

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51702

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.IX.1964 (P 105 850)

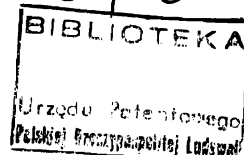
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 24. VIII. 1966

Kl. 12 p, 1/02

MKP C 07 d

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Ryszard Palanowski, doc. dr Paweł Nantka-Namirski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-alkoksy-4-aryloksy- lub 4-alkiloaryloksy-2-hydroksyalkilopirydyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza alkil, aryl lub alkiloaryl, a R_2 oznacza wodór, alkil lub chlorowiec oraz dalszych pochodnych tych związków, dotychczas nie opisanych w literaturze.

Okazało się, że jeżeli na znane związki stanowiące N-tlenki 4-alkoksy- lub 4-aryloksy- lub 4-alkiloaryloksy-2-pikoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, działać bezwodnikami kwasów alifatycznych, stosując jako środowisko reakcji nadmiar tego bezwodnika lub odpowiadający mu kwas w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, otrzymuje się nowe związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Ac oznacza grupę kwasową wprowadzoną za pomocą bezwodnika. Związki te są estrami i przez hydrolizę, zwłaszcza alkaliczną, przechodzą w pierwszorzędowe alkohole o wzorze 1.

Te alkohole stanowią grupę nowych związków, z których otrzymuje się dalsze grupy nowych związków. Przez utlenianie tych alkoholi otrzymuje się aldehydy, a przez chlorowcowanie chlorowcopochodne. Otrzymane aldehydy przeprowadza się znanymi sposobami w funkcjonalne pochodne aldehydów takie jak oksymy, hydrazony i semikarbazony. Chlorowcopochodne otrzymane z tych nowych alkoholi wykazują szczególną aktywność chlorowca,

2

przez zastąpienie którego grupą aminową lub jej pochodnymi, alkilową lub fenyłową uzyskuje się dalsze grupy nowych związków. W ten sposób z jednego nowego alkoholu otrzymuje się większą ilość dalszych nowych pochodnych pirydyny. Wszystkie otrzymane w sposób według wynalazku pochodne pirydyny, wykazują działanie fizjologiczne, a wiele spośród nich może znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

10 Przykład I. Do roztworu 0,2 mola bezwodnika octowego w kwasie octowym dodawano porcjami 0,1 mola N-tlenku 4-metoksy-2-pikoliny. Ogrzewano do wrzenia 1 godzinę, oddestylowano nadmiar bezwodnika oraz kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono przez destylację w próżni. Wydajność octanu 4-metoksy-2-hydroksymetylopirydyny wyniosła 90%. Temperatura wrzenia estru 118—122° przy 2 mm Hg.

15 0,1 mola octanu 4-metoksy-2-hydroksymetylopirydyny ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godziny z 20 procentowym roztworem wodnym 0,2 mola wodorotlenku sodowego. Po oziębieniu produkt wyekstrahowano chloroformem, rozpuszczalnik odpędzono, a pozostałość poddano destylacji próżniowej. Otrzymano 4-metoksy-2-hydroksymetylopirydynę z wydajnością 80% w przeliczeniu na octan lub 72% w przeliczeniu na N-tlenek 4-metoksy-2-pikoliny.

20 4-metoksy-2-hydroksymetylopirydyna jest ciałem stałym higroskopijnym o temperaturze topnienia około 70° i temperaturze wrzenia 115—120° pod ciś-

nieniem 1—2 mm Hg. Pikrynian tego związku ma temperaturę topnienia 140—142°.

0,05 mola 4-metoksy-2-hydroksymetylopirydyny rozpuszczono w 30 ml dioksanu, dodano 0,03 mola dwutlenku selenu i podczas mieszania ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin. Następnie odsączono na gorąco wydzielony selen, odpędzono rozpuszczalnik, a pozostały aldehyd oczyszczono przez destylację w próżni. Wydajność aldehydu z alkoholu wyniosła około 80%. Temperatura wrzenia aldehydu wynosi 80—82° pod ciśnieniem około 1 mm Hg. Aldehyd ten jest w temperaturze pokojowej ciałem stałym hygroskopijnym.

