

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 481-486 (1985)

Synthesen mit Nitrilen, 71. Mitt.¹⁾

Zur Synthese von 4-Hydroxynicotinsäure aus Butadiendicarbonitrilen

Martin Mittelbach, Gabriele Kastner und Hans Junek*^{**,***}

Institut für Organische Chemie der Karl-Franzens-Universität Graz, Heinrichstraße 28,
A-8010 Graz

Eingegangen am 10. Februar 1984

Kondensation von 1,1-Dicyan-2-ethoxypropen-1 (**1**) und Dimethylformamid-dimethylacetal führt zu den Butadiendicarbonitrilen **2**. Durch Reaktion von **2** mit Halogenwasserstoffen bzw. Ammoniak entstehen 4-Alkoxy-2-halo-(bzw. 2-amino)pyridin-3-carbonitrile **3** bzw. **5**. Katalytische Reduktion von **3** ergibt 4-Alkoxypyridin-3-carbonitrile **8**, welche durch Hydrolyse mit konz. Salzsäure 4-Hydroxynicotinsäure (**9**) liefern.

Syntheses with Nitriles LXXI: Synthesis of 4-Hydroxynicotinic Acid from Butadienedicarbonitriles

Condensation of 1,1-dicyano-2-ethoxy-1-propene (**1**) with dimethylformamide dimethylacetal leads to butadienedicarbonitriles **2**. Ring closure of **2** with hydrogen halides or ammonia yields 4-alkoxy-2-halo-(or 2-amino)pyridine-3-carbonitriles **3** or **5**. Catalytic reduction of **3** yields 4-alkoxypyridine-3-carbonitriles, which can be converted to 4-hydroxynicotinic acid (**9**) by treatment with conc. hydrochloric acid.

4-Hydroxynicotinsäure besitzt als Säurekomponente von Penicillinen und Cephalosporinen große Bedeutung. Die antibakterielle Wirkung dieser Pharmazeutika wird in mehreren Patenten²⁻⁴⁾ beschrieben. Weiter findet 4-Hydroxynicotinsäure als Antirheumatikum bzw. als Antiphlogistikum ihren Einsatz³⁾, wobei eine stärkere Wirkung als bei Salicylsäurederivaten festgestellt werden konnte.

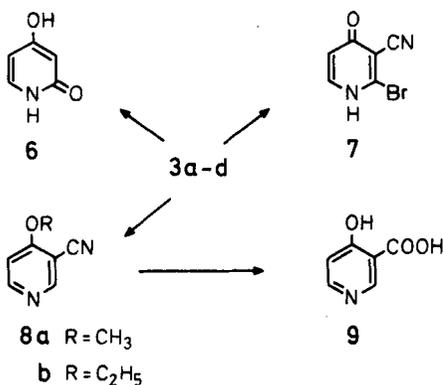
Bereits 1902 wurde von Kirpal⁶⁾ 4-Hydroxynicotinsäure erstmals aus Pyridin-3,4-dicarbonsäuremonomethylester-(4) dargestellt. Durch Überführung dieses Esters in das 4-Carbonsäureamid und Hofmann-Abbau wurde die 4-Aminopyridin-3-carbonsäure erhalten, die nach Diazotierung in die 4-Hydroxynicotinsäure übergeführt wurde. Pfeiderer⁷⁾ wählte als Ausgangsprodukt 3-Nitro-4-methoxypyridin, das zunächst zum 3-Amino-4-methoxypyridin reduziert wurde. Durch anschlie-

** Herrn Prof. Dr. Josef Schurz anlässlich seines 60. Geburtstages gewidmet.

Bei der Umsetzung von **3a** mit konz. Salzsäure im Bombenrohr kommt es bei der Hydrolyse der Nitrilgruppe zur Decarboxylierung, wobei das 4-Hydroxy-2(1*H*)-pyridon (**6**) entsteht. Die Etherspaltung von **3a** gelingt durch Behandlung mit 30proz. Bromwasserstoff/Eisessiglösung²¹⁾, wobei 2-Brom-3-cyan-4(1*H*)-pyridon (**7**) gebildet wird.

