

Nach IR-Determination⁴⁾ sind für Thiazole die Banden Thiazol I bei 6.12 bis 6.37 μ und Thiazol II bei 6.50 bis 6.70 μ charakteristisch. Erstere fällt zwar in den gleichen Bereich wie die Bande a der Thiazoline, jedoch ist ihre Intensität in den von uns aufgenommenen Thiazolen⁵⁾ 2-Methyl-thiazol ($R=CH_3$), 2-Phenyl-thiazol ($R=C_6H_5$) (XVI) (Abbild. 16) und 2-Benzyl-thiazol ($R=CH_2 \cdot C_6H_5$) (XVIII) nur sehr gering. Diese Schwächung der C=N-Absorption bei den Thiazolen läßt sich damit erklären, daß durch die Konjugation zur C=C-Bindung im Ring neuartige Ringschwingungen auftreten. Ferner liegen die nach IR-Determination⁴⁾ charakteristischen Banden in einem Bereich, in dem auch aromatische Ringe Frequenzen aufweisen, wie es bei Verbindung XVI und XVIII der Fall ist.

Thiazolidine unterscheiden sich vor allem von den Thiazolen und Thiazolinen durch ihre NH-Bande, die in den von uns untersuchten Verbindungen⁶⁾ 2-Methyl-thiazolidin, 2-Phenyl-thiazolidin (XVII) (Abbild. 17) und 2-Benzyl-thiazolidin als starke und scharfe Bande bei 3.1 μ sehr deutlich in Erscheinung tritt.

Während der Thiazolidinring im Doppelbindungsbereich nicht absorbiert, treten zwischen 8 und 8.5 μ bei den von uns untersuchten Thiazolidinen schwächere Banden auf, die bei den Thiazolen fehlen. Im Bereich um 10 μ werden nicht in allen Thiazol- und Thiazolidinspektren stärkere Absorptionen beobachtet, doch können beide Bereiche durch Banden des übrigen Molekülteiles gestört sein.

Hrn. Professor Dr. R. Kuhn danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit.

209. Alfred Dornow und Alfred Hargesheimer: Über die Darstellung einiger Vitamin B₁-Antagonisten^{*}). Zur Strukturspezifität des Vitamins B₁, X. Mitteilung¹⁾

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

(Eingegangen am 10. Juni 1955)

Es werden einige Vitamin B₁-Antagonisten beschrieben.

Die Bedeutung, die das Vitamin B₁ (I) im biologischen Geschehen entwickelt, veranlaßte viele Forscher durch Variation des B₁-Moleküls nach Stoffen mit verstärkter Thiaminwirkung zu suchen. Auf diesem Wege stieß man

⁴⁾ H. M. Randall, R. G. Fowler, N. Fuson u. J. R. Dangle, *Infrared Determination of org. Structures*, S. 20; D. van Nostrand Comp. Inc. 1949, New York.

⁵⁾ Dargestellt durch Umsetzung von Bromacetal mit Thioamiden.

⁶⁾ Wir stellten die Thiazolidine nach der von R. Kuhn u. F. Drawert beschriebenen, abgeänderten Methode von H. Bestian dar¹⁾.

^{*}) Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde in Zürich am 25. Juli 1955 anlässlich des XIV. Internationalen Kongresses für reine und angewandte Chemie vorgetragen. Vergl. Dissertat. A. Hargesheimer, Technische Hochschule Hannover 1955.

¹⁾ IX. Mittel.: A. Dornow u. G. Petsch, *Liebigs Ann. Chem.* 588, 45 [1954].

auch auf B₁-ähnliche Verbindungen, die eine antagonistische Wirkung besitzen. Als solche Antagonisten erwiesen sich:

Oxythiamin ^{2,3)}	HeterovitaminB ₁ (Neopyrithiamin) (II) ^{6,3)}
Butylthiamin (VI) ⁴⁾	Homothiaminglykol ⁷⁾
Vitimidazolaneurin ⁵⁾	

Wir stellten uns die Frage: Ist es möglich, durch Anhäufung derjenigen Gruppen im B₁-Molekül, von denen jede für sich allein in den oben angeführten Thiamin-Antagonisten die Umkehrung der B₁-Wirkung hervorruft, wirksame B₁-Antagonisten zu synthetisieren?

