

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

70. Jahrg. Nr. 10. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 2035—2166 — 6. Oktober.

352. Hans Andersag und Kurt Westphal: Über die Synthese des antineuritischen Vitamins¹⁾.

[Aus d. wissenschaftl.-chem. Laboratorien d. I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld.]

(Eingegangen am 10. August 1937.)

Im Jahre 1926 haben B. C. P. Jansen und W. F. Donath²⁾ aus Reiskleie das antineuritische Vitamin in krystallisierter Form erhalten und ihm auf Grund der Analyse des salzauren Salzes die Formel $C_6H_{10}ON_2$ zugeschrieben. In der Folgezeit wurde von verschiedener Seite^{3) 4) 5)} versucht, das gleiche Vitamin auch aus Hefe darzustellen, die bekanntlich im Tierversuch eine starke antineuritische Wirkung zeigt. Eine solche Untersuchungsreihe war auch seit dem Jahre 1929 als Gemeinschaftsarbeit des chemischen Instituts in Göttingen und unseres physiologischen Laboratoriums in Elberfeld im Gang, worüber erstmalig von A. Windaus, R. Tschesche, H. Ruhkopf, F. Laquer und F. Schultz⁶⁾ im Jahre 1931 berichtet wurde. Das überraschende Ergebnis dieser Untersuchungen war der Befund, daß das krystallisierte Vitamin aus Hefe Schwefel enthält. In einer weiteren Arbeit wurde alsdann von Windaus, Tschesche und Ruhkopf⁷⁾ die Identität der beiden Präparate aus Reiskleie und Hefe festgestellt und dem salzauren Salz des antineuritischen Vitamins die Formel $C_{12}H_{18}ON_4SCl_2$ zugeschrieben, die späterhin allgemein als richtig anerkannt wurde. 1934 berichteten Windaus und Mitarbeiter⁸⁾ über den Abbau des Vitamins mittels Salpeter-

¹⁾ Die vorliegende Arbeit soll keine erschöpfende geschichtliche Darstellung der Lösung des Vitamin-B₁-Problems geben. Wir haben die Literatur nur soweit herangezogen, als sie für unsere eigenen Arbeiten unmittelbar richtunggebend war, und sind uns bewußt, daß darüber hinaus viele wertvolle Beiträge zur Chemie der B₁-Frage erschienen sind, deren lückenlose Aufzählung im Rahmen unserer Mitteilung zu weit geführt haben würde.

²⁾ Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam, Wisk. en Natk. Afd. **35**, 923 [1926].

³⁾ A. Seidell und M. J. Smith, C. **1931** I, 3371.

⁴⁾ H. W. Kinnarsley, R. A. Peters, Biochem. Journ. **21**, 777 [1927]; **22**, 419 [1928].

⁵⁾ R. R. Williams, R. E. Waterman u. S. Gurin, Journ. biol. Chem. **87**, 559 [1930] (C. **1930** II, 2544). ⁶⁾ Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl., **1931**, 207.

⁷⁾ Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl., **1932**, 342.

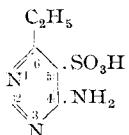
⁸⁾ A. Windaus, R. Tschesche, R. Grewe, Ztschr. physiol. Chem. **228**, 27 [1934].

säure, wobei zwei saure Oxydationsprodukte der Formeln $C_5H_6O_2N_2$ und $C_5H_5O_2NS$ isoliert werden konnten.

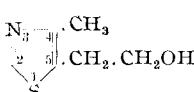
Durch die Versuche von R. R. Williams⁹⁾ wurde die Lösung des Vitamin-B₁-Problems so weit vorangetrieben, daß eine vorläufige Konstitutionsformel für das Vitamin aufgestellt werden konnte. Williams behandelte Vitamin B₁ mit saurer Sulfitlösung und beobachtete, daß es dabei in fast quantitativer Reaktion in ein saures und ein basisches Bruchstück aufgespalten wird.

Den sauren Anteil von der Zusammensetzung $C_6H_9O_3N_3S$ sprach er als eine Äthyl-amino-pyrimidinsulfonsäure (I) an.

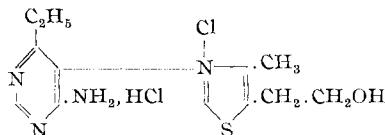
Die Base, der er die Formel C_6H_9ONS zuschrieb, ließ sich durch Oxydation in die bekannte 4-Methyl-thiazol-carbonsäure-(5)¹⁰⁾ überführen, die identisch war mit dem Oxydationsprodukt $C_5H_5O_2NS$ von Windaus. Williams hielt es für sehr wahrscheinlich, daß das von ihm erhaltene basische Bruchstück das 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol (II) sei, und daß der Pyrimidinteil des Vitaminmoleküls mittels jenes Ringkohlenstoffatoms, das im isolierten sauren Bruchstück die aus dem Sulfit stammende Sulfonsäuregruppe trägt, an das Stickstoffatom des Thiazols quartär angelagert sei. Auf diese Weise kam Williams zur Formel III für das Vitamin B₁.



I.



II.

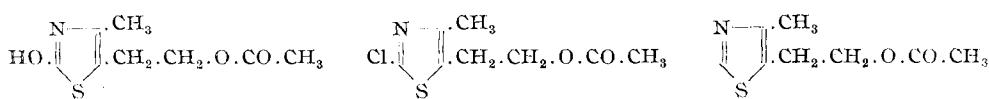
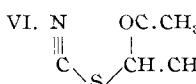
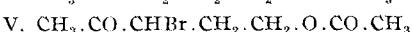


III.

Da uns die Möglichkeit des synthetischen Aufbaues derartiger Verbindungen aussichtsreich erschien, haben wir versucht, die Konstitutionsaufklärung des Vitamins von dieser Seite her anzugreifen.

Zunächst gelang es uns, die Konstitution des Thiazolteiles (II) durch seine Synthese zu beweisen:

γ -Aceto-propylacetat (IV), hergestellt nach Lipp¹¹⁾, wurde in ätherischer Lösung bromiert (V) und die rohe Bromverbindung mit Rhodanbarium in alkoholischer Lösung zum γ -Rhodan- γ -aceto-propylacetat (VI) umgesetzt. Dieses lagerten wir, ohne eine weitere Reinigung vorzunehmen, in saurer Lösung zum isomeren 2-Oxy-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (VII) um. Mittels Phosphoroxychlorids wurde die OH-Gruppe in 2-Stellung durch Cl ersetzt. Das so erhaltene 2-Chlor-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (VIII) konnte mit Zinkstaub und Eisessig glatt in 4-Methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (IX) übergeführt werden.



VII.

VIII.

IX.

⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 229 [1935].

¹⁰⁾ Wohmann, A. **259**, 299 [1890].

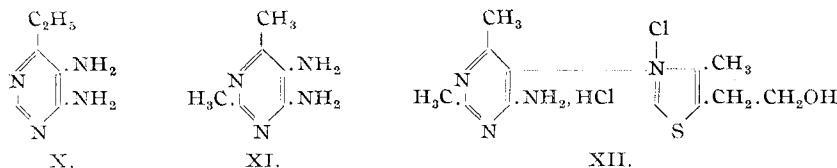
¹¹⁾ B. **22**, 1208 [1889].

Die alkalische Verseifung des Acetats ergab das 4-Methyl-5-oxy-äthyl-thiazol (II).

Die synthetische Base stimmte in ihren Eigenschaften mit dem Spaltprodukt aus Vitamin B₁ überein¹²⁾.

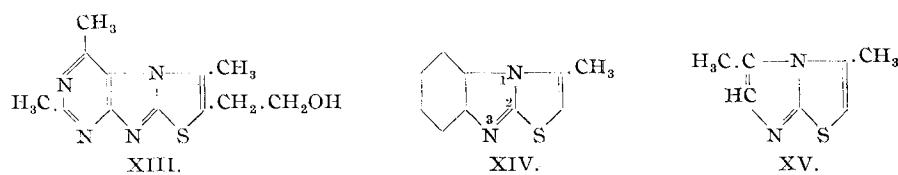
Für die endgültige Konstitutionsaufklärung des Pyrimidinteils des Vitamins erlangte ein von Windaus und Mitarbeitern¹³⁾ durch Oxydation des Vitamins mit saurer Permanganatlösung erhaltenes zweisäuriges Diamin $C_6H_{10}N_4$ besondere Bedeutung.

Unter Zugrundelegung der Williamschen Vitaminformel hätte man dieses Abbauprodukt als Äthyl-diamino-pyrimidin (X) auffassen müssen. Demgegenüber stellte Windaus die Formel XI zur Diskussion, derzufolge das Produkt als ein Dimethyl-diamino-pyrimidin zu betrachten ist. Unter Zugrundelegung dieser neuen Ansicht leitete er weiterhin eine neue Formel des Vitamins (XII) ab.