Die reduktive Entfernung des Halogens in **3a-d** zur Herstellung der 4-Alkoxy-pyridin-3-carbonitrile **8a** und **8b** gelingt mit Palladiumchlorid unter Zugabe von 2 Äquivalenten Base. Der Einsatz von Raneynickel oder Palladium auf Aktivkohle brachte keinen Erfolg. Die beiden Pyridin-3-carbonitrile **8a** und **8b** können schließlich mit konz. Salzsäure zur 4-Hydroxynicotinsäure (**9**) hydrolysiert werden. Von den beiden möglichen tautomeren Formen von **9**, nämlich die einer 4-Hydroxynicotinsäure und die einer 4(1*H*)-Pyridon-3-carbonsäure, wird letztere auf Grund von spektroskopischen Daten bevorzugt⁷⁾.

Die zur Darstellung der 4-Hydroxynicotinsäure nötigen Zwischenprodukte können alle in einer Ausbeute von über 50 % hergestellt werden. Der letzte Schritt der Synthese, die Verseifung der 4-Alkoxy-pyridin-3-carbonitrile **8** gelingt in über 70proz. Ausbeute, so daß dieses Verfahren einen wesentlichen Fortschritt gegenüber den bisher bekannten Methoden darstellt.



Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Dr. Tottoli, unkorrt. IR: Perkin-Elmer 421; ¹H-NMR: Varian 360A (TMS inn. Stand.).

1,1-Dicyan-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methoxy-1,3-butadien (**2a**)

1,36 g (10 mmol) 1,1-Dicyan-2-ethoxypropen-1 (**1**)¹⁹⁾, 2,0 g (16,7 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal und 3 ml Methanol werden 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1,25 g (70 % d. Th.), orangefarbige Nadeln vom Schmp. 130°. IR(KBr): 2200 und 2165 (C≡N), 1650 (C=C) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,00 (s; N-CH₃), 3,23 (s; N-CH₃), 3,96 (s; O-CH₃), 5,05 (d; J = 12Hz,CH), 7,93 (d; J = 12Hz,CH). - C₉H₁₁N₃O (177,2) Ber.: C 61,0 H 6,26 N 23,7; Gef.: C 60,9 H 6,11 N 23,6.

1,1-Dicyan-4-(N,N-dimethylamino)-2-ethoxy-1,3-butadien (2b)

1,36 g (10 mmol) **1**, 2,0 g (16,7 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal und 10 ml absol. Ethanol werden 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 1,4 g (73 % d.Th.), gelbe Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 93°. IR(KBr): 2200 und 2180 (C≡N), 1670 (C=C) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,15 (t; CH₃), 3,21 (s; N-CH₃), 3,31 (s; N-CH₃), 4,23 (q; CH₂), 5,03 (d; J = 12 Hz, CH), 7,75 (d; J = 12 Hz, CH). - C₁₀H₁₃N₃O (191,2) Ber.: 62,8 H 6,85 N 22,0; Gef.: C 62,7 H 6,81 N 22,1.

2-Brom-4-methoxy-pyridin-3-carbonitril (3a)

In eine Lösung von 2,0 g (11,3 mmol) **2a** in 40 ml Methanol wird unter Rühren 2 h ein kräftiger Strom HBr eingeleitet, wobei mit Wasser gekühlt wird. Es wird auf Eiswasser gegossen. Ausb. 1,9 g (78 % d.Th.), farblose Nadeln aus Methanol vom Schmp. 182°. - IR(KBr): 2230 (C≡N) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,06 (s; OCH₃), 7,42 (d; J = 6 Hz, CH), 8,55 (d; J = 6 Hz, CH). - C₇H₅BrN₂O (213,0) Ber.: C 39,5 H 2,37 Br 37,5 N 13,1; Gef.: C 39,5 H 2,48 Br 37,7 N 13,1.

