

(N-Acetyl- α -trideuteromethoxy-glycyl)-pentadeuterobenzol (7D/H) und (N-Acetyl α -methoxy-glycyl)-pentadeuterobenzol (6)

Zur Lösung von 0,8 g (11 mmol) Tetradeuteromethanol und 1,1 g (11 mmol) Triäthylamin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde in Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei Eiskühlung die Lösung von 2,4 g (11 mmol) **5** in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran rasch zugetropft; nach 5 min Weiterrühren wurde unter Stickstoff abfiltriert, der Filtrerrückstand mit 5 ml THF nachgewaschen und darauf das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand ließ sich aus trockenem Benzol/Petroläther umkristallisieren. Ausb. 1,7 g (79 % d. Th.), Schmp. 116–117°.

$C_{11}H_4(5)D_9(8)NO_3$ (216,3/215,3) Ber.: N 6,48/6,51 Gef.: N 6,49

IR (KBr): 3305 (NH), 2445 (ND), 1695 (CO), 1655 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

Die Darstellung von **6** erfolgte entsprechend. Ausb. 1,4 g (60 % d. Th.), Schmp. 114–115°.

$C_{11}H_8D_5NO_3$ (212,3) Ber.: N 6,60 Gef.: N 6,52

IR (KBr): 3305 (NH), 1698 (CO), 1665 (CONH) cm^{-1} . NMR: Tabelle 1.

Darstellung von 7D

Zur Ausschaltung von Luftfeuchtigkeit erfolgten Umsetzung und Aufarbeitung soweit wie möglich in Stickstoffatmosphäre unter Verwendung wasserfreier Lösungsmittel.

1,1 g (5 mmol) **5** wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit der gesamten Lösung von 0,5 g (5 mmol) Triäthylamin in 3 ml THF versetzt. Nach 5 min wurde die gelbe Lösung von der Fällung in eine Vorlage mit 1 ml (ca. 20 mmol) Tetradeuteromethanol abgesaugt und 30 min bei Raumtemp. belassen. Eine Reaktion war an der Farbaufhellung und schwacher Wärmetönung bemerkbar. Zur Aufarbeitung erfolgte Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Kristallisieren des gelblichen Rückstandes aus 5 ml Äther/Petroläther (1 : 1), zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther ergab 0,55 g (51 % d. Th.) weitgehend reines **7D** vom Schmp. 117–118°.

IR (KBr): 3305 sehr schwach (NH), 2445 stark (ND), 1695 (CO), 1655 (COND) cm^{-1} . NMR: Abb. 2.

Anschrift: Prof. Dr. D. Matthies, D–2000 Hamburg 13, Laufgraben 28

[Ph 541]

H. Schmitz*), H.-J. Sattler und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Analeptica vom Typ des Nicethamids¹⁾, 8. Mitt.

Synthese von Analogen des 2-Methyl-nicethamids

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 3. Februar 1975).

Als potentiell analeptisch wirksame Substanzen mit partiell fixierter funktioneller Gruppe werden strukturanaloge Amide, Imide und Lactame des 2-Methyl-nicethamids synthetisiert.

* Zum Teil Ergebnisse der zukünftigen Dissertation *H. Schmitz, Mainz*.

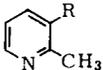
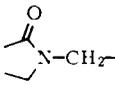
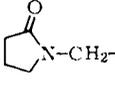
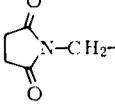
1 7. Mitt.: H.-J. Sattler und W. Schunack, Chem. Ber., 108, 1003 (1975).

Synthesis of 2-Methyl-Nicethamide Analogues

As potentially analeptically active substances with partially fixed functional groups, structural analogues of 2-methyl-nicethamide, in the form of amides, imides and lactams, are synthesized.

