

BULLETIN OF THE
CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN



Synthese des Adermins und dessen verwandte
Pyridiumverbindungen.

Von Katashi MAKINO, Shiro MORII, F. S. CHANG und Yoshiya TAGAMI.

(Eingegangen am 26. November 1943.)

Heute kennt man drei Hautschutzstoffe von Vitamin B-Komplexen, die das Auftreten von pellagraähnlichen Hauterkrankungen verhindern können. Der erste ist der Hühner-pellagraschutzstoff, d. h. Filtratfaktor, welcher von R. J. Williams als "Pantothen säure" ("Pantothenic Acid") identifiziert wurde. Der zweite ist der die pellagra von höheren Wirbel säuletieren (Mensch, Apfe, Schwein) heilende Faktor, d. h. P-P-Faktor, der als Nicotinsäure identifiziert wurde.

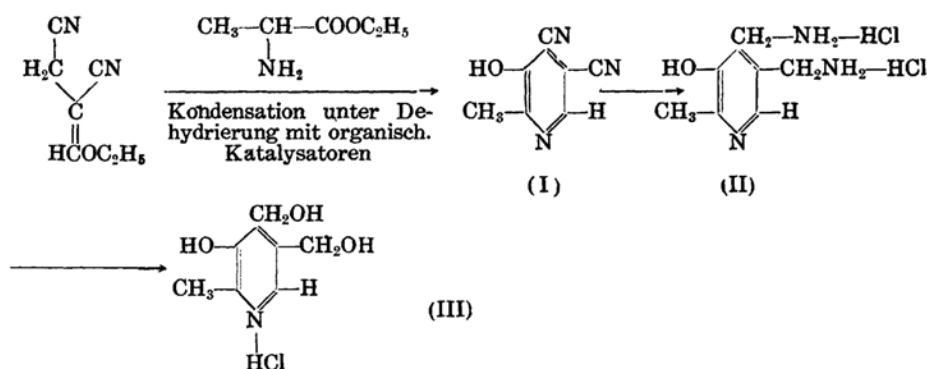
Der dritte ist der Rattenpellagraschutzstoff, welches den Gegenstand der vorliegenden Mitteilung darstellt.

1935 ist P. Györgi gelungen, bei Ratte durch Verabreichung von Sherman-Bourquin-Diät mit Aneurin und Laktoflavin die pellagraähnliche Hauterkrankung zu erzeugen und die Existenz von einem derartige Erkrankung heilenden Faktor nachzuweisen. Dieser Faktor wurde von Kuhn Adermin genannt. Diese Entdeckung ist weiter nach und nach von Harris, Copping und anderen Forschern bestätigt worden. 1938 wurde von Keresztesy, Kuhn, Ichiba und Györgi das Adermin krystallin erhalten. Chemische Untersuchung wurde von Kuhn, Wendt, Westphal und Forschern aus Merck & Co. unternommen. Nun wurde Adermin durch 3,4-Di (oxymethyl)-5-oxy-6-methylpyridin ausgedrückt.

Anschliessend an der Konstitutionserklärung wurde der synthetische Versuch von verschiedenen Seiten ausgeführt. Wir haben bereits vom Frühjahr 1939, wie aus Aprilheft von J. of Oriental Medicine (1939) ersichtlich, die synthetische Darstellung dieses Vitamins nach der unterstehenden Formelfolge begonnen, aber die erste Stufe (I) vom Ringschluss schieb äusserst schwierig, trotzdem viele Ausgangsmaterialien bei Gegenwart von organischen Katalysatoren dazu verwendet wurden.

Es wurde nur eine geringe Menge Substanz gewonnen, deren Zusammensetzung dem 3,4-Dicyan-5-oxy-6-methylpyridin (I) entsprach, die mit 4 Mol. Wasserstoff zu Diaminokörper (II) reduziert wurde, welcher dann mit Nitrit in salzsaurer Lösung diazotiert wurde. Es entstand eine geringe Menge von Hydrochlorid, deren Zusammensetzung dem (III) entsprach. Sie gab eine starke Ferrichloridreaktion. F. 205°.

