

Beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure wurde Benzaldehyd und Äthyl-hydrazin-sulfat (aus Alkohol, Schmp. 125—125.5°⁴⁴)) erhalten.

$C_2H_{10}O_4N_2S$ (158.2) Ber. C 15.19 H 6.37 N 17.71 Gef. C 15.07 H 6.28 N 17.97.

18.) Spaltung des Glyoxylsäure-semicarbazons mit Piperidin: 10 g V wurden mit 100 ccm Piperidin 7½ Stdn. im Ölbad (140—150°) erhitzt. Beim Aufarbeiten erschienen nach Entfernen des überschüss. Piperidins i. Vak. gegen Ende der Destillation im Kühler und in der Vorlage zahlreiche Krystalle von Piperidincarbonat. Der Destillationsrückstand besaß Sirupkonsistenz und löste sich in verd. Schwefelsäure. Mit Chloroform wurde aus der sauren Lösung ein Auszug hergestellt, dessen teilweise krystallisierender Rückstand sich als Piperidin-*N*-carbonamid erwies (Schmp. aus Benzol 105°; leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Wasser und Aceton, ziemlich schwer in Petroläther; beim Kochen mit konz. Alkalilauge Geruch nach Piperidin). Die Mutterlaugen wurden in einem kleinen Kölbchen fraktioniert. Von 225 bis 228° ging eine wasserklare Fraktion von *N*-Acetyl-piperidin⁴⁵) über. Beim Erwärmen mit konz. Kalilauge spaltete sich Piperidin ab (Geruch), mit 50-proz. Schwefelsäure Essigsäure (Geruch, Jod-Lanthan-Reaktion⁴⁶)).

Bei 27-stdg. Kochen von 10 g V in 50 ccm Pyridin löste sich das Semicarbazon nicht. Bei der Aufarbeitung wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

76. Alfred Dornow und Heinrich Machens: Über einige Analoga des Heterovitamins B₁.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]

(Eingegangen am 17. Mai 1947.)

Ersetzt man die Thiazol-Komponente des Vitamins B₁ durch 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin bzw. 3-[α -Oxy-äthyl]-pyridin, so werden im Taubentest wirksame „Heterovitamine B₁“ erhalten. Es wurden nunmehr 3-Acetyl-pyridine und zwar 3-Acetyl-pyridin selbst, 2-Methyl-3-acetyl-pyridin und 6-Methyl-3-acetyl-pyridin mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁ gekuppelt, wobei Verbindungen mit schwächerer Wirkung entstanden. Das 2,4,6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin, für das eine einfache Synthese angegeben wird, und das 2,6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin bilden keine entsprechenden Pyridiniumsalze. Physiologisch unwirksam ist die Verbindung, die 6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin an Stelle des 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazols des Aneurins enthält.

Vor einiger Zeit konnte gezeigt werden, daß bei Ersatz der Thiazol-Komponente des Aneurins durch ein ähnlich gebautes Pyridin-Derivat die Antiberiberiwirkung¹⁾, wenn

⁴⁴) E. Zerner, Monatsh. Chem. **84**, 1628 [1913] gibt 110—120°, nach Sintern bei 105° an.

⁴⁵) Sdp. nach O. Wallach 226—227° (A. **214**, 238 [1882]).

¹⁾ Die physiologischen Untersuchungen auch der in dieser Arbeit beschriebenen Produkte sind von der I.G., Werk Elberfeld, durchgeführt worden, wofür wir herzlichst danken.

Bei Untersuchung der früher von uns dargestellten Heterovitamine B₁ (s. Fußn. 2 u. 3) erzielte W. Schöpfer in der Wirkung auf Mikroorganismen ähnliche Ergebnisse wie die I.G. Vergl. Arch. Sci. physiques natur. [5] **28**, 146; C. R. Séances Soc. Physique Hist. natur. Genève **58**, 64—67 [1941]. F. C. Schmelkes u. R. R. Joiner, die gleichfalls unabhängig von uns das Heterovitamin (mit 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin als Komponente) auf anderem Wege herstellten, verzeichneten bei der physiologischen Auswertung an Ratten ebenfalls die Wirksamkeit (Science [New York] NS **90** [1939] u. Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2562 [1939]). E. Abderhalden u. R. Abderhalden fanden dagegen mit unseren Heterovitaminen (s. Fußn. 2 u. 3) im Rattenwachstumsversuch keine Wirkung im Sinne des Vitamins B₁ (Pflügers Arch. Ges. Physiol. Menschen u. Tiere **244**, 142 [1940]).

