

Werk

Titel: Über die Göttinger Untersuchungen am antineuritischen Vitamin (Aneurin)

Autor: Windaus, A.

Jahr: 1937

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?251726223_1937_0018|log20

Kontakt/Contact

[Digizeitschriften e.V.](#)
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

✉ info@digizeitschriften.de

Über die Göttinger Untersuchungen am antineuritischen Vitamin (Aneurin).

Von

A. Windaus.

Nach dem Vitamin C und dem Vitamin B₂ (Lactoflavin) ist nun auch das Vitamin B₁ (Aneurin) synthetisiert worden¹⁾. In dem folgenden Bericht will ich kurz schildern, wie weit das *Göttinger Chemische Laboratorium* an der Erforschung des Aneurins beteiligt ist.

Im Jahre 1926 haben JANSEN und DONATH ein kristallisiertes, aber noch nicht völlig reines Vitamin B₁-hydrochlorid aus Reiskleie dargestellt und ihm die Formel C₆H₁₀ON₂.HCl zugeschrieben. Im Jahre 1931/1932 haben wir aus Hefe reines Aneurin als Pikrolonat isoliert und dem salzsauren Salz die Summenformel C₁₂H₁₈N₄OSCl₂ erteilt. Über diese Formel ist viel diskutiert worden, sie hat sich aber schließlich als richtig erwiesen.

Das Aneurin ist eine zweisäurige Base. Mit verd. Alkalien spaltet sie beim Erhitzen ein Mol. Ammoniak und ein Mol. Schwefelwasserstoff ab und verliert ihre physiologische Aktivität. Auch beim Erhitzen mit verd. Säuren spaltet sie 1 Mol. Ammoniak ab, während der Schwefel in dem Reaktionsprodukt verbleibt; die Analyse zeigt, daß bei dieser Umsetzung eine NH₂-Gruppe durch OH- ersetzt worden ist. Läßt man konz. Salzsäure auf den Stoff einwirken, so wird eine OH-Gruppe durch Chlor ersetzt. Auch diese Umwandlungsprodukte sind physiologisch unwirksam.

Abbauprodukte des Aneurins.

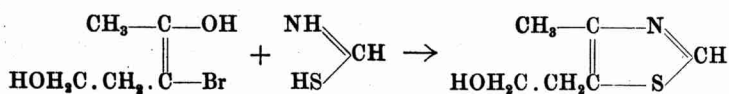
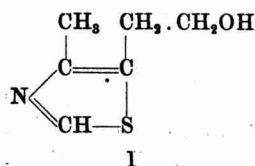
Bei der vorsichtigen Oxydation des Aneurins mit Salpetersäure hat GREWE-Göttingen zwei Reaktionsprodukte aufgefunden, eine Säure C₅H₅O₂NS und einen zweiten Stoff, der sich nur als Aethyl-ester-nitrat von der Formel C₇H₁₁O₅N₃ fassen ließ. Die letztere Verbindung hielten wir zunächst für das salpetersaure Salz eines

1) Soeben hat R. KUHN über die Synthese des *Vitamins A* berichtet. Die *antirachitischen* Vitamine sind über Ergosterin oder Cholesterin ziemlich leicht zugänglich, aber nicht durch Totalsynthese.

Imidazol-carbonsäureestern, es gelang uns indessen auf synthetischem Wege und durch Messung der Absorptionsspektren das Vorhandensein eines Imidazolringes auszuschließen. Wir neigten dann dazu in unserem Oxydationsprodukt eine Anlagerungsverbindung der Salpetersäure an einen Dioxy-pyrimidin-monoäthyläther zu sehen; diese Auffassung ist wahrscheinlich zutreffend. Das andere Oxydationsprodukt von GREWE $C_5 H_5 O_2 NS$ ist eine Säure; wir wissen heute, auf Grund der Arbeiten von WILLIAMS und CLARKE, daß es die 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure ist. Wir haben dies seinerzeit nicht erkannt, sondern haben vermutet, daß es sich um eine α -Thio-pyrrol-carbonsäure handeln würde. Wir neigten zu dieser Auffassung, weil die Säure $C_5 H_5 O_2 NS$ wie α -Thio-pyrrol-carbonsäure mit verd. Alkalien leicht Schwefelwasserstoff und Ammoniak abspaltete und weil es uns ausgeschlossen erschien, daß ein Thiophenring oder ein Thiazolring, die zu den stabilsten Ringssystemen gehören sollten, so leicht durch Alkalien zerstört werden könnten.

