

1070. M. Rohrlich

Über die Herstellung der Nicotinsäure und des Nicotinsäure-Amids

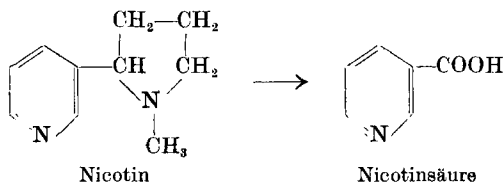
Mitteilung aus der Versuchsanstalt für Getreideverwertung, Berlin.

(Eingegangen am 27. November 1949)

Die pharmakologische Bedeutung der Nicotinsäure und ihres Amids, ihre physiologische Wirksamkeit als Antipellagra-Vitamin, als Wachstumsfaktor für Bakterien sowie ihre Rolle als Bestandteil der Co-Fermente Dehydrase I und II sind durch zahlreiche Arbeiten belegt. Ebenso vielfältig ist die Literatur über die biologischen und chemischen Bestimmungsmethoden der Nicotinsäure im biologischen Material.

Die folgenden Ausführungen sollen eine Übersicht über die durch eigene Versuche ergänzten Darstellungsmethoden der Nicotinsäure und ihres Amids geben.

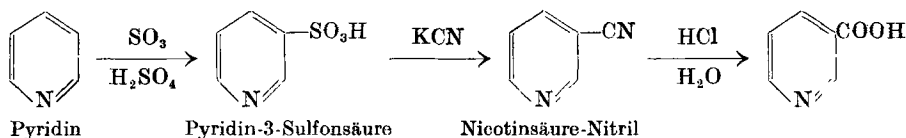
Die Nicotinsäure ist erstmalig 1870 von *Huber*¹⁾ und *Weidel*²⁾ durch Oxydation von Nicotin isoliert worden, woher auch ihr Name stammt.



Ihre Konstitution als Pyridin- β -Karbonsäure und ihren amphoteren Charakter hat auch bereits *Weidel*²⁾ aufgeklärt. Ihre basischen Eigenschaften ergeben sich aus der Bildung wohlkristallisierter Salze mit Mineralsäuren, die Existenz der Carboxylgruppe durch Destillation des Calciumsalzes, bei der diese abgespalten wird und Pyridin entsteht³⁾. Die Identifizierung der Nicotinsäure als Pyridin- β - oder Pyridin-3-Karbonsäure ist schließlich durch die präparate Darstellung aus 3-Methyl-Pyridin und aus m-Dipyridin festgestellt worden⁴⁾.

1. Total-Synthese der Nicotinsäure

Die Total-Synthese der Nicotinsäure geht vom Pyridin aus⁵⁾. Dieses wird mit SO_3 -haltiger Schwefelsäure sulfuriert, wobei die Pyridin-3-sulfonsäure entsteht. Durch Umsetzung des Natriumsalzes mit Kaliumcyanid entsteht das Nicotinsäure-Nitril, das durch Verseifung mit konz. Salzsäure in Nicotinsäure übergeht.

¹⁾ B. 3, 849 (1870).²⁾ A. 165, 331 (1873).³⁾ *Skraup*, Monatsh. 1, 800 (1880).⁴⁾ *Skraup* und *Vortmann*, Monatsh. 4, 594 (1883).⁵⁾ *O. Fischer*. B. 15, 36 (1883).

Nach *Elvain* und *Goese*⁶⁾ erzielt man bei der Total-Synthese bessere Ausbeuten, wenn man das Pyridin zunächst bromiert und das 3-Brom-Pyridin mit 1,5 Mol Kupfercyanid bei 165—170° C in das Nitril überführt und dieses im Vakuum abdestilliert. Nach *Gilman* und *Spatz*⁷⁾ kann man die Nicotinsäure durch Umsetzung des 3-Brom-Pyridin mit *n*-Buthyl-Lithium und Kohlendioxyd in 70%iger Ausbeute gewinnen.

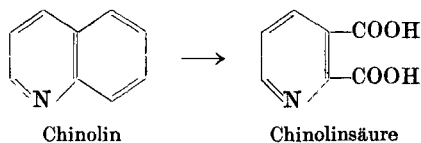
II. Oxydation von Nicotin

Allgemeinere Bedeutung hat die Darstellungsmethode aus Nicotin, das als Rohstoff heute nicht mehr allzu schwer zugänglich ist. Die Oxydation des Nicotins kann durch Pyrochromat-Schwefelsäure⁸⁾, Kaliumpermanganat⁹⁾ oder rauchende Salpetersäure²⁾ erfolgen.

