

Acetoxyacetylpyridine

VON W. WUNDERLICH

Inhaltsübersicht

Antiarthritisch wirksame Acetoxyacetylpyridine lassen sich aus Pyridincarbonsäuren sehr glatt durch Esterkondensation und Bromierung des β -Ketoesters gewinnen. Die Bromierung in Bromwasserstoffsäure verläuft unter Decarboxylierung zum Bromketon, das mit Kaliumacetat zum Ketolacetat umgeestert wird. Ein 3-Acetoxyacetyl-2-methyltetrahydrochinolin war wesentlich stabiler als 2-, 3- und 4-Acetoxyacetylpyridin.

Auf der Suche nach einfachen Verbindungen mit Cortinwirkung wurde unter anderem Acetoxyacetylpyridin hergestellt; es entfaltete im Formaldehydarthritistest an der Ratte eine hohe Wirksamkeit. DORNOW¹⁾ hat 3-Acetoxyacetylpyridin als Zwischenstufe für die Darstellung eines Heterovitamins B₁ synthetisiert. Zur Prüfung in etwas größerem Maßstabe ist die Darstellung über Nicotinsäurechlorid und das Diazoketon infolge der schlechten Ausbeute unbrauchbar (vgl. z. B. IKEDA²⁾). Ein anderer Weg zur Darstellung der Ketolacetate geht von den entsprechenden α -Bromketonen aus. DORNOW³⁾ führt in einer späteren Arbeit an, daß er auch schon im Jahre 1941 das 3-Bromacetylpyridin aus 3-Acetylpyridin hergestellt hat. Die Darstellung des 3-Acetylpyridins erfolgt nach MCELVAIN⁴⁾ am besten über den entsprechenden β -Ketoester (I). Die Ausbeute an reinem Acetylpyridinhydrochlorid bei der Decarboxylierung des Nicotinoylessigesters beträgt 70–76%. Bei der Bromierung geht die Ausbeute etwa um weitere 30% zurück. Sehr viel höher kommt die Ausbeute, wenn man den β -Ketoester selbst bromiert. Beim schwachen Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 40° zur Vervollständigung der Reaktion beginnt schon die Decarboxylierung. Beim Erkalten kristallisiert 3-(Bromacetyl)-pyridinhydrobromid (II) aus. Die Ausbeute an reinem Bromketonhydrobromid sank nur deshalb

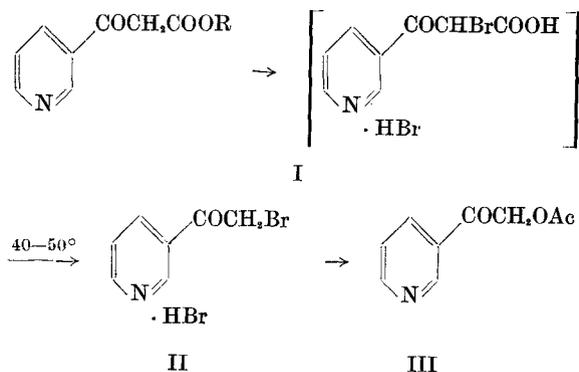
¹⁾ A. DORNOW, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 156 (1940).

²⁾ T. IKEDA u. Ch. ASHIZAWA, J. pharmac. Soc. Japan **61**, 42 (1941); Chem. Zbl. **1941**, II, 1625.

³⁾ A. DORNOW, H. MACHENS u. K. BRUNCKEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **84**, 147 (1951).

⁴⁾ F. STRONG u. S. MCELVAIN, J. Amer. chem. Soc. **55**, 816 (1933).

auf 90–92%, weil verdünnt gearbeitet wurde, um sofort eine reine Substanz zu erhalten*).