In der gleichen Arbeit wurde eine Deutung für die Entstehung des blau fluoreszierenden Oxydationsproduktes gegeben, das von G. Barger und Mitarbeitern¹⁴⁾ durch Oxydation mit Kaliumferricyanid und Natronlauge aus dem Vitamin dargestellt worden war und sich mit dem von R. Kuhn¹⁵⁾ aus Hefe abgetrennten „Thiochrom“ identisch erwiesen hatte. Nach der Ansicht von Windaus sollte bei der alkalischen Oxydation zunächst über die Pseudobase ein Thiazolon entstehen, das spontan unter Wasseraustritt und Bildung eines neuen Ringes mit der Aminogruppe reagiert. Dem Thiochrom wäre bei dieser Betrachtungsweise die Formel XIII zugekommen.

Es war uns nun leicht möglich, ähnliche Ringsysteme aus Chloraceton und Mercapto-benzimidazol bzw. Mercapto-methylimidazol herzustellen (XIV und XV).



¹²⁾ Das Verfahren wurde am 2. Mai 1935 zum Patent angemeldet. Eine auf etwas anderem Wege durchgeföhrte Synthese des gleichen Stoffes ist uns durch eine Veröffentlichung von Clarke und Gurin im Oktoberheft 1935 des Journ. Amer. chem. Soc. 57, 1876, bekannt geworden.

¹³⁾ A. Windaus, R. Tschesche u. R. Grawe, *Ztschr. physiol. Chem.* **237**, 100 [1935]. ¹⁴⁾ G. Barger, F. Bergel u. A. R. Todd, *Nature* **136**, 259 [1935].

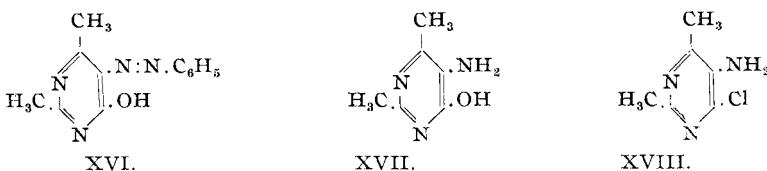
15) R. Kuhn, Th. Wagner-Jauregg, F. W. van Klaveren, H. Vetter, *Ztschr. physiol. Chem.* **234**, 196 [1935]; R. Kuhn u. H. Vetter, *B.* **68**, 2375 [1935].

Diese Verbindungen sind als Basen und als Salze farblos und zeigen im Gegensatz zum Thiochrom kaum Fluorescenz im Ultraviolett¹⁶⁾.

Diese Feststellungen führten uns zu der Ansicht, daß die dem Vitamin B₁ bisher zugeschriebenen Konstitutionen nicht in allen Punkten richtig sein konnten.

Die Entscheidung wurde ebenso wie beim Thiazolteil durch Synthese erbracht, die wir für alle in Frage kommenden Pyrimidinverbindungen durchgeführt haben. Da die Darstellung der Verbindung X inzwischen in der Literatur bekannt geworden ist¹⁷⁾, wollen wir an dieser Stelle davon absehen, unsere analogen Versuche zu beschreiben.

Zur Synthese der Verbindung XI erwies sich der Weg ausgehend vom Kyanmethin (2.6-Dimethyl-4-amino-pyrimidin) als nicht gangbar, da die Verbindung auf keine Weise zu nitrieren war. Ferner konnte in der 5-Brom-Verbindung des Kyanmethins das Bromatom nicht gegen Ammoniak ausgetauscht werden. Wir griffen deshalb zu einer Verbindung, die die Aminogruppe in der 5-Stellung bereits vorgebildet enthielt, und haben nachträglich die 4-Aminogruppe eingeführt: Benzolazo-acet-essigester wurde bei Gegenwart von Alkoholat mit salzaurem Acetamidin zum 2.6-Dimethyl-4-oxy-5-phenylazo-pyrimidin (XVI) kondensiert. Durch Behandeln mit Natriumhydrosulfit wurde die Verbindung an der Azobrücke gespalten, wobei neben Anilin das 2.6-Dimethyl-4-oxy-5-amino-pyrimidin (XVII) und daraus mittels Phosphoroxychlorids das 2.6-Dimethyl-4-chlor-5-amino-pyrimidin (XVIII) erhalten wurde.



Das Halogenatom in 4-Stellung ließ sich erst unter sehr energischen Reaktionsbedingungen, nämlich beim Erhitzen mit hochkonzentriertem methylalkoholischen Ammoniak auf 238° bei einem Druck von 72 Atmospären durch den Aminorest ersetzen, wobei das 2.6-Dimethyl-4.5-diamino-pyrimidin (XI) entstand.

Die Verbindung XI erwies sich in Schmelzpunkt und chemischen Eigenschaften als vollständig verschieden von dem Abbauprodukt von Windaus. Als charakteristischen Unterschied zwischen beiden Substanzen stellten wir fest, daß unser Stoff als *o*-Diamin leicht eine Kondensation mit Benzil einging und eine einsäurige Base war, wie es nach den Angaben von Isay¹⁸⁾ über das 4.5-Diamino-pyrimidin auch erwartet werden mußte.

Im Hinblick auf die abweichenden Eigenschaften der synthetisch gewonnenen Diamine X und XI von dem durch Abbau aus dem Vitamin B₁

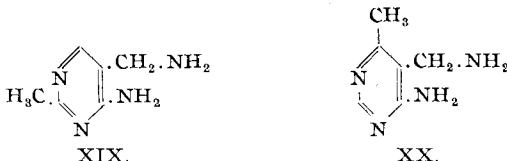
¹⁶⁾ Inzwischen ist die Verbindung XIV auch von A. R. Todd, F. Bergel und Karimullah hergestellt und in B. **69**, 223 [1936] beschrieben worden; s. a. E. Ochiai u. S. Kitagawa, Journ. pharmae. Soc. Japan **56**, 177 (C. **1937** I, 2974).

¹⁷⁾ R. Robinson u. M. L. Tomlinson, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1283; A. R. Todd, F. Bergel u. Karimullah, Journ. chem. Soc. London **1936**, 1558.

¹⁸⁾ Isay, B. **39**, 256 [1906].

gewonnenen Diamin stellten wir nunmehr Diamino-pyrimidine dar, in denen die eine Aminogruppe aliphatisch gebunden war.

Wir werden die Herstellung des 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidins (XIX) und des 6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidins (XX) im Versuchsteil eingehend beschreiben, weil aus beiden Basen Verbindungen erhalten werden konnten, die sich durch echte antineuritische Wirkung — wenn auch in verschiedenem Ausmaß — auszeichneten.



Von diesen beiden Produkten hatte das Präparat XIX in Form des Dihydrochlorids den gleichen Schmelzpunkt wie das bekannte Dihydrochlorid des Windauschen Diamins und ließ sich ebenso wie dieses in Vitamin B₁ überführen, während sich das Präparat XX von dem Windauschen Diamin als verschieden erwies und in einen dem Vitamin B₁ isomeren Körper umgewandelt werden konnte.

Damit war die Konstitution des Vitamin B₁ endgültig im Sinne der Formel XXVIII entschieden und gleichzeitig ein technisch gut durchführbarer Weg zur Herstellung des Vitamin B₁ gefunden, der unter dem 28. Januar 1936 von uns zu Patent angemeldet worden ist¹⁹⁾.

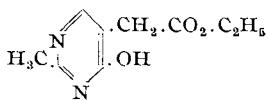
Die Synthese von XIX führten wir auf folgendem Wege durch: Formylbernsteinsäure-ester wurde mit salzaurem Acetamidin bei Gegenwart von

¹⁹⁾ Einige Zeit später ist von K. Makino und I. Imai (Ztschr. physiol. Chem. **239**, S. I, II [1936] und Tokyo Ijishinshi 2969, S. 499/500) aus der Lage der Absorptionsmaxima und anderen theoretischen Überlegungen heraus die Vermutung geäußert worden, daß im Vitamin B₁ der Pyrimidin- und der Thiazolring nicht direkt, sondern durch eine Methylenbrücke verbunden seien. Dabei haben die japanischen Autoren die Methylgruppe in Stellung 6 des Pyrimidinkerns angenommen und in der zitierten japanischen Veröffentlichung diese Annahme etwas ausführlicher als in der deutschen damit begründet, daß die Methylgruppe nicht in 2-Stellung stehen könne, weil sich an dieser Stellung mit Rücksicht auf die Peterssche Reaktion des Vitamin B₁ ein Wasserstoff befinden müsse. Die von Makino und Imai vermutete Formel ist also bezüglich der Methylenbrücke richtig, bezüglich der Stellung der Methylgruppe falsch gewesen.