2-Chlor-4-methoxy-pyridin-3-carbonitril (3b)

3b wird analog **3a** aus **2a** und Chlorwasserstoff hergestellt. Ausb. 1,6 g (83 % d.Th.), farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 168°. - IR(KBr): 2235 (C≡N) cm⁻¹. ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,03 (s; OCH₃), 7,37 (d; J = 6 Hz, CH), 8,52 (d; J = 6 Hz, CH). - C₇H₅ClN₂O (168,6) Ber.: C 49,9 H 2,99 Cl 21,0 N 16,6; Gef.: C 49,9 H 3,18 Cl 20,8 N 16,7.

2-Brom-4-ethoxy-pyridin-3-carbonitril (3c)

Darstellung analog der von **3a** aus 2,0 g (10,5 mmol) **2b** in 40 ml absol. Ethanol. Ausb. 1,8 g (80 % d.Th.); farblose Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 114°. - IR(KBr): 2230 (C≡N) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,44 (t; CH₃), 4,38 (q; CH₂), 7,33 (d; J = 6 Hz, CH), 8,15 (d; J = 6 Hz, CH). - C₈H₇BrN₂O (227,1) Ber.: C 42,3 H 3,11 Br 35,2 N 12,3; Gef.: C 42,4 H 3,06 Br 35,0 N 12,3.

2-Chlor-4-ethoxy-pyridin-3-carbonitril (3d)

Darstellung analog **3b** aus **2a** in Ethanol. Ausb. 1,7 g (80 % d.Th.); farblose Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 95°. - IR(KBr): 2240 (C≡N) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,39 (t; CH₃), 4,17 (q; CH₂), 7,29 (d; J = 6 Hz, CH), 8,42 (d; J = 6 Hz, CH). - C₈H₇ClN₂O (182,6) Ber.: C 52,6 H 3,86 Cl 19,4 N 15,3; Gef.: C 52,7 H 3,92 Cl 19,2 N 15,5.

3-Cyan-4-methoxy-2(1H)-pyridon (4)

1) 2,13 g (10 mmol) **3a** werden in 125 ml 5proz. Ameisensäure 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert man aus Wasser um. Ausb. 0,97 g (65 % d.Th.); farblose Nadeln vom Schmp. 278°. - IR(KBr): 3290-2700 (breit, OH, CH), 2230 (C≡N) cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 4,00 (s; O-CH₃), 6,36 (d; J = 8 Hz, CH), 7,80 (d; J = 8 Hz, CH), 12,30 (s; NH). - C₇H₆N₂O₂ (150,1) Ber.: C 56,0 H 4,03 N 18,7; Gef.: C 56,2 H 4,22 N 18,5.

2) 1,7 g (10 mmol) **2a** werden in 6 ml konz. Schwefelsäure 6 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und der Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1,0 g (67 % d.Th.).

3) 2,0 g (14,8 mmol) **5a** werden mit 5 ml konz. Salzsäure und 5 ml Wasser versetzt. Man gibt Eisessig dazu, bis sich in der Siedehitze eine klare Lösung bildet. Man kühlt auf 5-10° ab. Zu der entstandenen Suspension tropft man unter kräftigem Rühren eine Lösung von 5 g Natriumnitrit in 30 ml Wasser.

Unter Eiskühlung versetzt man mit 100 ml Dioxan und gibt nach 3–5 min soviel Natriumacetat hinzu, bis es zu keiner Gasentwicklung mehr kommt (pH = 4–4,5). Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Ausb. 1,1 g (50 % d.Th.).

