

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

86. Jahrg. Nr. 4

S. 461 – 556

69. Alfred Dornow und Alfred Hargesheimer: Zur Strukturspezifität des Vitamins B₁, VIII. Mitteilung*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 11. Oktober 1952)

Es werden einige Vitamin-B₁-Analoga und deren Antagonisten beschrieben.

Vor einigen Jahren haben wir im Vitamin B₁ (I) die Thiazol-Komponente durch ein entsprechend gebautes Pyridin-Derivat ersetzt und sind so zu dem ersten Antivitamin B₁¹⁾ (XIII) gelangt, das von uns als „Heterovitamin B₁“ und später von anderer Seite als „Neopyrithiamin“²⁾ bezeichnet wurde. Wir beabsichtigten nun, eine Verbindung herzustellen (IV), die bei gleichem Thiazolanteil wie im Vitamin B₁ an Stelle des α -Amino-pyrimidin-Rings einen ähnlich gebauten α -Amino-pyridin-Ring enthält. Wir gingen dabei von der Annahme aus, daß die Aminopyridin-Derivate eine ähnliche Wirksamkeit wie die analogen Aminopyrimidin-Abkömmlinge aufweisen könnten³⁾.

Zur Darstellung des Thiazoliumsalses IV war zunächst die dem 4-Amino-2-methyl-5-chlormethyl-pyrimidin entsprechende Verbindung der Pyridin-Reihe zu synthetisieren, das 2-Amino-6-methyl-3-chlormethyl-pyridin (III), um diese mit dem 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (XI) zu kuppeln. Dieses Chlormethyl-pyridin-Derivat konnten wir auf Grund einer Synthese von 2-Aminopyridin-Derivaten nach A. Dornow und P. Karlson⁴⁾ herstellen, die auf der Umsetzung von Iminoäthern mit aktiver Methylengruppe und β -Dicarbonyl-Verbindungen beruht. Bei der Kondensation z. B. von Formylaceton mit Malonester-iminoäther wird der 2-Amino-6-methyl-nicotinsäureester erhalten. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnten wir daraus leicht den entsprechenden primären Alkohol, das 2-Amino-6-methyl-3-oxy-methyl-pyridin (II) erhalten, der mit Thionylchlorid das benötigte 2-Amino-6-methyl-3-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid (III) ergab. Nach Art der Synthese des Vitamins B₁ aus den Komponenten nach H. Andersag und K. Westphal⁵⁾ wurde durch Erwärmen mit 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (XI)

* I. Mittel.: Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 44 [1940]; II. Mittel. ebenda 73, 156 [1940]; III. Mittel.: ebenda 73, 353 [1940]; IV. Mittel.: ebenda 74, 442 [1942]; V. Mittel.: Chem. Ber. 80, 502 [1947]; VI. Mittel.: ebenda 80, 505 [1947]; VII. Mittel.: ebenda 82, 117 [1949].

¹⁾ A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. 82, 117 [1949].

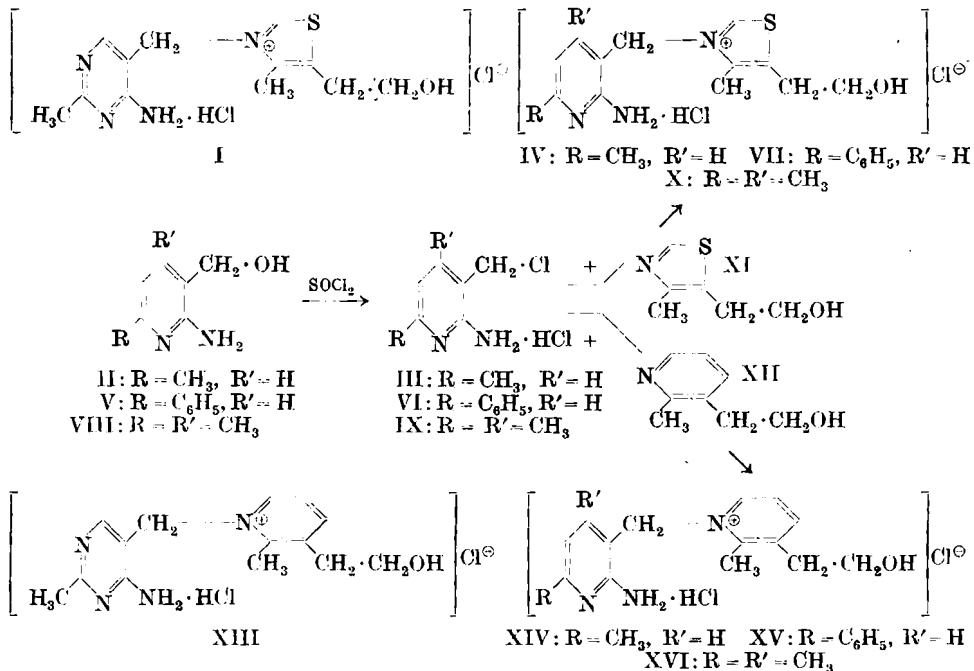
²⁾ R. F. Raffauf, Helv. chim. Acta 33, 102 [1950].

