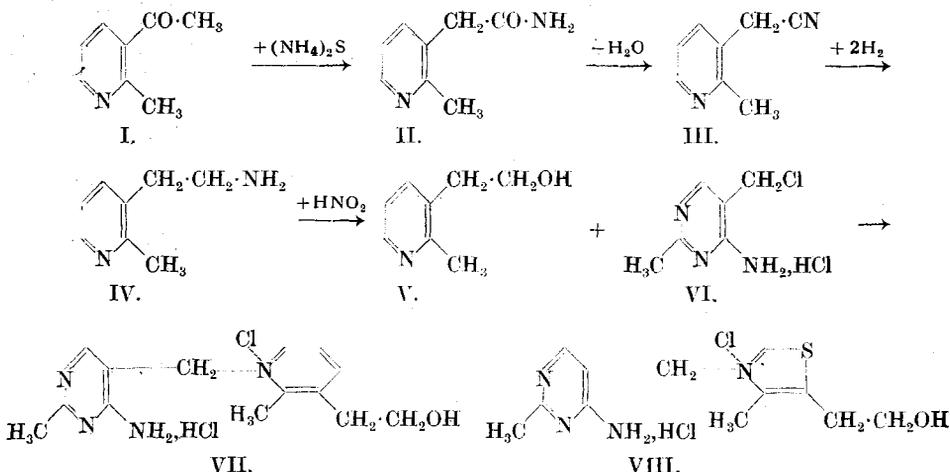


19. Alfred Dornow und Wilhelm Schacht: Über eine Darstellung des Heterovitamins B₁*).

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 20. Juli 1948.)

Es wird eine Synthese des Heterovitamins B₁ beschrieben, die vom 2-Methyl-3-acetyl-pyridin ausgeht und in wenigen Stufen zum 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin führt, wobei besonders die glatte Umlagerung von 2-Methyl-3-acetyl-pyridin in 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-amid nach Willgerodt hervorzuheben ist.

Das Vitamin B₁ (VIII) enthält als eine Komponente das 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-thiazol. Das entsprechend substituierte Pyridin-Derivat, das 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin (V) ist von A. H. Tracy und R. C. Eiderfield¹⁾ erhalten und zur Darstellung des Hetero-Vitamins B₁ (VII) benutzt worden.



Wir selbst haben kürzlich²⁾ über die Darstellung eines in der Pyridin-Komponente methylnfreien „Heterovitamins B₁“ berichtet. Nun haben wir auch das wirkliche Heterovitamin B₁³⁾ (VII) synthetisiert, das an Stelle des 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-thiazols des natürlichen Vitamins B₁ (VIII) das strukturähnliche 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin (V) enthält. Wir wollten prüfen, ob die bekannten Analogien zwischen Pyridin und Thiazol und deren entsprechenden Derivaten sich auch auf die physiologische Wirkung der Verbindung erstrecken, die statt des Thiazol-Derivats des Vitamins B₁ das entsprechende Pyridin-Derivat enthält, während der Pyrimidinanteil unverändert bleibt. Ähnliche Verbindungen mit dem Pyridinring im Molekül des Vitamins B₁ sind bereits vor längerer Zeit beschrieben und wegen der biologischen Aktivität im Taubentest von uns ebenfalls als Heterovitamin B₁ bezeichnet worden⁴⁾.

* Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde bei der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Bonn (6.–9. 10. 1947) vorgetragen; sie bilden einen Teil der Dissertation von W. Schacht, Techn. Hochschule Hannover, 1947.

¹⁾ Journ. org. Chemistry **6**, 54 [1941]. ²⁾ A. Dornow u. W. Schacht, B. **80**, 505 [1947].

³⁾ Wir mußten wegen äußerer Umstände die 1947 begonnene Arbeit unterbrechen.

⁴⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **73**, 44, 3f 3 [1940]; F. C. Schmelkes u. R. R. Joiner, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2562 [1939]. A. Dornow, B. **73**, 156 [1940]; A. Dornow u. H. Machens, B. **80**, 502 [1947].

