida što je pokazatelj da se dve karboksilne grupe nalaze na susednim ugljenikovim atomima. Monometil-etar piridoksina (2) ne daje tetraacetat što pokazuje da se dve alifatične hidroksilne grupe ne nalaze u α,β-položaju.

Oksidacijom monometil-etra pomoću barijum-permanganata dobija se dikarboksilna kiselina (6). Ona ne daje crveno-braon obojenje u reakciji sa gvožđe(II)-sulfatom, što je pokazatelj da u C-2 položaju piridinskog jezgra ne postoji karboksilna grupa. Tretiranjem ove karboksilne kiseline (6) sa anhidridom sirćetne kiseline nastaje anhidrid (7) što je još jedan dokaz da su dve karboksilne grupe na susednim ugljenikovim atomima.

Sve ove reakcije dokazuju da ugljen(IV)-oksid koji se gubi pri dehidrataciji trikarboksilne kiseline potiče od metil-grupe, koja se nalazi u α-položaju piridinskog jezgra.



Šema 1. Dokazivanje strukture vitamina B<sub>6</sub>.  
Scheme 1. Structure elucidation of pyridoxine.

## SINTEZA PIRIDOKSINA

Gotovo sve sinteze vitamina B<sub>6</sub> polaze od jeftine, lako dostupne amino kiseline, alanina, koja se u nekoliko hemijskih koraka transformiše do derivata 4-metiloksazola, najskupljeg intermedijera u ovom hemijskom procesu.

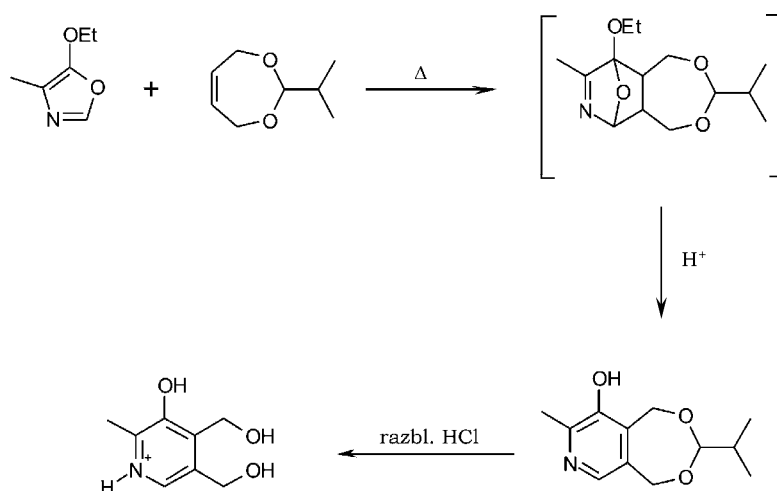
Prvi korak je reakcija Dils-Alderove (*Diels-Alder*) ciklizacije (šema 2) između 5-etoksi-4-metiloksazola, koji se koristi kao dienofil i 2-izopropil-4,7-dihidro-1,3-diokepina, koji se koristi kao dien. Reakcija se može odvijati u prisustvu nepolarnog aprotičnog ugljovodoničnog rastvarača: alifatičnog (pentan, heksan, heptan), alicikličnog (cikloheksan) ili aromatičnog (toluen) [10], ili se može odvijati u potpunom odsustvu rastvarača [11]. Na ovaj korak obično utiče temperatura pa se reakcija izvodi na 80 [10], 155 [11] ili 180 °C [12]. Reakcija se može odvijati bez prisustva katalizatora [11], u prisustvu kiselog [13] ili baznog katalizatora [14].

