



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,1/01

Zgłoszono: 05.XII.1968 (P 130 419)

Pierwszeństwo: 18.IV.1968 Republika
Federalna
Niemiec

MKP C07d 31/48

Opublikowano: 1.07.1974

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny zawierających siarkę

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny zawierających siarkę, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom siarki lub grupę o wzorze 2, R^2 oznacza niższą resztę acylową, grupę o wzorze 3, w którym podstawniki R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru albo niższe reszty alkilowe, lub też są połączone, tworząc łańcuch alkilenowy o 5 lub 6 członach, ewentualnie przerwany atomami azotu, tlenu lub siarki, dalej R^2 oznacza również niższy nienasycony rodnik alkilowy lub rodnik alkilowy podstawiony ewentualnie chlorowcem, grupą wodorotlenową, niższą grupą alkoksylową, grupą SH, niższą grupą tioalkilową, grupą karboksylową, ewentualnie funkcjonalnie przekształconą grupą karboksylową i/lub grupą o wzorze 4, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, przy czym gdy R^1 oznacza atom siarki, wówczas R^2 nie oznacza grupy etylowej, β -chloroetylowej i β -hydroksyetylowej, ewentualnie w postaci ich soli.

Związki o wzorze 1 i ich sole są substancjami farmakologicznie czynnymi. Doświadczenia przeprowadzone ze zwierzętami wykazały, że związki te zwiększają odporność organizmu na brak tlenu. Odpowiednie badania przeprowadzono na szczurach. W tym celu poddano zwierzęta doświadczalnie działaniu podciśnienia odpowiadającego zmniejszonemu ciśnieniu powietrza występującemu na przykład na wysokości 12 000 m. Równocześnie prowadzono elektroencefalograficzny zapis czynności mózgu, pobierając impulsy za pomocą trzech przewodów, których końcówki przymocowano do

2

pokrywy czaszki u szczurów. Próby przeprowadzono w warunkach ostrych, wprowadzając dootrzewnie 100 mg substancji czynnej o wzorze 1, na przykład 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-metylotio-metylo-pirydyny oraz w warunkach chronicznych, wprowadzając codziennie po 100 mg substancji czynnej w ciągu 7 dni. Następnie poddano zwierzęta działaniu obniżonego ciśnienia prowadząc powtórnie zapis elektroencefalogramu.

Stwierdzono, że w przypadku podania zwierzętom doświadczalnym badanego preparatu, na przykład 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-metylotio-metylo-pirydyny, wykazały one w tych warunkach wyraźne zwiększenie odporności na brak tlenu. Szczególnie godny uwagi jest fakt, że efekt wykonywanych badań był natychmiastowy, podczas gdy próby porównawcze wykonane z zastosowaniem identycznych dawek znanego, pokrewnego pod względem chemicznym i stosowanego przy tych samych wskazaniach dwusiarczku bis-[2-metylo-3-hydroksy- 4-hydroksymetylo-pirydylo-(5)- metylowego], nie wykazały natychmiastowego działania tej substancji.

Niektóre ze związków o wzorze 1 wykazują także fizjologiczne działanie ochronne przed szkodliwymi wpływami promieniowania o dużej energii.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się także tym od wyżej wymienionego znanego dwusiarczku bis-[2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-pirydylo-(5)metylowego], że ich rozpuszczalność w wodzie lub w lipidach można regulować przez dokonywa-

nie zmian w budowie rodnika R². Zmiany te mogą dotyczyć długości łańcucha i rodzaju podstawników. I tak na przykład 2-metylo-3-hydroksy- 4-hydroksymetylo-5-metylotio-metylo-pirydyna wytwarzana sposobem według wynalazku jest 10 razy, a 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-metylosulfinylo-metylo-pirydyna 100 razy lepiej rozpuszczalna w wodzie niż znany dwusiarczek, użyty do wykonania wyżej opisanych prób porównawczych.

Związki o wzorze 1, zawierające jako podstawniki w rodniku R² grupy aminowe i/lub karboksylowe, mają ponadto tę zaletę, że rozpuszczają się w wodzie w fizjologicznym zakresie wartości pH i dlatego nadają się dobrze do otrzymywania roztworów używanych w postaci zastrzyków. W przeciwieństwie do tego, wymieniony wyżej znany siarczek nie rozpuszcza się w wodzie w fizjologicznym zakresie wartości pH.

Związki o wzorze 1, zawierające w rodniku R² grupy alkilowe o dłuższych łańcuchach, odznaczają się większą rozpuszczalnością w lipidach, niż znany dwusiarczek bis-[2-metylo-hydroksy-4-hydroksymetylo-pirydylo-(5)-metylu]. Związki te przenikają dosyć szybko przez błony komórek i są lepiej wchłaniane przez tkankę nerwową bogatą w lipidy.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania wymienionych związków o wzorze 1 ewentualnie w postaci ich soli, charakteryzujący się tym, że w związku wyjściowym o wzorze 5, w którym R⁵ i R⁶ są jednakowe lub różne i oznaczają wolne lub funkcjonalnie zmienione grupy OH, a R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a przy tym w rodniku R² znajdują się ewentualnie dodatkowo niepożądane funkcjonalnie zmienione grupy OH i/lub grupy aminowe, przy czym co najmniej jeden z rodników R⁵ i R⁶ oznacza zmienioną funkcjonalnie grupę OH, albo w solach związku o wzorze 5 uwalnia się zmienione funkcjonalnie grupy wodorotlenowe i ewentualnie aminowe, lub że pochodną 5-tiometylopirydyny o wzorze 6, w którym R⁵ i R⁶ są jednakowe lub różne i oznaczają ewentualnie zmienione funkcjonalnie grupy OH, a X oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, korzystnie Na⁺ lub ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, aryłowy lub aryłowo-alkilowy albo niepożądany rodnik acylowy lub rodnik o wzorze 7, w którym R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a R⁸ oznacza grupę —CH₂— lub grupę —S—CH₂, albo sole tej pochodnej, poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym lub acylującym, albo że pochodną pirydyny o wzorze 8, w którym R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza resztę kwasu sulfonowego, zwłaszcza grupę p-toluenosulfonyloksy, atom chlorowca, zwłaszcza Cl lub Br albo rodnik o wzorze 9, w którym R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, albo sole tej pochodnej, poddaje się reakcji z merkaptanem o wzorze YS—R², w którym Y oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, korzystnie Na⁺, a R² ma wyżej podane znaczenie, albo że na pochodną pirydyny o wzorze 10, w którym R⁹ oznacza rodnik o wzorze 11 lub rodnik o wzorze 12, a R¹⁰ oznacza grupę o wzorze —CH₂R⁶, w którym R⁶ ma wyżej podane znaczenie, albo funkcjonalnie przekształconą grupę formylową, R¹¹ oznacza atom siarki lub grupę o wzorze 2 albo 13 z tym, że gdy R¹⁰ oznacza grupę o wzorze —CH₂R⁶, a R¹¹ oznacza atom siarki, wówczas R⁹ zawsze oznacza grupę o

wzorze 12 oraz gdy R⁹ oznacza grupę o wzorze 11, a R¹¹ oznacza atom siarki, wówczas R¹⁰ zawsze oznacza wolną albo funkcjonalnie zmienioną grupę formylową oraz, gdy R⁹ oznacza grupę o wzorze 11, a R¹⁰ oznacza grupę o wzorze —CH₂R⁶, wówczas R¹¹ zawsze oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 13, zaś R² i R⁵ we wzorze 10 mają takie same znaczenie jak we wzorze 1 lub 6, przy czym w rodniku R² mogą także występować dodatkowo niepożądane podstawniki, które można odszczebiać na drodze redukcji albo przekształcać na potrzebne podstawniki wymienione w definicji dla R², albo na sole tej pochodnej działając się środkiem redukcyjnym lub odczynnikiem nukleofilowym, zwłaszcza zasadą, albo, że w pochodnej pirydoksaminy o wzorze 14, w którym R¹² oznacza grupę aminową, ewentualnie podstawioną przez rodniki acylowe lub resztę trójfenylo-metylową, a R¹, R² i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, albo w solach tej pochodnej przekształca się grupę aminową R¹² w grupę wodorotlenową, działając kwasem azotowym lub ewentualnie pochodną 5-tiometylopirydyny o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru albo kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, łączy się z alkenem lub alkinem, ewentualnie podstawionym chłorowcem, grupą OH, niższą grupą alkoksyloową, grupą SH, niższą grupą tioalkilową, grupą karboksylową, ewentualnie funkcjonalnie przekształconą i/lub grupą o wzorze 4, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, albo, że w związku o wzorze 1 lub w jego solach zawierających w rodniku R² niepożądane podstawniki, zwłaszcza chlorowiec, CO, NO₂, NO i/lub COOH i/lub wielokrotne wiązania typu C—C lub nie zawierających jeszcze potrzebnych podstawników, zwłaszcza NH₂, N(CH₃)₂, COOH, SH i/lub wielokrotnych wiązań typu C—C, odszczebia się niepożądane podstawniki, względnie przekształca je w potrzebne podstawniki i/lub uwodornia niepożądane wiązania wielokrotne typu C—C albo wprowadza potrzebne podstawniki i/lub wiązania wielokrotne typu C—C.

Zgodnie z wynalazkiem, grupy ochronne zawarte jeszcze ewentualnie w rodnikach R⁵ i R⁶ występujących w produktach otrzymanych według podanych wariantów niniejszego sposobu, można odszczebiać w warunkach opisanych już przy otrzymywaniu produktu według sposobu według wynalazku. Ponadto, w razie potrzeby, otrzymane związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom siarki, utlenia się na związki, w których podstawnik R¹ oznacza grupę o wzorze 2.

Wolne zasady o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku, można ponadto przekształcać w ich sole addycyjne z kwasami, w czwartorzędowe sole amoniowe lub w trzeciorzędowe sole sulfoniowe. Można także wydzielać wolne zasady z ich soli addycyjnych z kwasami, z czwartorzędowych soli amoniowych lub z trzeciorzędowych soli sulfoniowych.

W związkach o wzorze 1, otrzymywanych sposobem według wynalazku, rodnik R¹ oznacza atom siarki lub grupę o wzorze 2, przy czym związki, w których R¹ oznacza atom siarki, mają korzystniejsze właściwości. Rodnik R², występujący w związkach o wzorze 1, może oznaczać niższą grupę acylową, na przykład acetylową, propionylową lub butyrylową, przy czym korzystne właściwości mają związki, w których R² oznacza grupę acetylową.

Rodnik R^2 może również oznaczać grupę o wzorze $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, w którym rodniki R^3 i R^4 mogą być jednakowe lub różne i mogą oznaczać atom wodoru lub niższy alkil, jak metyl, etyl, propyl. Korzystnie jednak rodniki R^3 i R^4 są jednakowe i oznaczają H, CH_3 lub C_2H_5 . Rodniki R^3 i R^4 mogą być także połączone, tworząc łańcuch alkilenowy, przerwany ewentualnie przez atom O, N lub S.

Ponadto rodnik R_2 może oznaczać niższy, nienasycony rodnik alkilowy, korzystnie rodniki alkenylowe, jak winyl, alkil, propenyl, butenyl lub rodniki alkinyłowe, jak etynyl lub propargil.

Szczególnie ważne znaczenie mają związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza podstawiony rodnik alkilowy. Rodnik alkilowy może mieć prosty lub rozgałęziony łańcuch, składający się przeważnie nie więcej niż z 20 atomów węgla. Obok rodników alkilowych o długich łańcuchach, takich jak heksyl, heptyl, oktyl, dodecyl, wchodzą w grę przede wszystkim niższe rodniki alkilowe, jak metyl, n-propyl, izopropyl, n-butył, izobutył, a szczególnie korzystne są związki, w których R^2 oznacza grupę metylową.

Rodnik alkilowy R^2 może zawierać jeden lub kilka podstawników, przy czym jako podstawniki chlorowcowe są chlor i brom. Dalszymi podstawnikami rodnika alkilowego R^2 są obok OH także niższe grupy alkoksyłowe jak metoksyłowa i/lub etoksyłowa. Ponadto podstawnikami rodnika alkilowego R^2 mogą być także grupy merkaptanowe, jak również niższe grupy alkilotio, a zwłaszcza grupa metylotio. Jako podstawniki mogą ponadto występować grupy aminowe o wzorze $-\text{NR}^3\text{R}^4$, przy czym R^3 lub R^4 oznaczają atom wodoru lub niższy alkil, albo też są połączone, tworząc łańcuch alkilenowy, przerwany ewentualnie przez atom azotu, tlenu lub siarki. Rodniki alkilowe mogą w ten sposób tworzyć łącznie z atomem azotu grupy aminowej na przykład rodnik piperydynowy, morfolinowy, piperazynowy lub tiomorfolinowy. Korzystnie jest, gdy podstawniki R^3 i R^4 są jednakowe i każdy z nich oznacza H, CH_3 lub C_2H_5 . Jako przykłady rodników alkilowych R^2 podstawionych grupami aminowymi można wymienić: 2-aminoetyl, 3-aminopropyl, 3-amino-2-metylopropyl, 4-aminobutył, jak również odpowiednie N-metylo-, N-etylo-, N-propylo-, N-butylo-, N,N-dwumetylo-, N,N-dwuetylo-, N-metylo-N-etylo- pochodne i pochodne piperydyny. Szczególnie korzystny jest tu rodnik 2-amino-etylowy i odpowiednie N-monometylo- i N,N-dwumetylo- lub -etylo- pochodne tego związku.

Rodnik alkilowy R^2 może być ponadto podstawiony wolną lub funkcjonalnie zmienioną grupą karboksylową, a zwłaszcza zestryfikowaną grupą karboksylową lub grupą karbonamidową zawierającą łącznie do 8 atomów węgla. Jako zestryfikowane grupy karboksylowe wchodzą w grę, na przykład niższe grupy karboalkoksyłowe, takie jak karbometoksyłowa, karboetoksyłowa lub karbobenzoksyłowa. Jako amidowa grupa karboksylowa wchodzi w grę przede wszystkim grupa $-\text{CONH}_2$. Atomy wodoru w grupie aminowej mogą być przy tym podstawione niższymi rodnikami alkilowymi, które ewentualnie mogą wiązać się ze sobą przez dodatkowy heteroatom. Oprócz rodnika $-\text{CONH}_2$ wchodzi w grę także N-metylo-, N-etylo-, N-propylo-, N-butylo-, N,N-dwumetylo-, N,N-dwuetylo-, N,N-dwupropylo-, N-me-

tylo-N-etylo-amidy, jak również piperydydy, piperazydy i morfolidy lub tiomorfolidy. Korzystnymi podstawnikami są zwłaszcza grupy: COOH , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ i $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

W rodniku alkilowym R^2 mogą ewentualnie także występować równocześnie różne podstawniki, na przykład grupy NH_2 i COOH . I tak na przykład R^2 może oznaczać rodnik ω -amino- ω -karboksyetylowy, na przykład rodnik o wzorze 15. Grupa karboksylowa może być przy tym ewentualnie także zestryfikowana, przekształcona w grupę karbonamidową lub zmieniona funkcjonalnie w jakikolwiek inny sposób.

Szczególnie korzystne są te związki o wzorze 1, w których R^2 oznacza: COCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, winyl, propargil lub niższy rodnik alkilowy podstawiony przez Cl, Br, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, OH, SH, SCH_3 i/lub grupę COOH , ewentualnie zestryfikowaną lub przekształconą na grupę karbonamidową.

Ze związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom siarki, a które mają szczególnie korzystne właściwości, można przykładowo wymienić takie związki jak: 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (metylotiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksymetylo-5- (dwumetylo-karbamoilo- tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (winylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (propargilo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (izopropylotiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (n-butylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (hydroksymetylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (β -merkaptotiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (metylotioetylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (karboetoksymetylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksy-metylo-5- (β -amino-etylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (β -dwumetyloamino-etylo-tiometylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (β -amino- β -karboksy-etylo- tiometylo)-pirydyna.

Ponadto należy wymienić związki, w których R^1 oznacza grupę o wzorze 2, jak na przykład: 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksy-metylo-5- (metylosulfinylo-metylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (etylosulfinylo-metylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (winylosulfinylo-metylo)-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5- (propargilosulfinylo-metylo)-pirydyna.

Niniejszy wynalazek obejmuje sposób wytwarzania nie tylko zasad o wzorze 1, ale także ich soli, to znaczy soli addycyjnych z kwasami, zwłaszcza z mocnymi kwasami nieorganicznymi, jak z kwasami chlorowcowodorowymi, na przykład z kwasem solnym lub z kwasem bromowodorowym, a także z kwasem siarkowym oraz czwartorzędowe sole amoniowe i trzeciorzędowe sole sulfoniowe.

Szczególnie ważna jest 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksy-metylo-5-metylo-tiometylo-pirydyna oraz jej sole addycyjne z kwasami, odznaczające się bardzo skutecznym działaniem farmakologicznym. Spośród soli addycyjnych należy wymienić na przykład chlorowcowodoroki tego związku, a zwłaszcza chlorowcodorek, jak również siarczan, a wśród czwartorzędowych soli amoniowych lub trzeciorzędowych soli sulfoniowych należy wyróżnić jodek metyloamoniowy i metylosulfoniowy.

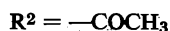
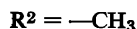
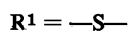
Poniżej omówiono szczegółowo poszczególne warianty sposobu według wynalazku.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się z produktów wyjściowych o wzorze 5, zawierających w pozycji 3 i/lub 4' funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe, które uwalnia się. Jako surowce wyjściowe stosuje się w tym wariantcie sposobu przede wszystkim te związki o wzorze 5, w których R⁵ lub R⁶ oznacza grupę acyloksylową, zwłaszcza niższą grupę acyloksylową, taką jak acetoksylową, propoksylową, butoksylową, przy czym korzystną jest grupa acetoksylowa, względnie obydwie symbole R⁵ i R⁶ oznaczają grupę o wzorze 16, w którym R¹³ i R¹⁴ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe albo razem z łączącym je atomem węgla oznaczają cykloalkiliden lub aryloalkiliden, zawierający korzystnie nie więcej niż 7 atomów węgla, jak metylen, etyliden izopropyliden, cykloheksyliden, benzyliden. Podstawniki R⁵ i R⁶ mogą ewentualnie oznaczać także grupy alkoksylowe, a zwłaszcza niższe grupy alkoksylowe, takie jak CH₃O—, C₂H₅O— lub C₃H₇O—. W celu uwolnienia grupy wodorotlenowej lub grup wodorotlenowych korzystnie stosuje się zmydlenie za pomocą środków kwaśnych lub alkalicznych, przy czym pierwsze z nich dają lepsze wyniki. Kwaśne środki stosuje się na przykład wówczas, gdy od podstawników R⁵ i R⁶ należy odszczepić resztę alkilidenową. Stosując kwaśną hydrolizę można w grupie R⁵ lub R⁶ uwolnić grupę OH, na przykład za pomocą kwasu nieorganicznego, zwłaszcza kwasu solnego, kwasu bromowodorowego lub kwasu siarkowego. Ponadto do kwaśnego odszczepiania można stosować, na przykład: kwas bromowodorowy, kwas octowy lodowaty, chlorowodorek pirydyny ewentualnie w podwyższonej temperaturze lub kwasy Lewisa, zwłaszcza BF₃ lub AlCl₃ w odpowiednich rozpuszczalnikach, takich jak eter lub czterowodorofuran. Odszczepianie grup acylowych udaje się dobrze wówczas, gdy na przykład ogrzewa się dany związek w ciągu ½ godziny z kwasem solnym w temperaturze wrzenia. Związki wyjściowe o wzorze 5, w których obydwie podstawniki R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 16, w którym R¹³ i R¹⁴ mają wyżej podane znaczenie, można rozszczepić już za pomocą bardzo rozcieńczonego kwasu, na przykład 0,01 n H₂SO₄.

