

232. Alfred Dornow und Günther Petsch: Über Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid, V. Mittel.: Zur Darstellung des Vitamins B₁*)**)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]
(Eingegangen am 26. August 1953)

Es wird eine Vereinfachung der Thiamin-Synthese durch Anwendung der Umlagerung nach Willgerodt und des Lithiumaluminiumhydrids beschrieben.

Im Rahmen der Darstellung von Analogenen des Thiamins untersuchten wir die Anwendung des Lithiumaluminiumhydrids in der Pyrimidin- und Thiazolreihe. Mit diesem Reduktionsmittel ließ sich die Darstellung des Vitamins B₁ vereinfachen.

Nach der Synthese dieses Wirkstoffes von Andersag und Westphal¹⁾ wird 4-Amino-2-methyl-5-halogenmethyl-pyrimidin (III) mit 4-Methyl-5-[β-oxoäthyl]-thiazol zum Thiazolium-Salz, dem Thiamin, gekuppelt. Zur Gewinnung der hierzu notwendigen Pyrimidinkomponente (III) gingen wir vom 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-ester²⁾ aus, den wir durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak schon bei Zimmertemperatur in die 4-Amino-Verbindung (I) überführen konnten. Diese läßt sich in guter Ausbeute mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung zum 4-Amino-2-methyl-5-oxymethyl-pyrimidin (II) reduzieren³⁾. Mit Thionylchlorid in Chloroform erhielten wir daraus das Hydrochlorid des 5-Chlormethyl-Derivats (III), das auch durch Einwirkung von Chlorwasserstoff bei erhöhtem Druck aus 4-Amino-2-methyl-5-äthoxymethyl-pyrimidin erhalten wurde⁴⁾.

Die Verwendung von Thionylchlorid⁵⁾ zum Austausch alkoholischer Hydroxygruppen durch Cl in Seitenketten von Heterocyclen erwies sich auch in nachfolgenden Arbeiten⁶⁾ als besonders zweckmäßig. Das leicht bewegliche Halogen der Seitenkette in III wird beim Erwärmen in Natriumhydrogencarbonatlösung wieder gegen die Oxygruppe ausgetauscht.

Todd und Bergel²⁾ benutzten zur Darstellung des Vitamins B₁ das 4-Amino-2-methyl-5-aminomethyl-pyrimidin (V), welches, zuvor mit Kaliumdithioformiat umgesetzt, mit Methyl-[α-chlor-γ-oxy-propyl]-keton das Thiamin ergibt. Ähnliche Verfahren zur Synthese dieses Vitamins sind in neuerer

*) Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde u.a. anlässlich der Nordwestdeutschen Chemie-Dozenten-Tagung in Aachen am 1. 5. 1953 berichtet; sie bilden einen Teil der Dissertation von G. Petsch, Technische Hochschule Hannover, 1952; vergl. auch *Angew. Chem.* **65**, 322 [1953].

***) I. Mittel.: *Chem. Ber.* **83**, 445 [1950]; II. Mittel.: ebenda **84**, 307 [1951]; III. Mittel.: *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **284/56**, 160 [1951]; IV. Mittel.: ebenda **285/57**, 323 [1952].

¹⁾ H. Andersag u. K. Westphal, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **70**, 2035 [1937].

²⁾ A. R. Todd u. F. Bergel, *J. chem. Soc. [London]* **1937**, 364; D. Price, E. L. May u. F. D. Pickel, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 2818 [1940].

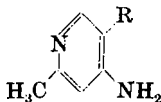
³⁾ A. Dornow u. G. Petsch, *Dtsch. Bundes-Pat.* 870260.

⁴⁾ Merck & Co., Inc., Schweiz. Pat. 207 721; C. **1940** II, 2506.

⁵⁾ A. Dornow u. G. Petsch, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **57**, 323 [1952]. ⁶⁾ A. Dornow u. A. Hargesheimer, *Chem. Ber.* **86**, 461 [1953].

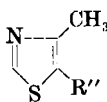
Zeit von H. Morren⁷⁾, von Z. Földi und A. Gerecs⁸⁾ sowie von T. Matsukawa⁹⁾ wiederum über die Stufe V angegeben worden. Diese Verbindung erhielten wir durch Hydrierung der entsprechenden 5-Cyan-Verbindung mit Lithiumaluminiumhydrid, dessen Darstellung aus Acetamidin und Äthoxy-methylmalonsäure-dinitril in der grundlegenden Arbeit von R. Grewe¹⁰⁾ beschrieben wurde.