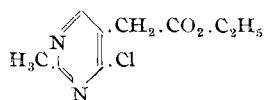
Dagegen ist die richtige Formel unabhängig von uns von Hrn. Dr. Grawe, Göttingen, einem Mitarbeiter von Hrn. Prof. Windaus, auf Grund eigener Versuche erkannt worden. Hr. Prof. Windaus hat dies Hrn. Prof. Hörlein unter dem 2. Mai 1936 mitgeteilt, während umgekehrt Hr. Prof. Hörlein Hrn. Prof. Windaus am 4. Mai 1936 über unsere Ergebnisse ausführlich informierte, die erstmalig in der am 14. Juni 1936 eingereichten Arbeit von Grawe (Zeitschr. physiol. Chem. **242**, 93 [1936]) erwähnt worden sind.

Im Juniheft des Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 1063 [1936] hat Williams in einer unter dem 23. Mai 1936 eingesandten Notiz seine frühere Formel fallen lassen und eine neue als wahrscheinlich bezeichnet, die mit der von uns ermittelten übereinstimmt und die auch von Williams im Augustheft des Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 1504 [1936] experimentell belegt wurde. Über eine in dieser Veröffentlichung noch vorhandene Schmelzpunktsdifferenz des synthetischen und des natürlichen Vitamins haben sich Williams und Mitarbeiter in zwei späteren Veröffentlichungen geäußert; Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 216; **59**, 1052 [1937].

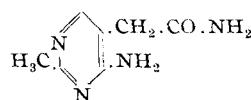
Alkoholat zum [2-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigester (XXI) kondensiert. Durch Phosphoroxychlorid entstand daraus der [2-Methyl-4-chlor-pyrimidyl-(5)]-essigester (XXII). Methylalkoholisches Ammoniak unter Druck führte zum [2-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXIII). Daneben entstand etwas [2-Methyl-4-methoxy-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXIV), was sich durch Verwendung von flüssigem Ammoniak vermeiden ließ. Die Verbindung XXIII ergab beim Hofmannschen Abbau im Gegensatz zu den in der Literatur enthaltenen Angaben²⁰⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute das 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin (XIX). Zur Isolierung eignete sich am besten das Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd, das mit verd. Salzsäure wieder glatt in Benzaldehyd und das Dihydrochlorid gespalten wurde.



XXI.

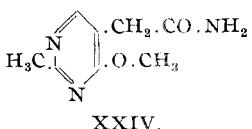


XXII.

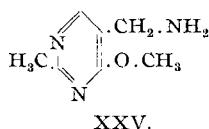


XXIII.

In gleicher Weise ließ sich übrigens die Verbindung XXIV zum 2-Methyl-4-methoxy-5-aminomethyl-pyrimidin abbauen (XXV).

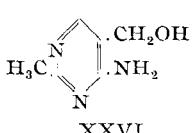


XXIV.

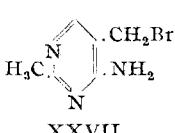


XXV.

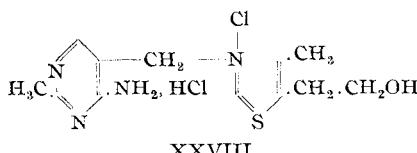
Die weitere Bearbeitung bis zur Synthese des Vitamins gestaltete sich wider Erwarten einfach, weil sich die aliphatisch gebundene Aminogruppe des Windaußschen Diamins und des damit identischen synthetischen Produktes (XIX) ohne anderweitige Veränderung des Moleküls mit salpetriger Säure in Hydroxyl bzw. in Halogen umwandeln ließ, ohne daß die orthoständige Aminogruppe durch die salpetrige Säure angegriffen wurde oder es zu einer Ringbildung kam, wie dies bei den *o*-Amino-benzylaminen der Fall ist, bei denen eine gleichartige Anordnung der Aminogruppen vorliegt. Es konnte vielmehr das 2-Methyl-4-amino-5-oxymethyl-pyrimidin (XXVI) in glatter Reaktion erhalten werden. Die Alkoholgruppe ließ sich mittels Eisessig-Bromwasserstoffs gegen Brom austauschen. Das dabei entstandene Dihydrobromid des 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidins (XXVII) lieferte beim Erhitzen mit 4-Methyl-5-oxyäthylthiazol (II) das Vitamin-B₁-Hydrobromid vom Schmp. 220°. Über das schwer lösliche Pikrat hinweg ließ sich das Hydrobromid leicht in das Hydrochlorid vom Schmp. 252° (unkorr.) umwandeln (XXVIII).



XXVI.



XXVII.



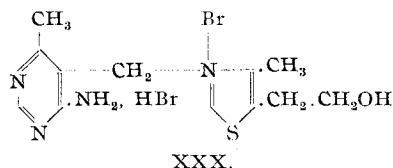
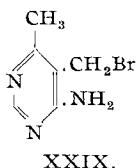
XXVIII.

²⁰⁾ A. R. Todd u. F. Bergel, Journ. chem. Soc. London **1937**, 364; J. K. Cline, R. R. Williams u. J. Finkelstein, Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 1052 [1937].

Das synthetische Hydrochlorid zeigte in seinen chemischen, physikalischen und physiologischen Eigenschaften völlige Übereinstimmung mit dem natürlichen Produkt.

In unserer oben erwähnten Patentanmeldung haben wir einen zweiten Weg zur Darstellung des Vitamin B₁ beschrieben. Wir kondensierten die 5-Thioformyl-Verbindung des Diamins XIX mit γ -Brom- γ -aceto-propylbenzoat und erhielten in einem Arbeitsgang das Vitamin-B₁-Hydrobromid vom Schmp. 220°. Da dieses Verfahren inzwischen durch eine ausführliche Veröffentlichung von anderer Seite bekannt geworden ist²¹⁾, beschreiben wir die Versuche nur im experimentellen Teil näher. Abweichend von Todd und Bergel gewannen wir die Thioformyl-Verbindung durch Schwefelung der Formyl-Verbindung mit Phosphorpentasulfid und benutzten zur Kondensation γ -Brom- γ -aceto-propylbenzoat, während die beiden englischen Autoren die Thioformylierung mit Kaliumdithioformiat durchführten und die quartäre Verbindung mit γ -Chlor- γ -aceto-propylacetat herstellten.

Die Synthese des isomeren Vitamins XXX, das die Methylgruppe in 6-Stellung des Pyrimidinkerns trägt, geschah in analoger Weise durch Verschmelzen des 4-Amino-5-brommethyl-6-methyl-pyrimidins XXIX mit dem Thiazolalkohol (II).

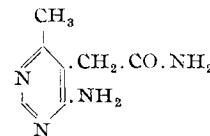
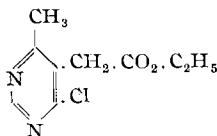
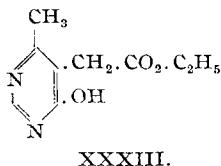
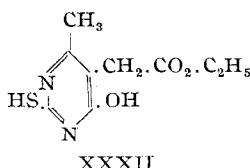
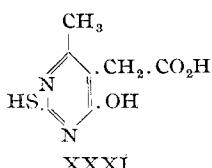


Das Bromid XXIX selbst kann nach verschiedenen Methoden gewonnen werden, von denen wir im nachstehenden zwei beschreiben:

Aceto-bernsteinsäure-ester wurde mit Thioharnstoff bei Gegenwart von Alkoholat zur [2-Mercapto-6-methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure (XXXI) kondensiert, wobei also gleichzeitig Verseifung eingetreten war²²⁾. Diese Säure wurde mit Alkohol und Schwefelsäure verestert und der Ester (XXXII) durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd bei Gegenwart von Bleiacetat unter quantitativer Abspaltung des Schwefels als Bleisulfat in den [6-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester (XXXIII) übergeführt. Die weitere Verarbeitung erfolgte über den [6-Methyl-4-chlor-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester (XXXIV) und das [6-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXXV), das durch Hofmannschen Abbau in das 6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin (XX) verwandelt wurde, aus dem in der beim isomeren Amin beschriebenen Weise das Bromid XXIX über den Alkohol hinweg dargestellt wurde.

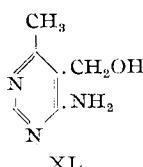
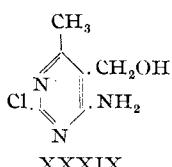
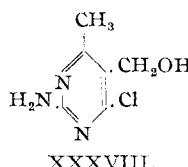
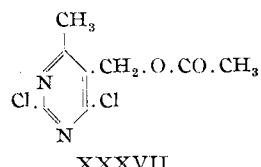
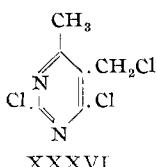
²¹⁾ A. R. Todd und F. Bergel, Journ. chem. Soc. London **1937**, 364; s. auch H. I. Clarke und S. Gurin, Amer. chem. Journ. **57**, 1876 [1935].

