

THEODOR WIELAND und HANS BIENER¹⁾

Synthesen von in 4-Stellung substituierten Nicotinsäureamiden über die *N*-Oxyde

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

(Eingegangen am 7. Juli 1962)

Aus dem bekannten⁴⁾ 4-Nitro-nicotinsäure-1-oxyd (I) wird nach der „Anhydrid“-Methode das Amid II erhalten. Aus II läßt sich mit Na-Benzylat das 4-Benzylxy-amid III, mit Methylat die 4-Methoxyverbindung VI, mit Acetylchlorid die 4-Chlorverbindung VIIa, mit Acetylchlorid die 4-Bromverbindung VIIb und durch selektive Hydrierung die 4-Aminoverbindung VIIc herstellen. Das 4-Mercapto-nicotinsäureamid-1-oxyd (VIIId) wird durch Thiohydrogenolyse von VIIb erhalten. Katalytische Hydrierung über Pd greift vorwiegend den Substituenten in 4-Stellung an (Nitro-, Benzylxy-Gruppe, Chlor, Brom) unter Erhaltung der *N*-Oxyd-Funktion. Diese läßt sich, außer bei der Nitroverbindung II, durch Eisen in Essigsäure, besser katalytisch über Raney-Nickel selektiv abreduzieren. Die so u. a. hergestellten 4-Halogen-nicotinsäureamide XI und XII enthalten reaktives Halogen und lassen sich durch SH^\ominus oder $\text{SO}_3\text{H}^\ominus$ zum 4-Mercapto-nicotinsäureamid (XVIII) oder zur 4-Sulfonsäure XVII umsetzen.

Die im Zusammenhang mit der Biochemie der Wasserstoffübertragenden Coenzyme interessierenden Pyridon-(4)- und 4-Methoxy-pyridin-carbonsäure-(3)-amide sind im hiesigen Laboratorium vor kurzem auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert worden^{2,3)}. Bei einer dieser Synthesen³⁾ benützten wir das nach E. C. TAYLOR und J. S. DRISCOLL⁴⁾ leicht zugängliche 4-Nitro-nicotinsäure-1-oxyd (I), in welchem nach der dort angegebenen Vorschrift die Nitrogruppe gut durch verschiedene nucleophile Reste, u. a. auch durch den Benzylxyrest, substituierbar ist. Die 4-Benzyloxysäure V wurde damals³⁾ verestert, aus dem Ester das Amid und aus diesem durch katalytische Hydrierung über das *N*-Oxyd der 4-Hydroxyverbindung das Pyridon IV erhalten. Eine weitere Vereinfachung hat sich nun dadurch ergeben, daß man die Einführung des Amidstickstoffs mit Ammoniak schon auf der Stufe der Nitrosäure I nach der Methode der gemischten Anhydride⁵⁾ erreichen kann. Im so gewonnenen 4-Nitro-nicotinsäureamid-1-oxyd (II) ist die Nitrogruppe mindestens ebenso leicht wie in I nucleophil substituierbar, so daß z. B. mit Na-Benzylat das 4-Benzylxy-nicotinsäureamid-1-oxyd (III) und aus ihm durch katalytische Hydrierung das Pyridon IV hergestellt werden kann.

1) Teil der Dissertation. H. BIENER, Univ. Frankfurt a. M. 1962, D 30.

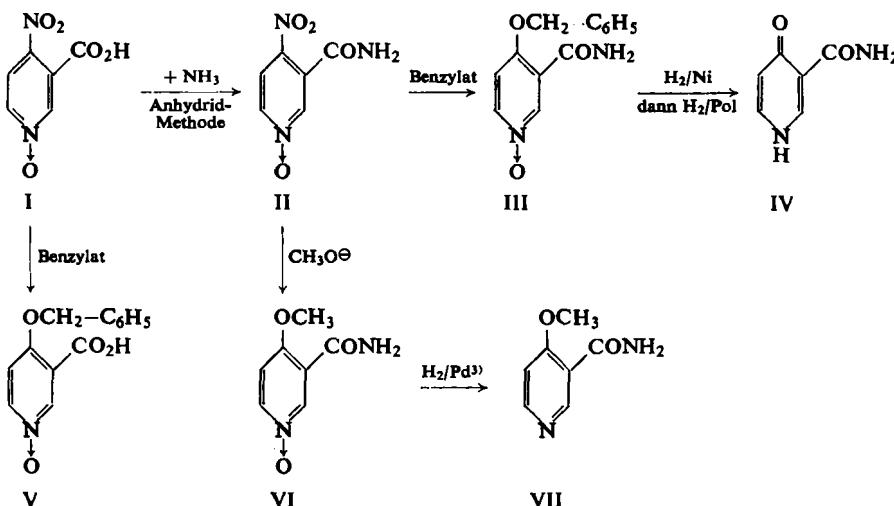
2) TH. WIELAND, CH. FEST und G. PFLEIDERER, Liebigs Ann. Chem. 642, 163 [1961].