2-Methyl-3-oxy-4,5-dicyanpyridin (I). 27 g. Aethoxymethylenbernsteinsäure-dinitril wurde mit 24 g. Alaninaethylester, 25 g. FeCl₃, 10 g. Chinon und 5 ccm. Piperidin in Eisessig unter Durchleiten von Sauerstoff bei 135° 2 Stunden lang erhitzt. Die ganze Gemenge färbte sich schwärzlich braun. Nach dem Erkalten behandelte man das Gemisch mit heissem



Alkohol, filtrierte ab. Das alkoholische Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Alkohol, dann mit Aether behandelt. Die unlösliche Substanz (Ig.) wurde aus Methylalkohol unter Zusatz vom Tierkohle 9 mal umkristallisiert. F. ca. 60°.

2-Methyl-3-oxy-4,5-diaminomethylpyridin-dihydrochlorid (II). Man löste 0.2 g. 2-Methyl-3-oxy-4,5-dicyanpyridin in Eisessig, leitete trockne HCl ein, und hydrierte unter Zusatz von 0.2 g. 15% Palladiumtierkohle. Nach Beendigung der katalytischen Hydrierung filtrierte man die Palladium-Tierkohle, engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Alkohol dreimal umkristallisiert. (35 mg.)

Ber. für $\text{C}_8\text{N}_3\text{OH}_{13}\cdot 2\text{HCl} + 2\text{H}_2\text{O}$: N, 15.2; Gef. N, 14.7.

2-Methyl-3-oxy-4,5-dioxymethylpyridin-hydrochlorid (III). Man löste 30 mg. Diaminokörper in 5 ccm N-HCl, der dann mit einem geringen überschuss von NaNO_2 zugesetzt und auf 80° erwärmt wurde. Nach dem Nachlassen von Gasentwicklung wurde die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert (5 mg.). F. 205°.

$\text{C}_8\text{NH}_{12}\text{O}_3\text{Cl}$: Ber. N, 6.8; Gef. N, 6.5.

Ferrichloridreaktion positiv. Eine Mischprobe mit dem nativen Aderminhydrochlorid schmolz bei 205°.

$\text{C}_8\text{NH}_{12}\text{O}_3\text{Cl}$: Ber. N, 6.8; Gef. N, 6.4.

Inzwischen wurde in Amerika⁽¹⁾ aus Forschungsinstitut von Merck & Co. eine Synthese des Adermins veröffentlicht. Sodass haben wir auch versucht, Adermin-4-methylaether und Adermin-4-äthylaether zu synthetisieren. Die Resultate wurden vorläufig in August⁽²⁾ und in September⁽³⁾ veröffentlicht. (In Juliheft (1939) von Naturwissenschaft erschien eine Arbeit über Aderminsynthese von Kuhn und anderen veröffentlicht.)

Im folgenden sollen wir kurz über die Synthese von Adermin-4-methyl-

(1) S. A. Harris und K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **61** (1939), 1245.

(2) S. Morii und K. Makino, *Tokyo Iji Shinshi*, **3148** (Aug. 1939), 27; *Enzymologia*, **7** (1940), 383.

(3) S. Morii und K. Makino, *J. of Orient. Medicine*, **31** (Oct. 1939), 886. (Vortrag auf dem XXVI Kongress der Mandschuk. Mediz. Ges. Harbin, Sept. 2, 1939).

aether berichten. Zunächst wurde Methoxyessigsäureaethylester in Benzollösung bei Gegenwart von 1 Mol. Na mit einem geringen Überschuss von Azeton zu Methoxyazetylazeton (IV, $K_{p50}125^\circ$) kondensiert. Dies lieferte bei der Einwirkung mit Cyanacetamid in Alkohollösung das 2-Oxy-3-cyan-4-methoxymethyl-6-methylpyridin (V), welches aus Alkohol umkristallisiert wurde. F. 226° .

