

wie die unter a) beschriebenen Verb. XIIIa aus dem Phenolalkohol IIIb¹⁹⁾ erhalten. Stark kanariengelbe Nadeln vom Schmp. 206° (aus Methanol).

C₂₄H₃₃O₂N (367.5) Ber. C 78.43 H 9.05 N 3.81
Gef. C 78.09, 78.35 H 8.86, 8.86 N 4.02.

V.) Darstellung der tert. Basen XI aus den Phenolalkoholen III.

Die Phenolalkohole IIIa bzw. IIIb wurden in Äther gelöst und mit Chlorwasserstoff behandelt. Die dabei gebildeten äther. Lösungen der Phenolpseudochloride IVa bzw. IVb setzten sich mit verd. Ammoniak-Lösung in äußerst heftiger Reaktion zu einem Gemisch der polymeren Chinonmethide VI und der Hydrochloride der tert. Basen X um. Durch Behandeln mit verd. Lauge gingen letztere in Lösung und konnten dadurch von den polymeren Chinonmethiden abgetrennt werden. Die freien tert. Basen XI a und XI b wurden durch Einleiten von Kohlendioxyd in die filtrierte LaugeLösung erhalten.

5. Friedrich Weygand, Adolf Wacker und Volker Schmied-Kowarzik: Über die Kondensationsprodukte von *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin und Zuckern mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin; eine neue Folin säure-Synthese.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 14. Juni 1948.)

Aus *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin und 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin wurde das 6-Oxy-2-amino-9-[*d*-erythro-2'.3'.4'-trioxy-butyl]-pteridin erhalten. Aus einem zuerst sich bildenden Dihydro-tetraoxybutylpteridin wird intramolekular Wasser abgespalten, wodurch es zur Entstehung eines Trioxy-butyl-pteridins kommt. Wurde jedoch das *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin zunächst mit Hydrazin dehydriert und dann erst mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin kondensiert, so bildete sich nur das 6-Oxy-2-amino-8-[*d*-arabo-tetraoxy-butyl]-pteridin. Aus diesem wurde der 6-Oxy-2-amino-pteridinaldehyd-(8) dargestellt, der mit *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure hydrierend zu Folin säure kondensiert werden konnte. Aus Dioxyaceton-diacetat und 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin entstand ein 6-Oxy-2-amino-methyl-pteridin, was auf eine intramolekulare Wasserabspaltung aus dem zunächst gebildeten Dihydropteridin zurückgeführt wird.

Soeben zu unserer Kenntnis gelangte Veröffentlichungen von P. Karrer und Mitarbeitern¹⁾, H. S. Forrest und J. Walker²⁾ sowie von H. G. Petering und D. J. Weisblatt³⁾ über die Kondensationsprodukte von 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin (I) mit Zuckern bzw. mit *d*-Glucoson geben Veranlassung, über einen Teil unserer eigenen Untersuchungen auf diesem Gebiet zu berichten.

Im Rahmen der Arbeiten über *N*-Glykoside⁴⁾ haben wir die Kondensation von *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin (II) mit *o*-Phenylendiamin einerseits und mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin (I) andererseits untersucht. Aus II und *o*-Phenylendiamin wurde in essigsaurer Lösung unter Abspaltung von *p*-Toluidin erwartungsgemäß das *d*-arabo-Tetraoxy-butyl-chinoxalin erhalten.

Anders verlief die Kondensation von II mit dem Sulfat von I in essigsaurer Lösung. Über eine rote Zwischenstufe wurde ein Kondensationsprodukt

¹⁹⁾ K. Hultsch, Journ. prakt. Chem. [2] 158, 285 [1941].

¹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden u. A. Siegwart, Helv. chim. Acta 30, 1031 [1947]; P. Karrer u. R. Schwyzer, Helv. chim. Acta 31, 777 [1948].

²⁾ Nature (London) 161, 308 [1948]. ³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 69, 2566 [1947].

⁴⁾ F. Weygand u. A. Bergmann, B. 80, 255 [1947].