Auf demselben Wege wurde das 2- und 4-Acetoxyacetylpyridin (IIIa und IIIb) hergestellt. Schwierigkeiten bereitete zunächst die Empfindlichkeit dieser Substanzen. In der Beständigkeit besteht ein charakteristischer Gang abfallend vom β -Pyridinderivat zum γ - und weiter zum α -Derivat; 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin war noch stabiler als das 3-Pyridinderivat. Das α -Acetoxyacetylpyridin ließ sich zunächst nicht einmal bei -20° im Vakuum mehrere Stunden aufbewahren, ohne daß es sich verfärbte. Nach 2 bis 3 Tagen war die Zersetzung soweit fortgeschritten, daß nur noch 20 bis 30% der Verbindung wiedergewonnen werden konnten. Die braunen in Äther unlöslichen, in Alkohol leicht löslichen Zersetzungsprodukte bildeten sich regelmäßig bei der Herstellung der drei Pyridinacetate. In Lösung zersetzten sich die Substanzen bei der Aufarbeitung nicht mehr, dagegen zersetzte sich das Öl nach Abdestillieren des Lösungsmittels und auch die umkristallisierte Substanz ziemlich rasch. Bei der Zersetzung wird Essigsäure frei und die Zersetzung wird anscheinend auch von säureartigen Verbindungen eingeleitet. Nach Ausschütteln mit Hydrogencarbonat ließ sich das 2- und 4-Acetoxyacetylpyridin glatt herstellen.

Die Esterkondensation des Picolinsäureesters mit Essigsäureäthylester, die zu einem festen Kuchen von ausgeschiedener Natriumverbindung führt, gibt bessere Ausbeuten, wenn man in Benzol als Verdünnungsmittel arbeitet. Die Esterkondensation des 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäureesters mit Essigsäureäthylester erfolgte sehr schwer. Durch 16stündiges Kochen bei $105-115^\circ$ wurde schließlich ein Umsatz von 40% erreicht. Die letzten beiden Stufen verliefen bei

*) Vgl. D. W. P. 10152 vom 1. 8. 1955.

diesem 2-Methylchinolinderivat besonders glatt. Das Bromketonhydrobromid ist leicht löslich wie das entsprechende α -Pyridinderivat; es kristallisiert nach beendeter Decarboxylierung aus der Lösung nur langsam, aber ohne Nebenprodukte, die bei dem schwerlöslichen γ -Pyridinderivat die Weiterverarbeitung stören. Die Umsetzung des Bromketons mit Kaliumacetat in siedendem Alkohol ist nicht mit einer Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches verbunden, wie sie bei den Pyridinderivaten sofort auftritt.

Versuche

Nicotinsäureäthylester

Nicotinsäureäthylester wurde hergestellt nach der Vorschrift von CAMPS⁵⁾. Da die angewendete rohe Nicotinsäure sehr viel Nicotinsäurehydrochlorid enthielt, erwies es sich als zweckmäßig, eine entsprechende Menge Oleum statt konz. Schwefelsäure zu nehmen, um das bei der Veresterung der HCl freiwerdende Wasser zu binden. Die Ausbeute an destilliertem Nicotinsäureäthylester Sdp. 100,5–101,5°/10–11 mm betrug so 84% d. Th.

Nicotinoylessigsäureäthylester (I)

Die Darstellung erfolgte nach ADKINS⁶⁾ mit alkoholfreiem Natriumäthylat durch 6½ Stunden Erhitzen bei 115° Badtemperatur. Die Ausbeute betrug 74% d. Th. Sdp. 122–132°/0,35–1 mm.

3-(Bromacetyl)-pyridin-hydrobromid (II)

300 g Nicotinoylessigester wurden auf 0° abgekühlt und unter Rühren und Kühlen 600 ccm Bromwasserstoffsäure (d = 1,49) unter 20° zugegeben. In 2,5 Stunden wurden darauf bei 5–10° 274,4 g Brom zugetropft. Beim Erwärmen auf 35° setzte eine lebhaft Kohlendioxydentwicklung ein, die durch langsames Erwärmen auf 40–50° 1,5 Stunden gleichmäßig gehalten wurde. Unter Erwärmen bis auf 75° wurde die CO₂-Entwicklung in einer weiteren Stunde zu Ende geführt und gleichzeitig erreicht, daß das ausgeschiedene Hydrobromid vollständig in Lösung ging. Beim Abkühlen in Kältemischung unter Umschwenken kristallisierte das Hydrobromid zu einem dicken Brei aus, der abgesaugt und mit Aceton kongoneutral gewaschen wurde. 380 g Schmp. 181–184° (Zers.). Aus der Mutterlauge kristallisierten über Nacht im Eisschrank weitere 13,2 g Schmp. 188–191° (zusammen 90,1% d. Th.). Der Schmelzpunkt hängt stark vom Auswaschen ab; er sank erheblich, während der Bromgehalt nur wenig abnahm. Ein nur einmal mit Aceton gewaschenes Produkt hatte den Schmp. 191–192,5°. Für die Weiterverarbeitung war aber ein gut ausgewaschenes Hydrobromid besser.