Auch die Darstellung des 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazols (IX), der Thiazolkomponente des Vitamins B₁, konnte vereinfacht werden. Unter Anwendung der Willgerodtschen Umlagerung gelang in sehr guter Ausbeute die Synthese des [4-Methyl-thiazolyl-(5)]-essigsäure-amids (VII) aus dem 4-Methyl-5-acetyl-thiazol (VI).



- I: R = -CO₂R'
 II: R = -CH₂OH
 III: R = -CH₂Cl
 IV: R = -CN
 V: R = -CH₂NH₂

Dieses hatten wir¹¹⁾ zur Darstellung eines Isomeren des Thiamins, in welchem die β -Oxyäthyl-Gruppe des Thiazolanteiles durch den α -Oxyäthyl-Rest ersetzt ist, aus Thioformamid und Chlor-acetyl-aceton hergestellt. Durch Einwirkung von Methanol und Schwefelsäure auf VII erhielten wir den [4-Methyl-thiazolyl-(5)]-essigsäure-methylester (VIII), der leicht mit Lithiumaluminiumhydrid zum 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (IX) hydriert werden kann.



- VI: R'' = -CO·CH₃
 VII: R'' = -CH₂·CO·NH₂
 VIII: R'' = -CH₂·CO₂CH₃
 IX: R'' = -CH₂·CH₂OH

Der [4-Methyl-thiazolyl-(5)]-essigsäure-ester (VIII) ist auch auf andere Weise zugänglich. Nach L. R. Cerecedo und J. G. Tolpin¹²⁾ entsteht er aus Lävulinsäureester über die β -Bromverbindung mit Thioformamid. Da Lävulinsäurenitril heute leicht darzustellen ist¹³⁾, versuchten wir, dieses als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Thiazolkomponente des Vitamins B₁ zu benutzen. Nach der Bromierung und Umsetzung mit Thioformamid erhielten wir, allerdings in mäßiger Ausbeute, das 4-Methyl-5-cyanmethylthiazol. Hieraus hatten bereits Price und Pickel¹⁴⁾ das 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol (IX) hergestellt.

Wir danken dem engeren Kuratorium des „Fonds der Chemie“ für die Unterstützung dieser Arbeit durch Bewilligung einer Studienbeihilfe an G. P.

Beschreibung der Versuche

4-Amino-2-methyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (I): In 20 cm bei 0° mit Ammoniak gesättigtem absol. Äthanol läßt man 20 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester²⁾ etwa 48 Stdn. bei 20–30° stehen. Danach wird der Alkohol (gegen Ende unter vermindertem Druck) abdestilliert, wobei I kristallin zurückbleibt. Aus wenig Wasser 12.3 g (68% d.Th., farblose Nadeln vom Schmp. 120° (Lit. 120°²⁾).

⁷⁾ H. Morren, J. Pharmac. Belgique 2, 58 [1943].

⁸⁾ Chinoin, Gyógyszer és Vegyszeti Termékek Gyára R. T. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf), Erf. Z. Földi u. A. Gerecs, Schwed. Pat. 125066; C. 1950 I, 1635.

⁹⁾ Takeda Yakuhin Kogyo Kapushikigaisha, T. Matsukawa u. T. Iwatsu, US.-Pat. 2592930. ¹⁰⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 242, 89 [1936].

¹¹⁾ P. Baumgarten, A. Dornow, K. H. Gutschmidt u. H. Krehl, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 442 [1942]. ¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 1660 [1937].

¹³⁾ I.G. Farben A.G., H. Vollmann u. E. O. Leupold, U.S.-Pat. 2166600; C. 1939 II, 3882. ¹⁴⁾ R. F. Nystrom u. G. W. Brown, J. Amer. chem. Soc. 69, 1197 [1947].

4-Amino-2-methyl-5-oxymethyl-pyrimidin (II): 5 g 4-Amino-2-methyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (oder -methylester)²⁾ werden in absol. Äther gelöst und unter mechanischem Rühren tropfenweise zu 1.44 g Lithiumaluminiumhydrid¹⁵⁾ in 200 ccm Äther gegeben. Nach etwa 60 Min. gibt man vorsichtig 1–2 ccm Wasser hinzu und setzt das Rühren 10 Min. fort. Die ätherische Lösung wird durch Filtrieren von den Metallhydroxyden befreit, die anschließend im Soxhlet mit Äther extrahiert werden. Die vereinigten Ätherextrakte trocknet man über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab, wobei II kristallin zurückbleibt. Aus wenig Wasser umkristallisiert, schmilzt es bei 196°. Ausb. 3.2 g (84% d.Th.) (Lit. 194⁰ 1)).

