

138. Kondensationsprodukte von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit D-Glucose und mit D-Fructose

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(16. III. 49.)

Zur Überprüfung der früher bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit Hexosen erzielten Ergebnisse¹⁾ haben wir diese Kondensationsprodukte in ihre Acetylderivate übergeführt, wie das kürzlich mit einfacheren Pteridinabkömmlingen geschehen ist²⁾. Die gewonnenen Acetylderivate eignen sich zur Reinigung der Tetraoxybutyl-pteridine aber nicht in gleichem Masse wie diejenigen der Oxymethyl-pteridine²⁾, da sie sich nur schlecht krystallisieren lassen. Als Hauptreaktionsprodukte hat man Tetraacetylderivate von Tetraoxybutyl-pteridinen isolieren können, die allerdings nicht einheitlich zu sein scheinen, da durch fraktionierte Krystallisation Fraktionen mit verschiedenen optischen Drehungswerten erhalten wurden³⁾. Damit wird gezeigt, dass (entgegen anderen Vermutungen⁴⁾ bei den Hexosen die Kondensation mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin zu Pteridinderivaten im Sinne unserer früher geäußerten Ansicht¹⁾ (*Amadori*-Umlagerung mit oxydativer Aromatisierung des zuerst gebildeten Dihydropteridinderivates) verläuft.

Der oxydative Abbau der Kondensationsprodukte beweist die Entstehung isomerer Pteridinderivate bei der Verwendung von Glucose einerseits, Fructose andererseits. Im ersten Falle erhält man als Abbauprodukt 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9), im zweiten Falle 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8) (Fig. 2).

Bei der Kondensation unter Zusatz von Hydrazin⁵⁾ entsteht aus D-Fructose und 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin 2-Amino-6-oxy-8-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin, das wir über das Tetraacetat gereinigt haben. Die spezifische Drehung der Verbindung deckt sich mit derjenigen, welche die englischen und deutschen Autoren angaben. Der oxydative Abbau lieferte, wie dies *H. S. Forrest* und *J. Walker* bereits feststellten, 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8). Dagegen erhielten wir bei der Kondensation von D-Glucose mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Zusatz von Hydrazin nach der Reinigung über das Acetylderivat ein Pteridin, dessen spezifische Drehung höher war

¹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart, *Helv.* **30**, 1031 (1947).

²⁾ P. Karrer und R. Schwyzer, *Helv.* **32**, 423 (1949).

³⁾ P. Karrer und R. Schwyzer, *Helv.* **31**, 782 (1948).

⁴⁾ F. Weygand, A. Wacker und V. Schmied-Kowarzik, *Exper.* **4**, 428 (1948); *B.* **82**, 25 (1949).

⁵⁾ H. S. Forrest und J. Walker, *Nature* **161**, 308 (1948).

und sich beim oxydativen Abbau als Gemisch von 2-Amino-6-oxy-9-tetraoxybutyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-8-tetraoxybutyl-pteridin zu erkennen gab (Fig. 1). Es ist bemerkenswert, dass bei dieser Kondensation (und auch bei der Verwendung von Glucoson¹), das 8-Isomere in grosser Menge entsteht, während bei der Verwendung der niederen Aldosen (Glycerinaldehyd) und von Ketonaldehyden (Methylglyoxal, Oxymethylglyoxal) ausschliesslich das 9-Isomere gebildet wird²).

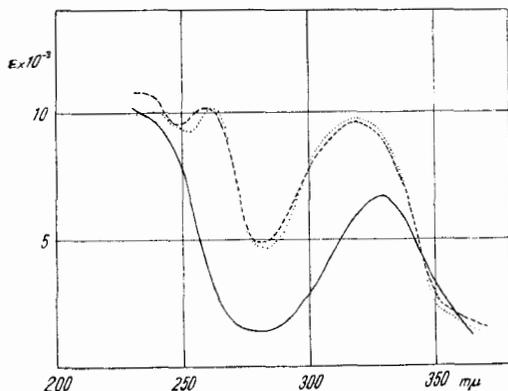


Fig. 1.

- - - - - 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8) aus Fructose-Kondensationsprodukt (mit Hydrazinzusatz).
- 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8) aus Glucose-Kondensationsprodukt (mit Hydrazinzusatz).
- 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9) aus Glucose-Kondensationsprodukt (mit Hydrazinzusatz).