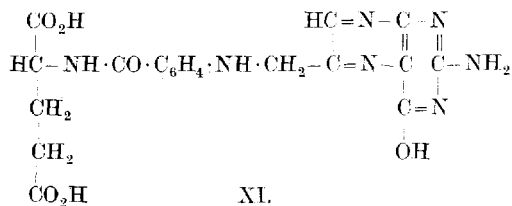
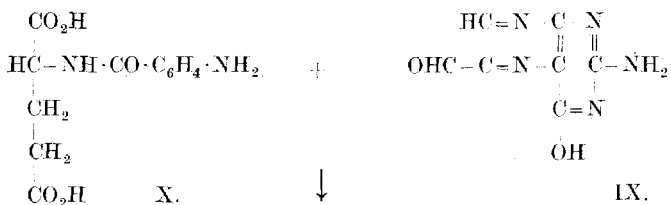
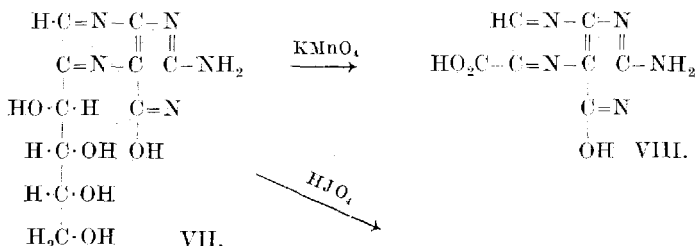
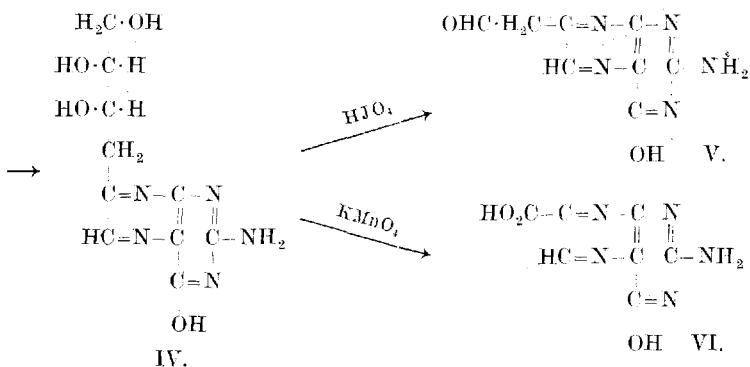
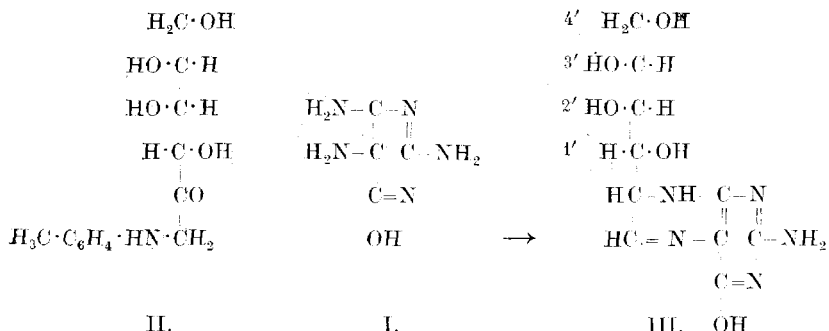
erhalten, das jedoch kein 6-Oxy-2-amino-*d-arabo*-tetraoxybutyl-pteridin ($C_{10}H_{13}O_5N_5$) darstellt. Die erhaltene Verbindung IV hat die Zusammensetzung $C_{10}H_{13}O_4N_5$ und enthält somit 1 O. weniger als die gesuchte Verbindung. Ihre Konstitution als 6-Oxy-2-amino-9-[*d-erythro*-2',3',4'-trioxy-butyl]-pteridin ergab sich auf folgende Weise: IV enthält keine *C*-Methylgruppe (die *C*-Methyl-Bestimmung nach Kuhn-Roth verlief negativ), mit Perjodat konnte sie unter Verbrauch von 4-Oxydationsäquivalenten zu einem Aldehyd $C_8H_7O_2N_5$ (V) abgebaut werden und mit alkalischer Permanganat-Lösung lieferte sie die 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(9) (VI)⁵⁾, die durch ihr Ultravioletspektrum in $n/_{10}$ HCl einwandfrei identifiziert werden konnte (Abbild. 1). Die gleiche Säure konnte aus dem Aldehyd V durch Oxydation mit Permanganat erhalten werden. Es kann angenommen werden, daß die Bildung von IV über ein 6-Oxy-2-amino-9-[*d-arabo*-tetraoxy-butyl]-dihydro-pteridin, z. B. III, erfolgt, das sich durch Wasserabspaltung mit der OH-Gruppe in 1'-Stellung der Seitenkette aromatisiert.