2-Amino-4-methoxypyridin-3-carbonitril (**5a**)

2,0 g (11,3 mmol) **2a** und 100 ml konz. Ammoniak werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1,3 g (77 % d.Th.); Schmp.: 211°. – IR(KBr): 3390, 3320 und 3200 (NH₂), 2220 (C≡N) cm⁻¹. – ¹H-NMR(DMSO_d₆): δ (ppm) = 3,90 (s; OCH₃), 6,42 (d; J = 6 Hz, CH), 6,75 (s; NH₂), 8,07 (d; J = 6 Hz, CH). – C₇H₇N₃O (149,1) Ber.: C 56,4 H 4,73 N 28,4; Gef.: C 56,5 H 4,70 N 28,1.

2-Amino-4-ethoxypyridin-3-carbonitril (**5b**)

Darstellung analog **5a** aus 2,0 g **2b**. Ausb. 1,3 g (79 % d.Th.); farblose Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 166°. – IR(KBr): 3385, 3320 und 3190 (NH₂), 2220 (C≡N) cm⁻¹. – ¹H-NMR (DMSO_d₆): δ (ppm) = 1,35 (t; CH₃), 4,13 (q; OCH₂), 6,33 (d; J = 6 Hz, CH), 6,73 (s; NH₂), 7,98 (d; J = 6 Hz, CH). – C₈H₉N₃O (163,2) Ber.: C 58,9 H 5,56 N 25,8; Gef.: C 59,0 H 5,60 N 25,9.

4-Hydroxy-2(1H)-pyridon (**6**)

2,13 g (10 mmol) **3a** werden mit 7 ml konz. Salzsäure im Bombenrohr 6,5 h auf 160° erhitzt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, wobei **6** ausfällt. Ausb. 0,4 g (38 % d.Th.); farblose Kristalle aus Wasser vom Schmp. 270° (Schmp.Lit.²² 275–277°). – C₅H₅NO₂ (111,1) Ber.: C 54,0 H 4,54 N 12,6; Gef.: C 54,0 H 4,46 N 12,6.

2-Brom-3-cyan-4(1H)-pyridon (**7**)

2,13 g (10 mmol) **3a** werden mit 40 ml einer 30proz. HBr/Eisessiglösung 45 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser entfernt man das Lösungsmittel und nimmt den Rückstand in Eiswasser auf. Ausb. 1,6 g (81 % d.Th.); farblose Kristalle aus Wasser vom Schmp. 230°. – IR(KBr): 3085–2500 (breit, OH, CH), 2235 (C≡N) cm⁻¹. – ¹H-NMR(DMSO_d₆): δ (ppm) = 6,85 (d; J = 6 Hz, CH), 8,08 (d; J = 6 Hz, CH). – C₆H₃BrN₂O (199,0) Ber.: C 36,2 H 1,52 Br 40,1 N 14,1; Gef.: C 36,0 H 1,69 Br 39,8 N 13,9.

4-Methoxypyridin-3-carbonitril (**8a**)

2,13 g (10 mmol) **3a** werden in 20 ml trockenem DMF gelöst und mit 2,8 ml Triethylamin und 0,2 g Palladiumchlorid versetzt. Es wird bei Raumtemp. und 3,5 atm Wasserstoffdruck 2 h unter Schütteln hydriert. Man filtriert und wäscht mit Aceton. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Ausb. 0,53 g (40 % d.Th.); farblose Kristalle aus Wasser vom Schmp. 119° (Schmp.Lit.⁷ 124°). – C₇H₆N₂O (134,1) Ber.: C 62,7 H 4,51 N 20,9 Gef.: C 62,6 H 4,58 N 21,0.

4-Ethoxypyridin-3-carbonitril (**8b**)

Darstellung analog der von **8a**, jedoch aus 2,27 g (10 mmol) **3c**. Ausb. 0,75 g (51 % d.Th.); farblose Kristalle aus Wasser vom Schmp. 75°. – IR(KBr): 2230 (C≡N) cm⁻¹. – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,45 (t; CH₃), 4,25 (q; CH₂), 6,91 (d; J = 6 Hz, CH), 8,57 (d; J = 6 Hz, CH), 8,62 (s; CH). – C₈H₈N₂O (148,2) Ber.: C 64,8 H 5,44 N 18,9 Gef.: C 64,7 H 5,40 N 19,0.