3) H. BIENER und TH. WIELAND, Chem. Ber. 95, 277 [1962].

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

5) TH. WIELAND und H. BERNHARD, Liebigs Ann. Chem. 572, 190 [1951]. H. W. KRAUSE und H. LANGENBECK, Chem. Ber. 92, 155 [1959], hatten beim isomeren 4-Nitro-pyridin-carbonsäure-(2)-1-oxyd mit der Anhydridmethode keinen Erfolg.

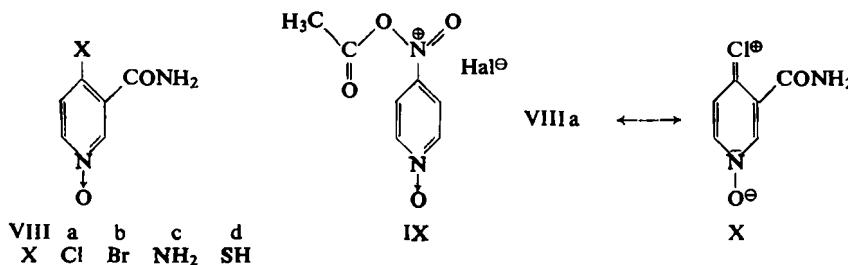
Bei der Hydrierung von III mit dem vorher³⁾ verwendeten Pd-Kieselgel-Kontakt wird zuerst der Benzylrest abgespalten und das 4-Hydroxy-nicotinsäureamid-1-oxyd fällt z. T. aus der Lösung aus. Um dies zu vermeiden, verwenden wir jetzt zuerst



Raney-Nickel, wobei selektiv der *N*-Oxidsauerstoff entfernt wird und hydrieren daraufhin im selben Gefäß das 4-Benzylxy-nicotinsäureamid (XV) unter Zugabe des Pd-Katalysators zu Ende. Der besonders leicht erfolgende Ersatz von NO₂ in II durch Methoxyl macht über das Methoxyamid VI auch 4-Methoxy-nicotinsäureamid (VII) gut zugänglich.

Die Substituierbarkeit der Nitrogruppe im Amid II wurde zu einigen weiteren Umsetzungen ausgenützt. Man erhielt in der nachfolgend beschriebenen Weise die 4-substituierten Verbindungen VIII. Die 4-Halogenverbindungen entstehen (außer mit den Halogenwasserstoffsäuren) bei der Einwirkung von Acetylchlorid bzw. Acetylchlorid auf II⁶⁾ in eigenartiger, vielleicht über das Ionenpaar IX verlaufender Substitutionsreaktion.

Acetyljodid lieferte, in Benzol angewandt, eine Verbindung, die aus Wasser in Form langer, schwarzglänzender Nadeln herauskommt und sehr zersetzblich ist. Von ihr konnte keine stimmende Analyse erhalten werden; der Jodwert lag stets 5–10% zu hoch.



⁶⁾ Siehe in den zusammenfassenden Darstellungen von E. OCHAI, J. org. Chemistry 18, 534 [1953] und K. THOMAS und D. JERCHEL, Angew. Chem. 70, 719 [1958].

Die 4-Aminoverbindung VIIIc gewinnt man leicht durch selektive katalytische Hydrierung der Nitroverbindung, bei der die Nitrogruppe sehr viel rascher als die N-Oxydfunktion angegriffen wird.