Nachdem die Untersuchung der analeptischen Wirkung in der Reihe der Diäthylamide von Homologen und Vinylgen der Nicotin- und Isonicotinsäure²⁾ und deren kernmethylierten Derivaten³⁾ zu überraschenden Ergebnissen geführt hatte, interessierte, inwieweit eine Variation der Diäthylamidgruppe des Pyridins sowie der verschiedenen Methylpyridine die analeptische Wirkung beeinflusst. In der Reihe der 2-Methyl-pyridin-analogen wurden folgende Substanzen dargestellt:

Tabelle 1: Dargestellte Nicethamid-analoge des 2-Methyl-pyridins

R		R
12		7
5		9
6		10

Die Schlüsselsubstanz, 2-Methyl-nicotinsäureäthylester (**1**), ist nach *Dornow* und *Bormann*⁴⁾ durch Kondensation von β -Aminocrotonsäureester mit β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal oder Propargylaldehyd⁵⁾ gut darstellbar. Da das Acetal schlecht zugänglich und Propargylaldehyd zu kostspielig ist, wurde β -Aminocrotonsäureäthylester

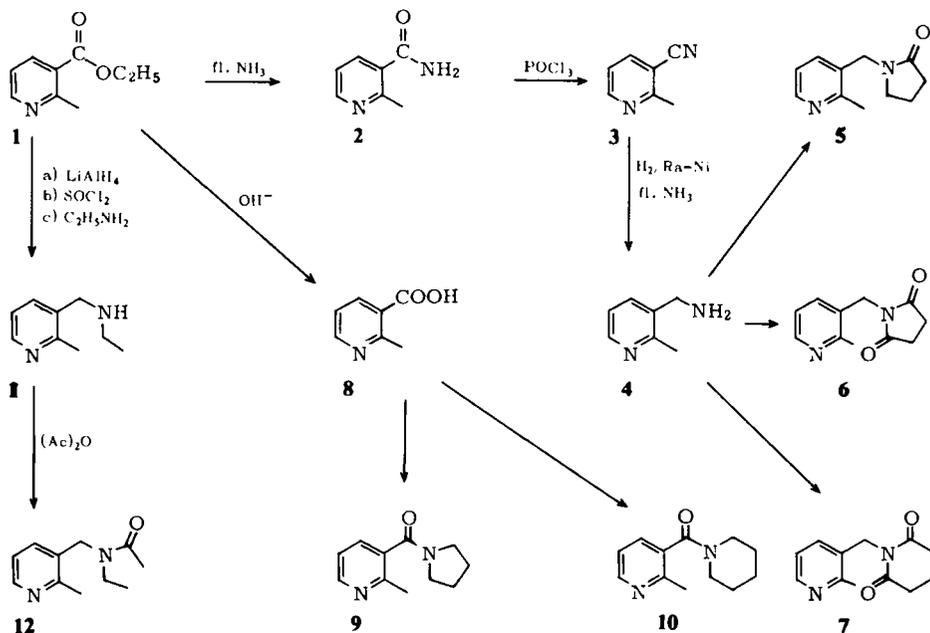
2 H.-J. Sattler, W. Schunack und H. Rochelmeyer, *Arzneimittel-Forsch.* 24, 743 (1974).

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

4 A. Dornow und H. Bormann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 72, 563 (1939).

5 F. Bohlmann und D. Rahtz, *Chem. Ber.* 90, 2265 (1957).

nach Tsuda et al.⁶⁾ direkt mit Acrolein kondensiert. So ist **1** mit befriedigenden Ausbeuten erhältlich. 3-Aminomethyl-2-methyl-pyridin (**4**) ist aus 3-Cyano-2-methyl-pyridin (**3**) durch Hydrierung mit Raney-Nickel in flüssigem Ammoniak leicht darstellbar, während **3** durch direkte Pyridinsynthese nach^{7,8)} mit mäßigen Ausbeuten erhalten wird. Dagegen ist **3** aus 2-Methyl-nicotinsäureamid (**2**) durch Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid gut darstellbar. **2** erhält man durch Amidierung von **1** in flüssigem Ammoniak unter Druck ebenfalls mit guter Ausbeute.



Die Imide 2-Methyl-3-succinimidomethyl-pyridin (**6**) und 3-Glutarimido-methyl-2-methyl-pyridin (**7**) lassen sich aus **4** mit Succinanhidrid bzw. Glutarsäureanhydrid darstellen. 2-Methyl-3-[(2-Pyrrolidono)-methyl]-pyridin (**5**) ist aus **4** durch Druckkondensation mit γ -Butyrolacton erhältlich.