Es sind Beispiele bekannt, bei denen die Kombination mehrerer wirksamer Gruppen in einem Molekül, von denen jede für sich bereits die biologische Wirksamkeit dieses Stoffes bedingt oder hebt, eine bedeutende Wirkungssteigerung hervorruft. So ist die Pteroyl-asparaginsäure, die an Stelle des Glutaminsäure- einen Asparaginsäure-Rest trägt, ein Antagonist der Folsäure⁸⁾. Eine Methylierung der Pteroyl-glutaminsäure am N¹⁰-Atom führt ebenfalls zu einem Antagonisten, dem „Methopterin“⁹⁾. Ebenso liegt im „Amino-pterin“, bei dem die 4-Oxy-Gruppe durch eine Amino-Gruppe ersetzt ist, ein Antagonist der Folsäure vor^{10,11)}. Durch Kombination von 2 antagonistisch wirksamen Gruppen in einem Molekül entsteht das „A-Methopterin“. Es enthält beides, die 4-Amino-Gruppe des „Amino-pterins“ und die Methyl-Gruppe des „Methopterin“. „A-Methopterin“ erwies sich an Bakterien und Tieren als ein sehr kräftiger Antagonist der Folsäure^{11,12)} und wurde sogar unter bestimmten Bedingungen bereits an Tumoren angewandt¹³⁾. Auch in der 4-Amino-pteroyl-asparaginsäure, welche im Molekül der Folsäure zwei antagonistisch wirkende Gruppen vereint, konnte durch eine ähnliche Summierung die Wirkung gesteigert werden. Sie ist wirksamer als die Pteroyl-asparaginsäure¹⁴⁾.

Von ähnlichen Gesichtspunkten aus synthetisierten wir eine Reihe B₁-ähnlicher Stoffe, die zwei oder drei antagonistisch wirkende Gruppen in einem Molekül enthalten, und erwarteten unter Umständen eine Steigerung des antagonistischen Effekts.

²⁾ F. Bergel u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1504; M. Soodak u. L. R. Cerecedo, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1988 [1944]; L. R. Cerecedo, M. Soodak u. A. J. Eusebi, J. biol. Chemistry **189**, 293 [1951]; C. **1951** II, 1915.

³⁾ L. R. Cerecedo, A. J. Eusebi u. M. Soodak, Chem. Ber. **85**, 892 [1952].

^{4a)} R. T. Major, K. Folkers, O. H. Johnson u. P. L. Southwick, Amer. Pat. 2478049; C. A. **1950**, 1730; ^{b)} G. A. Emerson u. P. L. Southwick, J. biol. Chemistry **160**, 169 [1945].

⁵⁾ H. Erlenmeyer, D. Waldi u. E. Sorkin, Helv. chim. Acta **31**, 32 [1948]; C. **1948** II, 971.

^{6a)} A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. **82**, 117 [1949]; ^{b)} A. W. Wilson u. S. A. Harries, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2231 [1949]; C. **1950** I, 982; ^{c)} W. H. Schopfer u. M. L. Boss, Helv. physiol. pharmacol. Acta **6**, C 33 [1948].

^{7a)} P. Karrer u. M. Schoeller, Helv. chim. Acta **34**, 826 [1951]; C. **1952**, 1829;

^{b)} W. H. Schopfer u. M. L. Bein, Int. Z. Vitaminforsch. **23**, 47 [1951].

⁸⁾ B. L. Hutchings u. Mitarbb., J. biol. Chemistry **170**, 323 [1947].

⁹⁾ D. B. Cosulich u. J. M. Smith, jr., J. Amer. chem. Soc. **70**, 1922 [1948].

¹⁰⁾ D. R. Seeger, J. M. Smith, jr., u. M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2567 [1947].

¹¹⁾ D. R. Seeger u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **71**, 1753 [1949].

¹²⁾ A. L. Franklin u. Mitarbb., J. biol. Chemistry **177**, 621 [1949].

¹³⁾ A. E. Moore u. Mitarbb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **1049**, 70, 396.

¹⁴⁾ B. L. Hutchings u. Mitarbb., J. biol. Chemistry **180**, 857 [1949].

Wir gingen zunächst vom Heterovitamin B₁ (II) aus, in das wir als zweite antagonistisch wirkende Gruppe die 4-Oxy-Gruppe des Oxythiamins durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure einführten. Das so erhaltene Oxy-pyriethiamin III zeigte bei biologischen Untersuchungen¹⁵⁾ an *Neurospora crassa*, wie auch an *Phycomyces* eine schwache B₁-antagonistische Wirkung.

