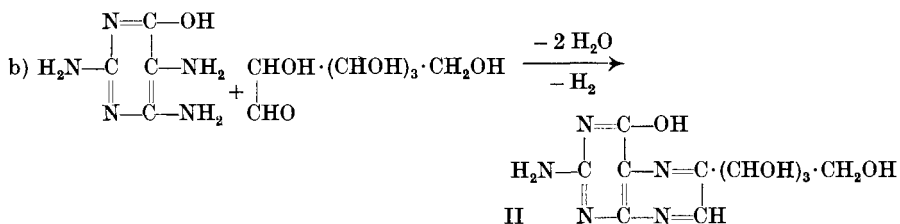
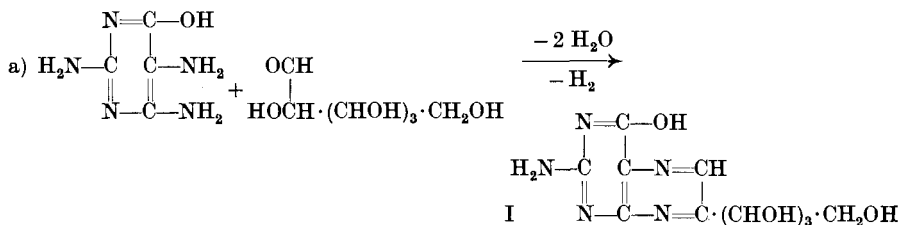


134. Über Kondensationsprodukte aus 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Zuckern

von P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart.

(24. III. 47.)

Zucker, und zwar sowohl Aldosen, wie Ketosen lassen sich mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin kondensieren, wobei sich Verbindungen vom Pteridin-Typus bilden. Mit Aldohexosen könnte sich der Reaktionsvorgang nach Gleichung a) oder nach Gleichung b) vollziehen:



Je nachdem wird ein 9-Tetraoxybutyl-pteridin (I) oder ein 8-Tetraoxybutyl-pteridin (II) entstehen. Obwohl diese Frage noch nicht definitiv gelöst ist, sprechen doch gewichtige Beobachtungen, auf die wir in einer späteren Abhandlung zurückkommen werden, dafür, dass sich bei der erwähnten Reaktion allein oder in überwiegender Menge die 9-Tetraoxybutyl-Verbindungen (I) bilden. Wir bezeichnen daher diese Verbindungen vorläufig als 9-(oder 8?)-Tetraoxybutyl-pterine usw. und wollen damit der Unsicherheit, die bezüglich ihrer Struktur noch besteht, Rechnung tragen.

Aus solchen Kondensationsprodukten aus Aldosen und 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin haben wir bisher die folgenden hergestellt:

| | | |
|---------------------------------------|--|--------|
| mit <i>d</i> (-)-Arabinose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>d</i> -erythro-trioxypropyl-pteridin | (III) |
| mit <i>l</i> (+)-Arabinose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>l</i> -erythro-trioxypropyl-pteridin | (IV) |
| mit <i>d</i> (-)-Xylose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>d</i> -threo-trioxypropyl-pteridin | (V) |
| mit <i>l</i> (+)-Xylose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>l</i> -threo-trioxypropyl-pteridin | (VI) |
| mit <i>d</i> (+)-Glucose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>d</i> -arabo-tetraoxybutyl-pteridin | (VII) |
| mit <i>d</i> (+)-Galaktose: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)- <i>d</i> -lyxo-tetraoxybutyl-pteridin | (VIII) |
| mit <i>d,l</i> -Glycerin- aldehyd: | 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-oxymethyl-pteridin | (IX) |

Alle diese Pteridine sind krystallisierte, in heissem Wasser sehr schwer, aber mit steigender Zahl der Hydroxylgruppen zunehmend lösliche, in den meisten organischen Lösungsmitteln fast unlösliche Stoffe. Ihr amphoterer Charakter kommt in ihrer Löslichkeit in starken Säuren und Basen zum Ausdruck. Die neutralen und wässrigen Lösungen fluoreszieren intensiv himmelblau, die alkalischen ebenfalls blau, aber schwächer, saure Lösungen schwach grünlich. Die Zersetzungspunkte dieser Verbindungen liegen sehr hoch (über 300°). Trägt man sie in konz. farblose Jodwasserstoffsäure ein, so färbt sich diese infolge Jodausscheidung rotbraun.

