

*1.3-Dimethyl-5-[methylenhydrazino-methylen]-barbitursäure (IX)*: 1 g VII,  $R = H$ , wird in 70 ccm Äthanol unter Sieden gelöst, dann läßt man einen Überschuß an *Formaldehyd* zutropfen, saugt die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.7 g (66% d. Th.), Schmp. 192–193°.

$C_8H_{10}N_4O_3$  (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 N 26.66 Gef. C 45.55 H 4.83 N 26.52

*1.3-Dimethyl-5-[( $\beta$ -carbäthoxy-isopropyliden)-hydrazino-methylen]-barbitursäure (X)*: 1.98 g VII,  $R = H$ , 1.43 g *Acetessigester* und 200 ccm Äthanol werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird nahezu bis zur Trockne i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit wenig heißem Wasser aufgenommen; die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle werden mit den oben erhaltenen vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.), Schmp. 127–128°.

$C_{13}H_{18}N_4O_5$  (310.3) Ber. C 50.31 H 5.85 N 18.06 Gef. C 50.21 H 5.65 N 18.26

#### *1.3-Dimethyl-5.5-dibrom-barbitursäure*

a) 1 g II in wenig Wasser wird mit einem Überschuß an *Brom* gekocht. Das heiße Reaktionsgemisch wird abgesaugt; beim Erkalten fällt die *1.3-Dimethyl-5.5-dibrom-barbitursäure* kristallin aus. Ausb. 0.9 g (53% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 172–173°, Lit.<sup>8)</sup>: 175 bis 180°.

b) Aus 1 g *1.3-Dimethyl-5-[1-amino-äthyliden]-barbitursäure*, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 0.8 g (51% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 172–173°.

## ALFRED DORNOW und HANS HELL

### Zur Strukturspezifität des Vitamins B<sub>1</sub>, XI<sup>1)</sup>

### Die Synthese des Oxazolanalogen des Vitamins B<sub>1</sub>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover  
(Eingegangen am 17. November 1960)

Ausgehend von der 4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5), wurde das 4-Methyl-5-[ $\beta$ -hydroxy-äthyl]-oxazol synthetisiert, das durch Umsetzung mit 4-Amino-2-methyl-5-brommethyl-pyrimidin in das 4-Methyl-5-[ $\beta$ -hydroxy-äthyl]-N-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-oxazoliumbromid übergeführt werden konnte.

Eine der wichtigsten Theorien über die Funktion des Vitamins B<sub>1</sub> besteht in der Auffassung, daß dieses Vitamin durch Ausbildung eines Redox-Systems in biologische Vorgänge eingreift. Dabei wird angenommen, daß der Thiazolring aufgespalten wird und ein System Thiol  $\rightleftharpoons$  Disulfid entsteht<sup>2-3)</sup>.

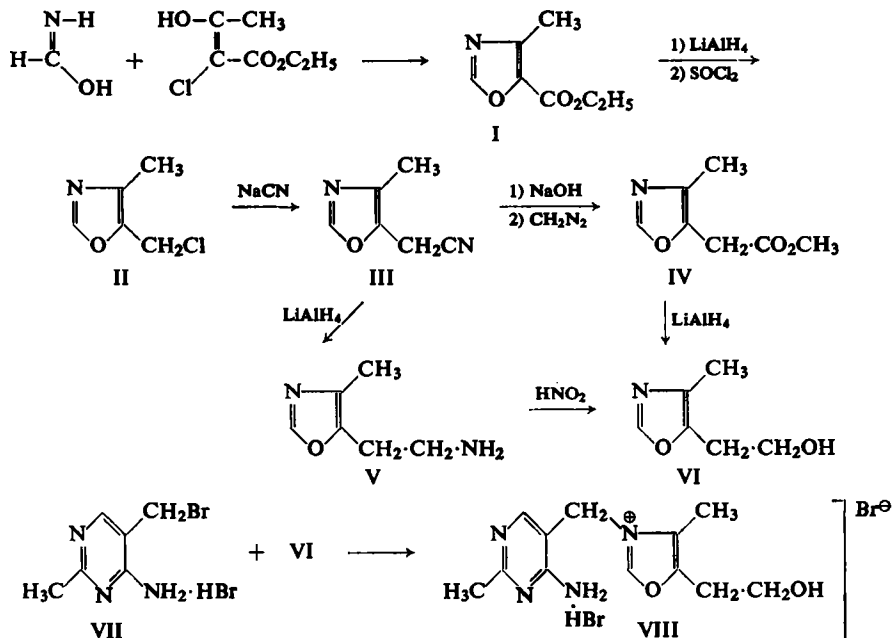
<sup>1)</sup> X. Mittel.: A. DORNOW und A. HARGESHEIMER, Chem. Ber. 88, 1478 [1955].