Um ein B₁-Analoges darzustellen, das neben der antagonistisch wirkenden Butyl-Gruppe in 2-Stellung der Pyrimidinkomponente die ebenso wirkende OH-Gruppe in 4-Stellung enthält, benutzten wir als Ausgangsmaterial das Butylthiamin (VI). Wir stellten es, ähnlich wie Southwick und Mitarbb.^{4a)}, durch Umsetzung von 4-Amino-5-brommethyl-2-butyl-pyrimidin-hydrobromid (V) mit 4-Methyl-5-[β -oxy-äthyl]-thiazol¹⁶⁾ her.

Das Brommethyl-pyrimidin-Derivat V wurde von uns auf folgende Weise synthetisiert: Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester¹⁷⁾ lieferte mit Valeramidin-hydrochlorid¹⁸⁾ in guter Ausbeute den 4-Oxy-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester. Dieser, mit Phosphoroxchlorid in 4-Stellung chloriert und anschließend mit Ammoniak umgesetzt, ergab den 4-Amino-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester. Durch Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid konnten wir daraus leicht den entsprechenden primären Alkohol IV erhalten. Die Umsetzung mit Bromwasserstoff in Eisessig führte dann zum 4-Amino-5-brommethyl-2-butyl-pyrimidin-hydrobromid (V).

Durch mehrstündiges Erhitzen des Butylthiamins (VI) mit Bromwasserstoffsäure kamen wir zur Verbindung VII, dem Butyl-oxy-thiamin, das entgegen aller Erwartung im Taubentest keine antagonistische Wirkung zeigte und an *Neurospora crassa* sowie *Phycomyces* sogar eine schwache (1/12500, 1/10417) Thiaminwirkung aufwies.

Zur Darstellung eines B₁-Analogens, das die antagonistisch wirkende Gruppe des Heterovitamins B₁ (II), den Pyridinalkohol-Rest, neben der ebenfalls wirkungshemmenden Butyl-Gruppe des Butylthiamins (VI) enthält, wurde das Brommethyl-pyrimidin-Derivat (V) mit der Pyridinkomponente des Heterovitamins B₁¹⁹⁾ umgesetzt. Die entstandene Verbindung VIII, das Butyl-pyriethiamin, erwies sich im Taubentest als ein sehr wirksames Antivitamin B₁ mit dem Henimindex 25. An *Neurospora crassa* und *Phycomyces* zeigte es eine gute B₁-hemmende Wirkung.

Auch beim Butyl-pyriethiamin VIII führte die Behandlung mit Bromwasserstoffsäure zum Austausch der Amino- gegen eine Oxy-Gruppe. So kamen wir zu der Verbindung IX, dem Butyl-oxy-pyriethiamin, das 3 antagonistisch wirkende Gruppierungen in sich vereinigt. An dieser Verbindung ließ sich im Tierversuch keine antagonistische Wirkung feststellen. Gegen *Neurospora crassa* und *Phycomyces* zeigte sie schwache B₁-Wirkung (1/3077, 1/4545).

Zur Darstellung des Butyl-homothiamin-glykols (X), das gleichzeitig zwei wirkungshemmende Gruppierungen, die Butyl- und die β , γ -Dioxy-propyl-

¹⁵⁾ Die in dieser Arbeit angeführten biologischen Untersuchungen wurden von Hrn. Prof. Dr. W. H. Schopfer, Bern, und Hrn. Prof. Dr. A. Scheunert, Berlin, durchgeführt. Wir danken beiden Herren verbindlichst für ihr Entgegenkommen. A. Scheunert u. H. Haenel, Vitamine u. Hormone **6**, 327 [1954].

¹⁶⁾ A. Dornow u. G. Petsch, Chem. Ber. **86**, 1404 [1953].

^{17a)} L. Claisen u. E. Haase, Liebigs Ann. Chem. **297**, 75 [1897].