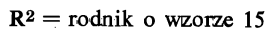
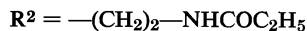
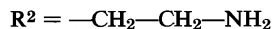
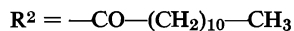
Jeżeli jako surowiec wyjściowy stosuje się związek o wzorze 5, w którym R⁵ i/lub R⁶ oznaczają acylowane grupy wodorotlenowe, na przykład R⁵=R⁶ i oznacza grupy o wzorach 17, 18 lub 19 albo grupę benzoilo-ksylową, wówczas grupy ochronne można odszczepić także w środowisku alkalicznym, na przykład za pomocą wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy.

W tym wariantcie sposobu uwalnia się ewentualnie także zmienione funkcjonalnie grupy wodorotlenowe i/lub aminowe i/lub karboksylowe, występujące w bocznym łańcuchu R².

Korzystnymi surowcami wyjściowymi są w tym wariantcie sposobu związki o wzorze 5, w których:



R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 20 lub R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 20 lub



R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 20 lub R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 21 lub R⁵ i R⁶ każdy oznacza rodnik o wzorze 17 lub R⁵ i R⁶ każdy oznacza rodnik o wzorze 18 lub R⁵ i R⁶ łącznie oznaczają rodnik o wzorze 22.

Wyżej wymienione związki wyjściowe można otrzymać metodami znanymi z literatury, na przykład przez alkilowanie lub acylowanie związku o wzorze 5, w którym na miejscu R₂ znajduje się H lub Na⁺, stosując w tym celu pochodną chlorowcową zawierającą R² lub halogenek acylu i ewentualnie utleniając następnie rodnik R¹ = S na rodnik o wzorze 2.

W celu wprowadzenia reszty R² do związku o wzorze 6 według tego wariantu sposobu stosuje się środki używane zwykle do alkilowania lub acylowania przy atomie siarki. Środki te opisane na przykład w Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, tom 9 (1955), wydawnictwo Georg Thieme, Stuttgart, strona 197 i dalsze.

Do alkilowania stosuje się przede wszystkim reaktywne estry zawierające grupę R², zwłaszcza halogenki alkilowe lub estry alkilowe kwasu siarkowego albo kwasów sulfonowych, zwłaszcza estry kwasu p-toluenosulfonowego. Stosuje się na przykład odpowiednie, ewentualnie podstawione chlorki, bromki i jodki lub siarczany alkilowe o wzorach: R² — chlorowec lub (R²)₂SO₄, w których R² ma wyżej podane znaczenie, jak na przykład: jodek metylu, chlorek propylu, bromek butylu, β-chloro-etyloamina, kwas α-amino-β-chloro-propionowy, merkaptan β-chloroetylowy, siarczan dwumetylu, estry kwasu chloromrówkowego, estry kwasu chlorooctowego, bromek allilu, chlorek propargilu, ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowego, bromek lub jodek propylu, bromek lub jodek izopropylu, bromek II-rzęd. butylu, jodek II-rzęd.-butylu, siarczan dwumetylu, ester etylowy kwasu p-toluenosulfonowego, ester β-hydroksyetylowy kwasu p-toluenosulfonowego, ester β-chloro-etylowy kwasu p-toluenosulfonowego, kwas chlorooctowy, kwas bromooctowy, chlorek i bromek β-piperidyno-etylu, N-(β-chloro-) lub bromo-(etylo)-morfolina, N-(β-chloro-) lub bromo(etylo)-tiomorfolina.

Do wprowadzania rodnika aminoetylowego można stosować także etylenoiminę jako środek alkilujący.

Jako surowce wyjściowe o wzorze 6 można stosować na przykład: merkaptan [3-hydroksy-4-hydroksymetylo-2-metylo-pirydylo-(5)]-metylowy, merkaptan [3-acetoksy-4-acetoksy-metylo-2-metylo-pirydylo-(5)]-metylowy i odpowiednie merkaptidy, zwłaszcza merkaptidy sodowe. Surowce wyjściowe o wzorze 6 można wytwarzać na przykład na drodze reakcji odpowiednich związków 5-chlorowcometylo-pirydyny z wodorosiarczkanami metalu alkalicznego, tiomocznikiem lub tiowęglanem potasowym i ewentualnie dalszej reakcji z alkaliami.

Alkilowanie surowców wyjściowych o wzorze 6 przebiega najkorzystniej, gdy składniki reakcji zmiesza się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, stosując ewentualnie chłodzenie. Używając na przykład merkaptid o wzorze 6 w postaci roztworu wodnego lub alkoholowego, dodaje się do niego środek alkilujący, na

przykład halogenek alkilu lub siarczan alkilu w ilości równoważnej lub z niewielkim nadmiarem. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej, pozostawiając na przykład mieszaninę reakcyjną w spokoju na noc. Można pracować także w wyższej temperaturze, na przykład ogrzewając mieszaninę na łaźni wodnej. Czas alkilowania skraca się wówczas do kilku godzin.

Jeżeli stosuje się surowiec wyjściowy o wzorze 6, w którym rodniki R^5 i R^6 oznaczają wolne grupy OH, wówczas nie zaleca się stosowania nadmiaru środka alkilującego, aby w ten sposób uniknąć niepożądanego alkilowania grup OH. Po skończeniu reakcji mieszaninę ewentualnie zobojętnia się. Ochłodzenie roztworu powoduje zwykle wytrącenie się produktu reakcji.

Ponadto można także w zwykły sposób alkilować, na przykład merkaptan o wzorze 6 w środowisku wodnym lub alkoholowym, w obecności związku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, na przykład wodorotlenku metalu ziem alkalicznych lub wodorotlenku metalu ziem alkalicznych lub w obecności alkohololanu metalu alkalicznego, takiego jak metanolan lub etanolan sodowy, przy czym najpierw tworzy się merkaptid o wzorze 6, w którym X oznacza kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych. Po zakończeniu reakcji alkilowania wykonanej w środowisku alkoholu, rozpuszczalnik usuwa się przez odparowanie. Sole zawarte w mieszaninie można następnie usunąć przez traktowanie wodą. Produkt końcowy wyosabia się z pozostałością przez ekstrakcję odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym, na przykład estrem kwasu octowego lub chlorowanym węglowodorem, takim jak chloroform, chlorek metylenu, tróchloroetylen lub eter i odparowanie ekstraktu.

Niepożądaną resztę X występującą w surowcu wyjściowym o wzorze 6 można wymienić na potrzebny rodnik alkilowy na drodze reakcji ze środkiem alkilującym, prowadzonej w wyżej opisanych warunkach. W wyniku reakcji surowca wyjściowego o wzorze 6, zawierającego wyżej zdefiniowaną niepożądaną resztę X, na przykład z halogenkiem metylu, zwłaszcza z jodkiem metylu, otrzymuje się na przykład związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę metylową. Do reakcji tej można stosować także sole surowca wyjściowego o wzorze 6, na przykład sole sulfoniowe.

Jeżeli w tym wariantcie sposobu według wynalazku stosuje się surowiec wyjściowy o wzorze 6, w którym X oznacza niepożądaną, ewentualnie podstawioną resztę alkilową lub rodnik aryłowy albo arylo-alkilowy, który również może być podstawiony, wówczas potrzebny rodnik R^2 wprowadza się na drodze reakcji ze środkiem alkilującym, prowadzonej w wyżej opisanych warunkach.

Surowcem wyjściowym w tym specjalnym wariantcie sposobu według wynalazku są, na przykład związki o wzorze 6, zawierające podstawnik X o wzorze $-\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, które przez przealkilowanie, na przykład za pomocą CH_3J , można przekształcić w związki o wzorze 1, w którym $R^1 = -\text{S}-$, $R^2 = \text{CH}_3$. Również w surowcach wyjściowych o wzorze 6, które zawierają rodnik $X = \text{CH}_3$, rodnik ten można zastąpić rodnikiem $R^2 = \text{CH}_2\text{COOH}$ przez przealkilowanie, na przykład za pomocą ClCH_2COOH . Jako surowce wyjściowe wchodzi w grę na przykład następujące związki: 2-metylo-3-hydroksy-

4-hydroksymetylo-5-fenacylo-tiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-benzylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylo-tiometylopirydyna.

5 Blższe dane na temat sposobów wykonywania reakcji przealkilowania lub przeacylowania zawierają następujące źródła: Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 9 (1955), str. 190 lub Chem. Ber. 83, 90 (1950), 86, 1049 (1953) oraz Ann. Chemie 566, 139 (1950).

10 Surowce wyjściowe można otrzymać na przykład przez alkilowanie związku o wzorze 6 w warunkach opisanych wyżej.

Działając na związki o wzorze 6 na przykład halogenkiem alkilu, zwłaszcza halogenkiem metylu, takim jak bromek lub jodek metylu, można z tych związków usuwać niepożądaną resztę X, wprowadzając do nich równocześnie potrzebny rodnik R^2 .

15 Stosując surowiec wyjściowy o wzorze 6, w którym X oznacza rodnik o wzorze 7, w którym R^5 , R^6 i R^8 mają wyżej podane znaczenie, żądany produkt o wzorze 1 otrzymuje się według tego wariantu sposobu według wynalazku na drodze reakcji ze środkiem alkilującym, powodującym odszczepienie połączone z alkilowaniem. To odszczepienie alkilujące daje w efekcie zamianę niepożądaną reszty X na potrzebny rodnik R^2 . Surowcami wyjściowymi są na przykład: dwu-(lub mono)-siarczek bis-[2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-pirydylo-(5)-metylu] lub odpowiednie trzeciorzędowe S-alkilo-, na przykład S-metylozwiązki o wzorze 6, w którym R^5 i $R^6 = \text{OH}$, a X oznacza rodnik o wzorze 23. Te 20 związki wyjściowe można otrzymać na przykład na drodze reakcji związku o wzorze 6, w którym $X = \text{Na}$ ze związkiem o wzorze 8, w którym Z oznacza atom chlorowca lub związku o wzorze 8, w którym Z oznacza atom chlorowca, z dwusiarczkiem metalu alkalicznego, na przykład z Na_2S_2 .

25 Związki o wzorze 1 zawierające rodnik $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ można otrzymać z surowców wyjściowych o wzorze 6, w którym $X = \text{H}$, na drodze reakcji z formaldehydem. Reakcję prowadzi się w ten sposób, że do roztworu wodnego merkaptanu lub merkaptidu o wzorze 6, ewentualnie rozcieńczonego obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym, zwłaszcza alkoholem, dodaje się wodny, korzystnie 40% roztwór formaldehydu i pozostawia w spokoju na kilka godzin, na przykład na noc. 30 Korzystnie stosuje się nadmiar formaldehydu.

W celu wprowadzania rodnika $R^2 = \text{CH}_3$ do związku wyjściowego o wzorze 6, w którym $X = \text{H}$, a R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, jako środek alkilujący nadaje się przede wszystkim dwuazometan. Alkilogowanie wykonuje się na przykład w warunkach opisanych w „Neue Methoden der präparativen organischen Chemie”, wydanych przez W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim (1949), 3 wydanie, tom I, str. 359 — 412.

35 Podstawnik $R^2 = \text{acyl}$ lub $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ można wprowadzić do związku wyjściowego o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych lub niepożądany rodnik acylowy, działając na ten związek zwykłym środkiem acylującym lub N-jednopodstawionym albo N,N-dwu- 40 podstawionym chlorkiem karbaminowym.

Do acylowania surowców wyjściowych o wzorze 6 można stosować kwasy karboksylowe lub ich reaktywne pochodne, używane zwykle do estryfikowania, jak 45

na przykład halogenki kwasowe, bezwodniki kwasowe lub keteny, a zwłaszcza symetryczne bezwodniki kwasowe. W celu wprowadzenia rodnika o wzorze $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, działa się na surowiec wyjściowy o wzorze 6 chlorkiem kwasu karbaminowego, na przykład $\text{Cl}-\text{CO}-\text{NH}_2$ lub podstawionym chlorkiem kwasu karbaminowego, na przykład chlorkiem kwasu karbaminowego podstawionym niższym alkilem, takim jak chlorek kwasu dwumetylo- lub dwuetylokarbaminowego.

Warunki wykonania tego specjalnego wariantu są opisane na przykład w Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, wydawnictwo Thieme, Stuttgart, tom 9 (1955), str. 753—756. Jeżeli na surowiec wyjściowy o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru lub sodu, działać na przykład halogenkiem acetylu, zwłaszcza chlorkiem lub bromkiem acetylu albo bezwodnikiem octowym lub ketenem, wówczas rodnik acylowy daje się przyłączyć do atomu siarki. Ponadto rodnik acylowy R^2 można wprowadzić do cząsteczki surowca wyjściowego o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru, poddając reakcji z tym surowcem kwas karboksylowy w obecności karbodwuimidu, zwłaszcza dwucyloheksylokarbodwuimidu. Jako rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim obojętne rozpuszczalniki nie zawierające aktywnego wodoru, jak na przykład chlorowcowęgłowodory, takie jak CHCl_3 lub CH_2Cl_2 albo nitrowęgłowodory, takie jak nitrometan lub też acetonitryl albo ester kwasu octowego.

Ponadto związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę acylową, można otrzymać z surowca wyjściowego o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru, przekształcając go na drodze reakcji z nitylem i kwasem solnym w odpowiedni chlorowodorek iminotioeteru albo z izocyjanianem w odpowiedni S-ester tiouretanu.

Otrzymane w ten sposób półprodukty hydrolizuje się następnie na związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza resztę acylową. Reakcję prowadzi się w warunkach opisanych w Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, tom 9, str. 793 i następne lub 831 i nast. albo 819 i nast. (1955). Chlorowodorek iminotioeteru hydrolizuje się na przykład kwasem solnym/wodą.

Jeżeli w surowcu wyjściowym o wzorze 6 symbole R^5 i R^6 oznaczają wolne grupy wodorotlenowe, wówczas acylowanie wykonuje się w łagodnych warunkach. Jeżeli natomiast symbole R^5 i R^6 oznaczają funkcjonalnie zmienione grupy wodorotlenowe, wówczas można pracować w bardziej forsownych warunkach. W tym przypadku korzystnie jest chronić w surowcach wyjściowych grupy OH.

Surowce wyjściowe o wzorze 6, w których jako podstawnik X występuje niepożądany rodnik acylowy, przekształca się na żądane produkty końcowe o wzorze 1 przez przeacylowanie ich za pomocą wymienionych wyżej środków acylujących.

Do alkilowania lub acylowania można stosować jako surowce wyjściowe oprócz związków podstawowych o wzorze 6 również ich sole, zwłaszcza czwartorzędowe sole amoniowe i/lub ewentualnie sole sulfoniowe, a przede wszystkim ich sole addycyjne z kwasami.

Według innego wariantu sposobu otrzymywania związków o wzorze 1 jako surowiec wyjściowy można

stosować także związek pirydyny o wzorze 8. Rodnik R^2 można wprowadzić do tego związku na drodze reakcji z merkaptanem o wzorze $\text{YS}-\text{R}^2$, w którym R^2 i Y mają wyżej podane znaczenie, prowadzony w podobnych warunkach, jak opisane poprzednio alkilowanie lub acylowanie surowca wyjściowego o wzorze 6. W surowcach wyjściowych o wzorze 8 symbol Z oznacza chlorowec, zwłaszcza brom lub chlor albo rodnik kwasu sulfonowego, zwłaszcza $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ lub rodnik o wzorze 24, a korzystnie rodnik kwasu p-toluenosulfonowego, lub też Z oznacza rodnik estru kwasu siarkowego o wzorze 9, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie. Korzystnie jest stosować związki wyjściowe, w których rodnik Z oznacza atom chlorowca, zwłaszcza bromu lub chloru.

Surowcami wyjściowymi o wzorze 8 są na przykład: 5-chlorometylo- 3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 2-metylo-pirydyna, 5-bromometylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-pirydyna, 3-acetoksy-4-acetoksymetylo-5-chloro- lub -5-bromo-metylo-2-metylo-pirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-p-toluenosulfonylo-metylopirydyna i sole addycyjne z kwasami, zwłaszcza chlorowodorki, bromowodorki i siarczany tych związków. Surowce wyjściowe o wzorze 8 można o trzymać na przykład przez chlorowcowanie pirydoksyny za pomocą COCl_2 , SOCl_2 , PCl_3 lub HBr .

Związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza niższą resztę acylową, otrzymuje się według niniejszego wariantu na drodze reakcji surowców wyjściowych o wzorze 8, zwłaszcza 5-chlorowcopochodnych, z kwasem tiokarboksylowym względnie z pochodną kwasu tiokarbaminowego lub z odpowiednimi pochodnymi zawierającymi metale alkaliczne, a mianowicie z pochodnymi o wzorze $\text{YS}-\text{R}^2$, w którym R^2 oznacza niższy acyl lub grupę o wzorze $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie. Reakcje te można prowadzić na przykład w warunkach opisanych w Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, tom 9 (1955), str. 749 i dalsze. Reakcję prowadzi się w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład alkoholu, zwłaszcza niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak metanol, etanol, propanol, izopropanol i n-butanol lub dwumetyloformamid. Korzystnie jest stosować jako rozpuszczalnik etanol. W tym wariantcie sposobu proces przebiega korzystnie w obecności alkaliów, na przykład w środowisku alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego. Na ogół proces prowadzi się w temperaturze pokojowej, korzystnie jednak wpływa ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej lub utrzymywanie we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną.

Szczególnie korzystny jest wariant polegający na tym, że do alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego, użytego w niewielkim nadmiarze, dodaje się kwas tiokarboksylowy, przy czym tworzy się sól potasowa tego kwasu. Do alkalicznego roztworu soli kwasu tiokarboksylowego dodaje się następnie surowiec wyjściowy o wzorze 8 w ilości stechiometrycznej lub w nadmiarze. Otrzymany związek o wzorze 1 oddziela się w zwykły sposób, na przykład przez ekstrakcję odpowiednim rozpuszczalnikiem, takim jak eter i ewentualnie oczyszcza przez krystalizację.

Jeżeli w surowcu wyjściowym o wzorze 8, rodniki R^5 i R^6 oznaczają wolne grupy wodorotlenowe, wówczas

czas tioacylowanie prowadzi się w łagodnych warunkach. Gdy natomiast R^5 i R^6 występują w postaci funkcjonalnie zmienionych grup wodorotlenowych, wówczas można pracować w ostrzejszych warunkach, na przykład w podwyższonej temperaturze.

Związki o wzorze 1 można o trzymać według wynalazku także przez redukcję surowców wyjściowych o wzorze 10 lub ich soli. Na przykład surowiec wyjściowy o wzorze 10, w którym R^9 oznacza grupę o wzorze 12, a R^{11} oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 13, można przekształcić na drodze redukcji w odpowiedni związek o wzorze 1, w którym azot pierścienia pirydynowego nie jest już w postaci utlenionej lub który zawiera potrzebny rodnik $R^1 = S$. Jako środki redukujące można stosować cynk i rozcieńczony kwas solny, żelazo i gorący kwas octowy lub trójtlenek albo trójbromek fosforu. Korzystnym sposobem prowadzenia redukcji jest ogrzewanie z siarczkiem amonowym, na przykład w środowisku chloroformu albo działanie sproszkowanym żelazem w gorącym kwasie octowym. W celu przekształcania surowca wyjściowego o wzorze 10, w którym R^9 oznacza grupę NO lub R^{11} oznacza grupę SO albo SO_2 , w produkt końcowy o wzorze 1, w którym azot pierścienia pirydynowego nie jest już w postaci utlenionej lub który zawiera potrzebny rodnik $R^1 = S$, stosuje się metodę redukcji katalitycznej. Do redukcji można stosować zwykle katalizatory, jak na przykład 5% węgla palladowy lub nikiel Raney'a, prowadząc reakcję w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład etanolu lub bezwodnika octowego. Redukcję prowadzi się w warunkach opisanych w literaturze, na przykład w Archiv. Pharm. 287, 236 (1954), J. Org. Chem. 18, 534 (1953), Rec. trav. chim. Pays-Bas 70, 581 (1951), J. Pharm. Soc. Japan 71, 1092 (1952), Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, tom 11/2, str. 200 i nast., wydawnictwo G. Thieme, Stuttgart.

