



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 479 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 213/50
A 61 K 31:44

DEUTSCHES PATENTAMT

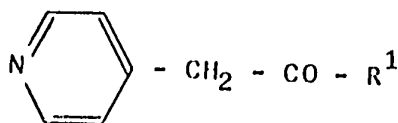
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 314 684 6 (22) 13.04.88 (44) 02.10.91

- (71) ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE
(72) Jänsch, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem.; Heidrich, Hans-Joachim, Dipl.-Chem.; Hagen, Volker, Dr. Dipl.-Chem.; Klausch, Erhard, Dr. Dipl.-Chem.; Schäfer, Jürgen, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Faust, Gottfried, Dr. Dipl.-Chem., DE
(73) ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH, O - 8122 Radebeul; Institut für Wirkstoffforschung, O - 1136 Berlin-Friedrichsfelde, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-onen

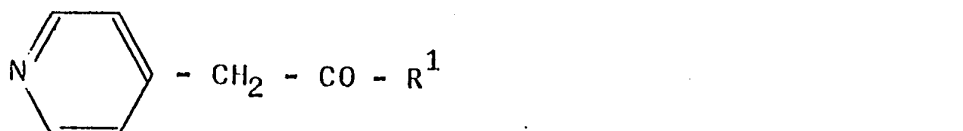
(55) 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-on; Zwischenprodukte für
Kardiotonika; Milrinon; 4-Pyridyl-essigsäureester;
Carbonsäureanhydride; Carbonsäurehalogenide;
[1-Acetyl-1H-pyrid-4-yliden]-essigsäure-alkylester
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-onen der Formel I. Diese können
technisch einfach und ökonomisch vorteilhaft dadurch
hergestellt werden, daß man einen
4-Pyridyl-essigsäureester mit einem reaktiven
Carbonsäure-Derivat wie einem Anhydrid, Chlorid oder
Bromid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und
200°C im Molverhältnis 1:1,5 bis 1:2,5 umsetzt, das
erhaltene Reaktionsgemisch anschließend mit Alkalilauge
oder mit einem Alkohol behandelt und die erhaltenen
Verbindungen der Formel I isoliert. Formeln I-IV



I

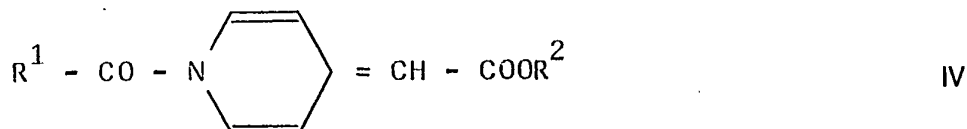
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-onen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen 4-Pyridyl-essigsäureester der allgemeinen Formel II, worin R² einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, mit einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III, worin X Cl, Br oder die Gruppe -O-CO-R¹ bedeutet und R¹ die oben genannte Bedeutung besitzt und wobei die Bedeutung der beiden Reste R¹ in der allgemeinen Formel III gleich ist, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200°C im Molverhältnis 1:1,5 bis 1:2,5 umsetzt, das erhaltene Reaktionsgemisch anschließend mit Alkalilauge oder mit einem Alkohol behandelt und die erhaltene Verbindung der Formel I isoliert.



2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Verbindungen der allgemeinen Formel II Carbonsäureanhydride eingesetzt werden.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Carbonsäureanhydride Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid oder Buttersäureanhydrid eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Verbindungen der allgemeinen Formel III Carbonsäurechloride oder -bromide eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel II 1,8 bis 2,3 Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II in Form von Salzen mit anorganischen Säuren eingesetzt werden.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Falle des Einsatzes von Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel II und/oder von Carbonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel III die Umsetzung in Gegenwart von Säureacceptoren durchgeführt wird.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Säureacceptoren die Alkalimetallsalze schwacher Säuren, zum Beispiel Alkaliacetate oder Alkalicarbonate, eingesetzt werden.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Säureacceptoren in solchen Mengen eingesetzt werden, welche den durch die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II und/oder der Carbonsäurehalogenide eingebrachten bzw. freigesetzten Anionen mindestens äquivalent sind.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines Lösungsmittels, ausgewählt aus aliphatischen Carbonsäuren oder tertiären Aminen, durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III bei Temperaturen oberhalb 100°C durchgeführt wird.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III bei Temperaturen von 130 bis 170°C durchgeführt wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung zweistufig durchgeführt wird.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10 und 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zunächst bei Temperaturen unter 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 30 und 80°C, umgesetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin die Reste R¹ und R² die oben genannte Bedeutung besitzen, anschließend auf Temperaturen von 100 bis 200°C, vorzugsweise auf 130 bis 170°C, erhitzt.