<sup>2)</sup> T. MATSUKAWA und S. YURUGI, Science [Washington] 118, 109 [1953].

<sup>3)</sup> O. ZIMA und R. HOTOVY, Arzneimittel-Forsch. 10, 623 [1956].

Es sollte nun durch Austausch des Thiazolrings gegen den Oxazolring mit gleichen Substituenten das Oxazolanaloge des Vitamins B<sub>1</sub> synthetisiert werden. Diese Verbindung könnte unter physiologischen Bedingungen eine Aufspaltung am Oxazolring erleiden. Würde diese analog der des Thiamins verlaufen, so entstünde an Stelle des Thiols ein Keton. Es ist dann fraglich, ob ein solches Heterovitamin an Oxydations-Reduktions-Vorgängen teilhaben kann.

Zur Darstellung dieses B<sub>1</sub>-Analogen kondensierten wir Formamid mit  $\alpha$ -Chloracessigester zum 4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5)-äthylester (I), der mit Lithiumaluminiumhydrid zum 4-Methyl-5-hydroxymethyl-oxazol reduziert wurde. Durch Einwirkung von Thionylchlorid wurde daraus 4-Methyl-5-chlormethyl-oxazol (II) erhalten, das mit Alkalicyanid zum Nitril III reagierte. Dieses ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin V reduzieren, das durch Einwirkung von salpetriger Säure in das 4-Methyl-5-[ $\beta$ -hydroxy-äthyl]-oxazol (VI) übergeführt werden konnte. Da die Nitrilreduktion zum Amin mit schlechter Ausbeute verlief und bei der Umsetzung eines primären aliphatischenamins mit salpetriger Säure sowohl der primäre als auch der sekundäre Alkohol entstehen kann<sup>4)</sup>, wandelten wir das Nitril III noch auf andere Weise in den Alkohol VI um. Wir verseiften III zur 4-Methyl-oxazol-essigsäure-(5), führten diese mit Diazomethan in den Methylester IV über und reduzierten mit Lithiumaluminiumhydrid zu VI. Die auf beiden Wegen gewonnenen Alkohole waren identisch. Die Kupplung von VI mit 4-Amino-2-methyl-5-brommethylpyrimidin-hydrobromid (VII) zum Vitamin B<sub>1</sub>-Analogen VIII gelang in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur.



<sup>4)</sup> H. SÖLL, in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 11/2, 137, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1958.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5)-äthylester (I)*: 65.6 g (0.4 Mol)  $\alpha$ -Chlor-acetessigester, 36.0 g (0.8 Mol) Formamid und 100 g 99-proz. Ameisensäure wurden 4 Stdn. bei 145–150° erhitzt. Danach machte man bei 0° mit verd. Natronlauge alkalisch, sättigte mit Natriumchlorid und extrahierte mit Äther. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand bei 14 Torr destilliert. Das Destillat schüttelte man mit 25 ccm eisgekühlter halbkonzentrierter Schwefelsäure. Über der schwefelsauren Lösung sammelten sich 17.5 g  $\alpha$ -Chlor-acetessigester, die abgetrennt wurden. Die gerührte schwefelsaure Lösung verdünnte man unter gutem Kühlen mit Eiswasser und machte durch Zutropfen von verd. Kalilauge alkalisch. Unter weiterem Rühren wurde das Oxazol in zugefügtem Äther aufgenommen. Man goß vom ausgeschiedenen Kaliumsulfat ab, trennte die beiden flüssigen Phasen, wusch das Kaliumsulfat auf einer Fritte mit Äther und verwendete das Filtrat zur weiteren Extraktion der wäbr. Phase. Man trocknete die gesammelten Extrakte über Natriumsulfat und destillierte nach Entfernen des Äthers. Sdp.<sub>13</sub> 98°, Sdp.<sub>18</sub> 101–103°, Sdp.<sub>31</sub> 118°. Die Flüssigkeit kristallisierte beim Anreiben. Schmp. 36–37°, Ausb. 16.0 g (35% d. Th.). Durch alkalische Verseifung eines Teiles des Esters und darauf folgendes Anäuern fiel die *4-Methyl-oxazol-carbonsäure-(5)* aus. Schmp. 236° (aus Essigester), Lit.<sup>5)</sup>: 238°.