Amidierung von 2-Methyl-nicotinsäure (**8**), die durch alkalische Verseifung von **1** gut zugänglich ist⁷⁾, mit Pyrrolidin bzw. Piperidin führt zu 2-Methyl-nicotinsäure-pyrrolidid (**9**) bzw. 2-Methyl-nicotinsäure-piperidid (**10**). 3-Chlormethyl-2-methyl-pyridin, dargestellt aus **1** durch Reduktion mit Lithiumalanat und Chlorierung des

6 K. Tsuda, Y. Sato, N. Ikekawa und H. Mishima, J. org. Chemistry 21, 800 (1956).

7 P. Baumgarten und A. Dornow, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 563 (1939).

8 Y. Sato und T. Nishimura, Takamine Kenkyusho Nempo 10, 27 (1958), ref.: C. A. 55, 2634 a (1961).

gebildeten Carbinols mit Thionylchlorid, läßt sich durch Reaktion mit Äthylamin in 3-Äthylaminomethyl-2-methyl-pyridin (**11**) überführen. Anschließend Acetylierung ergibt 3-[(N-Äthyl-acetamido)-methyl]-2-methyl-pyridin (**12**) in sehr guter Ausbeute.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der 2-Methyl-nicethamid-analogen wird an anderer Stelle berichtet.

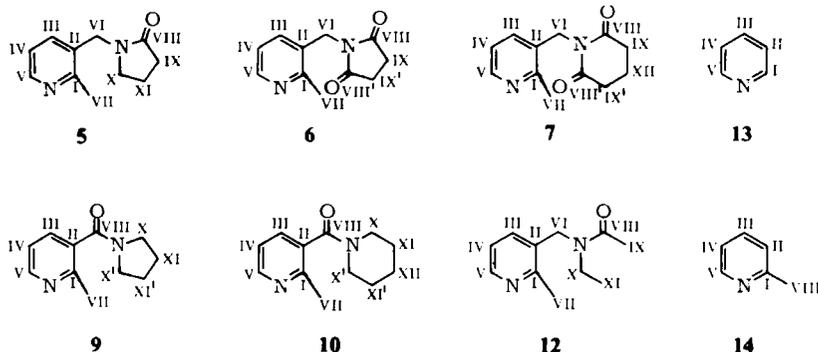
Die Strukturen der synthetisierten Substanzen wurden durch ^1H und ^{13}C -NMR Spektroskopie gesichert.

^1H -NMR-Spektren

Die 2,3-Disubstitution des Pyridin-Ringes ist an den drei doppelten Dupletts des ABM Systems mit Kopplungskonstanten im Bereich von $J_{45} = 8\text{ Hz}$, $J_{46} = 2\text{ Hz}$ und $J_{56} = 5\text{ Hz}$ klar zu erkennen.

^{13}C -NMR-Spektren

Neben den aus breitbandenkoppelten Spektren erhaltenen Verschiebungsdaten wurde als weitere Zuordnungshilfe die Zahl der jeweils direkt gebundenen Protonen mittels Off- oder Gated-Resonanz ermittelt. Der Auswertung wurden aus der Literatur allgemein bekannte Daten⁹⁻¹¹ sowie frühere, in dieser Stoffklasse erhaltene Ergebnisse¹² zugrundegelegt.



Die Daten der ^{13}C -Verschiebungen finden sich in Tab. 2, in der auch die unter sonst gleichen Voraussetzungen (Lösungsmittel, Konzentration, Temperatur, Gerätebedingungen) ermittelten Daten von unsubstituiertem Pyridin (**13**) sowie von 2-Methylpyridin (**14**) aufgenommen sind. Somit wird die Berechnung der strukturspezifischen Parameter ermöglicht.

Die Spektren der Verbindungen **9** und **10** zeigen für die beiden jeweils mit dem Amid-N direkt verbundenen Methylengruppen X und X' gleichstarke Signale mit erheblichen Shift-

9 J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, New York, London 1972.

10 G. C. Levy und G. L. Nelson, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists, Wiley-Interscience, New York 1972.