Um zu 6-Oxy-2-amino-8- oder -9-tetraoxybutyl-pteridinen zu kommen, hatten wir auch die Kondensation von Aldoheptosen und Ketoheptosen mit I studiert. Da derartige Versuche inzwischen von P. Karrer⁴⁾ beschrieben worden sind, verzichten wir auf ihre Wiedergabe. Auffallend ist, daß auch bei diesen Kondensationen teilweise Produkte entstehen, die zu wenig Sauerstoff enthalten. So werden von P. Karrer Analysen mitgeteilt, die im Kohlenstoff und Stickstoff bis zu etwa 1,5% zu hoch sind. Wir halten es für wahrscheinlich, daß auch in diesen Fällen durch eine Wasserabspaltung der zunächst sich bildenden Dihydroverbindungen mit der OH-Gruppe am C₁-Atom der Seitenkette zum Teil Verbindungen entstehen, die eine CH₂-Gruppe in der Seitenkette enthalten.

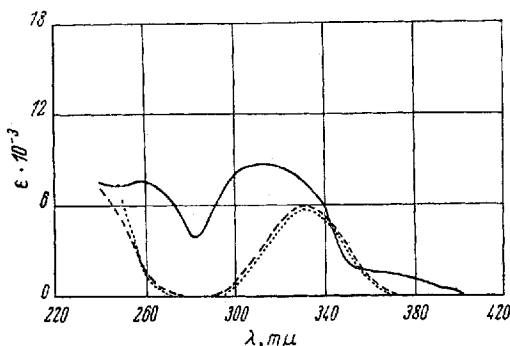
Gleiches gilt für die Kondensation von Glycerinaldehyd oder Dioxyaceton¹⁾ mit I. In diesen Fällen sollten die u.U. entstehenden 6-Oxy-2-amino-8- oder 9-methyl-pteridine durch eine *C*-Methyl-Bestimmung leicht nachgewiesen werden können. Wir haben bei der Kondensation von Dioxyaceton-diacetat mit I eine Verbindung erhalten, die bei der *C*-Methyl-Bestimmung nach Kuhn-Roth 0,68 Mol. Essigsäure lieferte und die Zusammensetzung eines 6-Oxy-2-amino-methyl-pteridins hatte. Das 6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin⁵⁾ gab unter gleichen Versuchsbedingungen 0,65 Mol. Essigsäure. Somit enthält auch das Kondensationsprodukt aus Dioxyaceton-diacetat und I eine CH₃-Gruppe, die auf die oben diskutierte Weise zustandegekommen ist.

Die Bildung einer CH₂-Gruppe in der Seitenkette ist zu vermeiden, wenn man von der Osonstufe der Zucker ausgeht. Wir hatten früher gezeigt⁴⁾, daß sich Aryl-isoglykosamine durch Hydrazine bis zur Osonstufe dehydrieren lassen (ebenso Fructose, nicht aber Glucose) und darauf ein Verfahren zur Herstellung von *d-arabo*-Tetraoxy-butyl-chinoxalin begründet, das Ausbeuten bis zu 90% d.Th., auf II ber. lieferte. Mit I an Stelle von III verliefen die Versuche ähnlich befriedigend. Wir verwendeten einen Überschuß an II, da uns I wertvoller war, und erhielten das Kondensationsprodukt in 65 bis 70-proz. Ausbeute. Es stellt das 6-Oxy-2-amino-8-[*d-arabo*-tetraoxy-butyl]-pteridin (VII) dar, was auf folgende Weise sichergestellt werden konnte: Durch Auskochen mit Wasser wurden eine leichter lösliche Fraktion (~20%) und eine schwerer lösliche gewonnen. Beide wurden mit alkalischer Permanganat-Lösung oxydiert, wobei in beiden Fällen die 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(8) (VIII) erhalten wurde, die durch ihr Absorp-

⁵⁾ J. H. Mowat, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad, C. W. Waller, R. B. Angier, J. Semb, D. B. Cosulich u. Y. Subbarow, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 14 [1948].



tionsspektrum in $n/_{10}$ HCl⁵) identifiziert wurde (Abbild. 1). Das Absorptionsspektrum der 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(9) ist nach den Angaben von E. L. R. Stokstad und Mitarbeitern⁵) so stark verschieden von dem der Carbonsäure-(8), wovon wir uns durch eigene Aufnahmen überzeugt haben (Abbild. 1), daß eine einwandfreie Identifizierung durch das Absorptionsspektrum möglich ist. Das Spektrum der aus reiner Folinsäure⁶)



Abbild. 1. Ultraviolettabsorptionsspektren.

