

Die durch Verwendung verschiedener Parameter α verursachten Schwankung im Quotienten der Einzelionenaktivitätskoeffizienten und daher in K_n von maximal 3 bzw. 15% für $z_+ = 1$ bzw. $z_+ = 2$ liegen innerhalb der abgeschätzten Reproduzierbarkeiten der Differentialtechnik. Aus den dargelegten Gründen geht hervor, dass α beschriebene Arbeitstechnik eine Ermittlung thermodynamischer Bildungskonstanten in nichtwässrigen Lösungsmitteln zulässt.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die teilweise Unterstützung dieser Arbeit sowie Herrn *R. E. Dohner* für seine technisch Ratschläge bezüglich des verwendeten Dampfdruckosmometers.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. J. Christensen, D. J. Eatough & R. M. Izatt*, Chem. Rev. 74, 351 (1974).
- [2] *Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob*, Membrane-Active Complexones, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam-Oxford-New York 1974.
- [3] Structure and Bonding, Vol. 16, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973.
- [4] *H. L. Schläfer*, Komplexbildung in Lösung, Springer Verlag, Göttingen, Heidelberg 196
- [5] *F. J. C. Rossotti & H. Rossotti*, The determination of stability constants and other equilibrium constants in solution, chap. 12, p. 257, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, Toronto London 1961.
- [6] *F. J. C. Rossotti & H. Rossotti*, J. phys. Chemistry 63, 1041 (1959).
- [7] *L. A. R. Pioda, A. H. Wachter, R. E. Dohner & W. Simon*, Helv. 50, 1373 (1967).
- [8] *R. E. Dohner, A. H. Wachter & W. Simon*, Helv. 50, 2193 (1967).
- [9] *A. H. Wachter*, Diss. 4345 ETH Zürich 1970.
- [10] *B. Magyar & G. Schwarzenbach*, Helv. 48, 1249 (1965); *B. Magyar*, Helv. 48, 1259 (1965)
- [11] *K. Kamide & R. Fujishiro*, Makromol. Chem. 147, 261 (1971).
- [12] *Ch. U. Züst*, Diss. 4860 ETH Zürich 1973.
- [13] *E. Shori & J. Jagur-Grodzinski*, Israel J. Chemistry 11, 243 (1973).
- [14] *G. Kortüm*, Lehrbuch der Elektrochemie, Verlag Chemie, Weinheim, BRD, 2. Aufl. 1957

26. Über Pterinchemie

54. Mitteilung [1]

Eine allgemeine Methode zur Synthese von Folsäure, Folsäurekonjugaten und Folsäureanalogen¹⁾

von **Esam Khalifa, Pradip K. Sengupta, Jost H. Bieri** und **Max Viscontini**

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(26. VIII. 75)

A general method for synthesis of folic acid, its conjugates and analogues. - *Summary.*
A new and general method for the synthesis of folic acid, folic acid conjugates and folic acid analogues is described. The key step, *i.e.* the condensation of N(2')-acetyl-6-formyl-pterine (I: R¹ = COCH₃) with aminoaryl derivatives II, is achieved by refluxing in absolute ethanol to afford the azomethines III. NaBH₄-reduction followed by basic hydrolysis gives pure V products in high yield, free from 7-isomers.

¹⁾ Teilweise von *P. K. Sengupta* anlässlich des 5. Internationalen Pteridin-Symposiums in Konstanz, BRD (14.-18. April 1975) vorgetragen.

In mehreren Mitteilungen berichteten wir über die Herstellung von ausschliesslich in 6-Stellung substituierten Folsäureanalogen [2], Folsäure [3] und Folsäurekonjugaten [4] [5]. Auf die chemische und biochemische Bedeutung dieser Verbindungen wurde in den zitierten Arbeiten hingewiesen.

Der entscheidende Schritt dieser Synthesen ist die Kondensation von 6-Formylpterin oder N(2′)-Acetyl-6-formyl-pterin (I: R¹ = COCH₃) mit Aminoaryl-Derivaten II zu den entsprechenden Azomethinen III. Dazu müssen, in Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Aminoaryl-Komponenten II, verschiedene Kondensations-Systeme, wie z.B. wässrige Pufferlösungen [2] oder Schmelzen [3–5], verwendet werden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue, einfache und allgemeingültige Methode zur Darstellung von N(2′)-Acetyl-6-azomethin-pterinen III sowie deren Folgeprodukten IV und V beschrieben. Dabei wird N(2′)-Acetyl-6-formyl-pterin (I: R¹ = COCH₃) mit den aromatischen Aminen II in abs. Äthanol umgesetzt. Die gebildeten Schiff'schen Basen III werden direkt aus der Reaktionslösung 7-isomerenfrei, kristallin und in guten Ausbeuten erhalten.