11 E. Breitmaier und W. Voelter, ^{13}C NMR Spectroscopy, Verlag Chemie, Weinheim 1974.

12 H.-J. Sattler, H. Schmitz und W. Schunack, Pharmaz. Acta Helvetiae (im Druck).

Tabelle 2: ^{13}C -chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm, relativ zu TMS = O) Lösungsmittel CDCl_3 , 15 %, 308 K.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII, VIII'	IX, IX'	X, X'	XI, XI'	XII
13	149,7	123,6	135,7	123,6	149,7							
14	158,3	123,1	136,1	120,6	149,1		24,3					
5	156,9	129,7	136,0	121,2	148,1	46,6	22,0	174,7	30,6	43,8	17,6	
6	156,7	129,2	136,6	121,3	148,3	39,4	22,4	176,9	28,2			
7	156,2	130,6	134,2	121,2	147,5	39,7	22,3	172,4	32,8			17,1
9	154,1	132,9	133,7	120,8	149,4		22,2	168,0		45,5-48,3	24,4-26,0	
10	154,4	132,0	133,7	120,9	149,3		22,3	168,0		42,5-47,9	25,6-26,5	24,4

Tabelle 3: ^{13}C -chemische Verschiebungen des aliphatischen Teiles von 12 bei 308 K. (δ = chemische Verschiebungen in ppm, relativ zu TMS = 0, r. I. = relative Signalintensitäten der einzelnen Konformer A und B). Lösungsmittel $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 15 %.

	VI		IX		X		XI	
δ	r. I.							
A	45,2	76,3	21,3	75,4	43,1	71,9	13,8	65,4
B	48,7	23,7	21,6	24,6	41,1	28,1	12,9	34,6

Tabelle 4: ^{13}C -chemische Verschiebungen von 12 bei 358 K. (δ -Werte in ppm, relativ zu TMS = 0). Lösungsmittel $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 15 %.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
	156,3	130,9	134,6	121,3	147,6	46,5	21,8	170,2	21,1	42,2	13,3

differenzen, die aus behinderter Rotation¹³⁾ um die C-N Achse des Carbonamidteiles resultieren. Die β -ständigen Gruppen XI und XI' erscheinen ebenfalls getrennt, jedoch mit geringerer Shift-differenz.

Bei Substanz **12** sind dagegen deutliche Intensitätsunterschiede der korrespondierenden Signalgruppen zu beobachten, da die beiden möglichen Populationen nicht zu gleichen Teilen vertreten sind.

Das durch Anheben der Meßtemperatur bewirkte Zusammenfallen der bei Raumtemperatur getrennten Einzellinien zu verbreiterten Mittelsignalen ist in Abb. 1 wiedergegeben. Dabei ist die intensitätsstärkere Signalkombination der Form A zuzuordnen, da zum Carbonamid-O cis-ständige Partner eine relative Hochfeldverschiebung gegenüber den paramagnetisch verschobenen Gruppen in trans-Stellung erfahren¹⁴⁾. Die genauen Shiftdaten und die relativen Intensitäten finden sich in Tab. 3 und 4. Die angegebenen Intensitätsrelationen wurden der vom Computer ausgedruckten Liste entnommen. Da genaue Daten zu den Einflüssen von Relaxationszeit und NOE auf die Signalintensitäten der vorliegenden Substanz derzeit nicht verfügbar sind, geben die tabellierten Ergebnisse die Lage des Gleichgewichtes nur näherungsweise wieder.