Zur Darstellung des 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridins benutzten wir das 2-Methyl-3-acetyl-pyridin, das nach der zur Herstellung dieses „Heterovitamins“ ausgearbeiteten Synthese von 2,3-disubstituierten Pyridinabkömmlingen leicht zugänglich ist⁵⁾. Das Verfahren besteht darin, daß β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal, $C_2H_5O \cdot CH:CH \cdot CH(OC_2H_5)_2$, ein funktionelles Derivat des Malondialdehyds⁶⁾, mit Verbindungen vom sogenannten Ketimin-Enamin-Typus: $R^1C(:NH) \cdot CH_2 \cdot R^2 \rightleftharpoons R^1C(NH_2):CHR^2$ umgesetzt wird, worin R^1 eine beliebige, R^2 eine aktivierende Gruppe, z.B. $\cdot CO_2R$, $\cdot CN$, $\cdot COCH_3$ usw., ist. So konnten wir jetzt bei der Reaktion mit Acetylacetonimin in fast quantitativer Ausbeute das 2-Methyl-3-acetyl-pyridin (I) erhalten.

Das aus dieser Verbindung (I) durch Bromieren und Umsetzen mit Natriumacetat⁷⁾ oder über das Diazoketon durch Verkochen mit Eisessig erhaltene 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin⁸⁾ ergab bei der Clemmensen-Reduktion nicht das erwartete 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin⁸⁾. Auch die Reduktion dieses acetylierten Ketoalkohols nach Kishner-Wolff führte nicht zum Ziel; wir erhielten hierbei das 2-Methyl-3-äthyl-pyridin⁶⁾, das wir schon früher aus dem 2-Methyl-3-acetyl-pyridin dargestellt hatten.

Wir haben daher zur Darstellung des 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridins 2-Methyl-3-acetyl-pyridin (I) zunächst nach C. Willgerodt⁹⁾ mit Ammoniumsulfid und Schwefel umgelagert und hierbei in fast quantitativer Ausbeute 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-amid (II) erhalten. Aus dem Amid entstand durch Wasserabspaltung mit Diphosphorpentoxyd oder Essigsäureanhydrid das Nitril III; dieses wurde katalytisch reduziert und ergab neben dem sekundären Amin das 2-Methyl-3-[β -amino-äthyl]-pyridin (IV). Durch Einwirkung von Salpetriger Säure wurde aus diesem primären Amin 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin (V) erhalten, das bei der Umsetzung mit der Pyrimidin-Komponente VI des Vitamins B_1 in Nitromethan das Hydrochlorid des gesuchten Heterovitamins B_1 (VII), das <2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-*N*-[(2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumchlorid >-hydrochlorid¹⁰⁾, ergab.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-3-acetyl-pyridin⁴⁾ (I): 87.0 g (0.5 Mol) β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal (Sdp.₁₀ 80–81.5°, d 0.928), das durch zweimalige Behandlung des β -Äthoxy-brompropionaldehyd-diäthylacetals mit alkohol. Kalilauge erhalten wurde, wurden mit 44.5 g Acetylacetonimin (0.5 Mol) 24 Stdn. auf 105–110° unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der abgespaltene Alkohol bei normalem Druck vertrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Das entstandene 2-Methyl-3-acetyl-pyridin siedete bei 98–100°/12 Torr; Ausb. 61–64 g (90–95% d.Th.).

2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-amid (II): 27.0 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin (0.2 Mol) wurden mit 150 ccm Dioxan, 200 ccm einer gelben Ammoniumsulfid-Lösung und 20 g Schwefel in einem Druckautoklaven von 1 l Inhalt 6 Stdn. im Ölbad auf 175

⁵⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. **72**, 563 [1939].

⁶⁾ Vergl. R. Hüttel, B. **74**, 1825 [1941].