$C_9H_{10}O_2N_2$: Ber. N, 15.74; Gef. N, 15.62.

Diese Substanz wurde in Essigsäureanhydrid mit rauchender Salpetersäure behandelt, und das Reaktionsprodukt wurde über Eis gegossen. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle (Nitrokörper, VI) wurden abfiltriert, aus Alkohol umkristallisiert. F. 210° .

$C_9H_9O_4N_3$: Ber. N, 18.83; Gef. N, 18.24.

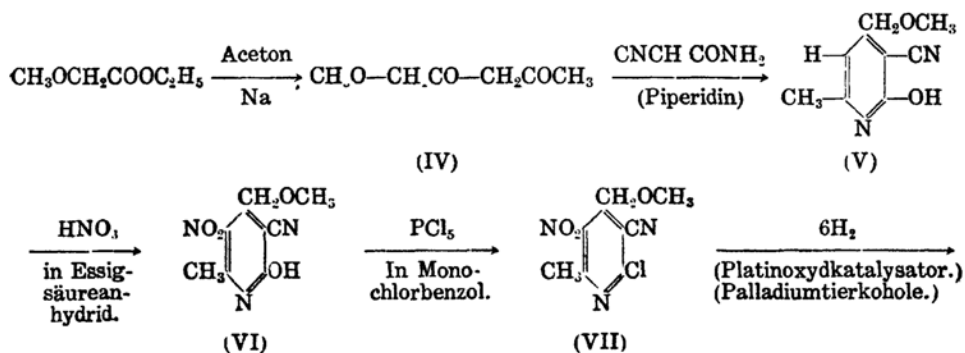
Der Nitrokörper wurde in Monochlorbenzol gelöst, und mit einem Überschuss von 60% Phosphorpentachlorid gekocht. Monochlorbenzol wurde abdestilliert und der Rest mit 95% Alkohol verdünnt, mit Petroläther extrahiert. Der Petroläther-Extrakt wurde im Vakuum eingedampft und noch zurück-bleibende Petroläther und Monochlorbenzol verjagt. Der Rest wurde in 95% Alkohol gelöst, mit Eis gekühlt und nach Zusatz vom einem Tropfen Wasser mit einem Glasstab gerieben. Nach kurzer Zeit kristallisierte eine Substanz (VII) aus, die aus Alkohol umkristallisiert wurde. F. $70^\circ-73^\circ$.

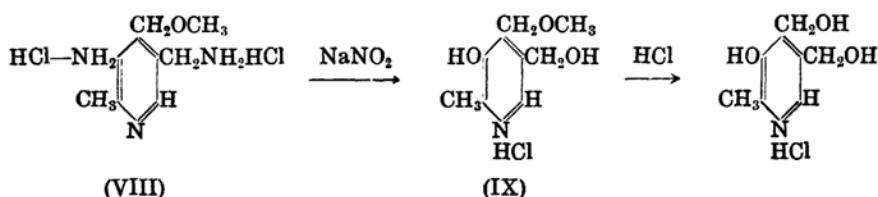
$C_9H_8O_3N_3Cl$: Ber. N, 17.39; Gef. N, 17.08.

Der Chlorkörper wurde in Alkohol gelöst, durch Zusatz vom Adams' Platinoxid und Palladium-Tierkohle katalytisch reduziert, dabei 6 Mol. Wasserstoff adsorbiert wurde. Der beim Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rest wurde in Alkohol gelöst, Chlorwasserstoff eingeleitet, beim Versetzen mit Azeton schied eine Substanz (VIII) aus, die noch zweimal aus Alkohol-Azeton umkristallisiert wurde. F. 147° .

$C_9H_{17}ON_3Cl_2$. Ber. N, 16.53; Gef. N, 16.38.