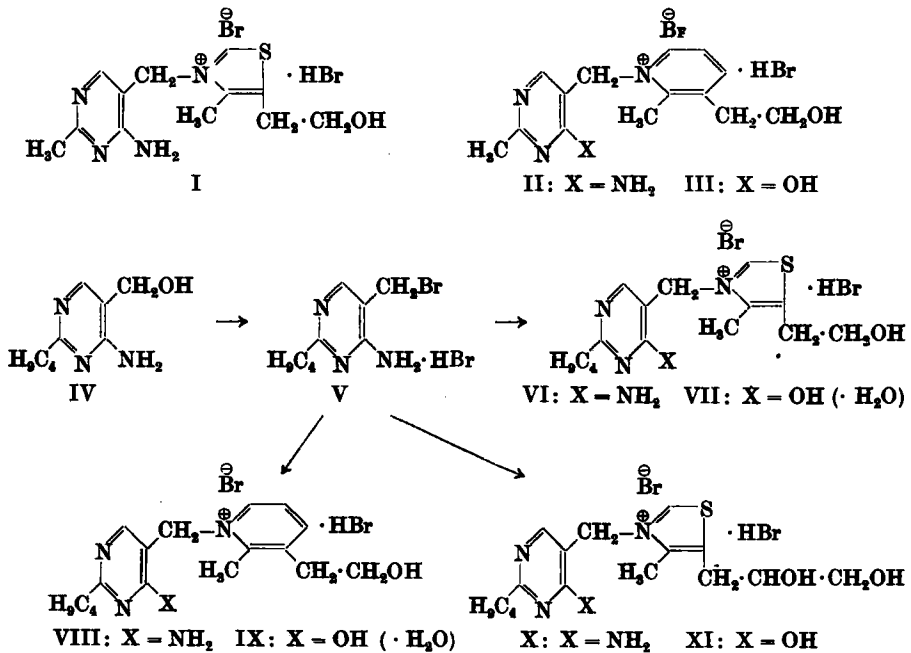
^{17b)} H. L. Wheeler u. C. O. Johns, Amer. chem. J. **40**, 238 [1908].

¹⁸⁾ M. Ymai u. T. Naito, C. A. **1942**, 479. ¹⁹⁾ l. c.¹, S. 60.

Gruppe, enthält, wurde das 4-Methyl-5-[β,γ -dioxy-propyl]-thiazol^{7a)} mit der Brommethyl-pyrimidin-Komponente (V) kondensiert. Während die biologische Prüfung der so synthetisierten Verbindung nach Scheunert im *Phycomycestest* eine schwache B₁-Wirkung (1/10000) ergab, konnte im Taubenest weder eine Anti- noch Pro-Wirkung festgestellt werden.

Die durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf Butyl-homothiamin-glykol X entstandene Verbindung XI, das Butyl-oxy-homothiamin-glykol, zeigt ebenfalls nach Untersuchungen von Scheunert an *Phycomyces blakesleeanus* eine schwache Vitamin B₁-Wirkung (1/20000), die auch im Taubenest bestätigt werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es gelungen ist, durch Summierung antagonistisch wirksamer Gruppierungen in einem B₁-Molekül im Falle des Butyl-pyritiamins zu einem an Tauben sehr wirksamen B₁-Antagonisten zu gelangen. Bei den anderen dargestellten B₁-Derivaten konnte auf diese Weise jedoch keine Verbesserung des hemmenden Effekts erzielt werden; in einigen Fällen wurde sogar eine schwache B₁-ähnliche Wirkung festgestellt.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir verbindlichst für die großzügige Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-N-[(4-oxy-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (III): 0,4 g 2-Methyl-3-[β -oxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (II)^{8a,19)} werden in 15 ccm 4*n* HBr 7 Stdn. unter Rückfluß bei 120° Badtemperatur

erhitzt. Das Ende der Reaktion wird durch den negativen Thiochromtest angezeigt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck bei 70° Badtemperatur, verbleibt ein kristalliner Rückstand. Dieser wird mehrfach in einer kleinen Menge eines Gemisches von absol. Äthanol und absol. Methanol gelöst und wiederum unter vermindertem Druck zur Trockne abgedampft. Es werden insgesamt ca. 50 ccm des Alkohol-Gemisches angewandt. Der kristalline Rückstand wird nun in 3 ccm absol. Methanol gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit 8.5 ccm wasserfreiem Aceton versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen unter Eiskühlung scheiden sich farblose Kristalle ab, die abfiltriert und, mit einem Methanol-Aceton-Gemisch gleicher Zusammensetzung gewaschen, sich aus wenig absol. Alkohol unter Zusatz von etwas absol. Methanol umkristallisieren lassen. Durch 4stdg. Erhitzen in einer Sublimationsapparatur auf 120° unter Ölpumpenvakuum werden letzte Ammoniumbromid-Beimengungen entfernt. Man erhält so 0.25 g (63% d. Th.) des Pyridiniumsalzes III. Schmp. 203–204° (Zers.).
 $C_{14}H_{18}O_2N_3Br \cdot HBr$ (421.1) Ber. C 39.92 H 4.54 N 9.97 Gef. C 39.61 H 4.56 N 9.97

