

Nicethamid-Analoga, VII¹⁾

Darstellung eines nicethamid-analogen Pyrrolo[3,4-*b*]- und Pyrrolo[3,4-*c*]pyridinons

Hans-Joachim Sattler und Walter Schunack*

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

Eingegangen am 17. September 1974

Die Synthese der potentiell analeptisch wirksamen cyclischen Nicethamid-Analoga 6-Äthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-on (**9a**) und 2-Äthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-on (**9b**) sowie der entsprechenden ringoffenen Verbindungen *N*-Äthyl-2-methylnicotinamid (**12a**) und *N*-Äthyl-4-methylnicotinamid (**12b**) wird beschrieben.

Nicethamide Analogues, VII¹⁾

Synthesis of a Pyrrolo[3,4-*b*]- and Pyrrolo[3,4-*c*]pyridinone as Nicethamide Analogues

The synthesis of the potentially analeptically active cyclic nicethamide analogues, 6-ethyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one (**9a**) and 2-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (**9b**) as well as the corresponding open-ring compounds *N*-ethyl-2-methylnicotinamide (**12a**) and *N*-ethyl-4-methylnicotinamide (**12b**) is described.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Untersuchungen in der Reihe der Diäthylamide von Homologen und Vinylogen der Nicotinsäure und Isonicotinsäure²⁾ und deren kernmethylierten Derivaten³⁾ interessierte der Einfluß fixierter Konformationen auf die analeptische Wirkung, untersucht an den Nicotinsäurelactamen **9a, b** und den entsprechenden ringoffenen Amiden **12a, b**.

Nicotinsäurelactame vom Typ **9a** oder **b** wurden verschiedentlich bearbeitet. *Gabriel* und *Colman*⁴⁾ stellten das unsubstituierte Lactam der 4-(Aminomethyl)nicotinsäure durch partielle Reduktion von Cinchomeronimid dar. *Sato* et al.⁵⁾ berichten über Synthesen in der Reihe der Lactame der 2-(Aminomethyl)nicotinsäure, die sie durch Umsetzung des zugrunde liegenden Lactons Furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-on mit verschiedenen Aminen im Autoklaven erhielten. Bei Einsatz von Ammoniak erfolgte keine Lactambildung, sondern eine temperaturabhängige Gleichgewichtseinstellung zwischen Lacton und 2-(Hydroxymethyl)nicotinamid. In eigenen Versuchen konnte beim Einsatz von flüssigem Äthylamin analoges Verhalten beobachtet werden. Folglich scheint bei einfachen Amiden die Alkohol-

¹⁾ VI. Mittel.: H.-J. Sattler, H. Schmitz und W. Schunack, Pharm. Acta Helv., im Druck.

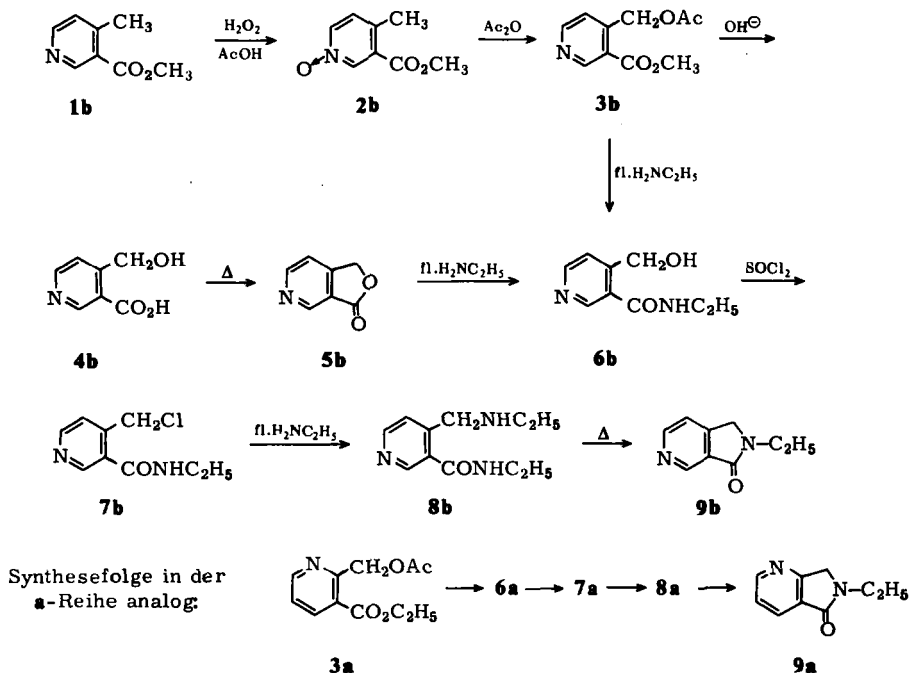
²⁾ H.-J. Sattler, W. Schunack und H. Rochelmeyer, Arzneim.-Forsch. **24**, 743 (1974).

