

8. Paul Baumgarten und Alfred Dornow: Über das 2-Methyl-3-oxyäthyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid, ein Heterovitamin B₁.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]
(Eingegangen am 18. Dezember 1939.)

Bekanntlich ähneln sich Thiazol und Pyridin ebenso wie Thiophen und Benzol und auch die von diesen Stammstoffen sich ableitenden, einander entsprechenden Derivate oft weitgehend in bezug auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften. Auch hinsichtlich der physiologischen Wirkungsweise ist bei vergleichbaren Verbindungen der korrespondierenden Reihen ein ähnliches Verhalten festgestellt worden. Man sollte daher erwarten, daß im Vitamin B₁ bei Ersatz der Thiazolkomponente durch eine entsprechend gebaute, strukturähnliche Pyridinkomponente ein Heterovitamin B₁ mit gleicher, vielleicht größtmäßig abweichender physiologischer Wirksamkeit entsteht. Eine solche Möglichkeit erschien auch in Hinblick auf die mitunter verhältnismäßig geringe Konstitutionsspezifität mancher Vitamine und Wirkstoffe als durchaus gegeben.

Vitamin B₁ ist ein Salz (z. B. Chlorid oder Bromid) des 4-Methyl-5-oxyäthyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliums und kann durch Kondensation von 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid (I) mit 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol (II) erhalten¹⁾ werden. Es wurde nun statt des genannten Thiazols das entsprechend gebaute 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin (III) mit dem Pyrimidinderivat (I) zum 2-Methyl-3-oxyäthyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (IV) umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde im Taubentest physiologisch geprüft²⁾ und erwies sich hierin tatsächlich als wirksam. Seine Wirksamkeit ist allerdings geringer als die von Vitamin B₁; erst in der 26-fachen Menge ist es gleich wirksam wie dieses³⁾.

Es mag noch auf den möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen dem Befund Funks⁴⁾, nach dem eine vollständig schwefelfreie Verbindung aus Fullererdeabsorbat Antiberiberi-Wirkung zeigt, und der Existenz der hier beschriebenen schwefelfreien Heterovitamine B₁ hingewiesen werden. Vielleicht ist die Verbindung Funks mit den Heterovitaminen B₁ identisch.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen⁵⁾, die aus bestimmten Gründen nicht eher veröffentlicht werden konnten, ist vor kurzem auch von anderer Seite⁶⁾ in vorläufigen Mitteilungen über den gleichen Gegenstand berichtet

¹⁾ H. Andersag u. K. Westphal, B. **70**, 2035 [1937].

²⁾ Für die Durchführung der Prüfung sind wir der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, zu großem Dank verpflichtet.

³⁾ Interessant ist, daß auch das in der Pyridinkomponente methyl-freie Heterovitamin B₁ im Taubentest physiologisch wirksam ist, allerdings erst in der 240-fachen Dosis von Aneurin. Darüber wird noch ausführlicher berichtet werden.

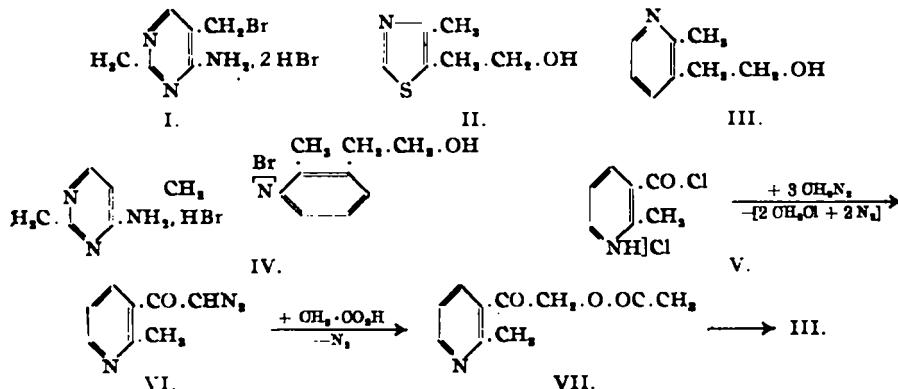
⁴⁾ Ztschr. Vitaminforschg. **6**, 339 [1937].

⁵⁾ Die analysenreine Substanz wurde bereits Mitte Februar 1939 zur physiologischen Prüfung übergeben, womit der chemische Teil unserer Untersuchungen abgeschlossen war.

⁶⁾ 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].

worden. Das fragliche Heterovitamin wurde auf einem von dem unsrigen abweichenden Wege hergestellt. Es erwies sich bei der physiologischen Auswertung an Ratten als wirksam; quantitative Angaben darüber wie auch über seine Gewinnung sind bisher nicht gemacht worden.

Das für die Herstellung der in Rede stehenden Substanz benötigte 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin wurde auf folgendem Wege aus der für diese Zwecke aus β-Amino-crotonsäure-äthylester und β-Äthoxy-acrolein-diäthylacetal eigens synthetisierten 2-Methyl-pyridincarbonsäure-(3)⁷⁾ gewonnen. Methyl-pyridincarbonsäure-hydrochlorid wurde mittels Thionylchlorids in das Säurechlorid (V) übergeführt und dieses mit



Diazomethan zu 2-Methyl-3-diazoacetyl-pyridin (VI) umgesetzt. Die Umsetzung von Säurechlorid mit Diazomethan zu einem Diazoketon ist übrigens aus der acycl. und isocycl. Reihe her bekannt⁸⁾, in der heterocyclischen Reihe aber bisher nicht durchgeführt worden; sie verläuft auch hier glatt, wie vorliegendes Beispiel zeigt. Das Methyl-diazoacetyl-pyridin wurde weiterhin mit Eisessig⁹⁾ behandelt und das hierbei entstandene 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin (VII), ohne es zu isolieren, nach Clemmensen reduziert, wobei unter gleichzeitiger hydrolytischer Abspaltung von Essigsäure das gewünschte 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin erhalten wurde.