W wariacie tym będącym przedmiotem wynalazku można stosować jako surowce wyjściowe oprócz związków podstawowych o wzorze 10 także sole tych związków. I tak na przykład sole, których budowa odpowiada wzorowi 10, w którym reszta R^9 oznacza resztę o wzorze 25 lub resztę R^{11} oznacza resztę o wzorze 26, przy czym we wzorach 25 i 26 Alkil oznacza podstawiony rodnik alkilowy, a W^- oznacza równoważnik anionu, takiego jak Cl^- , Br^- , J^- , $\frac{1}{2} SO_4^{2-}$, można przekształcać przez redukcję w związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom siarki. Redukcję wykonuje się metodą stosowaną do redukcji amino-alkoksyw związków lub O-alkilowanych sulfotlenków na tioetery. Do redukcji stosuje się na przykład nieszlachetne metale, na przykład cynk i kwasy lub kompleksowe wodorki metali, jak wodorek sodowo-borowy w alkoholu etylowym lub czterowodorofuranie. Sole związków o wzorze 10, w którym R^{10} oznacza grupę o wzorze $-CH_2R^6$, można także przekształcać w żądane związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom siarki, działając na te sole nukleofilowymi odczynnikami, zwłaszcza zasadami, jak wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego lub tlenkiem srebra. Warunki prowadzenia reakcji w tej specjalnej odmianie metody będącej przedmiotem wynalazku opisano na przykład w J. Pharm. Soc. Japan 64, 210 (1944), lub w J. Org.

Chem. 18, 534 (1953) jak również w J. Org. Chem. 32, 1926 (1967) oraz w J. Org. Chem. 32, 3233 (1967).

Ponadto, według tego wariantu będącego przedmiotem wynalazku, surowce wyjściowe o wzorze 10, w którym podstawnik R^{10} przy pierścieniu pirydynowym oznacza wolną lub funkcjonalnie zmienioną grupę formylową, można przekształcać przez redukcję w żądane produkty końcowe o wzorze 10, redukując grupę formylową na grupę hydroksymetylową znanym sposobem. Korzystnie stosuje się przy tym jako produkty wyjściowe związki o wzorze 10, w których R^{10} oznacza grupę CHO, na przykład następujące związki: 2-metylo-3-hydroksy-4-formylo- 5-metylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-formylo- 5-karboetoksymetylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-formylo-5-aminoetylo- 2-metylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy- 4-formylo-5-dwumetyloaminoetylotiometylo-pirydyna. Jako środki redukujące stosuje się na przykład kompleksowe wodorki metali, zwłaszcza wodorek litowo-glinowy lub wodorek sodowo-borowy, nieszlachetne metale i kwasy, zwłaszcza cynk lub żelazo i kwas octowy, amalgamat glinowy i wodę, izopropanolan glinowy i izopropanol, jak również wodór pobudzony katalitycznie. Warunki wykonywania redukcji opisano bliżej na przykład w Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 154—169.

W surowcach wyjściowych o wzorze 10 jako funkcjonalnie zmienione grupy formylowe R^{10} wchodzi w grę przede wszystkim acetale z niższymi alkoholami lub ewentualnie z alkoholami aromatyczno-alifatycznymi, jak na przykład z alkoholem benzylovym. Warunki w jakich otrzymuje się te acetale pirydoksalowe (związki o wzorze 10, w którym R^{10} oznacza na przykład grupę $-CH(OC_2H_5)_2$) opisuje dokładnie Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 6/3 (1965), str. 199—270. Według danych literaturowych, grupę wodorotlenową występującą w acetalach pirydoksalowych w pozycji 5', można zastąpić chlorowcem, a ten z kolei rodnikiem SH lub $-R^1-R^2$. Rozszczepianie tych acetalu połączone z równoczesną redukcją grupy 4-karbonylowej na grupę 4'-wodorotlenową wykonuje się przede wszystkim za pomocą wodoru pobudzonego katalitycznie, w warunkach opisanych w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 6/3 (1965), str. 277—278.

Jeżeli w surowcu wyjściowym o wzorze 10 występują w rodniku R^2 dające się redukować podstawniki, jak na przykład rodniki opisane niżej, wówczas ewentualnie redukuje się je równocześnie podczas prowadzenia procesu.

Produkt końcowy o wzorze 1 można także otrzymać, działając kwasem azotawym na pochodną pirydyny o wzorze 14 zawierającą w pozycji 4' grupę wodorotlenową, na przykład według Houben-Weyl'a cytowane wydanie, tom 11/2 (1958), str. 133—157. W tej odmianie metody stosuje się związki o wzorze 14 lub ich sole, w których podstawnik R^{12} oznacza wolną grupę aminową lub ewentualnie grupę aminową zawierającą rodnik trójfenylo-metylowy lub rodniki acylowe, jak o-nitrofenylosulfenyl, 1-adamantyloksykarbonyl albo III-rzęd. butoksykarbonyl. Można tu przy tym zwykle stosować surowce wyjściowe, które w reszcie aminowej R^{12} zawierają rodniki acylowe, ulegające łatwo odszczepieniu w kwaśnym środowisku. Stosując ten wariant sposobu można ewentualnie grupę aminową

zawartą w bocznym łańcuchu R^2 przekształcać w grupę wodorotlenową.

Jako surowce wyjściowe o wzorze 14 można wymienić na przykład takie związki jak: 2-metylo-3-hydroksy-4-amino-metylo-5-metylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-amino-metylo-5-karboetoksymetylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-(o-nitrofenylosulfenyl)-aminometylo-5-aminoetylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-(1-adamantyloksykarbonylo)-amino-5-acetylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-trityloamino-metylo-5-(β -karboksy- β -amino)-etylotiometylopirydyna, 2-metylo-3-hydroksy-4-(III-rzęd. butoksykarbonylo)-aminometylo-5-chloroetylo-tiometylopirydyna.

W celu otrzymania surowców wyjściowych o wzorze 14, działa się na przykład najpierw na pirydoksaminę 66% kwasem bromowodorowym, otrzymując 5'-bromopirydoksaminę. Działając na otrzymany związek odpowiednim halogenkiem lub azydkiem, takim jak chlorek 1-adamantyloksykarbonylu, chlorek trytylu lub chlorek o-nitrofenylosulfenylu w roztworze wodnym albo na przykład azydkiem III-rzęd. butoksykarbonylu rozpuszczonym na przykład w 50% roztworze wodnym dioksanu, otrzymuje się 5'-bromopirydoksaminę zawierającą podstawniki w grupie aminowej. Ten zaś związek można przekształcać na surowiec wyjściowy o wzorze 14 przez tioalkilowanie lub tioacylowanie.

Związek o wzorze 1 można otrzymać także z 5-tiometylopochodnej o wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, przez przyłączenie alkenu lub alkinu podstawionego ewentualnie chlorowcem, grupą OH, niższą grupą alkoksylową, grupą SH, niższą grupą alkilotio, grupą karboksylową, która ewentualnie może być funkcjonalnie zmieniona i/lub grupą o wzorze 4, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 6 można przyłączać także do alkenów lub alkinów zawierających niepożądane podstawniki. Te niepożądane podstawniki można następnie odszczepiać albo przekształcać je na żądane podstawniki. W tym wariacie sposobu według wynalazku korzystnie przyłącza się merkaptany o wzorze 6 do nienasyconych związków karbonylowych. Następnie usuwa się w razie potrzeby grupę karbonylową albo przekształca ją w żądany podstawnik. Do przyłączania nadają się zwłaszcza α , β -nienasycone kwasy karboksylowe lub ich funkcyjne pochodne, na przykład estry lub nityle, takie jak kwas akrylowy, ester metylowy lub etylowy kwasu akrylowego, akrylonitryl, kwas metakrylowy, estry kwasu metakrylowego, metakrylonitryl, kwas krotonowy lub krotonitryl. Ponadto jako składniki przyłączania można stosować także inne α , β -nienasycone związki karbonylowe, na przykład α , β -nienasycone ketony, takie jak metylowinyloketon lub α , β -nienasycone aldehydy jak akroleina.

Merkaptozwiązki można także przyłączać do węglowodorów nienasyconych o wiązaniach potrójnych, zawierających odpowiednie podstawniki, zwłaszcza do pochodnych acetyleny, takich jak aldehyd propargilowy, alkohol propargilowy, halogenki propargilu, zwłaszcza chlorek i bromek propargilu, winyloacetylen, kwas propargilowy i funkcyjne pochodne kwasu propargilowego. Do merkaptanów o wzorze 6 można przyłączać także zasady Schiffa, zwłaszcza zasady Schiffa otrzy-

mane w wyniku reakcji niższych aldehydów alifatycznych z niższymi pierwszo- lub drugorzędowymi alkilaminami. Niepożądane podstawniki występujące w cząsteczkach alkenów lub alkinów stosowanych w reakcji przyłączania można usuwać z produktu reakcji lub przekształcać w żądane w sposób opisany niżej. Reakcję przyłączania merkaptanów o wzorze 6 do alkenów lub alkinów można wykonywać według Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie”, 4 wydanie, tom 9 (1955), str. 120—133. Według tego wariantu sposobu według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę alkilową ewentualnie podstawioną, jak podano w definicji wzoru 1, jednak mająca w tym przypadku co najmniej 2 atomy węgla.

Związki o wzorze 1 ewentualnie w postaci ich soli można także otrzymywać metodą według wynalazku, usuwając niepożądane podstawniki z grupy R^2 lub przekształcając je w żądane i/lub uwodorniając niepożądane wiązania podwójne albo potrójne występujące między węglami. Poza tym można do grupy R^2 wprowadzać nowe, żądane podstawniki i/lub wielokrotne wiązania pomiędzy atomami węgla.

Na przykład można odszczepiać lub redukować do atomu wodoru niepożądane grupy chlorowcowe, wodorotlenowe lub karbonylowe występujące w rodniku R^2 .

Odszczepianie niepożądanego chlorowca, na przykład przekształcanie związku o wzorze 1, w którym rodnik R^2 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{-chlorowiec}$, zwłaszcza $-\text{CH}_2\text{Br}$ lub $-\text{CH}_2\text{Cl}$, w związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę $-\text{CH}_3$, wykonuje się za pomocą zwykłych środków redukujących stosowanych do usuwania chlorowców. Do środków tych należą na przykład cynk i rozcieńczony kwas solny w roztworze alkoholowym albo sól i alkohol, amalgamat sodowy i woda lub kompleksowe wodorki metali, zwłaszcza wodorek litowo-glinowy lub wodorek sodowo-borowy. Ponadto zgodnie z wynalazkiem chlorowiec można usuwać także przez katalityczne uwodornienie. W tym celu stosuje się znane katalizatory z metali ciężkich lub szlachetnych, zwłaszcza pallad na węglanie wapniowym, zawierający 2,5% palladu albo węgiel palladowy zawierający 5% palladu. Warunki w jakich prowadzi się redukcję podają następujące źródła: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 169—172, F. Zymalkowski, „Katalytische Hydrierung im organisch-chemischen Laboratorium”, wydawnictwo F. Enke, Stuttgart, str. 158—161, Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, str. 509, Interscience Publ., New York, 1963, N. G. Gaylord, „Reductions with Complex Metal Hydrides”, Interscience Publ., New York, 1965, str. 889—917, A. Hajós, „Komplexe Hydride”, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1966, str. 219—267.

Niepożądaną grupę wodorotlenową można usunąć z grupy R^2 przez redukcję nieszlachetnymi metalami w kwasie, zwłaszcza cynkiem i kwasem octowym lub rozcieńczonym kwasem solnym, jak również na drodze katalitycznej. Warunki w jakich prowadzi się redukcję podają następujące źródła: R. L. Augustine, „Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications in Organic Synthesis”, Edward Arnold Publishers, London, 1965, str. 135—139 oraz Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 177—178.

Grupę wodorotlenową można ewentualnie usuwać także po uprzednim zestryfikowaniu jej kwasem sulfo-

nowym, zwłaszcza kwasem p-toluenosulfonowym. Warunki wykonania tej reakcji podają następujące źródła: L. F. Fieser i M. Fieser, „Reagents for Organic Synthesis”, str. 1032, J. Wiley and Sons, Inc., New York, 1967.

Jeżeli w grupie R^2 występuje niepożądana grupa karbonylowa, zwłaszcza będąca częścią składową ugrupowania aldehydowego lub ketonowego, wówczas można ją zredukować jedną z metod stosowanych zwykle do redukcji grup karbonylowych. Grupę karbonylową można zredukować na przykład następującymi metodami: na drodze katalitycznej na przykład przy użyciu tlenku platyny lub niklu Raneya albo sodu i alkoholu absolutnego; pyłem cynkowym w kwaśnym lub alkalicznym środowisku, kompleksowymi wodorkami metali, zwłaszcza wodorkiem litowo-glinowym w obecności chlorku glinowego. Warunki w jakich prowadzi się redukcję podano na przykład w następujących źródłach: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, strony 178—181, F. Zymalkowski, „Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium”, cytowane wydanie, strony 158—161, R. L. Augustine, „Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications in Organic Synthesis”, cytowane wydanie, strony 135—139, A. Hajós, „Komplexe Hydride”, cytowane wydanie, 1966, strony 295—306.

Jako środek redukujący stosuje się przede wszystkim litowo-glinowy z chlorkiem glinowym. Ponadto jako środki redukujące można ewentualnie stosować wodorki organocynowe, zwłaszcza wodorek dwufenylocynowy i dwu-n-butylocynowy, jak również dwufenylosilan i trójalkilboran. Warunki, w jakich wykonuje się te redukcje, są opisane w A. Hajós, „Komplexe Hydride”, cytowane wydanie, strony 288—290.

Wodór można przyłączać do niepożądanych wiązań wielokrotnych w bocznym łańcuchu w obecności znanych katalizatorów stosowanych przy uwodornianiu. Proces prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym, w odpowiedniej aparaturze. Bliższe warunki prowadzenia tych reakcji są opisane w R. L. Augustine, „Catalytic Hydrogenation”, cytowane wydanie, strony 135—139 oraz F. Zymalkowski, „Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium”, cytowane wydanie, strony 158—161.

Wiązanie potrójne między węglami, występujące ewentualnie w grupie R^2 , można w razie potrzeby wyścić wodorem częściowo, to jest do uzyskania wiązania podwójnego, lub całkowicie, to znaczy do uzyskania wiązania pojedynczego. Warunki, w jakich prowadzi się reakcję, są opisane bliżej w dziełach wyżej wymienionych autorów, a mianowicie: R. L. Augustine, str. 135—139, lub F. Zymalkowskiego, str. 158—161.

Ponadto, w celu przyłączania wodoru do niepożądanych wiązań wielokrotnych, można stosować także chemiczne środki redukujące, na przykład nieszlachetne metale, zwłaszcza sód w alkoholu, amalgamat sodowy lub glinowy w wodzie, metale alkaliczne lub metale ziem alkalicznych w ciekłym amoniaku albo lit w aminie organicznej. Warunki, w jakich wykonuje się powyższe reakcje, są bliżej opisane na przykład w dziele: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, strony 116—126. Ponadto jako środki redukujące można stosować kompleksowe wodorki metali, zwłaszcza $LiAlH_4$ lub $NaBH_4$, których zastosowanie opisują N. G. Gaylord

i Hapós w cytowanym dziele, jak również wodorki boru, których zastosowanie opisuje H. C. Brown w „Hydroboration”, New York, 1962.

Do bocznego łańcucha R^2 występującego w pochodnej pirydyny o wzorze 1 można także zgodnie z wynalazkiem wprowadzać, w razie potrzeby, wiązania wielokrotne między węglami, stosując w tym celu metody stosowane zwykle do otrzymywania wiązań podwójnych lub potrójnych. Wiązanie $C=C$ można na przykład wprowadzić do grupy R^2 w związku o wzorze 1 przez odszczepienie wody, alkoholu lub chlorowodoru od tej grupy zawierającej niepożądaną grupę wodorotlenową, alkoksyłową lub chlorowcową. Jeżeli dwa identyczne, niepożądane podstawniki znajdują się przy sąsiednich atomach węgla w bocznym łańcuchu, wówczas przez odszczepienie ich można wprowadzić do tego łańcucha wiązanie $C\equiv C$.

Przy odszczepianiu wody reakcję prowadzi się zwykle w roztworze wodnym z dodatkiem kwasu siarkowego, kwaśnego siarczanu potasowego, chlorku cynkowego, pięciotlenku fosforu, kwasu borowego, kwasu szczawowego, kwasu mrówkowego, chlorku acetylu, odczynnika Grignarda lub jodu. Proces prowadzi się ewentualnie w podwyższonej temperaturze. Warunki, w których można wykonywać te reakcje opisuje bliżej na przykład Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, strony 782—788.

Chlorowcowodory można odszczepiać za pomocą nieorganicznych lub organicznych substancji zasadowych, jak na przykład bezwodnych alkoholatów metali alkalicznych, stałych wodorotlenków metali alkalicznych, roztworów wodorotlenków metali alkalicznych w wodzie lub w rozpuszczalnikach organicznych, soli wodorotlenków metali alkalicznych ze stałymi kwasami, jak również zasad organicznych, na przykład pirydyny, aniliny, dwumetyloaniliny i chinoliny. Warunki wykonywania reakcji opisuje Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 788—790.

Jeżeli grupa R^2 w związku o wzorze 1 zawiera ugrupowanie eterowe, na przykład acetal lub ketal, wówczas działając na ten związek odpowiednim reagentem o charakterze kwaśnym, na przykład 85% kwasem fosforowym, można odszczepić alkohol z równoczesnym wytworzeniem podwójnego wiązania $C=C$. Warunki, w jakich przebiega powyższa reakcja są bliżej opisane na przykład w następujących źródłach: „Organikum”, 2 wydanie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1963, str. 137—203 lub Annalen der Chemie, tom 656, str. 97—102 (1962).

Wiązanie podwójne $C=C$ otrzymuje się w łańcuchu bocznym R^2 także zwykle stosowaną metodą, polegającą na odszczepianiu tioeteru od trzeciorzędowego związku sulfoniowego (porównaj S. Patai, „The Chemistry of Alkenes”, Interscience Publishers, New York, 1964, str. 155 i następne. Według wynalazku, do reakcji stosuje się przede wszystkim trzeciorzędowe sole sulfoniowe, w których jako trzeci ligand występuje rodnik R^2 , odszczepiając na przykład siarczki dwumetylowe. Jako przykład omawianego przekształcenia służy reakcja uwidoczniiona poniżej na schemacie. We wzorach występujących w tym schemacie grupy R^5 , R^6 i W mają wyżej podane znaczenie. Zamiast $-CH_2-$ może występować w cząsteczce także rodnik alkilenowy o dłuższym łańcuchu.

Pożądane wiązanie podwójne można wprowadzać do bocznego łańcucha R^2 także na drodze reakcji kondensacji. Kondensacja polega w tym przypadku na reakcji związku o wzorze 1, zawierającego odpowiednią grupę funkcyjną podatną do kondensacji, z drugim związkiem również podatnym do kondensacji, z równoczesnym wytworzeniem podwójnego wiązania i przedłużeniem łańcucha. Do wykonania tego przekształcenia nadają się przede wszystkim reakcje: aldolowa, Knoevenagla i Wittiga. Jako surowiec wyjściowy stosuje się związek o budowie odpowiadającej wzorowi 1, lecz zawierający w bocznym łańcuchu R^2 niepożądaną grupę $C=C$.