Die Kondensationsprodukte III werden in Äthanol/Wasser mittels Natriumborhydrid zu den N(2′)-Acetyl-6-aminomethyl-pterinen IV reduziert und anschliessend die Acetyl- und Methylester-Gruppen alkalisch verseift unter Bildung der 6-Aminomethyl-pterine V (Schema und Tabelle).

Bei den optisch aktiven Folaten III, IV und V wird im Verlaufe der Synthese in den Glutaminsäure-Einheiten keine Razemisierung festgestellt; die beschriebene Methode erlaubt somit die Darstellung optisch reiner Produkte.

Reaktionsschema

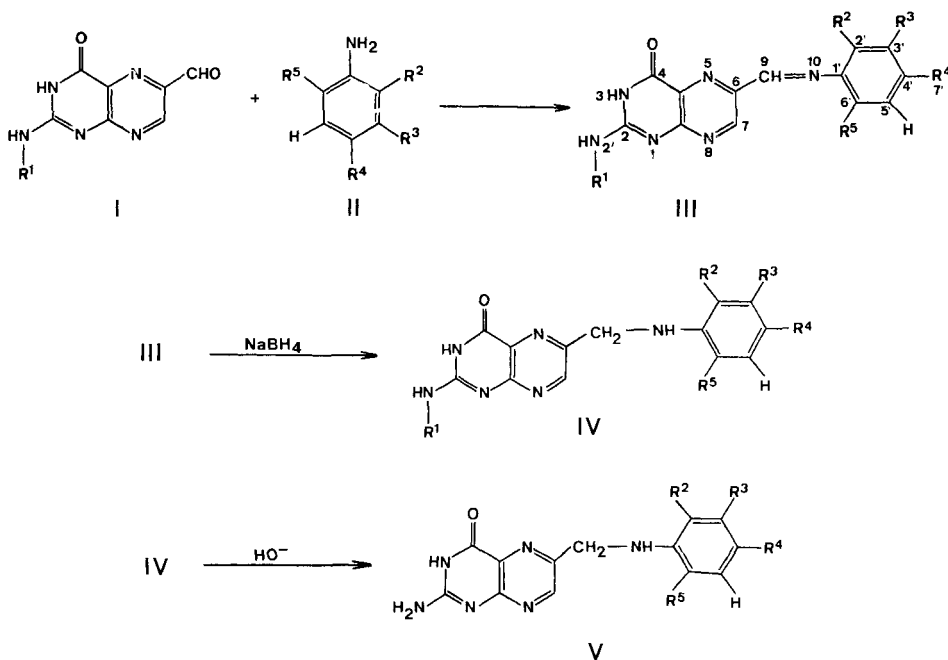


Tabelle. Zusammenstellung der aus der Kondensation von *N*(2')-Acetyl-6-formyl-pterin (I: R^1 COCH₃) mit Aminoaryl-Derivaten II in abs. Äthanol resultierenden Produkten III, IV und (in allen angegebenen Produkten III und IV ist R^1 stets COCH₃)

Aminoaryl-Derivate	Produkte
IIa: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CH_3$	IIIa, IVa: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CH_3$
	Va: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CH_3$
IIb: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CONHCH_3$	IIIb, IVb: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CONHCH_3$
	Vb: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CONHCH_3$
IIc: $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = CH_3$	IIIc, IVc: $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = CH_3$
	Vc: $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = CH_3$
IId: $R^3 = H$, $R^2 = R^4 = R^5 = CH_3$	IIId, IVd: $R^3 = H$, $R^2 = R^4 = R^5 = CH_3$
	Vd: $R^3 = H$, $R^2 = R^4 = R^5 = CH_3$
IIE: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = COOCH_3$	IIIe, IVe: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = COOCH_3$
	Ve: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = COOH$
IIF: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu(OCH_3)_2$	IIIf, IVf: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu(OCH_3)_2$
	VI: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu$
IIg: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu-OCH_3$ └Glu(OCH ₃) ₂	IIIg, IVg: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu-OCH_3$ └Glu(OCH ₃) ₂
	Vg: $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = CO-Glu$ └Glu

