

52. Richard Kuhn und Gerhard Wendt: Über den oxydativen Abbau des Adermins.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 2. August 1938.)

Die Einwirkung von Bleitetacetat, von Chromsäure und von Kaliumpermanganat auf Adermin-methyläther¹⁾ hat zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Bleitetacetat.

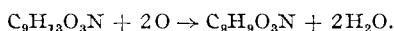
Erwärmst man den Methyläther in Eisessiglösung mit überschüssigem Bleitetacetat auf 60°, so läßt sich nach 65 Min. noch alles Oxydationsmittel zurücktitrieren. Daraus folgt, daß die beiden alkoholischen Hydroxyle, die im Adermin-methyläther noch frei sind¹⁾, nicht benachbart stehen. Das Vitamin ist also kein α-Glykol.

2. Oxydation mit Chromsäure.

Das Vitamin-B₆-chlorhydrat liefert beim Erhitzen mit 5-n. Chromsäure in schwefelsaurer Lösung unter Zusatz von Silbersulfat 0.90 Mol. flüchtige Säure. Das Natriumsalz dieser Säure wurde durch seinen Schmelzpunkt mit Natriumacetat identifiziert. Die Analyse des Silbersalzes gab den für Silberacetat berechneten Ag-Gehalt. Es wird somit in sehr guter Ausbeute Essigsäure gebildet. Bei der Oxydation des Adermin-methyläthers mit 5-n. Chromsäure wurden 0.86 Mol. Essigsäure erhalten.

3. Oxydation mit Kaliumpermanganat (2 Atome O).

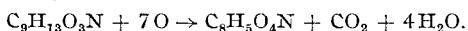
Adermin-methyläther reagiert mit KMnO₄ bereits in neutraler wäßriger Lösung bei etwa 20°. Setzt man die 2 Sauerstoffatome entsprechende Menge zu, so erhält man eine aus Chloroform-Petroläther in farblosen Spiessen krystallisierende Verbindung C₉H₉O₃N vom Schmp. 108°. Es sind also aus dem Methyläther des Vitamins C₉H₁₃O₃N lediglich 4 H-Atome entfernt worden:



Dieses erste Oxydationsprodukt besitzt die Eigenschaften eines Lactons.

4. Oxydation mit Kaliumpermanganat (7 Atome O).

In der Wärme bei alkalischer Reaktion verbraucht Adermin-methyläther 7 Sauerstoffatome. Dabei entsteht ohne Verlust von C-Atomen eine Tricarbonsäure. Bei der Anhydridbildung wird 1 Mol. CO₂ abgespalten und ein Methoxy-dicarbonsäure-anhydrid erhalten, das sich aus Chloroform-Petrolbenzin in farblosen derben Prismen vom Schmp. 158° abscheidet. Die Analyse des Anhydrids führt zur Formel C₈H₅O₄N, woraus sich folgende Reaktionsgleichung ergibt:



Die dem Methoxydicarbonsäure-anhydrid zugrunde liegende Dicarbonsäure gibt im Gegensatz zur ursprünglichen Tricarbonsäure mit Ferrosulfat nicht mehr die blutrote Färbung, wie sie für Pyridin-α-carbonsäuren charakteristisch ist. Daraus ist zu schließen, daß die abgestoßene Carboxylgruppe α-ständig war.

¹⁾ R. Kuhn u. G. Wendt, B. 71, 1534 [1938].

5. Absorptions-Spektren.

Das Absorptions-Spektrum des Adermins in $n/10$ -Salzsäure und in $n/10$ -Natronlauge ist in Abbild. 1 dargestellt. Die Kurven sind denjenigen von β -Oxy-pyridin in $n/10$ -HCl und $n/10$ -NaOH (Abbildung. 2) außerordentlich ähnlich und nur um eine Kleinigkeit langwelliger. Die zum Vergleich gemessenen Absorptionsspektren verschiedener α - und γ -Oxy-pyridine weichen davon

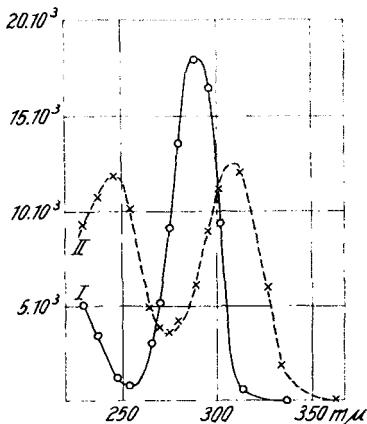


Abbildung 1. Adermin-chlorhydrat, $C_8H_{11}O_3N \cdot HCl$.
I: in $n/10$ -Salzsäure,
II: in $n/10$ -Natronlauge.