³⁾ H.-J. Sattler und W. Schunack, Arzneim.-Forsch., im Druck.

⁴⁾ S. Gabriel und J. Colman, Ber. Deut. Chem. Ges. **35**, 2831 (1902).

⁵⁾ Y. Sato, T. Iwashige und T. Miyadera, Chem. Pharm. Bull. **8**, 427 (1960).

lyse des Amids begünstigt zu sein gegenüber der nucleophilen Substitution des alkoholischen Hydroxyls durch den Amidstickstoff. Zur Vermeidung dieser Schwierigkeiten führten *Hurst* und *Wibberley*⁶⁾ 2-Methylnicotinsäureester mittels *N*-Bromsuccinimid in das entsprechende Brommethylderivat über, das zu 2-(Aminomethyl)nicotinsäureester aminiert und anschließend cyclisiert wurde. Für die Darstellung von **9a** und **b** wurde folgender Weg beschritten:



Dabei zeigt sich, daß die durch Umsetzung mittels *Kobayashi*⁷⁾-*Boekelheide*⁸⁾-Reaktion dargestellten (Acetoxymethyl)nicotinsäureester **3** in flüssigem Äthylamin gleichzeitig an beiden Estergruppen Aminolyse erfahren, so daß sowohl die Darstellung des Lactons **5** als auch die Isolierung der Vorstufe **4** vorteilhaft umgangen werden können. Aus den gebildeten *N*-Äthyl(hydroxymethyl)nicotinamiden **6** lassen sich die Lactame **9** durch Chlorierung mit Thionylchlorid, Aminierung mit flüssigem Äthylamin und Cyclisierung bei 110°C im Feinvak. darstellen. Für Zwecke des pharmakologischen Vergleichs wurden auch die kernmethylierten *N*-Äthylnicotinamide **12a** und **b** dargestellt.

Ausgehend von 2-Methylnicotinsäure (**10**)⁹⁾ wird mittels des Kohlensäureanhydrid-Verfahrens nach *Boissonnas*¹⁰⁾ in der Variante von *Applewhite* und *Binder*¹¹⁾ mit Chlor-

⁶⁾ J. Hurst und D. H. Wibberley, J. Chem. Soc. **1962**, 119.

⁷⁾ G. Kobayashi und S. Furukawa, Pharm. Bull. (Tokyo) **1**, 347 (1953).

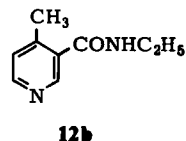
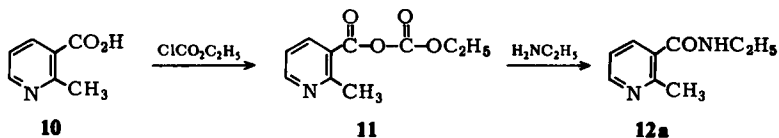
⁸⁾ V. Boekelheide und W. J. Linn, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1286 (1954).

⁹⁾ P. Baumgarten und A. Dornow, Ber. Deut. Chem. Ges. **72**, 563 (1939).

¹⁰⁾ R. A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta **34**, 874 (1951).

¹¹⁾ T. H. Applewhite und J. S. Binder, J. Amer. Oil Chem. Soc. **44**, 423 (1967).