Kaliumsalz des 4-Oxy-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylesters: Zu 12.9 g Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester¹⁷⁾ werden 8 g Valeramidinhydrochlorid¹⁸⁾ zugefügt. Die Mischung wird so gekühlt, daß die Temperatur während der Reaktion 0° nicht übersteigt. Unter Rühren werden innerhalb von 30 Min. anteilweise 6.6 g fein gepulvertes Kaliumhydroxyd hinzugegeben. Es entsteht eine schmierige, zähe, gelbe Masse, die bei Zutropfen von etwa 8 ccm Wasser aufhellt und grobkörnig wird. Nach 5stdg. Stehenlassen unter Kühlung wird das entstandene Kaliumsalz abgesaugt. Es läßt sich gut aus Wasser umkristallisieren. Schmp. 68°. Ausb. 13.0 g (84% d. Th.).

4-Oxy-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester: 13.0 g des Kaliumsalzes werden in wenig Wasser gelöst. Mit verd. Salzsäure wird vorsichtig bis zur schwach sauren Reaktion angesäuert. Dabei verschwindet die Gelbfärbung plötzlich, während gleichzeitig die freie Verbindung in weißen, glänzenden Blättchen ausfällt. Der auskristallisierte 4-Oxy-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester wird abfiltriert und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Er ist sehr leicht löslich in Chloroform, löslich in Benzol, ebenso in Äther und ziemlich schwerlöslich in Wasser. Ausb. 10.0 g (90% d. Th.); Schmp. 118°.

$C_{11}H_{16}O_3N_2$ (224.3) Ber. C 58.91 H 7.19 N 12.49 Gef. C 58.77 H 7.03 N 12.64

Das Hydrochlorid, aus der absol. ätherischen Lösung durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff erhalten, schmilzt bei 198° (Zers.) (aus absol. Alkohol).

$C_{11}H_{16}O_3N_2 \cdot HCl$ (260.7) Ber. C 50.67 H 6.57 N 10.78 Gef. C 50.93 H 6.62 N 10.41

4-Chlor-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester: 3.0 g 4-Oxy-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester werden in 15 ccm Chloroform gelöst und mit 12 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 4 Stdn. bei 90–100° Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid und Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert. Der zurückbleibende dickflüssige, rote Rückstand wird gekühlt und mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird erst mit Eiswasser, dann mit einer mit Eisstückchen versetzten Kaliumcarbonatlösung wiederholt gewaschen. Der 4-Chlor-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester, der nach dem Trocknen der Chloroformlösung über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels als hellrotes Öl zurückbleibt, kann ohne besondere Reinigung zu der folgenden Umsetzung benutzt werden. Ausb. 3.4 g (91% d. Th.).

4-Amino-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester: 3.4 g des unge reinigten 4-Chlor-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylesters werden in 40 ccm bei 0° mit Ammoniak gesättigtem absol. Alkohol gelöst. Es tritt dabei sehr bald ein feiner Ammoniumbromid-Niederschlag auf. Man läßt das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei 20–30° stehen und filtriert den gebildeten Niederschlag ab. Danach wird der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Bereits zu Beginn des Einengens fällt der 4-Amino-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester in gut ausgeprägten, farblosen Kristallen aus, die in Äther, Alkohol, Benzol und Aceton löslich sind und aus wenig Methanol umkristallisiert werden können (Ausb. 2.6 g (96% d. Th.)).

$C_{11}H_{17}O_2N_3$ (223.3) Ber. N 18.82 Gef. N 18.87

4-Amino-5-oxymethyl-2-butyl-pyrimidin(IV): 1.5 g 4-Amino-2-butyl-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester werden in ca. 50 ccm absol. Äther gelöst und unter mechanischem Rühren zu einer Lösung von 0.6 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ccm absol. Äther innerhalb 1 Stde. dazugetropft. Nach beendeter Reduktion wird der gebildete metallorganische Komplex durch vorsichtiges Hinzugeben von ca. 1.5 ccm Wasser unter fortlaufendem Rühren zerstört. Die äther. Lösung wird von den Metallhydroxyden abfiltriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend abgedampft. Es hinterbleibt nur ein geringer kristalliner, farbloser Rückstand. Gleichzeitig werden die Metallhydroxyde im Soxhlet-Apparat mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Extraktionsmittels, fällt die Hauptmenge des Hydrationsproduktes in farblosen Kristallen an, die mit dem Rückstand aus der äther. Lösung sich leicht aus Ligroin umkristallisieren läßt. Der so erhaltene primäre Pyrimidinalkohol IV ist leicht löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform, dagegen kaum löslich in kaltem Benzol und in Äther. Ausb. 1.1 g (80% d. Th.); Schmp. 132°.

