

2.4.6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin¹¹): 10 g Acetylaceton wurden mit überschüss. Ammoniumacetat (8 g) 3 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. Wasserhelde, hygroskopische Flüssigkeit, die schwach nach Mäusekot riecht, vom Sdp.₁₆ 120°; Ausb. >75%.

$C_{10}H_{15}ON$ (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.).

$C_{16}H_{18}O_8N_4$ (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 Platinoxyd 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-pyridol-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 Platinoxyd in 6 Stdn. 1 Mol. Wasserstoff auf. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde die Lösung auf dem Wasserbade eingeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₆ 135°; Ausb. 88%.

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

In Hinblick auf das im Vitamin B₁ 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 B₁ enthält bekanntlich über eine CH₂-Gruppe mit einem Pyrimidin-Derivat verbundene 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. 368, 138 [1909].

^{*}) Vergl. Dissertation. W. Schacht, Technische Hochschule Hannover 1947.

Versuch, das strukturähnliche 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin aus dem entsprechenden acetylierten Ketoalkohol (2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin) durch Reduktion nach Clemmensen zu gewinnen, um es an Stelle des 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazols mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁, dem 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (II, Hal = Br) zu kuppeln, konnte lediglich das 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin erhalten werden¹⁾. Letzteres lieferte, obgleich es der Thiazolkomponente des B₁ nicht völlig entspricht, wie sogar auch das α -Oxy-äthylpyridin²⁾ selbst, mit dem Pyrimidinanteil des Vitamins B₁ (II) eine im Taubentest B₁-aktive Verbindung. Ein Isomeres des Vitamins B₁ dagegen, welches das 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol enthielt, wies keine aneuritische Wirkung auf³⁾. So war zu erwarten, daß 3- β -Oxy-äthyl-Gruppen im Pyridinring der Heterovitaminie B₁ eine Steigerung der Vitaminwirkung hervorrufen würden, zumal die primäre Alkoholgruppe auch im Thiazol-Derivat des natürlichen Vitamins B₁ vorliegt.

Wir haben daher zunächst das 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin (III) dargestellt, um die daraus mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B₁ (II) zu gewinnende Verbindung IV auf Vitaminwirkung zu prüfen. 8-Oxy-chinolin wurde durch Oxydation mit Salpetersäure über die Chinolinsäure in Nicotinsäure übergeführt⁴⁾. Aus der Nicotinsäure wurde dann in bekannter Weise über das Nicotinyl-benz-sulfohydrazid der Pyridinaldehyd-(3)⁵⁾ gewonnen, der mit Malonsäure kondensiert die schon beschriebene β -[Pyridyl-(3)]-acrylsäure (V)⁶⁾ lieferte.

Bei der Zersetzung des Nicotinyl-benz-sulfohydrazids, die wir in Glycerin vornahmen, entstand als regelmäßiger Begleiter des Pyridinaldehyds Diphenyldisulfid und in geringen Mengen auch eine Substanz, die wahrscheinlich Thianthren ist.

Die β -[Pyridyl-(3)]-acrylsäure wurde hydriert, die erhaltene β -[Pyridyl-(3)]-propionsäure verestert und aus dem Ester mit Ammoniak das Amid gewonnen. Beim Hofmannschen Abbau entstand hieraus das Pyridyl-(3)-äthylamin.

Die isomeren β -[Pyridyl-(2)-und-(4)-äthyl]-amine sind schon von L. A. Walter, W. H. Hund u. R. J. Fosbinder⁸⁾ hergestellt und physiologisch untersucht worden. Sie zeigten ephedrin- bzw. histaminähnliche Wirkungen. Wir beabsichtigen daher, auch unser Amin auf seine Wirkung prüfen zu lassen.

Mit Salpetriger Säure wurde aus dem β -[Pyridyl-(3)]-äthylamin das gesuchte 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin (III) erhalten. Die Umsetzung mit dem Pyrimidin-Derivat des Aneurins (II) ergab in Nitromethan das gewünschte „Heterovitamin B₁“ (IV)⁷⁾.

¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 73, 44 [1940].

²⁾ A. Dornow, B. 73, 156, 353 [1940].