²²⁾ Über eine ähnliche Beobachtung vergl. Johnson, Amer. chem. Journ. **38**, 695 [1907].



Als weiterer Weg zur Herstellung dieses Bromids wurde der folgende eingeschlagen:

Ausgehend von dem bekannten 5-Oxymethyl-6-methyl-uracil gelangte man durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid zum 2,4-Dichlor-5-chlor-methyl-6-methyl-pyrimidin (XXXVI), in dem sich das aliphatisch gebundene Chloratom mittels Jodkaliums leicht durch Jod und dieses mittels Silberacetats durch den Acetoxyrest ersetzen ließ. Beim Behandeln des so entstandenen 2,4-Dichlor-5-acetoxymethyl-6-methyl-pyrimidins (XXXVII) mit Ammoniak erhielt man ein Gemisch, das im wesentlichen aus 2-Amino-4-chlor-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin (XXXVIII) und 2-Chlor-4-amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin (XXXIX) bestand. Der letztgenannte Körper lieferte bei der Reduktion mit Zinkstaub das 4-Amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin (XL). Mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure wurde daraus das 5-Brom-methyl-Derivat (XXIX) gewonnen.



Das durch Zusammenschmelzen des Thiazolalkohols II mit dem Bromid XXIX erhältliche Isomere des Vitamin B₁ (XXX) fluoresciert zwar nach der Behandlung mit Natronlauge und Ferricyankalium ähnlich wie Vitamin B₁ (XXVIII) intensiv im Ultraviolet, was dadurch verständlich wird, daß die für die Thiochrombildung erforderliche Atomgruppierung in beiden Molekülen gleich ist. Im übrigen aber unterscheidet sich die dem Vitamin B₁ isomere 6-Methyl-Verbindung von dem Vitamin selbst durch die Schmelzpunkts-

verschiedenheit der Salze und durch die geringere physiologische Wirkung im Taubentest. Interessant ist jedoch, daß nunmehr auch beim Vitamin B₁ festgestellt werden konnte — wie dies beim Vitamin D bereits bekannt ist —, daß die Vitaminwirkung nicht auf einen Stoff beschränkt ist, sondern einer ganzen Gruppe chemisch verwandter Verbindungen, den Homologen usw., zukommt. Über die Darstellung dieser Körper und ihre physiologische Wirkung werden wir gemeinsam mit Hrn. Dr. Schultz, der die Tierversuche ausgeführt hat, an anderer Stelle berichten.

Beschreibung der Versuche.

2-Oxy-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (VII).

144 g γ -Aceto-propylacetat (IV) wurden in 250 ccm trocknem Äther bei 0° nach und nach mit 160 g Brom versetzt. Die Ätherlösung wurde mit Eiswasser und Soda gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Der Äther wurde bei niedriger Temperatur verdampft und das zurückgebliebene Öl (V) zu einer Mischung von 170 g Rhodanbarium und 150 ccm Alkohol getropft. Es trat leichte Temperaturerhöhung und Abscheidung von Bariumbromid auf. Nach mehrstündigem Stehenlassen setzte man Wasser zu, bis das Bariumbromid gelöst war, schüttelte mit Äther aus, wusch den Äther mehrmals mit Wasser und trocknete ihn über Chlorcalcium. Das nach dem Abdampfen des Äthers hinterbliebene rohe Rhodanid tropfte man bei 100° zu einem Gemisch von 150 ccm Eisessig und 6 ccm konz. Schwefelsäure, erhitzte noch 1 Stde. auf 90—100°, goß in Eiswasser, neutralisierte unter Kühlung mit Natronlauge und nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde weit eingeengt und stark gekühlt. Dabei schied sich das 2-Oxy-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol in farblosen Kry stallen ab. Die Verbindung schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 89°.

$C_8H_{11}O_3NS$. Ber. S 15.92. Gef. S 16.32, 15.8.

2-Chlor-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (VIII).

6 g 2-Oxy-4-methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol wurden mit 20 ccm Phosphoroxychlorid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des überschüss. Phosphoroxychlorids im Vak. versetzte man unter Kühlung mit Wasser und Ammoniak und nahm in Äther auf. Die Ätherlösung wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand destillierte bei 103—105°/0.2 mm als farbloses Öl.

$C_8H_{10}O_2NCIS$. Ber. Cl 16.18. Gef. Cl 16.12.

4-Methyl-5-acetoxyäthyl-thiazol (IX).

4 g der 2-Chlor-Verbindung wurden mit 15 ccm Eisessig auf 70° erhitzt und nach und nach mit 5 g Zinkstaub versetzt. Man erhitzte noch kurz im Wasserbade, verdünnte mit Wasser und versetzte unter starker Kühlung mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion. Dann wurde mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand bildete ein farbloses Öl vom Sdp.₅ 112°, das mit Pikrinsäure ein aus Methanol in Nadeln krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 133° lieferte.

$C_8H_{11}O_2NS$. Ber. S 17.28. Gef. S 17.24.

4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol (II).

Die rohe Acetylverbindung wurde in 20 ccm Alkohol mit 5 ccm 32-proz. Natronlauge und etwas Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Nach dem Ansäuern

mit verd. Schwefelsäure wurde der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, wobei die abgespaltene Essigsäure mit überging. Aus dem Rückstand wurde die Base mit Pottasche abgeschieden, in Äther aufgenommen und über Pottasche getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers destillierte der Rückstand als farbloses, dickes Öl vom Sdp., 135°; Sdp.₃ 123—124°.

C₆H₉ONS. Ber. S 22.38. Gef. S 22.59.

Über groß man die Base mit alkohol. Pikrinsäurelösung, so bildete sich sofort das in Nadeln aus Alkohol krystallisierende Pikrat vom Schmp. 163—164°.

4'-Methyl-thiazolo-3'.2':1.2-benzimidazol (XIV).

Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 700 ccm Alkohol setzte man 150 g Mercapto-benzimidazol und ließ bei 40° 100 g Chlor-aceton einlaufen. Dann erhitzte man 1 Stde. auf 50—60°, destillierte den Alkohol ab, versetzte mit Wasser, nahm das Öl in Methylenechlorid auf, verdampfte das Lösungsmittel und kochte den Rückstand 4 Stdn. mit 300 ccm Eisessig. Nach dem Verdampfen des Eisessigs löste man in verd. Salzsäure, entfärbte mit Tierkohle und versetzte mit Natronlauge. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus Methylalkohol umgelöst. Derbe, farblose Krystalle vom Schmp. 165°.

C₁₀H₈N₂S. Ber. S 17.02, N 14.90. Gef. S 1748, 17.15, N 14.83.

4'-Methyl-thiazolo-3'.2':1.2-[5-methyl-imidazol] (XV).

10 g 2-Mercapto-4-methyl-imidazol wurden in die Lösung von 2.3 g Natrium in 100 ccm Alkohol eingetragen und mit 10 g Chlor-aceton 1 Stde. auf 50—60° erhitzt. Man destillierte den Alkohol ab, setzte Wasser zu und löste das abgeschiedene Öl in Methylenechlorid. Nach Verdampfen des Methylenchlorids wurde der Rückstand mit 50 ccm konz. Schwefelsäure übergossen und 1/2 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde auf Eis gegossen, mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und der Äther-Rückstand destilliert. Die Base ging bei 150—160°/3 mm über. Sie wurde mit alkohol. Salzsäure in das Chlorhydrat umgewandelt. Dieses bildete farblose Krystalle vom Schmp. 242°.

C₇H₉N₂ClS. Ber. S 16.93. Gef. S 16.84.

2.6-Dimethyl-4-oxy-5-phenylazo-pyrimidin (XVI).

321 g Phenylazo-acetessigester wurden in 2 l absol. Alkohol gelöst und 132 g salzaures Acetamidin hinzugefügt. Unter lebhaftem Rühren wurde eine Lösung von 65 g Natrium in 1 l absol. Alkohol innerhalb von 4 Stdn. eingetropft. Der rote Niederschlag wurde abgesaugt und in 6 l Wasser heiß gelöst. Die klare Lösung wurde unter Umschütteln mit Eisessig angesäuert, wobei sich sofort ein dicker krystalliner Niederschlag abschied, der abgesaugt wurde. Zur Entfernung von sauren Verunreinigungen wurde er mit 3 l 5-proz. Natriumbicarbonatlösung einige Min. gekocht. Dann wurde kochend heiß abgesaugt. Auf der Nutsche blieb das 2.6-Dimethyl-4-oxy-5-phenylazo-pyrimidin in glänzenden roten Krystallen vom Schmp. 186°.

