



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.12.74 (P. 213349)

Pierwszeństwo: 26.12.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 17.01.76

Opis patentowy opublikowano: 05.09.1981

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
P. O. Box 1000, 00-100 Warszawa

Int. Cl.² C07D 405/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 2-hydroksymetylo-3-benzyloksypirydyno-6-epoksyetanu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-hydroksymetylo-3-benzyloksypirydyno-6-epoksyetanu, użytecznego jako związek wyjściowy do wytwarzania β -adrenergicznych, agonistycznych środków rozszerzających oskrzela.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3700681 znany jest sposób wytwarzania związków podobnego typu, czyli 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-podstawionych pirydyn z 3-hydroksypirydyny. Znany sposób polega na przeprowadzeniu sekwencji reakcji, w których kolejno wprowadza się odpowiednie podstawniki w pozycji 2 i 6 3-hydroksypirydyny, po uprzednim zablokowaniu grupy hydroksylowej znajdującej się w pozycji 3 hydroksypirydyny. Niestety wydajność procesu jest bardzo mała, gdyż nie przekracza 1,5%. Z tego powodu czyniono wysiłki zmierzające do opracowania nowego, bardziej wydajnego sposobu wytwarzania pochodnych pirydyny tego typu.

Wytwarzanie epoksydów związków aromatycznych przy użyciu soli trójalkilosulfoniowych w celu otrzymania stabilizatorów lub związków stosowanych w syntezie plastifikatorów i przeciwutleniaczy znane jest z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3442912. Opisany tam sposób polega na poddaniu soli trójalkilosulfoniowej reakcji z aldehydem aromatycznym w obecności stężonego roztworu wodnego mocnej zasady.

Stwierdzono jednak obecnie, że najdogodniejszą metodą postępowania jest wytwarzanie 2,3-podstawionych pochodnych pirydyno-6-epoksyetanu ze związku wyjściowego zawierającego rdzeń p-irynydnowy.

2 Sposób według wynalazku wytwarzania 2-hydroksymetylo-3-benzyloksypirydyno-6-epoksyetanu o wzorze 1 polega na poddaniu związku o wzorze 2 reakcji z jodkiem lub chlorkiem trójmetylosulfoniowym, w obecności wodoru sodu oraz dwumetylosulfotlenku i/lub czterowodorofuranu, a następnie na potraktowaniu otrzymanej mieszaniny wodą.

Następujący przykład ilustruje bliżej sposób według wynalazku.

10 **Przykład.** 2-hydroksymetylo-3-benzyloksypirydyno-6-epoksyetan.

Roztwór 700 g (2,88 mola) 2-hydroksymetylo-3-benzyloksypirydyno-6-karboksyaldehydu otrzymanego według patentu Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3700681 w 6,5 l bezwodnego czterowodorofuranu mieszano w atmosferze azotu w temperaturze $15 \pm 2^\circ\text{C}$ i w trakcie mieszania dodano w ciągu ponad 5 minut 381 ml (3,02 mola) trójmetylochloresilanu. Mieszanie kontynuowano przez dalsze 15 minut po czym dodano 417 ml trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury 25°C , a następnie odsączono osad soli, chlorowodoru trójmetyloaminy.

25 Otrzymany przesącz wkraplano do zawiesiny wodoru sodu (128 g 57% zawiesiny sodu w oleju, przemysłowej suchym czterowodorofuranem, 3,16 mola) w 4,67 l suchego dwumetylosulfotlenku, oziębionej do temperatury $0-5^\circ\text{C}$, w ciągu 20 minut. Następnie dodano 676 g (3,31 mola) sproszkowanego jodku trójmetylosulfoniowego i pozwolono na ogrzanie się mieszaniny do temperatury otoczenia.

3

W celu rozłożenia nadmiaru wodoru dodano do mieszaniny reakcyjnej, po kropli, w ciągu ponad 1 godziny, 108 ml wody, po czym mieszano roztwór przez dalszą godzinę. Roztwór rozcieńczono 43 l wody z lodem i ekstrahowano kilkakrotnie eterem izopropylowym. Połączone ekstrakty przemyto wodnym, nasyconym roztworem chlorku sodu, po czym wysuszono bezwodnym siarczanem sodu.

Po usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano produkt w postaci oleju w ilości 575 g (wydajność 78%).

Analiza NMR w środowisku CDCl_3 dała następujące piki – ppm (δ): 3,0 (2H grupy epoksydowej), 3,9 (1H

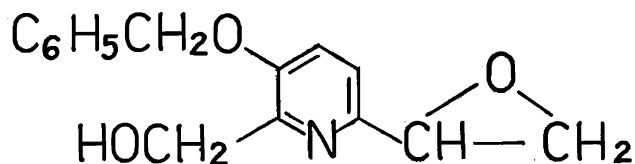
4

grupy epoksydowej), 4,3 (1H grupy hydroksylowej), 4,8 (2H grupy CH_2OH), 5,0 (2H grupy benzylovej), 7,05 (2H przy węglach C_4 i C_5 pirydyny) oraz 7,3 (5H grupy fenylowej).

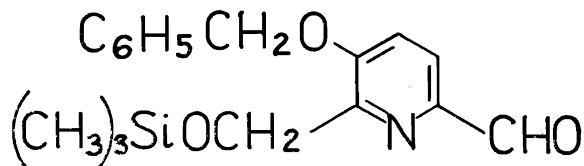
5

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-hydroksymetylo-3-benzylloksypirydyno-6-epoksyetanu o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji z jodkiem lub chlorkiem trójmetylosulfoniowym, w obecności wodoru sodu oraz dwumetylosulfotlenku i/lub czterowodorofuranu, po czym otrzymaną mieszaninę traktuje się wodą.



Wzór 1



Wzór 2