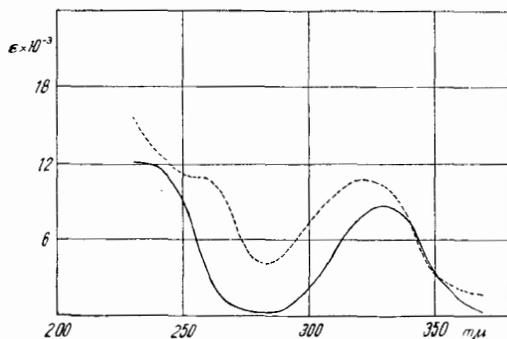


Fig. 2.

- - - - - 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8) aus Fructose-Kondensationsprodukt (ohne Hydrazinzusatz).
- 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9) aus Glucose-Kondensationsprodukt.

¹) H. G. Petering und D. J. Weisblat, Am. Soc. **69**, 2566 (1947).

²) P. Karrer und R. Schwyzer, Helv. **32**, 423 (1949).

Experimenteller Teil.

1. Kondensation von D-Glucose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Zusatz von Hydrazin.

Zu der Lösung von 5 g 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und 6,6 cm³ Essigsäure in 50 cm³ ausgekochtem Wasser von 80° fügte man eine Lösung von 7 g Traubenzucker in 10 cm³ Wasser und darauf 1,95 cm³ Hydrazinhydrat. Sofort nach diesen Zugaben hellte sich die Farbe der Lösung auf und ein Niederschlag begann sich auszuscheiden. Man erhitzte auf dem Wasserbad (80–90°) unter Stickstoff weiter, bis keine Zunahme des Niederschlages mehr festzustellen war (4 Stunden). Der heiss abgetrennte, gewaschene und getrocknete Niederschlag stellte ein braunes Pulver dar und wog 3,95 g. Man löste ihn in 1,2 l siedendem Wasser unter Zusatz von 5 cm³ 2-n. HCl, behandelte mit Tierkohle und stellte mit Ammoniak auf p_H 6 ein. Beim Abkühlen schieden sich 2,51 g braungelbes Produkt aus.

2. Acetylierung des Kondensationsproduktes von D-Glucose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (Hydrazinzusatz).

Man acetylierte 2 g des unter 1. erwähnten Kondensationsproduktes mit einer Mischung von 30 cm³ Essigsäureanhydrid und 5 cm³ Pyridin in der Siedehitze. Nach 20 Minuten war fast vollständige Lösung eingetreten. Man verdampfte das braunrote Gemisch im Vakuum zur Trockene und entfernte die letzten Reste Essigsäureanhydrid und Pyridin im Vacuumexsikkator über Natronlauge und Schwefelsäure. Den harzigen Rückstand nahm man in 5–10 cm³ Aceton auf und goss diese Lösung nach dem Filtrieren in 250 cm³ Äther ein. Der Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet: 1,6 g. Die Mutterlauge lieferte beim Einengen 0,5 g desselben Produktes. Man filtrierte darauf in Essigester-Äther-Lösung (3:7) die Substanz durch eine 4 cm tiefe Schicht von Talk (9 cm Durchmesser), wobei dunkle Verunreinigungen zurückgehalten wurden. Die Filtrate dampfte man zur Trockene ein und zog das helle Harz mit viel Äther aus. Die Ätherauszüge lieferten beim Einengen in der Kälte 2,0 g farbloses, mikrokristallines Pulver. Ausbeute 62% der Theorie, auf Tetraacetylverbindung bezogen.

Smp. 108–109°.

$[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ (\pm 1,1^\circ)$ 1-proz. Lösung in 70-proz. Alkohol, Schichtlänge 1 dm

C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N ₅	Ber. C 47,89	H 4,69	N 15,52%
(451,39)	Gef. ,, 47,80	„ 4,48	„ 15,41%

130 mg dieses Acetylierungsproduktes liess man während 15 Stunden in einer abgemessenen Menge ca. 0,4-n. wässriger Natronlauge gelöst stehen. Bei der Titration gegen Phenolphthalein betrug die Differenz gegenüber der Blindprobe 14,3 cm³ 0,1-n. Säure. Berechnet für ein Molekulargewicht von 451 (4 Acetylgruppen + eine weitere saure Gruppe in der Molekel): 14,3 cm³.

