

In Aceton liess sich mit Methyljodid durch Erwärmen am Rückflusskühler und nachherigem starkem Einengen ein Jodmethylat herstellen, das man zweimal aus Alkohol umkrystallisierte. Smp. 241°, Mischschmelzpunkt mit Tetrahydro-yobyirin-jodmethylat: 205°.

$C_{19}H_{26}N_2$ ,  $CH_3J$  (424,2) Ber. C 56,58 H 6,88% Gef. C 57,03 H 6,89%

Bei der Alkalisierung einer wässrigen Lösung des Jodmethylates bildete sich kein Niederschlag.

### Zusammenfassung.

Aus Yobyirin-jodmethylat wurden N-Methyl-o-dihydro-yobyirin, N-Methyl-(C)-tetrahydro-yobyirin und dessen Jodmethylat, aus Yobyirin Dekahydro-yobyirin und ein Tetrahydro-yobyirin dargestellt und die beiden letzteren Verbindungen ebenfalls in die Jodmethylate verwandelt.

Aus Tetrahyrin-jodmethylat erhielt man durch Reduktionsprozesse N-Methyl-dihydro-tetrahyrin, N-Methyl-hexahydro-tetrahyrin und dessen Jodmethylat.

Yobyirin-chlormethylat wurde in eine dimere Ätherbase übergeführt und letztere zum Di-jodmethylat umgesetzt.

Die Absorptionsspektren, Farbreaktionen und Curarewirkungen der neuen Verbindungen wurden mit jenen einiger Calebassen-Curarealkaloide verglichen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 56. 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(23. I. 49.)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> hatten wir über die Synthese von zwei Pteridinderivaten berichtet, die wir für die beiden isomeren 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl- und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridine (III und IV) ansahen. Wir haben aber schon damals darauf hingewiesen, dass manche Präparate zu hohe Kohlenstoff- und Stickstoffanalysen ergaben und dass die Ursache dieser Erscheinung noch abzuklären sei.

Inzwischen haben R. B. Angier et al.<sup>2)</sup> sowie F. Weygand, A. Wacker und V. Schmied-Kowarzik<sup>3)</sup> gezeigt, dass unter den von

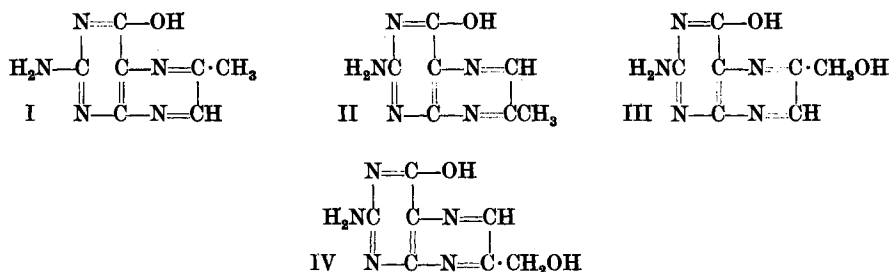
<sup>1)</sup> P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart, Helv. **30**, 1031 (1947); P. Karrer und R. Schwyzer, Helv. **31**, 777 (1948).

<sup>2)</sup> R. B. Angier, C. W. Waller, J. H. Boothe, J. H. Mowat, J. Semb, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad und Y. Subba Row, Am. Soc. **70**, 3029 (1948).

<sup>3)</sup> Exper. **4**, 427 (1948).

uns beschriebenen Bedingungen 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin (I) bzw. 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (II) gebildet werden, die ihre Entstehung einer Abspaltung von  $H_2O$  aus den Oxymethylverbindungen und nachfolgenden Aromatisierung des Pyrazinringes verdanken. Unsere seinerzeit gefundenen zu hohen Kohlenstoff- und Stickstoffwerte finden darin ihre Erklärung.

Leider hatten wir es in unseren früheren Mitteilungen auch unterlassen, darauf hinzuweisen, dass die von uns dargestellten Pteridin-Präparate aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Glycerinaldehyd bzw. Dioxyceton nicht alle in gleicher Weise gewonnen worden sind: einige unter Zusatz von Hydrazin, andere ohne diesen Zusatz. Es hat sich nunmehr gezeigt, dass dadurch auch die Natur der Reaktionsprodukte in einem gewissen Ausmass beeinflusst wird.



Wir haben die ganze Frage einer erneuten Prüfung unterzogen, wobei sich Farbreaktionen, die wir auffanden, für die Charakterisierung der 8- und 9-isomeren Methyl- und Oxymethyl-pteridine nützlich erwiesen; mit deren Hilfe gelingt es, die Einheitlichkeit oder Uneinheitlichkeit dieser Pterine festzustellen.

Herr Prof. *M. Viscontini* hatte gefunden, dass sich solche einfache Pteridine leicht acetylieren lassen und dass die Acetylderivate gutes Krystallisationsvermögen und verhältnismässig gute Löslichkeit in verschiedenen organischen Lösungsmitteln besitzen<sup>1)</sup>. In der Folge zeigte es sich, dass die Acetylderivate der vier Pteridine I bis IV zu deren Reinigung und Identifizierung nützlich sind; sie besitzen auch einigermaßen scharfe Zersetzungspunkte. Die Stellung ihrer Acetylreste bleibt vorläufig offen; während die beiden isomeren 2-Amino-6-oxy-methyl-pteridine I und II Monoacetate liefern, werden die beiden isomeren 2-Amino-6-oxy-oxymethyl-pteridine III und IV zu Diacetaten acetyliert, in denen ein Acetylrest die Oxymethylgruppe verestert. Alle Acetate können durch Alkalien schon bei Zimmertemperatur sehr leicht zu den freien Pteridinen verseift werden.

