

Some Novel Aspects of the Chemistry of Hydroxyindolenines

The Table presented here summarizes some reactions that lead to, or start from, the same simple compound, *viz.* 11-hydroxytetrahydrocarbazolenine (VIII)¹. Since these remarkable transformations speak for themselves, we should only like to draw attention to some salient features. The fact that acid or base converts VIII to XIII is an unusual example of a compound leading to the same rearrangement product by a Wagner-Meerwein-shift, on the one hand, and by a benzylic acid type of rearrangement on the other. Since XIII is yellow, we followed both types of rearrangements kinetically by measuring the UV-spectral². An interesting illustration of the different mode of reaction of Li- and Mg-organic reagents is presented in the changes XIII→XIX→XXIV (LiCH₃)³, and XIII→XVII (with CH₃MgI). In the latter case, the twofold 1,2-Wagner-Meerwein-shift occurring in the same reaction has, so far as we are

aware, no analogy in organic chemistry. Through this surprising change it is now possible to link VIII with the oxindolespiro-cyclopentane derivatives¹ listed in the left column of the chart.

The reactions with the valuable reducing agent lithium aluminum hydride reveal new types of reduction that are suggestive of interesting further applications.

The work with these model compounds is so far completed and will appear in full detail in the current issues of the Journal of the American Chemical Society. We are now applying these reactions to synthetic and degradative studies of natural products.