Von den Halogenverbindungen VIIIa und b erwartete man leichte Substituierbarkeit der Halogene, die durch Zugabe von Ag-Ionen noch verstärkbar sein sollte. Es zeigte sich aber, daß die Verbindungen sogar beim Erhitzen mit Silbernitratlösung kein Halogenid abgeben. Chlor und Brom erweisen sich beim *N*-Oxyd als sehr fest gebunden, was auf Grund der Beteiligung einer Grenzstruktur X am Grundzustand verständlich ist, die in der 4-Nitroverbindung kein Analogon hat. Dort bewirkt die Nitrogruppe eine Verarmung des Ringes an Elektronen, so daß er dem nucleophilen Angriff leicht zugänglich wird. Trotz der festen Bindung läßt sich Brom bei VIIIb durch das besonders stark nucleophile Hydrogensulfidion bei längerem Kochen substituieren, wodurch man die 4-Mercaptoverbindung VIII d erhält. Diese kann aus II nicht mit Hydrogensulfid erhalten werden, da hierbei die Reduktion der Nitrogruppe bevorzugt ist⁴⁾.

Einige der von uns synthetisierten Nicotinamid-*N*-oxyde enthalten in 4-Stellung gegen Reduktionsmittel empfindliche Substituenten, so daß die Entfernung des *N*-Oxyd-Sauerstoffs dort gewisse Schwierigkeiten bot. Bei der 4-Nitroverbindung II konnte die selektive Reduktion bisher überhaupt nicht verwirklicht werden. Im Gegensatz zu den Aminoxyden der aliphatischen Reihe sind die aromatischen *N*-Oxyde schwer reduzierbar; sie sind sogar gegen Triphenylphosphin in siedendem Eisessig resistent⁷⁾. Daher greifen alle starken Reduktionsmittel, wie sie in einer soeben erschienenen Abhandlung von F. KRÖHNKE und H. SCHÄFER⁸⁾ aufgezählt sind, und zu denen noch die Anwendung von Natrium⁹⁾ oder Schwefel¹⁰⁾ in flüssigem Ammoniak hinzuzufügen wäre, die Nitrogruppe bevorzugt an. Auch das besonders empfohlene, und im Fall des 4-Nitropyridin-1-oxyds geeignete⁸⁾ Phosphortrichlorid in Chloroform hat sich in unserem Falle nicht bewährt, da es in II außer der Entfernung des Sauerstoffs vom Ring-N, ähnlich wie Acetylchlorid, NO₂ durch Cl ersetzt und zusätzlich aus dem 4-Chlor-nicotinsäureamid (XI) auch noch Wasser unter Bildung des Nitrils XIII abspaltet.

Die katalytische Hydrierung über Palladium führt bei II zum 4-Amino-*N*-oxyd VIIIc (s. oben), die etwas länger dauernde über Raney-Nickel in Methanol-Eisessig zum 4-Amino-nicotinsäureamid XIV, das früher von St. H. Fox¹¹⁾ durch Hofmannschen Abbau des Cinchomeronsäure-4-monoamids hergestellt worden war. Dasselbe erhält man auch durch Reduktion von II mit Eisen in 25-proz. Essigsäure. Dieses Reduktionsmittel wurde erstmals von H. J. DEN HERTOG und W. P. COMBÉ¹²⁾ bei Pyridin-*N*-oxyden angewendet.

⁷⁾ L. HORNER und H. HOFFMANN, Angew. Chem. **68**, 473 [1956].

⁸⁾ Chem. Ber. **95**, 1098 [1962].

⁹⁾ M. ISHIKAWA und K. TOKUYAMA, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka] **1**, 231 [1953]; C. A. **51**, 8739 [1957].

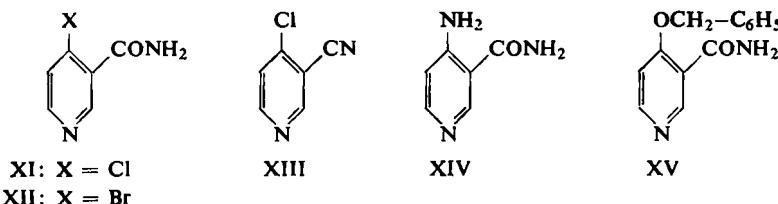
¹⁰⁾ K. TAKEDA und K. TOKUYAMA, J. pharmac. Soc. Japan **75**, 620 [1955]; C. A. **50**, 3443 [1956].

¹¹⁾ J. org. Chemistry **17**, 547 [1952].

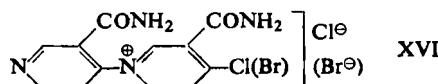
¹²⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **70**, 581 [1951].