Eine abgeänderte Vorschrift zur Oxydation des Nicotins mit Salpetersäure ist kürzlich von *Smuk*⁶⁾ angegeben worden.

III. Die Oxydation von Chinolin

Bei der Oxydation von Chinolin wird zunächst stets die 2,3-Pyridin-Dicarbonsäure, die Chinolinsäure, erhalten, die durch Decarboxylierung in Nicotinsäure übergeführt werden muß¹⁰⁾.



Nach der von *Camps*¹⁰⁾ beschriebenen Arbeitsvorschrift läßt man zur Gewinnung von Chinolinsäure 25 g Chinolin auf eine 70—80° erwärmte Lösung von 250 g KMnO_4 in 5 Liter Wasser einlaufen und erhitzt zum Sieden. Das ausgeschiedene MnO_2 wird abgesaugt und die wäßrige Lösung eingedampft. Die Lösung wird neutralisiert, von auskristallisiertem K_2SO_4 abgesaugt, und schließlich unter Zusatz von 50%igem H_2SO_4 die Chinolinsäure aus der schwefelsäurehaltigen, wäßrigen Lösung abgeschieden.

Chinolinsäure entsteht ferner durch Erhitzen von Chinolin in starker Schwefelsäure (Oleum) durch Einwirkung von MnO_2 , wobei die Temperatur bis auf 175° C gesteigert wird¹¹⁾.

Durch mehrstündiges Kochen der Chinolinsäure mit Eisessig oder trocknes Erhitzen auf 150—160° C erhält man Nicotinsäure.

Zu brauchbaren Ausbeuten führt auch die von *Kulka*¹²⁾ vorgeschlagene elektrolytische Oxydation von Chinolin. Sie wird an einer Platin-Anode in 75%iger Schwefelsäure in Gegenwart von V_2O_5 bei 80—90° C und 3,2—3,5 Volt vorgenommen und liefert Chinolinsäure in 77%iger Ausbeute. Die Überführung in Nicotinsäure geschieht mittels siedendem Cyklohexanol.

⁶⁾ J. am. chem. Soc. 63, 2283.

⁷⁾ J. am. chem. Soc. 26, 446 (1940), 63, 1533 (1941).

⁸⁾ R. Laiblin, B. 10, 2136 (1877).

⁹⁾ Z. prikl. Chem. 20, 245 (1947).

¹⁰⁾ Hoogewerff und van Dorp, A. 204, 117 (1880) 207, 219, 226 (1881).

Camps, Ar. Pharm. 240, 353, 359 (1902).

Ahrens und Gorthar, B. 17, 2063 (1904).

¹¹⁾ E. P. 596, 230.

¹²⁾ J. am. chem Soc. 68, 2472 (1946).

Chinolinsäure kann nach einem amerikanischen Verfahren katalytisch in Gegenwart von Selen-Verbindungen und Halogen-Verbindungen mit 50- bis 75%iger Salpetersäure in Schwefelsäurelösung zu Nicotinsäure oxydiert werden. Die Reaktionstemperatur liegt sehr hoch (260—270° C), die Abscheidung der Nicotinsäure erfolgt als Kupfersalz¹³⁾.

IV. Oxydation des 8-Oxychinolins mit Salpetersäure

Das 8-Oxychinolin ist sowohl als Base wie als Salz, Nitrat oder Phosphat ein zugängliches Handelsprodukt. Die Oxydation dieser Verbindung zu Nicotinsäure dürfte gegenüber den bisher beschriebenen Verfahren das größte Interesse besitzen. Nach *Camps*¹⁰⁾ kann man das 8-Oxychinolin ebenso wie das Chinolin mit Kaliumpermanganat zu Chinolinsäure oxydieren. Die Abtrennung der Chinolinsäure aus der sehr verdünnten Lösung ist jedoch relativ schwierig und verläuft auch mit schlechten Ausbeuten. Da die Oxydation mit Salpetersäure, über die sich in der Literatur nur wenige Vorschriften finden, günstiger verläuft, haben wir die Oxydation von 8-Oxychinolin mit Salpetersäure eingehender untersucht mit dem Ziel, Oxydation und Decarboxylierung in einem Arbeitsgang durchzuführen. Über diese Versuche soll im folgenden berichtet werden.