15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, 13 und 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der allgemeinen Formel III in 2 Portionen auf die beiden Teilschritte verteilt zugegeben wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10 und 13 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV eine Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt wird, in der R¹ Methyl ist und daß für die anschließende Umsetzung einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R¹ Methyl ist und R² die oben genannte Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I eine Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt wird, in der R¹ Ethyl oder Propyl bedeutet.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß das nach Erhitzen auf über 100°C erhaltene Reaktionsgemisch mit wäßriger Alkalilauge behandelt, anschließend extrahiert und die organische Phase nach Entfernung des Lösungsmittels fraktioniert destilliert wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-onen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet, welche wertvolle Zwischenprodukte in der pharmazeutischen Industrie, insbesondere für die Herstellung von Kardiotonika, wie zum Beispiel Milrinon, darstellen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-one der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Natrium- oder Lithium-4-methylpyridin mit funktionellen Derivaten niederer aliphatischer Carbonsäuren in inerten organischen Lösungsmitteln herzustellen. So erhielten C. Osuch und R. Levine (J. org. Chem., **22**, 939, [1957]) 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on in 27%iger Ausbeute sowie 1-(Pyrid-4-yl)-butan-2-on, 1-(Pyrid-4-yl)-3,3-dimethyl-propan-2-on und 1-(Pyrid-4-yl)-3,3,3-trimethyl-propan-2-on, indem 4-Methylpyridin mit Methyl-lithium in Ether erwärmt und unter weiterem Erwärmen die entsprechenden Ester zugegeben wurden. Ebenfalls aus 4-Methylpyridin und metallorganischen Reagentien wie n-Butyl-lithium oder Lithium-diisopropylamid in einem inerten Lösungsmittel wurde mit Cyclopropan-carbonsäureester bzw. -carbonsäurechlorid 1-Cyclopropyl-2-(pyrid-4-yl)-ethan-2-on erhalten (JP-OS 60094964).

Aus 4-Methylpyridin-lithium und Acetylchlorid konnten J. Čejka, M. Ferles, S. Chládek, J. Labsky und M. Zelinka (Coll. Czech. chem. Commun., **26**, 1429 [1961]) in 45%iger Ausbeute 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on erhalten. Die gleiche Verbindung synthetisierten J. P. Wibaut und J. W. Hey (Rec. Trav. chim. Pays-Bas **57**, 582, [1938]) aus 4-Methylpyridin-lithium und Acetylbromid in 34%iger Ausbeute.

S. Reynolds und R. Levine (J. Am. chem. Soc., **82**, 472 [1960]) stellten 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on in einer Ausbeute von 55% aus 4-Methylpyridin-natrium und Essigsäureethylester in Benzen her.

JP-OS 75 129571 (C. A. **85**, 32850 y [1976]) wird die Darstellung von I (R¹ = Methyl) durch 3stündiges Kochen von 4-Methylpyridin mit Natrium, Zugabe von Acetylchlorid bei 10 bis 20°C und anschließende Isolierung in nur 5%iger Ausbeute beschrieben.

1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on wurde in 40%iger Lösung in Hexamethylphosphorsäuretriamid erhalten, indem Diisopropylamin in Tetrahydrofuran mit einer n-Butyl-lithium-Lösung in n-Hexan versetzt, Hexamethylphosphorsäuretriamid, 4-Methylpyridin und Essigsäureethylester in Tetrahydrofuran zugegeben, zersetzt, extrahiert, eingeeengt, der Rückstand mit Hexamethylphosphorsäuretriamid aufgenommen und fraktioniert destilliert wurde. Die Ausbeute betrug 40% der Theorie. Auf analoge Weise wurden das 1-(Pyrid-4-yl)-butan-2-on als 35%ige Lösung und das -pentan-2-on als 63%ige Lösung erhalten (GB-PS 2065642).