2. *4-Methyl-5-hydroxymethyl-oxazol*: 100 ccm trockenem Äther ließ man unter Rühren bei –10° innerhalb von 1½ Stdn. gleichzeitig zutropfen: eine Lösung von 50.0 g (0.3 Mol) *I* in 20 ccm trockenem Äther und 226 ccm einer 1.43 *m* (0.3 Mol) äther. LiAlH<sub>4</sub>-Lösung, wobei ein weißer Niederschlag auftrat. Es mußte darauf geachtet werden, daß die Lösung des Esters direkt in den vorgelegten Äther tropfte und nicht erst an der Kolbenwand herabließ, weil dort schon der Ester auskristallisierte und nicht vollständig reduziert wurde. Nach 2½ Stdn. Reduktionsdauer (einschl. Zutropfzeit) ließ man langsam 45 g Essigester zutropfen, erwärmte auf Raumtemperatur und zerstörte noch vorhandenes LiAlH<sub>4</sub> durch Zugabe von Äthanol. Die gebildeten Alkoholate wurden hydrolysiert. Dann fügte man eine wäbr. Lösung von 75 g Weinsäure hinzu und machte alkalisch. Man sättigte mit Kaliumcarbonat und trennte die beiden Flüssigkeiten im Scheidetrichter. Die wäbr. Phase extrahierte man mit 400 ccm Benzol. Die Extrakte wurden getrennt über Kaliumcarbonat getrocknet, von der äther. Lösung destillierte man das Lösungsmittel ab, fügte zum Rückstand die Benzollösung und entfernte dann das äthanolhaltige Benzol. Der Rückstand wurde destilliert. Sdp.<sub>13</sub> 119.5°, Sdp.<sub>28</sub> 136°, Sdp.<sub>34</sub> 140°. Ausb. 23.0 g (63% d. Th.). Nach wiederholter Destillation erstarrte der Alkohol zu farblosen Nadeln. Schmp. 50–51°.

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (113.1) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 53.07 H 6.34 N 12.45

*Phenylurethan*: Schmp. 106–106.5° (aus Benzol/Petroläther).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (232.2) Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.06 Gef. C 62.38 H 5.33 N 12.22

3. *4-Methyl-5-chlormethyl-oxazol (II)*: In 10 ccm gerührten siedenden Äther ließ man innerhalb von 2 Stdn. gleichzeitig eintropfen: die Lösung von 34.0 g (0.3 Mol) *4-Methyl-5-hydroxymethyl-oxazol* in 10 ccm trockenem Benzol und 39.0 g (0.3 + 0.003 Mol) frisch destilliertes Thionylchlorid. Es wurde noch 1 Stde. erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Man ließ bei 0° zunächst Eiswasser und dann verd. Natronlauge bis  $p_H$  7–8 zutropfen, sättigte mit Natriumchlorid, trennte die organische Schicht ab und ätherte die wäßrige aus. Nach kurzem Trocknen der gesammelten Extrakte über Natriumsulfat saugte man die Lösungs-

<sup>5)</sup> J. W. CORNFORTH und R. H. CORNFORTH, J. chem. Soc. [London] 1953, 93; N. SAITO und CH. TANAKA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 76/3, 307 [1956].

mittel ab und destillierte II. Sdp.<sub>16</sub> 76°, Sdp.<sub>28</sub> 89°, Ausb. 31.0 g (79% d. Th.). II ist nicht lange beständig.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClNO (131.6) Ber. C 45.63 H 4.60 N 10.64 Gef. C 45.81 H 4.89 N 10.86

