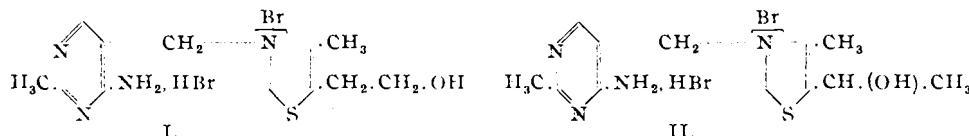


61. Paul Baumgarten, Alfred Dornow, Karlheinz Gut-schmidt und Heinrich Krehl: Über ein Aneurin-Isomeres, das 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid.

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

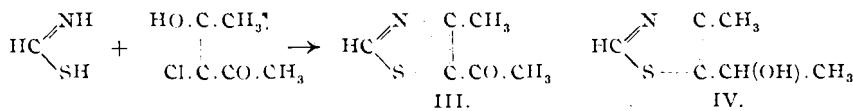
(Eingegangen am 23. März 1942.)

In früheren Arbeiten¹⁾ ist über ein „Heterovitamin B₁“ berichtet worden, das dem Vitamin B₁ (I) in bezug auf seinen Pyrimidin-Anteil gleicht, statt dessen Thiazol-Komponente aber 2-Methyl-3-[α -oxy-äthyl]-pyridin enthält. Obwohl dieses Pyridinderivat dem 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol im Vitamin B₁ wegen der unterschiedlichen Stellung der Oxy-Gruppe nicht streng strukturähnlich ist, zeigt das Heterovitamin B₁ doch starke antineuritische Wirksamkeit; es ist in der 26-fachen Dosis gleich wirksam wie Aneurin. Man durfte daher vermuten, daß auch das Aneurin-Isomere II mit einer α -Oxy-äthyl-Gruppe im Thiazol-Anteil noch eine starke, wenn nicht gar stärkere antineuritische Wirksamkeit besitze.



Diese Frage konnte jetzt nach der Darstellung des betreffenden Aneurin-Isomeren entschieden werden. Allerdings nicht in dem erwarteten Sinne. Die physiologische Prüfung²⁾ im kurativen Taubentest ergab an 11 Tieren folgendes Ergebnis: 5 Tauben starben nach Dosen von 20 γ, 50 γ, 1.5 mg, 5 mg und 9 mg ohne Besserung, 3 zeigten nach Gaben von 1.5 mg, 2 mg und 3 mg Pseudoheilung, und nur 3 Tiere wurden durch 3 mg, 3 mg und 6 mg nach 6 bis 44 Std. geheilt. Diese Befunde lassen erkennen, daß von einer echten antineuritischen Wirkung im Sinne des Vitamins B₁ nicht gesprochen werden kann, sondern nur von einer Wirkung recht geringer Spezifität³⁾.

Das zum Aufbau des in Rede stehenden Aneurin-Isomeren benötigte 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol (IV) wurde aus 4-Methyl-5-acetyl-thiazol (III) durch Reduktion der Acetyl-Gruppe zum sekundären Alkohol mit Aluminium-isopropylat und das Methyl-acetyl-thiazol selbst, entsprechend den bekannten Thiazolsynthesen, aus Thioformamid und 3-Chlor-acetylacetone hergestellt:



Auch durch Kondensation von 4-Methyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester, der aus Thioformamid und α -Chlor-acetessigester leicht erhalten⁴⁾

¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **73**, 44, 353 [1940].

2) Für die Durchführung der Prüfung haben wir der I. G. Farbenindustrie A.-G. Werk Elberfeld, bestens zu danken.

³⁾ Vergl. F. Schultz, Ztschr. physiol. Chem. 265, 113 [1940].

4) H. T. Clarke u. S. Gurin, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1879 [1935]; C. R. Harington u. R. C. C. Moggridge, Journ. chem. Soc. London **1939**, 443.

werden kann, mit Essigester und Keton-Spaltung des so gebildeten [4-Methyl-thiazoyl-(5)]-essigesters lässt sich 4-Methyl-5-acetyl-thiazol, wenn auch in schlechteren Ausbeuten, gewinnen.

4-Methyl-5-acetyl-thiazol ist übrigens auch im Forschungslaboratorium der I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, hergestellt worden, wie aus der während unserer Arbeiten erschienenen Veröffentlichung von Schultz³⁾ hervorgeht; doch wurde bisher weder eine Darstellung noch Beschreibung der Substanz gegeben.

Die Umsetzung des 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazols mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydropyrimidin zum Aneurin-Isomeren II erfolgte durch Zusammenschmelzen der beiden Komponenten oder besser durch Reagierenlassen in Nitromethan.

Beschreibung der Versuche.

4-Methyl-5-acetyl-thiazol (III).

Zu 12.7 g rohem Thioformamid⁵⁾ in 7.5 ccm absol. Alkohol wurden 21 g 3-Chlor-acetylacetone⁶⁾ zugetropft, wobei durch Kühlung die Temperatur unter 40° gehalten wurde. Nach Stehenlassen über Nacht erhielt man einen Krystallbrei, aus dem nach Abkühlen auf Eis, Absaugen und Nachwaschen der Krystalle mit Äther 14 g (50.5% d. Th.) 4-Methyl-5-acetyl-thiazoliumchlorid gewonnen werden konnten. Aus Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 161° (Zers.).