Zur Herstellung der reinen Verbindungen I bis IV haben wir folgende Umsetzungen benützt:

<sup>1)</sup> Vorher hatten wir schon die Acetylierbarkeit von Pterinen, die aus Zuckern synthetisiert worden waren, beobachtet. (Dissertation *B. Erden*, Zürich.)

a) 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin (I) aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Acetol.

b) 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (II) aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Methylglyoxal.

c) 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin (III) aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Dioxyaceton.

d) 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin (IV) aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Oxymethylglyoxal.

Diese vier Kondensationsprodukte ergaben gut kristallisierte Acetate, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser und Alkohol die folgenden Eigenschaften besaßen:

	Krystallhabitus	Smp.	Misch-Smp.
Monoacetat aus I . . .	tonnenförmige Plättchen	272° (Zers.)	} 250—275° (Zers.)
Monoacetat aus II . . .	Stäbchen	295° (Zers.)	
Diacetat aus III . . .	Platten	213° (Zers.)	} 187—197° (Zers.)
Diacetat aus IV . . .	Nadeln	225° (Zers.)	

Durch Verseifung dieser Pteridinderivate mit 0,1-n. NaOH in der Kälte erhielten wir die freien Pterine in kristallisierter Form, die im Gegensatz zu den farblosen oder nur sehr schwach gelb gefärbten Acetylderivaten hellgelb sind.

Bei der Behandlung dieser Pterine mit 20-proz. Schwefelsäure und mit 85-proz. Ameisensäure nehmen die Lösungen nach längerem Erwärmen charakteristische Färbungen an:

	Schwefelsäure	Ameisensäure
2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin (I) . .	rot, beständig	rein blau, bei künstl. Licht blaurot, in Alkali grün
2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (II) . .	gelb	gelb
2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin (III)	orangerot	braun
2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin (IV)	rot	braun

Das einmal aus Wasser umkristallisierte Kondensationsprodukt von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Methylglyoxal enthält neben II auch etwas I (2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin), wie die intensiven Färbungen zeigen. Erst nach der Reinigung über das Acetat erhielten wir das reine 9-Isomere.

Nach *J. H. Mowat et al.*<sup>1)</sup> entsteht aus Methylglyoxal in überwiegender Menge das 9-Methylderivat; unser Produkt aus Acetol ist davon verschieden, folglich kommt ihm die Konstitution des 8-Methylpteridin-derivates zu. Bestätigt wird diese Schlussfolgerung durch die

<sup>1)</sup> Ann. N. Y. Acad. Sci. **48**, 279 (1946); Am. Soc. **70**, 14 (1948).

U.V.-Absorptionsspektren, die mit den Angaben, die von den amerikanischen Autoren<sup>1)</sup> über die beiden Isomeren gemacht worden waren, übereinstimmen. Nach unserer früheren Mitteilung<sup>2)</sup> besitzt das Kondensationsprodukt aus Dioxyaceton die Konstitution des 2-Amino-6-oxy-8-oxy-methyl-pteridins, das davon verschiedene Produkt aus Oxy-methyl-glyoxal muss das 9-Isomere sein. Die Spektren dieser beiden Isomeren weisen ähnliche charakteristische Unterschiede (besonders in saurer Lösung) wie diejenigen der beiden Methyl-pteridine auf, wenn auch nicht in so ausgeprägter Form (Fig. 1 und 2).

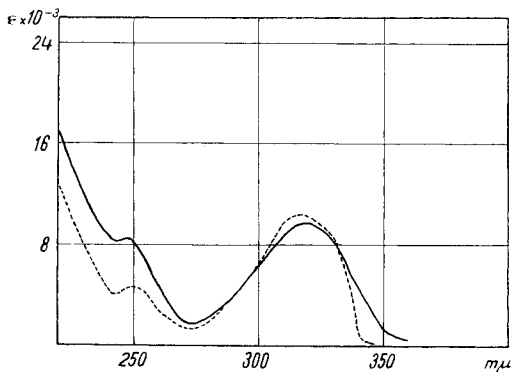


Fig. 1.

— 2-Amino-6-oxy-8-oxy-methyl-pteridin  
 - - - 2-Amino-6-oxy-9-oxy-methyl-pteridin  
 in 0,1-n. HCl

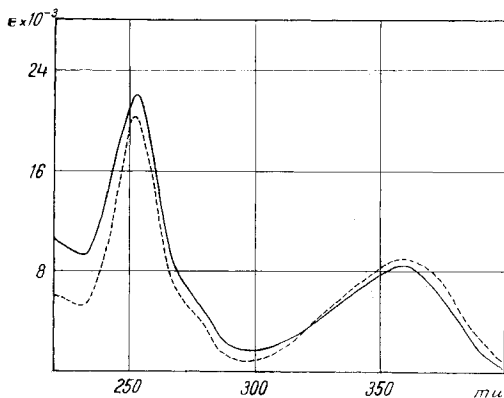


Fig. 2.

