

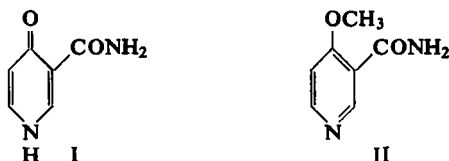
HANS BIENER und THEODOR WIELAND

Weitere Synthesen von Pyridon-(4)-carbonsäure-(3)-amid und 4-Methoxy-pyridin-carbonsäure-(3)-amid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

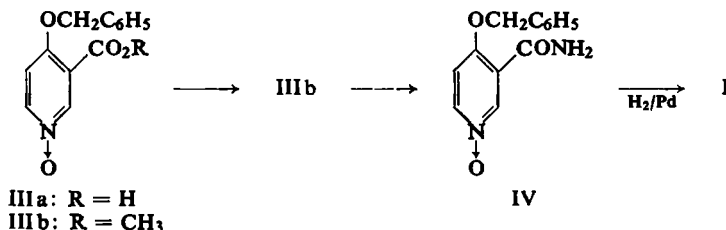
(Eingegangen am 10. Juli 1961)

Die beiden in 4-Stellung oxydierten Derivate I und II des Nicotinsäureamids sind vor kurzer Zeit von TH. WIELAND, CH. FEST und G. PFLEIDERER¹⁾, ausgehend vom 3-Nitro-4-methoxy-pyridin, synthetisiert worden, wobei die Nitrogruppe (über die Aminogruppe) die Einführung des Carboxylrests als Nitril erlaubte.



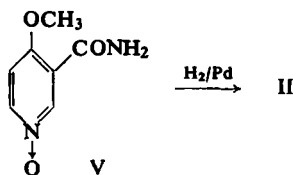
Wir haben jetzt für beide Substanzen einfachere Darstellungsweisen ausgearbeitet.

Das Pyridon I läßt sich aus dem *N*-Oxyd der 4-Benzoyloxy-nicotinsäure (III a), das gleichzeitig mit unseren kürzlichen Untersuchungen¹⁾ durch E. C. TAYLOR und J. S. DRISCOLL²⁾ bekannt wurde, in drei Stufen gewinnen.



Dazu wird die Säure mit Methanol/HCl zum Methyl ester III b verestert und dieser mit flüssigem Ammoniak in das Amid IV verwandelt, aus dem durch katalytische Hydrierung der Oxydsauerstoff und der Benzylrest hydrolytisch entfernt werden.

Die Vorstufe für die Methoxyverbindung II war von der TAYLOR-CROVETTischen Ricininsynthese³⁾ her in Form des *N*-Oxyds V bereits bekannt. Dieses mußte nur noch vom *N*-Oxyd-Sauerstoff befreit werden, was durch katalytische Hydrierung über Pd/Kieselgel mit befriedigender Ausbeute gelang.



¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **642**, 163 [1961].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **82**, 3141 [1960].

³⁾ E. C. TAYLOR und A. J. CROVETTI, J. Amer. chem. Soc. **78**, 214 [1956].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Benzoyloxy-nicotinsäure-methylester-1-oxyd (IIIb): In eine Suspension von 17.5 g *4-Benzoyloxy-nicotinsäure-1-oxyd*²⁾ (IIIa) in 350 ccm absol. *Methanol* wird unter Kühlung auf 0° 1 Stde. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei alles in Lösung geht. Man kocht noch 3 Stdn. unter Rückfluß und läßt über Nacht in der Kälte stehen. Der Ester fällt in feinen Nadeln aus, die abgesaugt und mit kaltem *Methanol* gewaschen werden. Nach Umkristallisieren aus *Methanol* Schmp. 154–155°. Ausb. 82% d. Th. Es war nicht möglich, von dem offenbar zersetzlichen Produkt genaue Analysenwerte zu erhalten, doch geht die Struktur aus der folgenden Umsetzung eindeutig hervor.

4-Benzoyloxy-nicotinsäureamid-1-oxyd (IV): 5 g IIIb werden mit 40 ccm flüssigem NH₃ unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in einem Kolben, der zur Wärmeisolation in einem mit Glaswolle ausgelegten passenden Dewar-Gefäß steht, 8 Stdn. gut gerührt. Nach dem Abdunsten des Ammoniaks wird der krist. Rückstand aus wenig absol. *Methanol* umkristallisiert: Große wasserhelle Prismen, Schmp. 147°, Ausb. 94% d. Th.

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.2) Ber. C 63.92 H 4.95 N 11.47 Gef. C 63.92 H 4.94 N 11.53

Pyridon-(4)-carbonsäure-(3)-amid (I): Zu 0.3 g Pd/Kieselgel-Katalysator, der in 170 ccm *Methanol* mit Wasserstoff gesättigt ist, gibt man die Lösung von 1 g des *N-Oxyds IV* in 5 ccm *Methanol* und schüttelt 50–60 Stdn. unter Atmosphärendruck bei 40°. Das erste Drittel der theoretisch benötigten H₂-Menge wird rasch aufgenommen, dabei bildet sich eine milchige Trübung, die von der Schwerlöslichkeit eines Zwischenprodukts *) herrühren dürfte. Dieses geht aber im weiteren Verlauf der Hydrierung wieder in Lösung. Nach Aufnahme von 2 Moll. H₂ wird abgebrochen und der nach dem Abfiltrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus *Methanol* mehrmals umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 263° (Zers.), Ausb. 50–80% in mehreren Ansätzen. Das Produkt ist im UV- und IR-Spektrum mit dem l. c.¹⁾ erhaltenen identisch.

C₆H₆N₂O₂ (138.1) Ber. C 52.18 H 4.38 N 20.29 Gef. C 52.00 H 4.62 N 19.92

4-Methoxy-nicotinsäureamid (II): 1 g *4-Methoxy-nicotinsäureamid-1-oxyd (V)*³⁾ wird in 100 ccm *Methanol* über 0.3 g Pd/Kieselgel (mit 10% Pd) bei 1 at und 20° hydriert, bis 1 Mol. H₂ aufgenommen ist, was etwa 3 Stdn. dauert. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand aus Aceton oder viel Benzol umkristallisiert. Schmp. 151°, wie das nach l. c.¹⁾ erhaltene Präparat, Ausb. 40–50%.

C₇H₈N₂O₂ (152.2) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 54.53 H 5.40 N 18.25

Das Produkt ist auch in seinem UV-Spektrum mit dem l. c.¹⁾ beschriebenen identisch.

*) *Anm. b. d. Korr. (9. X. 61)*: Das Zwischenprodukt konnte mittlerweile isoliert werden. Schmp. (aus H₂O): 257° (Zers.). Es dürfte sich um das *N-Oxyd* des 4-Hydroxy-pyridin-carbonsäure-(3)-amids (H statt Benzyl in IV) handeln. Ber. für C₆H₆N₂O₃ (154.1) C 46.75, H 3.93, N 18.18; gef. C 46.90, H 4.16, N 17.90. Die in 3-Stellung unsubstituierte Verbindung, das *N-Oxyd* von 4-Hydroxy-pyridin, ist auch durch katalyt. Hydrierung der Benzyloxyverbindung erhalten worden (E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. 71, 68 [1949]).