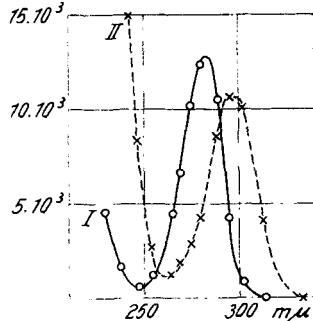


Abbildung 2. β -Oxy-pyridin.
I: in $n/10$ -Salzsäure,
II: in $n/10$ -Natronlauge.

ganz erheblich ab. Die aus der reversiblen Verschiebung des Absorptions-Spektrums durch Alkali von J. C. Keresztesy und J. R. Stevens²⁾ gezogene Schlußfolgerung, daß Vitamin B₆ eine tautomere Verbindung sei, teilen wir nicht. Denn das β -Oxy-pyridin kann nur ein Phenol, nicht aber ein Pyridon sein, da es keine meta-Chinone gibt. Es ist bekannt, daß das Absorptionsspektrum des gewöhnlichen Phenols C_6H_5OH bei Bildung des Alkalialzes eine Verschiebung nach längeren Wellen erleidet³⁾.

6. Farbreaktion nach Folin-Denis.

Mit dem Phenolreagens von Folin-Denis gibt Adermin eine tiefblaue Farbreaktion, während die Probe mit Adermin-methyläther ganz negativ ausfällt.

Die mit O. Westphal unternommene Prüfung von verschiedenen Oxy-pyridinen hat ergeben, daß die β -Oxy-Verbindungen Blaufärbung geben, α - und γ -Oxy-pyridine dagegen nicht. Es gaben Blaufärbung: β -Oxy-

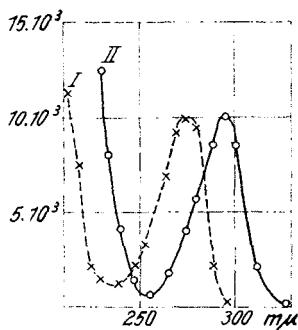


Abbildung 3.
I: Adermin - methyläther, $C_9H_{13}O_3N$, Schmp. 90°, in Alkohol.
II: 3-Methoxy-pyridindicarbonsäure-anhydrid, $C_8H_5O_4N$, Schmp. 160°, in Alkohol.

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **60**, 1267 [1938].

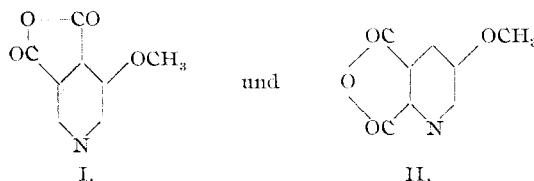
³⁾ A. F. Hollemann-F. Richter, „Lehrb. d. organ. Chem.“, 20. Aufl., Berlin u. Leipzig 1935, S. 448, Fig. 75.

pyridin, β -Oxy- α' -methyl-pyridin, β -Oxy-pyridin- β' -carbonsäure. Negativ verlief die Probe mit: α -Oxy-pyridin, α -Oxy- α' , γ -dimethyl-pyridin, α , γ -Dioxy- β -äthyl- α' -methyl-pyridin, γ -Oxy- α , α' -dimethyl-pyridin, α -Oxy-pyridin- β' -carbonsäure u. a.

Diese Beobachtungen führen zu demselben Schluß wie die Absorptions-spektren: Adermin ist ein Derivat des β -Oxy-pyridins.

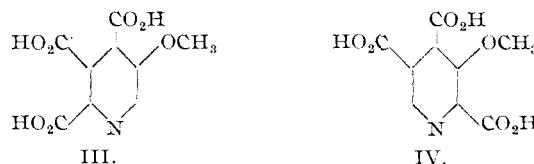
7. Zur Konstitution des Adermins.

Für das Methoxy-pyridin-dicarbonsäure-anhydrid vom Schmp. 160° kommen, wenn die Methoxygruppe β -ständig ist, nur 2 Formeln in Frage, I und II.

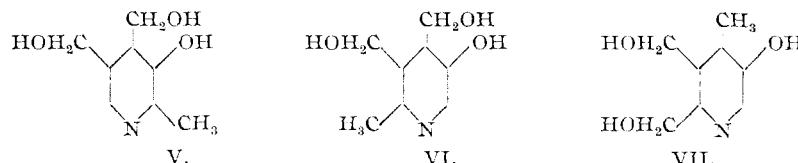


Keine der beiden Verbindungen ist bekannt. Die Skraupsche Reaktion auf α -ständige Carboxyle gestattet jedoch eine Entscheidung. Die dem Anhydrid zugrunde liegende Dicarbonsäure gibt mit Ferrosulfat keine Färbung. Wir schließen daraus, daß der Abbau zum 3-Methoxy-pyri-din-dicarbonsäure-(4.5)-anhydrid (I) geführt hat.

