

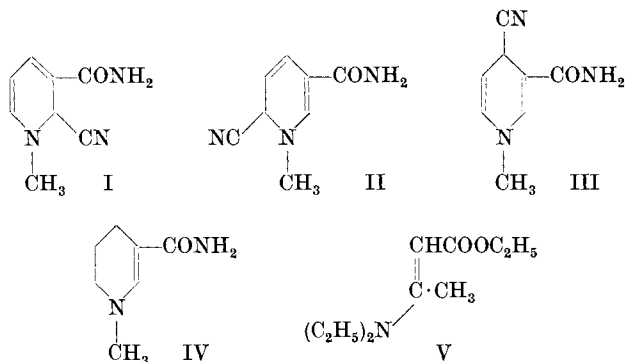
173. Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid und N-Methyl-I, 4, 5, 6-tetrahydro-nicotinsäureamid

von M. Marti, M. Viscontini und P. Karrer.

(27. II. 56.)

Bei der Einwirkung von Alkalicyaniden auf Nicotinsäureamid-jodmethylat entsteht, wie schon bekannt ist¹⁾, ein Nitril, das bisher nicht isoliert wurde, von dem man aber annahm, dass es sich um ein Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid handelt.

Wir haben das Reaktionsprodukt von Nicotinsäureamid-jodmethylat mit KCN rein hergestellt. Es ist eine gut kristallisierte, sich oberhalb 125° zersetzende, Silbernitratlösung in der Hitze reduzierende Verbindung der Zusammensetzung $C_8H_9ON_3$, d. h. es liegt ein Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid vor, für welches die 3 Formeln I bis III diskutiert werden können. (Formel I wird in der zitierten Arbeit von Colowick et al. benützt.)



Das Absorptionsspektrum der Substanz in Alkohol zeigt Absorptionsmaxima bei 340 und 265 $m\mu$, dasjenige in Dioxan bei 335 $m\mu$ (Fig. 1). Werden Lösungen des Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamids schwach angesäuert, so wird dieses innerhalb weniger Stunden völlig verändert, wie das Absorptionsspektrum einer solchen Lösung, 20 Std. nach dem Ansäuern, erkennen lässt (Fig. 1).

Durch Reduktion des Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamids mit Raney-Nickel und Wasserstoff unter Druck gelang es, zwei Reduktionsprodukte zu gewinnen: N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid, sowie ein N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäureamid vom Smp. 122°.

¹⁾ S. P. Colowick, N. O. Kaplan & M. M. Ciotti, J. biol. Chemistry **191**, 447 (1951); vgl. auch O. Meyerhof, P. Ohlmeyer & W. Möhle, Biochem. Z. **297**, 113 (1938).

Letzteres liess sich durch katalytische Reduktion mit Platin und Wasserstoff in Eisessig unter Aufnahme von 1 Mol H_2 zu N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid hydrieren (Smp. 94–95°, Misch-Smp. mit einem authentischen Präparat 94–95°), dessen Pikrat bei 189–190° schmolz (Misch-Smp. 189–190°).

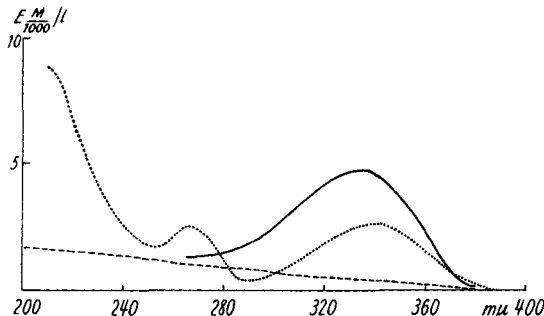


Fig. 1.

- Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid in Äthanol
- Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid in Dioxan
- Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid nach dem Stehen in saurer Lösung

Von den 3 möglichen isomeren N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäureamiden war bisher ein einziges, das Arecaidinamid (VI; Smp. 148°) bekannt²⁾. Von diesem unterscheidet sich unser neues Amid nicht nur im Smp., sondern auch im Absorptionsspektrum. Wie Fig. 2

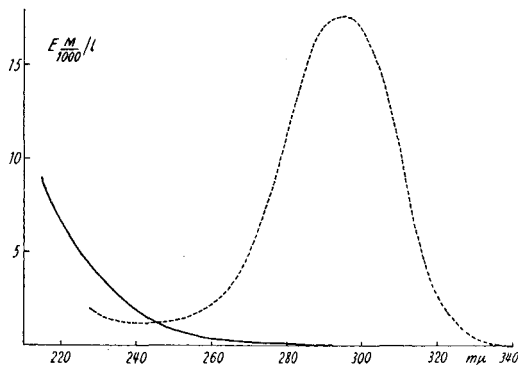


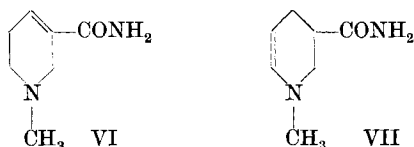
Fig. 2.

- N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamid in Alkohol
- Arecaidinamid in Wasser

erkennen lässt, besitzt das neue N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäureamid im Absorptionsspektrum eine ausgeprägte Bande mit Maximum bei 295 $m\mu$ (Lösungsmittel Wasser), die beim Arecaidinamid fehlt.

²⁾ P. Karrer & H. Ruckstuhl, Helv. **27**, 1698 (1944).

Auch Formel VII fällt für das neue Amid von Smp. 122° ausser Betracht, da dessen Konstitution eine Absorption bei 295 m μ ausschliesst. Dagegen gleicht sein Absorptionsspektrum demjenigen des β -Diäthylamino-crotonsäure-äthylesters (V), mit dem es dasselbe Chromophor gemeinsam hat. Die Absorptionsbande des β -Diäthylamino-crotonsäure-äthylesters besitzt ein Maximum bei 288 m μ ³) (Lösungsmittel Alkohol).



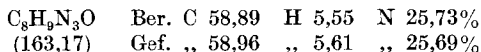
Aus diesen Gründen kann dem N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäureamid vom Smp. 122° nur die Formel IV des N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamids zukommen. Es kann nur aus einem Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid der Formel II oder III, nicht dagegen aus I, entstanden sein. A. Kaufmann⁴) hat vor langer Zeit bewiesen, dass beim Chinolin-jodmethylat die Einwirkung von KCN zu N-Methyl-p-cyan-1,4-dihydro-chinolin führt, die Nitrilgruppe somit in para-Stellung eintritt.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die uns gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil.

Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid. 50 g Nicotinsäureamid-jodmethylat wurden in 400 ml Wasser, 37 g KCN in 100 ml Wasser gelöst und die beiden Lösungen bei Zimmertemperatur vereinigt. Nach ca. 30 Min. begann die Kristallisation des Reaktionsproduktes, die nach einigen Std. beendet war. Ausbeute 21,5 g.

Zur Reinigung hat man dieses Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid aus Dimethylformamid umkristallisiert (10 g in 50 ml Dimethylformamid, 60°). Auch aus Pyridin oder am besten aus Acetonitril kann es umkristallisiert werden. Es löst sich ausserdem beträchtlich in Methanol, Äthanol, Dioxan und Aceton, während es in Wasser schwer, in Äther sehr schwer löslich ist. Absorptionsspektrum vgl. Fig. 1.



Gegen Säure ist die Verbindung empfindlich. Wurden 1,103 mg in 50 ml Dioxan mit einem Tropfen 2-n. Salzsäure versetzt, so hatte sich das Absorptionsspektrum der Lösung nach 22 Std. völlig verändert (Fig. 1).