Der Diaminokörper gab beim Diazotieren mit Nitrit in Mineralsaurer Lösung das Adermin-4-methylaetherhydrochlorid (IX), welches im öligen Zustande ausschied. Diese Substanz gab mit Ferrichlorid eine typische Farbenreaktion. Aus dem (oben erwähnten) rohen Methylaether haben wir durch Erhitzen mit konz-Salzsäure das Aderminhydrochlorid gewonnen. F. 206° .





Wir haben dann die Synthese des Adermin-4-äthyläthers ausgeführt. Da diese Substanz bereits in Amerika synthetisch gewonnen wurde, sollen wir nur über die Schmelzpunkte und die Analyse der dargestellten Substanzen beschreiben.

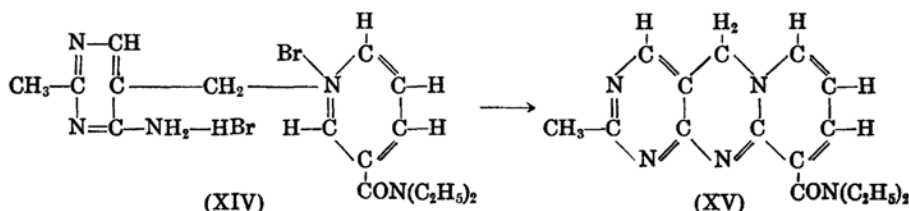
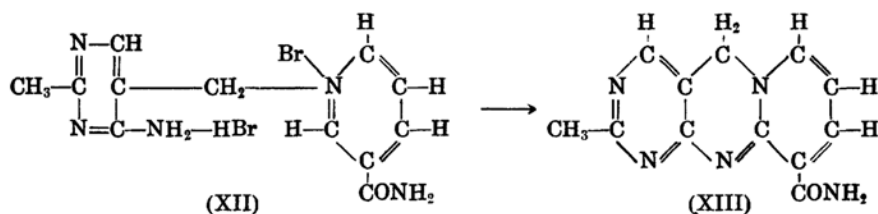
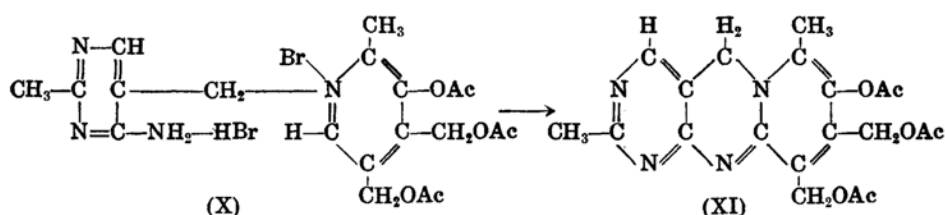
- 1) 2-Oxy-3-cyan-4-äthoxymethyl-5-nitro-6-methylpyridin. F. 210°.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: Ber. N, 14.54; Gef. N, 14.32.
- 2) 2-Oxy-3-cyan-4-äthoxymethyl-5-nitro-6-methylpyridin. F. 157°.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$: Ber. N, 17.72; Gef. N, 17.53
- 3) 2-Chlor-3-cyan-4-äthoxymethyl-5-nitro-6-methylpyridin. F. 45°.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$: Ber. N, 16.45; Gef. N, 15.85.
- 4) 2-Chlor-3-cyan-4-äthoxymethyl-5-amino-6-methylpyridin. F. 146°.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_3\text{Cl}$: Ber. N, 18.63; Gef. N, 18.43
- 5) 3-Aminomethyl-4-äthoxymethyl-5-amino-6-methylpyridinhydrochlorid. F. 126°. (Pikrat 188°).
 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON}_3\text{Cl}_2$: Ber. N, 15.66; Gef. N, 15.32
- 6) 3-Oxymethyl-4-äthoxymethyl-5-oxy-6-methylpyridinhydrochlorid. F. 134°.
 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$: Ber. N, 6.00; Gef. N, 5.79

Für den Diaminokörper gaben Harris und andere neuerdings⁽⁴⁾ den Schmelzpunkt 127°–129° und halten diesen für 3-Aminomethyl-4-äthoxymethyl-5-amino-6-methylpyridinhydrochlorid-monohydrat, während für den wasserfreien Diaminokörper diese Forscher bereits⁽¹⁾ den Schmelzpunkt 195° gefunden haben.