³⁾ Die Sulfonamide von α -Amino-pyridin (Sulfapyridin) und einem α -Amino-pyrimidin (Supronal) besitzen antibakterielle Wirkung.

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 542 [1940]. ⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2035 [1937].

das 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-*N*-[2-amino-6-methyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (IV), ein B₁-Analoges, gewonnen. Bei dieser Umsetzung bewährte sich wiederum Nitromethan⁶⁾ als Lösungsmittel.

Die Prüfung dieser Verbindung lieferte das von uns erwartete Ergebnis. Dieser Stoff besitzt eine, wenn auch schwache Vitamin B₁-ähnliche Wirkung. Im *Lcb.-fermenti*-Test erwies er sich 5000 mal schwächer als das Aneurin⁷⁾. Auf kompliziertere Weise ist diese Verbindung auch von Thaizo Matsukawa und Thoshimasa Matsuno⁸⁾ gewonnen worden; allerdings liegen keine Angaben über die physiologische Wirkungsweise vor.



Nach Untersuchungen von F. Schultz⁹⁾ besitzt das im Pyrimidin-Anteil in 2-Stellung phenylsubstituierte Analoge des Vitamins B₁ nur eine unspezifische Wirkung. Wir haben die entsprechende Verbindung der Pyridin-Reihe her-

⁶⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 44 [1940]; A. Dornow, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 156 [1940]; A. Dornow u. H. Machens, Chem. Ber. **80**, 502 [1947]; A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. **82**, 117 [1949].

⁷⁾ Hrn. Professor Dr. Schopfer, Bern, danken wir für die Liebenswürdigkeit, die in dieser Arbeit angeführten physiologischen Prüfungen durchgeführt zu haben.

Ebenso sagen wir Hrn. Professor Dr. Scheunert, Potsdam-Rehbrücke, verbindlichsten Dank für die Untersuchung unserer Stoffe im Tauben-Test, über deren Ergebnisse gesondert berichtet werden soll.

Hrn. Direktor Dr. Mietzsch, Elberfeld, danken wir für die freundliche Überlassung einiger Chemikalien.

⁸⁾ J. pharmac. Soc. Japan **64**, 145 [1944].

⁹⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **265**, 113 [1940].

gestellt, indem wir den oben erwähnten Iminoäther mit Benzoylacetaldehyd umsetzten und den erhaltenen Nicotinsäureester in gleicher Weise, wie beim Methyl-Abkömmling beschrieben, über den Alkohol V in das Chlormethyl-Derivat VI überführten. Mit der Thiazol-Komponente XI des Vitamins B₁ erhielten wir daraus ein neues B₁-Analoges, das 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-N-[2-amino-6-phenyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (VII). Auch diese Verbindung wurde im Wachstums-Test mit *Lcb. fermenti* geprüft und zeigte eine schwache B₁-ähnliche Wirkung ($1/16000$ des Aneurins).

Zur Darstellung eines B₁-Analogen, das zwei Methylgruppen im Pyridinanteil enthält, in dem die Thiazol-Komponente des Vitamins B₁ ebenfalls unverändert vorlag, synthetisierten wir aus dem entsprechenden Ester über den Alkohol VIII das 2-Amino-4.6-dimethyl-3-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid (IX) und gewannen daraus mit 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-thiazol (XI) das B₁-Analoge, das 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-N-[2-amino-4.6-dimethyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (X). Die physiologische Untersuchung ergab eine nur schwache Aneurinwirkung ($1/47000$ des Vitamins B₁).

Nachdem somit nachgewiesen war, daß der Pyrimidin-Anteil des Aneurins durch ähnlich gebaute Pyridin-Derivate zu ersetzen ist, ohne daß die B₁-Wirkung verlorenght, lag es für uns jetzt nahe, Stoffe herzustellen, die dem Antivitamin B₁¹⁾ (Heterovitamin B₁, Neopyrithiamin) entsprechen. Eine Antivitamin-B₁-Wirkung kann, wie bereits geschildert, durch Ersatz der Thiazol-Komponente des B₁ durch 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin (XII) hervorgerufen werden. Verbindungen, die aus den oben erwähnten α-Amino-pyridin-Derivaten und diesem Pyridinalkohol aufgebaut sind, müßten demnach Antivitamin-B₁-Wirkung aufweisen. Wir haben auch diese Stoffe hergestellt.

