

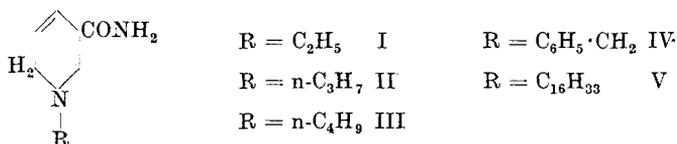
58. N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäure-amide

von P. Karrer und F. J. Stare.

(20. III. 37.)

Die am Pyridinstickstoff substituierten ortho-Dihydroderivate des Nicotinsäure-amids haben wegen ihren Beziehungen zu den wasserstoffübertragenden Cofermenten grösseres Interesse erlangt¹⁾; ihr Verhalten, insbesondere gegenüber Oxydationsmitteln, ist zudem in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Wir haben daher einige Homologe des früher beschriebenen N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amids²⁾ dargestellt, um den Einfluss der vergrösserten Alkylgruppen auf die Eigenschaften dieser Verbindungsgruppe kennen zu lernen.

Der Weg zu diesen Basen war immer derselbe: die quaternären Salze des Nicotinsäure-amids (Nicotinsäure-amid-jodäthylat, -jodpropylat, -jodbutylat, -chlorbenzylat, -chlorcetylal) wurden in wässriger Lösung bei Gegenwart von Soda oder Natriumbicarbonat mit Natriumhyposulfit reduziert. In allen Fällen machte sich das semi-chinoide Zwischenprodukt, das die erste Reduktionsstufe darstellt³⁾, durch das Auftreten einer tief orangen Färbung bemerkbar. Die Reduktionsprodukte waren teils ölig, teils schön krystallisiert. N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid (I)



beobachteten wir nur als zähflüssiges Öl; N-n-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid (II) krystallisiert in langen Nadeln (Smp. 96°); N-n-Butyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid (III) wurde bei tiefer Temperatur aus absolutem Äther ebenfalls schön krystallisiert gewonnen, doch schmolz die Verbindung bei Zimmertemperatur wieder. Die Löslichkeit dieser drei Homologen in Wasser ist recht beträchtlich. N-Cetyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid (V) ist dagegen eine in Wasser sehr wenig lösliche Verbindung, die bei 54° schmilzt und aus verdünntem Alkohol leicht krystallisiert. N-Benzyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid (IV) krystallisiert ebenfalls leicht, erweist sich in Wasser kaum, in Alkohol, besonders in der Wärme, gut löslich; Smp. 123° (nach Sintern).

¹⁾ P. Karrer, O. Warburg, Bioch. Z. **285**, 297 (1936). — P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz, U. Solmssen, Helv. **19**, 811 (1936).

²⁾ Helv. **19**, 811 (1936).

³⁾ P. Karrer und F. Benz, Helv. **19**, 1028 (1936).

Alle 5 o-Dihydro-nicotinsäure-amid-Derivate reduzieren Silbernitratlösung in der Kälte augenblicklich zu Silber und können durch Kaliumferrieyanid quantitativ auf den benzoiden Zustand oxydiert werden. In letzterer Eigenschaft gleichen sie dem N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid¹⁾ und unterscheiden sich vom N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid²⁾. Man hat daraus die Folgerung zu ziehen, dass verschiedene Kohlenwasserstoffreste als Substituenten am Py-Stickstoff in o-Dihydro-nicotinsäure-amid-Derivaten auf die Reduktionsstärke dieser Substanzen ähnlich grosse Effekte ausüben (auch Phenylreste verhalten sich gleich³⁾), während der Einfluss von Zuckergruppen ein geringerer ist; N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid ist ein wesentlich schwächeres Reduktionsmittel. Es wird zu prüfen sein, ob dies dem Einfluss der alkoholischen Hydroxylgruppen im Substituenten zugeschrieben werden muss, oder ob die Ursache in der verschiedenen Funktion der Bindung zwischen Py-Stickstoff und Substituent liegt; im N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid ist die Bindung eine amino-acetal-artige, in den N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäure-amiden hat sie den Charakter einer gewöhnlichen Aminbindung. Dass sich die Dihydroverbindungen der Cozymase und des Triphospho-pyridin-nucleotids in ihrem Verhalten dem N-Glucosido-ortho-dihydro-nicotinsäure-amid anschliessen, wurde an anderem Ort ausgeführt⁴⁾.