Die selektive Entfernung des *N*-Oxyd-Sauerstoffs aus der 4-Benzylxyverbindung III zum 4-Benzylxy-nicotinsäureamid XV gelang mit Eisen in 25-proz. Essigsäure und, in besserer Ausbeute, katalytisch über Raney-Nickel. Dieser Katalysator zeichnet sich überhaupt an selektiver Wirksamkeit bei der Entfernung des Oxydsauerstoffs aus¹³⁾. So gelang mit seiner Hilfe auch die Reduktion der *N*-Oxyde von 4-Chlor- und 4-Brom-nicotinsäureamid (VIIIa und b) und somit die Synthese von 4-Chlor-(XI) und 4-Brom-nicotinsäureamid (XII). Palladium wirkt hierbei gerade entgegengesetzt, indem in seiner Gegenwart unter Erhaltung der *N*-Oxyd-Funktion Halogen hydrogenolytisch aus der 4-Stellung entfernt wird¹⁴⁾.

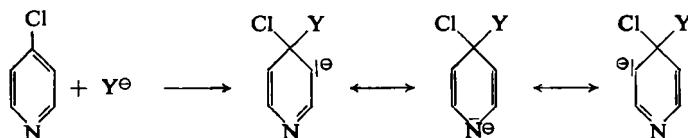
Von den mit Raney-Nickel erhaltenen 4-substituierten Nicotinsäureamiden VII, XI, XII, XIV und XV sind die Halogenverbindungen XI und XII nicht sehr beständig; sie färben sich bei längerem Aufbewahren, besonders in Lösung, gelb, wobei Halogen-



ionen nachweisbar sind. Bei dem Zersetzungsprodukt, das nicht kristallisiert erhalten werden konnte, dürfte es sich um ein Pyridyl-pyridiniumsalz (XVI) handeln, wie es nach J. P. WIBAUT und F. W. BROEKMAN in entsprechender Weise bei der Zersetzung von 4-Chlor- oder 4-Brom-pyridin entsteht¹⁵⁾.



Die geschilderte Zersetzung läßt erkennen, daß in den Pyridinverbindungen das 4-ständige Halogen viel leichter nucleophil zu substituieren ist als bei den *N*-Oxyden, wohl deshalb, weil im Addukt der nucleophilen Verbindung Y^\ominus die negative Ladung delokalisiert ist.



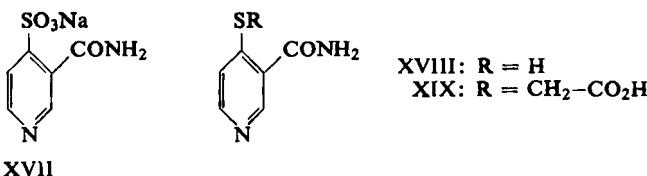
Aus diesem Grund war es auch möglich, in XI oder XII Halogen durch die besonders nucleophilen Anionen SO_3H^\ominus oder SH^\ominus zu ersetzen. Wir erhielten dabei die

¹³⁾ Vgl. E. HAYASHI, H. YAMANAKA und K. SHIMIZU, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 6, 323 [1958]; 7, 141 [1959].

¹⁴⁾ Siehe dazu auch A. R. KATRITZKI und A. M. MONRO, J. chem. Soc. [London] 1958, 1263.

¹⁵⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 58, 885 [1939].

Nicotinsäureamid-sulfonsäure-(4) (als Na-Salz XVII) und das 4-Mercapto-nicotinsäureamid (XVIII). Dieses ließ sich mit Chloressigsäure zum 4-Carboxymethyl-mercaptop-nicotinsäureamid (XIX) alkylieren.



Bei den Verbindungen IV, XIV und XVIII deuten die relativ hohen Schmelzpunkte und die Schwerlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln auf sehr starkes Vorwiegen der nichtaromatischen Pyridonform (wie IV) im Tautomeriegleichgewicht hin. Dies ergibt sich auch aus den in KBr aufgenommenen IR-Spektren, die mit denen der entsprechenden *N*-Oxyde in der Dissertation¹⁾ ausführlicher diskutiert werden.

