



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197241

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 213/30

(22) Přihlášeno 22 12 74
(21) (FV 8924-74)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 12 73
(RI-533) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 15 05 83

(72)

Autor vynálezu

TÓTH JÓZSEF dr., SZEGED, KOVASITS MATÉ, BOÓR ANNA,
GÖRGÉNYI KATALIN dr., SZÉN TAMÁS a SZEPESI GÁBOR dr.,
BUDAPEŠT (MLR)

(73)

Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby hydroxymethylpyridinů z acetoxymethylpyridinů

1

Vynález se týká způsobu výroby hydroxymethylpyridinů z acetoxymethylpyridinů.

Hydroxymethylpyridiny jsou důležitými meziprodukty při výrobě četných, zvláště na srdce a krevní oběh působících léčiv. Tak například 2,6-dihydroxymethylpyridino-bis-(N-methylkarbamát) je znám jako důležité léčivo chorob cévního systému (viz Negwer Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie-Verlag, Berlin, 1971, Verbindung Nr. 1488).

Podle jedné, z literatury známé metody přípravy hydroxymethylpyridinů, se acetoxymethylpyridiny, získané poměrně jednoduchým postupem z alkylpyridinů, hydrolyzují v příslušné hydroxymethylsloučeniny. Hydrolýza se provádí pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové nebo alkálií, zvláště roztoky vodných alkálií, používaných minimálně ve 20- až 30% přebytku. Tak například podle japonského patentu č. 14 224/43 (C. A. 70, 19 944c) se postupuje tak, že 2,6-diacetoxymethylpyridin se hydrolyzuje 1hodinovým varem s ca 30% přebytkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Produkt hydrolýzy se zahustí ve vakuu a hydrochlorid hydroxymethylpyridinu, získaný vysrážením přídavkem methylalkoholu, se odfiltruje. Volná báze, potřebná k dalšímu zpracování, se získává se 36% výtěž-

2

kem (počítáno na výchozí surovinu), rozpuštěním hydrochloridu ve vodě, uvolněním báze koncentrovanými alkáliemi, filtrací a extrakcí. Podobně postupoval i Kato se spolupracovníky (C. A. 59, 559b, 1963), který získal 2,6-dihydroxymethylpyridin se 40% výtěžkem.

Podle dalších autorů byl acylovaný derivát 5-ethyl-2-hydroxymethylpyridinu zahříván k varu s ca trojnásobným přebytkem vodného roztoku hydroxidu sodného. Po extrakci dichlormethanem se získává hydroxymethylderivát v 75% výtěžku. (O. H. Bullit se sp. J. Am. Chem. Soc. 76, 1370, 1954).

J. A. Berson se spolupracovníky (J. Am. Chem. Soc. 77, 1281, 1955) provedli hydrolýzu acylovaného derivátu 4-hydroxymethylpyridinu vodným roztokem hydroxidu draselného, získaný 4-hydroxymethylpyridin byl extrahován do chloroformu, výtěžky nebyly udány.

Podle postupu N. Elminga se spolupracovníky (Acta Chim. Scand. 11, 6590, 1958) se zahřívá 2-acetoxymethylpyridin-3-acetát s dvojnásobným množstvím ethanolického roztoku hydroxidu sodného po dobu 2 hodin. Produkt hydrolýzy se zředí vodou, zahustí, okyselí, potom znovu zalkalizuje a extrahuje přes noc etherem. Tímto postupem se zís-

kává hydroxymethylpyridinový derivát v 81-procentním výtěžku.

Hydrolýza diacetoxymethylpyridinových derivátů, důležitých z terapeutického hlediska metodou využívající kyseliny chlorovodíkové, je popsána jenom ve výše uvedeném japonském patentu. Hydrolýza těchto sloučenin v alkalickém prostředí není známa.

Uvedenou skutečnost lze vysvětlit rozdílnou rozpustností mono- a dihydroxymethylpyridinových derivátů. Bylo totiž nalezeno, že zatímco pyridinové deriváty obsahující hydroxymethylskupinu lze získat z vodných roztoků krátkodobou extrakcí nebo vysolením, dihydroxymethylderiváty lze získat z vodně alkalických roztoků jenom dlouhodobou extrakcí velmi koncentrovaných, nejméně 50% roztoků a jen s velmi nízkými výtěžky. Vzhledem k přílišné rozpustnosti bází je výhodnější izolovat produkty ve formě solí s kyselinou chlorovodíkovou, ale i v tomto případě, počítáno na bázi, jsou dosahovány výtěžky, nepřevyšující 40 %.