Die Arbeiten werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-3-diazoacetyl-pyridin (VI).

5 g 2-Methyl-pyridincarbonsäure-(3)-hydrochlorid wurden mit der 5-fachen Menge Thionylchlorid am Rückflußkühler bis zur Lösung erhitzt, worauf das überschüssige Thionylchlorid im Vak. abdestilliert wurde. Das verbleibende Methyl-pyridincarbonsäurechlorid-hydrochlorid wurde in Äther aufgeschlämmt und allmählich bei etwa 0—5° unter Röhren zu einer äther. Lösung von Diazomethan (3.25—3.5 Mol.) gegeben. Es wurde

⁷⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 563 [1939].

⁸⁾ F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, B. 60, 1364 [1927]; F. Arndt u. J. Amende, B. 61, 1122 [1928].

⁹⁾ W. Langenbeck u. F. Baehren, B. 69, 514 [1936]; Ch. Grundmann, A. 524, 31 [1936].

noch bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung (etwa 1 Stde.) bei Zimmertemp. kräftig gerührt, abgeschiedenes Harz abfiltriert und aus dem Filtrat der Äther im Vak. abgedampft. Der Rückstand erstarre beim Abkühlen krystallin. Ausbeute bis 3.2 g. Beim Umlenkristallisieren aus Benzin wurden Prismen vom Schmp. 58—59° erhalten.

$C_8H_7ON_3$ (161.08). Ber. C 59.60, H 4.38, N 26.09. Gef. C 59.74, H 4.42, N 25.60¹⁰⁾.

Schmelzpunkt des in Nadeln krystallisierenden Pikrates 147°.

2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin (III).

Die Lösung von 5 g Methyl-diazoacetyl-pyridin in 25 ccm Eisessig wurde unterhalb der Siedetemp. von Essigsäure vorsichtig erhitzt, bis die Stickstoff-Entwicklung beendet war (etwa 1 Stde.). Darauf wurden 50 g amalgamiertes Zink und nach und nach etwa 150 ccm konz. Salzsäure eingetragen. Nach 10—15-stdg. Erhitzen am Rückflußkühler wurde vom unveränderten Zink abgegossen, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das im Vak. destilliert wurde. Sdp.₁₂ 142—143°; Sdp.₁₈ 147.5°. Farbloses, dickes, nach Mohniöl riechendes, hygrokopisches Öl. Zur Analyse wurde ein noch zuvor über Natriumsulfat getrocknetes Präparat verwendet. $C_8H_{11}ON$ (137.09). Ber. C 70.03, H 8.09, N 10.22. Gef. C 70.02, H 7.98, N 10.44.

Jodmethylat des 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridins: Methyl-oxyäthyl-pyridin wurde kurze Zeit mit überschüss. Methyljodid am Rückflußkühler erhitzt und darauf überschüss. Methyljodid abgedampft. Der beim Abkühlen krystallin erstarrende Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert. Derbe Prismen vom Schmp. 135°.

$C_9H_{14}ONJ$ (279). Ber. N 5.02. Gef. N 5.02.

Pikrat des 2-Methyl-3-benzoyloxyäthyl-pyridins: Methyl-oxyäthyl-pyridin wurde nach Schotten-Baumann benzoyliert, die Benzoylverbindung der alkal. Flüssigkeit mit Äther entzogen und der nach Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Gelbe Krystalle, die nach dem Umlenkristallisieren aus Alkohol bei 199—200° (unt. Zers.) schmolzen.

$C_{21}H_{18}O_6N_4$ (470.17). Ber. C 53.60, H 3.86, N 11.92. Gef. C 53.28, H 3.88, N 12.30.

2-Methyl-3-oxyäthyl-N-[(2-Methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (IV).

0.4 g 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin und 0.36 g 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid¹¹⁾, in 10 g Nitro-methan gelöst, wurden über Nacht bei etwa 40° stehen gelassen, wobei das Kondensationsprodukt in Drusen auskristallisierte (0.25 g). Zur Reinigung wurde in Methylalkohol gelöst und die Lösung bis zur Krystallisation eingeengt. Kleine Prismen vom Schmp. 246—247° (unt. Zers.).

$C_{14}H_{20}ON_4Br_2$ (420.02). Ber. C 40.00, H 4.80, N 13.34, Br 38.05.

Gef. „, 40.32, „, 4.72, „, 13.24, „, 37.52.

¹⁰⁾ Der zu gering gefundene N-Wert ist auf eine Zersetzung des Diazoketons beim Mischen mit CuO zurückzuführen (vergl. H. Roth, Mikrochemie, Molisch-Festschrift 375 [1936]).

¹¹⁾ Für die Überlassung der Präparate danken wir der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, bestens.