Dem FONDS DER CHEMIE danken wir für Unterstützung, die u. a. die Gewährung einer Studienbeihilfe an H. B. zum Inhalt hatte.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Nitro-nicotinsäureamid-1-oxyd (II): In einem mit Rührer, Tropfrichter und CaCl₂-Rohr versehenen Dreihalskolben werden 11 g (0.06 Mol) staubtrockenes 4-Nitro-nicotinsäure-1-oxyd⁴⁾ in 150 ccm absol. Dioxan suspendiert. Bei Zugabe von 16.8 ccm (0.12 Mol) Triäthylamin geht ein Teil der Säure in Lösung. Man fügt dann 180 ccm absol. Tetrahydrofuran zu, wobei sich alles lösen soll, und kühlt schnell auf -15° ab. Während der ganzen Reaktion wird kräftig gerührt. Sobald -15° erreicht sind, lässt man innerhalb von 10 Min. 11.4 ccm (0.12 Mol) Chlorameisensäure-dithylester zutropfen, wobei die Temperatur nicht über -12° steigen darf. Es fällt Triäthylamin-hydrochlorid aus. Rasches Arbeiten ist bis hierhin nötig, weil die Säure leicht aus der bei dieser Temperatur übersättigten Lösung auskristallisiert. Der Ansatz wird noch 3 Stdn. bei -15° gerührt, dann entfernt man die Kühlung und gibt in einem Guß unter starkem Röhren 90 ccm konz. Ammoniak von 0° zu. Nach wenigen Minuten wird die organische Phase und ein Teil des Wassers bei 40° i. Vak. abgedampft, bis das Amid auszkristallisiert beginnt. Die Kristallisation wird im Kühlschrank vervollständigt. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 7.2 g (65% d. Th.) lange, leuchtendgelbe Prismen, die sich in Wasser und Äthanol gut, in Essigester mäßig, in Benzol und Chloroform nicht lösen. Schmp. 204–205° (Zers.).

C₆H₅N₃O₄ (183.1) Ber. C 39.36 H 2.75 N 22.92 Gef. C 39.52 H 2.88 N 22.84

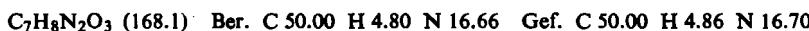
4-Benzylxy-nicotinsäureamid-1-oxyd (III): Eine Suspension von 1.8 g II in 30 ccm reinem Benzylalkohol wird mit der Lösung von 300 mg Na in 25 ccm Benzylalkohol 3 Stdn. bei 70° geschüttelt und dann 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstandene braune Niederschlag wird abzentrifugiert und der Überstand durch Gefriertrocknen vom Lösungsmittel befreit (bei Vakuumdestillation tritt Zersetzung ein). Das gelbe Produkt muß mehrmals aus absol. Äthanol umkristallisiert werden. Es ist nach Schmp. (147°) und UV-Spektrum mit dem über den Methylester erhaltenen Produkt³⁾ identisch. Ausb. 35% d. Th.

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.2) Ber. C 63.92 H 4.95 N 11.47 Gef. C 64.22 H 4.95 N 11.33

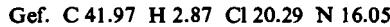
Pyridon-(4)-carbonsäure-(3)-amid (IV): Bei der vor kurzem beschriebenen³⁾ Hydrierung von III mit H₂ und Pd-Kieselgel verlangsamt sich die H₂-Aufnahme nach einiger Zeit wegen

des Ausfallens des 4-Hydroxy-nicotinsäureamid-1-oxyds, das isoliert werden konnte. Will man die Hydrierung rascher durchführen, so hydriert man zuerst über Raney-Ni, in dessen Gegenwart bevorzugt der *N*-Oxydsauerstoff angegriffen wird (siehe auch später) und dann im selben Ansatz mit Pd-Katalysator: 2 g III werden in 100 ccm Methanol mit Raney-Nickel/H₂ geschüttelt, bis 1 Mol Wasserstoff aufgenommen ist, was etwa 1 Stde. dauert. Dann gibt man 0.8 g Palladium auf Kieselgel hinzu (Wasserstoff zuerst absaugen!), hydriert zu Ende und arbeitet auf wie angegeben³⁾.

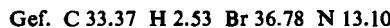
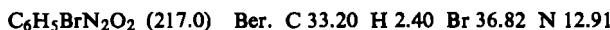
4-Methoxy-nicotinsäureamid-1-oxyd (VI): 1.8 g II werden in 100 ccm absol. Methanol suspendiert, unter Umschütteln langsam mit einer Lösung von 250 mg Na in 40 ccm absol. Methanol versetzt und 75 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Beim Erwärmen löst sich das Amid, zugleich verschwindet seine gelbe Farbe fast völlig. Nach beendeter Reaktion wird das Methanol i. Vak. abgezogen. Den Rückstand nimmt man in absol. Methanol auf, filtriert vom schwerlöslichen Natriumnitrat ab und engt ein. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Methanol ist das Produkt analysenrein. Ausb. 57% d. Th. Schmp. 200° (Zers.).