Tabelle (Fortsetzung)

Aminoaryl-Derivate	Produkte
IIh: $R^2 = R^3 = R^5 = H,$ $R^4 = CO-Glu-OCH_3$ $\begin{array}{l} \\ \text{—Glu—OCH}_3 \\ \\ \text{—Glu(OCH}_3)_2 \end{array}$	IIIh, IVh: $R^2 = R^3 = R^5 = H,$ $R^4 = CO-Glu-OCH_3$ $\begin{array}{l} \\ \text{—Glu—OCH}_3 \\ \\ \text{—Glu(OCH}_3)_2 \end{array}$
	Vh: $R^2 = R^3 = R^5 = H,$ $R^4 = CO-Glu$ $\begin{array}{l} \\ \text{—Glu} \\ \\ \text{—Glu} \end{array}$

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn für die NMR-, Herrn Prof. Dr. M. Hesse für die Massenspektren-Aufnahme, Herrn H. Frohofer, Leiter unserer mikroanalytischen Abteilung, für die Elementaranalysen und Bestimmung der optischen Drehungen, und Frau M. Argentini-Schifferle für das Zeichnen der Formeln. – Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Vgl. den exper. Teil von [5]. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian T-60- bzw. HA-100-NMR.-Spektrographen in CF_3COOH (Standard: Tetramethylsilan) aufgenommen.

1. Herstellung der N(2')-Acetyl-6-azomethinpterine III. – 1.1. *N(2')-Acetyl-6-[N-(p-tolyl)-iminomethyl]-pterin (IIIa)*. 1 g (3,71 mmol) N(2')-Acetyl-6-formyl-pterin-dihydrat (I: $R^1 = COCH_3 + 2 H_2O$) [3] wird in 400 ml siedendem abs. Äthanol gelöst. Dazu kommen 600 mg (5,57 mmol) *p*-Toluidin (IIa). Das Gemisch wird während 30 Min. unter Rückfluss gehalten und anschliessend stehengelassen (5 Std., 5°), wobei das Azomethin auskristallisiert. Abfiltrierung und Trocknung (0,01 Torr, 60°, 5 Std.) ergeben 1090 mg (91,6%) IIIa. – NMR.²⁾ «Hauptprodukt», ca. 86% (60 MHz): 10,08, s, H—C(9); 9,74, s, H—C(7); 7,90 und 7,56, A- und B-Teil eines AA'BB'-Systems, $J = 8$ Hz, 4 arom. H; 2,58, s, $H_3C-C(4')$; 2,58, s, $CH_3CO-N(2')$. – MS. [m/e (rel. %)]: 322 (M^+ , 80), 307 (8), 281 (19), 280 (100), 279 (25), 265 (40), 137 (20).

$C_{16}H_{14}N_6O_2$ (322,32) Ber. C 59,62 H 4,38 N 26,07% Gef. C 59,20 H 4,51 N 25,98%

1.2. *N(2')-Acetyl-6-[N-(4'-acetylamino-phenyl)-iminomethyl]-pterin (IIIb)*. Synthese analog zu der unter 1.1 beschriebenen. Ausbeute 85,7%. – NMR.²⁾ «Hauptprodukt», ca. 65% (60 MHz): 10,0, s, H—C(9); 9,80, s, H—C(7); 8,20, s, 4 arom. H; 3,25, s, $CH_3NHCO-C(4')$; 2,58, s, $CH_3CO-N(2')$. – MS. [m/e (rel. %)]: 365 (M^+ , 52), 335 (82), 334 (65), 306 (82), 293 (100), 264 (40).

$C_{17}H_{15}N_7O_3$ (365,33) Ber. C 55,89 H 4,11 N 26,85% Gef. C 55,34 H 4,24 N 26,72%

1.3. *N(2')-Acetyl-6-[N-(3',6'-dimethyl-phenyl)-iminomethyl]-pterin (IIIc)*. Synthese analog zu der unter 1.1 beschriebenen. Ausbeute 86,3%. – NMR.²⁾ «Hauptprodukt», ca. 70% (60 MHz): 9,76, s, H—C(9); 9,66, s, H—C(7); 7,55, s, H—C(2'); 7,46, s, H—C(4') und H—C(5'); 2,58, s,

²⁾ Die gebildeten Azomethine III liegen jeweils in einer *syn*- und *anti*-Form vor. Die beiden geometrischen Isomeren können u.a. am unterschiedlichen Verhalten der H—C(9), H—C(7) und arom. H in CF_3COOH erkannt werden. Im exper. Teil wird jeweils nur das «Hauptprodukt» charakterisiert.