C₁₂H₁₂ON₄. Ber. C 63.2, H 5.3, N 24.6.
Gef. „, 63.33, 63.46 „, 5.49, 5.52, „, 23.93.

2.6-Dimethyl-4-oxy-5-amino-pyrimidin (XVII).

114 g des vorigen Farbstoffes wurden in 3200 ccm 4-proz. Natronlauge aufgeschlämmt und unter Röhren allmählich mit 210 g Natriumhydro-sulfit versetzt. Nach 2 Stdn. wurde auf 40° erhitzt, bis der Kolbeninhalt farblos geworden und alles in Lösung gegangen war. Im Vak. wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand 2-mal mit Alkohol ausgekocht. Der Alkohol wurde unter verminderter Druck abdestilliert; der Rückstand lieferte aus Aceton weiße Krystalle des 2.6-Dimethyl-4-oxy-5-amino-pyrimidins, die bei 194° schmolzen.

$C_6H_8ON_3$. Ber. C 51.7, H 6.5, N 30.2.
Gef. „, 51.77, 51.67, „, 6.74, 6.55, „, 30.1.

2.6-Dimethyl-4-chlor-5-amino-pyrimidin (XVIII).

35 g der Verb. XVII wurden mit einer Lösung von 9 g Phosphorpenta-chlorid in 125 ccm Phosphoroxychlorid 2 Stdn. gekocht. Die trübe Lösung wurde dann mit Eiswasser zerlegt und nach dem Abstumpfen der Säure mit Kaliumcarbonat 5-mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterlösung wurde 2-mal mit wenig 2-proz. Natronlauge, dann einmal mit Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren hinterblieb ein dunkles Öl, das beim Anreiben mit Wasser krystallisierte. Die Substanz wurde aus Wasser umgelöst und erschien daraus in langen, etwas gelblich gefärbten Nadeln vom Schmp. 80°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 2 mm und 70° sublimiert. Das so erhaltene Produkt war rein weiß.

$C_6H_8N_3Cl$. Ber. N 26.6, Cl 22.5. Gef. N 26.1, Cl 21.9.

Das Pikrat der Verbindung schmolz bei 169°.

$C_6H_8N_3Cl$, $C_6H_8O_2N_3$. Ber. Cl 9.2. Gef. Cl 9.36, 9.23.

2.6-Dimethyl-4.5-diamino-pyrimidin (XI).

5 g der Verb. XVIII wurden mit 200 ccm gesättigtem methylalkohol. Ammoniak 3 Stdn. im Autoklaven auf 238° erhitzt. Das Manometer stieg dabei auf 72 Atmosphären. Nach dem Abkühlen wurden Ammoniak und Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in verd. Salzsäure aufgenommen und mit Tierkohle geklärt. Dann wurde die wäsr. Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Beim Umlösen aus heißem Wasser wurde das 2.6-Dimethyl-4.5-diamino-pyrimidin in Krystallen vom Schmp. 248° erhalten. Das Monohydrochlorid, das aus Amylalkohol umkrystallisiert wurde, schmolz bei 271°. Der Analyse nach enthielt es $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser. Das Monopikrat schmolz bei 235°.

$C_6H_{10}N_4$, $HCl + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 39.2, H 6.5, Cl 19.3.
Gef. „, 39.10, 38.86, „, 6.85, 6.55, „, 19.8.
 $C_6H_{10}N_4$, $C_6H_8O_2N_3$. Ber. N 26.7. Gef. N 26.5.

Kondensationsprodukt mit Benzil.

0.2 g der Base XI wurden mit 0.2 g Benzil 10 Min. auf 210° erhitzt. Unter Wasserabspaltung und Dunkelfärbung trat Kondensation ein. Die Schmelze wurde mit Alkohol ausgekocht. Aus dem Alkohol fielen beim Erkalten braunrote Krystalldrusen vom Schmp. 207°.

$C_{20}H_{16}N_4$. Ber. N 17.9. Gef. N 17.93, 18.08.

[2-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigester (XXI).

404 g Formyl-bernsteinsäure-ester wurden mit der Lösung von 46 g Natrium in 1 l Alkohol versetzt und zur kochenden Lösung von 200 g salzaurem Acetamidin in 1 l Alkohol getropft. Nach 9-stdg. Kochen unter Rückfluß wurde heiß vom gebildeten Kochsalz filtriert. Beim Erkalten krystallisierte die Pyrimidinverbindung aus. Durch Verdampfen des Alkohols und Ausziehen mit Essigester wurden weitere Mengen erhalten. Schmp. 179°.

$C_8H_{12}O_3N_2$. Ber. C 55.10, H 6.12, N 14.28.
Gef. „, 55.09, 55.21, „, 6.46, 6.23, „, 14.26.

[2-Methyl-4-chlor-pyrimidyl-(5)]-essigester (XXII).

240 g [2-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigester wurden mit 900 ccm Phosphoroxychlorid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des überschüss. Oxychlorids wurde unter Kühlung mit Wasser zerlegt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand destillierte bei 110°/4 mm und erstarrte krystallin. Schmp. 40—41°.

$C_8H_{11}O_2N_2Cl$. Ber. Cl 16.55. Gef. Cl 16.16.

[2-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXIII).

45 g der 2-Chlor-Verbindung wurden mit 380 ccm 20-proz. methylalkohol. Ammoniak im Autoklaven 10 Stdn. auf 120—130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Autoklaveninhalt abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Verbindung krystallisierte aus wäsr. Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 250°.

$C_7H_{10}ON_4$. Ber. N 33.73. Gef. N 33.6.

Das Amid ist leicht verseifbar. Die zugehörige Säure schmilzt bei 270°.

Die Mutterlaugen des Amids enthielten neben dem gebildeten Ammoniumchlorid noch eine andere Substanz. Sie wurden eingedampft und zur Entfernung des Salmiaks mit wenig Wasser behandelt. Das Ungelöste krystallisierte aus Methanol farblos. Die Verbindung stellte das [2-Methyl-4-methoxy-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXIV) dar. Schmp. 201°.

$C_8H_{11}O_2N_3$. Ber. C 53.04, H 6.08, N 23.20.
Gef. „, 53.04, 53.03, „, 6.48, 6.41, „, 23.50.

Wurde an Stelle des methylalkohol. Ammoniaks flüssiges Ammoniak verwandt, so entstand nur [2-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid in guter Ausbeute unter Vermeidung des Nebenproduktes XXIV.

Zu diesem Zweck wurden 21.5 g der 2-Chlor-Verbindung mit 70 ccm flüssigem Ammoniak im Autoklaven 1 Stde. auf 70—80° Außentemperatur erwärmt, wobei ein Druck von 36 Atm. auftrat. Nach dem Abkühlen und Abdampfen des Ammoniaks wurde das Amid durch Umlösen des Rückstands aus wäsr. Methylalkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 250° gewonnen.

2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin (XIX).

8.3 g Amid XXIII wurden mit einer eiskalt bereiteten Lösung von 8 g Brom in 100 ccm 2.5-n. Kalilauge übergossen und nach erfolgter Lösung 3 Stdn. im kochenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 10 g Benzaldehyd und wenig Äther versetzt und kräftig geschüttelt. Dabei

schied sich das farblose Kondensationsprodukt des Diamins mit Benzaldehyd aus. Es wurde abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen, mit 100 ccm *n*-Salzsäure übergossen und im Vak. bei 40—50° eingedampft, wobei der abgespaltene Benzaldehyd mit überdestillierte. Der Rückstand krystallisierte aus wässr. Alkohol. Schmp. 268—269°.

$C_6H_{10}N_4$, 2HCl. Ber. C 34.12, H 5.68, N 26.54, Cl 33.65.
Gef. „, 34.36, 34.58, „, 6.30, 6.06, „, 27.12, 25.73, „, 33.51, 33.42.
Primär-N. Ber. 6.63, gef. 6.7.

Das Pikrat schmolz bei 224—225°.

Wurde bei der Spaltung des Benzaldehyd-Kondensationsproduktes an Stelle der Salzsäure Schwefelsäure verwandt, so erhielten wir bereits während des Eindampfens farblose Krystalle des Sulfats, die bei 276° schmolzen. Aus dessen Lösung in heißem Wasser konnte durch Zusatz der eben benötigten Menge Baryt und Entfernen des Bariumsulfats die wässrige Lösung der freien Base erhalten werden. Nach Eindampfen wurden farblose Krystalle erhalten, die nach Sublimation im Vak. bei 132° schmolzen. Wurde das freie Diamin mit der berechneten Menge Ameisensäure-äthylester und etwas Alkohol im Bombenrohr 6 Stdn. auf 100—110° erhitzt, so entstanden farblose Krystalle, die aus Alkohol umgelöst wurden. Schmp. 224°. Sie stellen die Formylverbindung der Base dar.