Warunki, w jakich prowadzi się powyższą reakcję kondensacji, są opisane bliżej w następujących źródłach: Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 7/1, (1954), str. 76—92 dla kondensacji aldolowej, G. Jones, „The Knoevenagel Condensation” w „Organic Reactions”, tom 15, wydane przez A. C. Cope, J. Wiley and Sons, New York (1967) — dla kondensacji Knoevenagla i Johnson, „Ylid Chemistry”, Academic Press, New York, 1965 — dla reakcji Wittiga.

Chlorowce można wprowadzać według wynalazku do bocznego łańcucha R^2 przez przyłączenie chlorowcowodoru, chlorowca lub podhalogeninów do wiązań wielokrotnych $C-C$, przy czym w tym ostatnim przypadku razem z chlorowcem wprowadza się grupę OH , albo też przez chlorowcowanie niepożądanych grup OH lub $C=O$. Przyłączanie chloru i bromu do związku o wzorze 1 zawierającego nienasycony łańcuch boczny R^2 przebiega najkorzystniej w roztworze obojętnego rozpuszczalnika, zwłaszcza czterochloru węgla lub chloroformu. Reakcja następuje w wyniku wprowadzenia obliczonej ilości chloru gazowego do roztworu związku o wzorze 1 lub dodania obliczonej ilości bromu rozpuszczonego w tym samym rozpuszczalniku. Warunki, w jakich przebiegają te reakcje, są bliżej opisane w następujących źródłach: Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 5/3 (1962), str. 529—551 i tom 5/4 (1960), str. 38—100. Warunki przyłączania kwasów podchlorowcowych podaje Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 5/3 (1962), str. 760—780 i tom 5/4 (1960), str. 133—141 lub 540. Warunki, w jakich odbywa się przyłączanie chlorowcowodorów są bliżej opisane w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 5/3 (1962), str. 811—829, tom 5/4 (1960), str. 102—132 i 535.

Ponadto chlorowce można wprowadzać przez chlorowcowanie związków o wzorze 1 zawierających niepożądane grupy OH lub $C=O$ w reszcie R^2 , przy czym grupę OH lub tlen grupy $C=O$ wymienia się na chlorowiec. Do tych reakcji podstawiania można stosować cały szereg reagentów. I tak na przykład do wymiany grupy OH na Cl można stosować halogenki siarki, jak dwuchlorek dwusiarki, dwuchlorek siarki, chlorek tlenyłu, związki chloru z fosforem lub azotem, jak pięciochlorek fosforu, dwuchlorek fosforu, tlenochlorek fosforu, chlorek nitrozyłu, chlorek nitrylu, jak również inne nieorganiczne lub organiczne związki chloru. Bliższe warunki prowadzenia reakcji są opisane na przykład w dziele Houben-Weyla, cytowane wydanie, tom 5/3, str. 564—960 dla chloru, tom 5/4, str. 610—629, 638, 361—409 dla bromu i jodu. Reakcje te są opisane także w dziele Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 298—323.

Niepożądane grupy karbonylowe przekształca się w grupy dwuhalogenowe, na przykład grupy 1,1-dwuhalogenowe, zwłaszcza $>CCl_2$ i $>CBr_2$, działając halogenkami kwasów nieorganicznych, zwłaszcza halogenkami fosforu, jak na przykład PCl_5 lub PBr_5 . Warunki prowadzenia tych reakcji są opisane na przykład w następujących źródłach: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 334—335 albo Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 5/3, str. 912 i tom 5/4, str. 434.

Grupę wodorotlenową można wprowadzić do reszty R^2 związku o wzorze 1 przez przyłączenie wody do niepożądanych wiązań wielokrotnych $C-C$ albo przez redukcję grupy $C=O$ lub wolnych względnie zestryfikowanych grup $COOH$ albo ugrupowania epoksydowego lub przez działanie związków zawierających wodór kwasowy na wiązanie epoksydowe.

Wprowadzanie grupy wodorotlenowej przez przyłączanie wody do podwójnych lub potrójnych wiązań $C-C$ można wykonywać na przykład w warunkach opisanych bliżej w następujących źródłach: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 359—363 i str. 362—365, B. A. Krenzel, Fortschritte der Chemie (Russ.) 20, 759—775 (1951), F. A. Asinger, „Chemie und Technologie der Monoolefine”, Akademie — Verlag, Berlin 1957, R. A. Raphaël, „Acetylenic Compounds in Organic Synthesis”, Butterworths, London (1955) oraz F. Bohlmann, „Struktur und Reaktionsfähigkeit der Acetylenbindung”, Angew. Chemie 69, str. 82—86 (1957).

Grupy wodorotlenowe można wprowadzać do reszty R^2 także przez redukcję grup $C=O$. Jako środki redukujące stosuje się w tym przypadku związki używane w reakcji Meerwein-Ponndorf-Verleya, a mianowicie trójizopropylan glinowy w absolutnym alkoholu izopropylowym, jak również kompleksowe wodorki metali, zwłaszcza $LiAlH_4$ i $BaBH_4$ oraz nieszlachetne metale z kwasami, zwłaszcza cynk w kwasie octowym, jak również wodór pobudzony katalitycznie, na przykład przy użyciu tlenku platyny, czerni platynowej lub innych powszechnie stosowanych katalizatorów. Warunki wykonania reakcji są bliżej opisane w następujących źródłach: Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 154—169, jak również „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie” wydanym przez W. Foersta, tom 1, str. 137—154, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstrasse), 3 wydanie, (1949) wykonanie redukcji Meerwein-Ponndorf-Verleya, A. Hajós, cytowane wydanie, str. 126, 230, 240 i 279, N. G. Gaylord, cytowane wydanie, str. 107—124 (redukcja za pomocą kompleksowych wodorków), jak również F. Zymalkowski, cytowane wydanie, str. 91—103 oraz R. L. Augustine, cytowane wydanie, str. 85—88 (katalityczne uwodornienie grupy $C=O$ na grupę $CHOH$).

Według wynalazku wolną lub funkcjonalnie zmienioną grupę karboksylową, zwłaszcza zestryfikowaną, występującą w reszcie R^2 znajdującej się w związku o wzorze 1, można także zredukować na potrzebną grupę wodorotlenową. Reakcję wykonuje się przy użyciu sodu i alkoholu, na przykład alkoholu etylowego lub amylowego, a zwłaszcza przy użyciu kompleksowych wodorków metali. Warunki wykonania reakcji są bliżej opisane w następujących źródłach: Organic Syntheses, cytowane wydanie, Coll. Vol. II, str. 154 i 372 jak również Coll. Vol. III, str. 671, N. G. Gaylord, cytowane wydanie str. 322—638 oraz A. Hajós, cyto-

wane wydanie, str. 158, 258, 298, 310 i 349. Ponadto grupy karboksylowe można redukować na grupy OH, stosując uwodornianie katalityczne, zwłaszcza przy użyciu tlenków chromowo-miedziowych (chromitu miedziowego) lub niklu Raneya. Reakcję prowadzi się w warunkach podanych w Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 184—187.

Ponadto do reszty R² znajdującej się w związku o wzorze 1 można także wprowadzić grupę OH przez redukcję ugrupowania epoksydowego występującego w reszcie R², na przykład za pomocą nieszlachetnych metali i rozcieńczonych kwasów, zwłaszcza za pomocą kompleksowych wodoroków metali. Warunki reakcji są bliżej opisane w następujących źródłach: N. G. Gaylord, cytowane wydanie, str. 646—673 oraz A. Hajós, cytowane wydanie, str. 149—155. Metodą według wynalazku można także otworzyć pierścień epoksydowy, działając związkiem zawierającym aktywny wodor. Metoda ta pozwala otrzymywać związki będące przedmiotem wynalazku, zawierające przedłużony łańcuch boczny i podstawione grupą OH w reszcie R². Do reszty R² można w tym przypadku wprowadzać dodatkowo równocześnie także inne grupy funkcyjne. Na przykład pod działaniem alkoholu na niepożądane wiązanie epoksydowe znajdujące się w reszcie R² w związku o wzorze 1, pierścień epoksydowy ulega rozszczepieniu, z równoczesnym wytworzeniem grupy OH i wprowadzeniem rodnika alkoksylowego do reszty R². Związkami nadającymi się do tworzenia grupy wodorotlenowej z wiązania epoksydowego są także merkaptany, aminy, kwasy karboksylowe lub związki Grignarda.

Grupę alkoksylową zgodnie z wynalazkiem można wprowadzić do reszty R² w związku o wzorze 1 przez przyłączenie alkoholu do niepożądanego wiązania podwójnego lub potrójnego między węglami w reszcie R². Reakcję prowadzi się przy tym w warunkach opisanych bliżej w Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 372—376. Jeżeli w reszcie R² znajduje się już grupa wodorotlenowa, wówczas przez zalkilowanie jej w warunkach opisanych w odmianie b) niniejszej metody lub w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 6/3, str. 10—49, można ją przekształcić w grupę alkoksylową.

Grupę SH lub grupę —S—alkil można wprowadzić do reszty R² w związku o wzorze 1 przez przyłączenie siarkowodoru lub merkaptanu do rodnika R², zawierającego niepożądane wiązanie podwójne lub potrójne C—C lub przez redukcję niepożądanego połączenia siarki z tlenem występującego jako podstawnik w reszcie R². W tym ostatnim przypadku otrzymuje się grupy SH. Warunki przyłączania opisane są w powyżej lub w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 9 (1955), str. 120—134.

W przypadku redukcji niepożądanego połączenia siarki z tlenem, to znaczy siarki o wyższym stopniu utlenienia, występującego w reszcie R², wybiera się na przykład surowiec wyjściowy o wzorze 1, zawierający grupę SO₃H, zwłaszcza w postaci estru, halogenku lub bezwodnika kwasu sulfonowego lub na przykład ugrupowanie kwasu sulfinowego o wzorze —SO₂H. Jako środki redukujące stosuje się nieszlachetne metale i kwasy, a przede wszystkim kompleksowe wodoroki metali, których zastosowanie opisane jest bliżej w N. G. Gaylord, cytowane wydanie, str. 851—875.

Grupę aminową, ewentualnie alkiłowaną, można wprowadzić do reszty R², działając amoniakiem-sześciometylenocztteroaminą lub aminą na związek o wzorze 1, zawierający w reszcie R² niepożądany chlorowiec lub grupę OH. Grupę aminową można także wprowadzić przez przyłączenie związku aminowego do niepożądanego wiązania wielokrotnego C—C przez redukcję niepożądanych rodników —CN, —NO₂, —NO, =NOH lub —NHNH₂ w reszcie R².

Stosując do wprowadzania grupy aminowej amoniak, sześciometylenocztteroaminę lub pierwszorzędową albo drugorzędową aminę, reakcję prowadzi się w warunkach powszechnie stosowanych przy N-alkilowaniu. Jako surowce wyjściowe stosuje się związki o wzorze 1, zawierające w reszcie R² jako podstawniki jod lub brom. Do wprowadzania niepodstawionych grup NH₂ stosuje się amoniak, co najmniej w 10-krotnym jego nadmiarze. Reakcję prowadzi się na ogół w środowisku alkoholu, zwłaszcza metanolu lub etanolu, jako rozpuszczalnika.

Niepożądany chlorowiec występujący w reszcie R² w związku o wzorze 1 można wymienić na grupę aminową także metodą Gabriela, stosując w tym celu sól potasową ftalimidu. Dokładny opis tej metody podaje Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, str. 516—529, jak również Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 11/1 (1955), str. 24—96.

Niepożądaną grupę wodorotlenową występującą w reszcie R² w związku o wzorze 1 można wymienić także na grupę aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową. Warunki wykonania reakcji są bliżej opisane w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 11/1, (1955), str. 108—236.

Jeżeli reszta R² zawiera niepożądane wiązania wielokrotne C—C, zwłaszcza sprzężone w aktywne grupy, takie jak na przykład grupa formylowa, ketonowa, sulfonowa, nitrowa lub karboalkoksylowa, wówczas zgodnie z wynalazkiem grupę aminową można wprowadzić do reszty R² także przez przyłączenie odpowiedniego związku, na przykład amoniaku, pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy, także aminy cyklicznej, jak na przykład piperidyny, piperazyny lub etylenoiminy, do tego wiązania wielokrotnego C—C. Warunki, w jakich wykonuje się te reakcje, są bliżej opisane w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 11/1, (1955), str. 267—341.

Do grupy o wzorze —N—R³R⁴ w reszcie R² można także dojść przez redukcję związku o wzorze 1, zawierającego w reszcie R² niepożądane grupy podatne do redukcji na rodniki aminowe, alkiloaminowe lub dwualkiloaminowe, a zwłaszcza grupy —CN, —NO₂, —NO, =N—OH lub —NHNH₂. Do redukcji stosuje się tu powszechnie używane środki redukcyjne, zwłaszcza amalgamat sodowy, sól w alkoholu, inne metale nieszlachetne, na przykład cynk z kwasem, dwutlenian sodowy albo kompleksowe wodoroki metali. Warunki wykonywania redukcji tego rodzaju są bliżej opisane w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 11/1, str. 341—730.

Grupę karboksylową wprowadza się zgodnie z wynalazkiem do reszty R² przez utlenianie niepożądanych podstawników, zwłaszcza grup formylowych i pierwszorzędowych alkoholowych grup wodorotlenowych, albo przez hydrolizę funkcyjnie zmienionych grup COOH

lub na drodze innych znanych metod syntetycznych, prowadzących do podstawiania grup COOH. Na przykład grupę karboksylową można wprowadzić do reszty R² przez utlenianie odpowiednich niepożądanych podstawników w reszcie R², stosując jako substancję wyjściową związki zawierające grupy ochronne w pozycjach 3 i 4' pierścienia pirydynowego. Do utleniania można tu stosować wszystkie znane środki utleniające. Bliższe warunki wykonywania reakcji opisane są w Weygand-Hilgetag, cytowane wydanie, strony 405—407 i w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 8 (1952), str. 407—414.

Jeżeli w reszcie R² znajduje się już niepożądana funkcyjnie zmieniona grupa karboksylowa, wówczas zgodnie z wynalazkiem można ją uwolnić przez zmydlenie. Jako funkcyjne pochodne wchodzi w grę zwłaszcza nityle, estry, amidy, hydrazydy, amidyny lub halogenki kwasów i kwasy hydroksamowe. Sposób wykonania tych przekształceń jest bliżej opisany w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 8 (1952), str. 418—433.

Grupy karboksylowe można wprowadzać do bocznej łańcucha zgodnie z wynalazkiem także na drodze syntezy estrów kwasu octowego oraz syntezy kwasu malonowego, przez przekształcanie ketonów, rozszczepianie związków nitrowych, tworzenie łańcuchów węglowych i na drodze reakcji przekształcania. Warunki wykonywania tych reakcji są bliżej opisane w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 8 (1952), str. 433—462.

Wolne lub funkcyjnie zmienione grupy karboksylowe w reszcie R² w związku o wzorze 1 można w razie potrzeby ponownie zmieniać funkcyjnie. Zwłaszcza wolne grupy COOH lub halogenki kwasów karboksylowych można przekształcać w estry, amidy, bezwodniki lub inne funkcyjne pochodne. Możliwe jest także przekształcanie estrów w amidy.

Do estryfikacji wolnej grupy COOH w reszcie R² w związku o wzorze 1 stosuje się metody opisane w literaturze, łącznie z estryfikacją za pomocą dwuazoalkanów lub reakcją z alkoholami metali alkalicznych (synteza Wiliamsona). Warunki wykonania opisuje dokładnie Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 8 (1952), str. 508—628.

Do amidowania lub wprowadzania innych N-pochodnych można posłużyć się reaktywnymi, funkcyjnymi pochodnymi grupy karboksylowej w reszcie R², zwłaszcza estrem, bezwodnikiem lub halogenkiem. Warunki, w jakich otrzymuje się takie funkcyjne N-pochodne grupy karboksylowej opisane są dokładnie w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 8 (1952), str. 653—706.

Jeżeli w produktach otrzymanych zgodnie z powyższymi wariantami sposobu według wynalazku znajdują się jeszcze grupy ochronne w resztach wodorotlenowych R⁵ i R⁶, wówczas grupy te odszczepia się w warunkach opisanych przy otrzymywaniu produktu według wariantu już opisanego. Do odszczepiania stosuje się przede wszystkim kwaśne lub alkaliczne środki w rozcieńczeniu.

Związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom siarki, można także zgodnie z wynalazkiem przekształcić w razie potrzeby w odpowiednie produkty końcowe, w których R¹ oznacza grupę o wzorze 2. W tym celu stosuje się środki utleniające stosowane zwykle do

utleniania tioeterów na sulfotlenki, a przede wszystkim nadtlenek wodoru, metanad sodowy, nadkwas jak kwas mononadtlenowy lub trójtlenek chromu w kwasach, na przykład w 75% kwasie octowym albo podchloryn III-rzęd. butylu. Utlenianie przeprowadza się w następujący sposób. Związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom siarki, rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym, dodaje do otrzymanego roztworu obliczoną ilość 30% H₂O₂ i pozostawia w spokoju na kilka godzin w temperaturze 0° lub w temperaturze pokojowej. Utlenianie takie za pomocą nadjodanu sodowego przebiega korzystnie w mieszaninie woda/metanol w temperaturze pokojowej. Utlenianie nadkwasami prowadzi się przede wszystkim w zakresie temperatur od -20° do +20° i przy użyciu acetonu lub chloroformu jako rozpuszczalników. Warunki, w jakich prowadzi się utlenianie za pomocą podchlorynu III-rzęd. butylu, są opisane bliżej w J. Org. Chem., tom 32(10), 3111 (1967).

Działając kwasem na produkt końcowy o wzorze 1, otrzymany według wynalazku, można go przekształcić w odpowiednią sól addycyjną. Do przekształceń stosuje się takie kwasy, z których otrzymuje się sole nie budzące zastrzeżeń pod względem fizjologicznym. Należą do nich takie kwasy nieorganiczne i organiczne, jak na przykład alifatyczne, alicykliczne, aromatyczno-alifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, mlekowy, winowy, jabłkowy, kwasy aminokarboksylowe, sulfaminowe, kwas benzoowy, salicylowy, fenylopropionowy, cytrynowy, glikonowy, askorbinowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, β-hydroksyetanodwusulfonowy, p-toluenosulfonowy, naftaleno-jedno- oraz -dwusulfonowy, siarkowy, bromowodorowy, kwasy fosforowe jak ortofosforowy i tym podobne. Korzystnie stosuje się kwasy nieorganiczne, takie jak solny lub siarkowy.

Związki o wzorze 1 otrzymane jednym z wyżej opisanych wariantów można zgodnie z wynalazkiem przekształcić w razie potrzeby w czwartorzędowe sole amoniowe i/lub trzeciorzędowe sole sulfoniowe. Przekształcenie to wykonuje się za pomocą powszechnie stosowanych środków alkilujących (poniżej przyjęto określenia: "N,S—dualkilowanie" lub "N— albo S— monoalkilowanie"). Alkilować można na przykład za pomocą halogenków alkilowych, przede wszystkim niższych halogenków alkilowych, zwłaszcza jodków, jak jodek metylu, jodek etylu, jodek propylu, jodek alilu, a także jodek benzylu. Niepożądany jon halogenowy, na przykład J—, można wymienić na potrzebny jon halogenowy, na przykład Cl— lub Br— za pomocą wymieniającego jonowego. Do takiej reakcji wymiany podatne są również estry kwasu siarkowego lub sulfonowego.

