

amino-pyrimidyl-(5)-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromids (X) bzw. eines 3-[α -Oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromids, und das erstgenannte ist daher nicht als eine dem Aneurin in bezug auf die Strukturähnlichkeit der Thiazol- und Pyridin-Komponente vergleichbare Substanz zu betrachten.

Die gleichen Erwägungen gelten auch für das von Schmelkes⁷⁾ hergestellte Heterovitamin B₁, in dem die Thiazolkomponente des Aneurins ebenfalls durch das strukturähnliche 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin ersetzt sein soll. Schmelkes hat das betreffende Pyridinderivat gleichfalls durch Clemmensen-Reduktion von 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin, das er aber auf einem anderen, von dem unserigen unabhängigen Weg erhalten hat, gewonnen. Es ist wohl als sicher anzunehmen, daß auch Schmelkes das isomere 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin in Händen gehabt hat.

Es sind von uns bereits Versuche unternommen worden, das dem Aneurin wirklich strukturähnliche 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid herzustellen und es auf seine antineuritische Wirksamkeit prüfen zu lassen.

Die antineuritische Wirksamkeit von Heterovitaminen B₁ mit 3-[α -Oxy-äthyl]-pyridinen als einer Komponente macht es sehr wahrscheinlich, daß auch eine dem Aneurin isomere Substanz mit einer [α -Oxy-äthyl]-Gruppe im Thiazol noch eine starke antineuritische Wirksamkeit besitzt. Auch diese Frage soll durch Versuche geklärt werden.

63. Alfred Dornow und Heinrich Machens: Über die Reduktion von 3-Acetyl-picolinen.

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

(Eingegangen am 20. März 1940.)

Nach einem kürzlich bekanntgewordenen Verfahren zur Herstellung von Pyridinderivaten aus Ätheracetalen und Ketaminen¹⁾ kann man bei Verwendung von Acetyl-acetonimin Abkömmlinge des Picolins erhalten, die in 3-Stellung eine Acetylgruppe enthalten. Diese Verbindungen wurden nun herangezogen, um durch Reduktion der Ketogruppe einige weitere, zum Teil bisher unbekannte Derivate des Pyridins darzustellen. So wurden 2-Methyl-3-acetyl-pyridin und 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin nach dem Verfahren von Kishner-Wolff zu 2-Methyl-3-äthyl-pyridin bzw. 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin reduziert.

Das erhaltene 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin stimmt im Siedepunkt mit dem im Schrifttum²⁾ beschriebenen überein. Im Schmelzpunkt des Pikrats zeigte sich jedoch ein Unterschied von 40°. Um die Konstitution des von uns erhaltenen Stoffes zu sichern, wurde das als Ausgangsmaterial dienende 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin noch auf eine andere Weise hergestellt. Der nach Vorschrift von Rabe³⁾ gewonnene 2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester wurde mit Essigsäureäthylester zu

⁷⁾ Science [New York] (N. S.) **90**, 113 [1939]; Schmelkes u. Joiner, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2562 [1939].

¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **72**, 563 [1939]; A. Dornow, B. **72**, 1548 [1939].

²⁾ Königs u. Hoffmann, B. **54**, 194 [1924].

³⁾ Rabe, B. **45**, 2170 [1912].

2.6-Dimethyl-3-pyridoylessigester kondensiert. Bei der Zersetzung dieses Esters mit Salzsäure entstand ein Keton, das mit dem von Dornow¹⁾ erhaltenen identisch war und bei der Reduktion nach Kishner-Wolff das gleiche 2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin lieferte.

Im Falle des 2-Methyl-3-acetyl-pyridins führte die Reduktion nach Clemmensen, wenn auch in wesentlich schlechterer Ausbeute als das Verfahren von Kishner-Wolff, zum 2-Methyl-3-äthyl-pyridin. Bei der Reduktion des 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridins nach Clemmensen wurde die Carbonylgruppe dagegen nur zur sekundären Alkoholgruppe reduziert. Das hierbei entstandene Methyl-[2.6-dimethyl-pyridyl-(3)]-carbinol war identisch mit dem bei der katalytischen Reduktion der Acetylgruppe sich bildenden Reduktionsprodukt. Bei der Oxydation wurde das ursprüngliche Keton zurückerhalten. Derselbe sek. Alkohol entstand bei dem Versuch aus Brommethyl-[2.6-dimethyl-pyridyl-(3)]-keton, $\text{NC}_5\text{H}_3(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{Br}$, nach Ersatz des Broms durch die Acetoxygruppe durch Reduktion nach Clemmensen 2.6-Dimethyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin zu erhalten⁴⁾. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Birnbaum und Powell⁵⁾ in der Benzolreihe.