Hydrochlorid des 4-Amino-2-methyl-5-chlormethyl-pyrimidins (III): 1 g II wird in 40 ccm wasserfreiem Chloroform und 60 ccm Thionylchlorid etwa 10 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt; der rötlich gefärbte Rückstand mit absol. Äther gewaschen und aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 214° (Zers.) (Lit. 213–214⁰ 4)). Ausb. 1 g (75% d.Th.).

Erhitzt man 1 g dieses Hydrochlorides in 15 ccm NaHCO₃-Lösung bis zum Sieden, kühlt nach dem Einengen der Lösung ab und extrahiert mit einem Gemisch aus Chloroform und Äthanol (2:1), so bleibt 4-Amino-2-methyl-5-oxymethyl-pyrimidin (II) nach dem Abdampfen des Chloroform/Äthanol-Extraktes kristallin zurück. Schmp. 196°; Ausb. 0.5 g (67% d.Th.).

4-Amino-2-methyl-3-aminomethyl-pyrimidin (V): In der von Nystrom und Brown¹⁴⁾ für die Hydrierung schwer löslicher Substanzen beschriebenen Apparatur werden 2 g 4-Amino-5-cyan-2-methyl-pyrimidin (IV)¹⁰⁾ in eine Lösung von 0.8 g LiAlH₄ in 450 ccm Äther gebracht und unter Rückfluß mehrere Stunden erhitzt. Danach zersetzt man das überschüssige LiAlH₄ und die entstandenen metallorganischen Verbindungen durch Zugabe von feuchtem Äther, filtriert die Hydroxyde ab und extrahiert sie im Soxhlet mit Äther. Die mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherextrakte ergeben nach dem Abdampfen des Lösungsmittels V in einer Ausbeute von 1.3 g (62% d.Th.) (vergl. ¹⁰⁾). Hydrochlorid: Schmp. 262° (Lit. 262⁰ 12)). Pikrat: Schmp. 225° (Alkohol). (Lit. 224.5¹⁰⁾)).

[4-Methyl-thiazolyl-(5)]-essigsäure-amid (VII): 3 g 4-Methyl-5-acetylthiazol (VI)¹¹⁾ werden mit 15 ccm Dioxan, 20 ccm einer gelben Ammoniumsulfid-Lösung und 3 g Schwefel 7 Stdn. im Einschlußrohr auf 175° erhitzt. Danach engt man die Lösung unter vermindertem Druck ein und extrahiert den Rückstand mit heißer Ammoniak-Lösung. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft und der Rückstand in Dioxan aufgenommen. Beim Einengen der Lösung kristallisiert VII in einer Ausbeute von 2.8 g (84% d.Th.) aus. Schmp. 136° (Dioxan), (Lit. 136⁰ 12)). Pikrat: Schmp. 203° (Lit. 203⁰ 12)).

[4-Methyl-thiazolyl-(5)]-essigsäure-methylester (VIII): 8 g 4-Methylthiazolyl-(5)-essigsäure-amid (VII) (Rohprodukt) werden mit einer unter guter Kühlung bereiteten Mischung von 10 ccm Methanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure 4 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die erhaltene Lösung wird bei 0° mit wenig Eiswasser versetzt und mit Natriumcarbonat gesättigt, wobei sich der Ester als Öl abscheidet, das in Äther aufgenommen wird. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wird destilliert. Der Ester VIII siedet bei 111°/18 Torr; Ausb. 5.7 g (65% d.Th.). Pikrat: Schmp. 146° (Lit. 145⁰ 12)).

¹⁵⁾ Zur Berechnung der erforderlichen Menge an LiAlH₄ hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zunächst den Wasserstoffverbrauch in g festzustellen und diese Zahl dann mit dem Faktor 9.475 zu multiplizieren. Es ist vorteilhaft, mit Ausnahme von partiellen Hydrierungen einen Überschuß von etwa 10% anzuwenden.