Dobijeni Dils-Alderov adukt se kiselom katalizovanim premeštanjem, a zatim hidrolizom hlorovodonič-

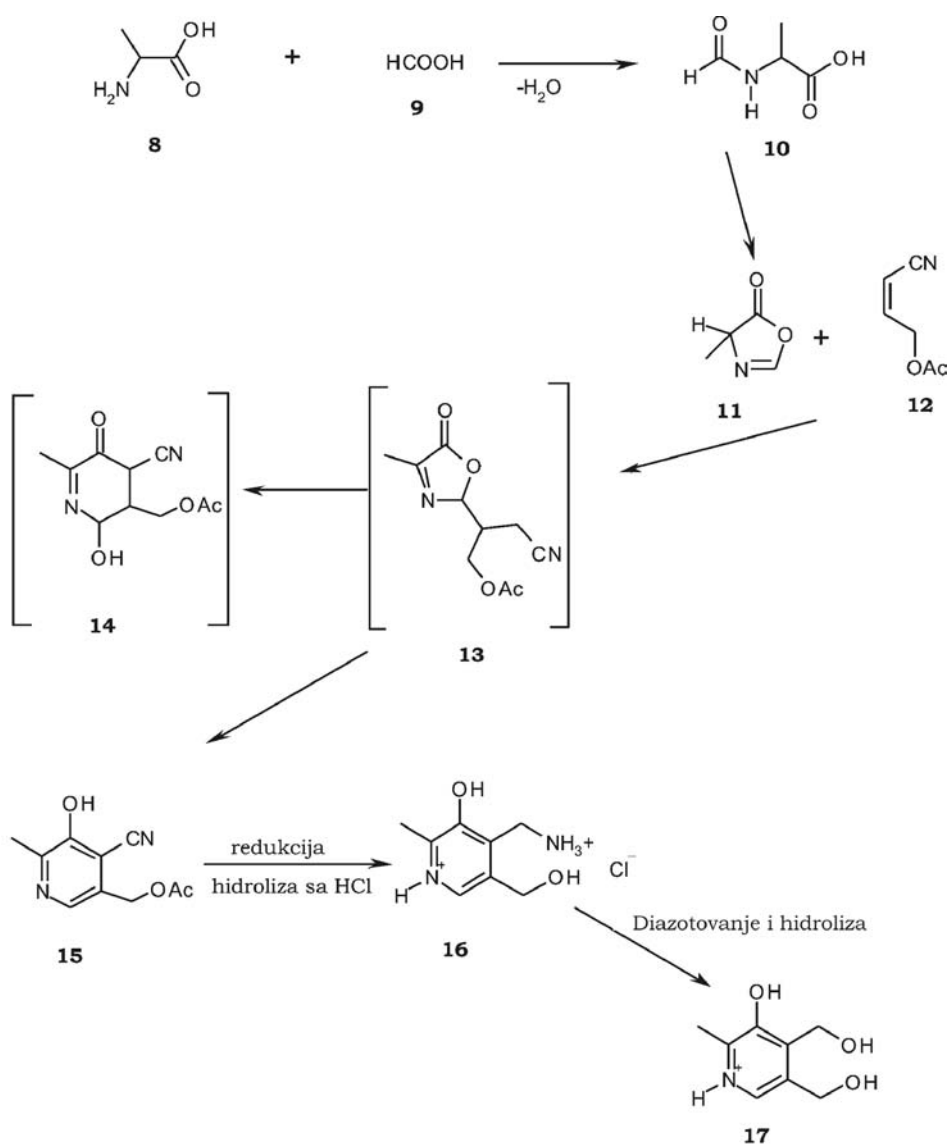
nom kiselinom transformiše u piridoksin-hidrochlorid, komercijalnu formu vitamina B<sub>6</sub> [10,11,15].

Kompanija Hoffman, Roche LA patentom je zaštitila postupke za sintezu u kojima se 4-metiloksazol-5-karboksilat u dva koraka transformiše u 5-cijano-4-metiloksazol koji se dalje na prethodno opisan način transformiše u piridoksin [13,16,17].

