

wurde im Kugelrohr bei 0,2 Torr destilliert. Dabei gingen zwischen 70° und 80° eine farblose und zwischen 110° und 150° eine hellgelbe Fraktion über. Es verblieb ein bis 230° nicht destillierbarer Rückstand.

Die so erhaltene erste Siedefraktion wurde in einer direkten Kopplung Gaschromatograph-Massenspektrometer untersucht: Gerät 111 der Fa. Varian-MAT, Bremen. Zur GC fand eine 4 m lange, 1/8 Zoll starke Stahlsäule, gefüllt mit 0,5 % Carbowax[®] 20M auf Chromosorb[®] G-AW-DMCS 80/100 mesh, Verwendung. Die Säulentemp. war 80°, über den Helium-Spaltseparator¹⁶⁾ wurden die Substanzen in das Massenspektrometer geleitet. Zur Korrektur der Totalionenstromänderung während der Aufnahme der Massenspektren diente das Datensystem SS 100 der genannten Firma. Hiermit erfolgte auch die Subtraktion des Untergrundes, der durch das Bluten der Trennsäule verursacht wurde.

16 C. Brunnée, H. J. Bültemann und G. Kappus, Abstracts of Papers Presented at the Seventeenth Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Dallas, Texas, 1969, S. 121.

Anschrift: Prof. Dr. H. Kating, 53 Bonn, Nußallee 6, Dr. G. Schaden, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6. [Ph 480]

H. Schmitz⁺ und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Analeptika vom Typ des Nicethamids¹⁾, 4. Mitt.

Synthese von Analogen des 4-Methyl-nicethamids

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz (Eingegangen am 5. September 1974).

Als potentiell analeptisch wirksame Substanzen mit partiell fixierter funktioneller Gruppe werden strukturanaloge Amide, Imide und Lactame des 4-Methyl-nicethamids beschrieben.

Synthesis of 4-Methyl-nicethamide Analogues

As potentially analeptically active substances with partially fixed functional groups, structural analogues of 4-methyl-nicethamide, in the form of amides, imides and lactams, are described.

Nachdem die Untersuchung der analeptischen Wirkung in der Reihe der Diaethylamide von Homologen und Vinylogenen der Nicotin- und Isonicotinsäure²⁾ und deren

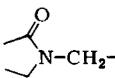
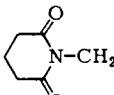
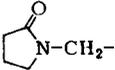
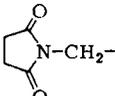
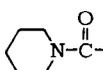
+ Teilergebnisse der Dissertation H. Schmitz, in Vorbereitung.

1 3. Mitt.: H. Schmitz und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 308, 359 (1975).

2 H. Sattler, W. Schunack und H. Rochelmeyer, Arzneimittel-Forsch. 24, 743 (1974).

kernmethylierten Derivaten³⁾ zu überraschenden Ergebnissen geführt hatte, interessiert, inwieweit eine Variation der Diäthylamidgruppe des Pyridins sowie der verschiedenen Methylpyridine die analeptische Wirkung beeinflusst. In der Reihe der 4-Methyl-pyridin-analogen wurden folgende Substanzen dargestellt:

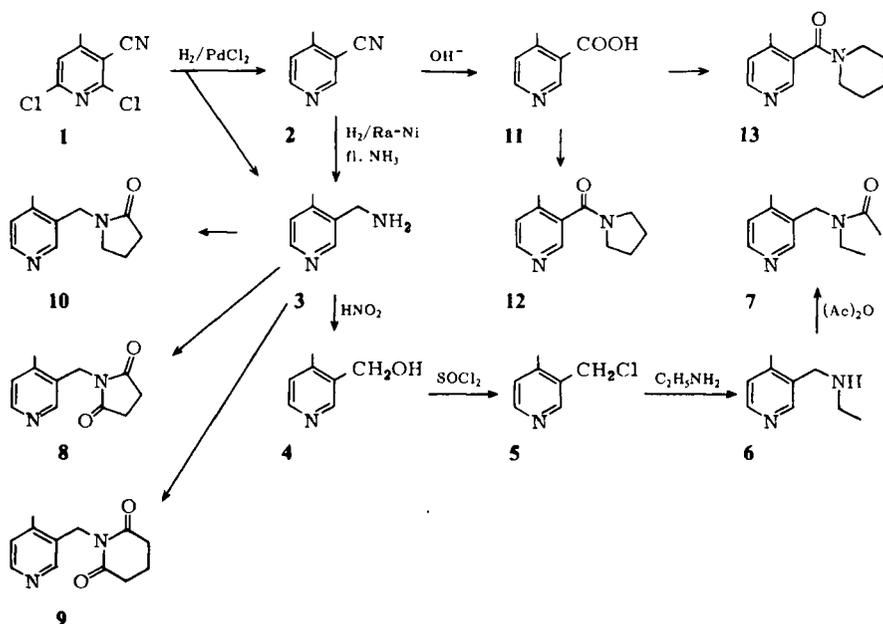
Tabelle 1: Dargestellte Nicethamidanalogue des 4-Methyl-pyridins