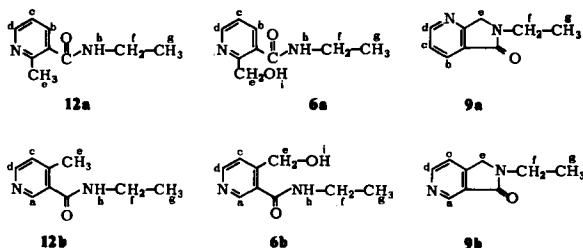
ameisensäure-äthylester das gemischte Anhydrid **11** hergestellt und durch Aminolyse direkt in **12a** übergeführt. **12b** kann aus 4-Methylnicotinsäure-äthylester durch Aminolyse mit flüssigem Äthylamin im Autoklaven gewonnen werden.



¹H-Kernresonanzspektren

Bei den in 4-Stellung des Pyridins substituierten Derivaten **6a**, **9a**, **b** und **12a**, **b** lag die Kopplung zwischen den Protonen an C-2 und C-5 ($J_{a,c}$) bei den durchgeführten Messungen unter der Auflösungsgrenze, so daß nur Verbreiterungen registriert werden konnten.

Tab. 1. ¹H-NMR-Werte von **6a**, **b**, **9a**, **b** und **12a**, **b**
(unter der chem. Verschiebung sind die Multiplizität und die jeweils koppelnden Protonen angegeben)



| | Chem. Verschiebung δ (ppm) | | | | | | J (Hz) | | | | | |
|------------|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|-------------------|--------------|------------|-----|-----|-----|-----|
| | a | b | c | d | e | f | g | i | b,c | c,d | b,d | f,g |
| 12a | | 7.4 dd; c, d | 6.9 dd; b, d | 8.25 dd; b, c | 2.5 s | 3.3 m; g, (h) | 1.2 t; f | | 7.5 | 5.0 | 2.0 | 7.0 |
| 6a | | 7.85 dd; c, d | 7.2 dd; b, d | 8.5 dd; b, c | 4.8 s | 3.4 m; g, (h) | 1.2 t; f | 4.95 bs | 8.0 | 5.0 | 1.5 | 7.0 |
| 9a | | 8.1 dd; c, d | 7.35 dd; b, d | 8.7 dd; b, c | 4.4 s | 3.7 q; g | 1.3 t; f | | 8.0 | 5.0 | 1.5 | 7.0 |
| 12b | 8.15 bs | | 6.85 d; d | 8.1 d; c | 2.3 s | 3.35 m; g, (h) | 1.2 t; f | | | 5.0 | | 7.0 |
| 6b | 8.6 bs | | 7.3 d; d | 8.5 d; c | 4.65 s | 3.45 m; g, (h) | 1.25 t; f | | | 5.0 | | 7.0 |
| 9b | 8.85 bs | | 7.25 d; d | 8.5 d; c | 4.3 s | 3.6 q; g | 1.25 t; f | | | 5.0 | | 7.0 |

Bei den ringoffenen Substanzen **12a** und **b** erscheint das Signal der ringständigen Methylgruppe e bei $\delta = 2.5$ bzw. 2.3 ppm, bei den Lactamen **9a** und **b** jedoch bei $\delta = 4.4$ bzw. 4.3 ppm. Auch die NMR-spektroskopische Unterscheidung der Hydroxymethylderivate **6a** und **b** ist gegenüber den cyclischen Verbindungen eindeutig möglich. Das alkoholische Methylen e erscheint bei $\delta = 4.8$ bzw. 4.65 ppm, also etwas paramagnetisch verschoben gegenüber der korrespondierenden amidisch gebundenen Gruppe der Lactame **9**. Außerdem sind die Methylengruppen f der Verbindungen **6a**, **b** und **12a**, **b** durch weitere Aufspaltung mit Proton h als Monoalkylamide erkennbar, während sich diese Gruppe bei den Lactamen **9a** und **b** durch eindeutige Quadruplett-Struktur als Dialkylamid-Anteil auch durch zusätzliche paramagnetische Verschiebung von 3.4 ppm nach 3.7 ppm – zu erkennen gibt.