Hydrierung des Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamids. 10 g des vorerwähnten Nitrils wurden in 500 ml reinem Äthanol gelöst und mit 10 g Raney-Nickel X 50⁵) 6 Std. bei 50° im Autoklaven bei 80 Atm. H₂-Druck hydriert. Die beim Öffnen des Autoklaven entweichenden, stark nach Ammoniak riechenden Dämpfe hat man in 2-n.

³) K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 45.

⁴) A. Kaufmann & R. Widmer, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 2058 (1911); A. Kaufmann, ibid. 51, 119, 121 (1918).

⁵) R. Cornubert & J. Phéllisse, C. r. Séances hebd. Acad. Sci. 229, 460 (1949).

Salzsäure eingeleitet und ebenso das beim Eindampfen der Flüssigkeit entstehende Destillat in verd. Salzsäure aufgefangen. Diese salzsauren Lösungen hinterliessen beim Verdampfen ein festes Salz, das zum grössten Teil aus NH_4Cl bestand und wahrscheinlich noch Spuren eines organischenamins (Methylamin?) enthielt.

Nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung des Hydrierungsproduktes blieb ein öliges Rückstand zurück, der nach dem Aufnehmen in Essigester und Entfärbung mittels Tierkohle kristallisierte. Durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester gelang es, zwei verschieden schmelzende Kristallfraktionen zu trennen: eine in Essigsäure-äthylester etwas schwerer lösliche Fraktion vom Smp. 122° und einen etwas leichter löslichen Anteil, der bei ca. 94° schmolz.

Das Reduktionsprodukt vom Smp. 122° gab auf die Formel $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ON}_2$ stimmende Analysenwerte und nahm bei der katalytischen Reduktion mit Platinkatalysator in Eisessig 0,99 Mol H_2 auf: 5,252 mg Substanz in Eisessig nahmen bei der Hydrierung mit Platin (10 mg) 0,940 ml H_2 auf (21° , 725,6 mm).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ON}_2$	Ber. C	60,0	H	8,6	N	20,0	Mol Gew.	140,2
(140,21)	Gef. „	60,15	„	8,55	„	19,72	„	139,5 (in Campher)

Das Absorptionsspektrum der Substanz zeigt bei $295\ \mu$ ein starkes Absorptionsmaximum. (Lösungsmittel Äthanol.) Vgl. Fig. 2.

Das Pikrat des Reduktionsproduktes vom Smp. 122° (N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamid) schmolz, aus Alkohol umkristallisiert, bei 156° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{N}_5$	Ber. C	42,28	H	4,09	N	18,97%
(369,29)	Gef. „	42,25	„	4,24	„	18,78%

Das Reduktionsprodukt vom Smp. ca. 94° erwies sich als ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamid und N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid. Es nahm bei der katalytischen Hydrierung nur ca. 0,5 Mol H_2 auf, und die Extinktion der Absorptionsbande $\lambda_{\text{max}} = 296\ \mu$ war bedeutend tiefer als diejenige des N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamids vom Smp. 122° . Eine Trennung dieses Gemisches durch Kristallisation ist möglich, auch lässt sich bei der Überführung in die Pikrate das in verd. Alkohol schwerer lösliche N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid-pikrat in reinem Zustand abtrennen. Smp. $189-190^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_5$	Ber. C	42,05	H	4,62	N	18,86%
(371,3)	Gef. „	42,01	„	4,64	„	19,12%

Bei manchen Ansätzen zur Reduktion des Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamids wurde indessen fast nur das Reduktionsprodukt vom Smp. 122° , d. h. das N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamid erhalten. Dieses lässt sich auch durch Hochvakuumdestillation besonders leicht reinigen.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von KCN auf Nicotinsäureamid-jodmethylat wurde ein Dihydro-N-methyl-cyan-nicotinsäureamid hergestellt. Durch partielle Hydrierung gelang es, aus diesem neben N-Methyl-hexahydro-nicotinsäureamid N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäureamid (IV) herzustellen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.