Podle známých metod se hydrolýza provádí záhřevem s přebytkem kyselin nebo bází na teplotu 80 až 100 °C. Vždy se pracuje v přítomnosti vody. Za těchto okolností se ovšem mohou jak acetoxymethyl-, tak hydroxymethylpyridiny rozkládat.

Je známo, že karbinoly mohou v přítomnosti kyselin nebo bází přecházet v nenasyčené sloučeniny (viz S. Patai: *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, Interscience Publ., London 1971). Takové přeměny jsou popsány i u hydroxyalkylpyridinů [C. B. Bachmann se sp.: *Am. Soc.* **70**, 2381 (1948); B. Emmert se sp.: *Ber.* **72**, 1188 (1939)]. Za použití známých reakčních podmínek, zvláště během zpracování, založených především na odpaření, jsou podmínky pro takové rozkladné reakce zvláště příznivé. Přítomnost takto vzniklých, vedlejších produktů lze prokázat zvláště během hydrolýzy diacetoxymethylderivátů. Tyto látky mohou snadno polymerovat a lpějí potom jako prakticky neodstranitelné hnědé znečištění na žádaném produktu. Známé postupy lze jednoznačně reprodukovat jenom v udaných navážkách, tj. kilogramových množstvích. Léčiva připravená z těchto sloučenin se však široce užívají ve vysokých dávkách (1 až 2 g denně) a tak příslušné dihydroxymethylpyridinové deriváty musí být připravovány v tunových množstvích. V takovém rozsahu již nejsou literaturou udávané postupy prakticky reprodukovatelné. Tak například, po kyselé hydrolýze, podle japonského patentu, docházelo při práci s množstvím 10 kg během odpařování k tak intenzivnímu rozkladu, že se sotva podařilo vyizolovat čistý produkt.

Provozní způsob výroby podle známých postupů přináší s sebou také vážné technologické potíže. Kyselou hydrolýzu lze za provozních podmínek provést s obtížemi, při

zahřívání k varu a odpařování koncentrovaných vodných roztoků, obsahujících kyselinu chlorovodíkovou, jsou atakovány, s výjimkou skla, veškeré aparaturní materiály.

Záhřev alkalických reakčních směsí může být sice proveden v železných aparaturách, z hlediska provozní realizace je však nevýhodné, že hydroxymethylderiváty lze získat jenom dlouhodobou, 10 až 25 hodin trvající extrakcí. Extrakce a zpracování extraktu jsou ztíženy skutečností, že octany alkalických kovů, vzniklé neutralizací kyseliny octové, použitým přebytkem alkálie, se v důsledku dobré rozpustnosti dostávají do organické fáze, kde mohou v důsledku bazického charakteru způsobovat další potíže. Tyto, také při literaturou popsané alkalické hydrolýze vystupující potíže se objevují ve zvýšené míře při hydrolýze diacetoxymethylderivátů. Další nevýhoda známých postupů vyplývá z okolnosti, že během hydrolýzy nebo při zpracování reakční směsi je přítomna voda. Při tom hydroxymethylderiváty jsou ve vodě rozpustné. V případě mono-hydroxymethylpyridinů lze hydroxymethylsloučeniny získat ještě hospodárně delší extrakcí, izolaci ve vodě ještě lépe rozpustných dihydroxymethylpyridinů lze již provést jen s obtížemi, provázenými vysokými ztrátami, maximálně se 40% výtěžkem.

Přítomnost vody je nevýhodná i z toho důvodu, že při přípravě zmíněných, jako léčiva užívaných esterů kyseliny karbamové se uvádějí hydroxymethylpyridiny v reakci s isokyanáty nebo estery kyseliny chloruhlíčné. Protože tyto sloučeniny vesměs reagují s vodou, musí být hydroxymethylderiváty předem dokonale vysušeny. Vezmeme-li v úvahu velká množství hydroxymethylderivátů a jejich citlivost během zahřívání, stává se celá záležitost těžko řešitelným technologickým problémem.