⁷⁾ Vergl. A. Dornow u. H. Mathens, B. **73**, 355 [1940].

⁸⁾ A. Dornow, B. **73**, 185, 353 [1940].

⁹⁾ Vergl. M. Hartmann u. W. Fosshard, Helv. chim. Acta **24 E**, 28 [1941].

¹⁰⁾ Die physiologische Prüfung dieses Heterovitamins B_1 ergab eine deutliche Aneurin-Wirksamkeit im Phycomycestest. Für die Durchführung dieser Untersuchung sind wir Hrn. Prof. Schopfer, Bern, der über die genauen Prüfungsergebnisse gesondert berichtet hat (Helv. Physiol. Acta **6**, C 33–C 34 [1948]), zu großem Dank verpflichtet.

bis 180° erhitzt. Darauf wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand dreimal mit je 200 ccm Wasser ausgekocht und die wäbr. Lösung abermals i. Vak. eingengt. Schon während des Eindampfens krystallisierte das Amid aus. Der völlig trockene, gelbe Rückstand wurde mit Aceton verrieben und abgesaugt; Ausb. 24.0–25 g (80–83% d.Th.). Zur Analyse wurde zweimal aus viel Aceton umkrystallisiert; Nadeln vom Schmp. 190–192°. In Wasser leicht, in Alkohol mäßig und in Aceton schwer löslich.

C₈H₁₀ON₂ (150.2) Ber. C 63.98 H 6.71 N 18.66 Gef. C 64.14 H 6.79 N 18.14.

2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-methyl-ester: 15 g des rohen, bei der Willgerodtschen Unlagerung erhaltenen 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-amids wurden mit einer unter Kühlung bereiteten Mischung von 20 ccm Methanol und 20 ccm konz. Schwefelsäure unter Rückfluß 3 Stdn. erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde in Wasser gegossen und der Esternach dem Sättigen der Lösung mit Natriumcarbonat in Äther aufgenommen. Der Äther der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung wurde abgetrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 10.5 g (64% d.Th.); Sdp.₁₄ 128.5–128.8°.

C₉H₁₁O₂N (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.08 H 6.95 N 8.40.

2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3): 5 g des Esters wurden mit 5 g Kaliumhydroxyd in 25 ccm Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dann mit Salzsäure neutralisiert, zur Trockne gedampft und der Rückstand dreimal mit je 25 ccm Methanol extrahiert. Das Methanol wurde abgedampft und der Rückstand nochmals in je 25 ccm Methanol aufgenommen. Aus dem Filtrat krystallisierte die freie Säure in glasklaren, derben Prismen vom Zersp. 206–208°.

C₈H₉O₂N (151.2) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27 Gef. C 63.42 H 5.94 N 8.62.

2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-nitril (III): a) 15 g 2-Methyl-pyridinesigsäure-(3)-amid (0.1 Mol) wurden mit 25 g Diphosphorpentoxyd gut gemischt und wenige Minuten mit leuchtender Flamme erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die braunschwarze Masse in etwa 200 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt und das Nitril in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₂₀ 148–149°; Ausb. 4.5–5 g (34–38% d.Th.). Das Nitril ist leicht löslich in Wasser; aus Petroläther krystallisiert es in weißen Schuppen vom Schmp. 53–54°. Zur Analyse wurde nochmals destilliert; Sdp.₁₂ 137.5–138°.

C₈H₈N₂ (132.2) Ber. C 72.70 H 6.10 N 21.20 Gef. C 72.70 H 5.90 N 20.13.

b) 15 g des Amids wurden mit 125 ccm Essigsäureanhydrid 15 Min. unter Rückfluß erhitzt; durch fraktionierte Destillation wurden 10 g Nitril erhalten (76% d.Th.).

