

Nicethamid-Analoge, V¹⁾

Untersuchungen zur gehinderten internen Rotation bei *N,N*-Dimethylpyridinamiden

Hans-Joachim Sattler und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Universität Mainz,
D-6500 Mainz 1, Saarstr. 21

Eingegangen am 3. Oktober 1974

Die Synthese von homologen, vinylogen und kernalkylierten *N,N*-Dimethylnicotinamiden wird beschrieben und die Energiebarriere bei der gehinderten Rotation der Amidgruppe mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Nicethamide Analogues, V¹⁾

Investigations of Hindered Internal Rotation in *N,N*-Dimethylpyridinamides

The synthesis of homologue, vinylogue and ringalkylated *N,N*-dimethyl nicotinamides is described and the energy barrier of the hindered rotation of the amide group determined by means of ¹H-n. m. r. spectroscopy.

Modellvorstellungen der Molekularpharmakologie gehen davon aus, daß sich Pharmaka während der effektauslösenden Wechselwirkung mit dem biologischen Substrat an die aktionsbereite Rezeptorstruktur konformativ anpassen. Daher ist die Kenntnis der Energiebarriere, die bei gegenseitiger Umlagerung möglicher Konformer eines Wirkstoffmoleküls auftritt, von erheblichem pharmakologischem Interesse. Betrachtungen des Zusammenhangs zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung an Atmungsanaleptika vom Typ des Nicethamid²⁾ führten sowohl zu Variationen an der Funktionsgruppe wie zur Einführung von Substituenten am Pyridinring. Deshalb erschien es notwendig, den Einfluß der verschiedenen Gruppierungen auf die Freibeweglichkeit des Carbonamidteils zu untersuchen. Wegen der einfacheren Protonenspektren wurden zunächst Dimethylamide untersucht.

Die gehinderte Rotation um die partielle CN-Doppelbindung von Amiden wurde zuerst von Phillips³⁾ sowie Gutowsky und Holm⁴⁾ beschrieben. Zur quantitativen Erfassung der Energiebarriere bietet sich die Bestimmung der Aktivierungsenergie E_a aus der Arrhenius-Gleichung, sowie die Freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger aus der Eyring-Gleichung⁵⁾ an. Die erforderliche Geschwindigkeitskonstante k_r wird als Funktion der Temperatur bei verschiedenen Meßtemperaturen aus der jeweiligen Linienform ermittelt. Angaben zu deren Berechnung finden sich u. a. bei Loewenstein

1) IV. Mitteil.: H. Schmitz und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

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

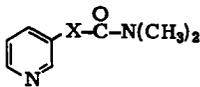
3) W. D. Phillips, J. Chem. Phys. 23, 1363 (1955).

4) H. S. Gutowsky und C. H. Holm, J. Chem. Phys. 25, 1228 (1956).

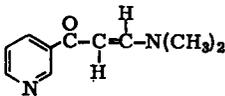
5) H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9, 219 (1970).

und Connor⁶⁾ sowie bei Günther⁷⁾, der auch ein entsprechendes FORTRAN-Programm angibt. Fragen der Meßtechnik wurden von Conti und v. Philipsborn⁸⁾ bearbeitet, die auch Möglichkeiten zur Eliminierung systematischer Fehler aufzeigten. Neben der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten aus der Linienform ist die Ermittlung der Konstanten am Koaleszenzpunkt als geeignetes Näherungsverfahren anerkannt. Kessler⁵⁾ hat in seiner Zusammenfassung über gehinderte Rotation und Inversion darauf hingewiesen, daß E_a zwar der korrektere, im Vergleich zu dem durch Koaleszenz-Bestimmung zugänglichen ΔG^\ddagger jedoch der numerisch erheblich unsicherere Wert ist. Für den Vergleich von ähnlichen Substanztypen empfiehlt er die Betrachtung von ΔG^\ddagger , da allein dieser Wert für die auch hier interessierende Isomerenstabilität maßgebend ist. Für den Bereich der ¹³C-NMR-Spektroskopie empfehlen sowohl Breitmaier und Voelter⁹⁾ wie Stothers¹⁰⁾ die Ermittlung von ΔG^\ddagger durch Koaleszenzpunktbestimmung.