3-(Acetoxyacetyl)-pyridin (III)

Eine Suspension von 245 g 3-(Bromacetyl)-pyridinhydrobromid in 2 Ltr. absol. Äthanol wurde mit einer Lösung von 172 g wasserfreiem Kaliumacetat in 2 Ltr. absol. Äthanol versetzt und unter Rühren — um das Stoßen zu verhindern — 1 Stunde am Rück-

⁵⁾ R. CAMPS, Arch. Pharm. **240**, 345 (1902).

⁶⁾ H. ADKINS, L. KUICK, M. FARLOW u. B. WOJCIK, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2425 (1934); Chem. Zbl. **1935**, I, 899.

fluß gekocht. Die abgekühlte dunkelbraune Lösung wurde abgesaugt, das Kaliumbromid mit wenig Äthanol farblos gewaschen und das Filtrat bei 25–35° zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde sofort in 500 cm³ Essigester aufgenommen und unter Kühlen langsam mit 820 cm³ gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, um das p_H von 4,5 auf 7 zu bringen. Die wäßrige Schicht wurde mit Essigester ausgeschüttelt, der Extrakt mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, mit 15 g Noritkohle filtriert, auf 300 cm³ eingengt und so 93,5 g schwach bräunliche Kristalle vom Schmp. 79,5–80,5° erhalten. Die Mutterlauge ergab beim Behandeln mit Kohle und Einengen noch 33,5 g. Die Kristalle ließen sich im Säbelkolben fast ohne Zersetzung destillieren, wenn ein Vakuum unter 10⁻² aufrecht erhalten wurde. Zweckmäßig ist es noch, bei etwa 0,005 mm und 60° Badtemperatur längere Zeit auszuheizen, um die letzten Spuren Essigsäure aus der Vorlage zu vertreiben. So wurden 109 g kristallines Destillat Sdp. 88–93°/0,006–0,008 mm erhalten, das aus 800 cm³ Essigester mit 10 g Norit umkristallisiert wurde. Ausbeute 101,3 g, Schmp. 83–83,5° (65% d. Th.).

Picolinsäureäthylester

250 g Picolinsäure wurden in 650 cm³ absol. Äthanol gelöst, nach dem Abkühlen mit 170 cm³ konz. Schwefelsäure und 95 cm³ 25proz. Oleum versetzt und 6 Stunden bei 105–110° Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Durch Neutralisieren mit Soda und Ausäthern wurden 274 g (81% d. Th.) Ester vom Sdp. 116–117,5°/12 mm erhalten.

α -Pyridoylessigsäureäthylester (Ia)

Bei der Esterkondensation ohne Verdünnungsmittel wurde das Reaktionsgemisch sofort eine feste Masse und blieb so. Die Ausbeute an β -Ketoester betrug 62%. Eine Suspension von Natriumäthylat (aus 45,75 g Natrium) in 2 Ltr. Benzol lieferte beim 6stündigen Rühren und Kochen mit 213,8 g Essigsäureäthylester und 234,5 g Picolinsäureäthylester 252 g (84,3% d. Th.) α -Pyridoylessigester Sdp. 92–97°/0,1 mm. Da sich die Substanz beim Destillieren immer etwas zersetzt, ließ sie sich nicht mit einer kleinen Quecksilberdiffusionspumpe destillieren; die entstehenden Dämpfe konnten von ihr nicht bewältigt werden.

2-(Bromacetyl)-pyridin-hydrobromid (IIa)

Dieses α -Pyridinderivat ist sehr viel leichter löslich als das β -Derivat. Es mußte deshalb konzentrierter gearbeitet werden. Die Ausbeute war besser, wenn das Reaktionsgemisch aus 127,3 g α -Pyridoylessigester in 113 cm³ 48proz. Bromwasserstoffsäure und 116,5 g Brom 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde, bis das Hydrobromid des α -Brom- β -ketoesters als dicker Brei ausgefallen war. Decarboxylierung des Breis bei 60–80° ergab 165,8 g (89% d. Th.) 2-(Bromacetyl)-pyridinhydrobromid, das im Einschmelzröhrchen bei 204–208° unter Zersetzung und Verkohlen schmilzt.