Alle diese Herstellungsweisen erfordern einen hohen materiellen und apparativen Aufwand. Sie sind aufgrund der geringen Ausbeuten mit einem hohen Anfall von problematischen Abprodukten verbunden. Es sind zahlreiche technologische Einzelschritte bis zur Gewinnung der Verbindungen der allgemeinen Formel I notwendig, so daß die Herstellung dieser Verbindungen aus 4-Methyl-pyridin und alkalimetallorganischen Verbindungen für die Durchführung im technischen Maßstab ungeeignet erscheint.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung des 1-(Pyrid-4-yl)-3,3-dimethyl-butan-2-on besteht in der Umsetzung von N-(2,6-Dimethyl-4-oxy-pyrid-1-yl)-pyridinium-tetrafluoroborat mit 3,3-Dimethyl-but-1-en-2-olat-lithium in Tetrahydrofuran bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre, Spaltung durch 16stündiges Rückflußkochen in Tetrachlorkohlenstoff und Zusatz von Azo-bis-isobutyronitril (Ch. M. Lee, M. P. Sammes und A. R. Katritzky, J. chem. Soc., Perkin Transl. 1, 1980, 2458).

Durch Umsetzung von N-(2,4-Dichlorbenzyl)-pyridinium-bromid mit Aceton in Natronlauge und anschließende Kaliumpermanganatoxidation entsteht N-(2,4-Dichlorbenzyl)-4-acetoniliden-dihydropyridin in 27%iger Ausbeute, welches durch einstündiges Erhitzen mit 66%iger Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 180°C oder durch 15stündiges Stehen in einer benzenischen 4-Nitroso-dimethylanilin-Lösung in 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on und die entsprechenden Abprodukte aufgespalten wird (F. Kröhnke, K. Ellegast, E. Bertram, A. 600, 176 und 198 [1956]).

Für beide vorerwähnte Synthesen sind wertintensive Stoffe notwendig, die wegen ihrer Toxizität sowohl arbeitsschutz- als auch umweltschutztechnisch äußerst bedenklich sind. Der technische Aufwand zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I auf diesen Wegen ist zudem sehr hoch, so daß auch diese Synthesevarianten für eine technische Anwendung ungeeignet sind.

Es ist weiterhin bekannt, 4-Pyridyl-essigsäure-Hydrochlorid mit 165 Mol-% wasserfreiem Natriumacetat und 226 Mol-% Acetanhydrid 18 Stunden am Rückfluß zu kochen und das entstehende I ($\text{R}^1 = \text{Methyl}$) nach Freisetzen in 50%iger Ausbeute durch Feinvakuumdestillation zu isolieren (A. Burger, J. R. Rector und A. Ch. Schmalz, J. Am. chem. Soc., 74, 3175 [1952]). Auch diese Herstellungsart weist entscheidende Nachteile auf. Sie bestehen in der Unbeständigkeit des 4-Pyridyl-essigsäure-Hydrochlorids und der noch größeren Instabilität der intermediär aus 4-Pyridyl-essigsäure-Hydrochlorid und Natriumacetat entstehenden 4-Pyridyl-essigsäure (vgl. Weygang-Hilgetag, Org.-Chem. Experimentierkunst, Berlin, 1970, Seite 1041). Bei der Reaktion entstehen große Anteile teurerer Produkte, so daß sich auch diese Synthese nicht für eine technische Anwendung eignet.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, 1-(Pyrid-4-yl)-alkan-2-one der allgemeinen Formel I ökonomisch vorteilhaft und auf technisch einfache Weise in hohen Ausbeuten herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, auf technisch einfache Weise und ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man einen 4-Pyridyl-essigsäureester der allgemeinen Formel II, worin R^2 einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, mit einem reaktiven Carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel III, worin X Cl, Br oder die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^1$ bedeutet und R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt und wobei die Bedeutung der beiden Reste R^1 in der allgemeinen Formel III gleich ist, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200°C im Molverhältnis 1:1,5 bis 1:2,5 umsetzt, das erhaltene Reaktionsgemisch anschließend mit Alkalilauge oder mit einem Alkohol behandelt und die erhaltenen Verbindungen der Formel I isoliert.

Entsprechend der Definition der allgemeinen Formel III können diese Verbindungen Carbonsäurechloride, -bromide oder Carbonsäureanhydride wie Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid oder Buttersäureanhydrid sein.

Wenn auch pro Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel II 1,5 bis 2,5 Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt werden können, besteht eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung darin, daß pro Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel II 1,8 bis 2,3 Mol einer Verbindung der Formel III eingesetzt werden.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II in Form von Salzen mit anorganischen Säuren eingesetzt werden.