- Säure VIII: 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(8) in $n/_{10}$ HCl,
 $c = 10.48 \times 10^{-6}$ Mol/l; $d = 10.0$ cm.
 - - - - - 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(9) (aus 6-Oxy-2-amino-
 9-methyl-pteridin) in $n/_{10}$ HCl,
 $c = 10.19 \times 10^{-6}$ Mol/l; $d = 10.0$ cm.
 ····· Säure VI: 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(9),
 $c = 10.46 \times 10^{-6}$ Mol/l; $d = 10.0$ cm.

(Aufnahmen mit Zeiss Qu 24; Perutz phototechnische Platte A, blauempfindlich.)

durch Abbau gewonnenen 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(8) deckte sich praktisch vollständig mit dem unserer Abbausäure aus VII.

Im Einklang mit unseren Versuchen steht die Kondensation von I mit *d*-Glucoson⁷) und mit Glucose bzw. Fructose²) in Gegenwart von Hydrazin. Unter geeigneten Bedingungen soll dabei ebenfalls VII als Hauptprodukt entstehen.

Bei der Oxydation von VII mit Perjodat wurde unter Verbrauch von 6 Oxydationsäquivalenten der 6-Oxy-2-amino-pteridinaldehyd-(8) (IX) in 85–95-proz. Ausbeute erhalten. Mit 5 *n* NaOH erleidet er eine Cannizzarose Reaktion zur Säure VIII und dem 6-Oxy-2-amino-8-oxymethylpteridin. Mit *p*-Toluidin oder *p*-Amino-benzoesäureestern bildet er Schiffsche Basen und gibt mit Phenylhydrazin ein äußerst schwer lösliches, orangefarbenes Phenylhydrazon.

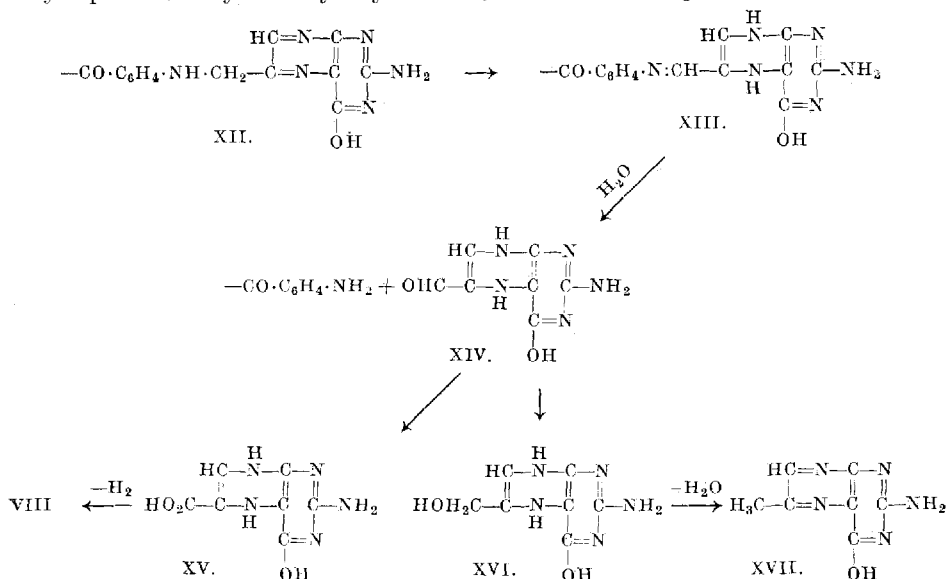
Der Aldehyd IX konnte mit *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure (X) hydrierend kondensiert werden. Dabei entstanden zunächst im Pyrazinkern hydrierte Produkte, die durch Dehydrieren, z.B. mit Jod, in Folinsäure (Pteroyl-*l*-glutaminsäure²) (XI) übergeführt werden konnten.

⁶) Lederle Laboratories, Pearl River, New York.

⁷) Science (New York) **103**, 667 [1947]; Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 14, 19, 23, 25, 27 [1948].

Anmerkung: Nach Stokstad und Mitarbeitern⁸⁾ kann der Fermentation *L. casei* Faktor (Pteroyl-triglutaminsäure) mit Schwefliger Säure so gespalten werden, daß dabei neben Pyrrolidon-carbonsäure-(2) und *p*-Amino-benzoesäure ein Aldehyd entsteht, der z.B. mit Phenylhydrazin zu einem unbeständigen Phenylhydrazon reagiert. Durch Stehenlassen mit Alkalien unter aeroben Bedingungen entstand aus diesem Aldehyd die Carbonsäure VIII und das 6-Oxy-2-amino-8-methyl-pteridin. Zu der Entstehung des Methylprodukts schreiben die Autoren: „The presence was unexpected and its mode of formation is obscure“.