Die Nicotinsäure in einem Arbeitsgang unmittelbar aus 8-Oxychinolin zu erzeugen, läßt sich nach einem Ital. Patent dadurch erreichen, daß die Oxydation in Gegenwart konz. Salzsäure vorgenommen wird¹⁴⁾. Wir haben versucht, eine direkte Überführung in die Nicotinsäure allein durch einen großen Salpetersäureüberschuß zu erzielen.

Die Oxydation des 8-Oxychinolins setzt sofort bei der Eintragung in die Salpetersäure ein, was an der Entwicklung von Stickoxyden erkennbar ist. Um eine zu heftige Reaktion zu vermeiden, erfolgt die Zugabe portionsweise unter Wasserkühlung. Es ist jedoch nicht nötig, das Reaktionsgemisch, wie *Dorner* und *Schacht*¹⁵⁾ angeben, bis auf 0—5° C herunterzukühlen, es genügt, die Temperatur bei etwa 20—25° C zu halten. Ist die ganze Menge an 8-Oxychinolin eingetragen, läßt man das Reaktionsgemisch noch einige Stunden stehen und dampft schließlich bis zur Trockne ein. Es ist vorteilhaft, etwa 80% der Salpetersäure unter gewöhnlichem Druck und den Rest im Vakuum einzudampfen. Man erhält dann einen kristallinen Rückstand, der je nach dem HNO_3 -Überschuß aus reinem Chinolinsäurenitrat oder aus einem Gemisch von Nicotinsäure- und Chinolinsäurenitrat besteht und den man nach Neutralisation mit wäßrigem Ammoniak oder durch verdünnte NaOH und fraktionierter Kristallisation in Nicotinsäure und Chinolinsäure trennen kann.

Soll die Chinolinsäure nicht isoliert werden, so kann der gesamte Rückstand durch 3—4stündiges trocknes Erhitzen auf 200—210° C vollkommen in Nicotinsäure umgewandelt werden, die für viele Zwecke genügend Reinheit

¹³⁾ A. P. 2449, 906.

¹⁴⁾ It. P. L 100 856 IV c/12 P.

¹⁵⁾ Chem. Ber. 80, 507 (1947).

besitzt¹⁶⁾. Von der erfolgten Umwandlung der Chinolinsäure in Nicotinsäure kann man sich durch FeSO_4 -Lösung überzeugen; solange Chinolinsäure im Reaktionsgemisch enthalten ist, tritt die für das Ferrosalz der Chinolinsäure charakteristische Rotfärbung auf. Die Decarboxylierung kann man auch durch mehrstündiges Erhitzen des Rückstandes in Eisessig oder Xylol vornehmen. Beim trocknen Erhitzen besteht die Gefahr stärkerer Zersetzungen, so daß deutlicher Pyridingeruch auftritt.

Glatt und mit guten Ausbeuten verläuft die Oxydation des 8-Oxychinolin-phosphates mit HNO_3 . Der bei der Oxydation entstehende sirupöse, später kristallisierende chinolinsäurehaltige Rückstand wird 3—4 Stdn. auf 160°C erhitzt, dadurch in Nicotinsäurephosphat übergeführt und die Salpetersäure entfernt. Nach Zusatz von 20%iger NaOH oder Sodalösung bis zum pH 3,5 läßt sich die Nicotinsäure aus der wäßrigen Lösung in guter Ausbeute isolieren. Soll die Nicotinsäure nicht isoliert, sondern beispielsweise verestert werden, so kann auch das chinolinsäurefreie Nicotinsäure-Phosphat direkt verarbeitet werden.

Wird das 8-Oxychinolin-Nitrat mit der gleichen Menge HNO_3 oxydiert, so findet überraschenderweise die Decarboxylierung schon während der Destillation der HNO_3 statt. Man erhält dann als Rückstand das Nicotinsäure-Nitrat, das nach Lösung in Wasser und Neutralisation der HNO_3 reine Nicotinsäure ergibt.

V. Darstellung des Nicotinsäure-Amids

Die Herstellung des Nicotinsäure-Amids bietet keine wesentlichen Schwierigkeiten. *Spaeth* und *Spitzer*¹⁷⁾ haben das Amid beim Eintragen von Nicotinsäure-Chlorid in konz. Ammoniak erhalten. Im allgemeinen stellt man aber das Amid aus dem Nicotinsäure-Methyl- oder Äthylester und Ammoniak dar¹⁸⁾.

