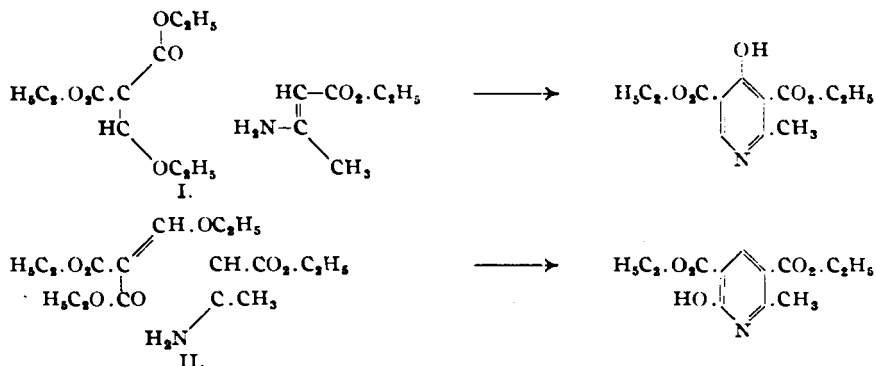


149. Eiji Ochiai und Yoshiya Ito: Synthese von Oxyderivaten des 2-Methyl-pyridin-dicarbonssäure-(3.5)-esters.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 9. Mai 1941.)

Bei einer Untersuchung wollten wir 4-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonssäure-(3.5)-diäthylester als Ausgangsmaterial darstellen. Zu diesem Zweck haben wir zuerst die Kondensation von Äthoxymethylen-malonsäureester und β -Amino-crotonsäureester untersucht. Hierbei sollte die Reaktion nach I oder II verlaufen.



Beim Erhitzen äquivalenter Mengen der beiden genannten Ester auf 100° wurden sechseckige Blättchen vom Schmp. 205° erhalten, welche die Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$ besaßen.

Zu ihrer Konstitutionsermittlung wurden sie durch Erhitzen mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Erhitzt man dabei längere Zeit, so wird die entsprechende Dicarbonssäure vom Schmp. 305° erhalten, während bei kürzerem Erhitzen eine Estersäure vom Schmp. 225° als Zwischenprodukt erhalten wird. Die erstgenannte stimmt nach der Beschreibung ungefähr mit 6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonssäure-(3.5) überein, die G. Errera¹⁾ nach einem anderen Verfahren dargestellt hat. Beim Entcarboxylieren der Dicarbonssäure in Chinolin-Lösung mit Kupferchromit wurden Nadeln vom Schmp. 158° erhalten, welche durch die Mischprobe als 6-Oxy-2-methyl-pyridin identifiziert wurden.

Hieraus folgt, daß das Kondensationsprodukt vom Schmp. 205° 6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonssäure-(3.5)-diäthylester darstellt.

Hierauf haben wir die Kondensation von Aminomethylen-malonsäureester und Acetessigester untersucht.

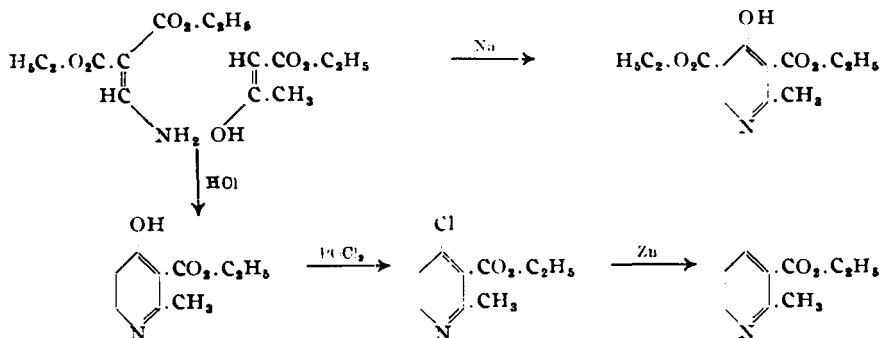
Beim Stehenlassen einer äquivalenten Mischung beider Ester, die mit getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt war, wurden blättrige Krystalle vom Schmp. 207° erhalten, welche die Zusammensetzung von Oxy-methyl-pyridin-monocarbonssäureäthylester ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$) besaßen. Ihre Konstitution wurde als die des 4-Oxy-2-methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylesters festgestellt, indem man sie in 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester²⁾ überführte. Der 4-Chlor-2-methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester, welcher durch Behandeln des Oxyesters mit Phosphoroxychlorid erhalten wurde,

¹⁾ B. 33, 2970 [1900].

²⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow. B. 72, 564 [1939].

bildet Nadeln vom Schmp. 64°. Bei der Kondensation mit Chlorwasserstoff ist also eine Carbäthoxygruppe verloren gegangen.

Um dies zu vermeiden, wurde nun die Kondensation in Benzol-Lösung mit Natrium durchgeführt. Hierbei wurden Nadeln vom Schmp. 156—157° erhalten, welche 4-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester vorstellten. Sie gaben beim Erhitzen mit alkoholischer Ammoniak-Lösung auf 100° ein in Nadeln krystallisierendes Dicarbonsäurediamid vom Zers.-Punkt 321° und Estersäureamid³⁾ von gleichem Aussehen und vom Schmp. 252°.



Beschreibung der Versuche.

6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester.

2g Äthoxymethylen-malonsäureester und 1.3g β -Amino-croton-säureester wurden im Rohr 40 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus essigesterhaltigem Aceton umkrystallisiert. Sechseckige Blättchen vom Schmp. 205. Ausb. 0.35 g.

3.405 mg Sbst.: 7.115 mg CO_2 , 1.825 mg H_2O . — 3.570 mg Sbst.: 0.186 ccm N_2 (14.5°, 759 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}$. Ber. C 56.9, H 5.9, N 5.5. Gef. C 56.98, H 5.99, N 5.26.

6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-monoäthylester.

Diäthylester wurde in 5-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst und auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 20—30 Min. wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Hierbei wurde eine Veränderung im Aussehen der Krystalle beobachtet; diese wurden abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert. Kurze Nadeln vom Schmp. 225°.

3.465 mg Sbst.: 6.790 mg CO_2 , 1.580 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}$. Ber. C 53.3, H 4.9. Gef. C 53.44, H 5.10.

6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5).

Diäthylester wurde in 5-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst, auf dem Wasserbade 3 Stdn. erhitzt, mit Kohlendioxyd gesättigt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser behandelt, die ungelösten Krystalle in wäßriger Suspension mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und abgesaugt. Beim Umkrystallisieren aus Wasser wurden Nadeln vom Schmp. 305° erhalten.

3.265 mg Sbst.: 5.825 mg CO_2 , 1.085 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_6\text{N}$. Ber. C 48.7, H 3.5. Gef. C 48.65, H 3.71.

³⁾ Höchst wahrscheinlich Ester-(3)-carbonsäure-(5)-amid. Wegen des *ortho*-Effekts sollte die Carbäthoxygruppe in 3-Stellung schwerer veränderlich als die in 5-Stellung sein.

Entcarboxylieren von 6-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbon-säure-(3.5).

0.4 g Dicarbon-säure wurden in 5 ccm Chinolin gelöst, 0.02 g Kupferchromit hinzugefügt und im Metallbad auf 300—315° erhitzt. Nach dem Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung wurde die Reaktionsflüssigkeit mit Wasser versetzt, Schwefelwasserstoff eingeleitet, abgesaugt und der Niederschlag mit heißem Wasser, Äther und Chloroform gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden zusammen durch Destillieren im Vak. vom Äther und Chloroform befreit, mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther durchgeschüttelt.

Die wäßr. Schicht wurde mit Kohlendioxyd gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Aceton-Essigester umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 158°.

3.080 mg Sbst.: 7.585 mg CO₂, 1.840 mg H₂O.

C₈H₇ON. Ber. 66.1, H 6.4. Gef. C 67.16, H 6.68.

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 149.5—150°.

Die Mischprobe der freien Base sowie ihres Pikrats mit 6-Oxy-2-methyl-pyridin⁴⁾ bzw. seinem Pikrat zeigte keine Schmelzpunktniedrigung.

4-Oxy-2-methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester.

Eine Mischung äquivalenter Mengen von Aminomethylen-malonsäurediäthylester und Acetessigester wurde mit getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt und bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei die zuerst farblose Flüssigkeit immer dickflüssiger und gelbbraun wurde. Nach 2 Tagen begann die Krystallausscheidung. Nach 3 Tagen wurde diese abgesaugt und aus Methanol-Aceton umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 207°.

3.030 mg Sbst.: 6.555 mg CO₂, 1.575 mg H₂O. — 3.125 mg Sbst.: 0.211 ccm N₂ (13°, 768 mm).

C₈H₁₁O₃N. Ber. C 59.7, H 6.1, N 7.7. Gef. C 59.00, H 5.51, N 8.14.

4-Chlor-2-methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester.