Einige der beschriebenen Pteridine ergaben auch nach sehr häufigem Umkrystallisieren bei der Analyse etwas zu hohe Kohlenstoff- und Stickstoffwerte. Die Ursache dieser auffallenden Unstimmigkeit ist noch unklar, da es schwierig ist, eine intramolekulare Wasserabspaltung in Pteridinmolekeln der Struktur I und II anzunehmen.

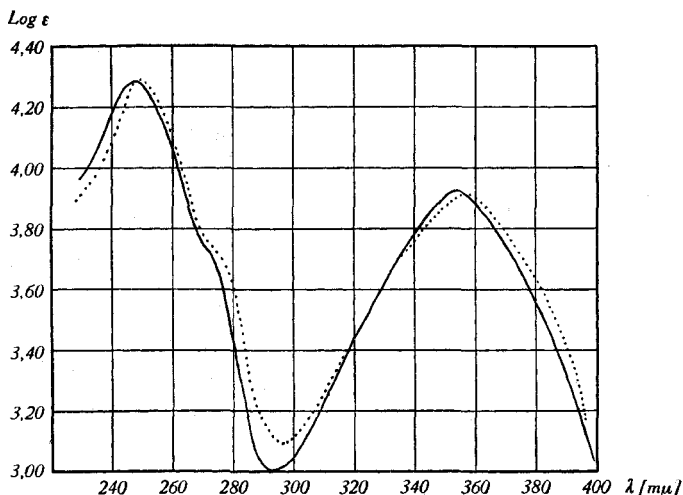


Fig. 1.

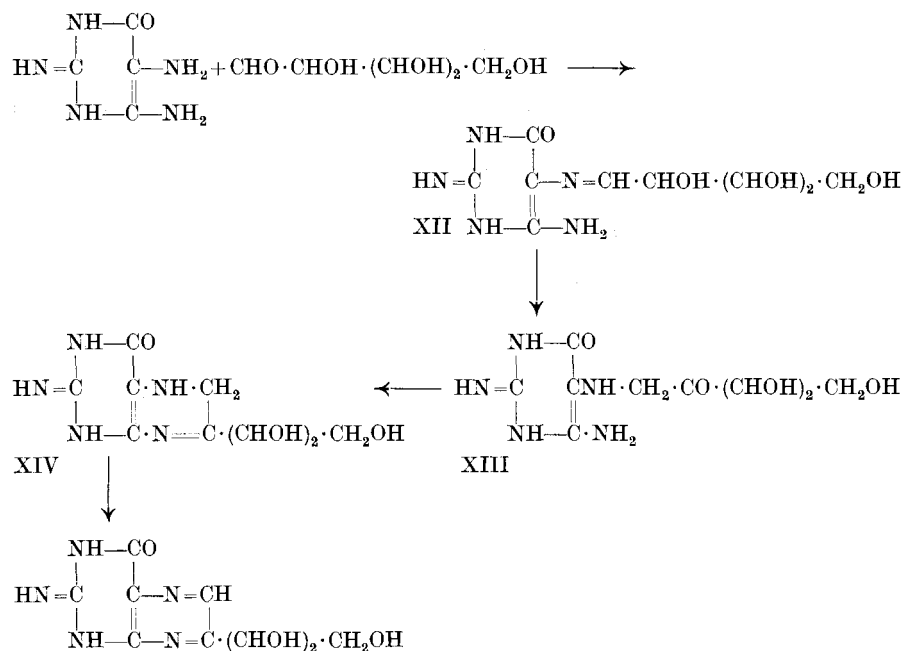
Kondensationsprodukte von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin mit

1. Glycerinaldehyd: ——— 2. Dioxy-aceton: ······

d-Fructose, als Beispiel einer Ketose, reagiert mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin in ähnlicher Art wie *d*-Glucose, aber das Reaktionsprodukt ist von demjenigen, das mit Glucose entsteht, verschieden. Wenn man dem Kondensationsprodukt mit Glucose die Struktur des 2-Amino-6-oxo-9-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridins (I) zuerteilt, so würde der Verbindung aus *d*-Fructose die Konstitution des 2-Amino-6-oxo-8-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridins (II) zukommen müssen. Auch die Kondensationsprodukte aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Gly-

cerinaldehyd einerseits, Dioxy-aceton andererseits¹⁾ sind verschieden, was sich allerdings nicht in den Absorptionsspektren ausdrückt; letztere besitzen — entsprechend den gleichartigen chromophoren Systemen — praktisch übereinstimmende Gestalt (vgl. Fig.1). Absorptions-Spektrum des 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8[?])-arabo-tetraoxybutyl-pterin in 0,1-n. Natronlauge, siehe Figur 2.