auch abgeschwächt ($1/_{38}$ des eigentlichen Vitamins B₁), erhalten bleibt. In dem von uns zunächst untersuchten Fall war nicht einmal an Stelle des 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazols des Vitamins B₁ das entsprechende 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin, sondern das isomere 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin verwandt worden²⁾. Wird das 3-[α -Oxy-äthyl]-pyridin mit der Pyrimidin-Komponente des Aneurins gekuppelt³⁾, so erhält man eine Verbindung, die nur schwache Antiberiberiwirkung aufweist.

Es lag nahe, durch Kondensation des 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromids mit anderen ähnlichen Pyridin-Abkömmlingen weitere Verbindungen zur Prüfung auf aneuritische Wirksamkeit herzustellen.

Zunächst wurde untersucht, ob bei Verwendung des 3-Acetyl-pyridins als Komponente ein Stoff mit Vitaminwirkung zu erhalten ist. Im Organismus wäre die Reduktion der vorhandenen Oxogruppe zur sekundären Alkoholgruppe durchaus möglich. Die durch Umsetzung mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁ erhaltene Verbindung zeigte in etwa der 100-fachen Dosis des Vitamins B₁ aneurinähnliche Wirkung.

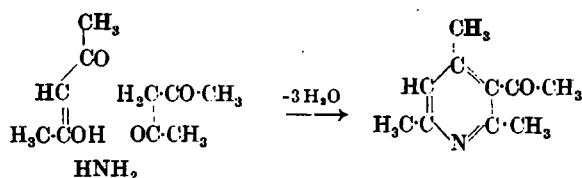
Ähnliche physiologische Ergebnisse erbrachte die Untersuchung des aus 2-Methyl-3-acetyl-pyridin gewonnenen Stoffes. Ob es sich hierbei um eine echte oder Pseudoheilung⁴⁾ handelt, konnte nicht entschieden werden, da zu wenig Versuchstiere zur Verfügung standen.

Das 6-Methyl-3-acetyl-pyridin lieferte eine Verbindung mit nur geringer Heilwirkung. Von 5 Tauben, die Dosen von 1—1.5 mg erhielten, zeigten 3 Pseudoheilung und 2 Tauben Heilung nach 13—43 Stdn. bei schlechter Durchschlagskraft. Die so veränderte Stellung der Methylgruppe gegenüber dem Acetylrest im Pyridinring hatte also keinen günstigen Einfluß auf die Heilwirkung bei an Beriberi erkrankten Tieren.

Um festzustellen, ob die physiologische Wirkung solcher Verbindungen durch eine erhöhte Zahl an Methylgruppen im Pyridinring zu steigern ist, sollten das 2,6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin und das 2,4,6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin als Kupplungskomponenten herangezogen werden. Die Kupplung mit dem 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid war jedoch infolge der durch die in α - und α' -Stellung befindlichen Methylgruppen erschwerten Bildung von N-Pyridinium-Salzen nicht möglich.

Ebenso wenig wie mit dem 2,6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin war eine Kondensation der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁ mit seinem Reduktionsprodukt, dem 2,6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin möglich.

Das 2,4,6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin⁵⁾ ließ sich auf einfache Weise in sehr guter Ausbeute gewinnen: Acetylaceton wurde mit Ammoniumacetat oder -oxalat oder mit Acetylacetonimin erwärmt, wobei sich nach folgendem Schema das Pyridin-Derivat bildet:



²⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow B. 73, 44, 353 [1940].

³⁾ A. Dornow B. 73, 156 [1940].

⁴⁾ Vergl. F. Schultz, Ztschr. physiol. Chem. 265, 113 [1940]; 272, 29 [1941].