Im Falle des Einsatzes von Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel II und/oder von Carbonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel III ist es notwendig, die Umsetzung in Gegenwart von Säureacceptoren, vorzugsweise von Alkalimetallsalzen schwacher Säuren wie Alkaliacetaten oder Alkalicarbonaten, durchzuführen.

Dabei ist es zweckmäßig, die Säureacceptoren in solchen Mengen einzusetzen, welche den durch die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II und/oder der Carbonsäurehalogenide eingebrachten bzw. freigesetzten Anionen mindestens äquivalent sind.

Diese Ausführungsform der Erfindung kann beispielsweise so durchgeführt werden, daß ein 4-Pyridyl-essigsäureester der Formel II oder dessen Salz, vorzugsweise dessen Hydrochlorid, mit der etwa doppelt molaren Menge Säurechlorid oder -bromid der Formel III versetzt und anschließend der Säureacceptor, zum Beispiel Natriumacetat, langsam zugegeben wird. Die entstehende Suspension wird bei gleichzeitiger Abdestillation von entstehenden niederen Carbonsäureestern bis zum Ende der Kohlendioxid-Entwicklung gerührt.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung kann sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart von Lösungsmitteln wie aliphatischen Carbonsäuren oder tertiären Aminen durchgeführt werden. Dabei können die tertiären Amine erforderlichenfalls gleichzeitig als Säureacceptoren wirken.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Umsetzung bei Temperaturen oberhalb 100°C , vorzugsweise bei 130 bis 170°C , bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung, durchgeführt wird. In diesem Falle werden sofort die Verbindungen der Formel I erhalten. Soweit die Umsetzung bei dem Siedepunkt des jeweiligen Reaktionsgemisches durchgeführt werden soll, kann das sowohl unter Rückfluß als auch unter gleichzeitiger Abdestillation von entstehenden niederen Carbonsäureestern erfolgen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zunächst bei Temperaturen unter 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 30 und 80°C, durchgeführt und das erhaltene Reaktionsgemisch, welches eine Verbindung der allgemeinen Formel IV enthält, worin die Reste R¹ und R² die oben genannte Bedeutung besitzen, anschließend auf Temperaturen von 100 bis 200°C, vorzugsweise auf 130 bis 170°C, bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung erhitzt.

Bei dieser in bezug auf die Temperaturführung zweistufigen Ausführungsform der Erfindung kann die Verbindung der allgemeinen Formel III sowohl von vornherein vollständig oder in 2 Portionen auf beide Teilschritte verteilt zugegeben werden. Im Falle einer zweistufigen Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion besteht eine besondere Ausführungsform der Erfindung darin, daß für die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV eine Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt wird, in der R¹ Methyl ist, und daß für die anschließende Umsetzung der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R¹ Methyl ist und R² die oben genannte Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I eine Verbindung der allgemeinen Formel III eingesetzt wird, in der R¹ Ethyl oder n-Propyl bedeutet.

Bei dieser Ausführungsform der Erfindung versteht es sich von selbst, daß die beiden Arten der Verbindungen der allgemeinen Formel III sich molmäßig zu etwa gleichen Teilen in die Gesamtmenge an Acylierungsmittel teilen.

Bei dieser besonderen Ausführungsform der stufenweisen Umsetzung ist es auch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel IV in roher Form zu isolieren, indem nach beendeter Umsetzung unter 100°C überschüssiges III als auch entstandene Carbonsäure und gegebenenfalls auch das Lösungsmittel abdestilliert werden.

Wenn die Verbindungen der Formel IV isoliert werden sollen, ist es möglich und zum Teil auch vorteilhaft, an Stelle der oben bereits genannten Lösungsmittel andere Lösungsmittel einzusetzen, zum Beispiel aromatische Kohlenwasserstoffe, in denen die Verbindungen der Formel IV schwer löslich und daher absaugbar sind.

Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel IV kann dann nach Zugabe einer im Acylrest gleichartigen oder unterschiedlichen Verbindung der Formel III und Erhitzen auf Temperaturen über 100°C weiter umgesetzt werden.

Eine destillative Abtrennung des überschüssigen Acylierungsmittels der Formel III von einer erhaltenen Verbindung der Formel IV empfiehlt sich dann auf jeden Fall, wenn für die nachfolgende Acylierung eine Verbindung der Formel III eingesetzt werden soll, die im Acylrest von der ursprünglich eingesetzten Verbindung der Formel III unterschiedlich ist.