Bezüglich des Verlaufes der Reaktionen, die sich bei der Kondensation des Triamino-oxy-pyrimidins mit den Zuckern abspielen, kann man die Annahme machen, dass eine primär gebildete *Schiffsche* Base (XII) eine Umlagerung („*Amadori*“-Umlagerung²⁾) zur Carbonylverbindung (XIII) erfährt, die hierauf unter Wasseraustritt das Pteridin-dihydrid (XIV) bildet; letzteres unterliegt schliesslich der Dehydrierung:



Die „*Amadori*“-Umlagerung wurde bisher hauptsächlich bei Hexosen und nur in sehr geringem Masse bei Pentosen beobachtet³⁾. Dass in unserem Fall auch Pentosen mit dem Diamin in guten Ausbeuten reagieren, kann auf die Schwerlöslichkeit des gebildeten Pterins zurückgeführt werden.

¹⁾ Dieses Kondensationsprodukt wurde laut privater Mitteilung erstmals im Laboratorium der Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel hergestellt.

²⁾ *Fr. Weygand*, B. **73**, 1259 (1940).

³⁾ *P. Griess, G. Harrow*, B. **20**, 2205 (1887). — *H. Ohle* u. Mitarb., B. **67**, 155 (1934); **75**, 1536 (1942).

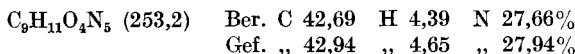
Experimenteller Teil.

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-erythro-trioxypropyl-pteridin (Formel III).

2,8 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin werden unter CO₂ oder Stickstoff in 50 cm³ siedendem Wasser gelöst, 3 g *d*(-)-Arabinose und 1,2 cm³ Eisessig zugegeben und die Mischung im Sieden gehalten. Zuerst färbt sich diese rot. Nach einigen Minuten beginnt die Abscheidung eines gelb bis bräunlich aussehenden Niederschlages und gleichzeitig hellt sich die rote Farbe der Lösung auf. Nach 2 Stunden lässt man erkalten, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit verdünnter Essigsäure, Wasser und schliesslich mit Alkohol und Äther. Ausbeute 3,6 g. Dieses Rohprodukt krystallisiert man aus kochendem Wasser unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle zweimal um (für 2,5 g ist ca. 1 Liter siedendes Wasser notwendig). Beim Abkühlen scheidet sich das 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-erythro-trioxypropyl-pteridin als hellgelber, mikrokrySTALLINER Niederschlag ab. Man trocknet bei 100° im Hochvakuum.

Die Substanz färbt sich von ca. 270° an dunkel und zersetzt sich in der Gegend von 350° vollständig unter Ausstossen eines weissen Sublimates. Ihre neutrale wässrige Lösung fluoresziert stark himmelblau, die alkalische ebenfalls blau, jedoch schwächer, die saure Lösung schwach grünlich.

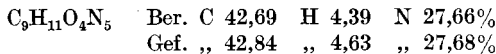
Trägt man die Verbindung in konz. farblose Jodwasserstoffsäure ein, so färbt sich diese infolge von Jodausscheidung tief rotbraun.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,4^{\circ} \text{ in } 0,1\text{-n. Natronlauge.}$$

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*l*-erythro-trioxypropyl-pteridin (Formel IV).

Die Verbindung wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die vorbeschriebene Substanz hergestellt unter Verwendung von *l*(+)-Arabinose statt *d*(-)-Arabinose. 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*l*-erythro-trioxypropyl-pteridin unterscheidet sich vom 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-erythro-trioxypropyl-pteridin nur in der optischen Drehung, die entgegengesetzt ist.

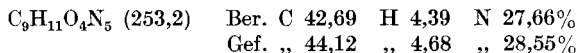


$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,3^{\circ} \text{ in } 0,1\text{-n. Natronlauge.}$$

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-threo-trioxypropyl-pteridin (Formel V).