Die getrocknete und pulverisierte 4-Oxy-Verbindung wurde im Rohr mit überschüssigem Phosphoroxychlorid durch Erhitzen auf 150° gelöst und dann 1 Stde. auf 120° erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde im Vak. vom Phosphoroxychlorid abdestilliert, der Rückstand mit Eis zersetzt und die ausgeschiedenen Krystalle aus Äther umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 64°.

3.175 mg Sbst.: 6.290 mg CO₂, 1.525 mg H₂O.

C₈H₁₀O₂NCl. Ber. C 54.13, H 5.02. Gef. C 54.03, H 5.37.

2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester.

Zinkstaub wurde zuerst mit verd. Salzsäure, dann durch Dekantieren mit Wasser gewaschen, hierauf eine alkohol. Lösung von kleinen Mengen des Chlorderivates hinzugefügt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung vom Alkohol durch Destillieren

⁴⁾ α -Amino-picolin wurde in 10-proz. Schwefelsäure-Lösung bei —10° mit Natriumnitrit diazotiert. Schmp. 159°. Pikrat: Nadeln vom Schmp. 150°. Diese Angaben stimmen mit der Beschreibung von O. Seide (C. 1923 III, 1022) gut überein.

befreit, mit Pottasche alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der ölige äther. Extrakt wurde über das Pikrat gereinigt. Feine Nadeln aus Alkohol. Schmp. 146—147°.

2.580 mg Subst.: 0.296 ccm N_2 (14°, 761 mm).

$C_9H_{11}O_2N$, $C_8H_3O_7N_3$. Ber. N 14.21. Gef. N 13.77.

Eine kleine Menge der freien Base wurde mit 33-proz. Kalilauge 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, mit Salzsäure sauer gemacht und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde durch wiederholtes Extrahieren mit absol. Alkohol gereinigt und schließlich aus Alkohol-Essigester umkrystallisiert. Prismen vom Zers.-Pkt. 225°.

Diese Eigenschaften der freien Base sowie ihres Verseifungsproduktes stimmen mit den für 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester bzw. 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-hydrochlorid²⁾ beschriebenen gut überein.

4-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-äthylester.

1 g Acetessigester wurde in 5 ccm getrocknetem Benzol gelöst, 0.18 g Natrium hinzugefügt und auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Natriums erhitzt. Nach 4 Stdn. wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, wobei blaßgelbes Natrium-Enolat ausgeschieden wurde. Hierauf wurden 0.9 g gut getrockneter Aminomethylen-malonsäurediäthylester hinzugefügt. Hierbei erwärmte sich die Reaktionsmischung schwach, und nach kurzer Zeit trat homogene Lösung ein. Nach Erhitzen auf dem Wasserbade wurde die rotbraune Reaktionsmischung mit noch 0.24 g Natrium versetzt und 5 Stdn. weiter erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vak. vom Benzol befreit, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand wurde durch Waschen mit Äther vom Acetessigester befreit, in Essigester gelöst und durch eine Säule von Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Nach dem Entwickeln mit alkoholhaltigem Essigester wurde das Filtrat vom Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 156—157°.

2.855 mg Subst.: 5.925 mg CO_2 , 1.545 mg H_2O . — 3.160 mg Subst.: 0.166 ccm N_2 (20°, 753 mm).

$C_{12}H_{16}O_4N$. Ber. C 56.9, H 5.94, N 5.5. Gef. C 56.59, H 6.05, N 6.06.

4-Oxy-2-methyl-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-amid.

0.5 g Ester und 0.5 ccm Alkohol wurden im Rohr unter Kühlung mit Trocken-Eis und Aceton Ammoniak-Gas eingeleitet, bis das Volumen des Rohrinhalts etwa verdoppelt war. Das geschlossene Rohr wurde nun etwa 30 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Ammoniak aus dem Rohr bei Zimmertemperatur ausgetrieben und die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Wasser umkrystallisiert. Feine Nadeln vom Zers.-Pkt. 321°.

2.360 mg Subst.: 0.433 ccm N_2 (19°, 759 mm).

$C_8H_9O_3N_3$. Ber. N 21.5. Gef. N 21.42.

Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade im Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Aceton digeriert. Aus dem in Aceton löslichen Teil wurden beim Umkrystallisieren aus Essigester 0.25 g des Ausgangsmaterials zurückerhalten. Der in Aceton unlösliche Teil gab beim Umkrystallisieren aus wasserhaltigem Alkohol feine Nadeln vom Schmp. 252°.

2.685 mg Subst.: 0.268 ccm N_2 (18°, 758 mm).

$C_{10}H_{14}O_4N_3$. Ber. N 12.48. Gef. N 11.68.