Czwartorzędowe sole amoniowe lub trzeciorzędowe sole sulfoniowe można otrzymać w środowisku rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika. Najlepiej nadają się rozpuszczalniki o dużej stałej dielektrycznej, jak chloroform lub nitrozwiazki, jak nitrobenzen lub nitrometan albo związki cyjanowe jak acetonitryl lub ewentualnie alkohol benzylowy. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze pokojowej, ale można pracować także w wyższych temperaturach. Szybko reagujące związki,

jak na przykład jodki alkilowe stosuje się korzystnie w ilościach równomolowych, natomiast powoli reagujące środki alkilujące, na przykład chlorek alkilu, należy stosować w nadmiarze. Alkilować można również w sposób selektywny, na przykład za pomocą powoli reagujących środków alkilujących można wykonać N-alkilowanie związków o wzorze 1.

Ogólnie biorąc, do wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych i/lub trzeciorzędowych soli sulfoniowych związków o wzorze 1, korzystnie jest stosować środki alkilujące zawierające niższą grupę alkilową, zwłaszcza grupę metylową. Na przykład działając jodkiem metylu na związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom siarki, a R² oznacza grupę metylową, otrzymuje się jodek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksy-metylo-5-metylotiometylo-pirydyniowy.

Ponadto związek o wzorze 1 można także wydzielić w wolnej postaci z odpowiedniej soli amoniowej i/lub sulfoniowej. Przekształcenie takie zachodzi pod działaniem związków nukleofilowych, zwłaszcza zasad, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub pod działaniem rozpuszczalnika reagującego zasadowo. Jako związki nukleofilowe, zwłaszcza zasady, wchodzi w grę: merkaptidy metali alkalicznych, jak merkaptidy sodowe lub potasowe, które jako podstawnik mogą ewentualnie zawierać także rodnik węglowodorowy, na przykład merkaptid metylowy, etylowy lub benzylowy, sodowy albo potasowy, tiosiarczany metali alkalicznych, jak tiosiarczany sodowy lub potasowy, amoniak lub aminy, zwłaszcza aminy alifatyczne, które są ciekłe w temperaturze pokojowej, takie jak etylo-, propylo- lub benzyloamina, a zwłaszcza etanoloamina. Reakcję można wykonywać ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Jako obojętne rozpuszczalniki wchodzi w grę przede wszystkim alkohole, zwłaszcza niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, propanol, izopropanol lub aceton albo metyloetyloketon.

Wydzielanie zasad o wzorze 1 z czwartorzędowych soli amoniowych lub z trzeciorzędowych soli sulfoniowych można wykonywać, na przykład w warunkach opisanych w Houben-Weyl, cytowane wydanie, tom 11/1 (1957), str. 966—991 oraz w Chemische Berichte, tom 90, 395 i 403 (1957).

Ponadto związek o wzorze 1 można także wydzielać z niepożądanego soli addycyjnej, działając na nią związkiem alkalicznym, zwłaszcza wodorotlenkiem metalu alkalicznego, takim jak wodorotlenek sodowy lub potasowy lub solą o odczynie alkalicznym, taką jak węglan metalu alkalicznego, na przykład węglan sodowy lub potasowy. Wydzielony związek o wzorze 1 można ewentualnie ponownie przekształcić w inną potrzebną sól addycyjną.

Związki o wzorze 1 można stosować w postaci mieszanin z substancjami nośnikowymi, stosowanymi zwykle jako składniki leków oraz ewentualnie z innymi substancjami czynnymi. Jako substancje nośnikowe stosuje się takie materiały organiczne lub nieorganiczne, które można podawać pozajelitowo, dojelitowo lub miejscowo i które nie reagują ze związkami o wzorze 1, a mianowicie, takie jak na przykład woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesterolina i tym podobne substancje. Do podawania po-

zajelitowego służą zwłaszcza roztwory, przede wszystkim roztwory olejowe lub wodne, jak również zawiesiny, emulsje lub preparaty służące do wszczepiania. Do podania dojelitowego używa się tabletki lub drażetki, a miejscowo stosuje się maście lub kremy, które ewentualnie są wysterylizowane lub zmieszane z substancjami pomocniczymi, takimi jak środki konserwujące, stabilizatory lub zwilżacze albo sole wpływające na ciśnienie osmotyczne lub substancje buforowe. Związki otrzymane sposobem według wynalazku podaje się w dawkach 20—500 mg.

Poniższe przykłady służą do bliższego objaśnienia wynalazku.

Przykład I. 11 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny dodaje się do roztworu 6,2 g KOH w 100 ml metanolu i do otrzymanej mieszaniny dodaje się 7 g jodku metylu. Roztwór pozostawia się w spokoju na noc, zateża, dodaje wody i ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość stanowi 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyna, która po przekrystalizowaniu z alkoholu topi się w temperaturze 135°. Wydajność 8,7 g. Temperatura topnienia chlorowodoru 155°C (z rozkładem).

Przykład II. W roztworze otrzymanym przez zmieszanie 1000 ml wody i 250 ml 2n NaOH rozpuszcza się 110 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny i mieszając wkrapla równocześnie 63 g siarczany metylowego i 250 ml 2n NaOH tak, aby wartość pH otrzymanego roztworu wynosiła 7—7,5. Temperatura roztworu leży w zakresie 20—25°. Po 5-godzinym mieszanii odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem wytrąconą 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydynę, suszy ją w eksykatorze i zadaje alkoholowym HCl. Wytrącony chlorowodorek odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia 154—155°C (z rozkładem).

Przykład III. 20 g estru metylowego kwasu p-toluenowego rozpuszcza się w 220 ml metanolu zawierających 8 g NaOH, dodaje 22 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny i pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin. Roztwór zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody i ekstrahuje octanem etylowym. Roztwór suszy się nad Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się pozostałość, którą zadaje się alkoholowym roztworem HCl. Wytrącony chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia 154—155°C (z rozkładem).

Przykład IV. Do roztworu merkaptidu sodowego w metanolu, otrzymanego przez wprowadzanie CH₃SH do roztworu 2,3 g sodu w 40 ml metanolu, dodaje się powoli roztwór 18,7 g 3-chloro-metylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny w 200 ml metanolu i utrzymuje we wrzeniu w ciągu ½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony NaCl odsącza się pod

zmniejszonym ciśnieniem, przesącz odparowuje, a otrzymaną pozostałość zadaje alkoholowym roztworem HCl. Wytrącony chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylo-pirydyny odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura topnienia 153–154°C (z rozkładem).

Przykład V. Do roztworu 0,5 g sodu w 50 ml izopropanolu dodaje się 2,3 g merkaptanu dwumetyloaminoetylowego, a następnie 5 g 3-bromometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyny. Całość ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem wytrącony NaBr, a do przesączu wprowadza HCl, aż do uzyskania słabo kwaśnego odczynu. Po dodaniu 5 ml eteru wytrąca się dwuchlorowodorek 3-dwumetyloaminoetylotiometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny. Osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i eteru. Temperatura topnienia 200°C (z rozkładem).

Przykład VI. Do roztworu 1,2 g sodu w 100 ml izopropanolu dodaje się 9,2 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylo-pirydyny i 7 g bromku n-butylo. Całość utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną, odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem wytrącony NaBr, a do przesączu wprowadza chlorowodor. Wytrącony chlorowodorek 3-n-butylo-tiometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyny odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia 124°C (z rozkładem).

Przykład VII. Roztwór 35 g cysteiny $\cdot$ HCl $\cdot$ H₂O w 50 ml wody ogrzewa się do temperatury 40°C. Równocześnie dodaje się porcjami 37,5 g 3-chlorometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny i roztwór 22,4 g KOH w 30 ml wody. Temperatura wzrasta przy tym do 68°C. Po upływie 30 minut chłodzi się mieszaninę reakcyjną, a wytrącony osad odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu oczyszczenia rozpuszcza się osad w 80 ml 2N HCl, a wartość pH otrzymanego roztworu nastawia za pomocą 2N NaOH na 5,5. Całość pozostawia się na noc. Wytrąconą S-[5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydylo-(3)-metylo]-cysteinę odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemycwa wodą i metanolem i suszy w eksykatorze. Temperatura topnienia 230°C (z rozkładem).

Przykład VIII. Do roztworu 22 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylo-pirydyny w 20 ml wody dodaje się 10 ml 35% roztworu formaldehydu i pozostawia w spokoju na okres 12 godzin. Chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-hydroksymetylotiometylo-6-metylo-pirydyny wytrącony po upływie tego czasu odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 157°C.

Przykład IX. 9,2 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylo-pirydyny rozpuszcza się w 50 ml 1N NaOH i wstrząsając dodaje porcjami 5 g chlorku dwumetylokarbaminowego. Całość pozostawia się w spokoju na noc, a wytrącony po upływie tego czasu dwumetyloamid kwasu S-[5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydylo-(3)-metylo]-tiomrówkowego od-

sąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z alkoholu. Temperatura topnienia 188°C.

Przykład X. W wyniku reakcji 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny z estrem etylowym kwasu chlorooctowego, wykonanej w sposób analogiczny jak w przykładzie VI, otrzymuje się ester etylowy kwasu S-[5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydylo-(3)-metylo]-tiooctowego. Temperatura topnienia zasady przekrystalizowanej z alkoholu wynosi 96°C, a chlorowodoru przekrystalizowanego z mieszaniny alkoholu z eterem wynosi 175°C.

Przykład XI. W wyniku reakcji chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylo-pirydyny z bromkiem allilu, wykonanej w sposób analogiczny jak w przykładzie I, otrzymuje się 3-allilometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydynę. Temperatura topnienia zasady 111°C (octan etylu/heksan), chlorowodoru 136°C.

Przykład XII. W wyniku reakcji 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny z chlorkiem propargilu, wykonanej w sposób analogiczny jak w przykładzie I, otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-3-propargilotiometylo-pirydynę. Temperatura topnienia zasady 140°C (octan etylu/heksan), kohołu z eterem wynosi 175°C.

Przykład XIII. 1,4 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksy-metylo-3-metylotiometylo-6-metylo-pirydyny w 30 ml kwasu octowego lodowatego z dodatkiem 0,8 ml 30% H₂O₂ pozostawia się w spokoju w temperaturze pokojowej na przeciąg 48 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a wytrącony chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylosulfinylometylo-6-metylopirydyny przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia 179°C.

Przykład XIV. 23,5 g metanadjodanu sodowego rozpuszcza się w 200 ml wody, chłodzi do temperatury 0° i dodaje 21 g 3-etylo-tiometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny w 50 ml metanolu. Wytrącony osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, a przesącz ekstrahuje octanem etylowym. Wyciąg suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się alkoholowym roztworem chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek 3-etylo-sulfinylometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z alkoholu/eteru. Temperatura topnienia 143°C.

Przykład XV. 6,6 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylo-pirydyny rozpuszcza się w mieszaninie składającej się z 50 ml czterowodorofuranu i 80 ml acetonu, chłodzi do temperatury -10 do -15°C i dodaje roztwór 6,1 g kwasu mononadtłowego w 180 ml eteru ochłodzony do temperatury -15°C. Po upływie 24 godzin rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość ekstrahuje chloroformem i odsąca nierozpuszczony kwas ftalowy. Z ekstraktu odparowuje się chloroform, a otrzymaną pozostałość zadaje alkoholowym roztworem HCl. Wytrącony chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylo-sulfinylometylo-6-metylo-pirydyny odsąca się pod zmniejszonym

ciśnieniem i przekrystalizowuje z alkoholu/eteru. Temperatura topnienia 178—179°C.

Przykład XVI. 5 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotio-metylo-6-metylo-pirydyny w 30 ml 75% kwasu octowego ogrzewa do temperatury 80°C, a następnie wkrapla się do tej mieszaniny roztwór 2 g CrO_3 w 6 ml wody. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w ciągu 1 godziny w granicach 70—80°C. Następnie mieszaninę zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody i ekstrahuje w sposób ciągły octanem etylowym. Ekstrakt w octanie etylowym suszy się nad Na_2SO_4 , odparowuje rozpuszczalnik, a otrzymaną pozostałość zadaje alkoholowym roztworem HCl. Wytrącony chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylo-sulfinylometylo-6-metylo-pirydyny odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z alkoholu/eteru. Temperatura topnienia 179°C.

Przykład XVII. Chlorowodorek 3-allilotiometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny utlenia się 30% H_2O_2 w warunkach analogicznych jak w przykładzie XIII, otrzymując chlorowodorek 3-allilosulfinylometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-pirydyny. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z mieszaniny alkoholu z eterem wynosi 140°C (rozkład).

Przykład XVIII. Chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-3-propargilotiometylo-pirydyny utlenia się 30% H_2O_2 w warunkach analogicznych jak w przykładzie XIII, otrzymując chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-3-propargilosulfinylometylo-pirydyny. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z mieszaniny metanolu z eterem wynosi 158°C (rozkład).

Przykład XIX. 9 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-merkaptometylo-pirydyny rozpuszcza się w bezwodniku octowym użytym w nadmiarze, dodaje kilka ml bezwodnej pirydyny i pozostawia na noc na łaźni wodnej chłodzącej. Do ochłodzonego produktu reakcji dodaje się zakwaszonej wody, której wartość pH wynosi 2—3 i w ciągu 30 minut ogrzewa do temperatury 60—80°C. Po ochłodzeniu oddziela się fazę wodną i w ekstraktorze ekstrahuje ją eterem. Ekstrakt eterowy suszy się, a następnie usuwa z niego eter, doprowadzając odpowiednią ilość wrzącego alkoholu absolutnego. Do ochłodzonego roztworu alkoholowego wprowadza się HCl i pozostawia na noc. W tym czasie wykrystalizowuje z roztworu chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-acetylo-tiometylo-pirydyny. Wydajność wynosi 85% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru wynosi 160°C.

Przykład XX. 9,24 g izopropylideno-5'-tiopirydoksyny rozpuszcza się w kolbie kulistej w 200 ml eteru i tak długo dodaje eterowy roztwór dwuazometanu, aż uzyska się trwałe żółte zabarwienie. Po upływie 1 godziny usuwa się nadmiar dwuazometanu, dodając kroplami rozcieńczony kwas octowy, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Do pozostałości dodaje się 100 ml 0,01 n kwasu solnego, siarkowego lub innego kwasu nieorganicznego i ogrzewa w ciągu 30 minut na łaźni parowej. Po ochłodzeniu ekstrahuje się kilkakrotnie octanem etylowym, suszy ekstrakt, odparowuje roz-

puszczalnik i zadaje suchym, nasyconym, alkoholowym roztworem HCl. Po całonocnym staniu wykrystalizowuje z roztworu chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylo-tiometylo-pirydyny. Wydajność wynosi 87% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 155°C.

Przykład XXI. Do roztworu 2,0 g chlorowodoru izopropylideno-5'-tiopirydoksyny w 20 ml chloroformu i 10 ml pirydyny wkrapla się roztwór 1,7 g chlorku kwasu laurynowego w 5 ml chloroformu. Całość pozostawia się w spokoju na noc, a następnie przemycia w rozdzielaczu najpierw wodą, a później 0,5 n HCl. Oddzieloną fazę chloroformową suszy się i odparowuje. Do oleistej pozostałości (2 g) dodaje się 20 ml wody, 40 ml alkoholu i 8 ml 1n HCl i w ciągu 10 minut utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje po rozrzedzeniu z eterem izopropylowym. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu/alkoholu otrzymuje się 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-laurylotiometylo-pirydynę o temperaturze topnienia 118—119°. Po zmieszaniu z alkoholowym roztworem HCl otrzymuje się chlorowodorek tej zasady o temperaturze topnienia 125°C.

Przykład XXII. 11 g chlorowodoru 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-pirydyny dodaje się do roztworu 6,2 g wodorotlenku potasowego w 150 ml metanolu, a następnie 8,5 g bromku β -metylotioetylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej, odparowując równocześnie znaczną ilość rozpuszczalnika. Pozostałość ekstrahuje się octanem etylowym, wyciąg suszy nad Na_2SO_4 , a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość zadaje się alkoholowym roztworem HCl. Po całonocnym staniu wykrystalizowuje z roztworu chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-(β -metylotioetylotiometylo)-pirydyny.

Przykład XXIII. 18,5 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-tiometylo-pirydyny rozpuszcza się w roztworze 2,5 g sodu w 200 ml alkoholu absolutnego, otrzymany roztwór chłodzi lodem i dobrze mieszając wkrapla do niego w ciągu 1 godziny ochłodzony roztwór 6,1 g siarczku etylenu w alkoholu. Całość miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, pozostałość zakwasza kwasem octowym i wprowadza do niej strumień bezwodnego chlorowodoru. Po całonocnym staniu w szafie chłodniczej z roztworu wykrystalizowuje 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-(tioetylotiometylo)-pirydyna.

Przykład XXIV. 60 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-tiometylo-pirydyny dodaje się porcjami, przy równoczesnym mieszanii i chłodzeniu lodem, do 180 ml etylenoiminy pilnując, aby temperatura reakcji nie przekroczyła 10°C. Po zakończeniu dodawania pochodnej pirydyny miesza się i chłodzi mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu 2 godzin. Wytrącony produkt reakcji odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemycia eterem (temperatura topnienia zasady 156—158°C) i przez zmieszanie z alkoholowym roztworem HCl przekształca na chlorowodorek 2-metylo-3-hydro-

ksy-4-hydroksy- metylo-5-(β -aminoetylo)- tiometylopiry-
dyny. Chlorowodorek po przekrystalizowaniu z miesza-
niny metanolu z eterem topnieje w temperaturze 212°C.

Przykład XXV. Do zawiesiny otrzymanej przez
zmieszanie 22 g chlorowodoru 2-metylo-3-hydroksy-4-
-hydroksymetylo-5-tiometylopirydyny z 200 ml etanolu
dodaje się mieszając 12,4 g wodorotlenku potasowego.
Całość miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, sączy i
do przesączu dodaje 17 g jodku izopropylu. Po cało-
nocnym staniu odsącza się pod zmniejszonym ciśnie-
niem wytrącony jodek potasowy, przesącz zagęszcza się
pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcz-
a w alkoholowym roztworze HCl. Otrzymany chloro-
wodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-(izo-
propylotiometylo)-pirydyny po przekrystalizowaniu z
mieszanki metanolu i eteru topnieje w temperaturze
135—136°C. Wydajność 21 g.

Przykład XXVI. Do roztworu 29 g KOH w
300 ml metanolu dodaje się 39,6 g kwasu tiooctowego.
Następnie otrzymany roztwór chłodzi się lodem, doda-
je do niego 68 g chlorowodoru izopropylideno-5'-chlo-
ropirydoksyny i pozostawia w spokoju na noc. Wytrą-
cony chlorek potasowy odsącza się pod zmniejszonym
ciśnieniem, a przesącz odparowuje również pod zmniej-
szonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się alkoholowym
roztworem HCl i eterem. Po wykryształizowaniu otrzy-
muje się 70 g (wydajność 96% wydajności teoretycznej)
chlorowodoru 3,4'-izopropylideno-5-acetylotiometylopi-
rydoksyny o temperaturze topnienia 180°C.

W celu odszczepienia ugrupowania izopropylideno-
wego, do pozostałości otrzymanej po odparowaniu
przesączu pod zmniejszonym ciśnieniem dodaje się
300 ml 0,01 n kwasu siarkowego i ogrzewa w ciągu
30 minut na łaźni parowej. Następnie roztwór chłodzi
się, ekstrahuje eterem, suszy ekstrakt eterowy, odparo-
wuje z ekstraktu eter, a pozostałość zadaje alkoholowy
m roztworem HCl i pozostawia na noc w szafie
chłodniczej. Wydajność: 76% chlorowodoru 2-metylo-
-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-acetylotiometylopirydy-
ny o temperaturze topnienia 160°C.