| | R |  | R |
|----|---|---|--|
| 7 |  | | 9  |
| 10 |  | | 12  |
| 8 |  | | 13  |

Als Schlüsselsubstanzen kommen 3-Aminomethyl-4-methyl-pyridin (3) und 3-Cyano-4-methyl-pyridin (2) in Betracht. Das durch eine *Guareschi-Thorp*-Kondensation leicht zugängliche 3-Cyano-2,6-dihydroxy-4-methyl-pyridin läßt sich mit Phosphoroxchlorid nach *Bobbitt* und *Scola*⁴⁾ zu 2,6-Dichlor-3-cyano-4-methyl-pyridin (1) chlorieren. Aus diesem ist 2 durch Dechlorierung am Palladiumkontakt gut darstellbar, wobei etwa 20 % 3 als Nebenprodukt anfallen. Durch Hydrieren mit Raney-Nickel in flüssigem Ammoniak ist 3 aus 2, nicht jedoch aus 1, quantitativ zugänglich.

3 H. Sattler und W. Schunack, *Arzneimittel-Forsch.* (im Druck).

4 J.M. Bobbitt und D.A. Scola, *J. org. Chemistry* 25, 560 (1960).



Die Umsetzung von 3 mit salpetriger Säure ergibt 3-Hydroxymethyl-4-methyl-pyridin (4). Chlorierung mit Thionylchlorid⁵⁾ führt zu 3-Chlormethyl-4-methyl-pyridin (5), das mit Aethylamin in 3-Aethylaminomethyl-4-methyl-pyridin (6) überführt werden kann. Aus 6 ist 3-[(N-Aethyl-acetamido)-methyl]-4-methyl-pyridin (7) durch Acetylierung quantitativ zugänglich.

Die Imide 4-Methyl-3-succinimidomethyl-pyridin (8) und 3-Glutarimidomethyl-4-methyl-pyridin (9) lassen sich aus 3 mit Succinanhydrid bzw. Glutarsäureanhydrid darstellen. 4-Methyl-3-[(2-pyrrolidono)-methyl]pyridin (10) ist aus 3 durch Druckkondensation mit γ -Butyrolacton erhältlich.

Amidierung von 4-Methyl-nicotinsäure (11), die durch alkalische Verseifung von 2 gut zugänglich ist⁶⁾, mit Pyrrolidin bzw. Piperidin führt zu 4-Methyl-nicotinsäurepyrrolidid (12) und 4-Methyl-nicotinsäurepiperidid (13).

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der 4-Methyl-nicethamid-analogen wird an anderer Stelle berichtet.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

5 Y. Sawa und R. Maeda, Japan. Pat.: 2147 (1965) ref.: C.A. 62, P 14635 d.

6 S.M. Mc. Elvain und M.A. Goese, J. Amer. chem. Soc. 65, 2233 (1943).

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-Chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

3-Cyano-4-methyl-pyridin (2)

40 g rohes **1**, 35 g wasserfreies Natriumacetat, 200 ml Methanol und 0,5 g Palladiumchlorid werden unter kräftigem Rühren hydriert. Die Aufbereitung des Reaktionsgemisches nach⁴⁾ ergab **2** in langen Prismen. Ausb.: 67 % d. Th.; Sdp.₂ 75° (⁷⁾ Sdp.₁₋₂ 64°); Schmp. 46° (Heptan) (⁶⁾ 43–44°). Aus der bei der Aufarbeitung anfallenden Wasserphase konnten nach Eindampfen und Destillieren 20 % **3** erhalten werden.

3-Aminomethyl-4-methyl-pyridin (3)

0,05 mol **2** wurden rasch in 100 ml flüssiges NH₃ eingetragen, mit 5 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel⁸⁾ versetzt und bei 30 at H₂ und Raumtemp. im Rührautoklaven 6 h hydriert. Während der Reaktionszeit stieg der Druck auf 40 at. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand mit Chloroform und anschließend mit Methanol extrahiert. Trocknen, Einengen i. Vak. und Destillation ergab **3** als klare Flüssigkeit, die beim Erkalten erstarrte. Ausb.: 96 % d. Th.; Sdp.₂ 105–110° (⁸⁾ Sdp.₁₀ 116°); Schmp. von 3 · 2HCl 280–286° (Zers.) (Aethanol/Aether) (⁵⁾ 278–279°).

3-Aethylaminomethyl-4-methyl-pyridin (6)

In eine Suspension von 10 g **4**, dargestellt aus **3** nach⁹⁾ mit 51 % Ausb., in 100 ml Chloroform wurden nach⁵⁾ 16 g Thionylchlorid in 100 ml Chloroform eingetropfelt und 15 h auf 60° erwärmt. Abziehen des Lösungsmittels und Waschen mit Benzol ergab **5** · HCl. Ausb.: 82 % d. Th. 15 g rohes **5** · HCl wurden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 30 ml 50 proz. Aethylaminlösung zugeetropfelt und 30 min gerührt. Ausschütteln mit Chloroform, Trocknen und Konzentrieren ergab einen braunen, öligen Rückstand, aus dem **6** destilliert wurde. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁ 65–70°; Ausb.: 86 % d. Th.; Schmp. von 6 · 2HCl 241–246° (Zers.) (Äthanol/Äther);

C₉H₁₄N₂ · 2HCl (223,1) Ber.: C 48,44 H 7,23 N 12,55; Gef.: C 48,25 H 7,15 N 12,66.