Die Herstellung erfolgte durch zweistündiges Erhitzen eines Gemisches von 4,7 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin, gelöst in 100 cm³ Wasser, 2 cm³ Eisessig und 5,5 g *d*(-)-Xylose, gelöst in 20 cm³ Wasser. Während der Reaktion wurde reiner Stickstoff durch das Gefäss geleitet. Das ausgefallene Reaktionsprodukt (6,3 g) haben wir aus viel heissem Wasser unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert.

Die Verbindung wurde in mikrokrySTALLINER und fast farbloser Form erhalten. Sie löst sich in heissem Wasser sehr schwer, in kaltem nur spurenweise. Die Lösungen fluoreszieren intensiv blau.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-0,61 \cdot 100}{1 \cdot 1,2034} = +50,6^{\circ} \text{ (in } 0,1\text{-n. Natronlauge).}$$

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-l-threo-trioxypropyl-pteridin (Formel VI).

Die Verbindung wurde wie das vorbeschriebene *d*-Isomere gewonnen, wobei *l*(+)-Xylose als Ausgangsmaterial diente.

| | | | | | | |
|-------------------|--------|-------|---|------|---|--------|
| $C_9H_{11}O_4N_5$ | Ber. C | 42,69 | H | 4,39 | N | 27,66% |
| | Gef. „ | 44,15 | „ | 4,70 | „ | 28,17% |

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,66 \cdot 100}{1 \cdot 1,3044} = -50,7^{\circ} \text{ (in 0,1-n. Natronlauge).}$$

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridin (Formel VII).

In eine Lösung von 4 g *d*-Glucose in 35 cm³ Wasser trägt man 2 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin ein und erhitzt hierauf das Gemisch im Stickstoffstrom auf dem siedenden Wasserbad am Rückflusskühler. Das Triamino-oxy-pyrimidin löst sich auf, und nach einer halben Stunde beginnt die Pteridinverbindung auszufallen. Diese wird nach 3-stündigem Erhitzen abgutscht und aus siedendem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert.

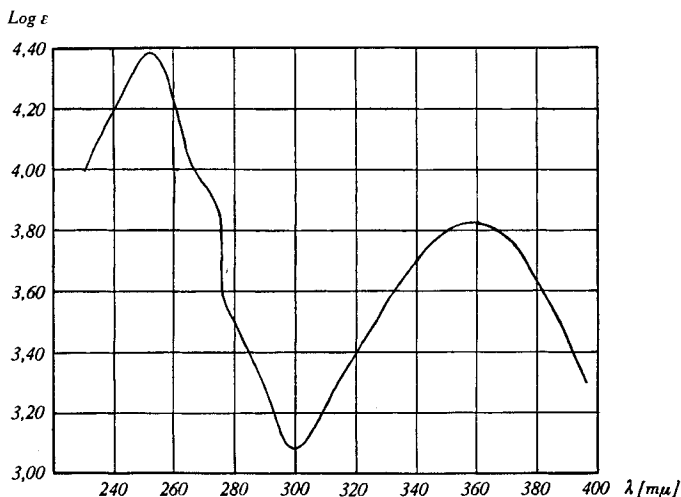


Fig. 2.

Kondensationsprodukt von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit *d*-Glucose.

Das 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridin ist ein sehr schwach gelbliches mikrokristallines Pulver. Die Fluoreszenz in neutraler Lösung ist sehr intensiv violettblau, in alkalischer Lösung schwächer blau, in saurer Lösung schwach grün. Die Substanz zersetzt sich gegen 300° ohne zu schmelzen. Aus konz. Jodwasserstoffsäure scheidet sie Jod aus.

| | | | | | | |
|------------------------------|--------|-------|---|------|---|--------|
| $C_{10}H_{13}O_5N_5$ (283,1) | Ber. C | 42,38 | H | 4,62 | N | 24,72% |
| | Gef. „ | 42,81 | „ | 4,54 | „ | 24,55% |

$$[\alpha]_D^{20} = -68,93^{\circ} \text{ (in 0,1-n. Natronlauge).}$$

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-*d*-lyxo-tetraoxybutyl-pteridin (Formel VIII).

