

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 Braufärbung 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

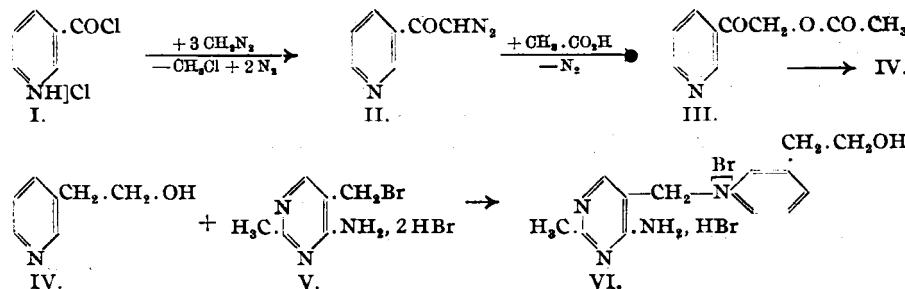
¹) P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 73, 44 [1940]; F. C. Schmelkes, Science (New York) (N. S.) 90, 113 [1939]; F. C. Schmelkes u. R. R. Joiner, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 2562 [1939].

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

³) A. Dornow, B. 73, 78 [1940].

daher hergestellt und physiologisch geprüft⁴⁾). Dabei ergab sich, daß sie zwar als Vitamin B₁ wirkt, doch daß das Fehlen der Methylgruppe keine Steigerung der Aktivität bedingt, sondern daß im Verhältnis zu dem bisher bekannten Hetero-Vitamin B₁ die Wirkung auf $\frac{1}{10}$ herabgesetzt wird, also nur noch $\frac{1}{240}$ der des Aneurins beträgt.

Es besteht die Möglichkeit, daß dieses Hetero-Vitamin auch in der Natur vorkommt und daß es sich hier aus der biologisch wichtigen Nicotinsäure bildet. Diese Annahme findet vorläufig eine gewisse Stütze in dem schon früher erwähnten⁵⁾ Befund Funks⁶⁾, daß eine in der Natur vorkommende schwefelfreie Verbindung Antiberiberi-Wirkung besitzt.



Zur Herstellung des zur Kondensation mit 2-Methyl-4-amino-5-brom-methyl-pyrimidin-dihydrobromid (V) benötigten 3-Oxyäthyl-pyridins (IV) wurde Nicotinsäure in das Säurechlorid (I) übergeführt und daraus mit Diazomethan das 3-Diazoacetyl-pyridin (II) erhalten. Durch Erhitzen mit Eisessig wurde aus diesem dann 3-Acetoxyacetyl-pyridin (III) hergestellt, das durch Reduktion nach Clemmensen unter gleichzeitiger hydrolytischer Abspaltung von Essigsäure das 3-Oxyäthyl-pyridin (IV) lieferte.

Versuche zur Darstellung von Dimethyl-oxyäthyl-pyridinen und anderen Oxyäthyl-derivaten zwecks Herstellung analoger Verbindungen zur Prüfung auf Antiberiberi-Wirkung sind in Angriff genommen.

Beschreibung der Versuche.

3-Diazoacetyl-pyridin (II).

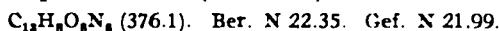
5 g Nicotinsäure wurden mit der 5-fachen Menge Thionylchlorid am Rückflußkühler bis zur Lösung erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vak. unter schwachem Erwärmen abdestilliert. Das verbliebene Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid wurde in Äther aufgeschlämmt und allmählich unter Rühren bei 0—5° zu einer äther. Lösung von 3—3.5 Mol Diazomethan gegeben. Dann wurde bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung (etwa 1 Stde.) bei Zimmertemperatur kräftig gerührt, abgeschiedenes Harz abfiltriert und der Äther im Vak. abgedampft. Der verbliebene Rückstand wurde mehrmals mit heißem Petrolbenzin extrahiert. Aus der Lösung kristallisierte das 3-Diazoacetyl-pyridin in Prismen vom Schmp. 74°. Ausb. 1.2 g.

C₇H₅ON₃ (147.06). Ber. C 57.12, H 3.43, N 28.57. Gef. C 57.39, H 3.47, N 28.00.

⁴⁾ Für die pharmakologische Untersuchung bin ich der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, zu großem Dank verpflichtet. ⁵⁾ B. 78, 44 [1940].

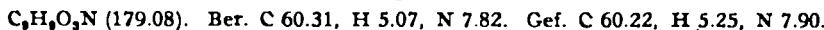
⁶⁾ Ztschr. Vitaminforschg. 6, 339 [1937].

Das Pikrat krystallisierte aus Alkohol in derben, schräg abgeschnittenen Prismen vom Schmp. 155—156⁰ (unt. Zers.).

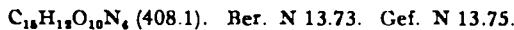


3-Acetoxyacetyl-pyridin (III).

0.3 g 3-Diazoacetyl-pyridin wurden mit 5 ccm Eisessig bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung erhitzt. Dann wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und das entstandene 3-Acetoxyacetyl-pyridin mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdunsten des Äthers verblieben 0.25 g Krystalle, die aus Benzin umkrystallisiert wurden. Breite Prismen vom Schmp. 84—85⁰.

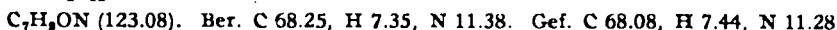


Das Pikrat vom 3-Acetoxyacetyl-pyridin kam aus Alkohol in schräg abgeschnittenen Prismen vom Schmp. 158⁰.

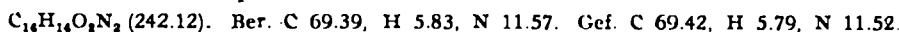


3-Oxyäthyl-pyridin (IV).

1.2 g 3-Diazoacetyl-pyridin wurden in 7 ccm Eisessig bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung erhitzt und die Lösung mit überschüss. konz. Salzsäure und amalgamiertem Zink etwa einen Tag am Rückflußkühler erhitzt. Dann wurde ammoniakalisch gemacht und das entstandene Oxyäthyl-pyridin mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der verbliebene Rückstand im Vak. destilliert. Das 3-Oxyäthyl-pyridin ist ein dumpfig riechendes, dickes Öl vom Sdp.₁₂ 133⁰.

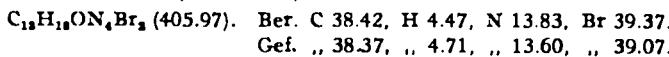


Urethan: Das 3-Oxyäthyl-pyridin wurde zum Nachweis der Hydroxylgruppe kurze Zeit mit überschüssigem Phenyl-isocyanat erhitzt. Beim Abkühlen erstarrte das Ganze. Es wurde aus Essigester umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 147⁰.



3-Oxyäthyl-N-[(2-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (VI).

0.35 g 3-Oxyäthyl-pyridin und 0.4 g 2-Methyl-4-amino-5-brom-methyl-pyrimidin-dihydrobromid⁷⁾ wurden in 5 g Nitromethan über Nacht bei etwa 40⁰ stehen gelassen. Dabei krystallisierte das Kondensationsprodukt in derben Prismen aus. Zur Reinigung wurde in Methylalkohol gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Prismen vom Schmp. 244—245⁰ (unt. Zers.).



Dem Reichsforschungsrat sage ich für die materielle Unterstützung vorliegender Arbeit meinen verbindlichsten Dank.

⁷⁾ Für die Überlassung des Präparates danke ich der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, bestens.