Další nevýhodou popsaných metod je skutečnost, že je lze provádět jen s čistěnými acetoxymethylpyridiny. Acetoxymethylpyridiny se čistí pro tento účel destilací nebo přes málo rozpustné soli, například pikráty a šfavelany. Autoři vynálezu zjistili, že destilace vyžadovaná pro izolaci těchto sloučenin, při tlaku pod 133,32 Pa a při teplotě pohybující se od 150 do 200 °C, představuje nebezpečnou operaci, která je při použití velkých množství látek neproveditelná. Autoři totiž zjistili, že k termickému rozkladu acetoxymethylpyridinů dochází i při tlacích pod 133,32 Pa a teplotě nižší než 150 °C, pravděpodobně v důsledku polymeračních reakcí může dojít i k výbuchu. I čištění acetoxymethylpyridinů přes jejich nerozpustné soli je v důsledku zařazení dalších nezbytných operací neekonomické z technologického hlediska.

Z výše uvedeného plyne, že známé postupy pro převádění acetoxymethylpyridinů v příslušné hydroxymethylderiváty v provozním měřítku mají velmi omezenou použitelnost.

Během sledování reakcí acetoxymethylpyridinů ve vodném prostředí autoři vynálezu s překvapením zjistili, že hydroxymethylpyridiny lze získat již za teploty místnosti po několika hodinách, prakticky v kvantitativních výtěžcích ve vodně methanolicém roztoku v přítomnosti katalytického množství bazického činidla. Ze sledování reakčních podmínek vyplynulo, že reakce probíhá tímto způsobem jenom v přítomnosti methylalkoholu, s vyššími alkoholy probíhá reakce o několik řádů pomaleji.

Tak probíhá například v případě 2,6-diacetoxymethylpyridinu tato reakce v methylalkoholu v přítomnosti amoniaku za určitých podmínek během 5 hodin kvantitativně. Stejná reakce v ethylalkoholu probíhá asi 200krát pomaleji a v isopropylalkoholu již neprobíhá vůbec. Ve vodných, nealkoholických roztocích je situace analogická ve srovnání s vyššími alkoholy. Tyto dlouhé reakční doby, s výjimkou methylalkoholu, mohly být sice zvýšením teploty nebo množstvím přítomné báze například při použití ethylalkoholu sníženy v nejlepším případě na polovinu, to ovšem prakticky neznamenalo žádné podstatné zlepšení. Protože reakční prostředí bylo bezvodé, je třeba počítat s tím, že hydroxymethylderivát nevznikl hydrolýzou, nýbrž methanolýzou. Tomu odpovídá také vznik octanu methylnatého a příslušného hydroxymethylpyridinu jako produktů methanolýzy z acetoxymethylpyridinů v methylalkoholu katalytickým působením bazických činidel. Přítomnost octanu methylnatého v reakční směsi byla prokázána a potvrzena analyticky. S vyššími alkoholy, patrně v důsledku sterické zábrany, analogická alkoholýza neprobíhá.

Tento veliký rozdíl, týkající se reaktivity acetoxymethylpyridinů, které reagují v methylalkoholu v krátké době kvantitativně, zatímco v ethylalkoholu nedochází za stejnou dobu prakticky k žádné reakci, byl překvapující; takové rozdíly v reaktivitě pyridinových derivátů nebyly dosud známy. Vynález je také založen na překvapujícím zjištění, že acetoxymethylpyridiny se alkoholy zují v téměř kvantitativních výtěžcích ve velmi krátké době pouze v methylalkoholu, v bezvodých prostředích v přítomnosti bazických katalyzátorů a při teplotách v rozmezí 0 °C až teplotou varu reakční směsi, s výhodou za teploty místnosti.

Podstata výroby hydroxymethylpyridinů z acetoxymethylpyridinů způsobem podle vynálezu je v tom, že se na acetoxymethylpyridiny působí v přítomnosti bází, v bezvodém prostředí, minimálně jedním ekvivalentním množstvím methylalkoholu, počítáno na acetylskupinu, při teplotách v rozmezí 0 °C až teplotou varu reakční směsi a získaný hydroxymethylpyridin nebo jeho sůl se izoluje z reakční směsi.

