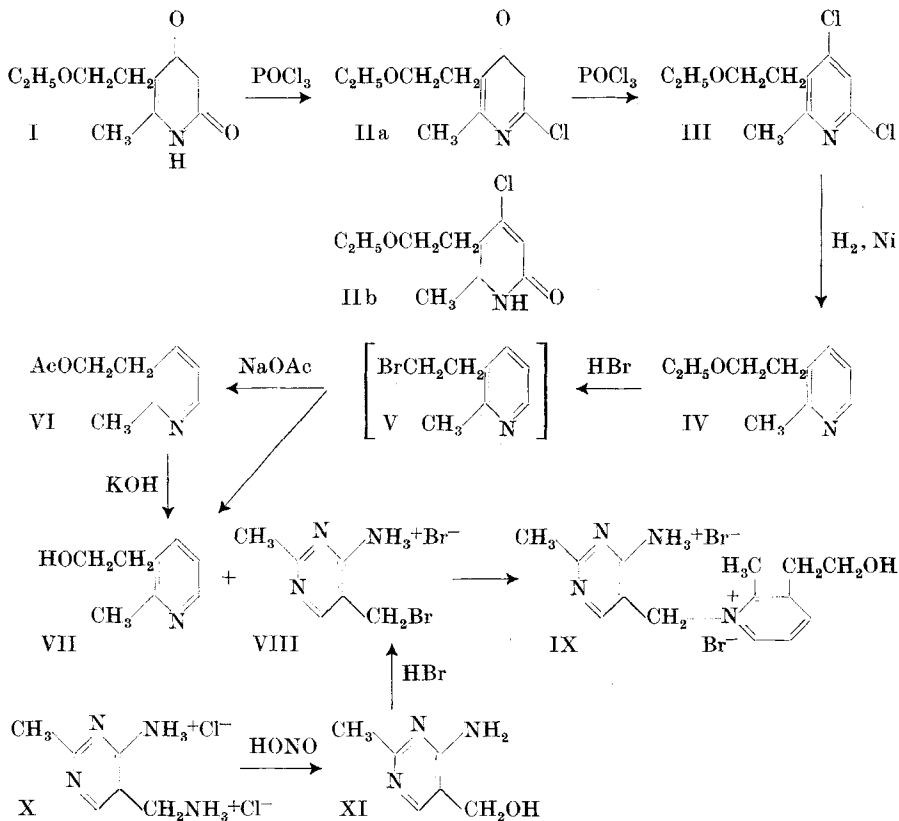


17. Neo-pyrithiamin

von R. F. Raffauf.

(20. XII. 49.)

Durch Umsetzung von 2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII) mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (VIII) synthetisierten *Tracy & Elderfield*¹⁾ das Bromid-hydrobromid des „Pyridin-Analogen“ des Vitamins B₁ und erteilten ihm die Formel IX. Nach *Wooley & White*²⁾ zeigte dieses Präparat an Mäusen starke Anti-Thiamin-Wirkung; sie nannten es „Pyrithiamin“. Ein analoges Chlorid-hydrochlorid wurde von *Dornow & Schacht*³⁾ beschrieben und als „Heterovitamin B₁“ bezeichnet.

1) A. H. Tracy & C. R. Elderfield, J. Org. Chem. **6**, 54 (1941).2) D. W. Wooley & A. G. C. White, J. Biol. Chem. **149**, 285 (1943).3) A. Dornow & W. Schacht, B. **82**, 117 (1949).

Für biologische Versuche benötigten wir eine grössere Menge „Pyrithiamin“ und versuchten, diesen Stoff nach den Angaben von *Tracy & Elderfield* zu synthetisieren. Dabei zeigte es sich, dass die Zusammensetzung des nach diesen Autoren bereiteten Präparates nicht der Formel IX entspricht; es enthielt zuviel Stickstoff und zuwenig Kohlenstoff¹). Inzwischen ist eine Arbeit von *Wilson & Harris*²) erschienen, in der ganz ähnliche Beobachtungen gemacht wurden und in der eine milde Methode beschrieben wird, die es gestattet, durch Umsetzung von VII mit VIII ein Präparat von IX zu erhalten, dessen analytische Zusammensetzung der Formel IX entspricht, das sich im Spektrum vom alten „Pyrithiamin“ deutlich unterscheidet und das sie Neo-pyrithiamin nannten. Biologisch war es erheblich stärker wirksam als das alte „Pyrithiamin“ von *Tracy & Elderfield*. Letzteres wird als Gemisch angesehen. Nach *Wilson & Harris* ist Neo-pyrithiamin IX ein empfindlicher Stoff, der beim Trocknen und beim Umkristallisieren teilweise HBr verliert und sich in Lösung relativ rasch zersetzt. Wir haben die Umsetzung von VII mit VIII unter den von *Wilson & Harris* angegebenen Bedingungen leicht wiederholen können und dabei ebenfalls ein Präparat erhalten, das in der analytischen Zusammensetzung der Formel IX entsprach; auch das Spektrum war sehr ähnlich. Obwohl damit noch nicht alle Unsicherheiten behoben sind und die Selbstzersetzung von IX noch nicht abgeklärt ist, sollen im folgenden nur einige Beobachtungen angegeben werden, die sich zur Verbesserung der Synthese der beiden Ausgangsstoffe VII und VIII als nützlich erwiesen haben.