Zbog toga što sinteza derivata 4-metil-oksazola zahteva nekoliko hemijskih koraka i nastaju velike količine otpada, u patentu WO 2006066806 [12] predstavljen je drugačiji način sinteze piridoksina. U ovom postupku (šema 3), alanin ili alternativna amino kiselina se transformiše u manjem broju hemijskih koraka. Esencijalni stupanj u ovoj sintezi predstavlja reakcija 4-metil-5(4*H*)-oksazolona (11) sa  $\gamma$ -acetiloksi-krotonitrilom (12) u kojoj se dobija 2-metil-3-hidroksi-4-cijano-5-aciloksimetilpiridin koji se redukcijom i hidrolizom transformiše u so 2-metil-3-hidroksi-4-aminometil-5-hidroksimetilpiridina (16) (so piridoksamina) u prinosu od 83%. Finalni korak predstavlja konverzija ove soli u so 2-metil-3-hidroksi-4,5-di(hidroksimetil)-piridina (17)



Šema 2. Dils-Alderova reakcija i kiselo premeštanje.  
Scheme 2. Diels-Alder reaction and acidic rearrangement.



Šema 3. Sinteze soli piridoksina prema ref. 12.  
Scheme 3. The inventive route for producing pyridoxine salt according to ref. 12.

(so piridoksina), pri čemu je prinos piridoksin hidroklorida 25% [12].

Alternativni metod za sintezu piridoksina, prikazan na šemi 4, podrazumeva sintezu dietil-estra-5-hidroksi-6-metilpiridin-3,4-dikarboksilne kiseline i njegovu redukciju pomoću silan monomera (MeSiH(OEt)<sub>2</sub>) ili pomoću polisiloksana (polimetilhidrosiloksan, PMSH). Na ovaj način dobija se neprečišćen piridoksin. Korišćena tehnika izolovanja omogućila je dobijanje proizvoda, vitamina B<sub>6</sub>, u ukupnom prinosu 38–54% i čistoće 76% [18].

Smeša 5-etoksi-4-metiloksazola i dietil-maleata u višku, u reakciji Dils-Alderove cikloadicije, daje smešu *-endo* (5*R*,6*S*) i *-exo* (5*S*,6*R*) izomera (šema 5). Ova smeša se dalje tretira hlorovodoničnom kiselinom da bi se olakša aromatizacija. Nakon finalnog tretiranja natrijum-bikarbonatom izdvaja se samo jedan, ahiralni proizvod, dietil-estar-5-hidroksi-6-metilpiridin-3,4-dikarboksilne kiseline (22) [18]. Redukcija dobijenog estera se može vršiti pomoću različitih metalnih hidrida: litijum-aluminijum-hidrida [19], natrijum-aluminijum-hidrida [20], zemnoalkalnih bor-hidrida [21] i litijum-bor-hidrida [22]. Za redukciju silanima korišćeni su jeftini silani, kao što su polimetilhidrosiloksan (PMHS) ili alkoksilani.

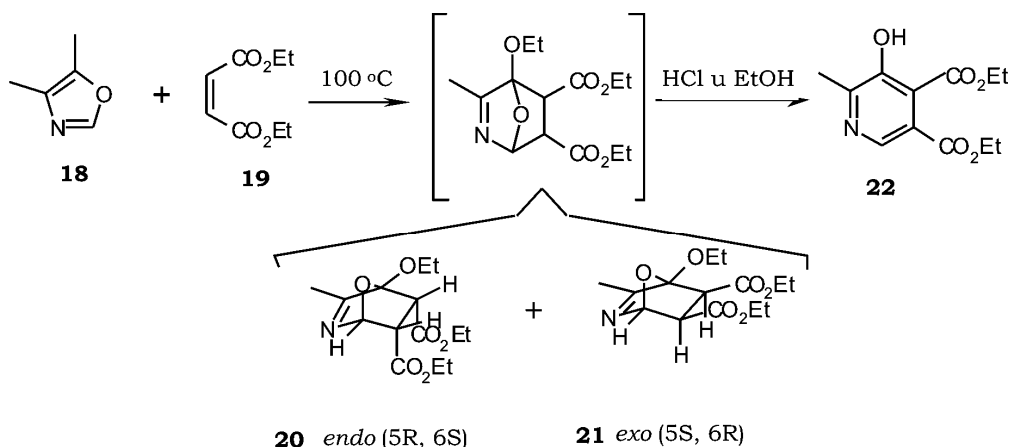
Još jedan način sinteze piridoksina dali su Harris (Harris) i Folker (Folkers) i saradnici. Ova sinteza prikazana je na šemi 6. Kao polazna jedinjenja korišćeni su cijanoacetamid i etoksi-acetilacetone. Oni se u prisustvu piperidina kondenzuju pri čemu se dobija supstituisani

