

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

GEGRÜNDET 1832

JAHRGANG 1983

HERAUSGEGEBEN IM AUFTRAG DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

VON

B. FRANCK · K. HAFNER · H. MUSSO · H. PAULSEN · E. SCHMITZ
U. SCHÖLLKOPF · K. SCHREIBER · H. A. STAAB · TH. WIELAND

REDAKTION: H. ZAHN
mit W. JUNG und R. TEMME



D-6940 WEINHEIM

1983
HEFT 1

AUTORENREGISTER

- Blanc-Muesser, M., 147
Defaye, J., 147
Gau, B. P., 107
Gnichtet, H., 107
Higuchi, R., 37
Higuchi, T., 37
Horner, M., 69
Hünig, S., 69
Hüter-Paulus, S., 147
Itakura, Y., 24, 37, 56
Ito, Y., 24
Junek, H., 154
Kawasaki, T., 24, 37, 56
Kehne, A., 137
Knapp-Artmann, U., 107
Komori, T., 24, 37, 56
Lehmann, J., 147
Lorig, W., 112
Matsuo, J., 24
Nanri, H., 37
Neidlein, R., 8
Nonnenmacher, G., 150
Ribó, J. M., 1
Ritschel, W., 13, 18
Roedig, A., 13, 18
Sakamoto, K., 24, 37
Schank, K., 112
Scholz, D., 98
Seela, F., 137
Shatzmiller, S., 8
Sinnreich, D., 8
Taguchi, S., 24, 37
Trull, F., 1
Ueno, Y., 159, 161
Uray, G., 154
Werle, P., 150
Winkeler, H.-D., 137
Zuschnig, G., 154



Notizen

Eine Synthese von Nornikotin- und Nikotin-2-carboxamid

Elke Langhals, Heinz Langhals und Christoph Rüchardt*

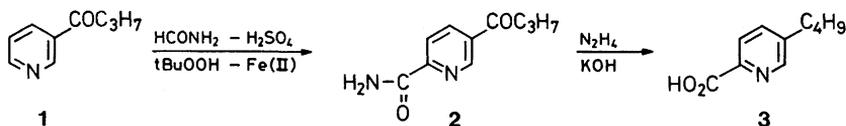
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 7. Oktober 1982

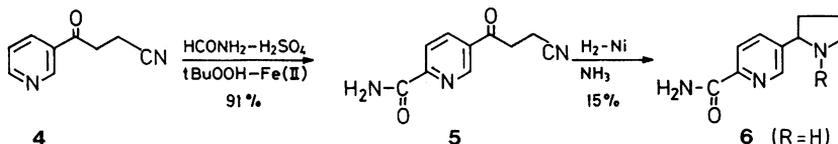
A Synthesis for Nornicotine- and Nicotine-2-carboxamide

5-(2-Pyrrolidinyl)pyridine-2-carboxamide (**6**) (R = H) was prepared starting from readily available 4-oxo-4-(3-pyridyl)butyronitrile (**4**) in three steps in an overall yield of 33% and was methylated in a Leuckart-Wallach reaction to yield **6** (R = CH₃) in 68% yield. The key step of the synthesis is the regioselective introduction of the carbamoyl group *via* Minisci reaction.

In einer vorangehenden Mitteilung¹⁾ haben wir über eine neue Synthese der Fusarinsäure (**3**) berichtet. Dabei wurde regioselektiv in die 6-Position von 3-Butyrylpyridin (**1**) durch Minisci-Reaktion²⁾ mit Formamid eine Carboxamidgruppe eingeführt (\rightarrow **2**) und durch anschließende Wolff-Kischner-Reduktion **3** erhalten. Die Reaktion ließ sich zur Synthese von 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren verallgemeinern.



Weil Fusarinsäure und andere 5-substituierte Pyridin-2-carbonsäuren blutdrucksenkende Wirkung haben¹⁾, bietet diese Synthese eine gute Möglichkeit, pharmakologisch interessante Analogverbindungen von **3** darzustellen. In diesem Zusammenhang wurde auch das nach Stetter in guter Ausbeute zugängliche 4-Oxo-4-(3-pyridyl)butyronitril³⁾ (**4**) in 91% Ausbeute zu **5** umgesetzt¹⁾.



Da die Seitenkette an C-3 unter geeigneten Bedingungen zum Pyrrolin- oder Pyrrolidinring cyclisiert werden kann⁴⁾, bieten **4** und **5** die Möglichkeit zur Synthese der Nikotin- oder Nornikotin-carbonsäureamide **6**. Wegen der breiten pharmakologischen Wirkung von Nornikotin und Nikotin, seiner hohen Rezeptorspezifität einerseits⁵⁾ und der strukturellen Verwandtschaft von **3** und **6** andererseits⁶⁾ haben wir uns um eine einfache Synthese von **6** bemüht.