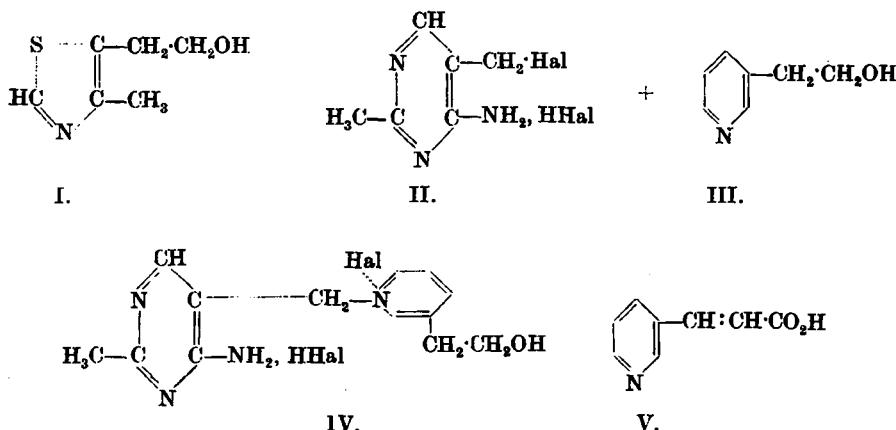
³⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, K. H. Gutschmidt u. H. Krehl, B. 75, 442 [1942].

⁴⁾ Die Vorschrift von E. Sucharda, B. 58, 1727 [1925], wurde vereinfacht, die Ausbeuten konnten verbessert werden. ⁵⁾ L. Panizzon, Helv. chim. Acta 24 E, 24 [1941].

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 63, 2771 [1941].

⁷⁾ Die physiologische Prüfung dieser Substanz konnte wegen Tauben- und Futtermangel von dem Bayer-Werk Elberfeld nicht durchgeführt werden. Herr Prof. W. H. Schopfer, Bern, hat sich freundlicherweise bereit erklärt, diese Verbindung im Phycomycetest zu prüfen. Nach Abschluß dieser Untersuchung soll darüber gesondert berichtet werden.

Über eine Darstellung des eigentlichen Heterovitamins B₁, mit dem 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin als Komponente, wird demnächst berichtet.



Beschreibung der Versuche.

Nicotinsäure: In 1000 ccm Salpetersäure (d 1.4) wurden bei 0—5° innerhalb einer Stde. unter gutem Umrühren 145 g (1 Mol) 8-Oxy-chinolin eingetragen. Der dabei zunächst entstandene grüne Krystallbrei ging beim Erwärmen auf dem Wasserbad in Lösung. Der völlig trockne Eindampfrückstand bestand aus Chinolinsäurenitrat (Ausb. quantitativ). Aus verd. Salpetersäure 3 mal umkristallisiert, zeigte es den Schmp. 152—154°; aus Wasser krystallisierte Chinolinsäure.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4\text{N}, \text{HNO}_3$ (230.1) Ber. C 36.53 H 2.63 N 12.17
Gef. C 36.91, 36.95 H 2.79, 2.81 N 11.41, 11.18.

Der zu niedrig gefundene N-Wert dürfte auf die leichte Abspaltbarkeit der Salpetersäure aus dem Nitrat zurückzuführen sein.

Zur Überführung in Nicotinsäure wurde das Chinolinsäurenitrat 3 Stdn. auf 200—210° trocken erhitzt. Es blieb hellbraune, ziemlich reine Nicotinsäure vom Schmp. 224—226° zurück; Ausb. 105—110 g (85—90%).

Pyridinaldehyd-(3): Über den Nicotinsäuremethylester⁸⁾ und das Nicotinsäurehydrazid⁹⁾ wurde das Nicotinyl-benz-sulfohydrazid⁵⁾ und daraus der Pyridinaldehyd-(3) dargestellt.

Die Zersetzung des Nicotinyl-benz-sulfohydrazids wurde in Glycerin bei 160° mit Natriumcarbonat durchgeführt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Chloroform extrahiert und der Chloroform-Rückstand fraktioniert. Es wurden erhalten:

- 1.) Sdp.₁₈ 88—90°: Pyridinaldehyd-(3), Ausb. 36%;
- 2.) Sdp.₁₄ 154°: Diphenyldisulfid, Schmp. 61.0—61.5°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{S}_2$ (218.3) Ber. C 66.01 H 4.62 Gef. C 65.92 H 4.56.

β -[Pyridyl-(3)]-acrylsäure (V)⁶⁾: 10.7 g Pyridinaldehyd-(3) und 10.4 g Malonsäure (je $1/10$ Mol) wurden in 10 ccm Pyridin und 2 Tropfen Piperidin 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Der entstandene feste weiße Krystallbrei wurde mit Wasser versetzt, wobei die entstandene Acrylsäure ungelöst zurückblieb. Durch Einengen des Filtrates konnte noch eine nicht unbedeutende Menge Acrylsäure gewonnen werden, wodurch die Ausbeute an Pyridyl-(3)-acrylsäure auf 13.5 bis 14.0 g (90—95%) stieg.