2-piridon. Nitrovanje praćeno hlorovanjem pomoću fosfor(V)- hlorida daje supstituisani 2-hlorpiridin. Parcijalnom katalitičkom redukcijom nitro grupe i hidrogenovanjem cijano grupe pomoću Pd-C dobija se amino derivat (30). On se prevodi u hidroksi derivat (31) iz koga dalje, diazotovanjem i dejstvom bromovodonične kiseline, nastaje bromni derivat (32), iz kojeg se dobija piridoksin [6].

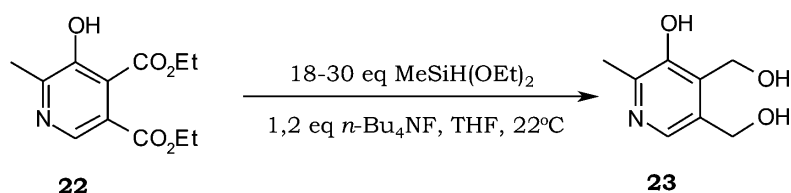
Prema evropskoj farmakopeji, zvanične nečistoće piridoksina su 6-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-7-ol i 5-(hidroksimetil)-2,4-dimetilpiridin-3-ol [23] (slika 3).

## SINTEZA PIRIDOKSAMINA

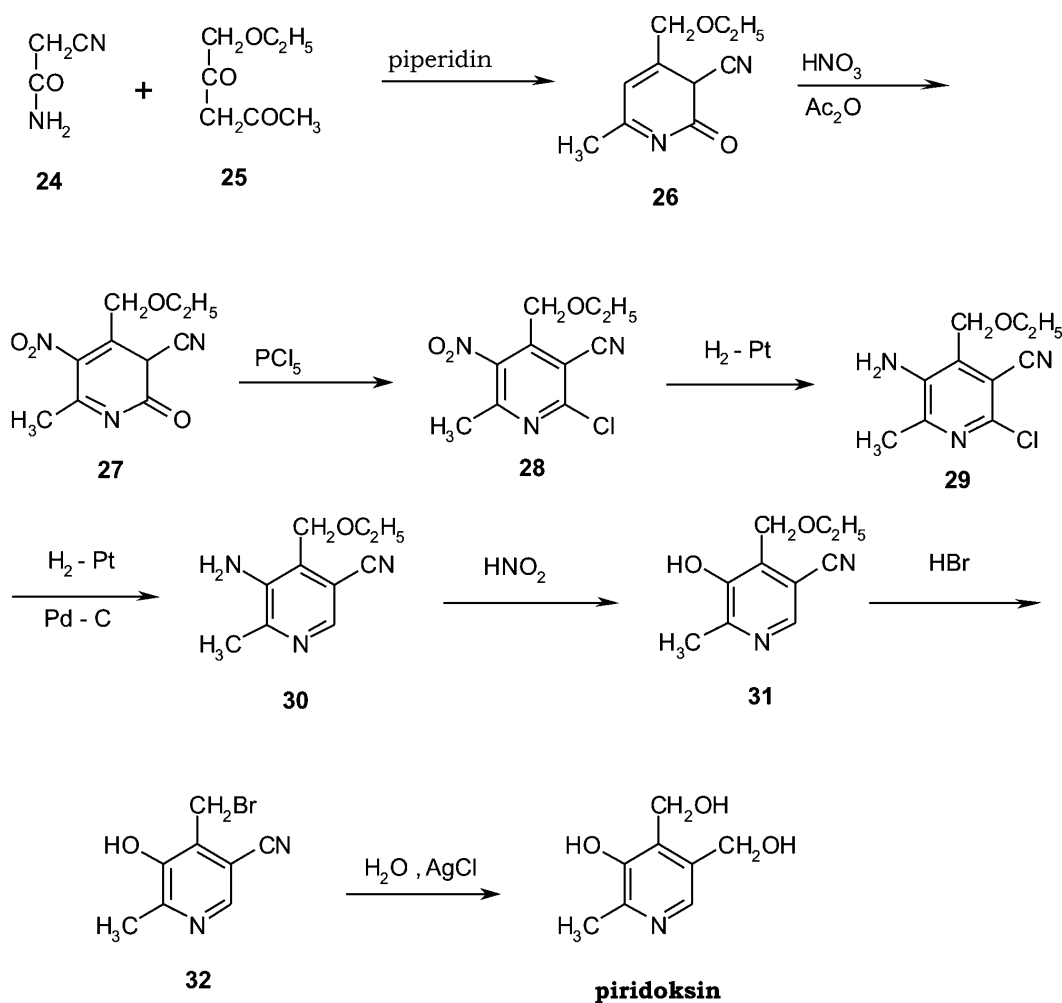
Poznata su dva načina za sintezu piridoksamina u kojima je polazna supstanca lako dostupan i ekonomski isplativ piridoksin. Jedan način uključuje oksidativni, a drugi neoksidativni metod. Oksidacija piridoksina predstavlja problem u procesu većih razmera, pa je neoksidativni metod prihvatljiviji. Međutim, neoksidativni