Die sek. Alkohole entstehen in guter Ausbeute bei der schon erwähnten katalytischen Reduktion⁶⁾ mittels Platins und Wasserstoffs in wäßr. Lösung. Dieses Verfahren dürfte daher zur präparativen Herstellung dieser Alkohole am geeignetsten sein. Da die durch Kondensation von 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin bzw. 3-[α -Oxy-äthyl]-pyridin mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid entstehenden Produkte⁷⁾ Vitamin B₁-Wirkungen zeigen, soll auch die 2.6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin enthaltende Verbindung physiologisch untersucht werden.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-3-äthyl-pyridin.

- a) Aus 2-Methyl-3-acetyl-pyridin durch Reduktion nach Kishner-Wolff.

6 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin wurden mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt, 12 Stdn. im Ölbad auf 125° erhitzt und anschließend das überschüssige Hydrazinhydrat auf dem Wasserbade im Vak. verdampft. Das Hydrazon des 2-Methyl-3-acetyl-pyridins blieb als dickes, nicht krystallisierendes Öl zurück. Dieses wurde mit etwa 0.1 g festem Kaliumhydroxyd in einem Paraffinbade langsam erwärmt. Nach 3-stdg. Erhitzen auf 150° war die Stickstoffentwicklung und somit die Umsetzung beendet. Dann wurde die Lösung alkalisch gemacht, das 2-Methyl-3-äthyl-pyridin mit Wasserdampf abdestilliert, aus dem Kondensat, auf dem es zum Teil als farbloses Öl schwamm, mit Kochsalz ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumhydroxyd und Ver-

¹⁾ Vergl. P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **73**, 353 [1940].

²⁾ J. org. Chemistry **4**, 139 [1939].

³⁾ Vergl. Strong u. Mc.Elvain, Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 816 [1939].

⁴⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **73**, 44 [1940]; A. Dornow, B. **73**, 156 [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].

dampfen des Äthers destillierte man im Vak. Das 2-Methyl-3-äthylpyridin stellt eine farblose, campherähnlich riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₄ 67—69° dar. Ausb. 3.4 g (63% d. Th.).

Ein analysenreines Präparat konnte erst nach Entfernung der letzten Spuren Wasser durch Destillieren über Calciumhydrid erhalten werden.

$C_8H_{11}N$ (121.17). Ber. C 79.29, H 9.15, N 11.56. Gef. C 78.83, H 9.36, N 11.42.

Das Pikrat fiel aus alkohol. Lösung in Form gelber, verfilzter Nadeln. Schmp. nach Umkrystallisieren aus Alkohol 140—141°.

$C_{14}H_{14}O_7N_4$ (350.3). Ber. N 16.00. Gef. N 15.81.

Das in üblicher Weise erhaltene Jodmethylat schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 136°.

$C_6H_{14}NJ$ (263.2). Ber. N 5.32. Gef. N 5.17.

b) Aus 2-Methyl-3-acetyl-pyridin durch Reduktion nach Clemmensen.

1.5 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin wurden mit 20 ccm Eisessig, 20 g amalgamiertem Zink und 25 ccm konzentrierter Salzsäure 12 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Man versetzte mit überschüss. wäbr. Ammoniak und extrahierte die in Freiheit gesetzte Pyridinbase mit Chloroform. Dann wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand nach Verdampfen des Chloroforms im Vak. destilliert. Sdp.₁₃ 67—69°. Ausb. 0.27 g (18% d. Th.).

2.6-Dimethyl-3-äthyl-pyridin.

Diese Verbindung wurde in der gleichen Weise, wie beim 2-Methyl-3-äthyl-pyridin beschrieben, aus 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin durch Reduktion nach dem Verfahren von Kishner-Wolff hergestellt. Es ist eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 75°. Ausb. 35—40% d. Theorie.