⁸⁾ R. Camps, Arch. Pharmaz. 240, 353 [1902].

⁹⁾ Th. Curtius u. E. Mohr, B. 31, 2493 [1898].

β -[Pyridyl-(3)]-propionsäure: 4.5 g ($\frac{3}{100}$ Mol) Pyridylacrylsäure V wurden mit 0.5 g Platinoxyd in 100 ccm Wasser in 6—8 Stdn. hydriert. Nach dem Abtrennen des Katalysators hinterblieb beim Einengen i. Vak. krystallisierte Pyridylpropionsäure; Ausb. quantitativ. Aus Alkohol oder viel Essigester umkristallisiert Schmp. 160—162°.

$C_8H_7O_2N$ (151.2) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27 Gef. C 63.54 H 6.03 N 9.01.

β -[Pyridyl-(3)]-propionsäuremethylester: 15.2 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Pyridyl-(3)-propionsäure wurden mit 50 ccm Methylalkohol und 20 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, die wäbr. Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt und der Ester in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand ergab den Ester vom Sdp.₁₄ 136—138°; Ausb. 13.0—13.5 g (75—80%). Zur Analyse wurde nochmals destilliert: Sdp.₁₂ 134.2—134.4°.

$C_9H_{11}O_2N$ (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.64 H 6.91 N 8.76.

β -[Pyridyl-(3)]-propionsäureamid: β -[Pyridyl-(3)]-propionsäuremethylester wurde mit dem 5-fachen Volumen konz. Ammoniaklösung mehrere Stunden stehen gelassen und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der Rückstand erstarrte krystallin; Ausb. an Amid quantitativ. Sehr leicht löslich in Wasser; 3 mal aus Aceton umkristallisiert glasklare kurze Prismen vom Schmp. 118—119°.

$C_8H_{10}ON_2$ (150.2) Ber. C 63.98 H 6.71 N 18.66 Gef. C 64.02 H 6.79 N 18.50.

3-[β -Amino-äthyl]-pyridin: 7.5 g (0.05 Mol) β -[Pyridyl-(3)]-propionsäureamid in 25 ccm Wasser wurden mit einer Hypobromitlösung aus 8.0 g Brom und 15 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Kaliumhydroxyd stark alkalisch gemacht, das Amin in einem Äther-Chloroform-Gemisch aufgenommen und die wäbr. Lösung noch mit dem Lösungsmittel-Gemisch ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen ergaben nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels das 3-[β -Amino-äthyl]-pyridin vom Sdp.₁₅ 117—118° in einer Ausbeute von 4—4.25 g (65—70%). Das Amin ist sehr hygrokopisch und kohlendioxydempfindlich. Zur Analyse wurde nochmals destilliert: Sdp.₁₄ 115.0—115.4°.

$C_8H_{10}N_2$ (122.2) Ber. C 68.82 H 8.25 N 22.93 Gef. C 69.35 H 8.45 N 21.85.

Dipikrat: Aus Wasser 3 mal umkristallisiert Blättchen oder Nadeln vom Schmp. 211—212°.

$C_8H_{10}N_2 + 2 C_6H_3O_7N_3$ (580.38) Ber. C 39.32 H 2.78 N 19.31

Gef. C 39.25 H 2.90 N 19.06.

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung von 3-[β -Amino-äthyl]-pyridin entstand ein krystallisiertes Hydrochlorid vom Schmp. 204—205°. Es wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert oder aus der alkohol. Lösung durch Aceton gefällt.

3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin (III): 6.1 g 3-[β -Amino-äthyl]-pyridin (0.05 Mol) wurden in 75 ccm n H_2SO_4 gelöst und unter Eiskühlung mit 3.5 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser umgesetzt. Dann wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, nach dem Erkalten mit Kalilauge schwach alkalisch gemacht und i. Vak. auf etwa 25 ccm eingeengt. Beim Einleiten von Kohlendioxyd schied sich das 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin als ölige Schicht ab. Es wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand, das 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin, i. Vak. destilliert. Sdp.₁₅ 148—150°; Ausb. 4.6—4.9 g (75—80%). Der analysenreine Alkohol siedete bei 144.0—144.5/10 Torr.

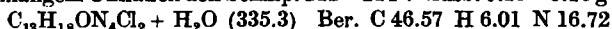
C_7H_9ON (123.15) Ber. C 68.26 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.09 H 7.24 N 10.93.