metod je veoma slabo zastupljen u literaturi. Primećeno je da su piridoksamin i njegovi derivati, u poređenju sa piridoksinom i njegovim derivatima, daleko aktivniji faktori rasta za veliki broj organizama i U.S. Patent 2, 522,407 [24] opisuje direktan metod za formiranje piridoksamina u reakciji piridoksina ili njegovih estara sa rastvorom amonijaka u metanolu. Amin, kao i druge baze neefikasni su u povećanju aktivnosti piridoksina. Pored metanola mogu se koristiti i drugi rastvarači kao što su etanol i dioksan. Optimalni rezultati dobijeni su



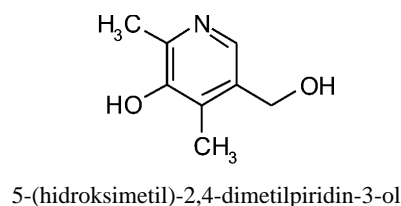
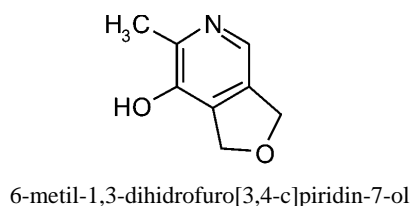
Šema 4. Sintaza hidropiridin diestra.  
Scheme 4. Synthesis of hydroxypyridine diester.



Šema 5. Redukcija dietil estara 5-hidroksi-6-metilpiridin-3,4-dikarboksilne kiseline pomoću silana na 22 °C.  
Scheme 5. Reduction of 5-hydroxy-6-methyl-pyridine-3,4-dicarboxylic acid diethyl ester at 22 °C.



Šema 6. Sinteza piridoksina.  
Scheme 6. Synthesis of pyridoxine.