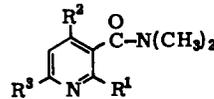
Zur Ermittlung der Rotationsbarriere bei Pyridinamiden wurden folgende Modellsubstanzen synthetisiert:



	X
1	-
2	CH ₂
3	CH ₂ -CH ₂
4	CH=CH



5



	R ¹	R ²	R ³
1	H	H	H
6	CH ₃	H	H
7	H	CH ₃	H
8	H	H	CH ₃
9	CH ₃	CH ₃	H
10	CH ₃	H	CH ₃

Die Darstellung der Dimethylamide 1, 2, 4, 6, 8, 9 und 10 erfolgte nach dem Kohlen-säureanhydridverfahren von Boissonnas¹¹⁾ in der Variante von Applewhite und Binder¹²⁾. 7 wurde durch Aminolyse des entsprechenden Esters im Autoklaven erhalten. Zur Darstellung von 3 wurde 4 in Anwesenheit von Raney-Nickel²⁾ hydriert. Zur Synthese des vinylogenen Amids 5 wurde 3-Acetylpyridin zur Natriumformylverbindung umgesetzt und diese mit Dimethylamin zum Endprodukt kondensiert²⁾.

6) A. Loewenstein und T. M. Connor, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 67, 280 (1963).

7) H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 240ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

8) F. Conti und W. v. Philipsborn, Helv. Chim. Acta 50, 603 (1967).

9) E. Breitmaier und W. Voelter, ¹³C-NMR Spectroscopy, S. 83ff., Verlag Chemie, Weinheim 1974.

10) J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, New York 1972.

11) R. A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta 34, 874 (1951).

12) T. H. Applewhite und J. S. Binder, J. Amer. Oil Chem. Soc. 44, 423 (1967).

Die Messungen erfolgten an einem Bruker WH-90 Kernresonanzspektrometer unter Verwendung der Temperiereinrichtung B-ST 100/700. Der Bestimmung des ΔG^+ -Wertes wurde die modifizierte Eyring-Gleichung⁷⁾ (1) zugrunde gelegt, die Messungen von Koaleszenztemperatur T_c und Linienabstand bei seltenem⁵⁾ Austausch δ_v voraussetzt.

$$\Delta G^+ = 4.57 T_c \left(9.97 + \log \frac{T_c}{\delta_v} \right) \quad (1)$$

Zur Bestimmung des Linienabstandes δ_v wurde mit Hilfe des Cursors der entsprechende Adressenabstand im Kernspeicher ermittelt. Die so erzielbare horizontale Auflösung betrug bei der gewählten Einstellung 1200 Hz/4 k \approx 0,29 Hz. Am Beispiel von **1** wurde die Temperaturabhängigkeit von δ_v in dem Bereich von 50° unterhalb bis zum Erreichen der Koaleszenztemperatur in Schritten von 5° untersucht. Dabei waren zwischen 15° und 50° unterhalb des Koaleszenzpunktes keine Veränderungen von δ_v festzustellen, die 2 Adressen (\approx 0,6 Hz) überstiegen. Angesichts der relativen Unempfindlichkeit von ΔG^+ gegen Veränderungen von δ_v ,¹⁰⁾ wurde die erzielte Genauigkeit als ausreichend angesehen. Die Ergebnisse sind in der Tab. zusammengefaßt.

Tab. Gehinderte Rotation der Dimethylamidgruppe. δ_v = Abstand der beiden Methylsignale bei seltenem⁵⁾ Austausch in Hz. T_v = Meßtemperatur bei Bestimmung von δ_v in K, T_c = Koaleszenztemperatur in K, ΔG^+ = freie Aktivierungsenthalpie in kcal/mol, LM = Lösungsmittel. Alle Messungen erfolgten in 1proz. Lösungen

	T_c	T_v	δ_v	ΔG^+	LM
1	301	268	10.0	15.75	CDCl ₃
	304	288	10.0	15.91	C ₂ D ₂ Cl ₄
3	314	294	1.8	17.52	C ₂ D ₂ Cl ₄
4	315	295	10.8	16.46	C ₂ D ₂ Cl ₄
5	308	288	19.9	15.71	C ₂ D ₂ Cl ₄
6	345	325	26.4	17.48	C ₂ D ₂ Cl ₄
	347	332	22.0	17.71	DMSO
7	339	319	25.2	17.19	CDCl ₃
8	298	278	7.9	15.72	C ₂ D ₂ Cl ₄
9	434	404	27.2	22.16	DMSO
10	340	320	24.9	17.26	C ₂ D ₂ Cl ₄

Beim Vergleich der Werte von **1**, **6**, **8** und **10** ist zu erkennen, daß die Einführung der 6-Methyl-Gruppe eine leichte Senkung der Energiebarriere zur Folge hat. Der Elektronendonator-Effekt der Alkylgruppe begünstigt die Teilnahme des Carbonamid-C an der Ringmesomerie und mindert so den Doppelbindungsanteil der CN-Bindung.

