

Krystallbildung von völlig einheitlichem Aussehen zunächst unscharf von 66—70° schmolz; es sei dahingestellt, ob es sich um eine geringfügige Beimengung von Methylfluoren oder um eine labile Modifikation handelt.

4.881 mg Sbst.: 16.585 mg CO₂, 3.11 mg H₂O.

C₁₈H₁₄ (194.1). Ber. C 92.73, H 7.27. Gef. C 92.67, H 7.13.

9.9'-Dichlor-fluoren: Die Darstellung aus Fluorenon und PCl₅¹⁷⁾ verläuft sehr glatt. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther: Spieße vom Schmp. 102.5°.

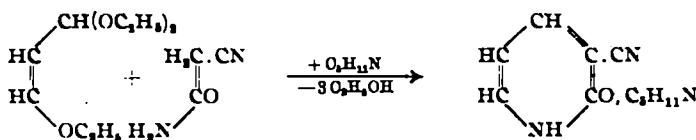
Die Tau- und Schmelzpunkte bestimmte man an vorher geschmolzenen, gut geschüttelten und nach Erstarren nochmals fein verriebenen Mischungen zwischen Objektträger und Deckglas unter dem Polarisationsmikroskop mit Projektion auf Mattscheibe und Mikroskop-Heiztisch nach Weygand. Die Temperatureichung geschah jeweils an den reinen Komponenten im normalen Schmelzpunktsapparat. Die gleiche Apparatur haben Thiessen und Stüber¹⁸⁾ bei der heiklen Ermittlung von Umwandlungspunkten an Paraffinderivaten mit Erfolg benutzt.

27. Alfred Dornow: Über eine direkte Synthese von 3-Cyan-pyridon-(2) und seinem 6-Methyl-Derivat.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 24. Januar 1940.)

Im Verlauf von weiteren Untersuchungen über die Kondensationsfähigkeit¹⁾ des β-Athoxy-acrolein-diäthylacetals, C₈H₁₀O.CH:CH.CH(OC₂H₅)₂, das als ein funktionelles Derivat des in der Oxyaldehyd-Form reagierenden Malondialdehyds aufzufassen ist, wurde sein Verhalten gegen Cyanacetamid untersucht. Auch hierbei tritt Kondensation unter Ringbildung²⁾ ein, und zwar entsteht in Gegenwart von Piperidin nach dem Schema:



ein ziemlich beständiges Anlagerungsprodukt von Piperidin an 3-Cyan-pyridon-(2), das aber durch Erhitzen mit Alkalilauge in die piperidinfreie Verbindung übergeführt werden kann. Aus dem in dieser Weise leicht zugänglichen 3-Cyan-pyridon-(2) kann die bereits auf anderem Wege³⁾ gewonnene

¹⁷⁾ Schmidt u. Wagner, B. 43, 1798 [1910]; Schlenk u. Bergmann, A. 468, 199 [1928].

¹⁸⁾ B. 71, 2103 [1938].

¹⁹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 563 [1939].

²⁰⁾ Vergl. hierzu die Kondensation von Diketonen mit Cyanacetamid, Bardhan, Journ. chem. Soc. London 1929, 2223—2232.

²¹⁾ Weidel u. Strache, Monatsh. Chem. 7, 295 [1886]; Philipps, A. 288, 257 [1895]; Weidel u. Georgievics, Monatsh. Chem., 9, 144—145 [1888].

2-Oxy-nicotinsäure dargestellt werden, was durch einfaches Verseifen der CN-Gruppe gelingt. Die 2-Oxy-nicotinsäure wurde in vorliegender Arbeit noch durch einige bisher unbekannte Derivate charakterisiert.

Die partielle Verseifung des 3-Cyan-pyridons-(2) führt leicht zum 2-Oxy-nicotinsäureamid, das auch physiologisch untersucht werden soll.

Ähnlich wie β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal reagierte β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal, $C_2H_5O \cdot C(CH_3) : CH \cdot CH(OC_2H_5)_2$ ⁴⁾, mit Cyanacetamid und lieferte in Gegenwart von Piperidin entsprechend das Piperidinanlagerungsprodukt an 6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2), aus dem durch Erhitzen mit Alkalilauge ebenfalls das piperidinfreie Derivat zu erhalten ist. Durch Verseifung der CN-Gruppe entstand daraus die 6-Methyl-2-oxy-nicotinsäure, die durch Abspaltung von Kohlendioxyd in das schon bekannte 6-Methyl-pyridon-(2)⁵⁾ übergeführt wurde. Damit war auch das zugrunde gelegte Reaktionsschema eindeutig bewiesen.