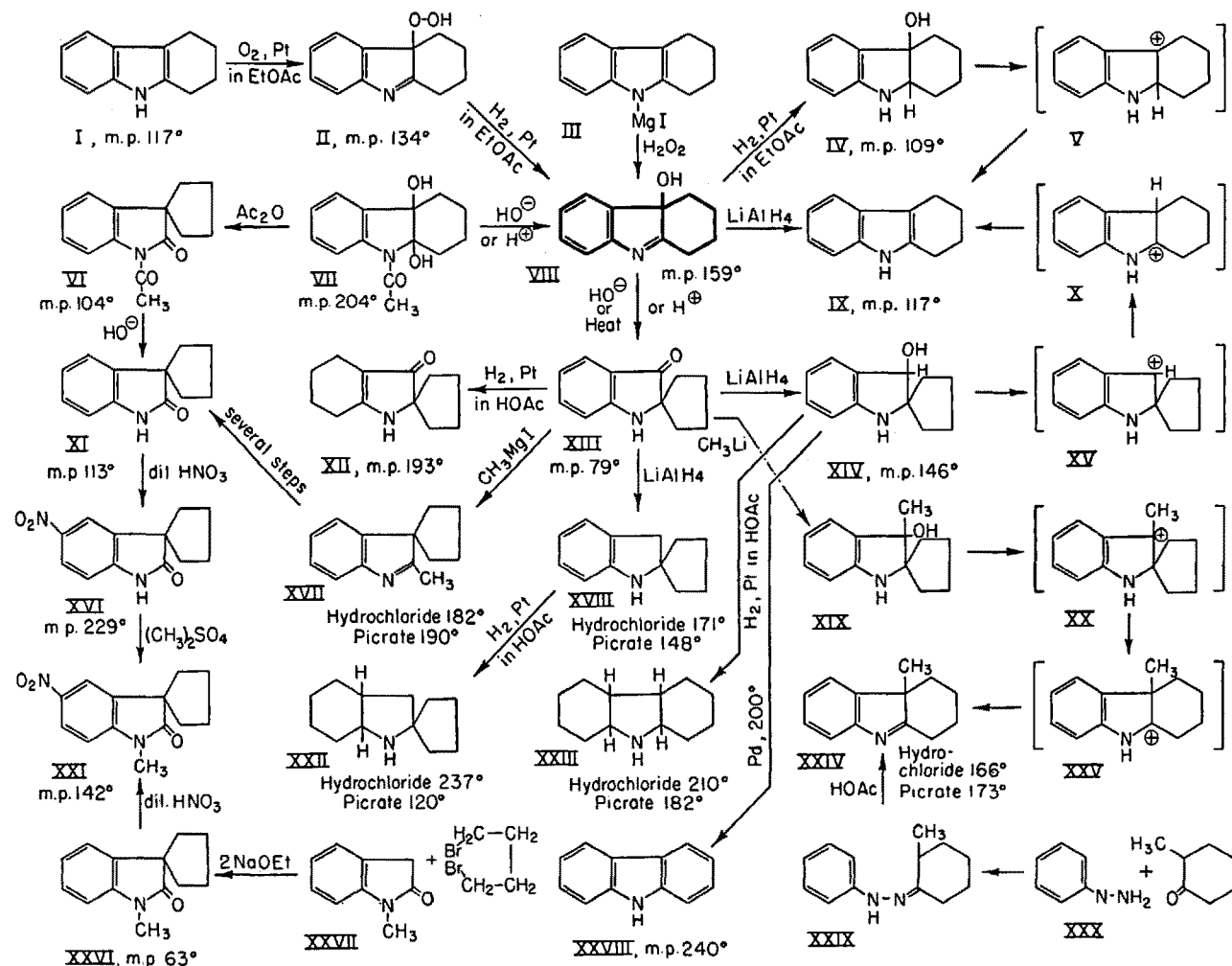
BERNHARD WITKOP and J. B. PATRICK

Converse Memorial Laboratory, Harvard University
Cambridge 38, Mass., February 10, 1950.

Zusammenfassung

Eine Übersicht über die Reaktionen eines Vertreters der Oxyindolenine, nämlich des 11-Oxytetrahydrocarbazolenins (VIII), zeigt die ungewöhnliche Bereitschaft dieses Systems und seiner Abwandlungsprodukte zu neuartigen Umlagerungen vom Wagner-Meerwein- und Benzilsäuretypus. Sogar eine zweifache 1,2-Verschiebung eines fünfgliedrigen Ringes wurde beobachtet,

¹ The compounds VII, VI, XI, XVI, and XXI have been made by W. H. PERKIN and S. G. P. PLANT, J. Chem. Soc. 123, 676 (1923); with regard to the correct interpretation and nomenclature see references 1.

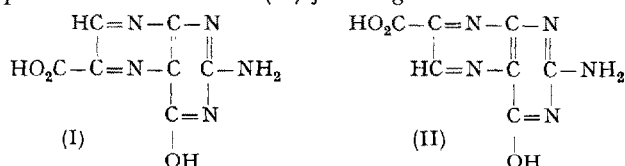


ein Vorgang, der in der organischen Chemie wohl noch kein Analogon haben dürfte. Die skizzierten Reaktionen werden zur Zeit zum Abbau und Aufbau von Naturprodukten der Indolklasse benutzt.

Papierchromatographische Trennung von 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-8 und 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-9

Bei der Synthese von 2-Amino-6-oxy-pteridinen mit Seitenketten in 8- oder 9-Stellung kann die Stellung der Seitenkette durch deren Oxydation zur Carboxylgruppe erkannt werden, wobei die in der Überschrift genannten Säuren entstehen¹. Auch 2,6-Diamino-pteridine mit Seitenketten in 8- oder 9-Stellung geben bei der mit alkalischem Permanganat durchgeführten Oxydation die gleichen Carbonsäuren, wobei die 6ständige Amino-Gruppe gegen eine OH-Gruppe ausgetauscht wird². Die Identifizierung der durch Umkristallisieren der Natriumsalze gereinigten Säuren erfolgt durch das UV-Spektrum. Liegt ein Gemisch der beiden Säuren vor, so wird das Mengenverhältnis bei dieser Reinigung verschoben³. Insbesondere können so kleine Anteile einer Säure vollständig verschwinden.

Die beiden Säuren unterscheiden sich auch durch Fluoreszenz in verdünnter, schwach alkalischer Lösung. Das Natriumsalz der 2-Amino-6-pteridin-carbonsäure-8 (I) fluoresziert himmelblau, das der 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-9 (II) jedoch grün³.