Urethan: Es wurde mit Phenylisocyanat in üblicher Weise dargestellt. Aus Wasser farblose Schuppen vom Schmp. 100—102°.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242.3) Ber. C 69.40 H 5.82 N 11.56 Gef. C 69.79 H 5.95 N 12.08.

3-[β -Oxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (IV): 0.37 g 3-[β -Oxy-äthyl]-pyridin (III) (0.003 Mol) und 0.23 g 4-Amino-2-methyl-5-chlormethyl-pyrimidin-hydrochlorid (II)

(0.001 Mol) wurden in 10 ccm Nitromethan 1 Stde. auf 40° erwärmt. Aus dem Filtrat kam nach längerem Stehenlassen bei 40° das Umsetzungsprodukt in weißen Drusen, die zur Reinigung in 1 ccm Methylalkohol gelöst und mit Aceton gefällt wurden. Sie zeigten nach 3-maligem Umfällen den Schmp. 212—214°. Ausb. 0.15—0.16 g (45—48% d. Th.).



Gef. C 46.76 H 6.18 N 16.57.

78. Otto Th. Schmidt und Georg Hüll: Über das Vorkommen von Catechin in den Fruchtschalen der Edelkastanie*).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 16. März 1945.)

Die Fruchtschalen der vor der Reife geernteten Edelkastanien enthalten *d*-Catechin, das in einer Ausbeute von etwa 0.6% isoliert wurde.

Die Fruchtschalen der vor der Reife geernteten Edelkastanien (*Castanea vesca*) sind weiß, nehmen aber im Verlauf von Stunden an der Luft eine stumpf-braune Farbe an. Diese bekannte Erscheinung legte die Vermutung nahe, daß — ähnlich wie bei der Kakaobohne¹⁾ — auch hier ein Catechin oder catechinähnlicher Stoff vorliegt, der sich in Gerbstoffrote umwandelt. In der Tat handelt es sich um *d*-Catechin selbst, das wir aus den Fruchtschalen der Edelkastanie in einer Menge von etwa 0.6% isoliert und identifiziert haben.

Beschreibung der Versuche.

Kurz vor der Reife geerntete Edelkastanien wurden aus ihrer stachligen Hülle genommen, geschält und die Schalen, soweit sie noch vollkommen farblos waren, sofort in etwa 300 ccm warmen absoluten Alkohol eingetragen und anschließend zur Zerstörung der Enzyme 1 Stde. auf dem Wasserbad bei 75° gehalten. Die von den Schalen abgegossene alkohol. Lösung (A) enthielt schon die Hauptmenge des Catechins und lieferte später die Hauptausbeute an dieser Verbindung.

Die so behandelten Schalen wurden an der Luft und im Vak.-Exsiccator getrocknet und darauf in einer Kugelmühle gemahlen. Das 150 g betragende Mahlgut wurde mehrmals mit je 500 ccm absolutem Alkohol ausgekocht. Das zurückgebliebene Material enthielt höchstens noch Spuren von Catechin; es zeigte bei längerem Aufbewahren an der Luft keine Verfärbung. Die alkohol. Lösungen wurden vereinigt und i. Vak. zum dünnen Sirup eingedampft; der Rest der Lösungsmittels wurde im Exsiccator entfernt. Nach mehrmaligem Auslaugen der zurückgebliebenen Substanz mit Wasser von 50° blieb eine grünliche, klebrige Masse ungelöst. Die hellgelben wässr. Extrakte wurden vereint i. Vak. auf 70 ccm eingeengt und im Schacherl-Apparat zuerst mit Benzol (von diesem Lösungsmittel wird nur sehr wenig aufgenommen), dann mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Extraktion mit Äther wurde wiederholt, nachdem die wässr. Lösung auf die Hälfte eingeengt worden war. Die vom Äther aufgenommene Substanz krystallisierte teilweise schon während der Extraktion und schied sich im übrigen als braunes Harz ab. Ohne weitere Trennung wurden die vereinigten Äther-Extrakte eingedampft; der im Exsiccator getrocknete Rückstand bildete ein braunes, festes, weitgehend krystallines Produkt. Dieses wurde in 15 ccm trockenem Aceton leicht in Lösung gebracht und die Lösung allmählich unter kräf-

*). I. Mitteil. über natürliche Gerbstoffe; zugleich I. Mitteil. über die Gerbstoffe der Edelkastanie.

¹⁾ K. Freudenberg, R. F. B. Cox u. E. Braun, Journ. Amer. chem. Soc. 54, 1913 [1932].