— 2-Amino-6-oxy-8-oxy-methyl-pteridin  
 - - - 2-Amino-6-oxy-9-oxy-methyl-pteridin  
 in 0,1-n. NaOH.

<sup>1)</sup> Ann. N. Y. Acad. Sci. **48**, 279 (1946); Am. Soc. **70**, 14 (1948).

<sup>2)</sup> Loc. cit.

Während man auf Grund der Absorptionsspektren der vier freien, von uns untersuchten Pterine I–IV eine Aussage über den Ort des Substituenten im Pyrazinring machen kann (8- oder 9-Stellung), gelingt es anhand der Spektren der Acetylderivate über die Art des Substituenten (Methyl- oder Oxymethyl-) Aufschluss zu erhalten. Die Spektren der Acetate der Stellungsisomeren sind bei beiden Paaren fast identisch, bei den Oxymethyl-derivaten erweisen sich aber die Maxima der langwelligen Banden gegenüber denjenigen der Methyl-derivate um 6–7  $m\mu$  nach längeren Wellen verschoben (vgl. Fig. 3 bis 6).

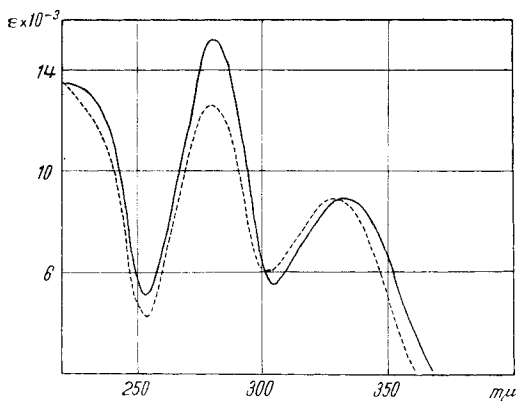


Fig. 3.

— Diacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridins  
 - - - - - Monoacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridins  
 in 0,1-n. HCl.

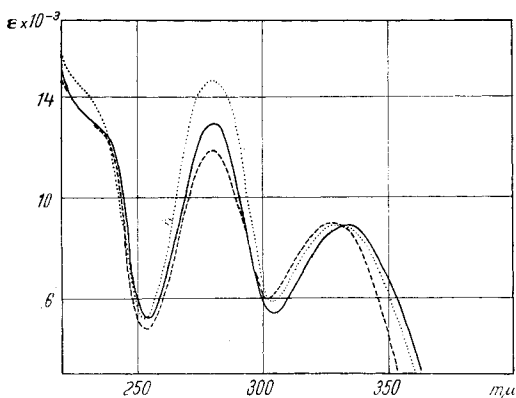


Fig. 4.

— Diacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridins  
 - - - - - Monoacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridins  
 ······ Acetylderivat „B<sub>2</sub>“  
 in 0,1-n. HCl.

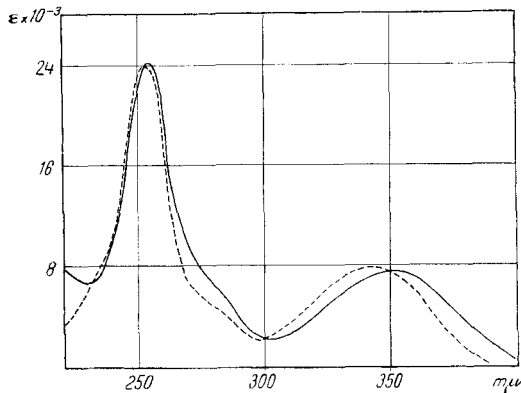


Fig. 5.

- Diacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridins  
 - - - - Monoacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridins  
 in 0,1-n. NaOH.

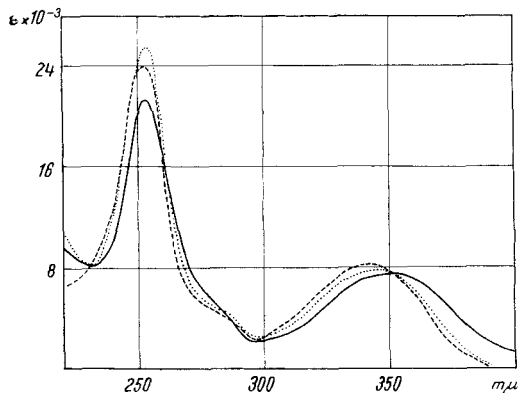


Fig. 6.

- Diacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridins  
 - - - - Monoacetylderivat des 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridins  
 ..... Acetylderivat „B<sub>2</sub>“  
 in 0,1-n. NaOH.