Die Veresterung der Nicotinsäure verläuft mit relativ unbefriedigender Ausbeute. Der Methyl ester wird nach *Engler*¹⁸⁾ durch Einleiten von HCl -Gas in eine auf dem Wasserbad erwärmte Lösung von 1 Teil Nicotinsäure in 20 Teilen absoluten Methanols und zweistündigem Erhitzen dargestellt.

Nach *Camps*¹⁰⁾ kann man den Nicotinsäure-Methylester auch unter Verwendung von konz. Schwefelsäure erhalten.

Die Destillation des Methanols im HCl -Strom ist verhältnismäßig umständlich, es empfiehlt sich daher, die Veresterung unter Zusatz konz. Schwefelsäure durchzuführen. Die Ausbeute beträgt im Durchschnitt etwa 70%.

Der Nicotinsäure-Äthylester kann nach der gleichen Vorschrift mit absolutem Äthanol und konz. Schwefelsäure gewonnen werden.

Zur Überführung in das Amid wird nach *Engler*¹⁸⁾ der Ester in alkoholischer oder wäßriger Lösung unter mehrtägigem Stehen mit Ammoniak behandelt.

¹⁶⁾ B. 17, 756 (1884).

¹⁷⁾ B. 59, 1447 (1926).

¹⁸⁾ *Engler*, 17, 1787 (1894). *F. Pollak*, Monatsh. 16, 52 (1895). *La Forge*, J. am. chem. Soc. 50, 477, 1928.

Mikkelsen¹⁹⁾ empfiehlt ein mehrtägiges Stehenlassen mit bei 0° C gesättigtem, wäßrigem Ammoniak bei 0° C und zur Entfernung von Nicotinsäurespuren Fällung mit Calciumsilikat in acetonischer Lösung.

Wir haben ein bei 122° C schmelzendes Produkt erhalten, wenn wir den durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigten Methylester, der wegen seiner bei Zimmertemperatur beständigen kristallinen Eigenschaften besser zu handhaben ist als der Äthylester, 24 Stunden mit 30%igem wäßrigen Ammoniak bei Zimmertemperatur stehenließen.

Durch Umfällung des in wenig absoluten Alkohol gelösten Amids mit trockenem Äther gewinnt man ein reines, bei 126° C schmelzendes Präparat.

Ein von japanischen Forschern²⁰⁾ angegebenes Verfahren, Nicotinsäure-Amid durch Einleiten von NH₃-Gas in Nicotinsäure bei 230° C zu gewinnen, hat sich leider bisher nicht reproduzieren lassen, so daß über seine Brauchbarkeit nichts ausgesagt werden kann.

Beschreibung der Versuche*

1. Darstellung von Chinolinsäure durch Oxydation von 8-Oxychinolin mit Salpetersäure

14,5 g 8-Oxychinolin (0,2 Mol) werden in 145 g HNO₃ (D = 1,40) unter Rühren vorsichtig eingetragen, wobei die Temperatur durch Wasserkühlung bei maximal 25° C gehalten wird. Ist die ganze Menge eingetragen, so wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade bis auf 27° C 1 Stunde erwärmt und anschließend die Salpetersäure größtenteils abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisieren schwach gelb gefärbte Kristalle aus, die in 12 cm³ Wasser zum Teil in Lösung gehen. 4,2 g Substanz werden abgesaugt und aus der Mutterlauge weitere 4,2 g Substanz beim Eindampfen gewonnen.

Schmelzpunkt 192° C. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser verbrauchen 0,100 g Substanz 11,6 cm³ n/10 NaOH (theoretischer Verbrauch auf Chinolinsäure berechnet 11,55 cm³). Mit BrCN und Anilin keine Reaktion auf Nicotinsäure.

2. Darstellung von Nicotinsäure durch Oxydation von 8-Oxychinolin-Nitrat mit Salpetersäure

41,6 g 8-Oxychinolin-Nitrat (0,2 Mol) werden in 450 cm³ Salpetersäure wie unter 1 eingetragen. Nach Destillation der HNO₃ wird der Rückstand mit etwa 100 cm³ Wasser aus dem Kolben herausgelöst. Er ist chinolinsäurefrei (Schmelzpunkt 192° C) und besteht aus Nicotinsäure-Nitrat. (0,19 Substanz verbrauchen 10,6 cm³ n/10 NaOH, theoretischer Verbrauch auf Nicotinsäure-Nitrat berechnet 10,75 cm³.) Beim Abkühlen der wäßrigen Lösung kristallisiert Nicotinsäure, die noch etwas Salpetersäure bzw. Nitrat enthält, aus (Schmelzpunkt 204° C).