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

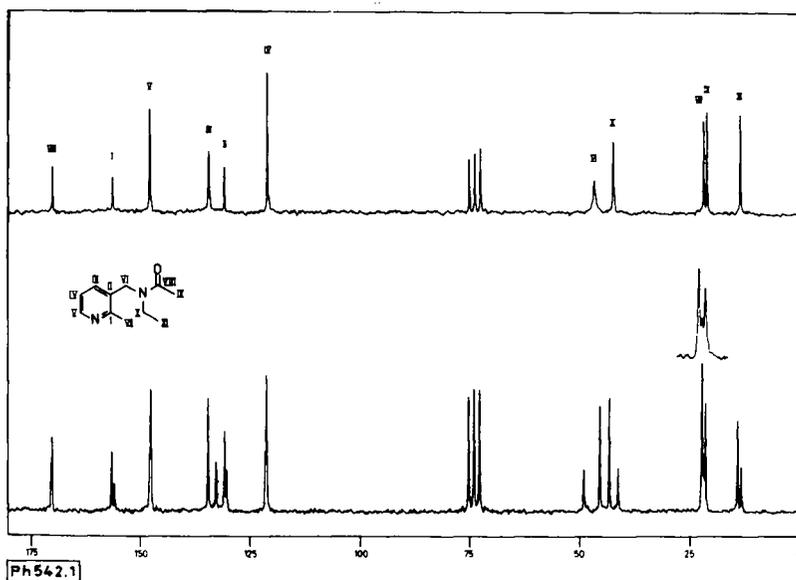
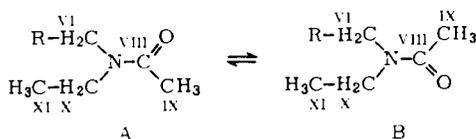


Abb. 1: ¹³C-NMR-Spektrum von **12**.

Unten ist die bei 308 K, oben die bei 368 K durchgeführte Messung wiedergegeben. Lösungsmittel C₂D₂Cl₄, 15 %. Bruker WH-90, 8 k/4 k Datenpunkte, Bereich 6024 Hz, jeweils 4000 scans.

13 H.-J. Sattler und W. Schunack, Chem. Ber. 108, 730 (1975).

14 G. C. Levy und G. L. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 94, 4897 (1972).



Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WH-90 mit 12 k-Datensystem aufgenommen. Bei den ^{13}C -NMR Spektren dient das Lösungsmittel ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ bei **12**, CDCl_3 bei den übrigen Substanzen) als Standard; die angegebenen Daten sind jedoch auf TMS = 0 bezogen und in der δ -Skala angegeben. Pulsbreite 3.5 μsec , Bereich 6024 Hz. Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

3-Aminomethyl-2-methyl-pyridin (**4**)

37 g **1** wurden rasch in 100 ml flüssiges NH_3 eingetragen und im Autoklaven 48 h auf 120° erhitzt. Verdampfen des NH_3 ergab **2**. Ausb.: 93 % d. Th.; Schmp. 158° (Äthanol) (15) 158°. Dehydratisierung von **2** mit POCl_3 nach 16) lieferte **3**. Ausb.: 91 % d. Th.; Schmp. 59° (Petroläther) (7) 58°. 22 g rohes **3** wurden rasch in 100 ml flüssiges NH_3 eingetragen, mit 10 g frisch bereitetem Raney-Nickel versetzt und bei 30 at H_2 und Raumtemp. 24 h im Rührautoklaven hydriert. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Einengen i. Vak. ergab **4** als farblose Flüssigkeit. Ausb.: 96 % d. Th.; Schmp. von **4** · 2HCl 280–286° (Zers.) (Äthanol/Äther). Schmp. von **4** · 2Pikrinsäure 210–218° (Zers.) (Wasser); $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (580,4) Ber.: C 39,33 H 2,78 N 19,30; Gef.: C 39,12 H 2,83 N 19,12.

2-Methyl-3-[2-pyrrolidono]-methyl]-pyridin (**5**)

0,05 mol **4** und 0,2 mol γ -Butyrolacton wurden in einem Bombenrohr 7 h unter N_2 auf 300° erhitzt. Nach Verdampfen des überschüssigen Lactons nahm man die verbleibende Schmelze in heißem Wasser auf, neutralisierte mit Na_2CO_3 und schüttelte mit Methylenchlorid aus. Einengen der organischen Phase und Destillation des Rückstands ergab **5** als farbloses Öl (Sdp. 135°), das beim Erkalten erstarrte. Ausb. 47 % d. Th.; Schmp. 49° (Heptan); Schmp. von **5** · Pikrinsäure 149–150° (Wasser); $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (419,3) Ber.: C 48,69 H 4,09 N 16,70; Gef.: C 48,56 H 4,07 N 16,58.