Wir haben versucht, die Acetate der Methyl-derivate I und II von denen der Oxymethyl-derivate III und IV durch Verteilungs-chromatographie mit Wasser als der ruhenden und Butanol als der beweglichen Phase zu trennen. Bei der Untersuchung des Kondensationsproduktes aus Glycerinaldehyd und 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin konnten wir eine gewisse Anreicherung, aber keine Trennung erzielen (vgl. den experimentellen Teil). Dazu liegen die  $R_F$ -Werte der ver-

schiedenen Verbindungen, wie wir uns durch „Papierchromatogramme“ überzeugen konnten, zu nahe:

Acetyl-2-amino-6-oxy-8-methyl-pteridin . . . .	$R_F = 0,336$
Diacetyl-2-amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin . .	$R_F = 0,391$
Acetyl-2-amino-6-oxy-9-methyl-pteridin . . . .	$R_F = 0,330$
Diacetyl-2-amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin .	$R_F = 0,400$

Die Substanzflecken beobachteten wir unter der Analysenquarzlampe anhand ihrer Fluoreszenz.

Bei der Untersuchung der Kondensationsprodukte aus 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Dioxyaceton bzw. Glycerinaldehyd nach den oben entwickelten Methoden konnte man feststellen, dass sich die Kondensationsreaktion nicht nach dem von uns seinerzeit<sup>1)</sup> vermuteten Mechanismus vollzieht, sondern dass die Aromatisierung auf andere Weise, hauptsächlich durch Wasserabspaltung mit geeigneten Oxygruppen und nachfolgende Wasserstoffverschiebung zustande kommt, wie dies in kürzlich erschienenen Arbeiten amerikanischer und deutscher Autoren<sup>2)</sup> für die Kondensation von Glycerinaldehyd und einigen anderen Verbindungen gezeigt worden ist.

In einigen Fällen lässt sich indessen die oxydative Aromatisierung durch Zusatz der berechneten Menge eines Oxydationsmittels, z. B. Hydrazinhydrat (vgl. *H. Ohle* und *M. Hielscher*<sup>3)</sup>) erzwingen. So ergeben nach unseren Feststellungen Glycerinaldehyd und Dioxyaceton, mit der Triamino-oxy-pyrimidinbase ohne Oxydationsmittel (ausser Sauerstoff) kondensiert, die entsprechenden 9- und 8-Methyl-pteridine, währenddem beim Versuch, Acetol unter diesen Bedingungen zu kondensieren, überhaupt keine Reaktion stattfand. Mit Hydrazinzusatz lässt sich hingegen Acetol glatt zum 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin und Dioxyaceton zum 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin kondensieren. Dagegen werden bei der Kondensation von Glycerinaldehyd durch Hydrazinzusatz die Verhältnisse nicht stark geändert; wir konnten in diesem Fall neben den Methyl-pteridinen nur Spuren von Fraktionen isolieren, die in einzelnen Eigenschaften den Oxymethyl-pteridinen glichen.

Nach den geschilderten Erfahrungen scheint es ziemlich ausgeschlossen, dass unter der Einwirkung von Hydrazin auf Ketosen und Oxyketone in unseren Fällen primär Osone, die mit dem Diamin reagieren, entstehen, denn sonst hätten wir mit Acetol und Dioxyaceton unter Zusatz von Hydrazin dieselben Reaktionsprodukte wie aus Methylglyoxal und Oxymethylglyoxal erhalten müssen und nicht die isomeren Verbindungen, wie dies tatsächlich der Fall war.

Diese Tatsachen geben vermutlich auch eine Erklärung für die verschiedenen Resultate, die bei der Kondensation von 2,4,5-Tri-

<sup>1)</sup> *Helv.* **30**, 1031 (1947); **31**, 777 (1948).

<sup>2)</sup> *R. B. Angier et al.*, *Am. Soc.* **70**, 3029 (1948); *F. Weygand, A. Wacker und V. Schmied-Kowarzik*, *Exper.* **4**, 428 (1948).

<sup>3)</sup> *H. Ohle und M. Hielscher*, *B.* **74**, 13 (1941).

amino-6-oxy-pyrimidin und Glucose bzw. Fructose mit und ohne Hydrazinzusatz erhalten worden sind<sup>1)</sup>.

Schliesslich haben wir noch die roten und blauen Verbindungen untersucht, die bei der Einwirkung von Schwefelsäure bzw. von Ameisensäure auf das Kondensationsprodukt von Triamino-6-oxypyrimidin mit Glycerinaldehyd entstehen. Sie bilden sich auch aus den rohen Pteridinpräparaten, die man aus Triamino-oxypyrimidin und Diaminoaceton bzw.<sup>2)</sup> Dichloraceton erhält, was zeigt, dass in diesen Kondensationsprodukten neben den in 9-Stellung substituierten Pteridinen II und IV auch das isomere 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin in kleiner Menge vorkommt.

Die rote Verbindung, die wir Methylpteridinrot nennen wollen, konnten wir in Form von blauroten Nadeln mit grünlichem Oberflächenglanz isolieren; umkrystallisieren liess sich die Substanz jedoch nicht. In manchen Beziehungen gleicht sie dem aus natürlichen Pterinen durch Säureeinwirkung erhaltenen Pterorhodin<sup>3)</sup>. Sie weist aber im Sichtbaren nur eine Absorptionsbande auf (Fig. 7). Durch Alkalien wird ihre Farbe zerstört und es entsteht eine Verbindung (nicht isoliert), deren Absorption im Ultraviolett derjenigen eines Pterins ähnlich ist (Fig. 8). Die rote Verbindung lässt sich mit Wasserstoff katalytisch sowie mit Zink und Säure zu einer farblosen Substanz reduzieren, die an der Luft in kurzer Zeit wieder in die rote zurückverwandelt wird. Trotzdem ist anscheinend für die Entstehung des Methylpteridinrots aus 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin und Schwefelsäure Sauerstoff nicht notwendig, denn es entsteht auch in der evakuierten Ampulle oder unter Durchleiten von Stickstoff.