3-[(N-Aethyl-acetamido)-methyl]-4-methyl-pyridin (7)

8 g **6** wurden in 120 ml wasserfreiem Benzol gelöst und 10 g Acetanhydrid in 120 ml getrocknetem Benzol unter Rühren zugeetropfelt. Nach 10 min wurde i. Vak. eingeengt, wobei **7** als helle, ölige Flüssigkeit zurückblieb. Ausb.: 95 % d. Th.; Schmp. von 7 · HCl 140° (n-Propanol); Schmp. von 7 · Pikrinsäure 128–129° (Aethanol);

C₁₁H₁₆N₂O · C₆H₃N₃O₇ (421,3) Ber.: C 48,46 H 4,55 N 16,62; Gef.: C 47,95 H 4,63 N 16,63.

7 J.L. Webb und A.H. Corwin, J. Amer. chem. Soc. 66, 1456 (1944).

8 Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 9. Aufl. 1970.

9 E. Linnemann, Liebigs Ann. Chem. 145, 40 (1868).

4-Methyl-3-succinimidomethyl-pyridin (8)

0,05 mol 3 und 0,2 mol Succinanhydrid wurden in 250 ml Xylol 3 h unter Rückfluß und Rühren gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak., Neutralisation mit Natriumcarbonatlösung, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Einengen verblieb ein fester Rückstand. Ausb.: 94 % d. Th.; Schmp.: 102° (Heptan); Schmp. von 8 · Pikrinsäure 191° (Wasser);

$C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (433,3) Ber.: C 47,12 H 3,49 N 16,16; Gef.: C 47,13 H 3,61 N 16,19.

3-Glutarimidomethyl-4-methyl-pyridin (9)

Analog 8 mit Glutarsäureanhydrid. Lange, farblose Nadeln. Ausb.: 92 % d. Th.; Schmp.: 88–92° (Heptan); Schmp. von 9 · Pikrinsäure 171° (Wasser);

$C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (447,4) Ber.: C 48,32 H 3,82 N 15,65; Gef.: C 48,37 H 3,91 N 15,72.

4-Methyl-3-[(2-pyrrolidono)-methyl]pyridin (10)

0,05 mol 3 und 0,2 mol γ -Butyrolacton wurden in einem Bombenrohr 7 h unter N_2 auf 300° erhitzt. Die Schmelze nahm man in heißem Wasser auf und schüttelte die salzsaure Lösung so lange mit Aktivkohle bis das Filtrat nahezu farblos war. Eindampfen und Kristallisation aus Aethanol. Ausb.: 54 % d. Th.; Schmp. von 10 · HCl 81° (n-Propanol); Schmp. von 10 · Pikrinsäure 177–178° (Wasser);

$C_{11}H_{14}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (419,3) Ber.: C 48,69 H 4,09 N 16,70; Gef.: C 48,91 H 4,23 N 16,85.

4-Methyl-nicotinsäure-pyrrolidid (12)

13,8 g 11, dargestellt durch alkalische Verseifung von 2 nach⁸⁾ und Neutralisation des anfallenden Salzes mit verd. HCl (Ausb.: 98 %; Schmp. von 11: 215–216° (Aethanol),¹⁰⁾ 211°) und 20 g Phosphorpentoxid wurden in wasserfreiem Benzol suspendiert, eine Lösung von 45 g Pyrrolidin in 140 ml trockenem Benzol zugetropft und 40 h unter Rühren erhitzt. Abdampfen des Benzols, Lösen des Rückstands in heißem Wasser, Ausschütteln mit Chloroform und Einengen i. Vak. ergab einen dunkelbraunen Rückstand, aus dem 12 als klare, farblose Flüssigkeit destilliert wurde. Sdp.₁ 145–147°; Ausb.: 72 % d. Th.; Schmp. von 12 · HCl 155–156° (Aethanol/Aether),

$C_{11}H_{14}N_2O \cdot HCl$ (226,7) Ber.: C 58,28 H 6,67 N 12,36; Gef.: C 58,08 H 6,85 N 12,46.

4-Methyl-nicotinsäure-piperidid (13)

Analog 12 mit Piperidin. Klare, hellgelbe Flüssigkeit. Ausb.: 66 % d. Th.; Sdp._{1–2} 155–160°; Schmp. von 13 · HCl 157° (Aethanol/Aether);

$C_{12}H_{16}N_2O \cdot HCl$ (240,8) Ber.: C 59,87 H 7,12 N 11,64; Gef.: C 59,89 H 6,97 N 11,81.

10 S. Hoogewerff und W.A. von Dorp, Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 645 (1880).