3. 2-Amino-6-oxy-9 (und 8)-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin.

2,0 g des Tetraacetylproduktes (unter 2. erwähnt) verseifte man in der Kälte mit 80 cm³ ca. 0,7-n. Natronlauge während 15 Stunden, behandelte dann die Lösung mit Tierkohle und filtrierte sie in einen geringen Überschuss heisser 2-n. Salzsäure. Beim Abkühlen schied sich ein leicht braun gefärbter Niederschlag aus, den man abtrennte und in 600 cm³ siedendem Wasser löste, worauf man die Lösung mit wenig Tierkohle behandelte. Bei sehr langsamem Abkühlen schieden sich 870 mg hellgelbes, kristallisiertes Pterin ab, d. h. 71% der theoretisch möglichen Menge. Trocknen 4 Stunden bei 130° im Hochvakuum.

C ₁₀ H ₁₃ O ₅ N ₅	Ber. C 42,41	H 4,62	N 24,73%
(283,22)	Gef. ,, 42,68	„ 4,82	„ 24,30%

$[\alpha]_D^{18} = -91,2^\circ \pm 0,7^\circ$ (c = 1% in 0,1-n. NaOH, Schichtlänge 1 dm)

4. Kondensation von D-Fructose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Zusatz von Hydrazin.

Die Reaktion führte man gleich wie den entsprechenden Umsatz mit Glucose aus. Man erhielt nach dem Umfällen 2,45 g braungelbes Rohprodukt.

5. Acetylierung des Kondensationsproduktes von D-Fructose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (Hydrazinzusatz).

Das unter 4. erwähnte Rohprodukt acetylierte man in gleicher Weise wie unter 2. beschrieben. 2,5 g Rohpterin lieferten 2,2 g farbloses Tetraacetylprodukt. Smp. 97,5—99°, im Gemisch mit dem entsprechenden Produkt aus Glucose: 96—105°. Beim schnelleren Erhitzen wurde der Schmelzpunkt bei 102—104° und der Mischschmelzpunkt bei 100 bis 106° gefunden. Die beiden Tetraacetylprodukte wiesen gleiche Löslichkeitseigenschaften auf: gut löslich in Alkohol, Essigester, Aceton, Dioxan, löslich in Äther, schwer löslich in Petroläther.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19,3^{\circ} \pm 0,8^{\circ} \quad (c = 1\% \text{ in } 70\text{-proz. Alkohol, Schichtlänge } 1 \text{ dm})$$

6. 2-Amino-6-oxy-8-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin.

Man verseifte das unter 5. erwähnte Acetylierungsprodukt in gleicher Weise wie das entsprechende Produkt, das aus Glucose hergestellt worden war, und trocknete es 5 Stunden bei 120° im Hochvakuum. Hellgelbes, krystallines Pulver.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_5 \quad \text{Ber. C } 42,41 \quad \text{H } 4,62 \quad \text{N } 24,73\% \\ (283,22) \quad \text{Gef. , } 42,40 \quad \text{, } 4,65 \quad \text{, } 25,02\% \end{array}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -86,2^{\circ} \pm 0,55^{\circ} \quad (c = 1\% \text{ in } 0,1\text{-n. NaOH, Schichtlänge } 1 \text{ dm})$$

7. Oxydation der Gemische von 2-Amino-6-oxy-9 (und 8)-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin (erhalten aus Glucose mit Hydrazinzusatz; vgl. unter 3.)

Man oxydierte 50 mg des im Titel genannten Gemisches der Pteridinderivate bei 50° in alkalischer Permanganat-Lösung, wie dies von *Stokstad* und Mitarbeitern¹⁾ für andere Pteridinderivate beschrieben worden ist. Das Rohprodukt löste man in 4 cm³ 2-n. NaOH und trennte nach begonnener Krystallisation des Natriumsalzes die Spitzenfraktion ab. Diese lieferte beim Ansäuern und Umkrystallisieren aus saurer Lösung 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9). Aus der Mutterlauge des Natriumsalzes erhielt man nach längerem Stehen in der Kälte weitere Salzfraktionen. Diese löste man aus wenig 2-n. NaOH um und erhielt zuerst das Salz der 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8). später krystallisierende Fraktionen waren Gemische der beiden Isomeren (vgl. die Spektren Fig. 1).