Die gegenüber **1** deutlich erhöhten ΔG^+ -Werte der in 2- und 4-Stellung substituierten Derivate werden dem sterischen Einfluß der Alkylgruppen zugeschrieben. Vor allem die 2,4-Dimethylverbindung **9** zeigt eine besonders ausgeprägte Energiebarriere. Dieser Befund steht in Einklang mit Ergebnissen, die *Mannschreck et al.*¹³⁾ sowie *Staab und Lauer*¹⁴⁾ an verschiedenen kernsubstituierten Benzamiden erzielten.

¹³⁾ A. Mannschreck, A. Matheus und G. Rissmann, J. Mol. Spectrosc. **23**, 15 (1967).

¹⁴⁾ H. A. Staab und D. Lauer, Chem. Ber. **101**, 864 (1968).

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für die Gewährung eines Stipendiums, Herrn *P. Lippke* für die Aufnahme der NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

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

N,N-Dimethylnicotinamid (1): Zu einer Lösung von 3.58 g (33 mmol) Chlorameisensäure-äthylester in 30 ml CH_2Cl_2 wird unter Rühren bei einer -30°C nicht übersteigenden Temperatur eine Lösung von 3.69 g (30 mmol) Nicotinsäure und 3.24 g (32 mmol) Triäthylamin in 30 ml CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Danach wird 30 min bei einer „Reaktionstemperatur“ von 0°C gerührt, anschließend eine Lösung von 1.62 g (36 mmol) Dimethylamin, zu 36.0 ml in Toluol gelöst, bei -20°C zugetropft und 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit eiskalter 25proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand bei 1 Torr destilliert. Ausb. 3.33 g (74%), farbloses Öl, kristallin erstarrend, Sdp. $113-115^\circ\text{C}/1.0$ Torr (Lit.¹⁵) Sdp. $162-165^\circ\text{C}/12$ Torr).

N,N-Dimethyl-3-pyridinacetamid (2): Darstellung analog 1 aus 4.11 g (30 mmol) 3-Pyridin-essigsäure. Ausb. 3.60 g (73%), farbloses Öl, Sdp. $121^\circ\text{C}/0.6$ Torr.

Pikrat: Schmp. $106-107^\circ\text{C}$ (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (393.3) Ber. C 45.81 H 3.84 N 17.81
Gef. C 45.56 H 3.69 N 17.62

N,N-Dimethyl-3-pyridinpropionamid (3): 3.0 g (17 mmol) 4 werden mit 0.6 g Raney-Nickel in wasserfreiem Methanol bei Raumtemp. und Normaldruck bis zur Aufnahme von 1 Mol-äquiv. Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert. Ausb. 2.48 g (82%), farbloses Öl, Sdp. $145-147^\circ\text{C}/1.5$ Torr.

Pikrat: Schmp. 124°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (407.3) Ber. C 47.18 H 4.21 N 17.19
Gef. C 46.95 H 4.34 N 16.96

N,N-Dimethyl-3-pyridinacrylamid (4): Darstellung analog 1 aus 4.47 g (30 mmol) 3-Pyridin-acrylsäure. Ausb. 3.81 g (72%), farbloses Öl, kristallin erstarrend.