Slika 3. Nečistoće piridoksina.  
Figure 3. Impurities of pyridoxine.

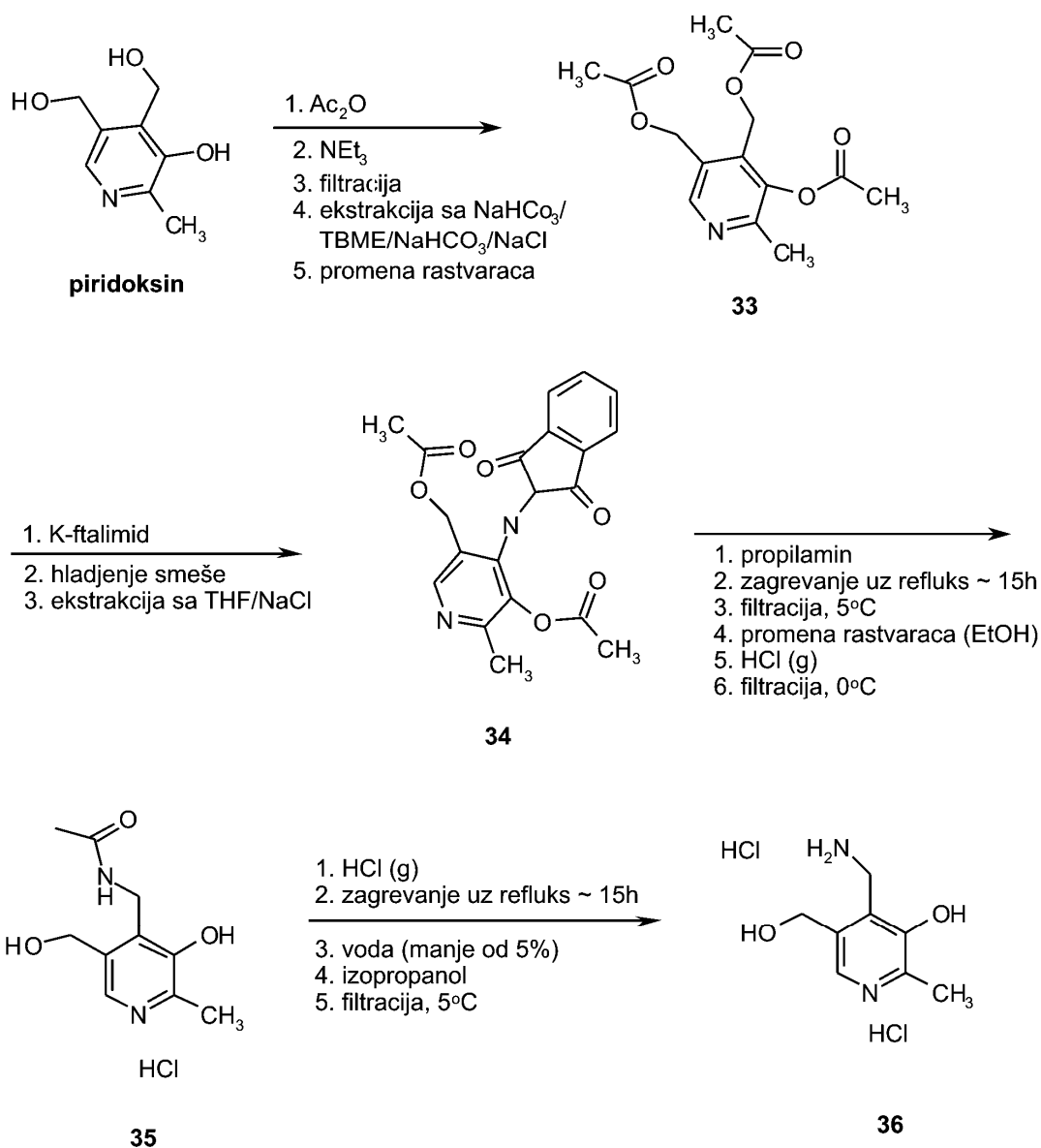
kada se 10 mg piridoksin triacetata tretira sa 2 cm<sup>3</sup> 20% rastvora amonijaka u metanolu i 1 cm<sup>3</sup> vode [24].