Beschreibung der Versuche.

3-Cyan-pyridon-(2).

7 g β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal wurden mit 3.5 g Cyanacetamid und 3.5 g Piperidin in 35 ccm 95-proz. Alkohol etwa 3 Stdn. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Dann ließ man die braune Lösung über Nacht stehen, wobei die Hauptmenge des Piperidinanlagerungsproduktes auskristallisierte. Durch Einengen der Mutterlauge konnten noch geringe Mengen dieser Verbindung erhalten werden. Aus Wasser, nach dem Klären mit Tierkohle, krystallisierte das piperidinhaltige 3-Cyan-pyridon-(2) in breiten schwach gelben Prismen vom Schmp. 197° aus. Ausb. 25% d. Theorie.

$C_{11}H_{15}ON_3$ (205.15). Ber. C 64.34, H 7.37, N 20.49. Gef. C 64.53, H 7.35, N 20.25.

Zur Herstellung des piperidinfreien 3-Cyan-pyridons-(2) wurde das Anlagerungsprodukt mit der äquimolekularen Menge normaler Natronlauge etwa 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt und nach dem Abkühlen das abgespaltene Piperidin mit Äther ausgeschüttelt. Darauf wurde die Lösung mit Salzsäure neutralisiert, eingedampft und der verbliebene Rückstand mehrmals mit heißem Alkohol ausgezogen. Beim Einengen der mit Tierkohle geklärten alkohol. Lösung krystallisierte das 3-Cyan-pyridon-(2) in farblosen Nadeln vom Schmp. 225—226° aus. Ausb. etwa 75%.

$C_6H_4ON_2$ (120.05). Ber. C 59.97, H 3.36, N 23.34. Gef. C 59.78, H 3.54, N 23.56.

2-Oxy-nicotinsäure.

3-Cyan-pyridon-(2) wurde mit der 20-fachen Menge konz. Salzsäure etwa 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wurde zur Entfernung des größten Teiles der Salzsäure eingeengt, mit Wasser versetzt und gekühlt. Dabei krystallisierte fast quantitativ die 2-Oxy-nicotinsäure in farblosen, langen Nadeln aus. Schmp. 255° (in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums).

⁴⁾ Vergl. A. Dornow, B. 72, 1548 [1939].

⁵⁾ Errera, B. 88, 2969 [1900].

Auch aus der Piperidinanlagerungsverbindung kann man unmittelbar die Oxynicotinsäure gewinnen, indem man jene Verbindung in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, mit der 10-fachen Menge konz. Salzsäure behandelt. Ausb. fast quantitativ.

Äthylester: Dieser wurde in üblicher Weise aus 0.5 g 2-Oxy-nicotinsäure, 10 ccm Alkohol und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure als Katalysator hergestellt. Zur Aufarbeitung wurde der Alkohol verdampft, der verbliebene Rückstand mit Natriumcarbonatlösung versetzt und der Ester aus der alkal. Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels blieben 0.25 g Krystalle. Prismen (aus Benzol) vom Schmp. 139°. Aus der alkal. Lösung wurde durch Ansäuern die nicht umgesetzte Oxynicotinsäure zurückgewonnen.

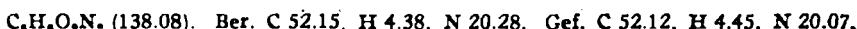
Auch über das Säurechlorid ist der Ester leicht zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde die Säure mit überschüssigem Thionylchlorid wenige Minuten bis zur Lösung am Rückflußkühler erhitzt, das unverbrauchte Thionylchlorid abdestilliert, der verbliebene Rückstand in absol. Alkohol gelöst, die alkohol. Lösung eingedampft und, wie oben beschrieben, weiter aufgearbeitet. Ausb. fast quantitativ. Schmp. 139°.