4. *4-Methyl-oxazol-essigsäure-(5)-nitril (III)*: 30.0 g (0.2 Mol) II, 25 g gepulvertes Natriumcyanid und 2.5 g Natriumjodid wurden in 500 ccm trockenem Aceton 40 Stdn. auf 60–70° erhitzt. Nach dem Abkühlen saugte man vom Salzniederschlag ab und wusch den Filtrückstand mit Aceton. Aus dem Filtrat entfernte man das Aceton, destillierte über eine Kolonne, die nach Abnahme des Vorlaufs wieder entfernt wurde. Sdp.<sub>11–12</sub> 112–113°, Sdp.<sub>18</sub> 123°, Sdp.<sub>27</sub> 127–128°, Ausb. 21.0 g (75% d. Th.). Nach längerem Aufbewahren bei 0° wurde die Flüssigkeit kristallin. Schmp. 49°.

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (122.1) Ber. C 59.00 H 4.95 N 22.95 Gef. C 59.20 H 5.09 N 22.99

5. *4-Methyl-5-[β-amino-äthyl]-oxazol (V)*: Bei der Reduktion wurde das unter 2. Gesagte berücksichtigt. Man ließ bei –10° zu 200 ccm gerührtem trockenem Äther eine Lösung von 5.0 g (0.04 Mol) III in 50 ccm trockenem Äther und 33.1 ccm 1.24 *m* (0.04 Mol) äther. LiAlH<sub>4</sub>-Lösung innerhalb von 1 Stde. zutropfen, worauf noch 3 Stdn. gerührt wurde. Darauf versetzte man tropfenweise mit 10 g Essigester, erwärmte auf Raumtemperatur und hydrolysierte die Alkoholate. Dann gab man eine wäbr. Lösung von 10 g Weinsäure zu, machte nach 30 Min. natronalkalisch, sättigte mit Kochsalz und extrahierte mit Äther. Nach Entfernen des Äthers destillierte man V. Sdp.<sub>11</sub> 107–111°, Ausb. 1.0 g (19% d. Th.).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (126.2) Ber. N 22.20 Gef. N 22.23

*Pikrat*: Schmp. 175° (aus Äthanol).

6. *Phenylurethan des 4-Methyl-5-[β-hydroxy-äthyl]-oxazols*: Einer Lösung von 1.3 g (0.01 Mol) V in 6 ccm 10-proz. Essigsäure ließ man bei 0° eine gesättigte wäbr. Lösung von 0.8 g Natriumnitrit langsam zutropfen. Es wurde 1 Stde. bei 0° belassen, darauf 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Benzol extrahiert. Man trocknete über Kaliumcarbonat, destillierte das Benzol ab und erhitzte den Rückstand mit 2 g frisch destilliertem Phenylisocyanat. Nach 10 Min. wurde abgekühlt, und die auf Zusatz von Petroläther gebildeten Kristalle wurden abgetrennt. Man löste sie in wenig Benzol und filtrierte. Aus dem Filtrat fiel auf Zusatz von Petroläther das Endprodukt. Schmp. 106°. Ausb. 1.5 g.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.82 H 5.50 N 11.48

7. *4-Methyl-oxazol-essigsäure-(5)*: 2.5 g (0.02 Mol) III wurden mit 10 ccm 2.15*n* NaOH bei 100° 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 10 ccm 2.15 *n* HCl und dampfte i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wurde mit 50 ccm Aceton ausgezogen. Nach dem Abdunsten des Acetons hinterblieb ein Kristallbrei, der auf Ton getrocknet wurde. Ausb. 2.0 g (71% d. Th.), Schmp. 118.5–119° (aus Chloroform).

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (141.1) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93 Gef. C 51.14 H 5.11 N 9.91

8. *4-Methyl-oxazol-essigsäure-(5)-methylester (IV)*: Zu 0.9 g (0.006 Mol) der freien Säure in 10 ccm trockenem Äther gab man bei 0° unter Rühren so lange eine äther. Diazomethan-Lösung tropfenweise zu, bis die Säure in Lösung gegangen war. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Ester destilliert. Sdp.<sub>10</sub> 105°. Ausb. 0.7 g (71% d. Th.). Das Destillat erstarrte zu farblosen Blättchen. Schmp. 60°.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (155.2) Ber. C 54.19 H 5.85 N 9.03 Gef. C 54.04 H 6.05 N 9.41