$\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$; 2,63, 2,50, $2 \times s$, 2×3 H: $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3')$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 336 (M^+ , 100), 295 (18), 294 (79), 280 (18), 248 (17), 194 (21), 152 (56), 133 (42).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ (336,35) Ber. C 60,66 H 4,75 N 24,97% Gef. C 60,67 H 4,97 N 24,69%

1.4. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(2',4',6'-trimethyl-phenyl)-iminomethyl]-pterin (III d). Synthese analog zu der unter 1.1 beschriebenen. Ausbeute 88,6%. – NMR.²⁾ «Hauptprodukt», ca. 60% (60 MHz): 9,75, *s*, H—C(9); 9,40, *s*, H—C(7); 7,20, *s*, 2 arom. H; 2,50, 2,48, 2,40, 2,39, $4 \times s$, 4×3 H: $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4')$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 350 (M^+ , 100), 308 (67), 307 (60), 294 (23), 194 (16), 152 (25), 146 (32), 131 (22).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ (350,37) Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99% Gef. C 61,52 H 5,57 N 23,67%

1.5. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(4'-methoxycarbonyl-phenyl)-iminomethyl]-pterin (III e). Synthese analog zu der unter 1.1 beschriebenen. Ausbeute 87,5%. – NMR.²⁾ «Hauptprodukt», ca. 75% (60 MHz): 9,96, *s*, H—C(9); 9,76, *s*, H—C(7); 8,36 und 8,12, *A*- und *B*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, $J = 8$ Hz, 4 arom. H; 4,13, *s*, $\text{H}_3\text{COOC}-\text{C}(4')$; 2,53, *s*, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 366 (M^+ , 50), 334 (44), 306 (100), 264 (56).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4$ (366,33) Ber. C 55,73 H 3,85 N 22,94% Gef. C 55,20 H 4,21 N 23,23%

1.6. *N*-[*N*(2')-Acetyl-9,10-dehydropteroyl]-L-glutaminsäure-dimethylester (III f). 1 g (3,71 mmol) *N*(2')-Acetyl-6-formyl-pterin-dihydrat (I: $\text{R}^1 = \text{COCH}_3 + 2 \text{H}_2\text{O}$) [3] wird in 400 ml siedendem abs. Äthanol gelöst. Dazu kommen 1630 mg (5,56 mmol) III f. Das Gemisch wird während 30 Min. unter Rückfluss gehalten, anschliessend unter Vakuum auf ca. 120 ml eingengt und stehengelassen (12 Std., 0°), wobei das Produkt auskristallisiert. Abfiltrierung und Trocknung (0,01 Torr, 60°, 5 Std.) ergeben 1480 mg (78,8%) III f. – Für die analytischen Daten vgl. [3].

1.7. *N*-[*N*(2')-Acetyl-9,10-dehydropteroyl]- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure-trimethylester (III g). Synthese analog zu der unter 1.6 beschriebenen. Ausbeute 75,3%. – Für die analytischen Daten vgl. [4].

1.8. *N*-[*N*(2')-Acetyl-9,10-dehydropteroyl]- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure-tetramethylester (III h). Synthese analog zu der unter 1.6 beschriebenen. Ausbeute 71,8%. – Für die analytischen Daten vgl. [5].

2. Herstellung der *N*(2')-Acetyl-6-aminomethyl-pterine IV. – 2.1. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(*p*-tolyl)-aminomethyl]-pterin (IV a).