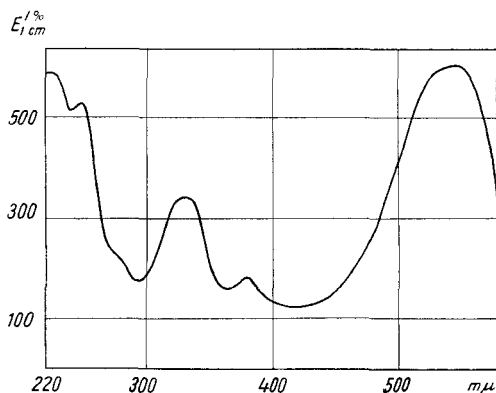


Fig. 7.

„Methylpteridinrot“ in konzentrierter  $H_2SO_4$ .

Maxima: 547 m $\mu$  (600) 380 m $\mu$  (182) 331 m $\mu$  (344) 248 m $\mu$  (530) 222 m $\mu$  (590)

<sup>1)</sup> P. Karrer und R. Schwyzer, *Helv.* **31**, 782 (1948); H. S. Forrest und J. Walker, *Nature* **161**, 308 (1948).

<sup>2)</sup> Vgl. Weygand et al., loc. cit.; R. B. Angier et al., loc. cit.

<sup>3)</sup> R. Purrmann und M. Maas, *A.* **556**, 186 (1944).



Über die blaue Verbindung, die sich bei der Einwirkung von Ameisensäure bildet, wissen wir bisher nur sehr wenig. Sie ist in Alkali schwer löslich und ihre Farbe schlägt darin nach Grün um. Im Gitterspektrographen zeigt die blaue Lösung in Ameisensäure nur eine, breite Bande, deren Schwerpunkt ungefähr bei  $605\text{ m}\mu$  liegt. Es ist uns bisher nicht gelungen, den Stoff krystallisiert zu erhalten.

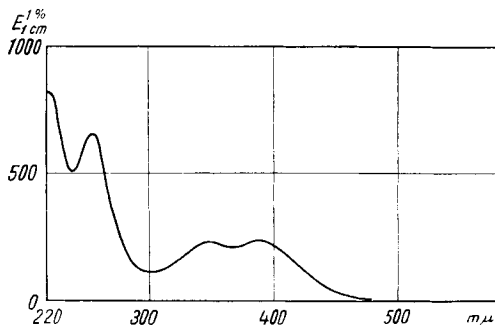


Fig. 8.

„Methylpteridinrot“ mit Alkali zerstört.

0,581 mg Substanz 24 Stunden in  $10\text{ cm}^3$  2-n. NaOH stehen gelassen, dann auf  $50\text{ cm}^3$  aufgefüllt.

Maxima:  $256\text{ m}\mu$  (655)  $349\text{ m}\mu$  (230)  $389\text{ m}\mu$  (232)

Wir beabsichtigen, die hier gewonnenen Erfahrungen bei einer Neubearbeitung der aus 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin und Zuckern entstehenden Pteridinderivate zu verwenden.

Die vorliegende Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes ausgeführt, wofür wir bestens danken.

## Experimenteller Teil.

### 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin (I).

In  $250\text{ cm}^3$  Wasser von  $85^\circ$  löste man 1,4 g Natriumacetat, 3 g 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin-sulfat, 2 g Borsäure und  $1,0\text{ cm}^3$  Eisessig. Zu der violetten Lösung fügte man sodann 1,5 g Acetol in  $2\text{ cm}^3$  Alkohol. Die Farbe der Lösung verschwand sofort. Nach der Zugabe des Acetols wurden  $0,8\text{ cm}^3$  Hydrazinhydrat zufließen gelassen. Nach 15 Minuten begann ein heller Niederschlag auszuflocken, den man nach 5 Stunden heiss abnutschte. Er wurde nach dem Waschen mit heissem Wasser in  $1,5\text{ l}$  siedendem Wasser, das  $5\text{ cm}^3$  2-n. Salzsäure enthielt, gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt und filtriert. Beim Abkühlen erschien die Substanz in Form von hellgelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln. Ausbeute: 0,8 g. Farbreaktionen: Erhitzen mit 20-proz. Schwefelsäure: rote Lösung; Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure: rein blaue Lösung.

$300\text{ mg}$  dieses Produktes kochten wir während 20 Minuten mit  $10\text{ cm}^3$  Essigsäureanhydrid, wobei die Substanz vollständig gelöst wurde und eine hellgelbe Lösung entstand. Das Lösungsmittel verdampfte man im Vakuum, nahm den Rückstand mit  $15\text{ cm}^3$  siedendem Wasser auf, behandelte diese Lösung mit Tierkohle und filtrierte sie. Nach dem Verdampfen auf  $5\text{ cm}^3$  im Vakuum schied sie  $300\text{ mg}$  fast farblose Krystalle aus. Diese löste man darauf noch zweimal aus  $15\text{--}20\text{ cm}^3$  Alkohol um, wobei der Schmelzpunkt auf  $272\text{--}274^\circ$  u. Z. anstieg. Man erhielt auf diese Weise  $130\text{ mg}$  farblose, kleine Plätt-

chen mit tonnenförmigem Umriss. Aus den alkoholischen Mutterlaugen liessen sich weitere Mengen des Acetylierungsproduktes isolieren. Trocknen: 2 Stunden bei 100°/0,01 mm.