Podle vynálezu se účelně pracuje tak, že se například 2,6-diacetoxymethylpyridin rozpustí v desateronásobném množství methyl-

alkoholu, k roztoku se přidá roztok hydroxidu sodného v methylalkoholu a směs se míchá s výhodou při teplotě místnosti. Po skončené methanolýze (reakci lze sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě) se reakční směs neutralizuje methanolickým roztokem chlorovodíku, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Hydrochlorid 2,6-dihydroxymethylpyridinu, nepatrně znečištěný chloridem sodným, se získá jako práškovitý, krystalický zbytek. Použije-li se jako báze organické sloučeniny, například triethylaminu, lze reakční směs po skončené methanolýze bezprostředně odpařit k suchu. Jako zbytek se v takových případech získá slabě žlutě zbarvený olej, který v případě, že báze je těkavá, spontánně krystaluje, v ostatních případech se přivede ke krystalizaci mícháním s petroletherem; získaný hydroxymethylpyridin se izoluje bezprostředně nebo po filtraci petroletherového roztoku.

Při použití terciární báze není nutné odparek krystalovat, protože znečištěnina zbylé terciární báze při dalším zpracování již zmíněného produktu pro výrobu terapeuticky cenného esteru kyseliny karbamové, například při reakci s methylisokyanátem, neruší, naopak působí spíše jako katalyzátor. Proto destilační zbytek může být po analytickém hodnocení bezprostředně použit k další reakci.

Zvlášť výhodně lze po hydroxidem sodným katalyzované methanolýze použít k dalšímu zpracování reakční směs obsahující vedle dalších pyridinových derivátů, minimálně 50 % 2,6-diacetoxymethylpyridinů, které lze získat acetylací příslušných N-oxidů (srovnej Kato se sp.). Tímto způsobem získaný hydrochlorid 2,6-diacetoxymethylpyridinu obsahuje také 10 až 20 % NaCl, jehož přítomnost neruší další zpracování; získaný, surový produkt může být použit bezprostředně, bez dalšího čištění.

Množství báze použité při methanolýze, reakční doba a teplota musí být stanoveny v závislosti na struktuře methanolyzovaných acetoxymethylpyridinů, na jejich kvalitě, zda se jedná o čistý produkt nebo reakční směs a na charakteru báze. Již zmíněné a z literatury známé, rušící, rozkladné reakce se při tomto způsobu neobjevují ani tehdy, jestliže se pracuje v zájmu urychlení reakce při vyšších teplotách nebo s většími kvantitami báze.

Při použití čistých výchozích látek způsobem podle vynálezu se získávají hydroxymethylpyridinové deriváty s 95- až 100% čistotou (spektrofotometrické stanovení) a ve výtěžcích 95 až 99 %. Při methanolýze zmíněné reakční směsi, obsahující 2,6-diacetoxymethylpyridin, lze po přepočtu skutečného obsahu diacetoxymethylpyridinu získat výtěžky srovnatelné s čistými výchozími substancemi.

Výhodou způsobu podle vynálezu je použití bezvodých prostředí, poměrně malých

množství báží, stejně jako krátké reakční doby, takže ani v provozních podmínkách a za vyšší teploty nedochází k rozkladu ani výchozích acetoxymethylpyridinů ani hydroxymethylpyridinů. Methanolýza probíhá prakticky kvantitativně. Reakční směs lze zpracovat velmi jednoduše, stačí odstranit rozpouštědlo. Protože získaný hydroxymethylpyridin je ve všech případech použit k dalšímu zpracování, spočívá značná přednost vynálezu ve skutečnosti, že surový konečný produkt získaný po odstranění rozpouštědla lze použít bez jakéhokoliv dalšího čištění pro následující reakce.

Se zřetelem na výrobu v provozních podmínkách patří k nejdůležitějším výhodám způsobu podle vynálezu skutečnost, že methanolýza může být provedena i s neizolovanými acetoxymethylpyridiny; v praxi tedy odpadá těžko proveditelné čištění těchto látek.