2-Methyl-3-[β-amino-äthyl]-pyridin (IV) und Bis-[2-methyl-pyridyl-(3)-äthyl]-amin: 3.96 g Nitril III (0.03 Mol) nahmen in 30 ccm Wasser i. Ggw. von 0.5 g Platinoxyd in 16 Stdn. die berechnete Menge Wasserstoff auf. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde mit Kaliumhydroxyd gesättigt und mit einem Gemisch von Äther und Tetrachlorkohlenstoff (1 : 1) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel abgetrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Sdp.₂₀ des prim. Amins 130–132°; Ausb. 1.6 g (39% d.Th.).

Sdp.₁₂ des sek. Amins 206–208°; Ausb. 1.35 g (35% d.Th.).

Das 2-Methyl-3-[β-amino-äthyl]-pyridin bildete in Methanol ein Dipikrat, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 217–218° schmolz.

C₂₀H₁₈O₄N₈ (594.1) Ber. C 40.41 H 3.05 N 18.85 Gef. C 40.60 H 3.15 N 18.84.

Das Bis-[2-methyl-pyridyl-(3)-äthyl]-amin lieferte ebenfalls in Methanol ein Dipikrat, das aus Wasser in breiten Blättchen vom Schmp. 216–217° krystallisierte.

C₂₈H₂₇O₁₄N₉ (713.6) Ber. C 47.13 H 3.61 N 17.67 Gef. C 47.76 H 3.63 N 17.53.

Auch bei der Hydrierung des Nitrils in Essigsäureanhydrid konnte die Bildung des sek. Amins nicht zurückgedrängt werden.

Bis-[2-methyl-pyridyl-(3)-äthyl]-nitrosamin: Das sek. Amin gab mit Salpetriger Säure ein in Wasser schwer lösliches Nitrosamin, das aus Wasser als Dihydrat vom Schmp. 86–87° krystallisierte. Da dieses Hydrat beim Versuch, es bei Zimmertemperatur über Diphosphorpentoxyd zu trocknen, schmolz, wurde ein lufttrockenes Präparat analysiert.

C₁₆H₂₀ON₄ + 2H₂O (320.4) Ber. C 59.98 H 7.55 N 17.49 Gef. C 58.66 H 7.62 N 16.89.

Aus der Lösung des Nitrosamins in Methanol lief mit Pikrinsäure das Dipikrat, das aus viel Wasser in feinen Nadeln vom Schmp. 184–185° krystallisierte.

2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin: a) 1.36 g prim. Amin IV (0.01 Mol) wurden in 20 ccm *n* H₂SO₄ gelöst und mit einer Lösung von 0.7 g Natriumnitrit (0.01 Mol) in 5 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 1-stdg. Stehenlassen bei 0°

noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, die Lösung i. Vak. auf 10 ccm eingengt, mit 2.5 g Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht und mit Kohlendioxyd gesättigt. Das teilweise als Öl ausgeschiedene 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin wurde in Chloroform aufgenommen, die wäbr. Lösung noch mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Lösungen mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Chloroform-Rückstand krystallisierte und wurde zur Analyse aus viel Ligroin oder Petroläther umgelöst; Nadeln vom Schmp. 60–61°. Der Alkohol ist in Wasser, Methanol-, Äthylalkohol und Chloroform sehr leicht löslich.

$C_8H_{11}ON$ (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 70.04 H 8.27 N 9.90.

b) Zur Darstellung des 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridins kann man auch das bei der Hydrierung von 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-nitril entstehende Gemisch von prim. und sek. Amin benutzen. Die Lösung, die bei der Hydrierung von 3.96 g Nitril in Wasser entsteht, wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit 1.8 g Natriumnitrit (0.03 Mol) in 10 ccm Wasser umgesetzt. Nach Zusatz von Alkali fielen 2–2.2 g Nitrosamin aus; die ausgefallene Nitrosoverbindung wurde abgesaugt. Aus dem i. Vak. eingengten Filtrat schied sich beim Einleiten von Kohlendioxyd der Alkohol z. Tl. als Öl ab. Bei der Aufarbeitung wie oben beschrieben wurden 1.45–1.5 g des prim. Alkohols gewonnen.