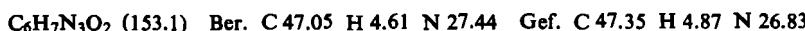
4-Chlor-nicotinsäureamid-1-oxyd (VIIa): 5 g trockenes II werden in 25 ccm Acetylchlorid suspendiert und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 24 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Anfangs entwickeln sich dabei nitrose Gase. Nach dem Abkühlen wird schnell filtriert, das Produkt mit Acetylchlorid und viel Äther gewaschen und noch anhaftendes Säurechlorid sofort im Vakuumexsikkator über KOH entfernt. Umkristallisieren aus Wasser, dem dabei vorsichtig Natronlauge zum Einhalten neutraler Reaktion zugesetzt wird. VIIa kristallisiert in feinen farblosen Nadeln, die in heißem Wasser und Nitrobenzol leicht, in Alkohol und Pyridin mäßig löslich sind; unlöslich in Acetonitril und Chloroform. Schmp.: bei 173–175° unter plötzlicher Zersetzung. Eine Probe verpufft beim Erhitzen auf dem Spatel. Ausb. 65%.



4-Brom-nicotinsäureamid-1-oxyd (VIIb): 12 g II werden mit 50 ccm Acetylchlorid 4 Stdn. bei 50° geschüttelt. Die Reaktion ist heftiger als beim 4-Chlor-Derivat, das Säurebromid wird tief braun. Die Aufarbeitung geht analog VIIa vor sich, beim Umkristallisieren ist jedoch die Verwendung von Aktivkohle zu empfehlen, um das in größeren Mengen auftretende freie Brom zu adsorbieren. Farblose Prismen, die sich ab 155° langsam zersetzen. Ausb. 68%.



4-Amino-nicotinsäureamid-1-oxyd (VIIc): 0.75 g II werden in 50 ccm Methanol mit 0.5 g Palladium-Kieselgel-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemperatur mit H₂ unter Atmosphärendruck hydriert, bis knapp 3 Mol Wasserstoff aufgenommen sind. Die Hydrierung dauert etwa 10 Stdn., kann aber durch Zusatz von 5 ccm Eisessig beschleunigt werden. Man filtriert den Katalysator ab, kocht ihn mit wenig Wasser aus und löst zum Umkristallisieren in diesem Wasser den Rückstand des Filtrats, das i. Vak. eingedampft wurde. VIIc bildet nach Umkristallisieren aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle voluminöse Nadelpolster, die sich gut in heißem Wasser und mäßig in Äthanol lösen und um 300° zersetzen. Ausb. um 30% d. Th.



4-Mercapto-nicotinsäureamid-1-oxyd (VIIId): Zu einer Lösung von 1 g frisch bereitetem Kaliumhydrogensulfid in 25 ccm absol. Methanol gibt man 1.2 g VIIib und kocht die Suspension 14 Stdn. unter Rückfluß. Sie färbt sich dabei gelbgrün, und die Bromverbindung geht in Lösung, während sich Kaliumbromid abscheidet. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat tropfenweise mit rauchender Salzsäure versetzt. Dabei fällt ein dicker gelber Niederschlag aus. Wenn ein weiterer Tropfen keine Trübung mehr verursacht, wird filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Eindampfrückstand ergibt nach Umkristallisieren aus Wasser die Mercaptoverbindung in 30—45-proz. Ausbeute. Eine weitere Menge lässt sich aus dem mit Salzsäure gefällten Niederschlag durch Umkristallisieren aus Wasser gewinnen. Diese Fraktion ist weniger rein. VIIId bildet lange, gelbe Nadeln, die sich bei 165—167° unter vorherigem Sintern zersetzen.

C₆H₆N₂O₂S (170.2) Ber. C 42.35 H 3.55 N 16.46 S 18.84
Gef. C 42.39 H 3.76 N 16.22 S 18.41

4-Chlor-nicotinsäurenitril (XIII): 1.5 g II werden mit 9 ccm PCl₃ und 1.5 g PCl₅ 10 Stdn. bei 65° geschüttelt. Der Ansatz wird dabei zweiphasig, die untere Flüssigkeit ist gelb, die Oberphase farblos. Nach beendeter Reaktion destilliert man aus dem Ansatz die flüchtigen Anteile i. Vak. bei 50° ab und löst den gelben, fest gewordenen Rückstand in wenig Eiswasser. Dann wird die Lösung mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und 8—10 mal mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels bleibt eine farblose kristalline Masse zurück, die aus XIII und 4-Chlor-nicotinsäureamid (XI) besteht. XIII wird durch Auskochen mit Petroläther, in dem XI schwer löslich ist, abgetrennt. Es kristallisiert aus Petroläther oder Wasser in zentimeterlangen feinen Nadeln, die in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich sind und bei 102° schmelzen.