200 ml 60proz. Äthanol werden mit Stickstoff gesättigt und auf 60° erwärmt. Dazu kommen 176 mg (4,65 mmol) Natriumborhydrid und unmittelbar darauf 1 g (3,10 mmol) III a. Die Lösung wird 5 Min. bei 60° gerührt, und dann werden weitere 30 mg (0,77 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 10 Min. bei 60° wird auf 22° abgekühlt und langsam Eisessig zugetroffen, bis ein pH von 4,5 erreicht ist. Beim Stehenlassen (6 Std., 5°) kristallisiert das Produkt aus. Filtration, Waschen mit 50proz. Äthanol und Trocknung (0,01 Torr, 60°, 6 Std.) ergeben 838,4 mg (83,5%) IV a. – NMR. (100 MHz): 9,18, *s*, H—C(7); 7,53 und 7,47, *A*- und *B*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, $J = 8$ Hz, 4 arom. H; 5,26, *s*, 2 H—C(9); 2,58, *s*, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$; 2,45, *s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 324 (M^+ , 80), 322 (34), 281 (14), 280 (34), 265 (12), 171 (20), 120 (24), 108 (80), 106 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ (324,30) Ber. C 59,25 H 4,97 N 25,91% Gef. C 59,38 H 5,15 N 25,81%

2.2. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(4'-acetyl-amino-phenyl)-aminomethyl]-pterin (IV b). Synthese in 30proz. Äthanol; sonst aus III b wie unter 2.1 beschrieben. Ausbeute 80,0%. – NMR. (100 MHz): 9,20, *s*, H—C(7); 8,09 und 7,91, *A*- und *B*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, $J = 8$ Hz, 4 arom. H; 5,34, *s*, 2 H—C(9); 3,25, *s*, $\text{CH}_3\text{NHCO}-\text{C}(4')$; 2,58, *s*, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 367 (M^+ , 3), 337 (3), 325 (3), 294 (4), 278 (16), 151 (40), 121 (36), 120 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$, H_2O (385,35) Ber. C 53,51 H 4,67 N 25,45% Gef. C 53,48 H 5,00 N 25,50%

2.3. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(3',6'-dimethyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin (IV c). Synthese in 30proz. Äthanol; sonst aus III c wie unter 2.1 beschrieben. Ausbeute 91,8%. – NMR. (100 MHz): 9,18, *s*, H—C(7); 7,36, *s*, 3 arom. H; 5,24, *s*, 2 H—C(9); 2,58, *s*, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(2')$; 2,54, 2,40, $2 \times s$, 2×3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3')$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 338 (M^+ , 74), 337 (22), 336 (7), 296 (22), 219 (22), 177 (47), 176 (22), 137 (58), 121 (98), 120 (100), 106 (64).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ (383,36) Ber. C 60,34 H 5,36 N 24,84% Gef. C 59,91 H 5,41 N 24,83%

2.4. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(2',4',6'-trimethyl-phenyl)-amino-methyl]-pterin (IV d). Synthese in 30proz. Äthanol; sonst wie aus III d unter 2.1 beschrieben. Ausbeute 78,2%. – NMR. (100 MHz):

9,22, s, H—C(7); 7,15, s, 2 arom. H; 5,17, br. s, 2 H—C(9), 2,56, s, CH₃CO—N(2'); 2,52, s, 2 × 3 H: H₃C—C(2') und H₃C—C(6'); 2,40, s, H₃C—C(4'). – MS. [*m/e* (rel. %)]: 352 (*M*⁺, 5), 308 (3), 307 (2), 219 (4), 177 (13), 135 (100), 134 (52), 120 (55).

C₁₈H₂₀N₆O₂ (352,39) Ber. C 61,35 H 5,72 N 23,85% Gef. C 60,84 H 5,79 N 24,64%

2.5. *N*(2')-Acetyl-6-[*N*-(4'-methoxycarbonyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin: *N*(2')-Acetyl-pteroin-säure-methylester (IVe). Synthese in 50proz. Äthanol; sonst aus IIIe wie unter 2.1 beschrieben. Ausbeute 78,5%. – NMR. (100 MHz): 9,20, s, H—C(7); 8,33 und 7,87, *A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, *J* = 8 Hz, 4 arom. H; 5,34, s, 2 H—C(9); 4,13, s, H₃COOC—C(4'); 2,58, s, CH₃CO—N(2'). – MS. [*m/e* (rel. %)]: 368 (*M*⁺, 53), 326 (16), 264 (14), 219 (15), 204 (13), 177 (42), 176 (46), 151 (50), 120 (100).