PFT- ^{13}C -Kernresonanzspektren

In Abb. 1 sind die Breitband- und Gated-entkoppelten Spektren von **9a** wiedergegeben. Im unteren Teil findet sich das vollentkoppelte Spektrum, das – außer dem Lösungsmittel – 9 Kohlenstoffsignale zeigt. Bei den 6 paramagnetisch zu CDCl_3 verschobenen Gruppen sind die 3 intensitätsschwachen C-Atome III, IV und VIII deutlich unterscheidbar, während die drei protonentragenden C-Atome, V, VI und VII ähnliche Intensitäten aufweisen wie die diamagnetisch zum Lösungsmittel verschobenen Signale für I, II und IX. Die genauen Verschiebungen finden sich in Tab. 2.

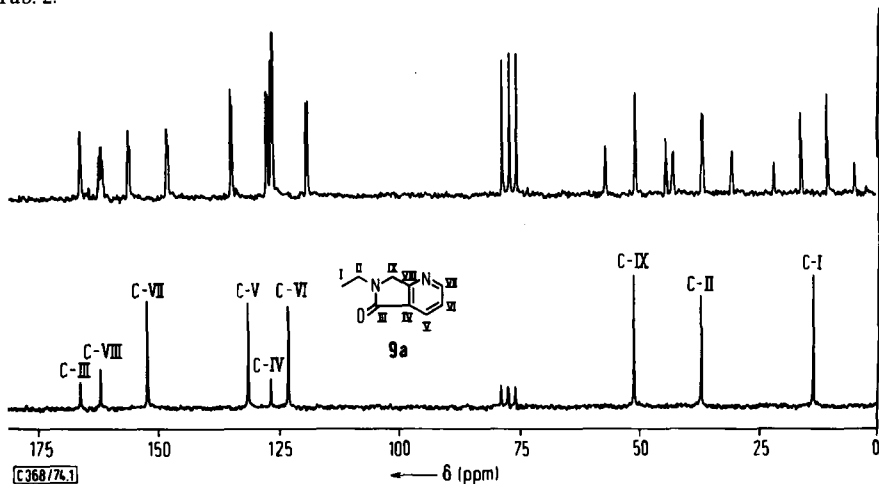
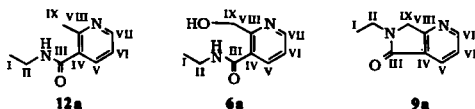


Abb. 1. PFT- ^{13}C -NMR-Spektrum von **9a** (22.63 MHz, CDCl_3); unterer Teil in Breitband-, oberer in Gated-Entkopplung

Das im oberen Teil abgebildete Gated-Spektrum wurde mit 15000 scans bei einer Repetitionszeit von 2.4 s und einer Entkopplungsdauer von 1.5 s aufgenommen. Die quartären Atome III, IV und VIII zeigen nur sehr kleine Weitbereichkopplungen, ihre Signale treten also als „quasi-Singulett“ auf. Das Signal von C-IV fällt zufällig mit der paramagnetischen Gruppe des doppelten Dubletts von C-VI zusammen. Die $^1J_{\text{CH}}$ -Konstanten der Kopplungen mit den unmittelbar gebundenen Protonen finden sich in Tab. 3. Dabei fällt der mit $^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz recht hohe Wert für C-V auf. Die zu Feinaufspaltungen führenden Kopplungen mit weiter entfernten Protonen des aromatischen Bereichs sind in Abb. 1 nur für die Atome V ($J_{\text{CH}} = 7$ Hz) und VI ($J_{\text{CH}} = 9$ Hz) gut zu erkennen.