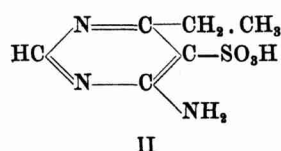
Der entscheidende Fortschritt in der Konstitutionsaufklärung des Aneurins ist durch WILLIAMS, CLARKE und ihre Mitarbeiter erzielt worden; sie fanden eine sehr überraschende Reaktion des Aneurins; diese Base, die gegen verd. Salzsäure bei 100° beständig ist, zerfällt schon bei Zimmertemperatur beim Behandeln mit Natriumhydrosulfit. Dabei entstehen zwei Spaltstücke, eine Base $C_6 H_9 ONS$ und eine Säure $C_6 H_9 O_3 N_3 S$.

In der Base $C_6 H_9 ONS$ ist eine Hydroxylgruppe vorhanden, die sich verestern bzw. durch Chlor ersetzen läßt; bei der Oxydation liefert sie die von uns erhaltene Säure $C_5 H_5 O_2 NS$, die CLARKE als 4-Methyl-5-thiazol-carbonsäure erkannte. In der Base $C_6 H_9 ONS$ findet sich an Stelle von $CO_2 H$ der hydroxylhaltige Rest $C_2 H_5 O$, also $CHOH \cdot CH_3$ oder $CH_2 \cdot CH_2 OH$. Letztere Formu-

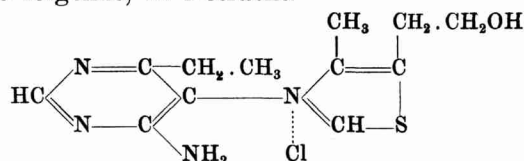


Durch diese Synthese ist also die eine Hälfte des Aneurin-Moleküls vollständig geklärt.

Von dem andern Spaltstück $C_6H_9O_3N_2S$ läßt sich ganz Sicheres nicht angeben. Beim Erwärmen mit verd. Salzsäure wird eine Aminogruppe durch Hydroxyl ersetzt wie im Vitamin B_1 selbst. Der Schwefel liegt wohl als Sulfosäure vor. Das Vorhandensein eines Pyrimidinrings ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen. WILLIAMS stellte für die Sulfosäure folgende Formel II zur Dis-



sion, die aber nur eine vieler möglicher Formeln darstellt. Wie hängen nun die beiden Spaltstücke zusammen? Die primäre Alkoholgruppe und die primäre Aminogruppe sind schon im Aneurin vorhanden, eine Verknüpfung des Thiazolrings mit dem andern Rest ist also nur durch das Stickstoffatom des Thiazols möglich, das im Vitamin B_1 fünfwertig sein muß. Für das Aneurin kommt dann eine Formel wie etwa die folgende, in Betracht.



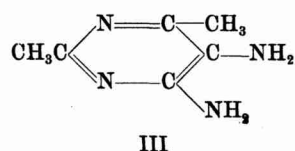
Die Titration des B_1 mit Alkalien hat weitere Anhaltspunkte dafür gebracht, daß das salzsaure Aneurin ein quartäres Ammonsalz darstellt.

Das Bild, das WILLIAMS von Aneurin entworfen hat, hat sich im Ganzen bewährt. Nur in der linken Hälfte des Moleküls mußten einige Änderungen vorgenommen werden.

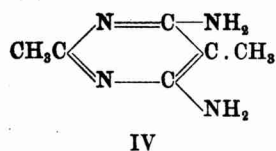
Einen wichtigen Beitrag zur Feststellung der richtigen Formel lieferte nun GREWE in Göttingen. Es gelang ihm durch vorsichtige Oxydation des Aneurins mit Kaliumpermanganat eine zweisäurige Base $C_6H_{10}N_4$ zu isolieren. Nach WILLIAMS Formel sollten diese Base ein 4.5-Diamino-6-ethyl-pyrimidin sein. Diese Annahme

erschien uns von vornherein sehr unwahrscheinlich und wurde als unrichtig erwiesen, als es gelang, das Aethyl-diamino-pyrimidin zu synthetisieren und seine Verschiedenheit vom GREWE'schen Stoff zu beweisen. Wir

selbst neigten zunächst dazu, der GREWE'schen Base die Formel III zu erteilen. Dagegen sprach nur der Umstand, daß die Base mit Phenanthrenchinon nicht die Chinoxalinprobe lieferte.

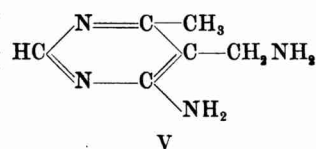


Durch eine von der I. G. Farbenindustrie A.-G. durchgeführte Synthese wurde die Base von der Formel III zugänglich und erwies sich als verschieden von der GREWE'schen Base. Auch die isomere Base von der Formel IV, die wir in Göttingen untersuchten, war mit der GREWE'schen Base nicht identisch.

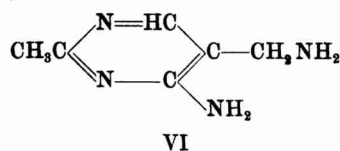


Japanische Forscher haben seinerzeit auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die eine der

beiden Amino-gruppen in der GREWE'schen Base nicht direkt am Pyrimidinkern haften könne und haben die folgende Formel V zur Diskussion gestellt.