Przykład XXVII. 8 g N-tlenku 2-metylo-3-hydro-
ksy-4-hydroksymetylo-5-metylo -sulfinylo-metylopirydy-
ny rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym. Następ-
nie dodaje się do roztworu 24 g pyłu cynkowego, ogrze-
wając całość łagodnie na łaźni wodnej. Z chwilą za-
kończenia wydzielania się wodoru wprowadza się do
naczynia reakcyjnego mieszadło i ogrzewając ciecz mie-
sza się ją w temperaturze 100°C w ciągu 24 godzin.
Następnie ciecz reakcyjną chłodzi się, odsącza nieprze-
reagowany pył cynkowy i odparowuje kwas octowy.
Pozostałość ługuje się kilkakrotnie gorącym alkoholem
absolutnym. Po ochłodzeniu otrzymanego wyciągu wpro-
wadza się do niego suchy chlorowódor. Z roztworu
krystalizuje chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydro-
ksymetylo-5-metylotiometylopirydydy. Temperatura top-
nienia 155°C (rozkład).

Przykład XXVIII. 18,1 g 2-metylo-3-hydroksy-4-
-(1-adamantyloksykarbonylo)-amino- 5-tiometylopirydydy
rozpuszcza się w 50% dioksanie. Następnie dodaje się

równoważną ilość (5,11 g) kwasu piwalinowego (trój-
metylooctowego), po czym mieszając wkrapla się roz-
twór 10,35 g dwucykloheksylokarbondwumidu w 45 ml
50% dioksanu. Po upływie 4 godzin odsącza się wy-
trącony dwucykloheksylomocznik i odparowuje rozpusz-
czalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w możliwie naj-
niższej temperaturze. Znajdującą się w pozostałości su-
rową 2-metylo-3-hydroksy-4-(1-adamantyloksykarbonylo)-
amino-5-piwalilotiometylopirydydy rozpuszcza się w 2n
kwasie solnym, po czym dodaje się 11 g azotynu sodo-
wego. Po zakończeniu wydzielania się azotu miesza się
jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, a
następnie ekstrahuje octanem etylowym. Otrzymany wy-
ciąg suszy się, odparowując rozpuszczalnik i pozosta-
łość 15 rozpuszcza w alkoholowym roztworze HCl. Po ca-
łonocnym staniu w szafie chłodniczej wykryształizowuje
chlorowodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-
-piwalilotiometylopirydydy.

Przykład XXIX. 18,5 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hy-
droksymetylo-5-tiometylopirydydy rozpuszcza się w bez-
wodnym etanolu, zawierającym w roztworze 4 g meta-
nolanu sodowego. Do otrzymanego roztworu wkrapla
się, mieszając, w ciągu 2 godzin 10,1 g estru metylo-
wego kwasu akrylowego. Szybkość wkraplania należy
tak regulować, aby przez zewnętrzne chłodzenie utrzy-
mać w naczyniu reakcyjnym temperaturę $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Po
skończeniu dozowania roztworu estru akrylowego ogrze-
wa się jeszcze ciecz reakcyjną w ciągu 2 godzin w tem-
peraturze 50°C w celu zakończenia reakcji. Następnie
ciecz poreakcyjną chłodzi się, sączy, przesącz w razie
potrzeby odparowuje do jednej trzeciej początkowej
objętości i nasycza roztwór suchym chlorowodorem. Wy-
trącającą się mieszaninę, składającą się z chlorku so-
dowego i chlorowodoru estru przemyna się jak naj-
mniejszą ilością wody, wystarczającą do całkowitego
odmocyia NaCl i przekryształizowuje z alkoholowego ro-
ztworu HCl. W ten sposób otrzymuje się czysty chloro-
wodorek 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-(karbo-
metoksyetylotiometylo)-pirydydy.

Przykład XXX. 8,7 g octanu winylu miesza się
porcjami z 18,5 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymety-
lo-5-tiometylopirydydy, stosując równocześnie chłodze-
nie lodem, po czym pozostawia się w spokoju na noc.
Mieszanina poreakcyjna krystalizuje po roztarciu z eterem.
Następnie odsącza się ją pod zmniejszonym ciśnie-
niem, otrzymany osad przemyna eterem i przekry-
stalizowuje z metanolu. Otrzymana 2-metylo-3-hydroksy-
4-hydroksymetylo-5-(β -acetoksy-etylotiometylo)- pirydy-
na 50 topnieje w temperaturze 224°C.

Przykład XXXI. 2 g 2-metylo-3-hydroksy-4-hy-
droksymetylo-5-metylotiometylo-pirydydy rozpuszcza się
w 30 ml acetonitrylu. Do roztworu dodaje się następ-
nie 1,5 g jodku metylu i pozostawia w spokoju na
3 dni, po czym odsącza się ewentualnie wytrącony
osad. Przesącz zagęszcza się i pozostawia w spokoju
na noc w szafie chłodniczej. Wydzielone kryształy od-
sącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyna
małą ilością zimnego metanolu. Po przekryształizowaniu
z metanolu otrzymuje się jodek 2-metylo-3-hydroksy-4-
-hydroksymetylo-5-metylotiometylo-pirydydy o tem-
peraturze topnienia 165°C. Wydajność 0,08 g

Przykład XXXII. a) 10 g chlorowodoru 5-merkaptometylo-2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno [4,5-c]pirydyny rozpuszcza się w 100 ml pirydyny, dodaje 100 ml bezwodnika kwasu octowego i po upływie 12 godzin odsącza wydzielony chlorowodorek pirydyny, a z przesączu odparowuje lotne składniki i pozostałość poddaje krystalizacji przez rozcieranie z eterem. Otrzymuje się z wydajnością równo wydajności teoretycznej 5-acetylomerkaptometylo- 2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno [4,5-c]pirydyny o temperaturze topnienia 150°C. Chlorowodorek tej zasady, otrzymany przez działanie alkoholowego roztworu kwasu solnego w eterze topnieje w temperaturze 189—190°C.

b) Przez ogrzewanie z 0,01 n kwasem siarkowym lub solnym w ciągu 10 minut w temperaturze 100°C i zobojętnienie otrzymuje się surową 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-acetylotiometylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 144°C (z metanolu). Wydajność wynosi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIII. Do roztworu 7 g KOH w 200 ml metanolu dodaje się kolejno 16 g chlorowodoru 5-merkaptometylo-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno[4,5-c]pirydyny i 8,7 g jodku metylu i pozostawia w temperaturze 20°C w ciągu 12 godzin, po czym dodaje się 1 litr wody, ekstrahuje na zimno estrem etylowym kwasu octowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość traktuje się alkoholowym roztworem kwasu solnego, otrzymuje 13,6 g (85%) chlorowodoru 5-metylotiometylo-2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno[4,5-c]pirydyny o temperaturze topnienia 186°C.

c) Produkt otrzymany w sposób opisany w ustępie a) ogrzewa się z 1 n kwasem solnym w temperaturze 100°C w ciągu ½ godziny i odparowuje lotne składniki, otrzymując z wydajnością równą teoretycznej chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo- 3-metylotiometylo-6-metylopirydyny który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z eterem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 154—155°C.

Przykład XXXIV. a) 4 g chlorowodoru 5-[(2-chloroetylo)tiometylo]- 2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno[4,5-c]pirydyny, 50 ml benzenu i 50 ml przedestylowanej, bezwodnej dwumetyloaminy umieszcza się w szklanej rurze i po jej zatopieniu ogrzewa w ciągu 10 godzin w temperaturze 60—70°C. Po ochłodzeniu i otwarcu rury odsącza się chlorowodorek dwumetyloaminy i przesącz odparowuje, otrzymując jako pozostałość 5-[(2-dwumetyloaminoetylo)tiometylo]- 2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksynopirydynę.

b) Produkt otrzymany w sposób opisany w ustępie a) ogrzewa się w 100 ml 1 n kwasu solnego w ciągu 25 minut w temperaturze 100°C, a następnie odparowuje, otrzymując chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-dwumetyloamino)etylo]-tiometylo- 6-metylopirydyny, który wykrystalizowany z etanolowego roztworu kwasu solnego topnieje w temperaturze 195—196°C.

Przykład XXXV. Do 5,76 g 5-acetoksy-4-acetoksymetylo- 3-metylotiometylo- 6-metylopirydyny dodaje się 70 ml 1n kwasu solnego i w ciągu 30 minut ogrze-

wa na łaźni parowej, po czym z gorącego jeszcze roztworu oddestylowuje wszystkie lotne składniki. Jako pozostałość otrzymuje się z ilościową wydajnością chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksy-metylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 155°C.

Przykład XXXVI. 3,14 g N-tlenku 5-[(2-nitroetylo)-tiometylo]-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyny rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego metanolu i uwodornia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 0,3 g dwutlenku platyny aż do ustania wchłaniania wodoru. Po odsączeniu katalizatora przesącz odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z alkoholowego roztworu kwasu solnego, otrzymując z 95% wydajnością chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3- [(2-aminoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 212°C.

Przykład XXXVII. Do roztworu 6,2 wodorotlenku potasowego w 7,85 ml nitylu kwasu chloropropionowego dodaje się 18,5 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny i pozostawia na okres 12 godzin w temperaturze 20°C, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość ekstrahuje estrem etylowym kwasu octowego. Otrzymuje się 21,9 g (92% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-cyjanoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 150°C (z estru etylowego kwasu octowego).

Przykład XXXVIII. Do roztworu 9,2 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo- 3-merkaptometylo-6-metylopirydyny i 3,1 g wodorotlenku potasowego w 50 ml metanolu dodaje się 7,65 g bromku 2-etoksyetylowego i miesza w ciągu 12 godzin, a następnie odsącza substancję stałą i ekstrahuje je estrem etylowym kwasu octowego. Przesącz razem z wyciągiem odparowuje się, otrzymując 5-hydroksy-4-hydroksymetylo- 3-[(2-etoksy)etylotiometylo]-6-metylopirydynę z wydajnością 78,2% wydajności teoretycznej. Produkt przekrystalizowany z estrem etylowego kwasu octowego topnieje w temperaturze 99°C.

Przykład XXXIX. 9,25 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo- 3-merkaptometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w mieszaninie 3,1 g KOH w 75 ml metanolu i do roztworu dodaje 4,73 g 1-chloropropan-2-olu, a następnie ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin, po czym pozostawia na okres 12 godzin w temperaturze 20°C, odparowuje i pozostałość ekstrahuje estrem etylowym kwasu octowego. Po ochłodzeniu wyciągu otrzymuje się 9 g (74% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3- [(2-hydroksy-1-propylo)-tiometylo-6-metylo]-pirydyny. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny alkoholu izopropylowego z eterem i estrem etylowym kwasu octowego, a następnie z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 97—99°C.

Przykład XL. 9,25 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w mieszaninie 3,1 g KOH i 75 ml metanolu i do roztworu dodaje 6,83 g 6-chloro-n-heksanolu-1, a następnie ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin, prze-

sąca, odparowuje i pozostałość ekstrahuje estrem etylowym kwasu octowego. Wyciąg odparowuje się, otrzymując 11,1 g (78% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(6-hydroksy-n-heksylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny. Produkt przekrystalizowany z izopropanolu topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 195°C.

Przykład XLI. 4,7 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyny miesza się z 8,6 g estru dwuetylowego kwasu maleinowego i po dodaniu 50 mg metanolu sodowego ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 1 godziny, a następnie chłodzi. Otrzymaną krystaliczną papkę rozpuszcza się w estrze etylowym kwasu octowego i przesącza. Do przesączu dodaje się heksanu, co powoduje wytrącenie się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(1,2-dwuetyloksykarbonylo)-etylotiometylo]-6-metylopirydyny. Otrzymuje się 7,7 g (87% wydajności teoretycznej) produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu z heksanem topnieje w temperaturze 103°C.

Przykład XLII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XLI, z 4,7 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny i 5,7 g estru etylowego kwasu krotonowego po ogrzaniu w ciągu 4 godzin otrzymuje się 6,3 g (85% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(1-metylo-2-etoksykarbonylo)-etylotiometylo]-6-metylopirydyny. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny octanu etylu z heksanem topnieje w temperaturze 78°C.

Przykład XLIII. 0,63 g sodu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego etanolu i dodaje równocześnie 2,7 g 3-merkaptio-1,2-propandiolu i 4,7 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-chlorometylo-6-metylopirydyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C, następnie chłodzi, odsącza chlorek sodowy i przesącza odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu, wytrąca eterem i osad rozpuszcza ponownie przez dodanie obliczonej ilości alkoholowego roztworu kwasu solnego, a następnie przesącza i odparowuje. Badanie chromatograficzne wykazuje, że powstały olej jest czystą 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2,3-dwuhydroksy)-propylo]-tiometylo-6-metylopirydyną. Otrzymuje się 4,7 g produktu, co stanowi 72% wydajności teoretycznej. Chlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 105°C.

Przykład XLIV. 28 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny miesza się z 120 ml akrylonitrylu i do otrzymanej zawiesiny dodaje mieszając szczyptę etanolu sodowego, na skutek czego temperatura wzrasta do około 50°C. Następnie miesza się w ciągu 2 godzin, przy czym krystalizuje produkt addycji. Mieszaninę odsącza się i po przemyciu osadu eterem, w celu usunięcia przylegającego akrylonitrylu, otrzymuje się 30 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[2-cyanoetylo]-1-tiometylo-6-metylopirydyny. Produkt przekrystalizowany z metanolu topnieje w temperaturze 155–156°C.

Przykład XLV. Do roztworu 25 g sodu w 100 ml metanolu dodaje się 200 g merkaptanu laurylowego, a

następnie 187 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-chlorometylo-6-metylopirydyny i ogrzewa w ciągu ½ godziny, po czym na gorąco odsącza chlorek sodowy. Przesącza chłodzi się, otrzymując 296 g (84% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-(n-dodecylo)-tiometylo-6-metylopirydyny. Produkt przekrystalizowany z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 81°C.

W analogiczny sposób, przez reakcję 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-chloro (lub -bromo-) metylo-6-metylopirydyny z pentatolem-1, heksantolem-1, heptantolem-1, oktantolem-1, nonantolem-1, dekantolem-1, heksadekantolem-1, oktadekantolem-1 lub eikozantolem-1 w odpowiednim rozpuszczalniku, otrzymuje się: chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-pentylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 105–106°C chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-heksylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 108°C, chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-heptylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 80°C, 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-heksymetylo-3-oktylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 127°C, chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-nonylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 128°C, 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-decylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 80°C, 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-heksadecylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 94°C, 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-oktadecylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 98°C i 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-eikozylotiometylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 104°C.

Przykład XLVI. 18,2 g 5-tozyloksymetylo-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyny rozpuszcza się w 300 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodaje 3,5 g metylomerkaptanu sodowego i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 12 godzin. Następnie oddestylowuje się dwumetyloformamid, pozostałość miesza z wodą i odsącza. Osad wraz z 1 n roztworu kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni parowej, następnie odparowuje do sucha i przekrystalizowuje z alkoholowego roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 155°C. Wydajność wynosi 62% wydajności teoretycznej.

Przykład XLVII. 3,85 g N-metoksyjodku 5-metylotiometylo-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyniowego ogrzewa się na łaźni parowej z 2 n roztworem NaOH, następnie zakwasza, utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, chłodzi, nastawia na wartość pH 7 i osad ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg odparowuje się, otrzymując jako pozostałość 0,8 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny, która przekrystalizowana z małej ilości metanolu topnieje w temperaturze 135°C.

Przykład XLVIII. 2,13 N-tlenku 5-hydroksy-4-formylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodornia na dwutlenku platyny, aż do ustania wchłaniania wodoru. Po odsączeniu katalizatora odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z alkoholowego roztworu

kwasu solnego. Otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 92% wydajności teoretycznej chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 155°C.

Przykład XLIX. 4,54 g 5-metylotiometylo-4-hydroksy-8-metylo-4H-m-dwuoksyno (4,5-c) pirydyny rozpuszcza się w kwasie octowym i mieszając oraz ogrzewając dodaje świeży pył cynkowy, aż do odbarwienia się roztworu. Mieszaninę pozostawia się na kilka godzin w szafie chłodniczej, następnie odsącza stałe substancje i przesącz odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, wytrąca rozpuszczony cynk za pomocą siarkowodoru, odsącza i odparowuje, a następnie przekrystalizowuje pozostałość z alkoholowego roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się 4,1 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-3-metylotiometylopirydyny o temperaturze topnienia 154–155°C (rozkład).

Przykład L. 2,8 g N-tlenku 5-hydroksy-4-formylo-3-[(2-chloropropyl)-tio]metylo-6-metylopirydyny w czterowodorofuranie jako rozpuszczalniku redukuje się za pomocą nadmiaru glinowodoru litu w sposób opisany w przykładzie LXII, lecz nie dodając chlorku glinowego. Otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-propylo-6-metylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydynę z wydajnością 58% wydajności teoretycznej. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny octanu etylu z heksanem topnieje w temperaturze 93–94°C.

Przykład LI. 4,68 g 5-hydroksy-4-trityloaminoetylo-3-propylo-6-metylo-6-metylopirydyny rozpuszcza w 100 ml 20% kwasu solnego, dodając 0,77 g azotynu sodowego, miesza w ciągu 24 godzin i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, odsącza substancje nierozpuszczone i przesącz nastawia na wartość pH 7. Odsącza się wytrącony osad, suszy go i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu z heksanem, otrzymując (67% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylo-3-propylo-6-metylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 94°C.

Przykład LII. 9,25 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptopometylo-6-metylopirydyny miesza się starannie z 6,05 g bromku alilowego, dodaje niewielką ilość nadtlenu benzoilu i ogrzewa mieszaninę na łaźni wodnej w ciągu kilku godzin. Otrzymana oleista pozostałość nie krystalizuje, ale badanie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że produkt jest jednorodny. Jego widmo rezonansu jądrowego nie wykazuje protonów alilowych przy 3,8–4 i 5–6,4 ppm, natomiast wykazuje obecność 3 grup CH₂ w łańcuchu bocznym przy 2,0–3,5 ppm. Wydajność otrzymanej 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-(bromopropyl)-tio]metylo-6-metylopirydyny jest równa wydajności teoretycznej.

Przykład LIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LII, przez przyłączenie alkoholu alilowego otrzymuje się odpowiednio 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-hydroksypropyl)-tio]metylo-6-metylopirydynę w postaci oleju o barwie jasnożółtej.

Widmo rezonansu jądrowego nie wykazuje protonów alilowych przy 3,8–4 i 5–6,4 ppm, natomiast wykazuje obecność 3 grup CH₂ w łańcuchu bocznym przy 2,0–3,5 ppm.

Przykład XIV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LIII, przez przyłączenie merkaptanu alilowego otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-merkaptopropyl)-tio]metylo-6-metylopirydynę w postaci oleju o barwie jasnożółtej. Widmo rezonansu jądrowego wykazuje sygnały grup CH₂ przy 1,5 i 2,9 ppm.

Przykład LV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LIII, przez przyłączenie kwasu akrylowego, otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-karboksyetylo)-tio]metylo-6-metylopirydynę, która po przekrystalizowaniu z lodowatego kwasu octowego topnieje w temperaturze 155°C.

Przykład LVI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LIII, przez przyłączenie winylo-dwumetyloaminy, otrzymuje się dwuchlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-dwumetyloaminoetylo)-tio]metylo-6-metylopirydyny, który przekrystalizowany z mieszaniny etanolowego roztworu kwasu solnego i eteru topnieje w temperaturze 195°C.