Die Hydrierung von **5** mit Raney-Nickel in ammoniakalischer Ethanollösung in Anlehnung an Lit.⁴⁾ lieferte **6** (R = H), allerdings nur in 15% Ausbeute. Wir vermuten aber, daß die Isolierung

blau wird, wird weitere methanolische Salzsäure zugesetzt, bis die ursprüngliche Farbe wieder erreicht ist. Dies setzt man fort, bis keine Farbänderung mehr eintritt (ca. 2 h). Dann gibt man 10 ml konz. Salzsäure zu, (Vorsicht, HCN-Entwicklung) und läßt ca. 15 h im Abzug stehen. Man engt i. Vak. auf 10 ml ein und fügt carbonatfreie Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion zu. Durch Kühlen auf 0°C erreicht man vollständiges Abscheiden des farblosen 6 (R = H), das aus 96proz. Ethanol umkristallisiert wird; Ausb. 1.4 g (95%); die physikalischen Eigenschaften stimmen mit denen des oben beschriebenen Präparates überein.

3-(1-Pyrrolin-2-yl)pyridin (= Myosmin) (7) wurde analog 6 (R = H) aus 4 durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in NH₃-gesättigtem Ethanol dargestellt⁴⁾. Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde die Ausb. an 7 optimiert und die Bildung von Nornikotin als Nebenprodukt⁴⁾ unterdrückt (s. Tab. 1). Sdp. 104°C/0.1 Torr (Lit.⁴⁾ 82–86°C/0.5 Torr); Schmp. 42°C (Lit.⁸⁾ 40–44°C). – IR (KBr): 1620 s, 1590 m (C=N–, arom. C–C) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.05 (mc; H-4'), 2.95 (mc; H-3'), 4.08 (mc; H-5'), 7.34 (dd, J_{5,4} = 8 Hz, J_{6,5} = 5 Hz; H-5), 8.18 (dt, J_{5,4} = 8 Hz, J_{6,4} = J_{4,2} = 2 Hz; H-4), 8.65 (dd, J_{6,5} = 5 Hz, J_{6,4} = 2 Hz; H-6), 8.99 (m; H-2). – ¹³C-NMR (CDCl₃/CCl₄): δ = 22.56 (C-4'), 34.67 (C-3'), 61.58 (C-5'), 123.21 (C-5), 130.20 (C-3), 134.46 (C-4), 149.09 (C-6), 151.08 (C-2), 170.56 (C-2').

Tab. 1. Ausbeute an 7 und Nornikotin bei der Hydrierung von 4 in Abhängigkeit von der Konzentration und der Reaktionszeit

| c (4) [mmol · l ⁻¹] | t [h] | % 7 | % Nornikotin ^{a)} |
|------------------------------------|----------|-----|----------------------------|
| 85 | 40 | 53 | 13 |
| 114 | 26 | 25 | 3 |
| 91 | 20 | 43 | 0 |
| 59 | 20 | 56 | 0 |
| 59 | 20 | 69 | 0 |

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt; Genauigkeit der Messung: ± 15%.

5-(1-Pyrrolin-2-yl)-2-pyridincarboxamid (8): 1.46 g (10 mmol) 7 werden in 5 ml Formamid mit 0.56 ml (9.9 mmol) konz. H₂SO₄, 5.7 g (20.3 mmol) Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat und 2.3 g (20.5 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von 3-Acylpyridinen¹⁾ umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde wie üblich¹⁾ mit 5.6 g KOH und 6.8 g Citronensäure in 40 ml Wasser versetzt. Durch dreimalige Extraktion mit je 40 ml CHCl₃ erhält man einen ockerfarbenen Feststoff, der aus 80proz. Ethanol umkristallisiert wird; Ausb. 0.96 g (51%); Schmp. 245°C (Zers.). – IR (KBr): 3400 m, 3150 m (NH); 2980 w, 2920 w (C–H); 1680 s (Amid I); 1620 m, 1560 m (Amid II, arom. C–C) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 2.10 (mc; H-4'), 3.01 (mc; H-3'), 4.10 (mc; H-5'), 7.23 und 7.92 (s, breit; NH₂), 8.18 (dd, J_{4,3} = 8 Hz, J_{6,3} = 1 Hz; H-3), 8.27 (dd, J_{4,3} = 8 Hz, J_{6,4} = 2–3 Hz; H-4), 9.01 (m; H-6).