Tab. 2. PFT- ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte)

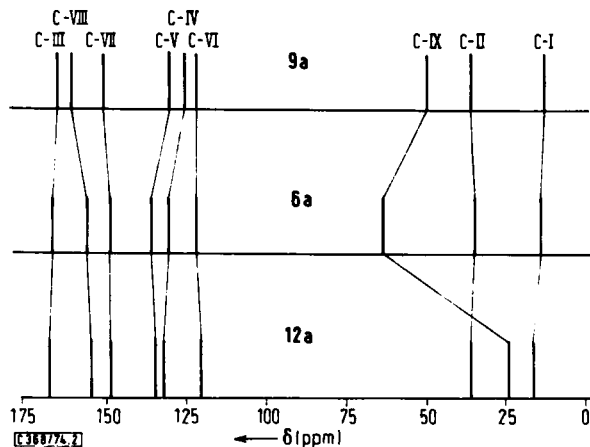
| | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX |
|------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 12a | 15.7 | 35.6 | 167.8 | 131.8 | 134.2 | 120.4 | 149.1 | 155.2 | 23.6 |
| 6a | 14.8 | 35.3 | 167.6 | 131.1 | 137.7 | 122.8 | 150.0 | 157.4 | 64.5 |
| 9a | 13.3 | 36.8 | 166.2 | 126.6 | 131.3 | 123.0 | 152.1 | 162.1 | 50.7 |

Tab. 3. $^1J_{\text{CH}}$ -Konstanten (Hz) von **9a**

| I | II | V | VI | VII | IX |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 127 | 138 | 168 | 166 | 179 | 144 |

Das $^1J_{\text{CH}}$ -Aufspaltungsmuster der Atome I, II und IX ist ebenfalls eindeutig: II und IX bilden Triplets, das Methyl I ein Quadruplett. Bei hier nicht abgebildeter weiterer Spreizung sowie im Computerausdruck erscheint die durch Kopplung über zwei Bindungen bewirkte Feinaufspaltung im aliphatischen Anteil ebenfalls noch gut aufgelöst: Die einzelnen Tripletts-Signale von II sind durch $^2J_{\text{CH}}$ -Kopplung zu Quadrupletts, die Quadruplett-Signale von I in Triplets aufgespalten.

Einen Vergleich der Verschiebungsdaten der drei Verbindungen **6a**, **9a** und **12a** erlaubt das Strichspektrum in Abb. 2, das vor allem die Verschiebungsdifferenzen der ringständigen Alkylgruppe IX deutlich macht.

Abb. 2. ^{13}C -NMR-Strichspektren von **6a**, **9a** und **12a**

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 zu Dank verpflichtet. Für die Aufnahme der breitbandentkoppelten Spektren danken wir Herrn *P. Lippke*.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Mainz. — Kernresonanzspektren: Varian A 60 für ^1H - und Bruker WH-90 für PFT- ^{13}C -Spektren. Bei den ^1H -NMR-Spektren diente TMS als innerer Standard, bei den PFT- ^{13}C -NMR-Spektren CDCl_3 , die Daten sind jedoch ebenfalls auf TMS bezogen. Für die Zuordnung der ^{13}C -Spektren wurden die u. a. bei *Breitmaier* und *Voelter*¹²⁾ sowie bei *Stothers*¹³⁾ zitierten Werte zugrunde gelegt und zum sicheren Nachweis der jeweils am Kohlenstoff gebundenen Protonen neben der Breitbandenkopplung auch Off- oder Gated-Experimente herangezogen. Die tabellierten Daten der ^{13}C -Spektren sind dem Computerausdruck entnommen. Konz: 15% in CDCl_3 .

N-Äthyl-2-(hydroxymethyl)nicotinamid (**6a**): Zu 22.5 g (0.5 mol) verflüssigtem, wasserfreiem Äthylamin werden bei -40°C unter Rühren 11.2 g (50 mmol) gekühlter 2-(Acetoxymethyl)nicotinsäure-äthylester⁵⁾ (**3a**) getropft. Anschließend wird 30 min unter Rückfluß (Städeler-Kühler) gekocht, nach Einengen der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und zweimal mit 5proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßr. Phasen werden nach Neutralisation durch Natriumhydrogencarbonat mit dem gleichen Vol. CH_2Cl_2 unterschichtet und unter Kühlen mit dem ebenfalls gleichen Vol. 30proz. Natronlauge versetzt. Nach Ausschütteln und Abtrennen der organischen Phase wird noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Ausb. 7.75 g (86%) farblose Kristalle, Schmp. $65-67^\circ\text{C}$ (Methanol/Petroläther). — NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1 und 2.