Die ersten Stufen der Synthese von VII bis zum 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden genau nach *Tracy & Elderfield* ausgeführt. Die Umsetzung von I mit POCl_3 , entsprechend den Angaben im experimentellen Teil, gab ausser III noch ein kristallisiertes Monochlorderivat IIa oder IIb, das durch erneute Behandlung mit POCl_3 weitere Mengen von III lieferte. Die Entchlörung von III zu IV liess sich mit guter Ausbeute durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in methanolischer NaOH ausführen. Um die Verwendung von Druckgefässen zu vermeiden, haben wir IV mit wässriger HBr längere Zeit gekocht, wobei die Abspaltung des $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ als Kontrolle diente. Das dabei erhaltene rohe 2-Methyl-3-(β -bromäthyl)-pyridin (V) wurde mit Natriumacetat in Eisessig erhitzt, wobei neben wenig VII und zwei nicht sicher aufgeklärten, tiefsiedenden Nebenprodukten das Acetat VI entstand, das durch alkalische Verseifung die gesuchte Pyridinkomponente VII lieferte. Der Stoff kristallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Nadeln; die Kristalle erwiesen sich

¹) *Tracy & Elderfield* geben nur die Werte der CH-Bestimmung an, die nur bei Annahme eines Gehaltes von 1 Mol Kristallwasser mit den berechneten übereinstimmen, nach Trocknung bei 100° im Vakuum.

²) *A. N. Wilson & A. Harris*, Am. Soc. **71**, 2231 (1949).

im Gegensatz zu den Angaben von *Tracy & Elderfield*, aber in Übereinstimmung mit *Dornow & Schacht* sowie *Wilson & Harris* als wasserfrei. Der Stoff lässt sich an Al_2O_3 leicht chromatographisch reinigen.

Für die Bereitung der Pyrimidinkomponente gingen wir von 2-Methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid (X)¹⁾ aus. Es wurde nach *Imai & Makino*²⁾ mit salpetriger Säure in das Oxy-methylderivat XI übergeführt, das sich als freie Base leicht vollständig reinigen lässt. Bei der Überführung von XI in das Hydrobromid der Brommethylverbindung VIII stiessen wir anfänglich auf einige Schwierigkeiten. Als wir in Analogie zu den Angaben von *Cline* und Mitarbeitern³⁾ XI mit 10-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr auf 100° erhitzen, erhielten wir ausser VIII noch reichliche Mengen von Nebenprodukten. Beim Erhitzen im offenen Gefäss wurde VIII jedoch in guter Ausbeute erhalten.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der „Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung für Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz“ durchgeführt. Über das Ergebnis der biologischen Versuche wird Herr Prof. W. H. Schopfer (Bern) in einer besonderen Mitteilung berichten.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Die Mikroanalysen wurden in den folgenden Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.).

Das Ultraviolettabsorptionsspektrum wurde von *P. Zoller* in einem *Beckman*-Spectrophotometer Modell DU aufgenommen.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4-(oder 6-) chlor-6-(oder 4-) pyridon (IIa oder b) und 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4, 6-dichlorpyridin (III).

41,8 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dioxypyridin (I) wurden mit 100 cm³ POCl_3 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung nach *Tracy & Elderfield* gab 11 g Dichlorderivat III (aus Wasserdampfdestillat) sowie 21,2 g rohes Monochlorprodukt II (aus Destillationsrückstand nach Ansäuern auf pH = 5). Aus Alkohol farblose Nadeln, Smp. 126–127°. Zur Analyse wurde 3 Stunden im H.V. über P_2O_5 bei 50° getrocknet.

5,015 mg Subst. gaben 10,21 mg CO_2 und 2,94 mg H_2O (OAB.)