8. Oxydation von 2-Amino-6-oxy-8-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin (erhalten aus Fructose mit Hydrazinzusatz; vgl. unter 6.)

Man oxydierte 30 mg des unter 6. beschriebenen Pteridinderivates in gleicher Weise. Das Rohprodukt löste man aus 2 cm³ 2-n. NaOH um und erhielt das Natriumsalz der 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8), das bereits spektralrein war. (Vgl. Fig. 1.)

9. Kondensation von D-Glucose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin ohne Hydrazinzusatz.

Das Gemisch von 5 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und 7 g Traubenzucker versetzte man mit 70 cm³ heissem Wasser, das 2,2 cm³ Essigsäure enthielt und erwärmte während 5 Stunden auf dem Wasserbad auf 80—90°. Das Rohprodukt trennte man von der noch heißen Lösung ab und löste es aus 1 l siedendem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um. Man erhielt auf diese Weise 1,92 g eines hellgelben Pulvers.

¹⁾ *J. H. Mowat, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad, C. W. Waller, R. B. Angier, J. Semb, D. B. Cosulich* und *Y. Subbarow*, *Am. Soc.* **70**, 14 (1948).

10. Acetylierung des Kondensationsproduktes von D-Glucose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin.

1,92 g des unter 9. beschriebenen Rohproduktes erhitzte man in einer Mischung von 30 cm³ Essigsäureanhydrid und 4 cm³ Pyridin auf 130°. Nach 15 Minuten hatte sich der grösste Teil gelöst. Man filtrierte von braunen Flocken ab und verdampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockene. Über Natriumhydroxyd und Schwefelsäure wurden im Vakuum-exsikkator Reste der Lösungsmittel entfernt. Das braune Harz zog man wiederholt mit Essigester-Äther-Mischung (1:20) in der Wärme aus. Zurück blieb eine braune Masse, die aus viel Aceton unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert werden konnte: 300 mg gelbe Krystallnadeln. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton und aus Alkohol erhielt man ein fast farbloses, am Licht sich rot färbendes Produkt, dessen Schmelzpunkt konstant blieb bei 231–233° (unter starker Zersetzung). Nach den Analysenwerten scheint das Produkt uneinheitlich zu sein, die Kohlenstoff- und Stickstoffwerte liegen für ein Tetraacetyl-2-amino-6-oxy-8 (oder 9)-(2', 3', 4'-trioxybutyl)-pteridin zu hoch.

Gef. C 51,99 H 4,54 N 19,45%

Die Substanz wurde nicht weiter untersucht.

Die Essigester-Äther-Auszüge wurden zur Trockene gebracht und der Rückstand in Essigester-Äther (3:7) durch eine Säule von Talkpuder filtrierte, wobei man nach dem Umlösen aus Äther 1,3 g noch leicht verunreinigte Substanz vom Smp. 93° erhielt. Die Reinigung an Talk wurde wiederholt und (nach dem Umlösen aus Äther) ein analysenreines Tetraacetyl-2-amino-6-oxy-9-tetraoxybutyl-pteridin gewonnen. Smp. 98–99°.

$[\alpha]_D^{15} = +9,6^{\circ} \pm 0,8^{\circ}$ ($c = 1\%$ in Essigester, Schichtlänge 1 dm)

C₁₈H₂₁O₈N₅ Ber. C 47,89 H 4,69 N 15,52%
(451,39) Gef. ,, 47,86 ,, 4,62 ,, 15,68%

Durch Verseifung haben wir ein Tetraoxybutyl-pteridinderivat erhalten, dessen spezifische Drehung ungefähr in der gleichen Grössenordnung lag, wie wir sie schon früher¹⁾ beobachtet hatten. $[\alpha]_D^{17} = -61,7^{\circ}$ (in 0,1-n. NaOH).