U patentu WO 2005077902 [25] opisan je proces sinteze piridoksamina, njegovih derivata i njihovih soli. Ovaj proces sastoji se iz četiri koraka (šema 7). Prvi korak predstavlja zaštitu hidroksilnih grupa piridoksina pomoću anhidrida sirćetne kiseline pri čemu se dobija jedinjenje (33). Nakon što je prvi korak završen reakciona smeša se hladi, a zatim se (33) tretira kalijum-ftalimidom. Ftalimid se vezuje u *p*-položaju piridinskog jezgra i dobija se jedinjenje (34). Treći korak podrazumeva tretiranje jedinjenja (34) primarnim aminima

u cilju uklanjanja zaštitnih grupa. Dobijeno jedinjenje se u poslednjem koraku procesa prevodi u piridoksamin. Prinos piridoksamina ovim oksidativnim metodom je 91%, a čistoća 99,79%.

## ZAKLJUČAK

Vitamin B<sub>6</sub> se nalazi u skoro svim namirnicama. Ovaj vitamin igra važnu ulogu u metabolizmu proteina. Piridoksin i piridoksamin se mogu dobiti na više načina. Polazno jedinjenje za sintezu piridoksina najčešće je lako dostupna amino kiselina alanin. Ona se Dils-Al-



Šema 7. Sintaza piridoksamina.  
Scheme 7. Synthesis of pyridoxamine.

derovom ciklizacijom prevodi u najskuplji intermedijer u procesu. Reakcija se može odvijati u prisustvu ili odsustvu različitih rastvarača. Ukupna količina piridoksina (više od 3000 t godišnje) dobija se upravo na ovaj način, cikloadicijom supstituisanih oksazola sa derivatima butendiola. Najveći proizvođač je farmaceutska kompanija Hoffmann, Roche LA sa proizvodnjom od 1000 t godišnje. Alternativnim metodom piridoksin se sintetiše redukcijom pomoću silana pri čemu se dobija neprečišćen piridoksin. Prečišćavanjem se dobija proizvod u prinosu 38–54% čistoće 76%. Piridoksin se može dobiti kondenzacijom cijanoacetamida i etoksi-acetil-acetona. Dobijeni supstituisani 2-piridon se dalje različitim hemijskim postupcima prevodi u piridoksin. Sintaza piridoksamina polazi od samog piridoksina koji je kao sirovina lako dostupan i ekonomski isplativ. Gene-

ralno, postoje oksidativni i neoksidativni način sinteze. Trenutno postoji veoma mali broj opisanih procesa za proizvodnju piridoksamina ili njegovih soli kao farmakološki aktivne komponente, odgovarajuće čistoće. Stoga, i dalje postoji potreba za razvojem novih ekonomičnih, neoksidativnih industrijskih sinteza piridoksamina. Pri manjim, poluindustrijskim sintezama, oksidativnim metodom dobija se 91% piridoksamina čistoće 99,79%, a takav proizvod se na tržištu može naći pod nazivom Pyridorin<sup>TM</sup>.

#### Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije na finansijskoj pomoći u toku izrade ovoga rada (projekti 142063 i TR-20064).