$C_7H_{10}ON_4$. Ber. C 50.60, H 6.02, N 33.73.
Gef. „, 50.04, „, 6.12, „, 33.54.

2-Methyl-4-amino-5-thioformaminomethyl-pyrimidin.

10 g der vorigen Formylverbindung wurden mit 3 g gepulvertem Phosphorpentasulfid und 400 ccm Toluol eine Stunde gekocht. Danach wurde abgesaugt, der Niederschlag mit Äther gewaschen und in Wasser aufgenommen. Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und die klare Lösung mit Kaliumcarbonat versetzt. Dabei fielen Krystalle der Thioformylverbindung aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 193° schmolzen. Ein Präparat von dem gleichen Schmelzpunkt wurde erhalten, als wir nach der Methode von A. R. Todd und F. Bergel wässrige Lösungen vom Diamin und Kaliumdithioformiat aufeinander einwirken ließen. Die Verbindung ist nicht sehr beständig und schmilzt tiefer, wenn sie längere Zeit auf dem Wasserbad getrocknet wird.

$C_7H_{10}N_4S$. Ber. S 17.58. Gef. S 17.02.

2-Methyl-4-methoxy-5-aminomethyl-pyrimidin (XXV).

36.2 g [2-Methyl-4-methoxy-pyrimidyl-(5)]-acetamid wurden, fein pulvriert, mit einer Hypobromitlösung, die aus 32 g Brom und 400 ccm eiskalter 2.5-*n*. Kalilauge hergestellt worden war, bis zur Lösung gerührt und 4 Stdn. im kochenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde mit Pottasche gesättigt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Nach Abdampfen des Äthers wurde destilliert. Sdp. 110—116°. Das Destillat wurde mit alkohol. Salzsäure in das Hydrochlorid verwandelt. Farblose Krystalle; Schmp. 150° bis 151°. Das bei 100° getrocknete Präparat gab etwas Salzsäure ab.

$C_7H_{11}ON_3$, 2HCl. Ber. Cl 31.42. Gef. Cl 30.46.

Das Pikrat schmolz bei 188°.

2-Methyl-4-amino-5-oxymethyl-pyrimidin (XXVI).

21.1 g 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dichlorhydrat wurden in 400 ccm Wasser von 60° gelöst und bei dieser Temperatur eine wäßrige Lösung von 7.5 g Natriumnitrit eingetropft. Die Lösung wurde noch 1 Stde. auf 60° gehalten, mit Soda alkalisch gemacht und unter verminderter Druck zur Trockne verdampft. Beim Eindampfen der Lösung krystallisierte die Verbindung. Aus wenig Wasser wurden farblose Nadeln vom Schmp. 194° erhalten.

$C_6H_9ON_3$. Ber. C 51.80, H 6.47, N 30.21.
Gef. „, 52.12, 52.22, „, 6.69, 6.71, „, 29.90.

Das salzaure Salz schmolz bei 224°.

2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (XXVII).

10 g 2-Methyl-4-amino-5-oxymethyl-pyrimidin wurden in 200 ccm Eisessig bei 40° gelöst und Bromwasserstoff eingeleitet. Zuerst fiel ein farbloses Salz aus — wohl das Hydrobromid des Ausgangsmaterials —, das allmählich unter Temperaturanstieg bis gegen 60° in Lösung ging. Unter weiterem Einleiten von Bromwasserstoff begann bald die Abscheidung des Reaktionsproduktes in farblosen Würfeln. Sie wurden abgesaugt, mit Eisessig und Äther gewaschen. Der Bromgehalt des Rohproduktes war schwankend. Nach Umlösen aus Bromwasserstoffsäure wurde der auf drei Bromatome stimmende Gehalt erreicht. Die Verbindung schmolz unter Zers. bei 213°.

$C_6H_8N_3Br$, 2HBr. Ber. Br 65.9. Gef. Br 65.9.

Hydrobromid des 4-Methyl-5-oxyäthyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-5)-methyl]-thiazoliumbromids.

(Vitamin-B₁-Hydrobromid.)

1.8 g 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dibromhydrat wurden mit 2.1 g 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol 1/2 Stde. auf 120—130° erhitzt. Die zuerst flüssige Schmelze erstarrte bereits während des Erhitzens. Durch Umlösen aus wäßr. Alkohol wurden farblose Krystalle vom Schmp. 220° erhalten. Die Verbindung wurde bei 60° im Vak. getrocknet.

$C_{12}H_{18}ON_4Br_2S$. Ber. N 13.14, Br 37.56, S 7.51.
Gef. „, 12.92, 13.02, „, 37.38, „, 7.54.

Die gleiche Verbindung wurde auch auf folgendem Wege gewonnen: 10.3 g Aceto-propylbenzoat (erhalten durch Behandeln von Aceto-propyl-alkohol mit Benzoylchlorid und Natronlauge, Sdp.₂ 138—140°) wurden in 100 ccm trockenem Äther gelöst und unter Eiskühlung 8 g Brom bei 0—5° eingetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde die fast farblose ätherische Lösung zur Entfernung der Bromwasserstoffsäure zweimal mit Eiswasser, dann mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet. Der Äther wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum abdestilliert.

8 g des Rückstandes wurden mit 4 g 2-Methyl-4-amino-5-thioformaminomethyl-pyrimidin 1/2 Stunde im Wasserbad erhitzt. Die Mischung wurde zunächst fest und verflüssigte sich teilweise wieder unter Dunkelfärbung im Laufe der Reaktion. Nach dem Erkalten wurde in 125 ccm

bromwasserstoffhaltigem Alkohol gelöst und 30 Minuten gekocht. Beim Erkalten schieden sich Krystalle des 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrobromids aus. Die alkoholischen Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther vom unlöslichen getrennt. Die klare wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle entfernt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand zeigte im Thiochromtest mit Ferricyankalium, Natronlauge und Chloroform starke Fluorescenz unter der Analysenlampe. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol wurden Krystalle vom Schmelzpunkt 220° erhalten, die in allen Eigenschaften mit dem Vitamin B₁-Hydrobromid identisch waren.

4-Methyl-5-oxyäthyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (XXVIII),
(Vitamin-B₁-Hydrochlorid).

15 g Vitamin-B₁-Hydrobromid wurden in 150 ccm Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit einer warmen Lösung von 50 g 75-proz. Pikrinsäure in 2250 ccm Wasser nach und nach versetzt. Dabei schied sich das Pikrat als schweres krystallines Pulver ab. Nach mehrstdg. Stehenlassen wurde abgesaugt, zuerst mit 1/2-proz. Pikrinsäurelösung und dann mit Wasser gewaschen. Das Pikrat schmolz bei 201—202°. Zur Umwandlung in das Hydrochlorid wurde das Pikrat mit 10-proz. Salzsäure digeriert, bis durch Farbumschlag in fast Weiß die Umwandlung zu erkennen war. Die Pikrinsäure wurde abgesaugt und der im salzauren Filtrat gelöste Anteil erschöpfend ausgeäthert. Dann wurde die salzaure Lösung im Vak. bei 50° zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte aus wäßr. Alkohol große, farblose Prismen vom Schmp. 252°. Mit natürlichem Vitamin-B₁-Hydrochlorid gab die Verbindung keine Depression. Im Vak. bei 60° über P₂O₅ getrocknet.

C₁₂H₁₈ON₄Cl₂S. Ber. C 42.73, H 5.34, N 16.62, Cl 21.07, S 9.49.
Gef. „, 43.16, 43.12, „, 5.69, 5.76, „, 16.42, „, 20.70, „, 9.64.

Die wasserfreie Substanz ist hygroskopisch.

Die wäßrige Lösung des Hydrochlorids gab mit Goldchlorid-Lösung einen krystallinen Niederschlag. Mit Pikrolonsäure wurde das Pikrolonat vom Schmp. 229° erhalten, das mit dem Pikrolonat aus natürlichem Vitamin B₁ keine Depression ergab.

Die Wirksamkeitsprüfung wurde im curativen Taubentest²³⁾ von Hrn. Dr. F. Schultz durchgeführt:

Menge	Wirkung	Anzahl der Injekt.	Heilungstage
10 γ	nach 4 Std. geheilt	2	2
10 γ	„ 4 „ „	2	5
10 γ	„ 4 „ „	2	6
10 γ	„ 4 „ „	2	6
10 γ	„ 4 „ „	2	5
10 γ	„ (20) „ „	1	5
15 γ	„ 6 „ „	3	6
15 γ	„ 6 „ „	3	6
15 γ	„ 6 „ „	3	6
15 γ	„ 6 „ „	3	4

Daraus ergibt sich: 1 E = 2.4 γ.