Zu obigem Beispiel:

Molekulargewicht	= 181
zu hydrierende Menge in g	= 5
erforderliche H ₂ -Menge in g	4 + 1*) 5 · 5/181 = 0.138
LiAlH ₄ -Verbrauch in g ...	0.138 · 9.475 + 1.31 + 10% = 1.44

*) 1 H ist zusätzlich zu berechnen, da das zu hydrierende Molekül eine NH₂-Gruppe enthält, die 1/4 Mol. LiAlH₄ zersetzt.

4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl-thiazol](IX): 4.5 g 4-Methyl-thiazolyl-(5)-essigsäure-methylester (VIII) werden in 50 ccm absol. Äther gelöst und unter mechanischem Rühren während etwa 30 Min. zu 1.1 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ccm Äther bei 35° tropfenweise gegeben. Danach fügt man bei fortgesetztem Rühren vorsichtig 1 bis 2 ccm Wasser hinzu. Die ausgefallenen Hydroxyde werden im Soxhlet mehrere Stunden mit Äther extrahiert. Aus den mit Natriumsulfat getrockneten Extrakten erhält man 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol. Sdp._{1.5} 109–111° (Lit. Sdp.₃ 123–124°¹⁾ Sdp.₂ 91 bis 95°¹⁵⁾). Ausb. 3.6 g (86% d.Th.). Pikrat: Schmp. 164° (Lit. 163–164°^{1, 16)}).

4-Methyl-5-cyanmethyl-thiazol: Zu einer auf 5–8° abgekühlten Lösung von Lävulinsäurenitril in der 3–4fachen Menge Äther setzt man eine äquimolekulare Menge Brom tropfenweise hinzu, wobei die Temperatur nicht über 35° steigen soll. Die Reaktion wird eingeleitet durch Zugabe weniger ccm einer Lösung, die zuvor aus der ätherischen Lösung des Nitrils mit wenigen Tropfen Brom durch Erwärmen auf dem Wasserbad erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser versetzt und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit K₂CO₃ getrocknet und der Äther abgedampft, wobei ein dunkles Öl zurückbleibt. Dieses wird mit überschüssigem Thioformamid (2.3 Moll.), in der gleichen Menge Methanol gelöst, versetzt und 1/2 Stde. bei Zimmertemperatur und 2 Tage bei 3° stehengelassen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand nach Zusatz von verd. Natronlauge ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Es verbleibt ein dunkles Öl, das in das Pikrat des 4-Methyl-5-cyanmethyl-thiazols übergeführt wird.: Schmp. 171° (Lit. 171°¹⁷⁾).

233. Hans Brockmann und Nikolaus Grubhofer: Abbau der Actinomycine zu Despeptido-actinomycinen (VIII. Mitteil. über Actinomycine*); Antibiotica aus Actinomyceten, XVIII. Mitteil.**)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 27. August 1953)

Durch Bariumhydroxyd werden die Actinomycine zu den roten, aminosäurefreien Despeptido-actinomycinen abgebaut, die dem chromophoren Teil des Actinomycinmoleküls entstammen. Durch Vergleich der aus den verschiedenen Actinomycinen erhaltenen Despeptido-actinomycine läßt sich entscheiden, ob zwischen den einzelnen Actinomycinen Unterschiede im Bau des chromophoren Teils bestehen. Das aus Actinomycin C gewonnene Despeptido-actinomycin wird näher beschrieben.

Die Actinomycine sind nach unseren Untersuchungen¹⁾ und denen von A. R. Todd und Mitarbb.²⁾ Chromopeptide³⁾. Bei Versuchen, die chromophore Gruppe des Actinomycins durch Hydrolyse mit Bariumhydroxyd vom

¹⁶⁾ A. J. Eusebi, E. V. Brown u. L. R. Cerecedo, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2931 [1949].

¹⁷⁾ W. Huber, J. Amer. chem. Soc. **66**, 876 [1944]; D. Price u. E. D. Pickel, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1067 [1941].

*) VII. Mitteil.: H. Brockmann, G. Bohnsack u. H. Gröne, Naturwiss. **40**, 224 [1953].

) XVII. Mitteil.: H. Brockmann u. R. Strufe, Chem. Ber. **86, 876 [1953].

¹⁾ H. Brockmann, N. Grubhofer, W. Kass u. H. Kalbe, Chem. Ber. **84**, 260 [1951].

²⁾ C. E. Dalglish, A. W. Johnson, A. R. Todd u. L. C. Vining, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2946.

³⁾ Der Name Chromopeptid wurde von uns vorgeschlagen. H. Brockmann u. N. Grubhofer, Naturwiss. **37**, 494 [1950].