Die Methoxytricarbonsäure, aus der sich das Anhydrid gebildet hat, war um eine α -ständige Carboxylgruppe reicher. Es kann sich um die 3-Methoxy-tricarbonsäure-(4.5.6) (III) oder um die 3-Methoxy-tricarbon-säure-(2.4.5) (IV) gehandelt haben.



Adermin, C₈H₁₁O₃N, für das wir 1 phenolische OH-Gruppe, 2 alkoholi-sche Hydroxyle und 1 C-ständige Methylgruppe nachgewiesen haben¹⁾, ist somit ein Methyl-oxy-methyl-oxy-methyl-3-oxy-pyridin. Unter den Isomeren, die danach möglich sind, gestattet das Lacton vom Schmp. 108° eine nähere Auswahl. Dieses Lacton zeigt nämlich, daß die beiden CH₂OH-Gruppen benachbart stehen. Dem Vitamin B₆ kommt nach diesen Über-legungen eine der 3 folgenden Formeln (V, VI, VII) zu:



Es ist von Interesse festzustellen, daß der Pyridinring im Vitamin B₆ ähnlich hoch substituiert ist wie der Benzolring im Vitamin E.

Beschreibung der Versuche.

Spaltungsversuch nach R. Criegee^{4).}

8.114 mg Adermin-methyläther vom Schmp. 90° (es existiert noch eine höher schmelzende Modifikation) wurden in 3 ccm Eisessig p. a. gelöst und mit 2.14 ccm $n/10$ -Bleitetacetat in Eisessig 65 Min. auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten waren zur Rücktitration 2.06 ccm $n/10$ -Natriumthiosulfat erforderlich. Wäre die Substanz ein α -Glykol, so hätten 0.89 ccm verbraucht werden sollen. Die gefundene Differenz beträgt nur 0.08 ccm.

Oxydation mit Chromsäure^{5).}

a) 7.090 mg Adermin-chlorhydrat vom Schmp. 204° wurden mit 5-n. CrO_3 in schwefelsaurer Lösung $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Zusatz von Silbersulfat unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die nach Vorschrift abdestillierte Säure verbrauchte 3.10 ccm $n/100$ -NaOH = 0.90 Moleküle.

b) 7.060 mg Adermin-chlorhydrat: 3.05 ccm $n/100$ -NaOH = 0.89 Mol.

c) 8.271 mg Adermin-methyläther: 3.90 ccm $n/100$ -NaOH = 0.86 Mol.

d) 200 mg Adermin-chlorhydrat wurden mit 20 ccm 5-n. Chromsäure-Schwefelsäure $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Destillat wurde mit 8.07 ccm $n/10$ -Natronlauge versetzt und zur Trockne verdampft. Der über Phosphorpentoxid getrocknete Rückstand wog 62 mg. Schmp. 240° (Kofler), Vergleichs-Schmp. von reinem Natriumacetat 240° (Kofler). Die Hauptmenge wurde in wenig Wasser gelöst und mit Silbernitrat gefällt. Der Ag-Gehalt des Niederschlags war:

4.156 mg Sbst.: 2.701 mg Ag.

CH_3COOAg . Ber. Ag 64.65. Gef. Ag 64.99.

Oxydation mit KMnO_4 zum Lacton $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$.

Die Lösung von 150 mg Adermin-methyläther in 3 ccm Wasser wurde bei etwa 20° tropfenweise mit 204 mg Kaliumpermanganat (2.2 Atome O) in 25 ccm Wasser unter Umschütteln versetzt. Nach einer kurzen Induktionszeit wurde das Oxydationsmittel rasch verbraucht, der Überschuß von 0.2 Atomen O über Nacht nur langsam. Das Mangandioxyd-hydrat haben wir abfiltriert und 3-mal mit heißem Wasser ausgezogen, die vereinigten Filtrate auf ein kleines Volumen eingeeigt und mit 5-proz. wäßriger Silbernitratlösung versetzt. Das ausgefallene weiße Silbersalz wurde gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff in der Wärme zerlegt. Das Filtrat des Silbersulfids haben wir im Vak. zur Trockne gebracht und den weißen krystallinischen Rückstand 12-mal mit je 20 ccm Chloroform ausgekocht. Die beim Verdampfen des Chloroforms hinterbliebene Substanz (37 mg) wurde auf 80—90° (Badtemp.) unter 10^{-4} mm erhitzt. Es ging ein gelbstichiges bald erstarrendes Öl über. Aus wenig Chloroform schied sich auf Zusatz von Petrolbenzin das Lacton in farblosen Spießen ab. Schmp. 108° (Kofler).