2-Methyl-3-succinimidomethyl-pyridin (**6**)

0,05 mol **4** und 0,2 mol Succinimid wurden in 250 ml Xylol 3 h unter Rückfluß und Rühren gekocht. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak., Neutralisation mit 50proz. Natriumcarbonatlösung, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Einengen i. Vak. Ausb.: 95 % d. Th.; Schmp.: 108–109° (Heptan); Schmp. von **6** · Pikrinsäure 204–210° (Zers.) (Wasser); $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (433,3) Ber.: C 47,12 H 3,49 N 16,16; Gef.: C 47,02 H 3,52 N 15,96.

15 A. Dornow, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 78 (1940).

16 Pl. A. Plattner, W. Keller und A. Boller, Helv. chim. Acta 37, 1379 (1954).

3-Glutarimidomethyl-2-methyl-pyridin (7)

Analog 6 mit Glutarsäureanhydrid. Ausb.: 93 % d. Th.; Schmp.: 103° (Heptan); Schmp. von 7 · Pikrinsäure 200–204° (Zers.) (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 48,31 H 3,95 N 15,45.

2-Methyl-nicotinsäure-pyrrolidid (9)

10 g 8, dargestellt durch alkalische Verseifung von 1 nach ⁷⁾ (Ausb.: 96 %; Schmp. von 8: 227° (Äthanol); ⁷⁾ 226–227°) 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. Nach Abdampfen des Benzols, Lösen des Rückstands in heißem Wasser, Ausschütteln mit Chloroform und Einengen i. Vak. wurde ein dunkelbrauner Rückstand erhalten. Einleiten von HCl und Kristallisation ergab 9 · HCl. Schmp.: 137–138° (Äthanol/Äther); Ausb.: 69 % d. Th.; $C_{11}H_{14}N_2O \cdot HCl$ (226,7) Ber.: C 58,28 H 6,67 N 12,36; Gef.: C 57,99 H 6,88 N 12,14.

2-Methyl-nicotinsäure-piperidid (10)

Analog 9 mit Piperidin. Ausb.: 67 % d. Th., Schmp. von 10 · HCl 142–143° (Äthanol/Äther) $C_{12}H_{16}N_2O \cdot HCl$ (240,8) Ber.: C 59,87 H 7,12 N 11,64; Gef.: C 59,67 H 6,90 N 11,77.

3-Äthylaminomethyl-2-methyl-pyridin (11)

21,5 g 1 wurden nach ¹⁷⁾ mit $LiAlH_4$ in Äther zu 3-Hydroxymethyl-2-methyl-pyridin reduziert. (Ausb. 72 %, Sdp.₄ 128–130° ¹⁸⁾ Sdp.₅ 125–127°). Anschließende Chlorierung nach ¹⁸⁾ führte zu 3-Chlormethyl-2-methyl-pyridin · HCl, zu dessen wäßriger Lösung man unter Rühren und Eiskühlung 30 ml 50proz. Äthylaminlösung tropfte und darauf noch 30 min bei Raumtemp. rührte. Ausschütteln mit Chloroform und Konzentrieren ergab einen braunen, öligen Rückstand, aus dem 11 destilliert wurde. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₄ 80–85°; Schmp. von 11 · 2HCl 263–266° (Zers.) (Äthanol/Äther); $C_9H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ (223,1) Ber.: C 48,44 H 7,23 N 12,55; Gef.: C 48,60 H 7,45 N 12,57.

3-[*N*-Äthyl-acetamido]-methyl]-2-methyl-pyridin (12)

13 g 11 wurden in 120 ml wasserfreiem Benzol gelöst und 17 g Acetanhydrid in 120 ml getrocknetem Benzol unter Rühren zugetropft. 10 min. Rühren bei Raumtemp., Einengen i. Vak. und Destillation ergab 12 als helle, ölige Flüssigkeit vom Sdp.₂ 120–125°, die in der Vorlage erstarrte. Ausb.: 62 % d. Th.; Schmp. 66–67° (Petroläther); $C_{11}H_{16}N_2O$ (189,2) Ber.: C 68,72 H 8,39 N 14,57; Gef.: C 68,60 H 8,14 N 14,67.

17 Organicum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 9. Aufl., Berlin 1970.

18 Y. Sato, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 7, 241 (1959).