Pikrat: Schmp. $126-127^\circ\text{C}$ (Aceton/Petroläther).

$[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (409.3) Ber. C 44.02 H 3.69 N 17.11 Gef. C 44.05 H 3.42 N 17.08

6-Äthyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on (**9a**): 7.21 g (40 mmol) **6a** in 20 ml CH_2Cl_2 werden unter Kühlen und Rühren zu 23.8 g (0.2 mol) SOCl_2 getropft. Anschließend wird 30 min bei 40°C gerührt und danach bei Raumtemp. i. Vak. eingeengt. Nach Waschen mit wasserfreiem Äther werden 9.40 g (40 mmol) rohes **7a**·HCl in 20 ml CH_2Cl_2 suspendiert und bei -20°C 9.02 g (0.2 mol) verflüssigtes Äthylamin zugetropft. Unter weiterem Rühren wird 30 min unter Rückfluß (Städeler-Kühler) erwärmt und das überschüss. Amin sodann vertrieben. Zugabe von 40 ml CH_2Cl_2 , Ausschütteln mit 25proz. Natronlauge, Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i. Vak. ergibt rohes *N*-Äthyl-2-(äthylaminomethyl)nicotinamid (**8a**), das 15 min bei $110^\circ\text{C}/1$ Torr erhitzt wird. Das gebildete **9a** wird bei 0.1 Torr destilliert und aus Toluol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.95 g (61%) farblose Kristalle, Schmp. $71-73^\circ\text{C}$ (Petroläther). — NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1, 2 und 3.

Pikrat: Schmp. $189-191^\circ\text{C}$ (Äthanol).

$[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (391.3) Ber. C 46.04 H 3.35 N 17.90 Gef. C 45.97 H 3.42 N 18.13

4-Methylnicotinsäure-methylester (**1b**): 13.6 g (0.1 mol) 4-Methylnicotinamid¹⁴⁾ werden in 1 Liter wasserfreiem Methanol gelöst und unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff unter Rückfluß gekocht. Nach 6 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Eiswasser gelöst, die Lösung mit CH_2Cl_2 unterschichtet und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisiert. Nach Abtrennen der CH_2Cl_2 -Schicht wird noch zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird bei 0.1 Torr destilliert. Ausb. 12.6 g (83%) farbloses Öl.

Pikrat: Schmp. $146.5-148^\circ\text{C}$ (Äthanol).

$[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (380.3) Ber. C 44.22 H 3.18 N 14.73 Gef. C 44.21 H 3.17 N 14.78

¹²⁾ E. *Breitmaier* und W. *Voelter*, ^{13}C -NMR Spectroscopy, Verlag Chemie, Weinheim 1974.

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

¹⁴⁾ J. M. *Bobbitt* und D. A. *Scola*, J. Org. Chem. **25**, 560 (1960).

4-(Acetoxymethyl)nicotinsäure-methylester (**3b**): Zu einer Lösung von 7.56 g (50 mmol) **1b** in 100 ml Eisessig werden unter Rühren 10 ml 30proz. Wasserstoffperoxid getropft. Die Lösung wird 2 h bei 80°C gerührt, anschließend mit weiteren 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und nochmals 2 h bei derselben Temp. gehalten. Das nach Abdestillieren des Essigsäure-Überschusses erhaltene Öl **2b** wird unter Rühren in einen zum Sieden erhitzten Überschuß an Acetanhydrid getropft. Dann wird 30 min bei 100°C gerührt, nach Einengen i. Vak. der Rückstand in Eiswasser aufgenommen, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird bei 18 Torr destilliert. Ausb. 5.75 g (55%) farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃; 15%): δ = 9.07 ppm (s; 1H; 2-H), 8.64 (d, J = 5 Hz, 1H; 6-H), 7.37 (d, 1H; 5-H), 5.48 (s, 2H; CH₂O), 3.92 (s, 3H; CH₃O), 2.16 (s, 3H; CH₃CO).