C_6H_8ONClS (177.59). Ber. Cl 19.97. Gef. Cl 19.79.

Zur Herstellung des freien 4-Methyl-5-acetyl-thiazols braucht aber das Hydrochlorid nicht isoliert zu werden. Man versetzt das nach Stehenlassen über Nacht erhaltene Reaktionsgemisch gleich mit Wasser, zieht das ausgeschiedene Öl — zur besseren Abscheidung wurde noch Natriumbicarbonat hinzugegeben — mit Äther aus, trocknet die äther. Lösung mit Natriumsulfat und destilliert nach Abdampfen von Äther im Vakuum. Ausb. 12.1 g (55% d. Th.). 4-Methyl-5-acetyl-thiazol hat den Sdp.₁₃ 107—108°; in der Kälte erstarrt es zu farblosen Prismen vom Schmp. 28—29°.

C_6H_8ONS (141.13). Ber. N 9.93. Gef. N 10.01.

Mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung fällt ein Pikrat, das nach Umkristallisieren aus Alkohol flache, gelbe Tafeln vom Schmp. 108° bildet.

$C_{12}H_{10}O_8N_4S$ (370.18). Ber. N 15.14. Gef. N 15.27.

Das in üblicher Weise durch Erhitzen mit Methyljodid erhaltene Jodmethyllat kristallisiert aus Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 168°.

Bei der Herstellung des 4-Methyl-5-acetyl-thiazols aus 4-Methyl-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester wurden 20 g (1 Mol.) dieses Esters mit 13.6 g (1.32 Mol.) Essigester und 12.4 g (1.55 Mol.) Natriumäthylat durch zunächst 1-stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur und anschließendes 4- bis 5-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad unter Rückfluß umgesetzt. Nach Erkalten gab man das gleiche Volumen Wasser hinzu, ätherte die nicht umgesetzten Ester aus und säuerte mit Salzsäure an und machte mit Natrium-

⁵⁾ Nach Haringtonu. Moggridge, I. c.

⁶⁾ Nach P. W. Nebe u. H. Wörner, A. 526, 181 [1936].

bicarbonat wieder alkalisch. Den so in Freiheit gesetzten [4-Methyl-thiazol-5]-essigester nahm man in Äther auf und spaltete ihn nach Verdampfen des Äthers durch 4-stdg. Erhitzen mit 10-proz. Salzsäure zum 4-Methyl-5-acetyl-thiazol auf. Dieses wurde nach Alkalischmachen der salzsäuren Lösung mit Bicarbonat mit Äther extrahiert und nach Trocknen der äther. Lösung und Verjagen des Äthers im Vak. destilliert. Sdp.₁₄ 108° bis 109°. Ausb. 2.6 g, d. s. 15.7% d. Th., bezogen auf den Methyl-thiazol-carbonsäureester.

4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol (IV).

7 g über Phosphorpentoxyd scharf getrocknetes 4-Methyl-5-acetyl-thiazol werden mit der Lösung von 6 g Aluminium-isopropylat in 25 ccm wasserfreiem Isopropylalkohol auf dem Wasserbad erhitzt, wobei durch einen mit Methanol gefüllten Rückflußkühler der Isopropylalkohol im wesentlichen zurückgehalten wird, während das bei der Reduktion gebildete Aceton abdestillieren kann⁷⁾. Wenn einige Tropfen Destillat mit 5 ccm einer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung (0.1 g in 100 ccm 2-n. Salzsäure) keine Fällung mehr geben, wird das überschüssige Isopropanol abdestilliert. Man zersetzt den Rückstand mit Wasser, äthert aus, trocknet die äther. Lösung mit Natriumsulfat und destilliert nach Verdampfen des Äthers das 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol als viscose Flüssigkeit vom Sdp.₁₈ 146° über. Ausb. 5.05 g (71% d. Th.).

C_6H_9ONS (143.14). Ber. N 9.79. Gef. N 9.50.

Das durch Erhitzen mit Methyljodid erhaltene Jodmethyllat bildet farblose Prismen, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 164.5° schmelzen.

$C_7H_{12}ONJS$ (285.1). Ber. N 4.91. Gef. N 4.77.

Mit alkohol. Pikrinsäure fällt ein Pikrat. Aus Alkohol gelbe Nadelchen vom Schmp. 138°.

$C_{12}H_{12}O_8N_4S$ (372.2). Ber. N 15.05. Gef. N 14.78.

4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-5)-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid (II).

1.8 g 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid werden mit 2.1 g 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol 15—20 Min. auf 120° erhitzt. Die nach wenigen Minuten erstarrte Schmelze wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert und ergibt farblose Krystallchen vom Schmp. 231° (Zers.).

Leichter erhält man ein reines Produkt durch Lösen von 0.42 g (3 Mol.) 4-Methyl-5-[α -oxy-äthyl]-thiazol und 0.36 g (1 Mol.) 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid in 5 ccm NH_3 -methan. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 40° krystallisieren 0.3 g der Verbindung aus (70% d. Th.). Aus Methanol farblose Krystalle vom Schmp. 231° (Zers.).

$C_{12}H_{18}ON_4Br_2S$ (426.1). Ber. C 33.80, H 4.26, N 13.14. Gef. C 34.10, H 4.30, N 12.74.

⁷⁾ H. Lund, B. 70, 1522 [1937].