Anfänglich⁽¹⁾ haben Harris und andere dem Adermin-4-äthylätherhydrochlorid den Schmelzpunkt 123°–125° gegeben, während wir in September⁽³⁾ den Schmelzpunkt 134° dafür angaben. Später⁽⁴⁾ wurde berichtet, dass es auch amerikanischen Forschern gelungen war, durch weitere Reinigung zu der Substanz vom Schmp. 135°–136° zu gelangen.

Im Organismus scheint uns Adermin oder Nicotinsäureamid in Form von Pyridiumverbindung ihre eigentümliche biologische Wirkung zu entfalten. Wenn auch im Co-dehydrasemolekul Nicotinsäureamid in Verbindung mit Zucker enthalten ist, doch scheint derartige Bindungsweise die Vitamincharakter des Nicotinsäureamid nicht vollständig erklären zu können. Wir denken daher derartige Pyridiumverbindungen, die durch Verbinden mit dem so biologisch bedeutsamen 2-Methyl-6-amino-5-brom-methylpyrimidin entstanden.

(4) S. A. Harris und K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **61** (1939), 3307.



Triacetyladermin: 0.2 g. Aderminhydrochlorid wurde mit 4.3 g. Essigsäureanhydrid und 0.2 g. wasserfreiem Natriumacetat während 30 Minuten erhitzt. Man dampft im Vakuum Essigsäure ab. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, mit Aether extrahiert. Die Aetherextrakt wurde getrocknet, im Vakuum eingedampft. Es resultierte eine ölige Substanz.

N-[2-Methyl-6-aminopyrimidin-methyl (5)]-2-methyl-3-acetoxy-4,5-diacetoxymethylpyridiumbromid-dihydrobromid (X). 0.1 g. Triacetyladermin, 0.15 g. 2-Methyl-6-amino-5-brommethylpyrimidin-dihydrobromid und 0.2 ccm. Butylalkohol wurde bei 125° 30 Minuten lang erhitzt. Das ausgeschiedene Kristall wurde abfiltriert, mit Aether, dann mit kaltem Alkohol gewaschen. Der Rückstand wurde aus heissen Alkohol umkristallisiert. F. 268°.

$C_{20}H_{29}O_6N_4Br_3$: Ber. C, 35.3; H, 4.5; Gef. C, 35.5; H, 4.2

N-[2-Methyl-6-amino-pyrimidin-methyl(5)]-3-carbodiaethylamid-pyridiumbromid-hydrobromid (XII). 0.5 g. Nicotinsäurediaethylamid, 0.7 g. 2-methyl-6-amino-5-brommethylpyrimidin dihydrobromid und 0.5 ccm. Isobutanol wurde bei 130° während 20 Minuten im Paraffinbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ccm kaltem Alkohol versetzt, gut durchgemischt und dann abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Aether gewaschen, aus Alkohol umkristallisiert. F. 243°.

$C_{16}H_{23}ON_5Br_2 + \frac{1}{2}H_2O$: Ber. C, 40.93; H, 5.13; Gef. C, 40.96; H, 4.94

N-[2-Methyl-6-amino-pyrimidin-methyl (5)]-3-carbamidpyridiumbromid-hydrobromid (XIV). 0.3 g. Nicotinsäureamid, 0.4 g. 2-methyl-6-

amino-5-brommethyl-pyrimidindihydrobromid und 0.3 ccm Isobutanol wurden bei 115° während 1 Stunde erhitzt. Das Gemisch wurde mit 2 ccm kaltem Alkohol gewaschen. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert, aus heissem Alkohol umkristallisiert. F. 225°.