9. *4-Methyl-5-[β-hydroxy-äthyl]-oxazol (VI)*: Unter Berücksichtigung des unter 2. Gesagten ließ man in 10 ccm trockenem Äther unter Rühren bei –10° gleichzeitig innerhalb von

30 Min. eintropfen: eine Lösung von 5.0 g (0.03 Mol) *IV* in 50 ccm trockenem Äther und 26 ccm 1.24 *m* (0.03 Mol) äther.  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung. Man rührte noch 1 Stde., gab wasserhaltigen Äther tropfenweise zu und erwärmte auf Raumtemperatur. Alsdann wurde eine wäbr. Lösung von 5 g Weinsäure zugefügt, alkalisch gemacht, mit Kaliumcarbonat gesättigt, ausgeäthert, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Sdp.<sub>15</sub> 127–132°. Ausb. 2.9 g (71 % d. Th.).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$  (127.1) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02 Gef. C 56.60 H 7.30 N 11.35

Das Phenylurethan war mit dem unter 6. beschriebenen identisch.

10. *4-Methyl-5-[\beta*-hydroxy-äthyl]-*N-[(4-amino-2-methyl-pyrimidyl-(5))-methyl]-oxazoliumbromid-hydrobromid (VIII)*: Aus einer in einem Exsikkator befindlichen Lösung von 1.2 g (0.004 Mol) *VII* und 1.6 g (0.01 Mol) *VI* in 32 ccm Methanol saugte man mit der Ölpumpe das Methanol ab. Begannen sich auf der Lösung Blasen zu bilden, so wurde die Verbindung zur Pumpe geschlossen und nach Beruhigung der Flüssigkeit wieder geöffnet. Nach dem Absaugen wurde der Rückstand 48 Stdn. i. Vak. belassen. Man löste in Methanol und versetzte mit Aceton. Das Kupplungsprodukt fiel in farblosen Nadeln. Schmp. 189°. Ausb. 1.1 g (63 % d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$  (410.1) Ber. C 35.14 H 4.43 N 13.66 Gef. C 35.32 H 4.47 N 13.76

## HERBERT KOCH und WOLFGANG HAAF

### Carbonsäuren aus 8-Methylol-hydrindan und 9-Methylol-dekalin

Aus dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr

(Eingegangen am 21. November 1960)

Die bicyclischen Alkohole vom Typ des Neopentylalkohols, 8-Methylol-hydrindan und 9-Methylol-dekalin, lieferten bei Carboxylierung nach der Ameisensäuremethode unter Umlagerung tertiäre Carbonsäuren. Aus *cis*-8-Methylol-hydrindan bildete sich vorwiegend unter Erweiterung des 5-Ringes ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Dekalin-carbonsäure-(9). Das *cis*-9-Methylol-dekalin reagierte teilweise ebenfalls unter Ringerweiterung zur Bicyclo-[5.4.0]-undecan-carbonsäure-(1); zum größeren Teil blieb das Dekalingerüst jedoch erhalten, es entstanden 1-Methyl-dekalin-carbonsäure-(1) und 2-Methyl-dekalin-carbonsäure-(2).

Die Umlagerung, die bei der Carboxylierung primärer Alkohole vom Typ des Neopentylalkohols mit Ameisensäure und konz. Schwefelsäure zu tertiären Carbonsäuren führt<sup>1)</sup>, kann bei monocyclischen Alkoholen dieses Typs in Abhängigkeit von der Ringgröße des Ausgangsalkohols entweder als Ringerweiterung oder als Verlängerung der Alkylseitenkette zutage treten.

Aus 1-Methyl-1-methylol-cyclopentan (I) entsteht z. B. unter Ringerweiterung ausschließliche 1-Methyl-cyclohexan-carbonsäure-(1) (II), aus 1-Methyl-1-methylol-cyclohexan (III) dagegen unter Verlängerung der Alkylseitenkette bei Erhaltung des Sechsrings einheitliche 1-Äthyl-cyclohexan-carbonsäure-(1) (IV).

<sup>1)</sup> H. KOCH und W. HAAF, Liebigs Ann. Chem. **618**, 251 [1958]; Angew. Chem. **70**, 311 [1958].