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. ,, 49,23	,, 4,10	,, 32,06%

Einen Teil des Acetylderivates löste man in einigen  $cm^3$  0,1-n. NaOH und liess die gelbe Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Man säuerte sie dann mit wenig Salzsäure auf  $p_H = 3-4$  an und sammelte den entstandenen Niederschlag durch Zentrifugieren. Beim Umlösen aus siedendem Wasser bildeten sich feine, hellgelbe Nadeln des freien Pterins I. Trocknen: 4 Stunden bei 130°/0,01 mm.

$C_7H_7ON_5$	Ber. C 47,46	H 3,98	N 39,54%
(177,17)	Gef. ,, 47,17	,, 3,77	,, 40,13%

Farbreaktionen: Erhitzen mit 20-proz.  $H_2SO_4$ : rot. Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure: rein blau, bei künstlichem Licht blaurot. Bande bei 605  $m\mu$ . In Alkali grün.

### 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (II)

Das rohe Pterin stellten wir nach der Vorschrift von *J. H. Mowat et al.* (loc. cit.) aus Methylglyoxal durch Kondensation mit 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin her. Nach dem Umkrystallisieren des rohen Kondensationsproduktes aus Wasser erhielten wir eine hellgelbe, krystalline Substanz, die immer noch die Farbreaktionen des 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridins lieferte.

Nach der für das 8-Isomere (I) gegebenen Vorschrift stellten wir aus diesem Rohmaterial das Acetylderivat her, das in Form farbloser Stäbchen krystallisierte, die sich bei 295° zersetzten. Trocknen: 2 Stunden bei 100°/0,01 mm.

$C_9H_9O_2N_5$	Ber. C 49,32	H 4,14	N 31,96%
(219,22)	Gef. ,, 48,97	,, 3,97	,, 31,53%

Man verseifte eine kleine Menge des Materials, wie oben angegeben, mit 0,1-n. NaOH bei Zimmertemperatur. Nach dem Ansäuern und Umkrystallisieren des ausgeschiedenen Niederschlages aus heissem Wasser erhielt man das freie Pterin als feine, hellgelbe Nadeln die leicht elektrisierbar sind. Die hygroskopische Substanz trocknete man während vier Stunden bei 130° im Hochvakuum. Ausbeute fast quantitativ.

$C_7H_7ON_5$	Ber. C 47,46	H 3,98	N 39,54%
(177,17)	Gef. ,, 47,61	,, 4,21	,, 39,85%

Farbreaktionen: Erhitzen mit 20-proz.  $H_2SO_4$ : gelb. mit rötlichem Stich. Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure: gelb, mit grünlichem Stich.

Die rote bzw. grüne Nuance der Gelbfärbung erscheint erst bei grossen Konzentrationen des Pterins und bei 3- bis 4-stündigem Erwärmen im Wasserbad.

### 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin (III).

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung des reinen Pterinderivates diente uns ein Präparat, das wir früher (loc. cit.) zur Herstellung von Folsäure verwendet hatten. Es war aus Dioxyaceton und 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidinsulfat unter Zusatz von Essigsäure, Borsäure und Hydrazinhydrat nach der Vorschrift, die wir oben für die Kondensation von Acetol mit dem Pyrimidinsalz angegeben haben, hergestellt worden.

Das Rohprodukt löste man aus siedendem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um und erhielt ein leuchtend gelbes Pulver, das anscheinend amorph war. Dieses Produkt trockneten wir über Phosphorpentoxyd im Vakuum und acetylierten 200 mg davon mit 5  $cm^3$  Essigsäureanhydrid in der Siedehitze, bis alle Substanz in Lösung gegangen war (45 Minuten). Darauf wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Beim weiteren Umkrystallisieren aus Alkohol blieb der Schmelzpunkt konstant bei 213° u. Z. Die Ausbeute betrug 170 mg, das sind 60% der Theorie.

$C_{11}H_{11}O_4N_5$	Ber. C 47,65	H 4,00	N 25,24%
(277,24)	Gef. ,, 47,34	,, 4,17	,, 25,97%

Das Acetylierungsprodukt stellt mikroskopische Plättchen dar, die ganz schwach gelb gefärbt sind. Zur Analyse wurde es 2 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

Bei der Verseifung mit 0,1-n. NaOH in der üblichen Weise erhielt man das freie 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin (III) in Form hellgelber, quadratischer bis rechteckiger Plättchen. 150 mg Diacetylverbindung lieferten 65 mg freies, kristallisiertes Pterin, was einer Ausbeute von ca. 62% der Theorie entspricht. Man trocknete die Substanz während 4 Stunden im Hochvakuum bei 130°.

$C_7H_7O_2N_5$	Ber. C 43,53	H 3,65	N 36,27%
(193,15)	Gef. ,, 43,50	„ 3,42	„ 36,55%

Farbreaktionen: Erhitzen in 20-proz.  $H_2SO_4$ : orangerot. Erhitzen in 85-proz. Ameisensäure: braun.

