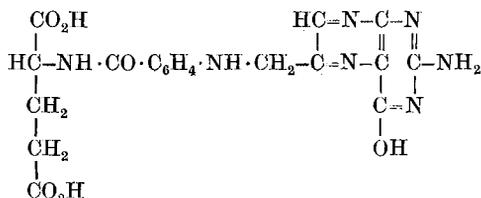


64. Friedrich Weygand und Volker Schmied-Kowarzik: Weitere Folinsäure-Synthesen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]
(Eingegangen am 25. März 1949.)

Bei der Kondensation von 2.2.3-Tribrom-propionaldehyd oder 1.1.3-Tribrom-aceton mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin und *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure bzw. *p*-Amino-benzoessäure bildet sich Folinsäure bzw. Pteroinsäure.

Wie wir früher mitgeteilt haben^{1,2)}, findet bei solchen Synthesen von Pterinen, bei denen zunächst Dihydroformen zu erwarten sind, eine Aromatisierung unter Abspaltung von Wasser, Ammoniak oder *p*-Amino-benzoessäure statt, wenn in 8- oder 9-Stellung Substituenten der Form $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ bei den zunächst zu erwartenden Dihydroformen stehen. Über gleichartige Beobachtungen wurde auch von Angier u. Mitarbb.³⁾ bezüglich des $-\text{CH}_2$ -Halogen- und des $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Restes berichtet.



Um diesen für die Synthese von Folinsäure (s. d. obenstehende Formel) und verwandten Verbindungen unerwünschten Vorgang zu vermeiden, schien es uns zweckmäßig, solche Verbindungen mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin und *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure zu kondensieren, die unmittelbar die gewünschten Pteridin-Derivate geben sollten, ohne daß Dihydroformen auftreten. Wir haben zu diesem Zweck den 2.2.3-Tribrom-propionaldehyd und das 1.1.3-Tribrom-aceton herangezogen⁴⁾.

Aus 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin, 2.2.3-Tribrom-propionaldehyd und *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure erhielten wir unter den verschiedensten Kondensationsbedingungen bis zu 9% Folinsäure, mit *S. faecalis R* mikrobiologisch bestimmt. Aus den beiden erstgenannten Verbindungen und *p*-Amino-benzoessäure wurde in analoger Weise Pteroinsäure gewonnen. In diesem Falle erhielten wir bei Ausführung der Kondensation in Glykol bis zu 13% Pteroinsäure.

Wegen der nicht leichten Zugänglichkeit des 2.2.3-Tribrom-propionaldehyds verwendeten wir dann das 1.1.3-Tribrom-aceton, dessen Herstellung aus Aceton ausgearbeitet wurde. Es entstand ebenfalls Folinsäure (mikrobiologisch mit *S. faecalis R* und mit *Staph. aureus KiAu*⁵⁾ bestimmt), die leicht gereinigt

¹⁾ F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, *Experientia* **4**, 427 [1948].

²⁾ F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, *B.* **82**, 25 [1949].

³⁾ R. B. Angier, C. W. Waller, J. H. Boothe, J. H. Mowat, J. Semb, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad und Y. Subbarow, *Journ. Amer. chem. Soc.* **70**, 3029 [1948].

⁴⁾ V. Schmied-Kowarzik, Diplomarbeit, Heidelberg 1948.

⁵⁾ E. F. Möller, F. Weygand u. A. Wacker, *Ztschr. Naturforsch.*, im Druck.

werden konnte. Ein Überschuß an Tribromaceton, ebenso das Arbeiten in Glykol (bei $\sim 70^\circ$) erhöhte die Ausbeute; es wurden bis zu 14% d.Th. Folin-säure erhalten. In etwa gleicher Ausbeute wurde Pteroinsäure bei Ersatz der Aminobenzoylglutaminsäure durch *p*-Amino-benzoesäure gewonnen.

Im Versuchsteil beschreiben wir ferner die Kondensation von 2-Brom-propionaldehyd mit 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin, die zunächst zu einem 6-Oxy-2-amino-9-methyl-dihydropteridin führte, das mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zum 6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin dehydriert werden konnte. Seine Konstitution ergab sich aus dem nach J. Weijlard, M. Tishler und A. E. Erickson⁶⁾ durchgeführten Abbau, wobei die 2-Amino-6-methyl-pyrazin-carbonsäure-(3) vom Schmp. 212° erhalten wurde.

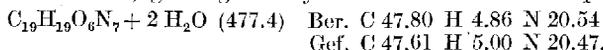
Anmerkung bei der Korrektur*): Inzwischen wurde uns bekannt, daß auch in zwei amerikanischen Patentschriften**) Synthesen von Folin-säure mit 1.1.3-Trihalogen-aceton bzw. 1.1.3-Tribrom-propionaldehyd niedergelegt sind.