Wenn man annimmt, daß bei der Spaltung mit Schwefliger Säure aus der Pteridyl-methyl-aminobenzoyl-Verbindung XII zunächst durch Wasserstoffverschiebung in den Pyrazinkern eine Schiffsche Base, z.B. XIII, entsteht, die dann zu einem 6-Oxy-2-amino-dihydropteridinaldehyd XIV hydrolysiert wird, so wird die Bildung der Carbonsäure und



des Methylprodukts durch die anschließende Behandlung mit Lauge verständlich. Durch eine Cannizzarische Reaktion entsteht einerseits eine Dihydrocarbonsäure XV, die durch Luftsauerstoff zu VIII dehydriert wird. Die andererseits aber bei der Dismutation sich bildende Dihydro-oxymethyl-Verbindung XVI kann sich leicht, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, durch Wasserabspaltung zur Methylverbindung XVII aromatisieren.

Den Herren Dr. R. Konrad und G. Klose danken wir bestens für die Aufnahmen der Absorptionsspektren und Hrn. K. Wacker für eifrige und geschickte Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche⁹⁾.

6-Oxy-2-amino-9-[*d*-erythro-2',3',4'-trioxy-butyl]-pteridin (IV): 10 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat und 20 g *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin wurden in 320 ccm Wasser und 80 ccm 2*n* Essigsäure unter Stickstoff 1 Stde. gekocht. Alsbald nach Beginn des Siedens nahm die Lösung eine tiefrote Farbe an, die allmählich einer Braunfärbung Platz machte. Nach dem Erkalten wurde das Kondensationsprodukt abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde es 2 mal in verd. Ammoniak-Lösung mit Tierkohle behandelt, durch Ansäuern mit Essigsäure wieder ausgefällt und alsdann aus Wasser umkristallisiert. Blaßgelbes, mikrokristallines Pulver; Ausb. 2.1 g; $[\alpha]_D^{20}$: -46° (in $n/10$ NaOH; $c = 1.15$). Zur Analyse wurde bei 110^o/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_5$ (267.3) Ber. C 44.94 H 4.90 N 26.21
Gef. „ 45.12, 45.35 „ 4.92, 4.89 „ 26.21, 26.26.

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 70, 10 [1948].

⁹⁾ Mikroanalysen von Dr. F. Fischer; fast alle untersuchten Pterine waren stark hygroskopisch und mußten vor der Analyse scharf getrocknet werden.

6-Oxy-2-amino-pteridin-acetaldehyd-(9) (V): 1 g IV wurde in 500 ccm Wasser und 10 ccm 2 *n* Essigsäure suspendiert und unter Rühren auf 90° erwärmt. Im Verlauf von 15 Min. wurden 4.1 g Natriumperjodat (80-proz., ber. auf Na₂H₃JO₆) eingetragen. Das Ausgangsmaterial ging in Lösung, es erfolgte Braunfärbung und es trat ein geringer Niederschlag auf. Nachdem insgesamt 20 Min. erhitzt worden war, ergab eine Perjodat-Bestimmung einen Verbrauch von 4.0 Oxydationsäquivalenten. Es wurde noch heiß von einem geringen braunen Rückstand abfiltriert. Nach dem Ansäuern des Filtrats mit Essigsäure fiel ein feinkrystalliner, gelber Niederschlag aus, der aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert wurde.

C₈H₇O₂N₅ (205.2) Ber. C 46.83 H 3.43 N 34.14 Gef. C 46.30 H 3.33 N 32.96.

6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(9) (VI): Die Oxydation von IV wurde mit alkal. Kaliumpermanganat-Lösung in der Hitze nach den Angaben von Stokstad und Mitarb. vorgenommen²⁾. Die Säure wurde je einmal aus Ammoniakwasser + Essigsäure umgefällt, aus 2 *n* NaOH krystallisiert und nach der Zerlegung des Natriumsalzes mit verd. Salzsäure und Waschen mit Wasser bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

C₇H₅O₃N₅ (207.2) Ber. C 40.58 H 2.42 Gef. C 40.00 H 2.74.