⁵⁾ A. Dornow, Dtsch. Reichs-Pat. 741 320.

Das 2.4.6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin ist danach als einer der synthetisch am leichtesten zugänglichen Pyridin-Abkömmlinge anzusehen. Es ließ sich weder in wässriger noch in essigsaurer Lösung mit Platinosyd nach Adams hydrieren. Ein ähnliches Verhalten war bei dem entsprechenden Benzol-Derivat⁶⁾ festgestellt worden. Auch das 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyridin, welches wir durch Kondensation aus dem 2.4-Dimethyl-nicotinsäureester mit Essigester über den entsprechenden 2.4-Dimethyl-pyridoyl-(3)-essigester erhielten, nahm hierbei keinen Wasserstoff auf. Durch die benachbarten Methylreste in 2- und 4-Stellung war also die katalytische Reduktion der Acetylgruppe gehemmt.

Wie schon erwähnt, zeigt das Heterovitamin, in welchem das 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol durch die 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin-Komponente ersetzt ist, deutliche Vitaminwirkung. Dagegen war das 6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-*N*-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid ohne bemerkenswerte Heilwirkung. Es wurde durch Kondensation des 6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridins mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁ in Nitromethan erhalten. Der sekundäre Alkohol ließ sich aus dem entsprechenden Keton durch Hydrierung leicht gewinnen.

Das Hydrobromid wurde an 6 beriberikranken Tauben mit Dosen von 1—5 mg geprüft. Davon starben 4 Tauben, während nur eine Taube mit 2 mg erst nach 72 Stunden geheilt war und ein Tier nach 75 Stunden Pseudoheilung zeigte.

Die *p*-Stellung der Methylgruppe zur α -Oxy-äthyl-Gruppe wirkt sich demnach zum Unterschied von der *o*-ständigen ungünstig auf die physiologische Wirksamkeit solcher Verbindungen aus.

Beschreibung der Versuche.

3-Acetyl-*N*-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid: 0.4 g 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid wurden mit 0.35 g 3-Acetyl-pyridin⁷⁾ gemischt und kurze Zeit im Parafinbad auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Methanol gelöst und bis zur beginnenden Krystallisation eingeeengt; derbe Prismen vom Schmp. 225°.

C₁₃H₁₆ON₄Br₂ (404.1) Ber. C 38.63 H 3.99 N 13.87 Gef. C 38.69 H 4.05 N 13.59.

2-Methyl-3-acetyl-*N*-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid wurde in der gleichen Weise mit 2-Methyl-3-acetyl-pyridin⁸⁾ hergestellt; Prismen vom Schmp. 235°.

C₁₄H₁₈ON₄Br₂ (418.2) Ber. C 40.21 H 4.34 N 13.40 Gef. C 40.34 H 4.50 N 13.20.

6-Methyl-3-acetyl-*N*-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid wurde mit 6-Methyl-3-acetyl-pyridin⁹⁾ ebenso erhalten; Krystalle vom Schmp. 233°.

C₁₄H₁₈ON₄Br₂ (418.2) Ber. C 40.21 H 4.34 N 13.40 Gef. C 40.18 H 4.38 N 13.13.

2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin und 2.6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin¹⁰⁾ ließen sich mit der Pyrimidin-Komponente weder durch Zusammenschmelzen noch in Nitromethan kondensieren.

2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin lieferte verhältnismäßig schwer mit überschüss. Methyljodid nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad ein Jodmethylat, das nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol bei 121° schmolz.

C₁₀H₁₄ONJ (291.1) Ber. N 4.81 Gef. N 5.02.

⁶⁾ Vergl. Journ. Amer. chem. Soc. 56, 2669 [1934]; C 1935 I, 2160.

⁷⁾ F. M. Strong u. S. M. McElvain, Journ. Amer. chem. Soc. 55, 816 [1933].

⁸⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B 72, 563 [1939], F. G. Schmelkes u. R. R. Joiner, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 2562 [1939].

⁹⁾ E. Benary u. H. Psille, B. 57, 828 [1924].