Z výše uvedeného vyplývá jednoznačně, že tyto produkty nelze vyrábět ve velkých množstvích podle známých postupů nebo nějakou kombinací známých postupů. Způsob podle vynálezu umožňuje naopak výrobu hydroxymethylpyridinů ve velkém měřítku, jednoduchou technologií a s vysokými výtěžky.

Příklad 1

24,55 g (0,11 molu) 2,6-diacetoxymethylpyridinu se míchá 3 hodiny v roztoku 8,0 g (0,2 molu) hydroxidu sodného ve 223 ml bezvodého methylalkoholu za teploty místnosti. Hodnota pH roztoku se upraví přidáním roztoku methanolickeho chlorovodíku na hodnotu 1 a směs se ochladí na 0 až 10° Celsia. Vyloučený chlorid sodný se odstraní filtrací a filtrát se odpaří k suchu. Získá se 18,7 g hydrochloridu 2,6-dihydroxymethylpyridinu ve formě bezbarvého krystalického zbytku, který obsahuje 7 % chloridu sodného a má t. t. 151 až 154 °C.

Podle spektrofotometrického hodnocení obsahuje produkt 93,6 % čisté substance a vypočtený výtěžek činí 96,6 %.

Příklad 2

24,55 g (0,11 molu) 2,6-diacetoxymethylpyridinu se methanolyzují postupem popsaným v příkladu 1 ve směsi 112 ml bezvodého methylalkoholu a 112 ml acetonitrilu v přítomnosti hydroxidu sodného. Po skončení reakce a nastavení pH hodnoty se reakční směs zpracuje stejně jako v příkladu 1. Získává se 19,5 g anorganickými solemi znečištěného hydrochloridu 2,6-dihydroxymethylpyridinu s t. t. 150 až 154 °C.

Spektrofotometricky určený obsah čisté látky činí 95,8 %.

Výtěžek přepočtený na čistou látku je 97 procent.

Příklad 3

4,46 g (0,02 molu) 2,6-diacetoxymethylpyridinu se rozpustí ve 44,6 g bezvodého methylalkoholu, k roztoku se přidá 0,28 ml (0,2 g = 0,002 molu) triethylaminu a směs se zahřívá 3 hodiny k varu. Reakční směs se odpaří ve vakuu k suchu, zbytek 2,82 g bezbarvého oleje se rozmíchá s 10 ml petrol-etheru a vyloučený krystalický 2,6-dihydroxymethylpyridin se odsaje a vysuší. Výtěžek činí 2,69 g (96,7 %).

Produkt taje při 113 až 114 °C; spektrofotometrický obsah čisté sloučeniny je 99,6 procenta.

Příklad 4

4,46 g (0,02 molu) 2,6-diacetoxymethylpyridinu se rozpustí ve 44,6 ml bezvodého methylalkoholu a po přidání 4,2 ml (3,01 g rovná se 0,03 molu) triethylaminu se míchají 8 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zpracuje stejně jako v příkladu 3.

Získají se 2,64 g 2,6-dihydromethylpyridinu, t. t. 114 až 116 °C.

Výtěžek je 95,0 %; obsah čisté sloučeniny 99,8 %.

Příklad 5

Postupuje se stejně jako v příkladu 3, ale místo trimethylaminu se použije ekvivalentní množství piperidinu. Po pěti hodinách reakční doby se získá 2,71 g 2,6-dihydroxymethylpyridinu s 99,6% čistotou, t. t. 114 až 115 °C.

Výtěžek: 97,4 %.

Příklad 6

Pracuje se stejně jako v příkladu 4, místo triethylaminu se použije ekvivalentní množství methylaminu v ethanolickeho roztoku. Reakce trvá 7 hodin při 25 °C. Získají se 2,72 g 2,6-dihydroxymethylpyridinu, t. t. 112 až 114 °C.

Výtěžek: 97,9 %.

Příklad 7

8,76 g (0,05 molu) 2-methyl-6-acetoxymethylpyridinu se míchá po dobu 5 hodin při 25 °C ve směsi 88 ml bezvodého methylalkoholu a 6,25 ml (0,045 molu) triethylaminu. Reakční směs se zbaví rozpouštědla odpařením ve vakuu. Takto se získá 6,32 g 2-methyl-6-hydroxymethylpyridinu s 95,8% čistotou.