Beschreibung der Versuche.

Folin-säure aus 6-Oxy-2,3,5-triamino-pyrimidin (I), *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure (II) und 2.2.3-Tribrom-propionaldehyd (III).

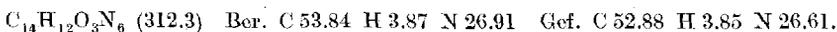
1.9 g des Hydrochlorids von I, 2.1 g II und 6 g kryst. Natriumacetat wurden in 200 cem Wasser heiß gelöst. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 2.4 g III⁷⁾ in 200 cem Äthanol eingetropt. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen wurde heiß filtriert (Rückstand A), das Filtrat auf p_{H} 3.5 gebracht und gekühlt. Der braune Niederschlag wurde mit verd. Natriumacetat-Lösung ausgekocht, worauf aus dem Filtrat durch Zusatz von 2 *n* HCl bis p_{H} 3.5 die Folin-säure abgeschieden wurde. Die gelbbraune Fällung (120 mg) enthielt 60% Folin-säure. Der Rückstand A wurde mit verd. Natriumacetat-Lösung ausgekocht, das Filtrat auf p_{H} 3.5 eingestellt und gekühlt; Ausb. 110 mg mit einem Gehalt von 40% Folin-säure.

Wurde mit 2.5 Mol. III zunächst ohne Zusatz von Natriumacetat in der Kälte gearbeitet und nach einigen Stdn. die alkalisch gemachte Lösung 15 Min. erhitzt, so bildeten sich 9% Folin-säure. Zur Analyse wurde auf die weiter unten angegebene Weise (Behandeln mit Frankonit KL) gereinigt. Analyse eines lufttrockenen Präparates:



Pteroinsäure aus 6-Oxy-2,3,5-triamino-pyrimidin (I), *p*-Amino-benzoesäure und 2.2.3-Tribrom-propionaldehyd (III).

A) 2.4 g des Hydrochlorids von I, 1.4 g *p*-Amino-benzoesäure und 6.8 g kryst. Natriumacetat wurden in 200 cem Wasser heiß gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 3 g III in 200 cem Äthanol versetzt und 1 Stde. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag mit verd. Natriumacetat-Lösung ausgekocht und das Filtrat mit Essig-säure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde durch nochmaliges Auskochen mit Natriumacetat-Lösung und Ansäuern des Filtrates gereinigt; es wurden 200 mg mit einem Gehalt von 25% Pteroinsäure = 1.8% erhalten. Zur Analyse wurde nochmals umgefällt.



B) 1.2 g des Sulfats von I, 0.7 g *p*-Amino-benzoesäure und 2 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 10 cem Glykol im Ölbad unter Rühren auf 100° erwärmt. Dann wurde eine Lösung von 1.5 g III in 5 cem Glykol + 5 cem Methanol binnen 25 Min. eingetropt. Nach weiteren 15 Min. Erwärmen auf 100° wurde in 100 cem Wasser gegossen und auf p_{H} 4 eingestellt. Der erhaltene braune Niederschlag wurde 2mal mit verd. Natriumacetat-Lösung ausgekocht; die Filtrate wurden mit Essigsäure angesäuert. Ausb. 600 mg mit einem Pteroinsäuregehalt von etwa 35%.

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 802 [1945].

^{*}) 18. Juli 1949.

^{**)} Amerikan. Pat. 2 443 165 vom 8. 6. 1948 u. 2 444 002 vom 26. 6. 1948.

⁷⁾ A. Berlande, Bull. Soc. chim. France [4] **37**, 1385 [1925].

Tribromaceton.

Das 1.1.3-Tribrom-aceton war bisher nur als Nebenprodukt bei der Bromierung von Bromaceton⁸⁾ und von 1.1-Dibrom-aceton⁹⁾ erhalten worden.

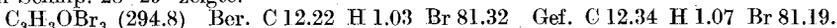
Wir haben zunächst aus Aceton durch Bromieren in verd. Essigsäure das 1.3-Dibrom-aceton hergestellt, das in Eisessig weiter bromiert wurde.

1.) Die Mischung von 500 ccm Aceton, 1600 ccm Wasser und 375 ccm Eisessig wurde im Wasserbad auf 70° erhitzt. 650 ccm Brom (1.8 Mol.) wurden langsam eingetropfelt, so daß nie ein Bromüberschuß vorhanden war. Nach beendeter Reaktion wurden 800 ccm kaltes Wasser zugefügt und nach dem Erkalten wurde die ölige Schicht (830 g) abgetrennt und ohne weitere Behandlung 2mal i. Vak. fraktioniert. Es wurden so erhalten: 60 g Monobromaceton vom Sdp.₂₀ 43–44°, 20 g 1.1-Dibrom-aceton vom Sdp.₂₀₋₂₃ 65 bis 70°, 473 g 1.3-Dibrom-aceton vom Sdp.₂₁₋₂₂ 97–98° und 50 g höher bromierte Acetone.