C₆H₃N₂Cl (138.6) Ber. C 52.01 H 2.18 Cl 25.59 N 20.22
Gef. C 52.13 H 2.29 Cl 25.39 N 20.09

XIII darf nicht im Vakuum aufbewahrt werden, da es merklich flüchtig ist. — Aus dem in Petroläther unlöslichen Rückstand kann man durch Umkristallisieren aus wenig Methanol 4-Chlor-nicotinsäureamid (XI) gewinnen, doch empfiehlt sich hierzu die unten angegebene Darstellungsweise.

Reduktive Entfernung des N-Oxydsauerstoffs

4-Chlor-nicotinsäureamid (XI)

a) **Reduktion mit Eisen/Essigsäure:** Eine Mischung von 1.5 g VIIia mit 0.6 g Eisenpulver (Ferrum reductum Merck) wird mit 10 ccm 25-proz. Essigsäure im Ölbad auf 100—105° (Außentemperatur) erhitzt. Nach 75 Min. lässt man abkühlen, setzt 15 ccm Eiswasser zu, macht unter Kühlung mit konz. Natronlauge alkalisch und zentrifugiert den Niederschlag ab. Der Überstand und das Waschwasser des Bodensatzes werden zusammen 8—10 mal mit Äther ausgeschüttelt. Eine bessere Extraktion ist durch Perforieren möglich. Nach dem Trocknen mit K₂CO₃ und Abdampfen des Äthers erhält man das rohe Chlor-amid in 40-proz. Ausbeute. Es wird aus wenig Methanol umkristallisiert. XI färbt sich ab 100° gelb und zerfällt sich beim weiteren Erhitzen ohne zu schmelzen.

b) **Katalyt. Hydrierung über Raney-Nickel:** 5 g VIIia werden in 125 ccm Methanol suspendiert und über 3 ccm Raney-Nickel, das vorher mit H₂ gesättigt wurde, bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Obwohl die Hydrierung in Suspension vorgenommen werden muß, ist sie in ca. 3 Stdn. beendet (1 Mol H₂) und alles in Lösung gegangen. Man filtriert den Katalysator ab und dampft die Lösung i. Vak. ein. Das Chlor-amid er-

scheint in feinen, farblosen Nadeln, die aus wenig Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute über 90% d. Th. Es ist ziemlich schwer in Essigester und Benzol löslich, besser in Äther und Chloroform, gut in Wasser und Methanol.

$C_6H_5ClN_2O$ (156.6) Ber. C 46.02 H 3.22 Cl 22.65 N 17.86
Gef. C 46.25 H 3.19 Cl 22.53 N 17.85

4-Brom-nicotinsäureamid (XII) kann wie vorstehend nach beiden Verfahren dargestellt werden, doch ist die Hydrierung über Raney-Nickel vorzuziehen. Zum Umkristallisieren wurde Benzol verwandt. Wegen der größeren Zersetzungswärme ist dabei viel Vorsicht nötig. Man erhält feine farblose Nadeln, die sich ab 120° gelb färben und bei ca. 140° ganz zersetzt sind. Sehr gut löslich in Wasser und Äthanol, mäßig in Äther und Benzol, fast unlöslich in Petroläther.

$C_6H_5BrN_2O$ (201.0) Ber. C 35.86 H 2.51 Br 39.75 N 13.94
Gef. C 36.31 H 2.75 Br 39.20 N 13.86

4-Benzylxyloxy-nicotinsäureamid (XV): Die Reduktion des N-Oxyds III gelingt ebenfalls durch katalyt. Hydrierung über Raney-Nickel oder mit Eisen/Essigsäure: 500 mg III werden mit 200 mg Eisenpulver vermischt, mit 5 ccm 25-proz. Essigsäure übergossen und 2½ Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie XI. XV fällt als Öl an und kristallisiert erst nach langem Aufbewahren in der Kälte in farblosen Nadeln, die in Wasser und organ. Lösungsmitteln gut löslich sind. Sie wurde als *Pikronolat* analysiert: Eine konzentrierte äthanolische Lösung wird heiß mit einem Überschuß einer 0.25 m Lösung von Pikrolonsäure in Äthanol versetzt. Das gelbe Salz fällt sofort aus. Es wird aus viel Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 178°.