¹⁰⁾ A. Dornow u. H. Machens, B. 73, 157 [1940].

2.4.6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin¹¹): 10 g Acetylaceton wurden mit überschüss. Ammoniumacetat (8 g) bis 5 Tage auf dem Wasserbade erhitzt. Es wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisch gemacht, mehrmals mit Äther ausgezogen und der nach dem Trocknen mit Natriumsulfat durch Abdampfen gewonnene Rückstand i. Vak. über Calciumhydrid destilliert. Wasserhelle, hygroskopische Flüssigkeit, die schwach nach Mäusekot riecht, vom Sdp.₁₅ 120°; Ausb. >75%.

$C_{10}H_{13}ON$ (163.2) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.50 H 8.20 N 8.55.

Mit alkohol. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat in Würfeln oder Säulen vom Schmp. 137° (Zers.).

$C_{16}H_{16}O_8N_4$ (392.3) Ber. C 48.98 H 4.11 N 14.28 Gef. C 49.28 H 4.23 N 13.98.

Weder in wäßr. noch in essigsaurer Lösung nahm bei einem Hydrierungsversuch mit Platinoxid das 2.4.6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin Wasserstoff auf, was auch bei dem im folgenden beschriebenen 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyridin festzustellen war.

2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyridin¹²): 30 g 2.4-Dimethyl-nicotinsäure-äthylester¹³) wurden in üblicher Weise nach Claisen mit Essigester in Ggw. von alkoholfreiem Natriumalkoholat¹⁴) umgesetzt. Der erhaltene 2.4-Dimethyl-pyridoyl-essigester lieferte nach der Spaltung mit verd. Salzsäure das 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyridin in der mäßigen Ausbeute von 2.7 g. Sdp.₁₆ 123°.

Mit alkohol. Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat in Nadeln, die, aus Alkohol umgelöst, bei 121° schmolzen.

$C_{15}H_{14}O_8N_4$ (378.1) Ber. N 14.81 Gef. N 14.47.

6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid: Zur Darstellung des benötigten 6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridins wurde das 6-Methyl-3-acetyl-pyridin hydriert. Dabei nahmen 6 g des Ketons in 200 ccm Wasser bei Ggw. von 200 mg Platinoxid in 6 Stdn. 1 Mol. Wasserstoff auf. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde die Lösung auf dem Wasserbade eingeeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₀ 135°; Ausb. 88%.

0.4 g 6-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin und 0.36 g 4-Amino-2-methyl-5-bromomethyl-pyrimidin-dihydrobromid wurden in 10 g Nitromethan über Nacht bei 40° stehen gelassen. Hierbei krystallisierte das Kondensationsprodukt in kleinen Prismen aus. Zur Reinigung wurde in Alkohol gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Krystallisation des Hydrobromids eingeeengt; Schmp. 229°.

$C_{14}H_{20}ON_4Br_2$ (420.2) Ber. N 13.34 Gef. N 13.63.

77. Alfred Dornow und Wilhelm Schacht*): Über die Darstellung des 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridins.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 17. Mai 1947.)

Im Hinblick auf das im Vitamin B₆ enthaltene β -Oxy-äthyl-thiazol und auf die bekannten Analogien zwischen Thiazol und Pyridin ist das 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin von Interesse. Es wurde aus Pyridinaldehyd-(3) über das 3-[β -Amino-äthyl]-pyridin dargestellt. Die durch Umsetzung mit 4-Amino-2-methyl-5-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid erhaltene Verbindung ist wegen der zu erwartenden Aneurinwirkung dargestellt worden.

Das Vitamin B₆ enthält bekanntlich über eine CH₂-Gruppe mit einem Pyrimidin-Derivat verbunden das 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (I). Bei einem

¹¹) Vergl. Dipl.-Arbeit W. Ladwig, Berlin 1940.

¹²) A. Dornow u. H. Machens, B. 78, 157 [1940].

¹³) R. Michael, B. 18, 2020 [1885].

¹⁴) Nach G. Komppa, A. 868, 138 [1909].

*) Vergl. Dissertat. W. Schacht, Technische Hochschule Hannover 1947.