Aus den 473 g 1.3-Dibrom-aceton wurden durch Abpressen auf Ton 320 g reines Produkt vom Schmp. 26.5° erhalten.

2.) 210 g 1.3-Dibrom-aceton wurden in 500 ccm Eisessig gelöst auf 80–90° erwärmt. Dann wurden 150 g Brom in 500 ccm Eisessig im Verlaufe einer Stde. zugeetropfelt. Sobald die Reaktion eingesetzt hatte, konnte die Wärmezufuhr unterbrochen werden; die Temperatur hielt sich auf etwa 90°. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der ölige Rückstand i. Vak. fraktioniert. Vorlauf: 50 g nicht genügend bromiertes Produkt, Hauptmenge: 180 g 1.1.3-Tribrom-aceton vom Sdp.₁₄ 114–116°, Nachlauf: 21 g 1.1.1.3-Tetra-brom-aceton vom Sdp.₁₃ 132–133°, nach dem Abpressen auf Ton farblose Krystallmasse vom Schmp. 36–37° (Lit.¹⁰⁾ 37–38°).

Das erhaltene Tribromaceton stellte zunächst eine blaßgelbliche Flüssigkeit dar, die nach längerem Stehen im Eisschrank krystallisierte und nach dem Abpressen auf Ton den Schmp. 28–29° zeigte.



Tafel. Folinsäureausbeuten aus I, II und IV bei der Darstellung unter verschiedenen Bedingungen.

Nr.	Ansatz in Mol	Molares Verhältnis von I : II : IV	Mol N-acetat	Lösungsmittel	IV gelöst in	Temp.	Ausbeute an Folinsäure in %
1	1/50	1 1 1	0	500 ccm Wasser	100 ccm Äthanol	20°	7.3
2	1/300	1 1 1	3	75 ccm Wasser	20 ccm Äthanol	90°	2.6
3	1/300	1 1 1	3	75 ccm Wasser	20 ccm Äthanol	20°	3.7
4	1/300	1 1 1	2.5*)	35 ccm Glykol	3 ccm Glykol + 7 ccm Methanol	20° → 70°	6.2
5	1/200	1 1 2	0**)	100 ccm Wasser	35 ccm Äthanol	20°	10.8
6	1/100	1 1 2.5	0**)	100 ccm Wasser	30 ccm Äthanol	20°	12.5
7	1/200	1 1 2	3*)	40 ccm Glykol	5 ccm Glykol + 7 ccm Methanol	20° → 80°	14.0
8	1/200	1 2 1	0	150 ccm Wasser	25 ccm Äthanol	20°	5.0

*) wasserfrei

**) laufend durch Natriumhydroxyd-Zusatz auf p_H 3–4 gehalten.

Folinsäure aus 6-Oxy-2.3.5-triamino-pyrimidin (I), *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure (II) und 1.1.3-Tribrom-aceton (IV).

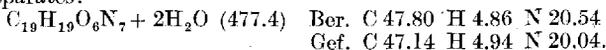
0.8 g des Sulfats von I, 0.85 g II und 0.7 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 35 ccm Glykol suspendiert. Unter Rühren wurden 1.5 g (1.5 Mol.) IV, gelöst in 3 ccm Glykol + 7 ccm Methanol, zugeetropfelt. Das Gemisch, das alsbald dunkelbraun wurde, wurde zunächst ½ Stde. bei Zimmertemperatur gerührt, dann wurde ½ Stde. auf 70–80° unter Rühren erhitzt. Noch heiß wurde in 100 ccm Wasser gegossen und mit verd. Natronlauge auf p_H 3.5 eingestellt. Der nach einigen Stdn. abgetrennte Niederschlag wurde mit 500 ccm Wasser + verd. Natronlauge + Natriumacetat (p_H 7) ausgekocht; braune Begleit-

⁸⁾ E. D. Hughes, Journ. chem. Soc. London 1931, 3323.

⁹⁾ H. B. Watson, Journ. chem. Soc. London 1932, 1213.