Schon das einmal aus Wasser umkristallisierte Rohprodukt der Kondensation von Dioxyaceton mit dem Pyrimidin (unter Hydrazinzusatz) zeigt diese charakteristischen Färbungen, währenddem das Kondensationsprodukt, das ohne Hydrazinzusatz entsteht, bei der Behandlung mit Ameisensäure die Blaufärbung des 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins erkennen lässt.

#### 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin (IV).

Das benötigte Oxymethyl-glyoxal stellten wir aus Dioxyaceton durch Oxydation mittels Kupfer(II)-acetat nach der Vorschrift von *Evans* und *Waring*<sup>1)</sup> her.

Man löste 2 g 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin-sulfat, 1 g Natriumacetat, 0,6 cm<sup>3</sup> Eisessig und 100 mg Borsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser von 70° und gab die Lösung von 0,9 g Oxymethyl-glyoxal in wenig Wasser hinzu, wobei sofort das Kondensationsprodukt ausfiel. Nach einer halben Stunde sammelte man den Niederschlag und löste ihn aus Wasser um, wobei er amorph anfiel. Das rohe Pterin wog nach dem Trocknen 680 mg.

Bei der Acetylierung in der üblichen Weise blieb ungefähr die Hälfte der Substanz als dunkelbraune, amorphe Masse ungelöst. Nachdem man 45 Minuten lang in der Siedehitze acetyliert hatte, filtrierte man durch ein gehärtetes Filter, verdampfte das Filtrat im Vakuum und kristallisierte den Rückstand aus Alkohol um. Als schwerer lösliche Fraktion liess sich eine hochschmelzende, braune Verunreinigung abtrennen; die nächsten beiden Fraktionen schmolzen bei 195° und bei 180°. Sie wurden vereinigt und aus wenig Wasser umkristallisiert, wobei man fast farblose, zu Büscheln vereinigte Kristallnadeln erhielt, deren Schmelzpunkt von 225° sich nicht mehr erhöhen liess. Im Gemisch mit dem Acetylierungsprodukt von 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin schmolz die Substanz bei 187—197°. (Alle diese Schmelzpunkte sind Zersetzungspunkte, da die Substanzen sich rot färben. Die Zersetzung ist aber nicht so ausgeprägt wie bei den Acetylderivaten der beiden Methyl-pteridine I und II (Verkohlung).) Zur Analyse trocknete man 2 Stunden bei 100° im Hochvakuum.

$C_{11}H_{11}O_4N_5$	Ber. C 47,65	H 4,00	N 25,24%
(277,24)	Gef. ,, 47,75	„ 3,92	„ 25,02%

Von den auf diese Weise erhaltenen 105 mg reiner Substanz verseifte man 50 mg in der üblichen Weise. Das Umkristallisieren des Pterins erfolgte aus 30 cm<sup>3</sup> entlüftetem, mit fünf Tropfen 2-n.HCl angesäuertem Wasser und etwas Tierkohle. Beim Erkalten unter  $CO_2$  erhielt man 40 mg Substanz in Form hellgelber, zu Büscheln vereinigter Nadelchen. Die Substanz scheint in Lösung sauerstoffempfindlich zu sein. Zur Analyse trocknete man sie vier Stunden bei 130° im Hochvakuum.

$C_7H_7O_2N_5$	Ber. C 43,53	H 3,65	N 36,27%
(193,15)	Gef. ,, 43,43	„ 3,68	„ 36,00%

Farbreaktionen: Erhitzen mit 20-proz.  $H_2SO_4$ : rot. Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure: braun.

<sup>1)</sup> *W. L. Evans* und *C. E. Waring*, *Am. Soc.* **48**, 2678 (1926).

### Kondensation von Dioxyaceton mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin ohne Oxydationsmittel.

Man löste 600 mg 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (Base), 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 0,1 g Borsäure in 25 cm<sup>3</sup> Wasser von 80°. Bei der Zugabe von 400 mg Dioxyaceton (in wenig Wasser gelöst) wurde die violette Lösung sofort farblos und nach einigen Minuten begann die krystalline Abscheidung eines hellen Niederschlages (kleine Nadelchen). Nach 45 Minuten bei 80° wurde abgenutscht, gewaschen, getrocknet und gewogen: Ausbeute 160 mg. Das Produkt gibt in Ameisensäure nach längerem Erwärmen auf dem Wasserbad die Blaufärbung des 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridins (1) (Bande bei 605  $\mu\mu$ ), die wegen einer gelben Verunreinigung grünlich erscheint.

Nach der Acetylierung dieses rohen Pterins konnte man ein bei 270 - 275° unscharf schmelzendes Produkt in guter Ausbeute fassen, dessen Zersetzungspunkt auf das Vorliegen des Acetylierungsproduktes des 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridins deutet. Wir haben diese Substanz nicht näher untersucht.