C₉H₁₃ON₃ (181.2) Ber. C 59.58 H 8.34 N 23.19 Gef. C 59.53 H 8.32 N 23.30

4-Amino-5-brommethyl-2-butyl-pyrimidin-hydrobromid (V): 1.0 g IV werden in 20 ccm wasserfreiem Eisessig gelöst und anschließend mit 10 ccm einer bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigten, wasserfreien Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. unter Rückfluß auf 100° erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Bereits bei geringem Einengen fallen derbe, farblose Kristalle aus. Der krist. Rückstand wird abfiltriert, erst mit Eisessig und dann mit Äther gewaschen. Aus Aceton umkristallisiert, erhält man 1.6 g (89% d. Th.) des Hydrobromids V. Es schmilzt, übereinstimmend mit Southwick^{4a}), bei 168–169°.

C₉H₁₄N₃Br·HBr (325.1) Ber. C 33.25 H 4.65 N 12.98 Gef. C 33.37 H 4.67 N 12.61

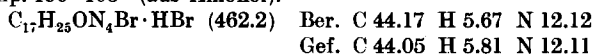
4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid (VI): Zu 1.85 g 4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-thiazol¹⁹), in 4 ccm Isopropanol kalt gelöst, werden 0.7 g V hinzugefügt (Mol.-Verhältnis 6:1). Durch Schütteln wird die Pyrimidinkomponente in Lösung gebracht. Nach dem Abfiltrieren wird die klare Lösung 48 Stdn. bei 20–30° stehengelassen. Bereits nach 12 Stdn. scheiden sich gut ausgeprägte Nadeln aus. Diese werden erst mit Isopropanol und dann mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 0.75 g (74% d. Th.) VI, Schmp. 229–230° (Zers.). Derselbe von Southwick und Mitarbb.^{4a}) unter anderen Bedingungen synthetisierte Stoff besitzt den gleichen Schmelzpunkt.

4-Methyl-5-[β-oxy-äthyl]-N-[(4-oxo-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid-monohydrat (VII): 0.5 g VI werden in 10 ccm 5*n*HBr gelöst und 7½ Stdn. unter Rückfluß, bei 130° Badtemperatur erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird qualitativ durch den Thiochromtest verfolgt. Er wird nach abgelaufener Reaktion bei Tageslicht negativ. Die klare, rötliche Lösung wird unter vermindertem Druck bei 50° Badtemperatur bis zur Trockne eingengt. Der trockene krist. Rückstand wird in einem Gemisch von absol. Äthanol und absol. Methanol mehrmals gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck wiederholt abgedampft. Insgesamt werden etwa 40 ccm Alkoholgemisch angewandt. Der Rückstand wird in 12 ccm absol. Methanol gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit 23 ccm absol. Äther versetzt. Die sich gut abscheidenden Kristalle werden nach mehrstündigem Stehenlassen abfiltriert und erst mit einem Methanol-Äther-Gemisch gleicher Zusammensetzung, anschließend mit absol. Äther gewaschen. Nach mehrmaligem Umfällen aus jeweils 6 ccm absol. Methanol mit 9 ccm absol. Äther erhält man so das Thiazoliumsalz VII. Ausb. 0.41 g (80% d. Th.); Schmp. 193–194° (195° Zers.).