<2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-pyridiniumchlorid]-hydrochlorid (Heterovitamin B₁) (VII): 0.41 g 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin (0.003 Mol) wurden in 10 ccm Nitromethan mit 0.23 g 4-Amino-2-methyl-5-chlormethyl-pyrimidin-hydrochlorid (VI) (0.001 Mol) eine Stde. auf 45–50° erhitzt; dann wurde vom Ungelösten abfiltriert und mehrere Stunden auf 45 bis 50° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel von dem gebildeten krystallinen Kondensationsprodukt abgossen und die Krystalle mehrmals mit Nitromethan dekantiert. Zur Reinigung wurde in 1 ccm Methanol gelöst und mit Aceton gefällt. Nach mehrmaligem Umfällen zeigte die Verbindung den Schmp. 208–210°. Sie ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol- und Äthylalkohol, schwer löslich in Aceton und Äther; Ausb. 0.16–0.17 g (46–48.5% d.Th.).

$C_{14}H_{20}ON_4Cl_2 + H_2O$ (349.3) Ber. C 48.14 H 6.35 N 16.04
Gef. C 47.78 H 6.45 N 16.12.

2-Methyl-3-bromacetyl-pyridin: In eine Lösung von 13.5 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin (0.1 Mol) in 25 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurden 16.0 g Brom tropfenweise eingetragen. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad ging das zunächst ausgeschiedene braune Öl wieder in Lösung; beim Abkühlen krystallisierte das Hydrobromid des Bromketons aus, das zuerst mit kalter Bromwasserstoffsäure und dann mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Ausb. 18.0–19.0 g (61–64% d.Th.); aus Methanol weiße Nadeln vom Schmp. 210–211°.

$C_8H_9ONBr_2$ (295.0) Ber. C 32.57 H 3.08 N 4.75 Gef. C 32.91 H 3.30 N 5.37.

2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin: 14.75 g 2-Methyl-3-bromacetyl-pyridin-hydrobromid (0.05 Mol) wurden mit 16.5 g frisch geschmolzenem Natriumacetat in 50 ccm Eisessig im Ölbad 1 Stde. unter Rückfluß auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 250 ccm Wasser gegossen, die wäbr. Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und das entstandene 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels krystallisierte der Ätherrückstand; Ausb. 5.8–6 g (60–62% d.Th.). In Wasser mäßig, in Methanol oder Äthylalkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht, in Petroläther und Ligroin sehr schwer löslich; aus Petroläther weiße Blättchen vom Schmp. 66–67°.

$C_{10}H_{11}O_2N$ (193.2) Ber. C 62.16 H 5.74 N 7.25 Gef. C 62.36 H 5.69 N 6.95.

Pikrat: Mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung entstand ein Pikrat, das aus Wasser in gelben Blättchen vom Schmp. 115–116° krystallisierte.

$C_{16}H_{14}O_{10}N_4$ (422.3) Ber. C 45.50 H 3.34 N 13.27 Gef. C 45.40 H 3.59 N 13.23.

Reduktion des 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridins zum 2-Methyl-3-äthylpyridin: 5.8g 2-Methyl-3-acetoxyacetyl-pyridin wurden mit 7.5 g Hydrazinhydrat 12 Stdn. im Ölbad auf 120–125° erhitzt. Die Lösung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand stark gekühlt, ohne daß er hierbei zur Krystallisation zu bringen war. Der ölige Rückstand wurde darauf mit 1 g Kaliumhydroxyd 3 Stdn. im Ölbad auf 155–160° unter Rückfluß erhitzt, der Kolbeninhalt mit wenig Wasser verdünnt, die wäbr. alkal. Lösung mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Der Rückstand siedete einheitlich bei 73°/20 Torr und stellte das schon früher aus 2-Methyl-3-acetyl-pyridin nach Kishner-Wolff erhaltene 2-Methyl-3-äthylpyridin dar.