5,201 mg Subst. gaben 299 mm³ N_2 (746 mm, 22°) (OAB.)

4,82 mg Subst. verbr. 3,10 cm³ n/50 AgNO_3 (OAB.)

8,310 mg Subst. verbr. 11,69 cm³ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber. C 55,68	H 6,54	N 6,50	Cl 16,44	— OC_2H_5	20,89%
(215,7)	Gef. „ 55,56	„ 6,57	„ 6,53	„ 16,40	„	21,11%

Der Stoff war sowohl in Lauge wie in Säure leicht löslich, fiel bei pH = 5 aber aus. 21,0 g der Monochlorverbindung wurden mit 50 cm³ POCl_3 2 Stunden gekocht. Aufarbeitung wie oben gab noch 13,2 g Dichlorderivat III sowie 5,5 g Monochlorderivat II.

¹⁾ Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche AG.*, Basel, bestens für die Überlassung dieses Materials.

²⁾ *T. Imai & K. Makino*, Z. physiol. Ch. **252**, 76 (1938).

³⁾ *J. K. Cline, R. R. Williams & J. Finkelstein*, Am. Soc. **59**, 1052 (1937), zerlegten das 2-Methyl-4-amido-5-äthoxy-methyl-pyrimidin durch Erhitzen von 10-proz. HBr in Eisessig, gaben aber nicht an, ob dies in geschlossenem Gefäss oder offen erfolgte.

2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-pyridin (IV).

9,35 g 2-Methyl-3-(β -äthoxyäthyl)-4,6-dichlorpyridin (III) wurden mit 150 cm³ 3,5-proz. methanolischer NaOH¹⁾ und mit *Raney*-Nickel (aus 6 g Ni-Al-Legierung) versetzt und in H₂-Atmosphäre geschüttelt, bis die Hydrierung zum Stillstand gekommen war. Die H₂-Aufnahme betrug nach 7 Stunden 1900 cm³ (ber. 1930 cm³). Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die über KOH getrocknete Äther-Lösung hinterliess nach Eindampfen 6,5 g schwachgelbes, halogenfreies Öl²⁾. Es destillierte bei 0,3 mm und 68–72°; Ausbeute = 6,05 g (entspr. 92%). Das aus Methanol-Äther umkristallisierte Pikrat schmolz bei 80–81°³⁾.

2-Methyl-3-(β -acetoxyäthyl)-pyridin (VI).

17,8 g IV wurden mit 35 cm³ 48-proz. wässriger HBr (d = 1,49) 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf die C₂H₅Br-Entwicklung beendet war. (Das entwickelte C₂H₅Br wurde unter Wasser bei 0° aufgefangen und ungefähr gemessen.) Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingengt und zur Entfernung des Bromwasserstoffes mehrmals mit Wasser eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die trübe Lösung mit K₂CO₃ bei 0° alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die über K₂CO₃ getrockneten Äther-Auszüge hinterliessen nach Eindampfen ein braungelbes Öl. Dieses wurde ohne weitere Reinigung sofort mit der Lösung von 18 g wasserfreiem Natriumacetat in heissem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Sie hinterliessen 17 g halogenfreies, braunes Öl, das im H.V. fraktioniert destilliert wurde. Der bei 95–99°/0,3 mm siedende Anteil (10,3 g) stellte das gesuchte Acetat VI dar. Zur Analyse wurde im Vakuum über NaOH getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 9,139 mg CO₂ und 2,403 mg H₂O (ETH.)

4,062 mg Subst. gaben 296 mm³ N₂ (723 mm, 24°) (ETH.)

C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N	Ber. C 67,01	H 7,27	N 7,82%
(179,2)	Gef. „ 67,02	„ 7,31	„ 7,82%

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Prismen, Smp. 122–124°. Zur Analyse 3 Stunden im H.V. bei 50° getrocknet.

4,101 mg Subst. gaben 7,092 mg CO₂ und 1,380 mg H₂O (OAB.)

2,510 mg Subst. gaben 313 mm³ N₂ (741 mm, 27°) (OAB.)

C ₁₆ H ₁₆ O ₆ N ₄	Ber. C 47,06	H 3,92	N 13,72%
(408,3)	Gef. „ 47,19	„ 3,77	„ 13,83%

Die übrigen Fraktionen wurden vereinigt und nochmals im Hochvakuum fraktioniert. Aus dem Vorlauf (0,7 g, Sdp. 37–50°, 0,05 mm) wurden zwei Stoffe als Pikrate (Nadeln aus Methanol-Äther, Smp. 145–150° und sechseckige Prismen aus Aceton, Smp. 163–164°) isoliert. Sie wurden noch nicht weiter untersucht.