$C_8H_{13}N$ (135.3). Ber. N 10.35. Gef. N 10.71.

Das Pikrat krystallisierte nach Umlösen aus Alkohol in kleinen Nadeln vom Schmp. 122°.

$C_{15}H_{16}O_7N_4$ (364.4). Ber. C 49.45, H 4.43, N 15.38. Gef. C 49.39, H 4.60, N 15.41.

2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin.

40 g 2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester, der nach Vorschrift von Rabe³⁾ aus Natriumformylaceton und β -Amino-crotonsäureäthylester hergestellt worden war, wurden mit 39 g Essigester und 32 g alkoholfreiem Natriumalkoholat umgesetzt. Man erhitzte das Gemisch 6 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad, versetzte nach dem Erkalten die Lösung mit der gleichen Menge Eiswasser und zog den nicht umgesetzten Ester mit Äther aus. Die verbliebene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und dann mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht. Dabei schied sich der [2.6-Dimethyl-pyridoyl-(3)]-essigester (zum Teil als Öl) ab, der dann mit Äther extrahiert und nach Verdampfen des Äthers durch 5-stdg. Erhitzen mit 10-proz. Salzsäure gespalten wurde. Man machte mit Natriumbicarbonat alkalisch, schüttelte das entstandene 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin mit Äther aus, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte nach Verdampfen des Äthers im Vakuum. Sdp.₁₀ 120°. Ausb. 9 g. Schmelzpunkt des

Pikrats nach Umkrystallisieren aus Alkohol 130°, auch in der Mischprobe mit dem aus β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal und Actyl-acetonimin erhaltenen Produkt⁸⁾).

2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin.

6.75 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin nahmen in 200 ccm Wasser mit 150 mg Platinoxid in 10 Stdn. 1 Mol. Wasserstoff auf. Dann wurde der Katalysator abgetrennt, die Lösung auf dem Wasserbade eingengt und das verbliebene 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin im Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 142°. Ausb. etwa 4.5 g.

2.6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin.

a) Durch katalytische Reduktion aus 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin.

In der gleichen Weise, wie oben, aus 1.5 g 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin in 100 ccm Wasser mit 50 mg Platinoxid. Es wurde in 4 Stdn. 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Sdp.₁₂ 135°. Farbloses, zähflüssiges Öl, das alsbald erstarrte. Schmp. 69°. Ausb. 1.1 g.

$C_8H_{10}ON$ (151.2). Ber. N 9.26. Gef. N 9.28.

b) Aus 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin durch Reduktion nach Clemmensen.

1.3 g 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin wurden, wie bei 2-Methyl-3-acetyl-pyridin beschrieben, nach Clemmensen reduziert. Dabei entstand als Hauptprodukt das unter a) beschriebene 2.6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin. Sdp.₁₂ 135°. Schmp. 69°. Ausb. 0.3 g (26% d. Th.). Die gleiche Verbindung wurde auch auf folgendem Wege erhalten: 3.1 g Brommethyl-[2.6-dimethyl-pyridyl-(3)]-keton-hydrobromid, das leicht in fast quantitativer Ausbeute aus 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin durch Versetzen mit der berechneten Menge Brom in bromwasserstoffsaurer Lösung entsteht, wurden mit 10 g Kaliumacetat in Eisessig 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde dann nach Clemmensen mit 40 g analgamiertem Zink und 120 ccm konz. Salzsäure reduziert, wobei die Reaktionsdauer etwa 12 Stdn. betrug. Man machte ammoniakalisch, schüttelte mit Chloroform aus und destillierte nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Chloroforms im Vak. Sdp.₁₄ 136°, Schmp. 69°. Ausb. 0.8 g.

Oxydation von 2.6-Dimethyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin zu 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin.

0.1 g des Carbinols wurde mit 0.1 g Chromsäure und 15 ccm Eisessig versetzt. Nach 12-stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurde die überschüss. Chromsäure mit einigen Tropfen Alkohol zerstört, die Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers verblieb ein Rückstand, der mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung im Gegensatz zu dem sek. Alkohol ein schwer lösliches Pikrat lieferte, das den Schmelzpunkt (130°) des 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridins, auch in der Mischprobe, zeigte.

⁸⁾ A. Dornow, B. 72, 1548 [1939].