Przykład LVII. 2,25 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilometylo-6-metylopirydyny w 100 ml metanolu uwodornia się na 4 g 5% węgla palladowego pod ciśnieniem 6 atm, a następnie przesącza i odparowuje. Przy pocieraniu przesącza potraktowanego heksanem krystalizuje ilościowo 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-n-propylo-6-metylo-6-metylopirydyna, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu z heksanem topnieje w temperaturze 94°C.

Przykład LVIII. 2,23 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-propargilometylo-6-metylopirydyny w 600 ml octanu etylu uwodornia się na 2 g 5% węgla palladowego, w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 1 atm, przy czym katalizator dodaje się w 6 równych porcjach aż do czasu wchłonięcia 0,01 mola wodoru. Następnie odsącza się i przesącz odparowuje, otrzymując 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilometylo-6-metylopirydynę. Wydajność wynosi 90% wydajności teoretycznej, a produkt przekrystalizowany z mieszaniny octanu etylu z heksanem topnieje w temperaturze 111°C.

Przykład LIX. 2,23 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-propargilometylo-6-metylopirydyny w 600 ml octanu etylu uwodornia się w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 1 atm na 15 g 5% węgla palladowego aż do ustania reakcji, to jest do wchłonięcia 0,02 mola wodoru, po czym odsącza się i przesącz odparowuje. Otrzymuje się z ilościową wydajnością chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-propylo-6-metylo-6-metylopirydyny, który po wykryszalizowaniu z etanolowego roztworu kwasu solnego topnieje w temperaturze 138°C.

Przykład LX. 2,6 g 5-hydroksymetylotiometylo-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyny w postaci zawiesziny w eterze traktuje się z technometrycznymi ilościami chlorku tolueno-4-sulfonylu i trójetyloaminy i miesza się w ciągu kilku godzin. Po odsączeniu przesącz wkrapla się do nadmiaru eterowego roztworu glinowodoru litu tak, aby utrzymać rozpusz-

czalnik w stanie łagodnego wrzenia. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie LXII otrzymuje się 1,2 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 135°C.

Przykład LXI. 4,6 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-chlorometylotiometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 50 ml stężonego kwasu solnego i dodaje porcjami 2 g pyłu cynkowego, mieszając aż do całkowitego rozpuszczenia się cynku. Następnie odparowuje się, pozostawiając rozpuszczać w wodzie i rozpuszczony cynk wytrąca wprowadzając gazowy siarkowodór, po czym odsącza się, przesącz odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z alkoholowego roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się 3,9 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 155°C (rozkład).

Przykład LXII. 2,41 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-ketopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyny miesza się z 30 ml eteru i otrzymaną zawiesinę wkrapla do roztworu 0,42 g Li AlH_4 w 20 ml eteru. Po upływie 30 minut dodaje się zawiesinę 1,46 g tróchloru glinowego w 20 ml eteru i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się ostrożnie 2 ml wody i 2 ml 20% kwasu siarkowego i oddekantowuje eter. Pozostałą krystaliczną papkę traktuje się taką ilością wody, aby powstał klarowny roztwór, który zubojeźnia się, odparowuje i pozostałość ekstrahuje bezwodnym metanolem. Z wyciągu odparowuje się metanol i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu z heksanem, otrzymując 1,52 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-propylotiometylo-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 94°C.

Przykład LXIII. 4,86 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-hydroksypropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 50 ml 85% kwasu fosforowego i ogrzewa w ciągu kilku godzin na łaźni parowej, po czym gorącą mieszaninę wlewa się na 100 g lodu i po ochłodzeniu nastawia na wartość pH 7. Po odsączeniu wytrąconego produktu i przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i heksanu otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilotiometylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 111°C. Wydajność produktu wynosi 65% wydajności teoretycznej.

Przykład LXIV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LXIII z pochodnej (2-chloropropyl)-tiometylowej przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z dwucykloheksyloaminą otrzymuje się związek 3-allilotiometylopirydyny. Wydajność wynosi 73% wydajności teoretycznej.

Przykład LXV. 5,3 g acetonu traktuje się 20 ml dioksanu i następnie małą ilością wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w metanolu. Następnie, energicznie mieszając, wkrapla się w ciągu 1 dnia roztwór 7,23 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-ketopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyny w dioksanie, przy czym temperatura mieszaniny reakcyjnej nie powinna być wyższa niż 15°C. Miesza się dalej w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym zubojeźnia kwasem

octowym, dodaje 20 mg stałego jodu i ogrzewa na łaźni parowej. Otrzymany roztwór odparowuje się do małej objętości i wlewa do 10-krotnie większej objętości wody, po czym nastawia się ponownie na wartość pH 7. Wydzielającą się oleistą 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(5-ketoheks-3-eno)-tiometylo]-6-metylopirydynę oddziela się w rozdzielniku lub za pomocą ekstrakcji. W świetle nadfioletowym widmo absorpcyjne produktu wykazuje przy długości fali 225 milimikronów linie typowe dla nienasyconych związków karboksylowych.

Przykład LXVI. 4,5 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilotiometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym, chłodzi do temperatury -5°C i dokładnie mieszając i chłodząc wkrapla stechiometryczną ilość roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym, po czym miesza się w ciągu 1 godziny i następnie bez ogrzewania odparowuje lotne składniki pod silnie obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-bromopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydynę w postaci oleistej pozostałości, której widmo rezonansu jądrowego wykazuje zanik protonów allilowych przy 3—3,2 i 4,8—6,1 ppm.

Przykład LXVII. Do roztworu 4,5 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilotiometylo-6-metylopirydyny w 100 ml chloroformu wkrapla się roztwór 3,2 g bromu w 50 ml chloroformu i miesza w temperaturze pokojowej aż do zaniku zabarwienia powodowanego przez brom, po czym odparowuje się. Oleistą pozostałość stanowi 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2,3-dwubromopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyna. Wydajność reakcji jest równa wydajności teoretycznej. Widmo rezonansu jądrowego wykazuje zanik protonów allilowych przy 3—3,2 i 4,8—6,1 ppm.

Przykład LXVIII. 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-allilotiometylo-6-metylopirydynę miesza się z wodą i dodaje tyle rozcieńczonego kwasu siarkowego, aby zawiesinę przekształcić w roztwór. Następnie roztwór miesza się w temperaturze pokojowej z stechiometryczną ilością N-bromoacetamidu tak długo, aż wydzielony stały produkt ulegnie rozpuszczeniu. Po doprowadzeniu wartości pH roztworu do 6,5—6,8 wytrąca się oleista 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-hydroksy-2-bromopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyna. Wydajność reakcji wynosi 52% wydajności teoretycznej. Widmo rezonansu jądrowego wykazuje zanik protonów allilowych przy 3—3,2 i 4,8—6,1 ppm.

Przykład LXIX. 6 ml absolutnego czterowodorofuranu miesza się ostrożnie z 3 g chlorku tionylu i po ochłodzeniu do temperatury 10°C dodaje porcjami 3 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-hydroksy)-butyl-1-tiometylo]-6-metylopirydyny, po czym miesza się w ciągu 2 godzin i odparowuje. Otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-chloro)-butyl-1-tiometylo]-6-metylopirydynę w postaci niekrystalizującej oleistej pozostałości. Widmo rezonansu jądrowego potwierdza budowę tego związku. Produkt zawiera 13,1 % chloru, podczas gdy zawartość chloru obliczona z wzoru wynosi 12,9%.

Przykład LXX. a) 9,2 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 50 ml 1 n NaOH i do roztworu wkrapla mieszając

w ciągu 1 godziny 6,85 g chlorku kwasu N-metylo-N-propylokarbaminowego, po czym pozostawia na noc i następnie odsącza wydzielony N-metylo-N-propyloamid kwasu S-[5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopi-
rydylo-3-metylo]-tiomrówkowego. Po przekrystalizowa-
niu z alkoholu produkt topnieje w temperaturze 172°C. Wy-
dajność reakcji wynosi 76% wydajności teoretycznej.

b) W sposób analogiczny do opisanego w ustępie a),
stosując 10,5 g chlorku kwasu 6,6-dwubutylokarbaminowe-
go, otrzymuje się N,N-dwubutyloamid kwasu S-(5-
hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopi-
rydylo-3-metylo)-tiomrówkowego) o temperaturze topnienia 166°C. Wy-
dajność reakcji wynosi 72% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXI. Do zawiesiny 1,14 g LiAlH_4
w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu w atmosf-
rze azotu wkrapla się zawiesinę 8,13 g 5-hydroksy-4-hy-
droksymetylo-3-[4-oksa-3-ketopentylo-1]-tiometylo-6-me-
tylopi-
rydyny, regulując prędkość wkraplania tak, aby
utrzymać mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia. Mie-
szaninę utrzymuje się następnie w stanie wrzenia w
ciągu 3 godzin, po czym rozkłada dodając 3 ml octa-
nu etylu i 3 ml wody. Stałe sole litu odsącza się i wy-
gotowuje je kilkakrotnie z bezwodnym etanolem. Po
odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 4,95 g
(68% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hydroksy-
metylo-3-[3-hydroksypropylo-1]-tiometylo-6-metylopi-
rydyny w postaci oleju o barwie jasnożółtej. Widmo pro-
duktu w podczerwieni wykazuje zanik pasm estrowych
(1710—1735 cm^{-1}), a widmo rezonansu jądrowego wy-
kazuje obecność 6 protonów w łańcuchu bocznym.

Przykład LXXII. 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-
-allilotiometylo-6-metylopi-
rydynę rozpuszcza się w 35%
kwasie siarkowym i roztwór wytrąca w ciągu nocy w
atmosferze azotu, po czym zobojętnia w temperaturze
nie wyższej od 5°C (elektroda pH) i odparowuje w
możliwie niskiej temperaturze, pod silnie obniżonym
ciśnieniem. Z pozostałości ekstrahuje się zasadę octa-
nem etylu lub metanolem i wyciąg odparowuje, o trzy-
mując (66% wydajności teoretycznej) 5-hydroksy-4-hy-
droksymetylo-3-[(2-hydroksypropylo)-tiometylo]-6-me-
tylopi-
rydynę w postaci oleistego produktu. Produkt kry-
stalizuje z mieszaniny octanu etylu i eteru izopropylo-
wego po dłuższym staniu, przy czym otrzymuje się pro-
dukt stały o temperaturze topnienia 97—99°C.

Przykład LXXIII. 10 g 5-hydroksy-4-hydroksyme-
tylo-3-[(3-ketobutylo)-tiometylo]-6-metylopi-
rydyny roz-
puszcza się w 250 ml metanolu, dodaje 1,5 g NaBH_4
i ogrzewa w ciągu 2 godzin na łaźni parowej, po czym
dodaje się małymi porcjami NaBH_4 aż do chwili, gdy
badanie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej
wykaże zanik produktu wyjściowego. Wówczas odparo-
wuje się mieszaninę do małej objętości, dodaje wody
i nastawia na wartość Ph 7. Wydzielony osad odsącza
się, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu
etylu z heksanem, otrzymując (72% wydajności teore-
tycznej) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-hydroksybu-
tylo)-tiometylo]-6-metylopi-
rydyny o temperaturze top-
nienia 110°C. Widmo produktu w podczerwieni nie
wykazuje pasm karbonylowych.

Przykład LXXIV. Do roztworu 0,02 mola etano-
lanu sodowego w 100 ml bezwodnego etanolu dodaje
się powoli stechiometryczną ilość 5-hydroksy-4-hydro-
ksymetylo-3-winylo-
tiometylo-6-metylopi-
rydyny i następ-
nie miesza w ciągu kilku godzin, po czym zobojętnia
etanolem roztworem kwasu solnego, przesącza i z
przesączu odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość eks-
trahuje się octanem etylu, z wyciągu odparowuje roz-
puszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z octanu
etylu, otrzymując 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-eto-
ksymetylo)-tiometylo]-6-metylopi-
rydynę o temperaturze
topnienia 99°C. Wydajność wynosi 71% wydajności
teoretycznej.

Przykład LXXV. Do roztworu 0,02 mola 5-hy-
droksy-4-hydroksymetylo-3-winylo-
tiometylo-6-metylopi-
rydyny w dioksanie dodaje się szczyptę etanolu so-
dowego i wprowadza gazowy siarkowodor aż do stanu
nasylenia, po czym miesza się w ciągu kilku godzin w
atmosferze azotu. Następnie zobojętnia się kilkoma
kroplami metanolowego roztworu kwasu solnego i od-
parowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metano-
lu, otrzymując 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-(merkapt-
oetylo-
tiometylo)-6-metylopi-
rydynę o temperaturze
184°C. Wydajność reakcji wynosi 57%.

Przykład LXXVI. Do roztworu 10,55 g 5-hydro-
ksy-4-hydroksymetylo-3-winylo-
tiometylo-6-metylopi-
rydyny w dioksanie dodaje się 0,5 g etanolu sodowego
i następnie wprowadza z butli gazowy merkaptan me-
tylu. Po nasyleniu miesza się dalej w ciągu 12 godzin
w temperaturze pokojowej, zobojętnia metanolem
roztworem kwasu solnego, przesącza, przesącza odparo-
wuje i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu.
Otrzymuje się 8,8 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-me-
tylo-
tiometylo-6-metylopi-
rydyny.

Przykład LXXVII. 3,95 g 5-acetoksy-4-acetoksy-
metylo-3-[(2-chlorosulfonyloetylo)-tiometylo]-6-metylopi-
rydyny w środowisku czterowodorofuranu redukuje się
za pomocą nadmiaru LiAlH_4 w atmosferze ochronnej
azotu. Następnie rozkłada się nadmiar glinowodoru li-
tu za pomocą octanu etylu i wody, rozpuszcza stałe sub-
stancje w stężonym kwasie solnym, odparowuje roztwór
do sucha i pozostałość ekstrahuje absolutnym alkoholem.
Do wyciągu wprowadza się gazowy chlorowodor i dodaje eteru,
powodując wytrącanie się chlorowodoru
5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-tioetylo)-tiometylo]-
6-metylopi-
rydyny. Wydajność produktu wynosi 72%
wydajności teoretycznej. Wolna zasada otrzymana z tego
chlorowodoru topnieje w temperaturze 184°C.

Przykład LXXVIII. 2 g chlorowodoru 5-[(2-chlo-
roetylo-
tiometylo)-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno
[4,5-c] pirydyny traktuje się w rurze ciśnieniowej 200 ml
stężonego amoniaku i 4 g chlorku amonowego i ogrze-
wa w ciągu nocy w piecu w temperaturze 100°C. Po
odsączeniu nierozpuszczonych składników dodaje się
stężonego kwasu solnego i odparowuje. Pozostałość wy-
gotowuje się kilkakrotnie z bezwodnym alkoholem i po-
nownie odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się
z mieszaniny metanolu z eterem, otrzymując 1,1 g dwu-
chlorowodoru 3-aminoetylo-
tiometylo-4-hydroksymety-
lo-5-hydroksy-6-metylopi-
rydyny.

Przykład LXXIX. 6,48 g chlorowodoru -(2-chloroetylo)-tiometylo]- 2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyny, 150 ml bezwodnego benzenu i 100 g dwu-n-butyloaminy ogrzewa się w szklanym autoklawie w ciągu 16 godzin w temperaturze 100°C, po czym odsąca się substancje nierozpuszczone, przesącz odparowuje do małej objętości, traktując stężonym kwasem solnym i ogrzewa w ciągu 30 minut na łaźni parowej. Po odparowaniu do sucha pozostałość ekstrahuje się bezwodnym etanolem i połączone ekstrakty odparowuje. Otrzymuje się 6,7 g dwuchloru 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo- 5-[(2-dwubutyloamino)- etylotiometylo]-pirydyny, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z eterem topnieje w temperaturze 176°C.

Przykład LXXX. Do zawiesiny 1,9 g glinowodoru litu w 250 ml absolutnego czterowodorofuranu dodaje się mieszając zawiesinę 12 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-cyanoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu, po czym miesza się w ciągu 3 godziny w temperaturze 20°C i następnie rozkłada się nadmiar glinowodoru litu za pomocą octanu etylu i wody. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, wymywa pozostałość z wodą, odsąca, do przesączu dodaje 25% kwasu solnego i ponownie odparowuje. Suchą pozostałość ekstrahuje się bezwodnym etanolem i połączone wyciągi odparowuje, otrzymując 8,3 g dwuchlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-aminopropyl)- tiometylo]-6-metylopirydyny. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny acetonu z etanolem topnieje w temperaturze 176°C.

Przykład LXXXI. 2,58 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3- [(2-nitroetylo)-tiometylo]- 6-metylopirydyny w 80 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się do mieszaniny 0,72 g glinowodoru litu tak, aby utrzymać rozpuszczalnik w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu dalszych 3 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik, pozostałość wymywa małą ilością wody, odsąca, zakwasza przesącz 25% kwasem solnym i ponownie odparowuje. Suchą pozostałość ekstrahuje się bezwodnym alkoholem, połączone wyciągi odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z eterem. Wydajność otrzymanego dwuchlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 212°C wynosi 85% wydajności teoretycznej. Wolna zasada topnieje w temperaturze 156 — 158°C.

Przykład LXXXII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LXXXI, przez redukcję 2,42 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-nitrozoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny otrzymuje się związek 3-aminoetylotiometylowy z wydajnością wynoszącą 76% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LXXXI redukuje się 2,56 g 5-hydroksy- 4-hydroksymetylo- 3-[(3-hetoiminopropyl)- (tiometylo)-6-metylopirydyny, otrzymując (78% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3- [(3-aminopropyl)-tiometylo]- 6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 176°C.

Przykład LXXXIV. 5 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-(etoksykarbonylometylo)- tiometylo-6-metylopirydyny i 150 ml 4 n kwasu solnego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym w ciągu 1 godziny wkrapla się dalsze 100 ml 4 n kwasu solnego i równocześnie oddestylowuje alkohol. Po odparowaniu otrzymuje się z ilościową wydajnością 5-hydroksy-4-hydroksymetylo- 3-karboksymetylotiometylo- 6-metylopirydynę, topniejącą z objawami rozkładu w temperaturze 187—188°C.

Przykład LXXXIV. 2 g 5-[(3-ketopropyl)-tiometylo]-8-metylo-4H-m-dwuoksyno-[4,5-c]-pirydyny miesza się z wodą i równocześnie wkrapla do zawiesiny 4 g 30% nadtlenu wodoru i 1 n roztwór wodorotlenku sodowego. Roztwór wodorotlenku sodowego dodaje się w takiej ilości, aby odczyn mieszaniny reakcyjnej stale był słabo alkaliczny, przy czym w ciągu całego okresu dodawania mieszaninę miesza się energicznie. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zakwasza się silnie i ogrzewa do wrzenia w celu odsczczenia grupy ochronnej. Następnie odparowuje się do sucha i otrzymany kwas β -[(5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydylo-3-metylo)-tio]-propionowy przekrystalizowuje z lodowatego kwasu octowego. Produkt topnieje w temperaturze 155°C, a wydajność reakcji stanowi 58% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXVI. Do 0,02 mola 5-[(2-hydroksyetylo)-tiometylo]- 2,2,8-trójmetylo- 4H-m-dwuoksyno-[4,5-c]-pirydyny wkrapla się przy energicznym mieszanii w zlewce tyle roztworu nadmanganianu zalkalizowanego sodą, aż wystąpienie trwałego różowego zabarwienia wykaże, że reakcja utleniania została zakończona. Utworzony dwutlenek manganu i nadmiar nadmanganianu rozkłada się przez doprowadzenie w ciągu krótkiego czasu gazowego dwutlenku siarki, następnie zakwasza kwasem solnym, doprowadza do wrzenia i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z lodowatego kwasu octowego, otrzymując 5-hydroksy- 4-hydroksymetylo-3-karboksymetylotiometylo- 6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 187—188°C.