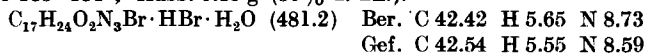
C₁₅H₂₂O₂N₃BrS·HBr·H₂O (487.3) Ber. C 36.99 H 5.17 N 8.62
Gef. C 37.29 H 5.27 N 8.66

2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid (VIII): Zu 0.63 g 2-Methyl-3-[β-oxy-äthyl]-pyridin¹⁹), kalt in 2 ccm wasserfreiem Isopropanol gelöst, werden 0.5 g V hinzugefügt (Mol.-Verhältnis 3:1) und durch Schütteln in Lösung gebracht. Die Lösung wird fil-

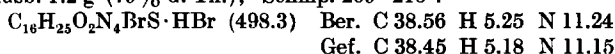
triert und das Filter mit 1 ccm Isopropanol gewaschen. Nach 20 Min. treten beim Anreiben mit einem Glasstabe sehr schöne, farblose Kristalle auf. Das Reaktionsgemisch beläßt man noch 24 Stdn. bei 20–30°. Das abgeschiedene Pyridiniumsalz VIII wird abfiltriert, erst mit Isopropanol, dann mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 0.5 g (70% d. Th.); Schmp. 196–198° (aus Alkohol).



2-Methyl-3- $[\beta$ -oxy-äthyl]-N-[(4-oxy-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-hydrobromid-monohydrat (IX): 0.5 g VIII werden in 10 ccm 5*n*HBr gelöst und 8 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß bei 130° Badtemperatur erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird auch hier durch den Thiochromtest, der bei abgelaufener Reaktion negativ wird, verfolgt. Aus der klaren Lösung wird bei 50–60° Badtemperatur unter vermindertem Druck das Lösungsmittel abgedampft. Es verbleibt ein brauner, öliges Rückstand, der wiederholt mit einem Gemisch aus absol. Äthanol und absol. Methanol aufgenommen wird. Das Lösungsmittel wird dabei jeweils im Wasserstrahlpumpenvakuum wieder abgedampft. Der ölige Rückstand wird darauf in 12 ccm absol. Methanol gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit 23 ccm absol. Äther versetzt. Es scheidet sich wiederum ein Öl ab, das durch Dekantieren von der Lösung getrennt und verworfen wird. Die Lösung wird erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird nun in absol. Methanol gelöst und der Lösung bis zur bleibenden Trübung Aceton zugefügt. Es erfolgt eine Abscheidung von Ammoniumbromid, das durch Filtration entfernt wird. Eine weitere Zugabe von Aceton bewirkt eine leichte Ölabscheidung. Aus der dekantierten Lösung fallen nach 48 Stdn. schöne Kristalldrusen an. Das Pyridiniumsalz IX schmilzt nach dem Waschen mit einem Methanol-Aceton-Gemisch bei 183–184°; Ausb. 0.15 g (30% d. Th.).



4-Methyl-5- $[\beta,\gamma$ -dioxy-propyl]-N-[(4-amino-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid (X): Zu 1.1 g 4-Methyl-5- $[\beta,\gamma$ -dioxy-propyl]-thiazol^{7a}), kalt in 2 ccm wasserfreien Isopropanol gelöst, werden 1.0 g V zugefügt (Mol.-Verhältnis 2:1) und durch Schütteln in Lösung gebracht. Die Lösung wird filtriert und das klare Filtrat bei 20° stengelassen. Bereits nach 2 Stdn. bilden sich Kristalle, die 12 Stdn. später abfiltriert werden. Das Thiazoliumsalz X wird mit Isopropanol und anschließend mit absol. Äther gewaschen und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (79% d. Th.); Schmp. 209–210°.



4-Methyl-5- $[\beta,\gamma$ -dioxy-propyl]-N-[(4-oxy-2-butyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid-hydrobromid (XI): 0.4 g X werden in 15 ccm 4*n*HBr gelöst und bei 120° Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird qualitativ durch den Thiochromtest verfolgt, der nach 7 $\frac{1}{2}$ Stdn. negativ ausfällt. Unter vermindertem Druck wird bei 50° Badtemperatur das Lösungsmittel abdestilliert. Der feste, trockene Rückstand wird mehrfach in einer kleinen Menge eines Gemisches von absol. Äthanol und absol. Methanol gelöst und jeweils unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der trockene Rückstand wird nun in 12 ccm absol. Methanol gelöst und mit 27 ccm absol. Äther versetzt. Es erfolgt eine Ölabscheidung. Der ölige Rückstand wird nach dem Dekantieren in wenig absol. Methanol gelöst und der Lösung bis zur bleibenden Trübung wasserfreies Aceton zugefügt. Es fallen farblose Kristalle aus, die nochmals aus Methanol mit Aceton umgefällt werden. Man erhält 0.27 g des Thiazoliumsalzes XI (68% d. Th.); Schmp. 193–194° (aus absol. Alkohol).