$C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ (492.4) Ber. C 56.09 H 4.09 N 17.07 Gef. C 56.03 H 4.20 N 17.24

4-Amino-nicotinsäureamid (XIV): Die Reduktion von II über Raney-Nickel dauert zwar länger als die mit Eisen in 25-proz. Essigsäure, ergibt aber ein reineres Produkt und bessere Ausbeuten. — Zu einer Suspension von ca. 3 ccm mit Wasserstoff gesätt. Raney-Nickel in 150 ccm Methanol und 8 ccm Eisessig gibt man 5 g fein gepulvertes II und hydriert bei 20° und Normaldruck, bis 4 Mole Wasserstoff aufgenommen sind, was etwa 3—4 Tage dauert. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert, mit heißem Wasser gewaschen und der Rückstand der methanol. Lösung, die man i. Vak. eingedampft hat, in dem Waschwasser gelöst. Man macht unter Kühlung mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert die Lösung mehrere Tage im Perforator. Im Siedekolben scheiden sich farblose Kristalle ab, die nach Dekantieren des Äthers, aus wenig Wasser umkristallisiert, lange, derbe Prismen bilden, die gut in Wasser und schlecht in Äther löslich sind. Ausb. 20—25%. Schmp. 233 bis 234° (Lit.¹¹): 229.5—230.5°.

$C_6H_7N_3O$ (137.1) Ber. C 52.54 H 5.15 N 30.64 Gef. C 52.53 H 5.21 N 30.40

Na-Salz der Nicotinsäureamid-sulfonsäure-(4) (XVII): 0.8 g XI und 0.7 g *Natriumsulfit* (etwa molare Mengen) werden in 5 ccm Wasser gelöst und im Ölbad unter Rückfluß 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Die Lösung wird heiß filtriert; bei langsamem Abkühlen auf 0° kristallisiert das Natriumsalz in farblosen derben Prismen aus, die sich, aus Wasser umkristallisiert, bei 280—290° zersetzen. Sehr gut löslich in Wasser, gut in Dimethylformamid, nur wenig in Äthanol und Aceton. Ausb. 85% d. Th.

$Na \cdot C_6H_5N_2O_4S$ (224.2) Ber. N 12.50 S 14.30 Gef. N 12.30 S 14.12

4-Mercapto-nicotinsäureamid (XVIII): Die Lösung von 1.5 g XII und 1.2 g frisch hergestelltem *Kaliumhydrogensulfid* in 15 ccm absol. Methanol wird 5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zu lebhaftem Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und tropfenweise mit rauchender Salzsäure versetzt, bis nichts mehr ausfällt. Der gelbe Niederschlag ergibt

nach Umkristallisieren aus Wasser in 55-proz. Ausbeute gelbe Prismen, die in heißem Wasser und Dimethylformamid gut, in Eisessig und Äthanol schwer, in Chloroform und Äther praktisch unlöslich sind. XVIII schmilzt ab 220° unter beginnender Zersetzung, die bei ca. 250° vollständig ist, zu einer roten Flüssigkeit.

$C_6H_6N_2OS$ (154.2) Ber. C 46.74 H 3.92 N 18.17 S 20.79

Gef. C 46.70 H 4.34 N 18.53 S 21.27

4-Carboxymethylmercapto-nicotinsäureamid (XIX): Zu einer Lösung von 0.5 g Chloressigsäure in 20 ccm Wasser gibt man 0.9 g fein pulverisiertes XVIII und erhitzt unter häufigem Umschütteln am Rückflußkühler zum Sieden. Nach kurzer Zeit beginnt der Thioäther auszufallen. Man kocht den Ansatz noch 30 Min., lässt abkühlen, filtriert und wäscht mit viel Wasser und Äthanol. Da das fast farblose Reaktionsprodukt in allen üblichen organ. Lösungsmitteln schwer löslich ist, wird es durch mehrmaliges Auflösen in verd. Natronlauge, Ausfällen mit Salzsäure und gründliches Waschen gereinigt. Es zeigt bei 240° beginnende Zersetzung, die bei 270° vollständig ist.

$C_8H_8N_2O_3S$ (212.2) Ber. C 45.27 H 3.79 N 13.20 S 15.11

Gef. C 44.11 H 3.67 N 12.83 S 15.23