²³⁾ F. Schultz u. F. Laquer, Ztschr. physiol. Chem. 219, 158 [1933].

2.4-Dichlor-5-chlormethyl-6-methyl-pyrimidin (XXXVI).

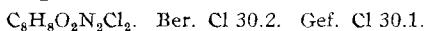
200 g 2.4-Dioxy-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin²⁴⁾ wurden in eine heiße Lösung von 400 g Phosphorpentachlorid in 2 l Phosphoroxychlorid eingetragen und 32 Min. gekocht. Im Vak. wurde das überschüssige Oxychlorid abdestilliert und der ölige Rückstand mit Eiswasser zerlegt. Die wässrige Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt mit Sodalösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Als Äther-Rest blieb ein Öl, das im Vak. destilliert wurde. Bei 120°/3 mm ging die Hauptmenge über. Die Substanz krystallisierte beim Abkühlen. Aus Petroläther umkrystallisiert, schmolz das 2.4-Dichlor-5-chlormethyl-6-methyl-pyrimidin bei 39°. (Die Substanz ist inzwischen auch von Todd und Mitarbeitern und von Bourman²⁵⁾ beschrieben worden.)

2.4-Dichlor-5-jodmethyl-6-methyl-pyrimidin.

52 g der Verb. XXXVI wurden in 1 l Aceton gelöst und mit einer Lösung von 37 g Natriumjodid in 1 l Aceton versetzt. Es fiel sofort Natriumchlorid aus. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde noch 1 Min. auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert. Das Filtrat lieferte beim Einengen weiße Nadeln vom Schmp. 90°, die ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet wurden.

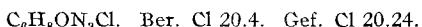
2.4-Dichlor-5-acetoxyethyl-6-methyl-pyrimidin (XXXVII).

31 g der vorigen Verbindung wurden unter häufigem Umschütteln zusammen mit 30 ccm Aceton und 28 g Silberacetat 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Kolbeninhalt mit Äther aufgeschlämmt und von Silberjodid abfiltriert. Die ätherische Lösung wurde abdestilliert und der Rückstand unter verminderterem Druck fraktioniert. Bei 141°/4 mm ging das 2.4-Dichlor-5-acetoxyethyl-6-methyl-pyrimidin über und erstarrte in der Vorlage. Zur Analyse wurde es aus Ligroin umkrystallisiert. Schmp. 55°.



2-Chlor-4-amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin (XXXIX).

23.5 g der Verb. XXXVII wurden mit 150 ccm gesättigtem alkohol. Ammoniak 1 Stde. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert und der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen. Das ungelöste Ausgangsmaterial wurde mit Äther ausgeschüttelt. Aus der salzauren Lösung fielen nach dem Abstumpfen mit Natriumacetat Krystalle, die wahrscheinlich ein Gemisch von 2-Chlor-4-amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin, 2-Amino-4-chlor-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin und ihren Acetaten darstellen. Zur Isolierung des 2-Chlor-4-amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidins wurden die Krystalle mit 750 ccm Wasser und 40 g Zinkstaub 1 Stde. gekocht. Dann wurde kochend heiß abgesaugt. Beim Einengen des Filtrats im Vak. schieden sich Krystalle ab, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 179° schmolzen.



²⁴⁾ Kircher, A. **385**, 293 [1911].

²⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 1601; **1937**, 494.

4-Amino-5-oxymethyl-6-methyl-pyrimidin (XL).

5 g der Verb. XXXIX wurden mit 1 l Wasser und 40 g Zinkstaub 7 Stdn. lebhaft gekocht. Dann wurde kochend heiß abgesaugt und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Filtrat vom Zinksulfidniederschlag wurde zur Hälfte im Vak. eingeengt und mit Kaliumcarbonat versetzt, bis die gesamte Base ausgefällt war. Sie wurde abgesaugt und aus Alkohol bis zum Schmp. 166° umkristallisiert.

$C_6H_9ON_3$. Ber. C 51.8, H 6.47, N 30.2.
Gef. „, 51.84, 51.65, „, 6.56, 6.62, „, 30.05.

4-Amino-5-brommethyl-6-methyl-pyrimidin-hydrobromid (XXIX).

1 g des Alkohols XL wurde bei 35° in 15 ccm Eisessig gelöst. Dann wurde 3 Stdn. trockner Bromwasserstoff eingeleitet, wobei die Temperatur anfangs auf 65° stieg. Aus der klaren Lösung fiel zunächst das Hydrobromid des Ausgangsmaterials aus. Im Laufe der Reaktion ging es wieder in Lösung, dann schied sich das 4-Amino-5-brommethyl-6-methyl-pyrimidin-hydrobromid krystallin ab. Es wurde nach 60 Stdn. abgesaugt, mit Eisessig und Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Schmp. 210—212° (Zers.). Ohne weitere Reinigung wurde es weiterverarbeitet.

4-Methyl-5-oxyäthyl-*N*-[(4-amino-6-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumchlorid-chlorhydrat.

2.5 g der Verb. XXIX wurden mit 3 g 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol im Reagensglas vermischt, wobei gelinde Erwärmung eintrat. Dann wurde unter Umrühren $\frac{1}{2}$ Stde. auf 120—130° erhitzt. Die nach dem Erkalten fest gewordene Schmelze wurde gut mit Äther durchgerührt und der unlösliche Anteil aus verd. Alkohol umkristallisiert. Es wurden farblose Krystalle des 4-Methyl-5-oxyäthyl-*N*-[(4-amino-6-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-bromhydrats (XXX) erhalten. Das Pikrat dieser Verbindung schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 193°. Das salzaure Salz, das aus Methanol-Äther umkristallisiert wurde, schmolz bei 242°, das Pikrolonat bei 213°.

Analyse des salzauren Salzes:

$C_{12}H_{18}ON_4SCl_2$. Ber. C 42.73, H 5.34, S 9.49.
Gef. „, 42.4, 42.25, „, 5.5, 5.4, „, 9.23, 9.16.

Analyse des Pikrolonats:

$C_{12}H_{18}ON_4S, 2C_{10}H_7N_4O_5$. Ber. S 4.04. Gef. S 4.1, 3.9.

Wurden je 1 mg, $\frac{1}{10}$ mg und $\frac{1}{100}$ mg dieser Substanz in 1 ccm Wasser im Reagensglas gelöst und nach Hinzufügen von 2 ccm 2-proz. Kaliumferri-cyanidlösung und 3 Tropfen 30-proz. Natronlauge kräftig mit 3 ccm Chloroform durchgeschüttelt, so wurden fluoreszierende Chloroformextrakte erhalten, die sich in ihrer Fluoreszenzstärke nach dem Augenschein nicht von Thio-chromlösungen aus gleichen Mengen Vitamin B₁ unterschieden.

6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin (XX).

0.6 g der Verb. XXIX wurden in 60 ccm gesättigtem methylalkohol. Ammoniak im Autoklaven 1 Stde. auf 100° erhitzt. Danach wurde die klare Lösung im Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 30 ccm Wasser

aufgenommen und durch Zusatz von Kalilauge phenolphthalein-alkalisch gemacht. Es wurden einige Tropfen Benzaldehyd und Äther hinzugefügt und die Mischung einige Stdn. gerührt. Danach hatten sich feine Nadeln der Benzylidenverbindung abgeschieden, die abgesaugt und mit verd. Salzsäure übergossen wurden. Die Mischung wurde im Vak. zur Trockne gebracht. Im Kolben hinterblieb das salzaure Salz des 6-Methyl-4-amino-5-amino-methyl-pyridins. Es wurde in Wasser aufgenommen und mit Pikrinsäure gefällt. So wurde ein schön krystallines Pikrat erhalten, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 238° schmolz. Das aus dem reinen Pikrat erhaltene salzaure Salz schmolz bei 277°.

[2-Mercapto-6-methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure (XXXI).

40 g Thioharnstoff, 108 g Aceto-bernsteinsäure-ester und 100 ccm Alkohol wurden mit einer Lösung von 23 g Natrium in 400 ccm Alkohol versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit schieden sich aus der Lösung die schwerlöslichen Krystalle des Natriumsalzes ab. Diese wurden mit Alkohol gewaschen und in wenig Wasser gelöst. Nach Zugabe von Salzsäure bis zur kongosäuren Reaktion schied sich die oben genannte Verbindung als schweres, sandiges Pulver aus. Das farblose Krystallpulver wurde mit Wasser gewaschen. Schmp. 295°. Aus viel Eisessig konnte die Verbindung umgelöst werden.