Die bei 58–62°, 0,05 mm siedenden Anteile (4,0 g) erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe des daraus bereiteten Pikrates als identisch mit IV.

Die nächste Fraktion (0,8 g), Sdp. 75–77°, 0,05 mm gab ein Pikrat vom Smp. 121–123°, das bei der Mischprobe mit dem aus VI erhältlichen Pikrat keine Depression zeigte.

Schliesslich wurde bei 105–108°, 0,06 mm ein Destillat (1,0 g) aufgefangen, das beim Abkühlen erstarrte und dann bei 52–56° schmolz. Es war nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen VII identisch.

¹⁾ Ca. 40 g NaOH in 1000 cm³ reinstem Methanol heiss gelöst, 2 Tage unter CO₂-Ausschluss absetzen gelassen und klare Lösung dekantiert.

²⁾ Reaktionsprodukte aus weiteren Ansätzen, in denen sich noch Halogen nachweisen liess, wurden auf analoge Weise nochmals hydriert.

³⁾ *Tracy & Elderfield* fanden Smp. 63–64°.

2-Methyl-3-(β -oxyäthyl)-pyridin (VII).

Eine Lösung von 10,3 g der Acetoxyverbindung VI und 6,45 g KOH in 75 cm³ Alkohol wurde 20 Minuten unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in gesättigter K₂CO₃-Lösung aufgenommen, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Auszug nach halbstündigem Trocknen über K₂CO₃ eingedampft. Das verbliebene hellgelbe Öl wurde in Äther gelöst, bis zur Trübung mit Petroläther versetzt und zur Kristallisation bei 0° stehen gelassen. Die mit Petroläther gewaschenen Kristalle wogen 6,9 g und schmolzen bei 55–56°. Zur Analyse wurde die Substanz im H.V. sublimiert (ca. 80–90°, 0,02 mm), Smp. 56–57°¹⁾.

3,610 mg Subst. gaben 9,262 mg CO₂ und 2,592 mg H₂O (ETH.)

3,994 mg Subst. gaben 368 mm³ N₂ (723 mm, 18°) (ETH.)

C ₈ H ₁₁ ON	Ber. C 70,01	H 8,08	N 10,21%
(137,2)	Gef. „ 70,01	„ 8,03	„ 10,28%

Die Mutterlauge lieferte noch 0,2 g Kristalle. Aus dem Filtrat davon konnten noch kleinere Mengen der gleichen Substanz durch Chromatographie an Al₂O₃ (Chloroform-Benzol [1:1]-Eluat) erhalten werden.

Pikrat: Aus Alkohol-Äther gelbe Blättchen, Smp. 125–126°.

2-Methyl-4-amino-5-oxymethylpyrimidin (XI).

Eine Lösung von 21 g 2-Methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidin-dihydrochlorid²⁾ (X) wurde nach den Angaben von *Imai & Makino* (loc. cit.) mit salpetriger Säure behandelt. Die entstandene Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingengt, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt und 10mal mit Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit 50 cm³ n.-Sodalösung gewaschen, im Vakuum zur Trockne eingedampft und aus Methanol-Aceton kristallisiert (9,0 g). Die Mutterlauge gab noch 0,7 g Kristalle. Durch einmalige Umkristallisation aus Methanol-Äther schmolz das Produkt bei 198–200°. Die Verbindung liess sich im Vakuum bei 155–170°, 0,01 mm auch gut sublimieren.

2-Methyl-4-amino-5-brommethylpyrimidin-hydrobromid (VIII).

a) Im geschlossenen Rohr³⁾ wurden 1,5 g XI in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 20 cm³ 30-proz. HBr in Eisessig versetzt und 2 Stunden in einem geschlossenen Rohr auf 95–115° erwärmt. Danach wurde das Rohr geöffnet und ca. die Hälfte Eisessig verdampft. Dann wurde die Eisessig-Lösung von der auskristallisierten Masse abgegossen und die letztere mit etwas Chloroform gewaschen und aus Methanol-Chloroform umkristallisiert. Das erste Kristallisat schmolz bei 202–204° (Zers.). Zur Analyse aus Methanol-Chloroform umkristallisiert (Smp. 200–203° Zers.) und im H.V. 6 Stunden bei 60° über P₂O₅ getrocknet.