Výtěžek vypočtený na čistou látku je 98,3 procenta.

Příklad 8

15,1 g (0,1 molu) 4-acetoxymethylpyridi-

nu se rozpustí v 75 ml bezvodého methylalkoholu a k roztoku se přidá 12,5 ml (0,09 molu) triethylaminu. Reakční směs se zahřeje po dobu tří hodin k varu, potom se odpaří ve vakuu do sucha. Jako zbytek se získá 10,54 g světle žlutého krystalického produktu, pomocí plynové chromatografie stanoveno 98,2 % obsahu čisté sloučeniny.

Výtěžek: 96,7 %.

Příklad 9

24,55 g (0,11 molu) 2,6-diacetoxymethylpyridinu se rozpustí ve 110 ml bezvodého methylalkoholu, potom se přidá roztok 16,2 ml bezvodého methylalkoholu nasyceného amoniakem (3,4 g NH_3 = 0,2 molu). Reakční směs se nechá stát 24 hodin za teploty místnosti, potom se odpařením zbaví rozpouštědel. Získaný surový produkt se vymíchá se 30 ml etheru a vyloučený 2,6-dihydroxymethylpyridin se izoluje filtrací.

Výtěžek: 13,4 g (96,3 %).

Produkt taje při 111 až 113 °C, spektrofotometricky stanovený obsah čisté látky činí 97,8 %.

Příklad 10

200 g surového 2,6-diacetoxymethylpyridi-

nu, připraveného podle japonského patentu č. 222/43 a obsahujícího 60 % 2,6-diacetoxymethylpyridinu vedle 3-acetoxy-2,6-lutidinu, 2-methyl-6-formylpyridindiacetalu a 2-acetoxymethyl-3-acetoxy-6-methylpyridinu se rozpustí v 1500 ml bezvodého methylalkoholu a po přidání roztoku 50 g hydroxidu sodného v 500 ml bezvodého methylalkoholu se míchá 5 hodin při 25 až 30 °C. Hodnota pH reakční směsi se nastaví methanolickým roztokem chlorovodíku na hodnotu 1 a vyloučený chlorid sodný se odstraní filtrací. Filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením ve vakuu a zbytek, hustý tmavohnědý olej, se vymíchá se směsí 50 ml methylalkoholu a 50 ml ethylalkoholu. Hydrochlorid 2,6-dihydroxymethylpyridinu se vyloučí ve formě našedlých krystalů; produkt se oddělí filtrací a vysuší.

Získá se 97,2 g produktu, který podle spektrofotometrického hodnocení obsahuje 85,2 % hydrochloridu 2,6-dihydroxymethylpyridinu a 14,8 % chloridu sodného. Produkt může být použit do další reakce bez jakéhokoliv dalšího čištění.

Výtěžek počítaný na čistý produkt: 87,6 procenta.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby hydroxymethylpyridinů z acetoxymethylpyridinů, vyznačující se tím, že se na acetoxymethylpyridiny působí v přítomnosti bázi, v bezvodém prostředí, minimálně jedním, počítáno na acetylskupinu, ekvivalentním množstvím methylalkoholu při teplotách 0 °C až bodem varu reakční směsi a získaný hydroxymethylpyridin nebo jeho sůl se izoluje z reakční směsi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá báze v množství nižším, než je stechiometrické ekvivalentní množství, počítáno na acetylskupinu, s výhodou v katalytickém množství.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze používá těkavá báze, s výhodou organická terciární báze nebo amoniaku.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze používá hydroxidu sodného.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí za teploty místnosti.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methylalkohol používá ve směsi s bezvodým nealkoholickým rozpouštědlem.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se získaný hydroxymethylpyridinový derivát izoluje ve formě hydrochloridu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 2,6-diacetoxymethylpyridinu.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na neutrální a bezvodou reakční směs obsahující nejméně 50 % 2,6-diacetoxymethylpyridinu působí methylalkoholem za teploty místnosti v přítomnosti 0,9 molárního ekvivalentu hydroxidu sodného a získaný 2,6-dihydroxymethylpyridin se případně izoluje ve formě hydrochloridu.