In reiner Form sind die Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhältlich, wenn man eine Verbindung der Formel II mit einem Carbonsäureanhydrid der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Toluol, zusammengibt und nach Abklingen der exothermen Reaktion die anfallende gelbe Substanz absaugt.

Die abschließende Behandlung des erhaltenen Reaktionsgemisches mit Alkohol oder mit Alkalilauge dient der Zersetzung von überschüssigen Ausgangs- und Nebenprodukten. Sie kann sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Erhitzen durchgeführt werden. Wird diese abschließende Behandlung des Reaktionsgemisches mit Alkalilauge durchgeführt, wird das Reaktionsgemisch anschließend extrahiert, zum Beispiel mit Chloroform, die Phasen werden getrennt und von der organischen Phase wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand fraktioniert destilliert.

Wurde die abschließende Behandlung des Reaktionsgemisches in einem Alkohol durchgeführt, kann anschließend sofort die destillative Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgen.

Die Isolierung der Reinprodukte der Formel I erfolgt zweckmäßig durch fraktionierte Destillation im Feinvakuum bei 50 bis 100 Pa. Sie werden in Abhängigkeit von der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches als farblose bis gelbliche, viskose Flüssigkeiten erhalten.

Mit seinen guten Ausbeuten von 65 bis 80 % der Theorie übertrifft das erfindungsgemäße Verfahren alle bisher bekannten Synthesemethoden für 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on, deren Ausbeuten bei maximal 55 %, meist aber unter 50 % der Theorie liegen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist technisch einfach durchführbar. Es beinhaltet nur wenige elementare verfahrenstechnische Grundoperationen. Beim erfindungsgemäßen Verfahren unterbleibt jeglicher Umgang mit arbeitsschutztechnisch und sicherheitstechnisch anspruchsvollen und umweltbelastenden Stoffen, wie sie sämtliche Herstellungsverfahren unter Verwendung von metallorganischen Verbindungen und der über das N-(2,4-Dichlor-benzyl)-4-acetoniliden-dihydropyridin führende Weg beinhalten.

Abprodukte des vorliegenden Verfahrens sind nur Kohlendioxid, niedere Carbonsäuren und deren Ester und bei einer speziellen Ausführungsform Neutralsalze.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens können die als Abprodukte entstehenden niederen Carbonsäureester in reiner Form erhalten werden.

Ein wesentlicher technologischer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die Reaktionstemperatur in einem weiten Temperatur-Intervall variieren kann und das Verfahren auf einen technisch bewältigbaren Kohlendioxid-Ausstoß ausgerichtet werden kann.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten 4-Pyridyl-essigsäureester der allgemeinen Formel II sind teilweise bekannt bzw. lassen sich auf analoge Weise wie die bekannten Verbindungen herstellen.

Die Ähnlichkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens mit der von 4-Pyridyl-essigsäure-Hydrochlorid ausgehenden Synthese von 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on (vgl. A. Burger, J. R. Rector, A. Ch. Schmalz, J. Am. chem. Soc. **74**, 3175 [1952]) ist nur formeller Art. Der sowohl für die Acetylierung dieser als auch anderer Aryl- oder Hetaryl-essigsäuren wie 3-Pyridyl-essigsäure (A. Burger und C. R. Walther jr., J. Am. chem. Soc. **72**, 1988 [1950]), 3-Indolyl-essigsäure (J. B. Brown, H. B. Henbest und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. **1952**, 3172) oder Phenyl-essigsäure (J. A. King und I. H. Mc Millan, J. Am. chem. Soc. **73**, 4911 [1951]) angegebene Mechanismus der „decarboxylierenden Acylierung“ (vgl. Weygang-Hilgetag, Org.-Chem. Experimentierkunst, Berlin, 1970, Seiten 1943–1944) erklärt den Mechanismus der erfindungsgemäßen Reaktion nicht.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

193,2 g 4-Pyridyl-essigsäure-n-butylester (1 mol), 184 g Acetanhydrid (1,8 Mol) und 30 g Essigsäure werden 5 Stunden in einem 500-ml-Dreihalskolben mit Destillationsaufsatz, Liebigkühler, Vakuumvorstoß und einer 100-ml-Vorlage bei 145 bis 150°C gerührt. Man kühlt ab, gibt 85 ml Butanol-(1) zu, kocht 30 Minuten am Rückfluß und destilliert unter vermindertem Druck von 4 kPa ein.