3,752 mg Subst. gaben 3,522 mg CO₂ und 1,040 mg H₂O (ETH.)

3,962 mg Subst. gaben 498 mm³ N₂ (730 mm, 20°) (ETH.)

4,402 mg Subst. gaben 5,666 mg AgBr (ETH.)

C ₆ H ₈ N ₃ Br ₂	Ber. C 25,46	H 3,20	N 14,85	Br 56,48%
(282,98)	Gef. „ 25,62	„ 3,10	„ 14,07	„ 54,77%

Das nächste Kristallisat sowie die Mutterlauge lieferten Produkte, die zwischen 175–200° schmolzen und auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnten⁴⁾.

¹⁾ Diese Sublimation wurde durch Herrn *von Euw* durchgeführt.

²⁾ Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, für die Überlassung dieses Präparates.

³⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn *von Euw* durchgeführt.

⁴⁾ Eine Probe solcher Kristalle wurde nochmals fünf Minuten mit 10-proz. HBr in Eisessig auf 100° erhitzt. Hierauf liessen sich wieder Kristalle vom Smp. 185–200° und aus der Mutterlauge (aus Methanol-Chloroform) Nadeln vom Smp. 200–202° (Zers.) gewinnen. Sie gaben mit obigem Kristallisat (VIII) bei der Mischprobe eine starke Depression.

In einer Reihe von weiteren Versuchen zeigte sich, dass analoge Ansätze, die auch bei 100° im geschlossenen Rohr durchgeführt wurden, schwer trennbare Gemische gaben, woraus die Verbindung VIII nur in schlechter Ausbeute (nur 25%) und erst nach wiederholter Umkristallisation erhältlich war. Durch nochmalige Behandlung des Produktes mit HBr–HOAc konnte die Ausbeute nicht merklich verbessert werden. Durch fraktionierte Umkristallisation aus Eisessig, sowie Eisessig-Äther, liessen sich neben VIII noch rechteckige Prismen vom Smp. 182–198° (Zers.), Blättchen vom Smp. 176–182° (Zers.), sowie zu Büscheln vereinigte feine Nadeln vom Smp. 170–174° (Zers.) isolieren, die jedoch alle nicht weiter untersucht wurden.

b) In offenem Gefäss wurden 10,0 g XI mit 120 cm³ 10-proz. HBr in Eisessig (enthielt ca. 1% Wasser) im Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler 2 Stunden auf 100° erhitzt¹⁾. Nach Abkühlen wurden die abgeschiedenen farblosen Kristalle abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus Methanol-Äther bei 0° umkristallisiert. Die farblosen Prismen (13,85 g) schmolzen bei 194–200°, Mischprobe ebenso.

Neo-pyriithiamin-hydrobromid (IX).

Die Kondensation von VIII und IX in Isopropanol nach den Angaben von *Wilson & Harris* (loc. cit.) lieferte zu Drusen vereinigte kleine Prismen vom Smp. 202–210° (Zers.). Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,576 mg Subst. gaben 0,076 mg Gew.-Verlust	
3,500 mg Subst. gaben 5,151 mg CO ₂ und 1,472 mg H ₂ O (ETH.)	
3,480 mg Subst. gaben 416 mm ³ N ₂ (738 mm, 22°) (OAB.)	
7,13 mg Subst. verbr. 4,54 cm ³ 0,02-n. AgNO ₃ (OAB.)	
C ₁₄ H ₂₀ ON ₄ Br ₂ Ber. C 40,02 H 4,80 N 13,34 Br 38,04%	
(420,16) Gef. „ 40,16 „ 4,71 „ 13,43 „ 36,16%	

Das UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM des in Wasser gelösten Neo-pyriithiamin-hydrobromids zeigte zwei Maxima, und zwar bei 235 mμ (log ε = 3,94) und 270 mμ (log ε = 4,10). Das Minimum dazwischen lag bei 247 mμ (log ε = 3,80).

Ein analoger Versuch, in n-Butylalkohol durchgeführt, lieferte eine etwas kleinere Ausbeute von Kristallen, Smp. 210–220° (Zers.).

Die im Überschuss angewandte Pyridin-Komponente VIII konnte grösstenteils regeneriert werden. Zu diesem Zwecke wurden die Mutterlaugen von IX im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridin (VIII) liess sich wieder aus Äther-Petroläther bei 0° kristallisieren.

Zusammenfassung.

Einige Verbesserungen für die Synthese von Zwischenprodukten zur Herstellung des Neo-pyriithiamins werden beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *Cline, Williams & Finkelstein*, loc. cit.