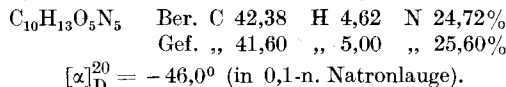
Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte aus *d*-Galactose und 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter denselben Bedingungen wie die Synthese des *d*-Arabo-tetraoxybutyl-pteridins. Auch die Löslichkeiten der beiden Substanzen sind ähnlich.

| | | | | | | |
|----------------------|--------|-------|---|------|---|--------|
| $C_{10}H_{13}O_5N_5$ | Ber. C | 42,38 | H | 4,62 | N | 24,72% |
| | Gef. „ | 42,66 | „ | 4,81 | „ | 26,30% |

$$[\alpha]_D^{20} = +25^{\circ} \text{ (in 0,1-n. Natronlauge).}$$

2-Amino-6-oxy-8-(oder 9?)-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridin
(aus *d*-Fructose) (Formel II).

2 g Fructose werden in 20 cm³ Wasser gelöst, hierauf wird 1 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin zugesetzt, die Luft im Reaktionsgefäß durch reinen Stickstoff ersetzt und die Mischung auf 80—90° erhitzt. Nach einigen Minuten erfolgt klare Lösung und kurz darauf beginnt ein Niederschlag auszufallen. Nach 3-stündigem Erhitzen wird der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle umkrystallisiert. Die Substanz ist farblos und besitzt mikrokristallinen Charakter. Zur Analyse wurde bei 110° im Vakuum getrocknet.



Das aus *d*-Fructose erzeugte 2-Amino-6-oxy-8-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridin ist in Wasser schwerer löslich als die aus *d*-Glucose erhaltene Pteridinverbindung (2-Amino-6-oxy-9-*d*-arabo-tetraoxybutyl-pteridin).

2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-oxymethyl-pteridin (Formel IX).

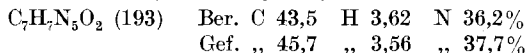
1,4 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin wurden in 20 cm³ siedendem Wasser, das mit 1 cm³ Eisessig angesäuert worden war und durch das ein CO₂-Strom geleitet wurde, gelöst. Hierauf haben wir eine Lösung von 0,9 g *d*,*l*-Glycerinaldehyd in 5 cm³ Wasser zugegeben und die nunmehr braungelb gewordene Lösung 2 Stunden im Sieden gehalten. Schon nach kurzer Zeit begann sich das Reaktionsprodukt als gelbes Pulver abzuschneiden. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Wasser, zuletzt mit Alkohol und Äther gewaschen. Das Produkt wog 2 g.

Zur Reinigung wurde das Rohpterin in 50 cm³ siedendem Wasser aufgeschlämmt und durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht. Nach der Behandlung mit Tierkohle und dem Filtrieren schied sich das 2-Amino-6-oxy-9-(oder 8?)-oxymethyl-pteridin beim Erkalten in sulfatfreien, leicht gelb gefärbten, zu Büscheln vereinigten Nadelchen ab.

Ein Teil des Rohpterins wurde auch durch Umkrystallisieren aus Wasser ohne Säurezusatz gereinigt. 1 g löst sich in ungefähr 1,5 Liter siedendem Wasser. Durch Filtration kann eine kleine Menge einer braunen, flockigen Verunreinigung abgetrennt werden. Das Pterin scheidet sich aus der erhaltenden Lösung in den gleichen Krystallen wie aus der schwefelsauren Lösung ab.

Die Substanz zeigt keinen charakteristischen Schmelzpunkt, sondern beginnt oberhalb 350° zu verkohlen. Sie löst sich in der Kälte leicht in Sodalösung und in Natronlauge, in starken Säuren ist sie, besonders in der Hitze, gut löslich. In Lösung zeigt sie blaue Fluoreszenz, die bei Zugabe von Säure einer sehr schwachen grünlichen, bei Zugabe von Laug einer schwächeren blauen Fluoreszenz weicht.

Analysiert wurden viele Fraktionen der Substanz, nachdem sie mehrere Stunden bei höherer Temperatur im Hochvakuum getrocknet worden waren. Alle waren nach dem Trocknen leicht hygroskopisch. Die Analysenwerte zeigten untereinander schlechte Übereinstimmung. Zwischen den aus Säure und den aus Wasser umkrystallisierten Fraktionen bestand aber in den Analysen kein prinzipieller Unterschied.



Zürich, Chemisches Institut der Universität.