Pikrat: Schmp. 124.5–125.5°C (Aceton/Petroläther).

[C₁₀H₁₂NO₄]₂C₆H₂N₃O₇ (438.3) Ber. C 43.85 H 3.22 N 12.78 Gef. C 43.93 H 3.23 N 12.81

N-Äthyl-4-(hydroxymethyl)nicotinamid (**6b**): Die Darstellung erfolgt analog **6a** aus 4.18 g (20 mmol) **3b**. Ausb. 2.96 g (82%) farbloses Öl, kristallin erstarrend. – NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1. – Pikrat: Schmp. 135–136°C (Aceton/Petroläther).

[C₉H₁₃N₂O₂]₂C₆H₂N₃O₇ (409.3) Ber. C 44.02 H 3.69 N 17.11 Gef. C 44.23 H 3.52 N 17.04

2-Äthyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-3-on (**9b**): Die Darstellung erfolgt analog **9a** aus 2.70 g (15 mmol) **6b**. Abweichend davon wird das eingesetzte SOCl₂ mit dem doppelten Vol. CH₂Cl₂ verdünnt. Das gebildete **9b** wird vor der Reinigung mit 3proz. Salzsäure aufgenommen und die Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, mit jeweils den gleichen Volumina Methanol und 20proz. Natronlauge versetzt und das erhaltene Gemisch 15 min bei 45°C gerührt. Das Methanol wird i. Vak. abdestilliert und die erkaltete wäbr. Phase dreimal mit dem gleichen Vol. CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Durch Destillation bei 0.1 Torr wird ein farbloses, kristallin erstarrendes Öl erhalten. Ausb. 365 mg (15%, bezogen auf **6b**). – NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1.

Pikrat: Schmp. 154.5–155.5°C (Äthanol).

[C₉H₁₁N₂O]₂C₆H₂N₃O₇ (391.3) Ber. C 46.04 H 3.35 N 17.90 Gef. C 46.06 H 3.28 N 17.92

N-Äthyl-2-methylnicotinamid (**12a**): Zu einer Lösung von 4.78 g (44 mmol) Chlorameisensäure-äthylester in 40 ml CH₂Cl₂ wird bei einer –30°C nicht übersteigenden Innentemp. eine Mischung von 5.48 g (40 mmol) 2-Methylnicotinsäure (**10**)⁹⁾ und 4.24 g (42 mmol) Triäthylamin in 40 ml CH₂Cl₂ getropft. Danach wird 30 min bei 5°C gerührt, anschließend eine Lösung von 2.16 g (48 mmol) Äthylamin in 24 ml Toluol bei –20°C zugetropft und 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit eiskalter 25proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand bei 0.1 Torr destilliert. Ausb. 4.27 g (65%) farbloses Öl, kristallin erstarrend. – NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1 und 2.

Pikrat: Schmp. 146.5–147.5°C (Aceton/Petroläther).

[C₉H₁₃N₂O]₂C₆H₂N₃O₇ (393.3) Ber. C 45.81 H 3.84 N 17.81 Gef. C 45.58 H 3.66 N 17.81

N-Äthyl-4-methylnicotinamid (**12b**): 8.26 g (50 mmol) 4-Methylnicotinsäure-äthylester¹⁴⁾ werden mit 22.5 g (0.5 mol) verflüssigtem, wasserfreiem Äthylamin 5 h im Autoklaven auf 150°C erwärmt. Nach Abdestillieren des Äthylamin-Überschusses wird mit CH₂Cl₂ aufgenommen, zweimal mit 25proz. Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand destilliert. Farbloses Öl, kristallin erstarrend, Sdp. 138°C/0.1 Torr, Ausb. 6.24 g (76%). – NMR-spektroskopische Daten: Tab. 1.

1,5-Naphtalindisulfonat: Schmp. 239–241°C (Methanol/Äther).

[C₉H₁₃N₂O]₂C₁₀H₆O₆S₂ (616.7) Ber. C 54.53 H 5.23 N 9.09 Gef. C 54.85 H 5.06 N 8.80

[368/74]