Przykład LXXXVII. 3,7 g 5-acetoksy-4-acetoksymetylo-3-[(3-acetoksypropyl)-tiometylo]- 6-metylopirydyny z 2 n roztworem kwasu solnego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym oddestylowuje się lotne składniki, otrzymując chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-hydroksypropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyny w postaci oleistej pozostałości. Widmo absorpcyjne produktu w podczerwieni nie wykazuje pasm właściwych dla grup karbonylowych, a widmo rezonansu jądrowego nie wykazuje obecności grup metylowych reszty acetylowej przy S = 1,1 (rozpuszczalnik-sulfotlenek dwumetylu).

Przykład LXXXVIII. 4,5 5-merkaptometylo-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno (4,5-c) pirydyny w 60 ml dioksanu miesza się energicznie z 1 g CaH₂, aż do ustania wydzielania się wodoru, po czym dodaje się 1,5 g jodku metylu i miesza w szczelnym zamknięciu w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z alkoholowego roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się 3,95 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(3-aminopropyl)-tiometylo]-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 176°C.

droksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 155°C.

Przykład LXXXIX. Do roztworu 0,022 mola metanolanu sodowego w metanolu wkrapla się mieszając i chłodząc stechiometryczną ilość 5-[(3-chloro-3-ketopropilo)-tiometylo]-2,2,8-trójmetylo-4H-m-dwuoksyno [4,5-c] pirydyny i miesza w ciągu nocy, po czym odsącza się pozostały chlorek sodowy, przesącz odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu zawierającego kroplę wodnego roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-metoksykarbonylo)-etylo]-tiometylo-6-metylopirydynę o temperaturze topnienia 122—123°C. Wydajność reakcji wynosi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład XC. 13,6 g dwuchlorowodoru S-[5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyno-3-metylo]-cysteiny miesza się z 150 bezwodnego etanolu i wprowadza gazowy chlorowódor aż do nasycenia. Po odstaniu w ciągu nocy odparowuje się lotne składniki, otrzymując jako pozostałość dwuchlorowodorek estru etylowego S-(5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyno-3-metylo)-cysteiny w postaci bezbarwnego, gęstego oleju. Widmo absorpcyjne produktu w podczerwieni wykazuje, że produkt jest estrem, a wydajność procesu jest równa wydajności teoretycznej. Widmo absorpcyjne w podczerwieni wykazuje pasma estrowe przy długości fali 1240 i 1750 cm^{-1} , a widmo rezonansu jądrowego tryplet grupy C_2H_5 przy 1,23 ppm i kwartet grupy C_2H_5 przy 4,22 ppm.

Przykład XCI. 100 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 500 ml ciepłego alkoholu etylowego, dodaje 100 ml alkoholowego roztworu kwasu solnego, przesącza na gorąco i chłodzi. Otrzymane kryształy przemywa się po odsączeniu ochłodzonym lodem alkoholem. Otrzymuje się 114 g chlorowodoru 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 154—155°C.

Przykład XCII. 23,6 g chlorowodoru 5-hydroksymetylo-3-metylotiometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w 200 ml wody, miesza i za pomocą szklanej elektrody nastawia wartość pH roztworu 4 n wodorotlenkiem sodowym na 7. Miesza się następnie w ciągu 10 minut, odsącza otrzymany osad i po wysuszeniu przekrystalizowuje go z metanolu. Otrzymuje się 18 g wolnej zasady o temperaturze topnienia 135°C. Wydajność reakcji wynosi 91% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIII. 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-cyjanoetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny i 250 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin i po odparowaniu roztworu do połowy objętości pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się z ilościową wydajnością 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-karboksyetylo)-tiometylo]-6-metylopirydynę, która po przekrystalizowaniu z lodowatego kwasu octowego topnieje w temperaturze 155°C.

Przykład XCIV. Mieszanie 300 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego, 11 g kwasu 2-merkaptopropionowego i 18,7 g 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-

-3-chlorometylo-6-metylopirydyny miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 20°C, zakwasza 25% kwasem solnym i odparowuje do sucha. Pozostałość wygotowuje się z bezwodnym etanolem, otrzymując chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(1-karboksy-1-metylo)-metylotiometylo]-6-metylopirydyny, który po przekrystalizowaniu z metanolu i eteru topnieje w temperaturze 185°C. Wydajność reakcji wynosi 81% wydajności teoretycznej.

W analogiczny sposób z kwasu 3-merkaptopropionowego otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 86% wydajności teoretycznej chlorowodorek 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2-karboksyetylo)-tiometylo]-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 162°C.

Przykład XCV. 9,2 g (0,05 mola) 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny rozpuszcza się w mieszaninie 3,1 g wodorotlenku potasowego i 50 ml metanolu, dodaje 7,8 ml dwuetyloacetolu aldehydu bromooctowego i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu około 45 minut, po czym przesącza się na gorąco i przesącz odparowuje. Otrzymuje się 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-[(2,2-dwuetyloksyetylo-1)]-tiometylo-6-metylopirydynę, przy czym wydajność reakcji wynosi 81% wydajności teoretycznej. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny eteru izopropylowego i metanolu topnieje w temperaturze 108—110°C.

Przykład XCVI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V prowadzi się reakcję 3-bromometylo-5-hydroksy-4-hydroksymetylo-6-metylopirydyny z następującymi merkaptanami aminoalkilowymi: metylomerkaptan metyloaminy, metylomerktan dwumetyloaminy, etylomerktan metyloaminy, etylomerktan etyloaminy, etylomerktan dwumetyloaminy, etylomerktan dwuetyloaminy, etylomerktan dwupropyloaminy i etylomerktan dwuheksyloaminy, otrzymując niżej podane związki o wzorze 1, wyosabniane korzystnie w postaci ich dwuchlorowodorów: 3-metyloaminometylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-dwumetyloaminometylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-metyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-etyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-dwumetyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-dwuetyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę, 3-dwupropyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę i 3-dwuheksyloaminoetylotiometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę.

Poniżej podano przepisy wytwarzania preparatów farmaceutycznych, zawierających związki wytworzone sposobem według wynalazku.

Przepis a. Roztwór do zastrzyków. Do przygotowania roztworu stosuje się: 200 mg chlorowodoru 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylotiometylo-6-metylopirydyny, 400 mg kwasu winowego, 10 mg chlorowodoru witaminy B₁, 10 mg chlorowodoru witaminy B₆, 50 mg alkoholu benzylowego.

Substancje te rozpuszcza się w takiej ilości wody i dodaje tyle 32% wodorotlenku sodowego, aby otrzymać

5 ml roztworu o wartości $\text{pH} = 2,1$. Gotowy roztwór sączy się w aseptycznych warunkach przez wyjąławiającą warstwę filtracyjną i rozlewa mechanicznie w atmosferze gazu obojętnego do ampulek o pojemności 5 m. Jako gaz obojętny stosuje się azot lub argon.

Przepis b. Drażetki. Mieszanie substancji czynnej i substancji pomocniczych prasuje się w znany sposób na rdzenie drażetkowe, przy czym każdy rdzeń zawiera: 50 mg chlorowodoru 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylotiometylopirydyny, 55 mg laktozy, 10 mg celulozy, 2 mg aerosilu, 2 mg stearynianu magnezowego, 1 mg soli sodowej karboksymetylocelulozy.

Gotowe rdzenie drażetkowe pokrywa się masą zawierającą: 1% karboksymetylocelulozy, 30% cukru, 0,1% estru metylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego, niewielką ilość aromatu malinowego i dopełnia do 100% wodą.

Przepis c. Tabletki. Miesza się: 100 mg p-toluenosulfonianu 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylotiometylopirydyny, 4 mg aerosilu, 20 mg skrobi kartoflanej, 3 mg stearynianu magnezowego, 10 mg talku, 12 mg celulozy i dopełnia laktozą do 250 mg.

Z otrzymanej mieszaniny wytwarza się tabletki w znanych maszynach do tabletkowania.

Przepis d. Tabletki. Tabletki wytwarza się stosując składniki podane w przepisie c, jednak z tą różnicą, że stosuje się tylko 10 mg p-toluenosulfonianu 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-metylotiometylopirydyny, a mieszaninę dopełnia się laktozą do 100 mg.

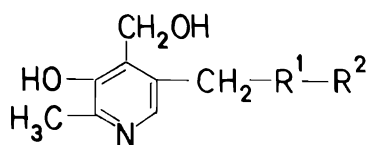
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny zawierających siarkę, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom siarki lub grupę o wzorze 2, R^2 oznacza niższą resztę acylową, grupę o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru albo niższe grupy alkilowe lub też są połączone, tworząc łańcuch alkilowy o 5 lub 6 członach, zawierający jako człony atomy azotu, tlenu lub siarki, dalej R^2 oznacza także niższy, nienasycony rodnik alkilowy, lub rodnik alkilowy podstawiony ewentualnie chlorowcem, grupą wodorotlenową, niższą grupą alkoksylową, grupą SH, niższą grupą tioalkilową, grupą karboksylową, ewentualnie funkcjonalnie przekształconą grupą karboksylową i/lub grupą o wzorze 4, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, przy czym gdy R^1 oznacza atom siarki, wówczas R^2 nie oznacza grupy etylowej, β -chloroetylowej lub hydroksyetylowej, ewentualnie w postaci soli związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że w produkcie wyjściowym lub jego soli o wzorze 5, w którym R^5 i R^6 są jednakowe lub różne i oznaczają wolne lub funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe, a R^1 i R^2 ma wyżej podane znaczenie, a w reszcie R^2 mogą ewentualnie być zawarte dodatkowo niepożądane, funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe i/lub aminowe, przy czym

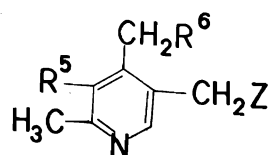
co najmniej jedna z reszt R^5 i R^6 jest funkcjonalnie przekształconą grupą wodorotlenową, uwalnia się funkcjonalnie przemienione grupy wodorotlenowe i ewentualnie aminowe, albo pochodną lub sól 5-tiometylopirydyny o wzorze 6, w którym R^5 i R^6 są jednakowe lub różne i oznaczają wolne lub ewentualnie funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe, a X oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych lub też ewentualnie podstawioną, niepożądaną resztę alkilową, aryłową albo aralkilową, albo niepożądaną resztę acylową lub resztę o wzorze 7, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, a R^8 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ lub grupę $-\text{S}-\text{CH}_2-$, albo też sole związków o wzorze 6, poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym lub acylującym, lub pochodną pirydyny, ewentualnie w postaci soli o wzorze 8, w którym R^5 i R^6 mają znaczenie podane w odniesieniu do wzoru 6, a Z oznacza resztę kwasu sulfonowego, zwłaszcza resztę p-toluenosulfonyloksylową, atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, albo resztę o wzorze 9, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z merkaptto związkiem o wzorze $\text{YS}-\text{R}^2$, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, albo też pochodną pirydyny lub jej sól o wzorze 10, w którym R^9 oznacza grupę o wzorze 11 lub 12, R^{10} oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{R}^6$, w którym R^6 ma znaczenie podane w odniesieniu do wzoru 1, lub też R^{10} oznacza wolną albo funkcjonalnie przekształconą grupę formylową, R^{11} oznacza atom siarki, grupę o wzorze 2 lub 13, przy czym R^9 zawsze oznacza grupę o wzorze 12, gdy R^{10} oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{R}^6$, a R^{11} oznacza atom siarki, zaś R^{10} zawsze oznacza wolną lub funkcjonalnie przekształconą grupę formylową, gdy R^9 oznacza grupę o wzorze 11 i R^{11} oznacza atom siarki, a R^{11} zawsze oznacza grupę o wzorze 2 lub 13, gdy R^9 oznacza grupę o wzorze 11, a R^{10} oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{R}^6$, zaś R^2 , R^5 i R^6 mają znaczenie podane w odniesieniu do wzorów 1 i 6, przy czym dodatkowo R^2 może też zawierać niepożądane podstawniki, które można odszczeplać przez redukcję, lub które można przekształcać w określone wyżej pożądanne podstawniki reszty R^2 , traktuje się środkiem redukującym lub ewentualnie reagentem nukleofilowym, korzystnie zasadą, albo w pochodnej pirydoksaminy, ewentualnie w postaci soli o wzorze 14, w którym R^{12} oznacza grupę aminową, ewentualnie podstawioną resztami acylowymi lub resztami trójfenylo-metylowymi, a R^1 , R^2 i R^5 mają znaczenie podane w odniesieniu do wzorów 1 i 6, resztę aminową R^{12} przeprowadza się działaniem kwasu azotowego w grupę wodorotlenową, lub też pochodną 5-tiometylopirydyny o wzorze 6, w którym R^5 i R^6 mają znaczenie podane wyżej w odniesieniu do wzoru 6, a X oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, przyłącza się do alkenu lub alkinu, ewentualnie podstawionego chlorowcem, grupą wodorotlenową, niższą grupą alkoksylową, grupą $-\text{SH}$, niższą grupą tioalkilową, ewentualnie funkcjonalnie przekształconą grupą karboksylową i/lub grupą o wzorze 4, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, albo w związku o wzorze 1 lub w jego soli, w której grupa R^2 zawiera niepożądane pod-

stawniki, zwłaszcza chlorowiec, grupę CO, NO₂, NO i/lub COOH i/lub wielokrotne wiązania pomiędzy atomami węgla, albo nie zawiera jeszcze pożądaných podstawników, zwłaszcza grup NH₂, N(CH₃)₂, COOHSH i/lub pożądaných wiązań wielokrotnych pomiędzy atomami węgla, odszczepia się niepożądane podstawniki lub przekształca je w podstawniki pożądane i/lub uwodornia pożądane wiązania wielokrotne pomiędzy atomami węgla, albo wprowadza pożądane podstawniki i/lub wielokrotne wiązania pomiędzy atomami węgla, przy czym grupy ochronne zawarte jeszcze ewentualnie w resztach R⁵ i R⁶ występujących ewentualnie w pro-

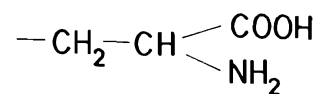
duktach otrzymanych z surowców wyjściowych o wzorach 6, 8, 10 lub 14 odszczepia się w warunkach podanych dla otrzymywania produktu z surowca wyjściowego o wzorze 5 i otrzymane związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom siarki, ewentualnie utlenia się na odpowiednie związki, w których R¹ oznacza grupę o wzorze 2 i/lub otrzymane wolne zasady o wzorze 1 przekształca ewentualnie w ich addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe sole amoniowe albo w trzeciorzędowe sole sulfoniowe, względnie wydziela wolne zasady z addycyjnych soli z kwasami z czwartorzędowych soli amoniowych lub z soli sulfoniowych.



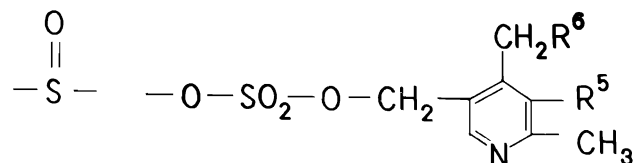
Wzór 1



Wzór 8

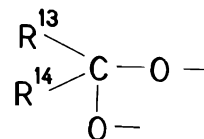


Wzór 15

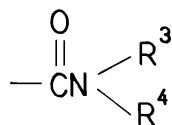


Wzór 2

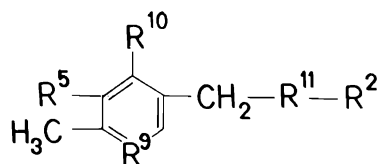
Wzór 9



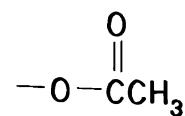
Wzór 16



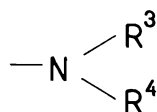
Wzór 3



Wzór 10



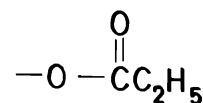
Wzór 17



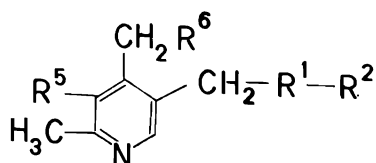
Wzór 4



Wzór 11



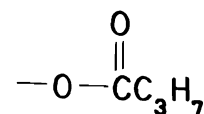
Wzór 18



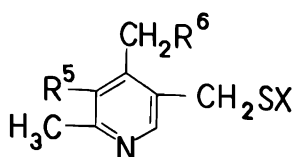
Wzór 5



Wzór 12



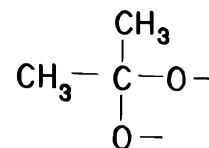
Wzór 19



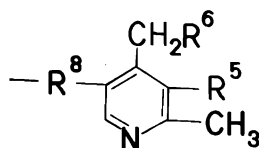
Wzór 6



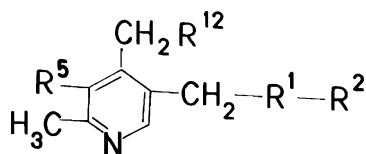
Wzór 13



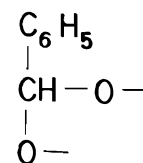
Wzór 20



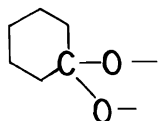
Wzór 7



Wzór 14



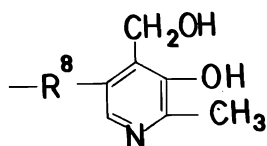
Wzór 21



Wzór 22



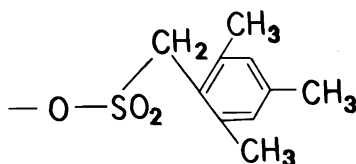
Wzór 25



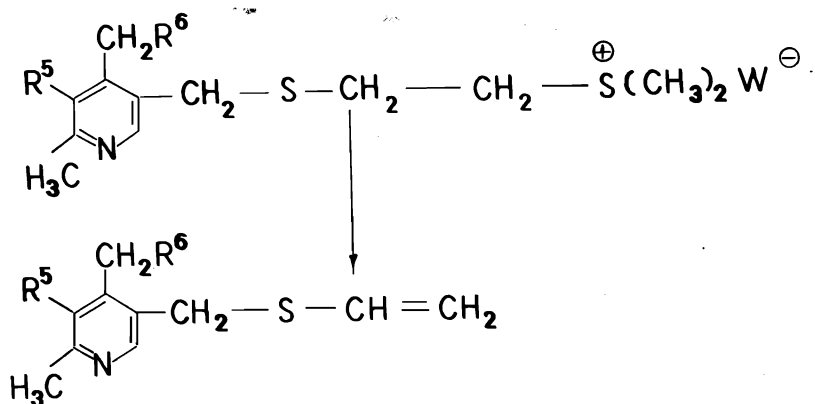
Wzór 23



Wzór 26



Wzór 24



Schemat

Errata

W łamie 26, w wierszu 37 od góry
 jest: ...suszy ją w eksykatorze i zadaje alkoholowym HCl
 powinno być: ...suszy ją w eksykatorze i zadaje alkoholowym
 roztworem HCl

W łamie 28, w wierszu 26 od góry
 jest: kohołu z eterem wynosi 175°C.
 powinno być: chlorowodoru 135°C.

W łamie 35, w wierszu 10 od góry
 jest: lo-6-metylopirydyny miesza się z 8,6 g dwuetylo-
 powinno być: lo-3-merkaptometylo-6-metylopirydyny miesza się z
 8,6 g estru dwuetylo.

W łamie 36, w wierszu 20 od góry
 jest: ...topnienia 80°C, 5-hydroksy-4-hydroksymetylo-3-heksymety-
 lo-3-oktylotiometylo-6-metylopirydyny o tempe-
 powinno być: ...topnienia 120°C, chlorowodorek 5-hydroksy-4-hy-
 droksymetylo-3-oktylotiometylo-6-metylopirydyny o
 tempe-