### Kondensation von Glycerinaldehyd mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin ohne Oxydationsmittel.

Die Kondensation wurde auf die von uns früher angegebene (loc. cit.) Weise durchgeführt. Die Acetylierung des aus Wasser krystallisierten Pteringenisches verlief in der üblichen Weise. Das Acetylierungsprodukt (1,4 g) krystallisierte man aus wenig Methanol um, wobei 960 mg des ziemlich reinen Acetylderivates des 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridins anfielen. Die Mutterlauge engte man fünfmal auf ein jedesmal kleineres Volumen ein und trennte jeweils die schwerer löslichen Fraktionen ab. Diese wiesen alle einen hohen Zersetzungspunkt (240—290°) auf und wurden nicht näher untersucht. Zuletzt krystallisierte aus der Mutterlauge eine Substanz (70 mg), die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 130° sinterte und bei 230—235° schmolz. Das Spektrum dieser Substanz („B 2'") zeigt eine geringe Bandenverschiebung im Sinne derjenigen eines Acetylderivates eines Oxymethyl-pteridins (Fig. 4 und 6). Es gelang uns aber nicht, die Substanz weiter zu reinigen. Sie wurde analysiert, nachdem man sie im Hochvakuum zwei Stunden bei 100° getrocknet hatte. Das Ergebnis der Analyse deutet auf ein Gemisch hin.

Diacetyl-oxymethyl-pteridin: Ber. C 47,65 H 4,00 N 25,24%  
 Gef. „ 47,63 „ 4,19 „ 28,08%; 28,54%.

### Kondensation von Glycerinaldehyd mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Hydrazinzusatz.

Die Kondensation führte man genau nach der oben für 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin angegebenen Vorschrift aus. Auch die Acetylierung des Pteridins erfolgte in üblicher Weise. Man trennte durch Krystallisation aus Alkohol die schwerer löslichen Anteile (mit hohen Zersetzungspunkten) ab. Die Substanz, die in der Mutterlauge verblieb, betrug dem Gewichte nach ungefähr die Hälfte des gesamten Acetylierungsproduktes. Sie verhielt sich beim Schmelzen ähnlich wie das oben erwähnte „B 2'", lieferte aber noch schlechtere Analysenergebnisse.

Dieses Produkt suchten wir verteilungschromatographisch zu reinigen. 10 g Kiesegel füllten wir in ein Rohr von 1,4 cm innerem Durchmesser und liessen etwa 3 l Wasser durchlaufen. Danach wusch man mit Butanol, das mit Wasser gesättigt war, so lange nach, bis keine Wassertropfen mehr erschienen. Nun liess man 130 mg der Substanz, in wenig Butanol gelöst, einlaufen. Man entwickelte das Chromatogramm in normaler Weise mit Butanol und fing Fraktionen von je 10 cm<sup>3</sup> auf. Die Fraktionen 1 bis 3 enthielten 15 mg gelbe, z. T. ölige Substanzen, die Fraktionen 4 und 5 zusammen 50 mg farbloses Material und die Fraktionen 6 bis 9 70 mg einer gelben, festen Substanz (mit ihr waren die gelben Ver-

unreinigungen mitgekommen). Diese drei Fraktionen krystallisierte man aus Alkohol um und erhielt folgende Produkte:

- Fr. 1—3: 7 mg braun verfärbte Krystalle, Smp. 207—210° u. Z.  
Analyse: Gef. C 47,67 H 4,21 N 26,73%  
Fr. 4—5: 40 mg Smp. 235—240° u. Z.  
Fr. 6—9: 40 mg Smp. 258—264° u. Z.

Isolierung des Methyl-pteridinrots aus dem Pteringemisch, das aus Glycerinaldehyd und 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin entsteht.

Man löste 2,0 g des genannten Pteringemisches in 75 cm<sup>3</sup> 20-Gewichts-proz. Schwefelsäure auf und erhitzte die Lösung im Stickstoffstrom während 10 Stunden auf ca. 60°. Am nächsten Morgen hatten sich in der Lösung 120 mg blauroter Krystalle mit grünlichem Oberflächenglanz gebildet, die wir abtrennten. Man wiederholte diesen Vorgang 10mal und erhielt auf diese Weise 250 mg Methyl-pteridinrot (bei jedem folgenden Versuch weniger). Nun war die Lösung erschöpft: beim Erwärmen wurde ihre Farbe nicht mehr dunkler, auch nicht, wenn man den Stickstoff durch Luft ersetzte.

Die Substanz liess sich bis jetzt nicht umkrystallisieren. Sie gab nach dem Trocknen bei 100° im Hochvakuum folgende Analysenresultate:

C 42,70 H 3,24 N 34,30 S 3,52%

Natronlauge löst den Stoff langsam; die Farbe wird zunächst orangerot, dann gelb. Auch sehr verdünnte, saure Lösungen (HCl) sind noch intensiv rot. Die Farbe in Ameisensäure ist auch rot, bleicht aber nach einigen Tagen aus.

Bei der Mikrohydrierung verbrauchten 7,610 mg in einer halben Stunde bei gleichmässiger Aufnahme 1,34 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (720 mm, 22°, 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Platin). Die braune Lösung (kolloidales Platin) wird beim Stehen an der Luft in kurzer Zeit wieder intensiv rot.

### Zusammenfassung.

2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin, 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridin wurden nach besonderen Methoden in reinem Zustand dargestellt, wobei sich die Reinigung über die Acetate besonders bewährte.

Für die genannten 4 Pteridinderivate liessen sich zum Teil charakteristische Farbreaktionen auffinden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---