11. Oxydation des Kondensationsproduktes von 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit D-Glucose.

Zur Oxydation benutzte man 30 mg eines Pteridinderivates, das durch wiederholtes Umkrystallisieren so weitgehend wie möglich gereinigt worden war¹⁾. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = -72^{\circ}$ (in 0,1-n. NaOH). Man arbeitete nach dem Verfahren von *Stokstad* (loc. cit.) und erhielt sofort reine 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9) (vgl. Fig. 2).

12. Kondensation von D-Fructose mit 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (ohne Hydrazinzusatz).

Die Kondensation wurde wie bei der Reaktion mit Glucose ausgeführt. Man erhielt 0,9 g hellgelbes Rohprodukt, das bei der Acetylierung (wie oben beschrieben) 1,4 g rohes Acetylierungsprodukt lieferte. Aus diesem konnte man eine in Äther unlösliche, aus Aceton und Alkohol umkrystallisierbare, nicht analysenreine Verbindung vom Smp. 256–257° (70 mg, Mischschmelzpunkt mit der entsprechenden Verbindung aus Glucose: 205–218°), sowie eine in Äther leichter lösliche Verbindung vom Smp. 105°, mit allen Eigenschaften eines Tetraacetyl-2-amino-6-oxy-tetraoxybutyl-pteridins, isolieren (1,3 g). Das daraus durch Verseifung gewonnene freie Pteridinderivat wies eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{17} = -25,5^{\circ}$ (in 0,1-n. NaOH) auf, was mit den Werten, die man früher bei zweimal umkrystallisierten Kondensationsprodukten der Fructose beobachtet hatte¹⁾, ungefähr übereinstimmt. Über dessen weitere Fraktionierung durch Krystallisation vgl. *Helv.* **31**, 782 (1948).

¹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart, *Helv.* **30**, 1031 (1947).

13. Oxydation des Kondensationsproduktes des 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidins mit D-Fructose.

Zur Oxydation benutzte man 30 mg eines Pteridinderivates, das durch wiederholtes Umkrystallisieren so weitgehend wie möglich gereinigt worden war¹⁾. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = -75,1^\circ$ (in 0,1-n. NaOH). Man erhielt sofort fast reine 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8) (vgl. Fig. 2).

Zusammenfassung.

2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin wurde einerseits mit D-Glucose andererseits mit D-Fructose zu Pteridinderivaten kondensiert, wobei man die Kondensation sowohl mit als auch ohne Hydrazinzusatz ausführte. Die erhaltenen Tetraoxybutyl-pteridine wurden über Acetyl-derivate gereinigt.

Die Kondensation des 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidins mit Glucose ergab im wesentlichen 2-Amino-6-oxy-9-tetraoxybutyl-pteridin, denn seine Oxydation führte zur 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(9). Das Kondensationsprodukt des Triamino-6-oxy-pyrimidins mit D-Fructose enthält überwiegend ein 2-Amino-6-oxy-8-tetraoxybutyl-pteridin, denn seine Oxydation lieferte 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-(8).

Bei der Kondensation unter Zusatz von Hydrazin entstand aus D-Fructose und 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin 2-Amino-6-oxy-8-(D-arabo-tetraoxy-butyl)-pteridin, während das Kondensationsprodukt aus D-Glucose und 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter Hydrazinzusatz zu einer Mischung von 2-Amino-6-oxy-9-tetraoxybutyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-8-tetraoxybutyl-pteridin führte, wie der Abbau zu den entsprechenden beiden Carbonsäuren bewies.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

139. Komplexe XIV. Die Ultraviolettabsorption der Anilin- und Anthranilsäure-diessigsäure und ihrer Metallkomplexe

von A. Willi und G. Schwarzenbach.

(17. III. 49.)

Die Ultraviolettabsorption des Aniliniumions gleicht mit seinen zwei Banden $\lambda_1 = 203 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7500$), $\lambda_2 = 251 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 160$) auffallend derjenigen des Benzols. Beim Anilin selbst sind die beiden Banden hingegen wesentlich nach längeren Wellen verschoben: $\lambda_1 = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8600$), $\lambda_2 = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1430$) und viel intensiver²⁾.

¹⁾ P. Karrer und R. Schwyzer, *Helv.* **31**, 782 (1948).

²⁾ Doub und Vandenberg, *Am. Soc.* **69**, 2741 (1947); *Kortüm. Z. physik. Chem. B* **42**, 39 (1935).