2-(Acetoxyacetyl)-pyridin (IIIa)

Das α -Derivat zersetzte sich nicht so leicht bei der Destillation wie das β -Derivat. Das ölige Rohprodukt ließ sich unzersetzt bei 0,05–0,1 mm destillieren.

112 g α -(Bromacetyl)-pyridinhydrobromid in 500 cm³ absol. Äthanol wurden mit 81,75 g Kaliumacetat (96proz.) in 800 cm³ absol. Äthanol 1 Stunde am Rückfluß gekocht, vom Kaliumbromid abgesaugt, das Filtrat im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 250 cm³ Äther aufgenommen, mit 310 cm³ 10proz. Natriumbicarbonatlösung auf p_H 6,8 gebracht und ausgeäthert. Als Rückstand des Ätherextraktes verblieben 73,4 g Öl, das

bei 70–79°/0,006–0,008 mm destillierte. Die 67,7 g Destillat erstarrten beim Animpfen; Umkristallisieren aus 150 cm³ Äther mit 3 g Norit ergab 46,5 g, Schmp. 41–43,5°. Durch Einengen der Mutterlauge wurden noch 6,9 g, Schmp. 42–44°, erhalten. Umkristallisieren aus der 50fachen Menge Pentan ergab derbe Nadeln vom Schmp. 43–43,7°, die auch nach mehrmonatigem Aufbewahren im Eisschrank noch farblos waren.

C₉H₉O₃N ber. C 60,36 H 5,06 N 7,82%; gef. C 60,40 H 4,87 N 7,88%.

Isonicotinsäureäthylester

Isonicotinsäureäthylester ließ sich am besten über das Säurechlorid herstellen nach CLEMO u. HOGGARTH⁷⁾. Die Ausbeute an Isonicotinsäureäthylester, Sdp. 100,5–101,5°/11 mm, betrug 89% d. Th.

Der Isonicotinoylessigsäureäthylester (Ib) wurde ebenso wie das Nicotinoylderivat durch 6stündiges Kochen der beiden Ester mit Natriumäthylat bei 105° hergestellt. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus der 7-fachen Menge Cyclohexan von 50° wurden 86,2% d. Th. Isonicotinoylessigester, Schmp. 58–61,5°, gewonnen. Durch Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol nach BURRUS und POWELL war der dort angegebene Schmp. von 57,5–58° nicht zu erreichen⁸⁾.

4-(Bromacetyl)-pyridinhydrobromid (IIb)

Aus 19,3 g Isonicotinoylessigester in 52 cm³ 48proz. Bromwasserstoffsäure wurden durch Behandeln mit 17,65 g Brom und anschließendes Decarboxylieren 17,5 g Bromketonhydrobromid erhalten. Schmp. 198–201° (im Einschmelzröhrchen).

Br. gef. 57,36%, ber. 56,89%.

4-(Acetoxyacetyl)-pyridin (IIc)

Die Verbindung steht in der Löslichkeit zwischen dem α - und β -Derivat. Die Darstellung unterschied sich von der des β -Derivates nur dadurch, daß in Äther aufgenommen wurde und aus Äther mit Kohle umkristallisiert wurde. Das Rohprodukt vom Schmp. 55–64° wurde destilliert bei 78–83°/0,003–0,004 mm und erneut aus Äther umgelöst. Die dünnen Blättchen hatten den Schmp. 65,5–66,5°. DORNOW⁹⁾ fand den Schmp. 68–69°.

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäureäthylester

Nach der Vorschrift von BASU¹⁰⁾ wurden 211 g Oxymethylencyclohexanon und 216 g β -Aminocrotonsäureäthylester 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 500 cm³ 12proz. Salzsäure gegossen, die Lösung mit 1 Ltr. Wasser verdünnt, von der Schmiere abfiltriert, lackmusalkalisch gestellt und ausgeäthert. Destillation ergab 189,4 g (51,6% d. Th.) 2-Methyltetrahydrochinolincarbonsäureäthylester Sdp. 103–115°/0,2 mm bzw. 164–168°/12 mm. Das gelbe Destillat kristallisierte im Eisschrank und hatte den Schmp. 21–23°.