Der erhaltene Rückstand von ca. 165 g wird im Feinvakuum bei 80 Pa fraktioniert destilliert. Der Hauptlauf geht bei einer Kopftemperatur von 77 bis 82°C über. Es werden 117 g 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on mit einem Gehalt von 93% (nach gaschromatographischer und ¹H-NMR-spektroskopischer Bestimmung) erhalten. Das sind 80,5% der Theorie.

Beispiel 2

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer, Destillationsaufsatz mit Liebigkühler und 500-ml-Vorlage werden 661 g 4-Pyridyl-essigsäureethylester (4 mol) mit 840 g technischem Acetanhydrid (ca. 8 mol) zusammengegeben. Man rührt 15 Stunden bei 130°C, kühlt ab, gibt 340 ml 96%iges Ethanol zu und kocht 1 Stunde am Rückfluß. Auf dem Dampfbad wird unter vermindertem Druck eindestilliert. Der Rückstand wird im Feinvakuum bei 65 Pa fraktioniert. Ca. 30 g bis zu einer Kopftemperatur von 74°C übergelender Vorlauf besteht hauptsächlich aus Essigsäure, etwas 4-Methylpyridin und 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on. Die Hauptfraktion wird von 74 bis 78°C geschnitten. Sie besteht aus 420 g 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on als gelbliches Öl mit einem Gehalt von 95%.

Ausbeute: 73,8% der Theorie.

Beispiel 3

a) 41,3 g 4-Pyridyl-essigsäureethylester (0,25 mol) in 40 ml Toluol werden mit 28,1 g Acetanhydrid (0,275 mol) versetzt. Es wird 1 Stunde bei 50°C gerührt und abgekühlt. Man saugt ab, wäscht mit Toluol und erhält nach dem Trocknen 30 g [1-Acetyl-1H-pyrid-4-yliden]-essigsäureethylester als leuchtend gelbe kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 121–125°C, entsprechend 58% der Theorie.

$C_{11}H_{13}NO_3$ Mm 207,2

Elementaranalyse:

berechnet:	C 63,76 %	H 6,32 %	N 6,76
gefunden:	C 64,16 %	H 6,29 %	N 7,26 %

IR (fest in KBr): ν_{CO} 1710 und 1680 cm^{-1}
 $\nu_{C=C}$ 1640 cm^{-1}

b) 41,4 g [1-Acetyl-1H-pyrid-4-yliden]-essigsäureethylester (0,2 mol) werden mit 32,5 g Propionsäureanhydrid (0,25 mol) 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Es wird abgekühlt. Anschließend gibt man 60 ml Wasser zu, stellt unter Kühlen mit ca. 15 ml konzentrierter Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 10 und rührt noch 2 Stunden, extrahiert noch 3mal mit je 50 ml Chloroform, vereinigt die Extrakte und trocknet mit Natriumsulfat. Das Chloroform wird im Vakuum abgetrieben und der Rückstand bei einer Temperatur von 75 bis 80°C und einem Druck von 65 Pa fraktioniert.

Ausbeute: 12,0 g 1-(Pyrid-4-yl)-butan-2-on, entsprechend 44,5% der Theorie.

Beispiel 4

Zu 40,3 g 4-Pyridyl-essigsäureethylester-Hydrochlorid (0,2 mol) in einem 250-ml-Dreihalskolben, Tropftrichter und Destillationsaufsatz mit Liebigkühler und 20-ml-Vorlage werden 31,7 g Acetylchlorid und anschließend 49 g wasserfreies Natriumacetat innerhalb 20 Minuten eingetragen. Man heizt langsam hoch und rührt 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 170°C. Zur dunkelbraunen Suspension werden 60 ml Wasser gegeben und anschließend bis zu einem pH-Wert von 10 ca. 28 ml konzentrierte Natronlauge getropft. Man rührt noch 1 Stunde, extrahiert 3mal mit je 60 ml Chloroform, vereinigt die Extrakte und trocknet mit Natriumsulfat. Das Chloroform wird abgetrieben und der Rückstand im Feinvakuum bei 85 Pa destilliert. Die Fraktion von 75 bis 77°C wird als Hauptlauf abgenommen. Man erhält 18,0 g 1-(Pyrid-4-yl)-propan-2-on entsprechend 66,7% der Theorie.

Elementaranalyse für C_8H_9NO Mm 135,2

berechnet:	C 71,09 %	H 6,71 %	N 10,36 %
gefunden:	C 70,33 %	H 6,68 %	N 10,27 %