0,01 mola aldehydu 4-metoksy-2-pirydyny rozpuszczono w 3 ml etanolu, do roztworu tego dodano roztwór 0,015 mola hydroksyloaminy w 3 ml wody i całość ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 15 minut. Mieszaninę oziębiono, odsączono osad powstałego oksymu i wysuszono. Wydajność oksymu z aldehydu wynosiła około 95%.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, jednakże wychodząc z N-tlenku 4-etoksy-2-pikoliny otrzymano 4-etoksy-2-hydroksymetylopirydynę z wydajnością około 70%. Jest to substancja stała, hygroskopijna, o temperaturze topnienia około 75° i temperaturze wrzenia 120—125° pod ciśnieniem 1—2 mm Hg. Część otrzymanej 4-etoksy-2-hydroksymetylopirydyny utleniono do aldehydu postępując ściśle jak w przykładzie I. Temperatura krzepnięcia aldehydu wynosi około 10°, a temperatura wrzenia 82—84° pod ciśnieniem 1—1,5 mm Hg.

0,01 mola 4-etoksy-2-hydroksymetylopirydyny rozpuszczono w 15 ml suchego chloroformu i wkraplano do roztworu 0,011 mola chlorku tytanu w 10 ml suchego chloroformu podczas mieszania w temperaturze bliskiej 0°. Po wkropleniu mieszało dalej w temperaturze pokojowej około 1 godzinę. Następnie odpędzono w próżni nadmiar środka chlorującego. Otrzymano z wydajnością praktycznie ilościową chlorowoderek 4-etoksy-2-chlorometylopirydyny. Następnie dodano do tego roztworu 0,012 mola morfoliny i ogrzewano do wrzenia 1 godzinę. Roztwór oziębiono, zalkalizowano roztworem węgla sodowego, oddzielono warstwę wodną. Warstwę chloroformową osuszono, odpędzono chloroform, a pozostałość oczyszczono przez destylację w próżni. Otrzymano 4-etoksy-2-morfolinometylopirydynę o temperatu-

rze wrzenia 138—140° przy ciśnieniu około 1,5 mm Hg, z wydajnością około 85% z 4-etoksy-2-hydroksymetylopirydyny. Temperatura topnienia pikrynianu wynosi 208—212°.

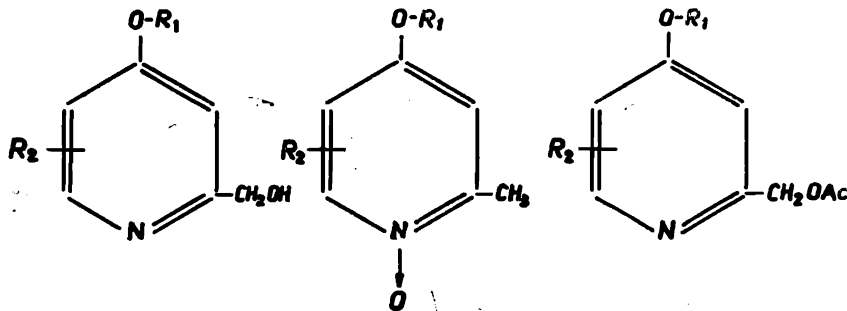
Postępując podobnie jak opisano w przykładach, otrzymano również następujące związki.

	temperatura topnienia
1. oksym aldehydu 4-metoksy-2-pirydyny	186—188°
2. N-metylojodek oksymu aldehydu 4-metoksy-2-pirydyny	207—210°
3. semikarbazon aldehydu 4-metoksy-2-pirydyny	187—189°
4. oksym aldehydu 4-etoksy-2-pirydyny	168—169°
5. N-metylojodek oksymu aldehydu 4-etoksy-2-pirydyny	158—160°
6. semikarbazon aldehydu 4-etoksy-2-pirydyny	205°
7. tiosemikarbazon aldehydu 4-etoksy-2-pirydyny	212—215°

wszystkie związki topnieją z rozkładem.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza alkil, aryl lub alkiloaryl, a R_2 oznacza wodór, alkil lub chlorowec, znamienny tym, że na N-tlenki pirydyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, działa się bezwodnikami kwasów alifatycznych, a otrzymane estry o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Ac oznacza grupę kwasową, poddaje się hydrolizie zwłaszcza alkalicznej uwalniając pierwszorzędowe alkohole o wzorze ogólnym 1, które ewentualnie za pomocą środków chlorujących przeprowadza się w znany sposób w chlorowco-pochodne, a następnie chlorowec wymienia na grupę aminową lub jej pochodną, grupę alkoholową lub fenyłową, ewentualnie alkohole o ogólnym wzorze 1 działaniem środków utleniających przeprowadza się w znany sposób w aldehydy, które następnie poddaje się typowym reakcjom aldehydów, przeprowadzając je w oksymy, hydrazony lub semikarbazony.



Wzór 1

Wzór 2

Wzór 3