Anilid: Aus 0.5 g 2-Oxy-nicotinsäure wurde mit überschüss. Thionylchlorid wie zur Gewinnung des Esters das Säurechlorid hergestellt und dieses mit überschüss. Anilin erwärmt. Aus der Anilin-Lösung kamen beim Abkühlen Krystalle, die nach gründlichem Waschen mit Wasser aus Alkohol umkristallisiert wurden. Ausb. 0.65 g. Flache Prismen vom Schmp. 261°.



Amid: 0.3 g 3-Cyan-pyridon-(2) wurden mit 1.5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Unter guter Kühlung wurde die Lösung mit Eis und währ. Ammoniak versetzt. Dabei krystallisierte dann, falls nicht zu sehr verdünnt worden war, das Amid (0.25 g) in schmalen Prismen aus. Zur Gewinnung der in der Mutterlauge verbliebenen geringen Menge des Amids wurde eingedampft und der Rückstand mehrmals mit viel Alkohol ausgezogen. Nach starkem Einengen der alkohol. Lösung erhielt man noch 0.05 g Amid. Es wurde aus 75-proz. Methylalkohol oder Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln bzw. Prismen vom Schmp. 266° bis 267°.



6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2).

9.5 g β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden mit 4.5 g Cyanacetamid und 4.5 g Piperidin in 25 ccm 95-proz. Alkohol etwa 3 Stdn. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen krystallisierte das piperidinhaltige 6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2) in hellgelben Tafeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 192° schmolzen. Ausb. 35%.



Das Piperidinanlagerungsprodukt wurde mit äquimolekularer Menge $n\text{-NaOH}$ etwa 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt, dann wurde ausgeäthert

und mit einer der Natronlauge äquivalenten Menge n-HCl versetzt. Dabei krystallisierte das 6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2) in Nadeln aus, die nach dem Umlösen aus Wasser bei etwa 295° u. Zers. nach vorhergehender Braunkärbung schmolzen. Ausb. fast quantitativ.

C₈H₉ON₃ (134.06). Ber. N 20.90. Gef. N 20.78.

6-Methyl-2-oxy-nicotinsäure.

6-Methyl-3-cyan-pyridon-(2) wurde 6 Stdn. mit der 20-fachen Menge konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Die Salzsäure wurde auf dem Wasserbade vertrieben und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 228°. Ausb. fast quantitativ.

C₈H₉O₂N (153.06). Ber. N 9.15. Gef. N 9.10.

6-Methyl-pyridon-(2).

Die 6-Methyl-2-oxy-nicotinsäure wurde kurze Zeit über ihren Schmelzpunkt bis zum Ende der Kohlendioxyd-Entwicklung erhitzt, wobei 6-Methyl-pyridon-(2) abdestillierte. Dieses erstarrte beim Kühlen krystallin und gab beim Einengen seiner Lösung in Toluol Oktaeder vom Schmp. 158 bis 159°⁵⁾.

28. Alfred Dornow: Über ein neues Hetero-Vitamin B₁, das 3-Oxy-äthyl-N [(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Januar 1940.)

Kürzlich¹⁾ ist die Herstellung eines Hetero-Vitamins B₁ beschrieben worden, das durch Kondensation von 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyridinium-dihydrobromid mit 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin zu erhalten ist. In dieser Verbindung ist also das 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol des Vitamins B₁ durch das strukturähnliche 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin ersetzt worden.

Wie nun früher festgestellt werden konnte, hebt die Einführung einer 2-ständigen Methylgruppe in physiologisch wirksame 3-Derivate des Pyridins deren Wirkung auf. So wurde gezeigt, daß das 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-diäthylamid zum Unterschied vom Coramin (Nicotinsäure-diäthylamid) keine analeptischen Wirkungen besitzt²⁾ und daß das 2-Methyl-nicotinsäureamid nicht wie das Nicotinsäureamid als Antipellagra-Vitamin bei Rattenpellagra wirkt³⁾. Es war somit denkbar, daß ein Hetero-Vitamin mit der methylfreien Pyridinkomponente vielleicht sogar eine stärkere Antiberiberi-Wirkung als das oben erwähnte, bekannte Hetero-Vitamin B₁ besitzt. Eine solche Verbindung (VI) wurde

¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 73, 44 [1940]; F. C. Schmelkes, Science (New York) (N. S.) 90, 113 [1939]; F. C. Schmelkes u. R. R. Joiner, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 2562 [1939].

²⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 564 [1939].

³⁾ A. Dornow, B. 73, 78 [1940].