C₁₀H₁₁N₃O (189.2) Ber. C 63.48 H 5.86 N 22.21 Gef. C 63.11 H 5.68 N 22.15

5-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)-2-pyridincarboxamid (6, R = CH₃): Die Reaktion wird in Analogie zu Lit.⁸⁾ durchgeführt. Zu 2.65 g (50 mmol) 88proz. Ameisensäure, 2.06 g (25 mmol) 37proz. Formaldehyd und 5.0 ml Wasser gibt man bei 5°C unter Rühren und N₂-Schutzgas 1.5 g (8.0 mmol) 6 (R = H). Nach 20 min läßt man auf 25°C erwärmen und anschließend erhitzt man auf 50°C, bis die eintretende Gasentwicklung beendet ist. Dann kocht man die Lösung für 2 h unter Rückfluß. Man kühlt ab, gibt bis zur alkalischen Reaktion carbonatfreie halbkonz. Natronlauge zu und extrahiert dreimal mit je 20 ml Chloroform. Nach Säure-Basen-Trennungsgang er-

hält man ein braunes Öl, das man in Acetonitril/Methanol (10:1) löst und nach Zusatz einiger Tropfen konz. NH_3 -Lösung durch eine kleine, mit Kieselgel gefüllte Säule (\varnothing 1.6 cm, Höhe 15 cm) laufen läßt. Nach Verdampfen des Solvens isoliert man gelbe Kristalle von **6** ($\text{R} = \text{CH}_3$), die aus Acetonitril unter Zusatz von Ether umkristallisiert werden; Ausb. 1.12 g (68%) farblose Kristalle mit Schmp. 152°C . – IR (KBr): 3380 m, 3150 m (NH_2); 2940 w (C–H); 1685 s (Amid I); 1590 w, 1570 w (Amid II, arom. C–C) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.64\text{--}2.51$ (m; 5H), 2.20 (s; CH_3), 3.26 (m; 2H), 6.67 (s, verbreitert; NH_2), 7.89 (dd, $J_{4,3} = 8$ Hz, $J_{6,4} = 2$ bis 3 Hz; H-4), 7.94 (s, verbreitert; NH_2), 8.18 (d, $J_{4,3} = 8$ Hz; H-3), 8.55 (d, $J_{6,4} = 2\text{--}3$ Hz; H-6); die Kopplung zwischen den aromatischen Wasserstoffen H-3 und H-6 ist nicht aufgelöst. – MS (70 eV): $m/e = 205$ (20%, M^{\oplus}), 176 (4, $\text{M}^{\oplus} - \text{C}_2\text{H}_5$), 161 (3, 176 – CH_3), 133 (11, $\text{M}^{\oplus} - \text{HNCO}$), 84 (100, $\text{C}_4\text{H}_7\text{NCH}_3^{\oplus}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (205.3) Ber. C 64.37 H 7.37 N 20.47 Gef. C 63.48 H 7.39 N 20.56

- 1) E. Langhals, H. Langhals und C. Rüchardt, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 930.
- 2) F. Minisci, Fortschr. Chem. Forsch. **62**, 1 (1976), und zit. Lit.
- 3) H. Stetter, H. Kuhlmann und G. Lorenz, Org. Synth. **59**, 53 (1980).
- 4) E. Leete, M. R. Chedekel und G. B. Bodem, J. Org. Chem. **37**, 4465 (1972).
- 5) 5a) G. Kuschinsky und H. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Aufl., Kap. I, Thieme, Stuttgart 1974. – 5b) A. Korolkovas, Essentials of Molecular Pharmacology, Background for Drug Design, 1. Aufl. S. 197ff., Wiley, New York 1970. – 5c) F. Haglid, Acta Chem. Scand. **21**, 329 (1967); E. Leete und S. A. S. Leete, J. Org. Chem. **43**, 2122 (1978); T. A. Catka und E. Leete, ebenda **43**, 2125 (1978); L. Rondahl, Acta Pharm. Suec. **17**, 288 (1980). – 5d) H. Erdtman, F. Haglid, I. Wellings und U. S. von Euler, Acta Chem. Scand. **17**, 1717 (1963).
- 6) Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. T. Miyano, K. Suzuki und H. Fukatsu), D. A. S. 2225762 (26. Mai 1972) [Chem. Abstr. **78**, P 58248p (1973)].
- 7) J. I. Seeman, H. V. Secor, C. G. Chavdarian, E. B. Sanders, R. L. Bassfield und J. F. Whidby, J. Org. Chem. **46**, 3040 (1981).
- 8) D. F. Glenn und W. B. Edwards III, J. Org. Chem. **43**, 2860 (1978).

[152/82]