3.600 mg Sbst.: 7.90 mg CO_2 , 1.60 mg H_2O . — 2.988 mg Sbst.: 0.204 ccm N (26°, 756 mm).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ (179.1). Ber. C 60.31, H 5.07, N 7.82. Gef. C 59.85, H 4.97, N 7.75.

Oxydation mit KMnO_4 zum Dicarbonsäure-anhydrid $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{N}$.

377 mg Adermin-methyläther wurden in 7 ccm Wasser gelöst. Von einer Lösung, die 1.824 g Kaliumpermanganat in 91 ccm Wasser enthielt, gaben wir zunächst tropfenweise 26 ccm zu und ließen 15 Stdn. bei etwa

⁴⁾ A. 495, 211 [1932].

⁵⁾ R. Kuhn u. H. Roth, B. 66, 1274 [1933].

20° stehen. Nach dieser Zeit war alles Permanganat verbraucht und die Lösung noch gegen Lackmus neutral. Wir gaben nun auf einmal weitere 65 ccm der Kaliumpermanganatlösung und soviel 3-proz. Kalilauge zu, bis Phenolphthaleinpapier gerötet würde. Hierauf wurde $7\frac{1}{2}$ Stdn. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und dafür gesorgt, daß die Reaktion stets phenolphthalein-alkalisch blieb. Das Filtrat vom Mangandioxyd-hydrat, das mit den Waschwässern vereinigt wurde, haben wir mit 2-n. Schwefelsäure gegen Lackmus neutralisiert, stark eingeengt und bei schwach essigsaurer Reaktion mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Kupferacetat versetzt. Es fiel nach längerem Stehenlassen ein hellblaues Kupfersalz aus, das in warmer wäßriger Suspension durch Schwefelwasserstoff zerlegt wurde. Das beim Verdampfen des Filtrats vom Kupfersulfid erhaltene Produkt erwies sich noch als kaliumhaltig. Wir haben es daher in wenig Wasser gelöst und wäßrige Silbernitratlösung zugegeben. Das nach längerem Aufbewahren krystallinisch ausgefallene weiße Silbersalz haben wir mit Wasser gewaschen und in wäßriger Suspension bei gelinder Wärme mit Schwefelwasserstoff zerlegt.

64 mg der aus dem Silbersalz in Freiheit gesetzten Säure wurden mit 2 ccm reinem Essigsäure-anhydrid langsam auf 110° erwärmt, wobei fast alles in Lösung ging. Zuletzt gingen wir für kurze Zeit auf 130°. Es wurde verdampft und unter 10^{-4} mm bei 75—80° (Luftbad) sublimiert. Zur Analyse wurde aus Chloroform-Petrolbenzin umkrystallisiert, wobei wir das Methoxy-dicarbonsäure-anhydrid in farblosen derben Prismen vom Schmp. 158° (Berl) erhielten.

3.905 mg Sbst.: 7.68 mg CO₂, 1.16 mg H₂O. — 3.038 mg Sbst.: 0.215 ccm N (23°, 747 mm). — 3.770 mg Sbst.: 4.96 mg AgJ.

C₈H₅O₄N (179). Ber. C 53.63, H 2.82, N 7.82, CH₃ 8.38.
Gef., „, 53.64, „, 3.32, „, 8.01, „, 8.42.

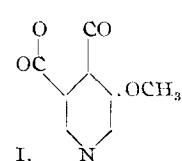
Der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, und dem Werk Elberfeld der I.-G. Farbenindustrie A.-G. sprechen wir für die Unterstützung unserer Versuche den besten Dank aus.

53. Richard Kuhn, Hans Andersag, Kurt Westphal und Gerhard Wendt: Vitamin B₆, ein Derivat des β-Oxy-pyridins.

[Aus d. wissenschaftl.-chem. Laboratorien der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 5. Oktober 1938.)

In dem durch oxydativen Abbau von Adermin-methyläther gewonnenen Dicarbonsäure-anhydrid C₈H₅O₄N vom Schmp. 158° haben wir das noch unbekannte Anhydrid der 3-Methoxy-pyridin-dicarbonsäure-(4.5) (I) vermutet¹⁾. Die synthetische Darstellung dieser Verbindung, über die in anderem Zusammenhang berichtet werden wird, hat unsere Schlußfolgerung als richtig erwiesen. Das synthetische Anhydrid sublimiert unter 10^{-4} mm, so wie das aus dem Vitamin erhaltene, bei 75—80° (Luftbad) in rosettenförmig angeordneten farb-



¹⁾ R. Kuhn u. G. Wendt, B. 72, 307 [1939].