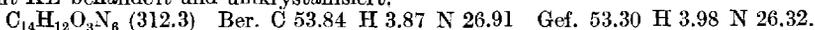
¹⁰⁾ W. K. Song, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 22, 286 [1903].

stoffe konnten mit Frankonit KL entfernt werden. Das Filtrat wurde auf p_{H} 3.5 gebracht und gekühlt. Der erhaltene Niederschlag enthielt 45% Folinsäure, die zu 6% d.Th. entstanden war. Zur weiteren Reinigung wurde nochmals mit Frankonit bei p_{H} 7 behandelt, bei p_{H} 3.5 ausgefällt und schließlich aus Wasser umkrystallisiert. Analyse eines luft-trockenen Präparates:



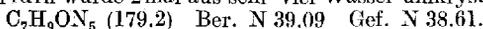
Pteroinsäure aus 6-Oxy-2.3.5-triamino-pyrimidin (I), *p*-Amino-benzoessäure und 1.1.3-Tribrom-aceton (IV).

3.6 g des Sulfats von I und 2.1 g *p*-Amino-benzoessäure wurden in 200 ccm Wasser heiß gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 11 g IV (2.5 Mol.) in 50 ccm Äthanol binnen 5 Min. eingetroppt. Durch Zugabe von verd. Natronlauge hielt man den p_{H} -Wert auf 3–4. Nach 1¼-stdg. Rühren wurde das ausgeschiedene braune Produkt abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Es enthielt 30% Pteroinsäure, die in einer Ausbeute von 11% d.Th. entstanden war. Zur Analyse wurde wie bei Folinsäure mit Frankonit KL behandelt und umkrystallisiert.



6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin.

9.6 g des Sulfats I und 11.2 g kryst. Natriumacetat wurden in 300 ccm 50-proz. Äthanol heiß suspendiert. Zu der noch heißen Suspension wurden 5.4 g 2-Brom-propionaldehyd in 50 ccm Äthanol langsam zugegeben. Nach anfänglicher Violettfärbung wurde die Lösung dunkelbraun und ein Niederschlag trat auf. Man ließ erkalten, säuerte mit Essigsäure an und saugte nach einigen Stdn. ab. Das entstandene 6-Oxy-2-amino-9-methyl-dihydropteridin wurde 2mal aus sehr viel Wasser umkrystallisiert.



Die Dihydroverbindung wurde in verd. Natronlauge gelöst und mit Wasserstoffperoxyd in der Wärme dehydriert. Das erhaltene 6-Oxy-2-amino-9-methyl-pteridin wurde 2mal aus sehr viel Wasser umkrystallisiert.

Der nach Weijlard u. Mitarbb.⁶⁾ vorgenommene Abbau mit Natriumhydroxyd bei 180° lieferte die 2-Amino-6-methyl-pyrazin-carbonsäure-(3) vom Schmp. 212° und dem Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe 212°, wodurch die Stellung der Methylgruppe festgelegt ist.

65. Georg Denk: Über basische Sulfate des Cadmiums*).

[Aus dem Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 15. März 1949.)

Im System $\text{CdO}/\text{CdSO}_4/\text{H}_2\text{O}$ wurden mit Sicherheit drei basische Sulfate nachgewiesen, nämlich $\text{CdSO}_4 \cdot 3\text{Cd}(\text{OH})_2$, $\text{CdSO}_4 \cdot 2\text{Cd}(\text{OH})_2$ und $\text{CdSO}_4 \cdot \text{Cd}(\text{OH})_2$.

$\text{CdSO}_4 \cdot \text{Cd}(\text{OH})_2$ entsteht aus $\text{CdSO}_4 \cdot 2\text{Cd}(\text{OH})_2$ in wäbr. Cadmiumsulfat-Lösung von einer bestimmten Konzentration an und zwar um so schneller, je höher die Temperatur und je höher die Cadmiumsulfat-Konzentration in der Lösung ist.

Auch mit Natriumcarbonat kann $\text{CdSO}_4 \cdot \text{Cd}(\text{OH})_2$ gefällt werden.

Die Beständigkeit der Verbindungen gegen Wasser wurde untersucht.

Auf Grund von Titrationskurven berechnet W. Feitknecht¹⁾, daß beim Fällen von Cadmiumsulfat in wäßriger Lösung mit Natriumhydroxyd primär nur die Verbindung $\text{CdSO}_4 \cdot 3.5\text{Cd}(\text{OH})_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ entstehen kann. Diese ist aber unbeständig und wandelt sich

* In den Jahren 1945 bis 1947 erschienen von W. Feitknecht und von J. Byé insgesamt 5 Arbeiten über dieses Problem. Infolge des derzeitigen Mangels an ausländischer Literatur erhielt ich hiervon erst 1947 durch die Referate des Chem. Zentralblatts, C. (Verlag Chemie) 1947 I, 976, 977, 1071, Kenntnis, zu einer Zeit, als meine Arbeit im wesentlichen schon abgeschlossen war. Meine Beobachtungen decken sich im allgemeinen mit denen von Feitknecht und Byé, in einigen Punkten führen sie jedoch weiter; diese seien hier kurz mitgeteilt. ¹⁾ Helv. chim. Acta 28, 1444 [1945].