Durch Umkristallisierung dieses Rohgemisches aus heißem Wasser und Neutralisation der Lösung auf *H_p* 3,5 mit n NaOH erhält man 18,6 g reine Nicotinsäure (75,6% d. Th.). Schmelzpunkt 236° C.

3. Veresterung der Nicotinsäure mit Methanol unter Verwendung von konz. Schwefelsäure

20,0 g Nicotinsäure (Schmelzpunkt 236° C) werden mit 400 g Methanol und 20 cm³ konz. Schwefelsäure 4—5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Der Methanol wird

¹⁹⁾ Arch. pharm. org. chem. 46, 479 (1939).

²⁰⁾ Keimatsu Yokata und Satoda, J. pharm. Soc. Japan 53, 994 (1933).

*) Die Versuche sind mit Unterstützung der Studiengesellschaft für Eiweißforschung, Berlin, durchgeführt worden.

abdestilliert, der Rückstand mit 20%iger Sodalösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers erhält man 20 g Nicotinsäure-Methylester (73% d. Th.) vom Schmelzpunkt 36°C . Durch Destillation des Nicotinsäure-Methylesters im Vakuum bei 20 mm Hg und 98°C erhält man den Nicotinsäure-Methylester als farblose, schon in der Vorlage kristallisierte Substanz, mit einem Schmelzpunkt von 38°C .

4. Herstellung des Nicotinsäure-Amids

20 g Nicotinsäure-Methylester oder Äthylester werden mit 100 cm³ 25%igem Ammoniak versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wird der überflüssige Ammoniak in einer Eindampfschale weggedampft. Das Amid bleibt als öliges Rückstand, der beim Rühren kristallin erstarrt, zurück. Nach Trocknen des Rückstandes erhält man ein bei 122°C schmelzendes Produkt. Nach zweimaligem Umfällen des Nicotinsäure-Amids aus wenig wasserfreiem Äthylalkohol und trockenem Äther schmilzt das Nicotinsäure-Amid bei 126°C .

1071. Erich Wegner

Über den Azulengehalt wässriger Kamillenauszüge

(Aus der Abteilung Arzneipflanzenzüchtung und -forschung des Tabakforschungsinstituts Forchheim bei Karlsruhe, Direktor Prof. Dr. P. Koenig)

(Eingegangen am 8. Oktober 1949)

W. Heubner und F. Grabe¹⁾ sowie W. Heubner und W. Albath²⁾ haben im pharmakologischen Versuch an Mensch und Tier gefunden, daß das Azulen als das entzündungswidrige Prinzip des durch Destillation gewonnenen ätherischen Öles der Kamille anzusprechen ist. Hiernach erschien die Annahme gerechtfertigt, die Verwendung der Kamille und ihrer Zubereitungen als Antiphlogistica der Wirksamkeit dieses Kohlenwasserstoffes zuzuschreiben. Damit gewann das Azulen erheblich an pharmazeutischem Interesse, da jetzt der Azulengehalt als wesentliches Kriterium für die Qualitätsbeurteilung der Kamille angesehen werden mußte. Diesem Gesichtspunkte trugen die Arbeiten von H. Kaiser und H. Frey³⁾ Rechnung, deren Ergebnisse von den Autoren als neue Beurteilungsgrundlage für die Droge und der aus ihr hergestellten Fluidextrakte vorgeschlagen wurden. Der praktische Wert der von Kaiser und Frey bezüglich des Azulengehaltes erhobenen Mindestforderungen mußte allerdings fragwürdig erscheinen, als K. Koch⁴⁾ die bereits schon vorher von verschiedenen Seiten geäußerte Vermutung experimentell bestätigen konnte, wonach die Kamille überhaupt kein Azulen als solches enthält, sondern

¹⁾ W. Heubner und F. Grabe, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 171, 329 (1933).

²⁾ W. Heubner und W. Albath, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 192, 383 (1939).

³⁾ H. Kaiser und H. Frey, Dtsch. Apoth. Ztg. 53, 1385 (1938); 53, 1402 (1938); 54, 882 (1939); 57, 155 (1942); 57, 163 (1942).

⁴⁾ K. Koch, Arch. Pharmacol. 280, 424 (1942).