$C_{12}H_{15}ON_5Br_2$: Ber. N, 17.28; Gef. N, 16.99

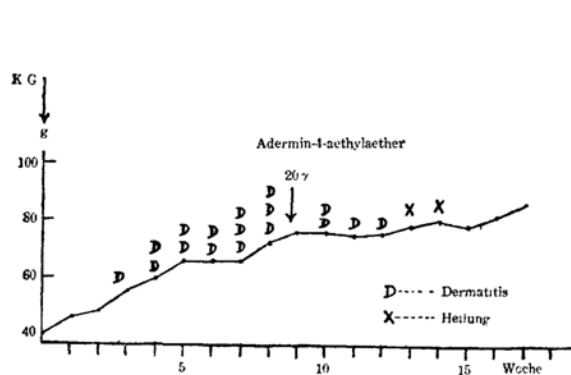
(X), (XII), (XIV) lieferten durch Oxydation mit Alkalischen Ferricyanidlösung die stark blau fluoreszieren Pyrichromverbindungen (XI), (XIII), (XV).

Tierexperimente. Zur biologischen Auswertung des synthetisch gewonnenen Adermins verwendeten wir die folgende Diät.

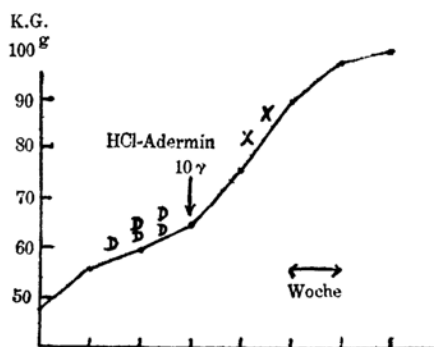
Reisstärke	3400
Casein	900
Butterfett	450
Salzgemisch	200
Lebertran	60

Ferner je Tag und Ratte wurden 20 γ Vitamin B₁-hydrochlorid und 10 γ Lactoflavin zugesetzt. Bei dieser Grunddiät traten nach durchschnittlich 4 Wochen Gewichtsstillstand und die Hautsymptomen auf. Durch Zugabe von 20 γ Adermin-4-aethyl-

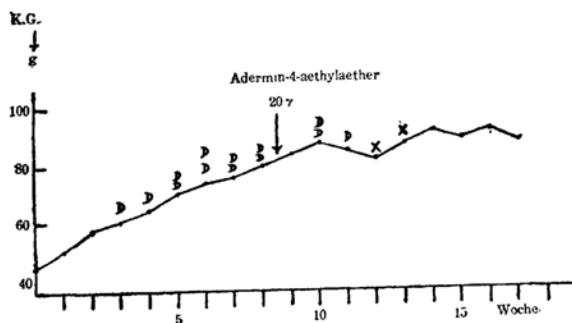
aether-hydrochlorid (je Tier und Tag) ergab sich nach 1,2 Wochen eine auffallende Besserung und waren nach 5 Wochen die Tiere völlig erholt. Vom synthetisch gewonnenen Aderminhydrochlorid war 10 γ je Tier und Tag genug für Erzielung der vollständigen Heilung⁽⁵⁾. (Auch hat das Praeparat von Firma Takeda fast gleiche Wirksamkeit.)



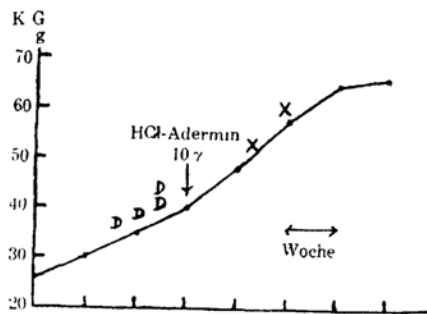
Ratte Nr. 1.