⁷⁾ G. CLEMO u. E. HOGGARTH, J. chem. Soc. London **1941**, 41; Chem. Zbl. **1941**, II, 2936.

⁸⁾ H. BURRUS u. G. POWELL, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1468 (1945); Chem. Zbl. **1947**, I, 32.

⁹⁾ A. DORNOW, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 185 (1940).

¹⁰⁾ U. BASU, Liebigs Ann. Chem. **512**, 131 (1934).

β -[2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolyl-(3)]- β -ketopropionsäureäthylester

Zu alkoholfreiem Natriumäthylat (hergestellt durch Lösen von 23 g Natrium in 250 cm³ absol. Äthanol, Abdestillieren im Vakuum und Vertreiben der letzten Reste Alkohol durch mehrmaliges Abdestillieren mit Benzol unter Wasserstoff) wurden 108 g Essigsäureäthylester (über CaCl₂ destilliert) und 138 g 2-Methyltetrahydrochinolin-3-carbonsäureäthylester zugegeben und 15 Stunden bei 115–120° Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Beim Zerlegen mit 250 cm³ Wasser und 300 cm³ Äther fiel eine schwerlösliche Natriumverbindung aus, die abgesaugt und mit Äther und wenig Wasser gewaschen wurde. Die abfiltrierte wäßrige Lösung wurde ausgeäthert; die vereinigten, mit Natronlauge gewaschenen Ätherlösungen ergaben beim Destillieren 56,7 g wiedergewonnenen 2-Methyltetrahydrochinolinester, Sdp. 109–114°/0,2–0,4 mm. Das abgesaugte Natriumsalz wurde in 200 cm³ Wasser suspendiert, mit konz. Salzsäure kongosauer gefällt, die Säure mit Bicarbonat abgestumpft und das rasch kristallin werdende Öl abgesaugt; 61,5 g, Schmp. 42–49°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus 1,5 Ltr. Cyclohexan wurden 51,9 g (31,5% d. Th., 53,3% bezogen auf umgesetzten Ester) Schmp. 50–52,5° erhalten. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan stieg der Schmp. auf 53–54°.

C₁₅H₁₉O₃N ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36%; gef. C 68,63 H 7,1 N 5,17%.

Ansäuern der ausgeätherten wäßrigen Lösungen lieferte ein Öl, das nicht kristallin zu bekommen war. Es wurde deshalb mit Natriummethylatlösung in das in Wasser schwerlösliche Natriumsalz übergeführt.

3-(Bromacetyl)-2-methyltetrahydrochinolin-hydrobromid

59,6 g des β -Ketoesters in 25 cm³ 48proz. Bromwasserstoffsäure mit 36,4 g Brom behandelt und bei 75–85° decarboxyliert, ergaben beim Versetzen mit 100 cm³ Aceton 49,2 g 3-(Bromacetyl)-2-methyltetrahydrochinolinhydrobromid vom Schmp. 173–174° (Zers. einige Grade höher). Während sich die Lösungen der Pyridinbromketonhydrobromide schon beim Stehen im Eisschrank allmählich zersetzen, ist dieses Tetrahydrochinolin-derivat so stabil, daß man die Mutterlauge im Vakuum einengen kann. Durch Versetzen mit Aceton wurden so noch 12,7g, Schmp. 171–172,5°, erhalten (zusammen 77,5 % d. Th.)

C₁₂H₁₅ONBr₂ ber. N 4,01% Br 45,79%; gef. N 3,93% Br 46,42%.

3-(Acetoxyacetyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

57,75 g 3-Bromacetyl-2-methyltetrahydrochinolinhydrobromid wurden in 800 cm³ absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 32,8 g Kaliumacetat in 320 cm³ absol. Äthanol 1 Stunde unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die schwach gelb gefärbte Suspension wurde abgesaugt, der Alkohol im Vakuum vertrieben, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen. Umkristallisieren aus Äther-Pentan ergab 38,4 g (94% d.Th.) der Acetoxyacetylverbindung, Schmp. 79–83°, der beim wiederholten Umkristallisieren aus Äther-Pentan auf 83,5–84,5° stieg.

C₁₄H₁₇O₃N ber. C 68,0 H 6,93 N 5,67%; gef. C 68,19 H 6,70 N 5,71%.

Berlin-Adlershof, Forschungslabor des VEB Schering Adlershof.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Mai 1955.