6-Oxy-2-amino-8-[*d-arabo-tetraoxybutyl*]-pteridin (VII). a) Aus reinem *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin: 18 g *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin und 14 g Hydrazinhydrat wurden in 85 ccm Wasser und 8.5 ccm Eisessig 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgeschiedene *p*-Toluidin ausgeäthert. Zu der wäbr. Lösung fügte man 200 ccm Wasser, 5 ccm Eisessig und 10 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-Natriumhydrogensulfit-Verbindung und erhitzte 20 Min. zum Sieden. Bereits wenige Minuten nach Beginn des Erwärmens begann die Ausscheidung des Kondensationsprodukts. Es wurde heiß abgesaugt und durch Aufnehmen in verd. Ammoniak-Lösung, Behandeln mit Tierkohle und Wiederausfällen mit Essigsäure gereinigt. Ausb. 7 g; [α]_D²⁰: -88.5° (in *n*₁₀ NaOH; *c* = 1.108).

Zur Analyse wurde bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

C₁₀H₁₃O₅N₅ (283.2) Ber. C 42.36 H 4.62 N 24.72 Gef. C 42.28 H 4.81 N 24.61.

b) Aus Glucose ohne Isolierung von *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin: 20 g Glucose, 16 g *p*-Toluidin, 5 ccm Wasser und 1 ccm 2 *n* HCl wurden 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Bildung von *p*-Tolyl-*d*-isoglucosamin erfolgte. Dann fügte man 12 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat, 400 ccm Wasser, 15 ccm Eisessig und 12 ccm Hydrazinhydrat hinzu. Beim Erhitzen unter Rückfluß begann nach ungefähr 15 Min. das Kondensationsprodukt auszufallen. Nach 1 Stde. wurde das freigeordnete *p*-Toluidin mit Wasserdampf zum großen Teil abgeblasen. Nach dem Erkalten wurde VII abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen. Ausb. 9.1 g; [α]_D²⁰: 83.6° (in *n*₁₀ NaOH; *c* = 1.16).

Für die weiteren Umwandlungen zu IX, X und XI wurde die nach diesem Verfahren gewonnene Verbindung VII verwendet.

C₁₀H₁₃O₅N₅ (283.2) Ber. C 42.36 H 4.62 N 24.72 Gef. C 42.32 H 4.76 N 24.78.

6-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(8) (IX): a) Bestimmung der Oxydationsäquiv.: 300 mg VII wurden in einer Lösung von Kaliumperjodat in 300 ccm Wasser und 4 ccm 2 *n* H₂SO₄ suspendiert und bei 20° geschüttelt. Die Bestimmung des Perjodates erfolgte durch Versetzen einer Probe mit verd. Natronlauge bis eben zur Rotfärbung von Phenolphthalein, Zugabe von Natriumhydrogencarbonat und Kaliumjodid und Titration mit Arsenit.

Angew. 770 mg KJO₄; verbr. nach 24 und 48 Stdn. 700 mg KJO₄ = 6.08 Oxydationsäquivalente.

Im Verlauf des Oxydationsversuchs hatte sich der Aldehyd in citronengelber Form ausgeschieden. Er wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 208 mg (Theorie 204 mg, wasserfrei).

b) Präparative Darstellung: 10 g VII wurden in 1.5 l Wasser und 25 ccm 2 *n* Essigsäure suspendiert. Dazu gab man 40 g Natriumperjodat (80-proz. auf Na₂H₃JO₆ ber.) und erwärmte im Verlauf von 45 Min. unter Rühren auf 90°. Während dieser Zeit wurden in Anteilen insgesamt 50 ccm 2 *n* Essigsäure zugegeben. Nachdem sichergestellt war, daß noch ein geringer Perjodatüberschuß vorhanden war, wurde heiß von einem kleinen orangegelben Rückstand abfiltriert und das Filtrat (pH 7) mit 20 ccm Eisessig angesäuert. Ausb. 5.7 g = 85% d.Th.; in anderen Versuchen wurden bis zu 95% d.Th. an Aldehyd erhalten. Bis 360° erhitzt zeigte der Aldehyd keinen Schmelzpunkt. Er ist leicht löslich in verd. Natronlauge, löst sich in heißer Natriumhydrogencarbonat-

Lösung unter Kohlendioxyd-Entwicklung auf und kann aus viel Wasser umkrystallisiert werden, wobei er in citronengelben Nadelchen erhalten wird. Zur Analyse wurde eine Probe aus sehr viel Wasser umkrystallisiert und bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_7H_5O_2N_5$ (191.2) Ber. C 43.98 H 2.63 N 36.64 Gef. C 43.80 H 2.80 N 36.60.

6-Oxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(8) (VIII): VII wurde mit alkal. Kaliumpermanganat-Lösung heiß oxydiert, wie von Stokstad und Mitarbb. für derartige Verbindungen angegeben wurde⁹). Die Säure wurde einmal als Natriumsalz krystallisiert; nach dessen Zerlegung mit verd. Salzsäure wurde mit Wasser gewaschen und bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_7H_5O_3N_5$ (207.2) Ber. C 40.58 H 2.42 N 33.82 Gef. C 40.05 H 2.56 N 33.90.