Die Löslichkeit der Reduktionsprodukte I bis III in Wasser ist gross genug, dass ihre Potentiale in diesem Lösungsmittel gemessen werden konnten; Benzyl- und Cetylderivat eigneten sich dagegen wegen ihrer Schwerlöslichkeit zu einem Vergleich nicht. Wie N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid besitzen N-Äthyl-, N-Propyl- und N-Butyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid in alkalischer Lösung sehr negative Potentiale. Diese stellen sich langsam ein und werden erst nach einigen Tagen konstant:

Potential gegen n. Wasserstoffelektrode bei 20° C.

	$p_H = 9$	$p_H = 12$
N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid	(-0,475 Volt) ⁵⁾	-0,593 Volt
N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid	-0,485 ..	-0,605 ..
N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid	-0,488 ..	-0,615 ..
N-Butyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid	-0,470 ..	-0,595 ..

In neutralem oder saurem Medium lassen sich diese o-Dihydro-nicotinsäure-amid-Derivate bekanntlich nicht prüfen, da sie alle durch Säuren momentan zerstört werden. Die Natur dieser durch Säure erzeugten Einwirkungsprodukte haben wir bisher nicht ein-

¹⁾ Helv. 19, 811 (1936).

²⁾ P. Karrer, B. H. Ringier, J. Büchi, H. Fritzsche, U. Solmssen, Helv. 20, 55 (1937).

³⁾ P. Karrer, G. Schwarzenbach, G. E. Utzinger, Helv. 20, 72 (1937).

⁴⁾ Helv. 20, 55 (1937).

⁵⁾ Für $p_H = 9,3$ vgl. Helv. 19, 818 (1936).

gehend untersucht. Es handelt sich um nicht krystallisierende, sehr hygroskopische Stoffe, die anscheinend durch Anlagerung der Säure, die zum Ansäuern benutzt worden war, entstanden sind; die Säurereste ($-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{Cl}$ etc.) haben in diesen Addukten nicht ionogenen Charakter, werden aber beim Erwärmen mit Bariumchlorid- bzw. Silbernitrat-Lösung ziemlich leicht wieder abgespalten. Man dürfte in der Annahme nicht fehlgehen, dass das konjugierte System von Doppelbindungen, welches in den N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamid-Derivaten vorkommt, die Ursache der Säureempfindlichkeit der Verbindungen ist.

Auf den konjugierten Doppelbindungen beruht auch die Reaktionsfähigkeit der N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamid-Derivate mit Maleinsäure-anhydrid; die bisher untersuchten Reaktionsprodukte hatten indessen wenig erfreuliche Eigenschaften und harren noch einer eingehenderen Bearbeitung.

Das Absorptionsspektrum der homologen N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide zeigt das für diese Verbindungen charakteristische Absorptionsmaximum $365 \text{ m}\mu^1$. —

Im Anhang zu diesen Versuchen fügen wir hinzu, dass *J. F. Bartlett* in unserem Laboratorium N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid katalytisch mit Wasserstoff und Platin reduzierte. Hierbei wurden 2 Mol H_2 aufgenommen. Das farblose, gut krystallisierte Reduktionsprodukt schmilzt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester bei 95° und ist nach der Analyse und den übrigen Eigenschaften N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid.

Experimenteller Teil.

Nicotinsäureamid-jodäthylat.

3 g fein pulverisiertes Nicotinsäureamid wurden mit 18 Mol Äthyljodid übergossen und 5 Stunden am Rückflusskühler im Sieden gehalten. Hierauf entfernten wir den Überschuss von Äthyljodid durch Destillation, lösten den Rückstand in 5 cm^3 heissem Wasser, filtrierten und versetzten das Filtrat mit 20 cm^3 Äthylalkohol und 80 cm^3 Äther. Beim Kühlen krystallisiert Nicotinsäureamid-jodäthylat in gelblichen Krystallen aus. Ausbeute ca. 6 g. Smp. 198° .

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{J}$	Ber. C 34,52	H 3,98	N 10,07%
	Gef. „ 34,70	„ 4,06	„ 10,05%

N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid.