Zur Darstellung brauchten wir nur die Chlormethyl-α-amino-pyridin-Derivate III, VI und IX mit 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin umzusetzen. Das so aus III gewonnene neue Antivitamin, das 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-N-[2-amino-6-methyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (XIV), ergab, an *Lcb. fermenti* geprüft, eine 300mal schwächere Hemmwirkung als das bekannte Antivitamin B₁ (Neopyrithiamin).

Das 2-Methyl-3-β-[oxy-äthyl]-N-[2-amino-6-phenyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (XV) wurde analog aus (VI) und dem Pyridinalkohol (XII) dargestellt.

Das aus IX dargestellte 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-N-[2-amino-4.6-dimethyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (XVI) besitzt die erwartete Antiwirkung, und zwar $1/370$ des Heterovitamins B₁ (Neopyrithiamins).

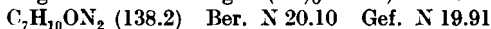
Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-6-methyl-nicotinsäure-äthylester⁴⁾: Durch Extrahieren des Reaktionsgemisches mit Petroläther (im Apparat nach Kutscher-Stuedel) wurde der Ester gleich in sehr reiner Form erhalten. Ausb. 32% d. Th.; Schmp. 88°.

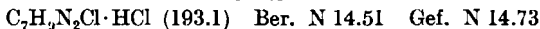
2-Amino-6-methyl-3-oxy-methyl-pyridin (II): 2.2 g des Nicotinsäureesters wurden in 40 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0.60 g Lithiumaluminium-

hydrid in 200 ccm Äther in 45 Min. unter Rühren zugetropft. Mit 0.52 g Wasser wurde die schwerlösliche, metallorganische Verbindung und das überschüss. LiAlH_4 zerstört, der Niederschlag abfiltriert und im Soxhlet-Apparat mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der Chloroform-Lösung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es verblieben 1.4 g der Verbindung II (85% d.Th.) vom Schmp. 98° (aus Benzol).

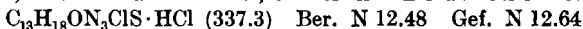


Das Hydrochlorid schmilzt bei 170.5° (aus absol. Alkohol).

2-Amino-6-methyl-3-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid (III): 0.5 g des Alkohols II wurden in 40 ccm Äther gelöst und mit 5 ccm Thionylchlorid 6 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Es fiel das Hydrochlorid III aus, das abfiltriert aus der absol. alkohol. Lösung durch Ätherzusatz gefällt wurde. Ausb. 0.45 g (64% d.Th.); Schmp. 162° (aus Alkohol u. Äther). Löslich in Aceton, Äthanol und Nitromethan; schwer löslich in Äther und Benzol.

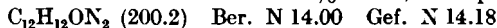


4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-N-[2-amino-6-methyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (IV): 0.2 g des Hydrochlorides III wurden mit 0.15 g 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol in 20 ccm Nitromethan 12 Stdn. bei 40° stehengelassen; die Kristallbildung setzte bereits nach etwa 10 Min. ein. Ausb. an IV 0.26 g (74% d.Th.); Schmp. 225° (aus wenig Äthanol durch Zusatz von Äther). Leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, schwer in Äther und Nitromethan.



2-Amino-6-phenyl-nicotinsäure-äthylester⁴): Zur Darstellung des Esters ist es nicht notwendig, wie früher beschrieben, zunächst das Pikrat zu isolieren. Die aus 15 g des Hydrochlorides erhaltene äther. Lösung des Malonester-iminoäthers wurde mit der äther. Lösung des Benzoylacetalddehyds, die aus 6.5 g seines Natriumsalzes erhalten wurde, 7 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieb der Nicotinsäure-äthylester als Öl, kristallisierte aber leicht nach Zusatz von wenig Methanol. Ausb. 2.86 g (31% d.Th.); Schmp. 108° .

2-Amino-3-oxymethyl-6-phenyl-pyridin (V): 2 g des vorstehend beschriebenen Esters wurden mit 0.93 g Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther, wie zur Darstellung von II beschrieben, umgesetzt. Die Hauptmenge des entstandenen Alkohols befand sich auch hier beim Hydroxyd-Niederschlag. Durch Extraktion mit Chloroform wurden aus diesem 1.5 g des Alkohols V erhalten. Ausb. 91% d.Th.; Schmp. 76° (aus Benzol).