Schiffsche Base aus 6-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(8) und *p*-Toluidin: 100 mg IX wurden in 300 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig heiß gelöst und dazu 500 mg *p*-Toluidin gegeben; alsbald begann die Schiffsche Base sich auszuscheiden. Zur Analyse wurde das gelbe Rohprodukt verwendet, das mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet worden war.

$C_{14}H_{12}ON_6$ (280.3) Ber. C 59.98 H 4.31 N 29.99 Gef. C 59.49 H 4.31 N 29.90.

Schiffsche Base aus 6-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(8) und *p*-Aminobenzoessäure-methylester: 100 mg Aldehyd IX, 2 g Natriumacetat und 100 mg Natriumhydrogencarbonat wurden in 500 ccm siedendem Wasser gelöst; dann wurden 250 mg *p*-Amino-benzoessäure-methylester und 0.5 ccm Eisessig zugefügt. Alsbald begann die Ausscheidung der Schiffschen Base; sie wurde mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Zur Analyse wurde das Rohprodukt verwendet.

$C_{15}H_{12}O_2N_6$ (324.3) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.90 Gef. C 55.00 H 4.04 N 24.10.

Folinsäure (Pteroyl-*l*-glutaminsäure) (XI): 500 mg 6-Oxy-2-amino-pteridin-aldehyd-(8), 1 g *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure, 300 mg Natriumhydrogencarbonat, 2 g Natriumacetat und 50 mg kolloidales Platin, das in 5 ccm Wasser mit 0.4 ccm Chinolin geschüttelt worden war, wurden in 180 ccm 96-proz. Alkohol und 20 ccm Wasser 1 Stde. bei 120–130° und 20 atü Wasserstoff geschüttelt. Noch heiß wurde vom ausgeflockten Katalysator und unverändertem Aldehyd abfiltriert, das hellgelbe Filtrat mit 200 ccm Wasser verdünnt, abgekühlt und mit Jod und Stärke bis zur beständigen Blaufärbung titriert. Ein geringer Jodüberschuß wurde mit Ascorbinsäure entfernt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde mit Salzsäure auf p_H 3 eingestellt und nach längerem Stehenlassen die Folinsäure abzentrifugiert. Ausb. nach dem Umkrystallisieren aus Wasser 250 mg; zur Analyse wurde bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{19}H_{19}O_6N_7$ (441.4) Ber. C 51.70 H 4.34 N 22.22 Gef. C 51.28 H 4.41 N 21.99.

Die lufttrockene Substanz enthält 2 Mol. Krystallwasser.

$C_{19}H_{19}O_6N_7 + 2H_2O$ (477.4) Ber. N 20.54 Gef. N 20.30.

$[\alpha]_D^{20}$: +16° (in $n/_{10}$ NaOH; $c = 0.76$).

Im Test mit *Streptococcus faecalis* R und *Lactobacillus casei* ergab sich, daß so hergestellte Produkte 10–40% Folinsäure enthielten; desgl. waren sie bei perniziöser Anämie (20 mg peroral pro Tag) wirksam. Der Reticuloecytenanstieg setzte nach 4–5 Tagen ein, und anschließend verbesserte sich das rote Blutbild beträchtlich, wie es für Folinsäure in der amerikanischen Literatur angegeben wird.

Um ein rein hellgelbes Produkt zu erhalten, kann die Folinsäure den bekannten Reinigungsoperationen⁷⁾ unterworfen oder an „saurem“ Aluminiumoxyd adsorbiert und mit Phosphat-Lösung von p_H 6 wieder eluiert werden. Das gelbe Nebenprodukt der Synthese wird noch näher untersucht. An Stelle des verwendeten Platin-Katalysators konnten mit ähnlichem Erfolg auch Nickel-Kontakte und Raney-Nickel herangezogen werden; auch bei der Reduktion mit Zinkstaub wurden geringe Mengen Folinsäure erhalten.