Ratte Nr. 1.

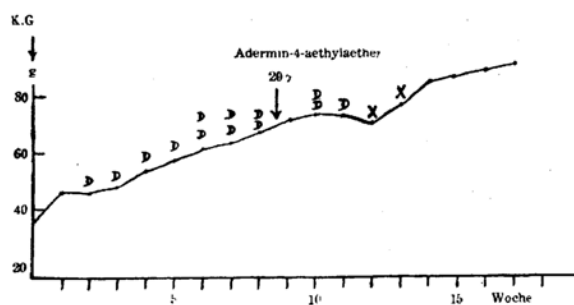


Ratte Nr. 2.

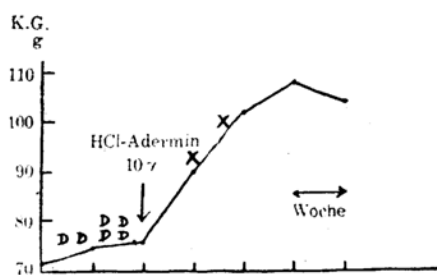


Ratte Nr. 2.

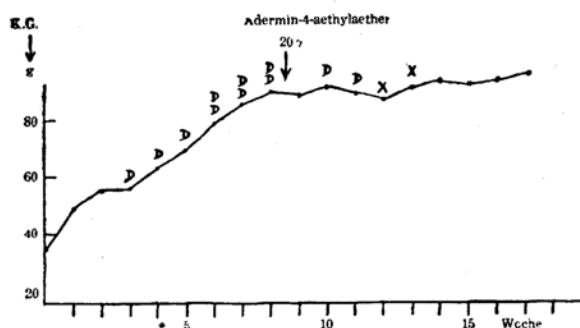
(5) Makino, *Nippon Seikag. Kh.*, Bd. 15, Nr. 4 (1940).



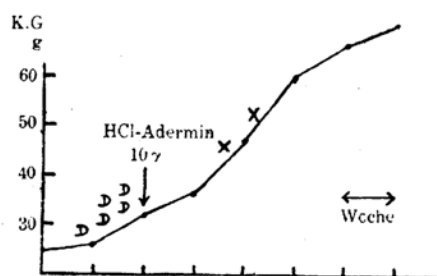
Ratte Nr. 3.



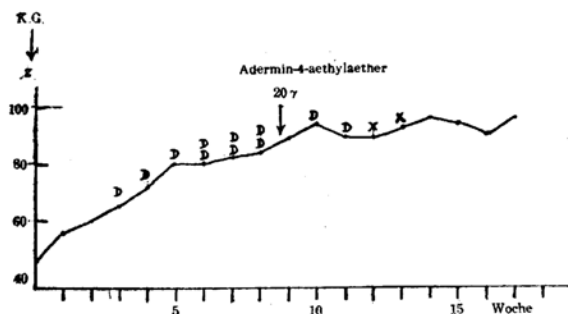
Ratte Nr. 3.



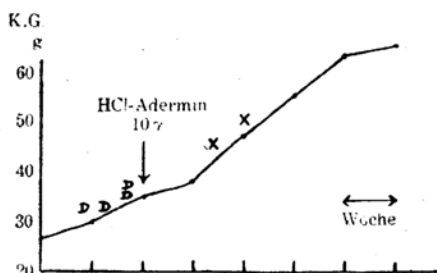
Ratte Nr. 4.



Ratte Nr. 4.



Ratte Nr. 5.



Ratte Nr. 5.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung vom Stipendium der Südmandschurei-Eisenbahngesellschaft und vom Nippon Gakujutsu Shinkokai durchgeführt. (Leiter: K. Makino).

Aus der biochemischen Abteilung des Dairen-Hospitals, Dairen Vorstand Dr. K. Makino.