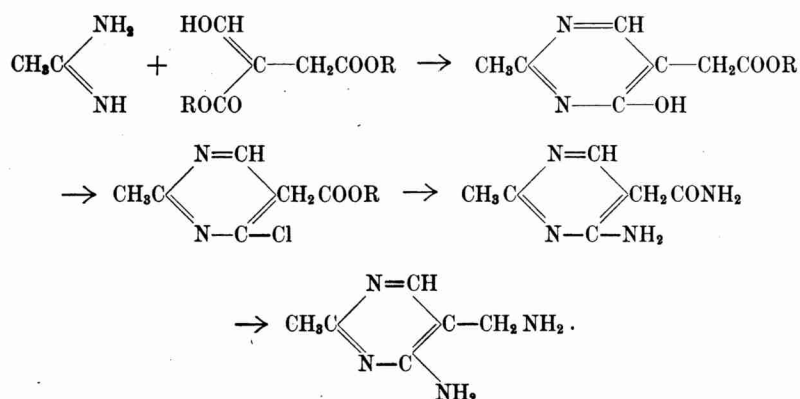


Endgültig entschieden wurde der Bau der GREWE'schen Base durch die Synthese; diese ist zuerst von den Herren ANDERSAG und WESTPHAL von der I. G. Farbenindustrie A.-G.

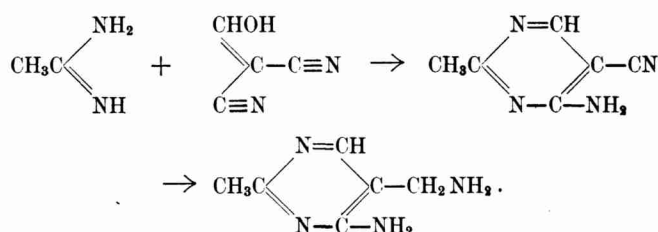


Werk Elberfeld und kurze Zeit später und ohne Kenntnis dieser Arbeiten von GREWE in Göttingen durchgeführt worden. Dabei hat sich herausgestellt, daß die GREWE'sche Base die Formel VI besitzt.

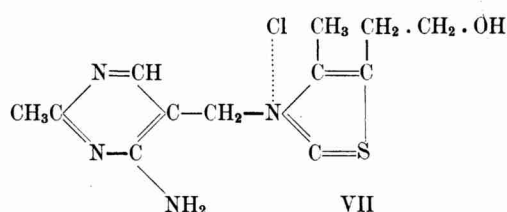
Bei dem Verfahren der I. G. Farbenindustrie A.-G. wurde Oxy-methylen-bernsteinsäureester mit Acetamidin kondensiert und in dem gebildeten Pyrimidinderivat die Hydroxyl-gruppe und die Carboxyl-gruppe durch die Amino-gruppe ersetzt.



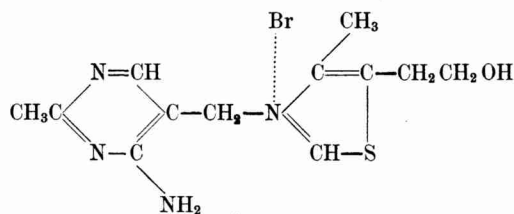
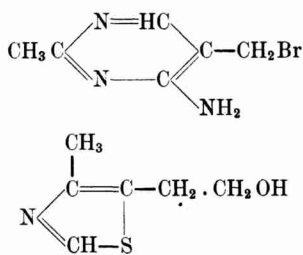
Bei der Synthese von GREWE kondensiert man Oxy-methylen-malonitril mit Acetamidin und hydriert das gebildete Reaktionsprodukt:



Durch diese Arbeiten war die Formel des Aneurins einwandfrei ermittelt. Ihm kommt die Formel VII



zu. Die Synthese des Aneurins gelang nunmehr ohne jede Schwierigkeit. Sie wurde zuerst in Elberfeld von den Herren ANDERSAG und WESTPHAL durchgeführt. Die synthetische Base $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4$ wurde mit salpetriger Säure behandelt und gab den primären Alkohol und mit Bromwasserstoffsäure das Bromid²⁾. Dieses addierte sich direkt an das Methyl-oxyaethyl-thiazol und lieferte das bromwasserstoffsäure Salz des Aneurins.



Etwa 3 Monate später hat WILLIAMS auf einem andern Wege die Synthese des Aneurins durchgeführt, und vor kurzem hat TODD eine neue Synthese beschrieben. Das Aneurin, das noch vor kurzer Zeit eine kaum zu beschaffende Kostbarkeit darstellte, steht nunmehr in ausreichender Menge als Heilmittel zur Verfügung.

2) Dieses Bromid liefert mit Natriumhydrosulfit die Sulfosäure von WILLIAMS.