5 g Nicotinsäureamid-jodäthylat und 18 g wasserfreie Soda wurden in 100 cm^3 Wasser gelöst. Hierzu gab man 15 g Natriumhyposulfit und leitete während des ganzen Reduktionsvorgangs Stickstoff durch das Gefäss. Die Flüssigkeit färbte sich infolge der

¹⁾ Vgl. Helv. **19**, 811 (1936).

Bildung der semichinoiden Reduktionsstufe zunächst tief orange und wurde mit fortschreitender Reduktion nach und nach heller, schliesslich hell gelb. Nach ungefähr 1-stündiger Einwirkung des Natriumhyposulfits extrahierten wir das Reduktionsprodukt 10 mal mit Äthyläther, gesamte Äthermenge 700 cm³. Die Ätherextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel vertrieben. Als Rückstand blieb ein dickes, klares, tief gelb gefärbtes Öl, welches sich in Wasser und Alkohol leicht löste und Silbernitrat in der Kälte momentan reduzierte.

Die Substanz, die wir bisher nicht krystallisiert gewannen, ist ein sehr hochwertiges Präparat von N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid. Potentiometrische Titration mit Kaliumferricyanid wies auf einen Gehalt von 97% N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid hin. Der Kohlenstoffgehalt wurde etwas zu tief gefunden.

$C_8H_{12}ON_2$	Ber. C 63,11	H 7,95	N 18,4%
	Gef. „ 61,75	„ 7,77	„ 18,34%

Bei der Reduktion des Nicotinsäure-amid-jodmethylats war s. Z. als Nebenprodukt eine geringe Menge von N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäure-amid beobachtet worden¹⁾. Ein analoges p-Dihydroderivat haben wir in unserem Fall nicht erhalten. Dagegen liess sich nach der Zerstörung des N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäure-amids durch Säure eine weisse, in Wasser fast unlösliche, gut krystallisierte Verbindung isolieren, die kein Reduktionsvermögen gegen Silbernitrat besitzt. Die Substanz wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann zwischen 220 und 230° unter Zersetzung.

	Gef. C 62,87	H 7,64	N 18,4%
--	--------------	--------	---------

Die Konstitution der Verbindung ist noch nicht ermittelt.

Nicotinsäure-amid-jodpropylat.

Diese Substanz wurde in analoger Weise wie die vorbeschriebene Äthylverbindung dargestellt. Ausbeute 86%. Smp. 182°.

Darstellung von N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid.

Die Reduktion des Nicotinsäure-amid-jodpropylats führten wir in analoger Weise wie diejenige der Äthylverbindung durch. Bei der Konzentration des Ätherextraktes, welcher das Reduktionsprodukt enthielt, schieden sich hell gelbe Krystalle des N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amids aus. Bei der Umkrystallisation aus Äther wurde die Verbindung in langen Nadeln erhalten; Schmelzpunkt nach vorgängigem Sintern 96°.

N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid reduziert Silbernitrat momentan.

$C_9H_{14}ON_2$	Ber. C 65,02	H 8,49	N 16,86%
	Gef. „ 65,10	„ 8,46	„ 17,03%

¹⁾ Helv. 19, 811 (1936).

N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid reagiert mit Maleinsäure-anhydrid, wie dies die vorhandenen konjugierten Doppelbindungen erwarten lassen.

Nicotinsäure-amid-jodbutylat.

Dargestellt aus Nicotinsäure-amid und Butyljodid. Ausbeute 85 %. Smp. 152—153°.

$C_{10}H_{13}ON_2J$	Ber. C 39,20	H 4,93	N 9,15%
	Gef. „ 39,26	„ 4,81	„ 8,98%

N-Butyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid.

Die Reduktion des Nicotinsäure-amid-jodbutylats wurde ebenfalls in analoger Weise wie diejenige des Nicotinsäure-amid-jodäthylats ausgeführt. Die von dem semichinoiden Zwischenprodukt herrührende tief orange Farbe war im vorliegenden Fall länger beständig als bei der Reduktion der niedrigeren Halogenalkylate des Nicotinsäure-amids. Das Reduktionsprodukt extrahierten wir wiederum mit Äther und erhielten es so in Form eines orangefarbigen Öls mit stark reduzierenden Eigenschaften. Wenn man das Öl in absolutem Äther löst und mit Eis-Kochsalz-Mischung kühlt, krystallisiert N-Butyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid in hell gelben Nadeln aus; deren Schmelzpunkt liegt aber so tief, dass die Krystalle bei Zimmertemperatur bereits wieder geschmolzen sind und sich daher nicht aufbewahren lassen. Die Titration der umkrystallisierten Verbindung mit Kaliumferricyanid ergab einen Reinheitsgrad von über 99%.