Pikrat: Schmp. $215-216^\circ\text{C}$ (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (405.3) Ber. C 47.41 H 3.73 N 17.28
Gef. C 47.21 H 3.81 N 17.03

(2-Dimethylaminovinyl)-(3-pyridyl)-keton (5): Zu einer aus 2.42 g (0.105 mol) Natrium in 72.6 ml Toluol hergestellten Suspension werden unter Rühren 3.85 g (0.12 mol) wasserfreies Methanol getropft. Nach Abklingen der H_2 -Entwicklung wird zur Vervollständigung der Reaktion 30 min unter Erwärmen gerührt. Nach dem Abkühlen wird ein Gemisch aus 12.1 g (0.100 mol) 3-Acetylpyridin und 7.78 g (0.105 mol) Ameisensäure-äthylester in 100 ml wasserfreiem Toluol zugetropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Unter Rühren werden 6.76 g (0.150 mol) Dimethylamin und anschließend unter Eiskühlung 6.31 g

¹⁵) *H. Ozawa*, *Folia pharmacol. Japan* **47**, 172 (1951).

(0.105 mol) Eisessig — jeweils in 50 ml wasserfreiem Toluol — zugetropft. Danach wird 1 h im Sieden gerührt, vom Niederschlag abfiltriert und das erhaltene **5** aus Toluol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 11.10 g (63%), blaßgelbe Kristalle.

Pikrat: Schmp. 194—195°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (405.3) Ber. C 47.41 H 3.73 N 17.28
Gef. C 47.63 H 3.92 N 16.94

N,N,2-Trimethylnicotinamid (6): Darstellung analog **1** aus 4.11 g (30 mmol) 2-Methylnicotinsäure¹⁶⁾. Die „Reaktionstemperatur“ beträgt +5°C. Ausb. 3.15 g (64%), farbloses Öl, Sdp. 117°C/1.8 Torr.

Pikrat: Schmp. 162—163°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (393.3) Ber. C 45.81 H 3.84 N 17.81
Gef. C 45.93 H 3.63 N 17.56

N,N,4-Trimethylnicotinamid (7): 6.61 g (40 mmol) 4-Methylnicotinsäure-äthylester¹⁷⁾ werden mit 18 g wasserfreiem Dimethylamin im Autoklaven 5 h auf 150°C erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Amin-Überschusses wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und zweimal mit 25proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 4.66 g (71%), farbloses Öl.

Pikrat: Schmp. 159—160°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (393.3) Ber. C 45.81 H 3.84 N 17.81
Gef. C 45.96 H 3.67 N 17.82

N,N,6-Trimethylnicotinamid (8): Darstellung analog **1** aus 4.11 g (30 mmol) 6-Methylnicotinsäure¹⁸⁾. Ausb. 3.40 g (69%), farbloses Öl, Sdp. 103°C/0.5 Torr.

Pikrat: Schmp. 167—168°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (393.3) Ber. C 45.81 H 3.84 N 17.81
Gef. C 45.54 H 3.89 N 17.89

N,N,2,4-Tetramethylnicotinamid (9): Darstellung analog **1** aus 4.53 g (30 mmol) 2,4-Dimethylnicotinsäure¹⁹⁾. Ausb. 3.58 g (67%), farbloses Öl, kristallin erstarrend, Sdp. 103 bis 105°C/0.7 Torr.

Pikrat: Schmp. 191—192°C (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (407.3) Ber. C 47.18 H 4.21 N 17.19
Gef. C 47.31 H 4.33 N 17.30

N,N,2,6-Tetramethylnicotinamid (10): Darstellung analog **1** aus 4.53 g (30 mmol) 2,6-Dimethylnicotinsäure²⁰⁾. Ausb. 3.47 g (65%), farbloses Öl, Sdp. 101°C/0.1 Torr.

1,5-Naphthalindisulfonat: Schmp. 278—279°C (Methanol/Äther).

$[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2]\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_6\text{S}_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (676.8) Ber. C 55.01 H 5.96 N 8.28
Gef. C 55.25 H 5.76 N 7.98

¹⁶⁾ P. Baumgarten und A. Dornow, Ber. Deut. Chem. Ges. **72**, 563 (1939).

¹⁷⁾ J. M. Bobbit und D. A. Scola, J. Org. Chem. **25**, 560 (1960).

¹⁸⁾ R. N. Castle und Ch. W. Whittle, J. Org. Chem. **24**, 1189 (1959).

¹⁹⁾ K. Tsuda, Y. Satoh, N. Ikekawa und H. Mishima, J. Org. Chem. **21**, 800 (1956).

²⁰⁾ W. Franke, R. Kraft und K. Koswig, in W. Foerst, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. II, S. 1, Verlag Chemie, Weinheim 1960.