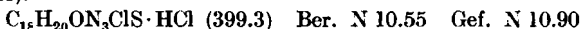


Das Hydrochlorid schmilzt bei 300° (Zers.) (aus Alkohol).

2-Amino-3-chlormethyl-6-phenyl-pyridin-hydrochlorid (VI): Durch 2stdg. Erhitzen einer äther. Lösung von 0.9 g des Alkohols V mit 0.53 g Thionylchlorid unter Rückfluß erhält man 0.8 g der Verbindung VI. Ausb. 69% d.Th.; Schmp. 284° (Zers.) (aus Alkohol).



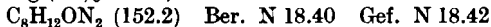
4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-N-[2-amino-6-phenyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (VII): 0.2 g Hydrochlorid VI wurden mit 0.12 g 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (XI) in wasserfreiem Isopropanol gelöst und wenige Minuten auf 50 – 60° erwärmt. Dabei fiel das Hydrochlorid VII in einer Ausbeute von 0.27 g (87% d.Th.) aus; Schmp. 213° (aus Äthanol durch Zusatz von Isopropanol oder Äther).



2-Amino-4.6-dimethyl-nicotinsäure-äthylester⁴): Der Malonester-iminoäther wurde zur Kondensation mit Acetylaceton am absteigenden Kühler 15 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen kristallisierte der Ester in einer Ausbeute von 69% d.Th. aus; Schmp. 113° (aus Alkohol).

2-Amino-4.6-dimethyl-3-oxymethyl-pyridin (VIII): 5 g des vorstehend beschriebenen Esters wurden in äther. Lösung mit 1.22 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Der entstandene Alkohol wurde aus der äther. Lösung und durch Extraktion des

hydroxydhaltigen Niederschlag mit Benzol erhalten. Aus diesen Lösungen erhielt man durch Eindampfen 3.5 g (90% d.Th.) des Alkohols VIII vom Schmp. 120° (aus Benzol).



Das Pikrat schmilzt bei 175° (aus Alkohol).

Das Hydrochlorid, aus der absol. äther. Lösung durch Fällen mit Chlorwasserstoff erhalten, schmilzt bei 188° (Zers.) (aus absol. Alkohol).



Das Hydrobromid wurde aus der Eisessig-Lösung durch Fällen mit Bromwasserstoff erhalten; Schmp. 222° (Alkohol).



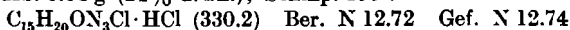
2-Amino-4.6-dimethyl-3-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid (IX): 1 g des Alkohols VIII wurde in 50 cem Chloroform mit 10 cem Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren erhielt man 1.2 g (88% d.Th.) des Hydrochlorids IX vom Schmp. 196° (aus absol. Äthanol).



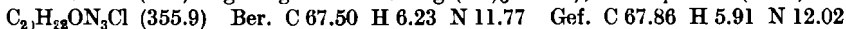
4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-*N*-[2-amino-4.6-dimethyl-pyridyl-(3)-methyl]-thiazoliumchlorid-hydrochlorid (X): 0.15 g IX wurden in Nitromethan gelöst und mit 0.2 g 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol 17 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es kristallisierte dabei das Hydrochlorid des Thiazoliumsalzes X aus. Ausb. 0.16 g (63% d.Th.); Schmp. 214°.



2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-*N*-[2-amino-6-methyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (XIV): 0.1 g III wurde in 30 cem Nitromethan mit 0.07 g 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin (XII) 12 Stdn. auf 50° erhitzt. Das ausgeschiedene krist. Pyridiniumsalz XIV (Hydrochlorid) wurde in Äthanol gelöst und mit Äther gefällt. Ausb. 0.04 g (24% d.Th.); Schmp. 196°.



2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-*N*-[2-amino-6-phenyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid (XV): 0.1 g VI wurde in 30 cem heißem Nitromethan gelöst und nach Zusatz von 0.05 g 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-pyridin (XII) in 10 cem Nitromethan 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach eintägigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle (XV) abgesaugt. Ausb. 0.06 g (43% d.Th.); Schmp. 262° (Zers.).



2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-*N*-[2-amino-4.6-dimethyl-pyridyl-(3)-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (XVI): 0.1 g IX wurde mit 0.07 g des Pyridylalkohols XII in 20 cem Nitromethan 12 Stdn. bei 50° stehengelassen. Das ausgefallene Hydrochlorid des Pyridiniumsalzes XVI (0.07 g = 42% d.Th.) wurde aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 202°.