$C_7H_8O_3N_2S$. Ber. S 16.0, N 14.0. Gef. S 16.13, N 14.15.

[2-Mercapto-6-methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester (XXXII).

250 g fein gepulverte [2-Mercapto-6-methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure wurden in 2 l absol. Alkohol suspendiert, mit 50 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stdn. unter Röhren und Rückfluß gekocht. Das sandige Pulver der Säure verwandelte sich dabei in einen Brei farbloser Nadeln des Esters. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Farblose Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 218°.

$C_9H_{12}O_3N_2S$. Ber. C 47.36, H 5.27, N 12.28, S 14.03.
Gef. , , 47.42, 47.70, , , 5.43, 5.45 , , 13.22, , , 14.33.

[6-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester (XXXIII).

119 g [2-Mercapto-6-methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester wurden in 1200 ccm Eisessig heiß gelöst und mit einer Lösung von 200 g Bleiacetat in 600 ccm Wasser versetzt. Nachdem die Temperatur auf 30° gesunken war, wurden unter Röhren 180 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd, die mit Wasser auf 600 ccm verdünnt wurden, derart eingetropft, daß die Temperatur nicht über 40° stieg. Schließlich wurde 1 Stde. auf 50° erhitzt, 500 ccm Wasser zugegeben und warm filtriert. Das etwas trübe Filtrat wurde durch Zugabe von Tierkohle geklärt und die völlig klare Lösung heiß mit Schwefelwasserstoff vom Bleiüberschub befreit. Das essigsäure Filtrat wurde im Vak. zur Trockne verdampft. Der feste, krystalline Rückstand wurde in Methylenechlorid gelöst, eingeengt und mit Äther versetzt. Zur weiteren Reinigung wurde das abgeschiedene Produkt im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0.5} 203—205°. Aus Essigester kamen farblose Krystalle vom Schmp. 153°. Die Verbindung ließ sich auch aus Benzol gut um-

krystallisieren. Die Löslichkeit in den verschiedenen Lösungsmitteln ist gegenüber den 2-Methyl-Isomeren stark erhöht.

$C_9H_{12}O_3N_2$. Ber. C 55.10, H 6.12, N 14.28.
Gef. „, 55.19, 55.19, „, 6.28, 6.20, „, 14.68, 14.21.

[6-Methyl-4-chlor-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester (XXXIV).

40 g [6-Methyl-4-oxy-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester wurden mit 160 ccm Phosphoroxychlorid 2 Stdn. gekocht. Nach Abdampfen des überschüss. Oxychlorids wurde mit Wasser in der Kälte zerlegt, mit Ammoniak unter Kühlung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Verjagen des Äthers wurde destilliert. Die Verbindung bildete ein farbloses Öl vom Sdp._{1,5} 116—117°.

$C_9H_{11}O_2N_2Cl$. Ber. Cl 16.55. Gef. Cl 16.77.

[6-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid (XXXV).

38 g [6-Methyl-4-chlor-pyrimidyl-(5)]-essigsäure-äthylester wurden mit 400 ccm 22-proz. methylalkohol. Ammoniak 10 Stdn. im Autoklaven auf 120—130° erhitzt. Die aus der etwas eingeengten Lösung ausfallende Verbindung wurde aus Wasser in farblosen Krystallen vom Schmp. 223° erhalten.

$C_9H_{10}ON_4$. Ber. N 33.73. Gef. N 32.57.

6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin (XX).

6.6 g [6-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5)]-acetamid wurden mit 10 ccm Wasser zu einem Brei verrührt und mit der eiskalt bereiteten Lösung von 6.4 g Brom in 40 ccm 5-n. Kalilauge und 40 ccm Wasser nach und nach unter Rühren versetzt. Dann wurde 3 Stdn. in kochendem Wasserbade erhitzt. Die Farbe der Lösung änderte sich dabei von Gelb über Grün in Braun und war am Schluß wieder hellgelb. Nach dem Erkalten wurde mit 6 g Benzaldehyd und wenig Äther tüchtig gerührt. Nach kurzer Zeit fiel die Benzylidenverbindung reichlich aus. Sie wurde abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen. Die Verbindung, die den Schmp. 140° zeigte, wurde mit 25 ccm verd. Salzsäure übergossen und die Lösung im Vak. zur Trockne verdampft, wobei Benzaldehyd mit abdestillierte. Aus wäßr. Alkohol wurde der Destillationsrückstand in schön ausgebildeten Nadeln vom Schmp. 277° erhalten. Das Pikrat schmolz bei 238° (Zers.). Beide Salze gaben keine Depression beim Mischschmelzpunkt mit den Diaminsalzen aus Verbindung XXIX, während mit den Salzen des Windauischen Abbaudiamins Schmelzpunktserniedrigung eintrat.

$C_9H_{10}N_4$, 2 HCl. Ber. C 34.12, H 5.74, N 26.55, HCl 34.59.
Gef. „, 34.70, „, 6.04, „, 26.65, „, 34.6.

Zur Herstellung der freien Base wurde das Hydrochlorid in wenig Wasser gelöst, mit Pottasche gesättigt und wiederholt mit Methylchlorid ausgezogen. Nach Verdampfen des Methylchlorids und Sublimation im Hochvakuum bei 100—110° wurde das 6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin als farbloses Krystallpulver vom Schmp. 140—141° erhalten.

6-Methyl-4-amino-5-oxymethyl-pyrimidin (XL).

2.11 g 6-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid wurden in 10 ccm Wasser von 60° gelöst und bei dieser Temperatur

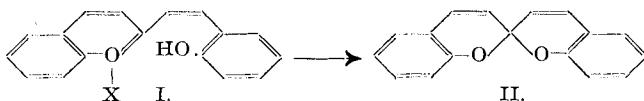
allmählich mit der Lösung von 0.75 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser versetzt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde kurz auf 60° weiter erhitzt, mit Kaliumcarbonat bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Aceton ausgekocht, das Aceton verdampft. Das erhaltene Produkt kam aus Alkohol in farblosen Krystallen. Sie stellten das 6-Methyl-4-amino-5-oxy-methyl-pyrimidin dar. Schmp. 166°. Mit dem aus XXXIX gewonnenen Produkt trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

353. Kurt Maurer und Hans Starck: Ein Spiranderivat der Chinolinreihe.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Rostock.]

(Eingegangen am 31. August 1937.)

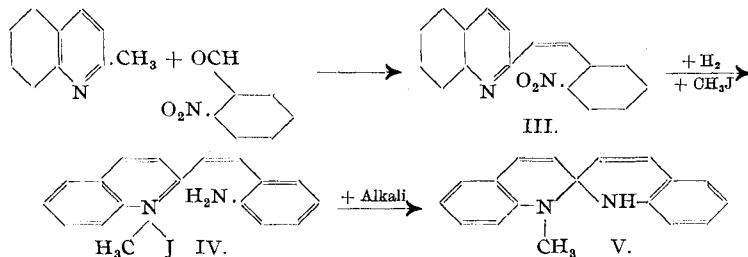
Im Jahre 1908 haben H. Decker und H. Felsel¹⁾ gezeigt, daß aus dem Salz des 2-[2-Oxy-styryl]-phenopyryliums durch Alkalien ein innerer Äther gebildet wird, der ein Dipheno-spiropyran darstellt (Formel I—II).



Die Gruppe der Spiropyane, deren Eigenschaften schon von Decker eingehend beschrieben wurden, hat später das Interesse einiger Forscher erregt, da an ihnen eine eigenartige Farberscheinung beim Erhitzen beobachtet wurde, zu der Löwenbein und Katz, Dickinson und Heilbron sowie Dilthey und Mitarbeiter²⁾ Erklärungen gegeben haben.

Über die entsprechenden Stickstoff-Analoga ist bisher nichts bekannt; wir haben daher die Synthese eines Spiro-dihydrochinolins durchgeführt, um diese Gruppe von Verbindungen in einem Vertreter kennen zu lernen. Dieses Molekül schien uns außer durch die oben erwähnten Beobachtungen noch interessant, da es als Salzbildner vielleicht von Bedeutung sein konnte, ferner durch die an ihm u. U. zu findende molekulare Asymmetrie³⁾.

Der Weg der Synthese ist aus folgenden Formelbildern sofort klar:



Das 2-[2-Nitro-styryl]-chinolin (III) war bereits bekannt, es ist von Loew⁴⁾ beschrieben worden. Da nach den von Loew gemachten Angaben

¹⁾ B. 41, 2997 [1908].

²⁾ B. 61, 963 [1928].

³⁾ Angew. Chem. 50, 435 [1937].

⁴⁾ B. 36, 1666 [1903].