

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49244

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p, 1/01

Zgłoszono: 25.VII.1961 (P 97 015)

MKP C 07 d 31/48

Pierwszeństwo: 28.VIII.1960 dla zastrz. 1 i 2
Niemiecka
Republika
Federalna

UKD

Opublikowano: 10.III.1965



Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania zawierającej siarkę pochodnej witaminy B₆

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwusiarczku bis — [4-hydroksymetylo-5 hydroksy-6-metylo-pirydylo-(3)-metylowego] o wzorze 3, który może być stosowany do leczenia mózgowych zaburzeń funkcjonalnych u człowieka, zwłaszcza do leczenia epilepsji.

Według wynalazku kwaśną sól addycyjną 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydyny poddaje się reakcji w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą z rozpuszczalnym w wodzie dwusiarczkiem nieorganicznym korzystnie dwusiarczkiem sodu, po czym otrzymany dwusiarek bis-[4-hydroksy-metylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydylo-(3)-metylowy] o wzorze 3 wydziela się w znany sposób z mieszaniny reakcyjnej.

Według odmiany sposobu według wynalazku 3-bromometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydynę, otrzymaną przez alkaliczną hydrolizę 3, 4-dwubromometylo-5 hydroksy-6-metylo-pirydyny, poddaje się reakcji z nieorganicznym dwusiarczkiem. W obu przypadkach otrzymuje się produkt z bardzo dobrą wydajnością i o wysokiej czystości.

Sposób według wynalazku można przedstawić za pomocą schematu reakcji przedstawionej wzorami 1, 2, 3.

Reakcja przebiega poprzez monobromek o wzorze 2, którego w pierwszym przypadku nie wydziela się z roztworu reakcyjnego. Monobromek

2

o wzorze 2 otrzymuje się ze związku o wzorze 1 drogą alkalicznej hydrolizy. Dodanie nieorganicznego dwusiarczku przy przeprowadzaniu reakcji powoduje na ogół przekształcenie związku o wzorze 1 w monobromek o wzorze 2. Hydroliza może jednak być również przeprowadzona przez działanie innych alkalicznych środków jak np. wodorotlenków alkalicznych jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy.

Reakcja monobromku o wzorze 2 do dwusiarczku o wzorze 3 przebiega w praktyce w tych samych warunkach jak reakcja dwubromku o wzorze 1 z nieorganicznym dwusiarczkiem.

Celowe okazało się ogrzewanie przez pewien czas wodnego roztworu dwubromku o wzorze 1 np. przez około 15 minut do temperatury około 50—70°C przed jego reakcją z dwusiarczkiem nieorganicznym. Według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że ogrzany wodny roztwór dwubromku o wzorze 1 wkrapla się w temperaturze pokojowej do wodnego roztworu rozpuszczalnego w wodzie dwusiarczku nieorganicznego, wytrąca się przy tym z roztworu reakcyjnego pożądany dwusiarek o wzorze 3.

Jako organiczne rozpuszczalniki mieszające się z wodą stosuje się następujące niższe alkohole alifatyczne jak np. metanol, etanol, izopropanol, jak również aceton, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid, glicerynę, glikol. Korzystne, zwłaszcza ze względów ekonomicznych jest stoso-

wanie metanolu. O ile stosuje się mieszaniny z wodą, wówczas korzystnie stosuje się wodę oraz organiczny rozpuszczalnik mieszający się z wodą w stosunku 2:1.

Jako nieorganiczny dwusiarczek rozpuszczalny w wodzie, stosuje się dwusiarczki alkaliów, zwłaszcza dwusiarczek sodu (Na_2S_2).

Odsączony z mieszaniny reakcyjnej dwusiarczek o wzorze 3 zanieczyszczony jest siarką elementarną, którą oddziela się po rozpuszczeniu produktu w rozcieńczonym kwasie np. w 8%-owym kwasie solnym przez odsączenie. Z przesączu po odparowaniu otrzymuje się wodzian dwuchlorowodoru dwusiarczku o wzorze 3 w postaci krystalicznej.

Przykład I. 85 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ i 11 g S ogrzewa się z 120 ml wody aż do rozpuszczenia. Następnie do otrzymanego roztworu w temperaturze 10–15°C wkrapla się powoli (3–4 godziny) mieszając roztwór 75 g bromowodoru 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny w 1 litrze wody (ogrzewany uprzednio przez $\frac{1}{4}$ godziny do temperatury 60°C) oraz 500 ml metanolu (lub etanolu, izopropanolu, dioksanu, acetonu, czterohydrofuranu, gliceryny, glikolu itd.). Wartość pH mieszaniny reakcyjnej równa się 7,3–8. Otrzymany z dwusiarczku bis-[4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-(3)-metylowy] odsącza się i rozpuszcza w 200 ml 8%-owego roztworu wodnego kwasu solnego, po czym odsącza siarkę a z przesączu po doprowadzaniu wartości pH do 6,5–7,5 odsącza się wytrącony dwusiarczek o wzorze 3 i przemywa wodą i acetonem. Wydajność 32 g, temperatura topnienia 221–222°C (rozkład).

Przykład II. a) 600 g bromowodoru 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 8 litrach wody przez półgodzinne ogrzewanie do temperatury 55–60°C. Następnie tak otrzymany roztwór chłodzi się do temperatury 10°C i zadaje 16%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH około 4,5, w celu wytrącania 3-bromometylo-4-hydroksy-metylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydyny o wzorze 2 którą następnie odsącza się, przemywa metanolem i suszy w temperaturze 50°C. Wydajność 310 g (84% teorii), temperatura topnienia 140°C, punkt rozkładu 188–190°C.

Następnie do zawiesiny 140 g 3-bromometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny o wzorze 2 w 1,2 litra metanolu dodaje się powoli w temperaturze 20–35°C roztwór otrzymany z 72 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ i 9,6 g siarki w 150 cm³ metanolu. Po odstaniu przez noc, odsącza się wytrącony dwusiarczek bis-[4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-(3)-metylowy], przemywa wodą a w końcu metanolem i suszy w temperaturze 50°C. Wydajność 92 g (83% teorii), temperatura topnienia 220–221°C (rozkład).

Przykład III. Roztwór otrzymany z 72 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ i 9,5 g siarki w 150 cm³ wody wprowadza się do zawiesiny 140 g monobromku o wzorze 2 w 1,2 litra wody. Wytrącony dwusiarczek bis-[4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-(3)-metylowy] odsącza się, przemywa wodą i metanolem i suszy w temperaturze 50°C. Wydajność 90–95%; temperatura topnienia po powtórzonym przekrystalizowaniu w butanolu 220°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania zawierającej siarkę pochodnej witaminy B₆, **znamienny tym**, że kwaśną sól addycyjną 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny poddaje się reakcji w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą z rozpuszczalnym w wodzie dwusiarczkiem nieorganicznym, korzystnie dwusiarczkiem sodu i tak otrzymany dwusiarczek bis-[4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydylo-(3)-metylowy] o wzorze 3 wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodny roztwór kwaśnej soli addycyjnej 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny ogrzewa przez około 15 minut przed reakcją z dwusiarczkiem nieorganicznym.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 3-bromometylo-4-hydroksy-6-metylo-pirydynę, otrzymaną przez alkaliczną hydrolizę 3,4-dwu-bromometylo-5-hydroksy-6-metylo-pirydyny, poddaje się reakcji z dwusiarczkiem sodowym, w roztworze wodnym lub w roztworze metanolu.