C₁₇H₁₆N₆O₄ (368,35) Ber. C 55,43 H 4,38 N 22,82% Gef. C 55,79 H 4,32 N 22,84%

2.6. Für die Synthesen von IVf, IVg und IVh vgl. [3–5].

3. Herstellung der 6-Aminomethyl-pterine V. – 3.1. 6-[*N*-(*p*-Tolyl)-aminomethyl]-pterin (Va). 100 ml 0,1N NaOH werden mit sauerstofffreiem Stickstoff gesättigt und auf 70° erwärmt. Dazu kommt 1 g (3,08 mmol) IVa. Die Lösung wird während 30 Min. bei 70° gerührt, anschliessend auf 22° abgekühlt und das pH mittels Eisessig auf 4,5 gebracht, wobei das Produkt ausfällt. Abfiltrierung, Waschen mit Eiswasser, Äthanol, Äther und Trocknung (0,01 Torr, 60°, 6 Std.) ergeben 769 mg (88,2%) Va. – Für die analytischen Daten vgl. [2].

3.2. 6-[*N*-(4'-Acetylamino-phenyl)-aminomethyl]-pterin (Vb). Synthese aus IVb wie unter 3.1 beschrieben. Ausbeute 92,1%. – NMR. (60 MHz): 8,93, s, H—C(7); 8,09 und 7,91, *A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, *J* = 8 Hz, 4 arom. H; 5,23, s, 2 H—C(9); 3,35, s, CH₃NHCO—C(4'). – MS. [*m/e* (rel. %)]: 325 (*M*⁺, 1), 296 (1), 196 (3), 177 (7), 150 (70), 149 (22), 121 (22), 120 (100), 92 (90).

C₁₅H₁₅N₇O₂, 2H₂O Ber. C 49,82 H 5,26 N 27,14% Gef. C 50,07 H 5,70 N 28,02%

3.3. 6-[*N*-(3',6'-Dimethyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin (Vc). Synthese aus IVc wie unter 3.1 beschrieben. Ausbeute 89,6%. – NMR. (60 MHz): 8,91, s, H—C(7); 7,33, s, 3 arom. H; 5,11, br. s, 2 H—C(9); 2,51, 2,38, 2 × s, 2 × 3 H: H₃C—C(3') und H₃C—C(6'). – MS. [*m/e* (rel. %)]: 296 (*M*⁺, 55), 271 (6), 177 (26), 176 (26), 135 (27), 121 (96), 120 (100), 106 (60).

C₁₅H₁₆N₆O (296,33) Ber. C 60,79 H 5,44 N 28,36% Gef. C 60,34 H 5,43 N 28,49%

3.4. 6-[*N*-(2',4',6'-Trimethyl-phenyl)-aminomethyl]-pterin (Vd). Synthese aus IVd wie unter 3.1 beschrieben. Ausbeute 88,8%. – NMR. (60 MHz): 9,03, s, H—C(7); 7,19, s, 2 arom. H; 5,13, br. s, 2 H—C(9); 2,58, s, 2 × 3 H: H₃C—C(2') und H₃C—C(6'); 2,43, s, H₃C—C(4'). – MS. [*m/e* (rel. %)]: 310 (*M*⁺, 20), 308 (8), 296 (4), 294 (4), 177 (38), 135 (100), 134 (95), 120 (77), 106 (11).

C₁₆H₁₈N₆O (310,35) Ber. C 61,92 H 5,85 N 27,08% Gef. C 61,61 H 5,96 N 27,40%

3.5. 6-[*N*-(*p*-Carboxyphenyl)-aminomethyl]-pterin: Pteroin-säure (Ve). Synthese: Für 1 g (2,71 mmol) IVe in 200 ml 0,1N NaOH; sonst wie unter 3.1 beschrieben. Ausbeute 73,6%. – MS. [*m/e* (rel. %)]: 312 (*M*⁺, < 1), 268 (7), 177 (7), 176 (7), 137 (20), 120 (26), 98 (87), 45 (100). – Für die übrigen analytischen Daten vgl. [2].

3.6. Für die Synthesen von Vf, Vg und Vh vgl. [3–5].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 53. Mitt.: R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 58, 1772 (1975).
- [2] M. Viscontini & J. H. Bieri, *Helv.* 54, 2291 (1971).
- [3] J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 56, 2905 (1973).
- [4] E. Khalifa, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 56, 2911 (1973).
- [5] P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 58, 1374 (1975).