8a und **8b** lassen sich in gleicher Weise aus den entsprechenden 2-Chlor-Derivaten **3b** und **3d** darstellen.

4(1H)-Pyridon-3-carbonsäure (4-Hydroxynicotinsäure) (9)

1,34 g (10 mmol) **8a** und 9 ml konz. Salzsäure werden 6,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 1,1 g (75 % d.Th.); farblose Nadeln aus Wasser vom Schmp. 255° (Schmp.Lit.⁷⁾ 255°). – C₆H₅NO₃ (139,0) Ber.: C 51,8 H 3,62 N 10,0; Gef.: C 51,6 H 3,57 N 9,9. Bei der Hydrolyse von **8b** unter denselben Reaktionsbedingungen erhält man **9** ebenfalls in 70proz. Ausbeute.

Literatur

- 1 Syntheses with Nitriles, LXX: G. Koitz, B. Thierrichter and H. Junek, *Heterocycles* **20**, 2405 (1983).
- 2 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. M. Murakami, I. Isaka, N. Kawahara, M. Iwanami, M. Fujimoto, T. Maeda, T. Shibanuma und Y Nagano), *Ger. Offen.* **2**, 514, 322 (22.4.1976); *C.A.* **84**, 31104a (1976).
- 3 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Erf. H. Tobiki, H. Yamada, K. Shimago, I. Nakatsuka, S. Okano, T. Nakagome, T. Komatsu, A. Izawa, H. Noguchi und Y. Eda), *Ger. Offen.* **2**, 426, 301 (11.2.1975); *C.A.* **84**, 164765p (1976).
- 4 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. M. Murakami, M. Iwanami, I. Isaka, Y. Nagano, M. Fujimoto und T. Maeda), *Ger. Offen.* **2**, 544, 243 (22.4.1976); *C.A.* **85**, 33053c (1976).
- 5 H. Tendeloo, F. Broekman, W. Stroer und J. Siemelink, *Neth. Appl.* **70** 11, 749 (9.2.1972); *C.A.* **76**, 158351u (1972).
- 6 A. Kirpal, *Monatsh. Chem.* **23**, 239 (1902).
- 7 T. Wieland, C. Fest und G. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **642**, 163 (1961).
- 8 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Erf. H. Yamada und H. Tobiki), *Jap. Pat.* 79 05, 978 (17.1.1979); *C.A.* **91**, 39329t (1979).
- 9 C. Bernofsky, *Anal. Biochem.* **96**, 189 (1979).
- 10 W. Ross, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1816.
- 11 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. T. Ozasa, M. Murakami, I. Isaka und Y. Murakami), *Jap. Pat.* **76**, 113, 874 (7.10.1976); *C.A.* **86**, 189721a (1977).
- 12 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. K. Tamazawa, K. Takahashi, M. Murakami und S. Iwanami), *Jap. Pat.* **75** 93, 976 (26.7.1975); *C.A.* **84**, 43862j (1976).
- 13 F. Freeman, *Chem. Rev.* **69**, 591 (1969).
- 14 A. Fatiadi, *Synthesis* **1978**, 165.
- 15 H. Junek, M. Mittelbach und B. Thierrichter, *Monatsh. Chem.* **110**, 1279 (1979).
- 16 M. Mittelbach und H. Junek, *J. Heterocycl. Chem.* **17**, 1385 (1980).
- 17 G. Ege, H. Frey und E. Schuck, *Synthesis* **1979**, 376.
- 18 J. Baldwin, A. Raab und G. Ponticello, *J. Org. Chem.* **43**, 2529 (1978).
- 19 H.-W. Schmidt und H. Junek, *Monatsh. Chem.* **108**, 895 (1977).
- 20 H. Hoolgson und J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1620.
- 21 T. Ulbricht, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3345.
- 22 P. Cook, R. Day und R. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 1295 (1977).