6-Oxy-2-amino-8.9-dimethyl-pteridin: 1 g 6-Oxy-2.4-diamino-5-acetamino-pyrimidin-dihydrat wurde in 100 ccm Wasser und 0.5 ccm konz. Salzsäure mit einer Lösung von 0.5 g Diacetyl in 10 ccm Wasser versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach $1/2$ -stdg. Kochen trat Trübung auf, die sich schnell verstärkte. Nach 1 Stde. wurde abzentrifugiert, in verd. Ammoniak-Lösung gelöst und durch Verkochen des Ammoniaks das 6-Oxy-2-amino-8.9-dimethyl-pteridin wieder ausgeschieden; Ausb. 0.45 g. Zur Analyse wurde bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_8H_9ON_5$ (191.2) Ber. C 50.25 H 4.74 N 36.64 Gef. C 50.18 H 4.70 N 36.37.

6-Oxy-2-amino-8(?)-methyl-pteridin; 0.4 g Dioxyaceton-diacetat (Schmp. 46–47°) wurden mit 0.5 g des Sulfats von I in 50 ccm Wasser 1 Stde. gekocht. Die zwi- schendurch klare Lösung trübte sich allmählich durch ausgeschiedenes Kondensations- produkt. Nach dem Erkalten wurde mit Natriumacetat bis auf p_H 5 abgestumpft. Zur Analyse wurde 2mal aus Wasser umkrystallisiert; getrocknet wurde bei 110°/12 Torr über Diphosphorpentoxyd.

$C_7H_7ON_5$ (177.12) Ber. C 47.46 H 3.96 N 39.55 Essigsäure 1.0 Mol.

Gef. „ 47.16 „ 3.95 „ 39.19 Essigsäure 0.68 Mol. (Kuhn-Roth).

6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin: Die Darstellung geschah durch Konden- sation von Methylglyoxal mit 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin (I) in essigsaurer Lösung. Gereinigt wurde über das krystallisierte Natriumsalz^{5,7}). Bei der C-Methyl- Bestimmung nach Kuhn-Roth wurden 0.65 Mol. Essigsäure erhalten. Daß die reine 9-Methyl-Verbindung vorlag, wurde durch Abbau mit Natronlauge nach J. Weylard, M. Tishler und A. E. Erickson¹⁰) zur 2-Amino-6-methyl-pyrazin-carbonsäure-(3) (Schmp. 211–212°) bewiesen. Aus dem 6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin wurde durch Oxydation mit alkal. Permanganat-Lösung in der Hitze die 6-Oxy-2-amino-pteridin-carbon- säure-(9) erhalten, die über das krystallisierte Natriumsalz gereinigt wurde⁶). Das Ab- sorptionsspektrum ist in der Abbild. 1 wiedergegeben.

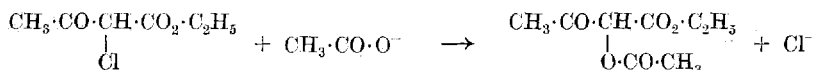
6. Hans Henecka: Zur Kenntnis der β -Dicarbonyl-Verbindungen, IV. Mitteil.*): Umwandlung von α -Chlor- γ -alkoxy-acetylaceton in β -Oxy- α -alkoxy- α' -methyl-furan.

[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 11. April 1947.)

Durch Einwirkung von Kaliumacetat in Eisessig auf α -Chlor- γ -alkoxy-acetylaceton entsteht unter intermolekularer Abspaltung von Chlorwasserstoff ein β -Oxy- α -alkoxy- α' -methyl-furan; der Mechanis- mus dieser unter Umlagerung verlaufenden Reaktion wird als H-An- ionotropie gedeutet.

Das Halogen der α -Halogen- β -keto-carbonsäureester ist, wenn auch nicht allzu leicht, zu doppelten Umsetzungen befähigt. So erhält man durch längere Einwirkung von Kaliumacetat in siedendem Eisessig die entsprechenden α -Acet- oxy-Derivate, z. B.:



Der Grund für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit ist darin zu erblicken, daß die Voraussetzung für diese nach dem anionischen Substitutionsmecha- nismus verlaufende Reaktion die Abspaltung des Halogens als Ion unter Hinter- lassung eines Kations mit Oktettlücke am α -C-Atom ist, eine Reaktion, die der hohen induktiven Stabilisierung des Oktetts des α -C-Atoms wegen nur schwierig eintritt und nur ermöglicht wird durch die hohe Elektronenaffinität des Halogenatoms. Andererseits wird die Reaktion dadurch erleichtert und in Gang gebracht, daß unter den angewandten Bedingungen das Chlor-Ion aus dem Gleichgewicht entfernt wird, da es sich als Kaliumchlorid krystallin abscheidet, wodurch das Gleichgewicht zugunsten des Kations verschoben

¹⁰) Journ. Amer. chem. Soc. 67, 802 [1945].

*) III. Mitteil.: B. 81, 197 [1948].