## LITERATURA

- [1] P. Gyorgy, *Am. J. Clin. Nutr.* **4** (1956) 313–317.
- [2] J. Delgado, W. Remers, Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Chemistry, 10<sup>th</sup> ed., J. Delgad, A.W. Remers (Eds.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1998, p. 891.
- [3] M. Hochberg, D. Melnick, B.L. Oser, *J. Biol. Chem.* **155** (1944) 119–128.
- [4] S. Vladimirov, D. Radulović, *Farmeceutska hemija, I deo*, Grafopan, Beograd, 2005, str. 314.
- [5] M. Murakami, M. Iwanami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 726–727.
- [6] S.V. Bhat, B.A. Nagasampagi, M. Sivakumar, *Chemistry of Natural Products*, Spinger, Berlin, 2005, p. 777.
- [7] P.L. Lopez-de-Alba, L. Lopez-Martinez, V. Cerda, J. Amador-Hernandez, *J. Braz. Chem. Soc.* **17** (2006) 715–722.
- [8] HealthLink, Medical College of Winsconsin, <http://healthlink.mcw.edu>, pristupljeno 24.10.2008.
- [9] M. Skitek, *Farm. Vestn.* **53** (2002) 331–335.
- [10] W. Bonrath, B. Heller, WO 2003027121, April 3, 2003.
- [11] J. Fischesser, H. Fritsch, A.G. Gum, R. Karge, R. Keuper, WO 2005049618, June 2, 2005.
- [12] A. G. Gum (DSM Ip Assets B. V., Neth.), WO 2006066806, June 29, 2006.
- [13] W. Kimel, W. Leimgruber (Hoffmann, Roche LA), U.S. Patent 3,250,778, October 5, 1966.
- [14] E. E. Harris, R. Currie (Merck & Co.), U.S. Patent 3,822,274, July 2, 1974.
- [15] E.E. Harris, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2705–2706.
- [16] O.C. George (Hoffmann, Roche LA), U.S. Patent 3,222,374, July 12, 1965.
- [17] C.D. Lewellyn (Hoffmann, Roche LA), U.S. Patent 4,026,901, Marth 4, 1975.
- [18] Y.R. Dumond, A.G. Gum, *Molecules* **8** (2003) 873–881.
- [19] R.G. Jones, E.C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 107–109.
- [20] A.H. Lutz, F. Hoffman (La Roche & Co.), CH 408914, 1966.
- [21] J. Kollonitsch (Merck & Co., Inc), U.S. Patent 3,410,862, December 11, 1968.
- [22] R. G. Jones (Lilly CO ELI), U.S. Patent 2,744,114, January 5, 1956.
- [23] Ph Eur 01/2005:0245, 2342–2343.
- [24] E. E. Snell, U.S. Patent 2, 522,407, September 12, 1950.
- [25] R. Khalifah, R. Keilitz, C. Koellner, WO 2005077902, August 25, 2005.

## SUMMARY

SYNTHESIS OF B<sub>6</sub> VITAMIN

Nevena Ž. Vučijak, Slobodan D. Petrović, Dejan I. Bezbradica, Zorica D. Knežević–Jugović, Dušan Ž. Mijin

Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Belgrade

(Professional paper)

The importance of vitamin B<sub>6</sub> has been known since its discovery in the 1940's. Chemical tests, electrometric titration determinations, and absorption spectrum studies showed that this vitamin exists in three major chemical forms: pyridoxine (an alcohol), pyridoxal (an aldehyde), and pyridoxamine (a primary amine). Vitamin B<sub>6</sub> is needed for more than 100 enzymes involved in protein metabolism, and it is assumed that this vitamin is cofactor of metabolic processes more important than any other substance. A deficiency of vitamin B<sub>6</sub> in the human diet leads to severe disorders. Vitamin B<sub>6</sub> is necessary for the proper function of the immune and nervous system, and helps the body convert protein to energy. This paper describes the history, properties and applications of vitamin B<sub>6</sub>, elucidation of chemical structure, and different procedures for synthesis of pyridoxine and pyridoxamine.

Ključne reči: Vitamin B<sub>6</sub> • Piridoksin • Piridoksal • Piridoksamin • Sinteza  
Key words: Vitamin B<sub>6</sub> • Pyridoxine • Pyridoxal • Pyridoxamine • Synthesis