Nicotinsäure-amid-chlorbenzylat.

Zu 4 g Nicotinsäure-amid wurden 40 cm³ Benzylchlorid gegeben und die Mischung am Rückflusskühler 2 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Darauf destillierte man den Überschuss von Benzylchlorid im Vakuum ab, löste den Rückstand in 5 cm³ heissem Wasser, filtrierte und brachte durch Zusatz von Alkohol und Äther das Nicotinsäure-amid-chlorbenzylat zur Krystallisation. Ausbeute 75%. Smp. 236° (unter Zersetzung).

$C_{13}H_{13}ON_2Cl$	Ber. C 62,75	H 5,26	N 11,26%
	Gef. „ 62,69	„ 5,05	„ 11,14%

N-Benzyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid.

Die Reduktion des Nicotinsäure-amid-chlorbenzylats wurde in bekannter Weise mit Natriumhyposulfit in alkalischer Lösung ausgeführt, wobei wir an Stelle von Soda Natriumbicarbonat verwendeten. Das Reduktionsprodukt, N-Benzyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid, ist in Wasser sehr wenig löslich und krystallisiert daher schon während der Reduktion teilweise aus. Der Rest wurde mit Äther extrahiert. Die Verbindung lässt sich aus Alkohol umkrystallisieren,

sintert von ca. 115° ab und ist bei 123° zusammengeschmolzen. Ausbeute 70%. Potentiometrische Titration mit Kaliumferricyanid in 50-proz. alkalischer Lösung ergab 100% Dihydroverbindung.

$C_{13}H_{14}ON_2$	Ber. C 72,86	H 6,58	N 13,08%
	Gef. ,, 72,63	„ 6,48	„ 13,10%

Nicotinsäure-amid-chlorcetylal.

4 g Nicotinsäure-amid und 50 cm³ Cetylchlorid wurden auf dem siedenden Wasserbad am Rückflusskühler 10 Stunden erhitzt. Hierauf entfernten wir das überschüssige Cetylchlorid durch Extraktion mit Äther, lösten den Rückstand in heissem Alkohol, entfärbten die Lösung mit Tierkohle und filtrierten. Zu dem abgekühlten Filtrat wurde etwas Äther gefügt, worauf Nicotinsäure-amid-chlorcetylal auskrystallisierte. Ausbeute ca. 50%. Smp. 235° (unter Zersetzung).

$C_{22}H_{39}ON_2Cl$	Ber. C 68,96	H 10,2	N 7,3%
	Gef. ,, 68,82	„ 10,2	„ 7,5%

N-Cetyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid.

Die Reduktion mit Natriumhyposulfit wurde in gewohnter Art in verdünnter Sodalösung vorgenommen, wobei sich das Reduktionsprodukt in Form eines bräunlichen, in Wasser unlöslichen Niederschlags ausschied. Dieser wurde abfiltriert, in kochendem Alkohol gelöst, die Lösung durch Tierkohle entfärbt und filtriert, worauf nach Zugabe von wenig Wasser N-Cetyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid auskrystallisierte. Dieses bildet gelbliche Nadeln, die Silbernitrat in der Kälte reduzieren. Smp. 54°.

$C_{22}H_{40}ON_2$	Ber. C 75,80	H 11,57	N 8,04%
	Gef. ,, 75,60	„ 11,31	„ 8,25%

N-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-amid (J. F. Bartlett).

Reduktion von N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid¹⁾ in wässriger Lösung mit Wasserstoff und Platinoxid. Nach der Entfernung des Platins und Einengen der Lösung wurde diese mit Chloroform ausgezogen, der Chloroformextrakt im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Essigester krystallisiert. Schmelzpunkt des N-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-amids 95°.

$C_7H_{14}ON_2$	Ber. C 59,11	H 9,93%
	Gef. ,, 59,01	„ 9,7%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. **19**, 811 (1936).