Um auch in den *Rohsäuren* I und II bzw. in Gemischen von beiden die Säuren identifizieren zu können, haben wir die papierchromatographische Trennung herangezogen. Entscheidend war die Auffindung eines geeigneten Lösungsmittels. Bewährt hat sich ein Gemisch von 80 Vol. sek. Butanol, 20 Vol. 90%iger Ameisensäure und 50 Vol. Wasser. Die Säuren wurden in 0,5-n Ammoniak gelöst, je ein Tropfen (0,0025 cm³) einer fallenden Konzentrationsreihe wurde auf Whatman-Papier Nr. 1 gebracht. Nach dem Trocknen der Flecken mit warmer Luft wurde 6–10 Stunden lang mit dem oben angegebenen Gemisch aufsteigend (im Exsikkator) entwickelt. Nach dem Trocknen des Papiers im Vakuumtrockenschrank bei 100° wurde mit 2-n Sodalösung besprüht, wodurch die Fluoreszenz der Flecken im gefilterten Licht der Quarzlampe verstärkt wurde. Die blau fluoreszierende 8-Carbonsäure (I) wandert schneller (R_F-Wert z. B. 0,39–0,40) als die grün fluoreszierende 9-Carbonsäure (R_F-Wert z. B. 0,26–0,31). Die verwendeten Säurekonzentrationen in Prozent waren: 0,05, 0,01, 0,001 und 0,0001. Bei der zuletzt genannten Konzentration waren die Säuren gerade noch erkennbar. Bei der Konzentration von 0,001% wandern beide Säuren sehr gut sichtbar nach oben, während bei den größeren Konzentrationen ein Teil der Säuren sitzenbleibt. Bei 0,01%iger Lösung wandert I noch nach oben, während die Säure II zum größten Teil nicht wandert. Sie ergibt sich an der Startstelle außer durch die grüne Fluoreszenz im UV-Licht nach dem Besprühen des Papiers mit ver-

dünnter Sodalösung auch als gelber Fleck im Tageslicht zu erkennen. In Gemischen der beiden Säuren kann man noch 2% der Säure I neben 98% von II und umgekehrt noch etwa 5% der Säure II neben 95% von I erkennen. Durch Vergleich mit Gemischen bekannten Gehaltes kann man in unbekannten Gemischen eine Abschätzung der Isomergehalte vornehmen.

Die reinen Säuren I und II wurden folgendermaßen erhalten. Säure I: Reinste Folsäure wurde mit alkalischem Permanganat oxydiert. Schon die Rohsäure gab bei der Papierchromatographie nur einen himmelblau fluoreszierenden Flecken. Säure II: Sie wurde aus 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (aus Methylglyoxal) durch Oxydation mit alkalischem Permanganat in der Hitze erhalten. Erst mehrmaliges Umkristallisieren als Natriumsalz aus Natronlauge lieferte die reine 9-Säure, die nur einen grün fluoreszierenden Flecken ergab.

Von den beiden Carbonsäuren I und II unterscheiden sich alle anderen geprüften 2-Amino-6-oxy-8- oder 9-Methyl-, Oxymethyl-, Formyl- und Carboxymethyl-pteridine durch größere R_F-Werte. Folsäure, die nicht fluoresziert, wandert ebenfalls schneller. Man erkennt sie als dunklen Fleck bei der Durchstrahlung des Papiers infolge Absorption von UV-Licht.

Um festzustellen, ob reine Säure I bzw. II oder ein Gemisch bei der Oxydation der zugrunde liegenden Pteridine erhalten worden ist, darf natürlich eine Fraktionierung der Säuren nicht vorgenommen werden. Wir gehen so vor, daß nach der Oxydation der Permanganatüberschuß mit wenig Alkohol zerstört wird, worauf nach Abtrennung des Braunsteins mit Essigsäure angesäuert wird. Die äußerst schwer löslichen Säuren fallen beim Stehen im Eisschrank praktisch vollständig aus. Sie werden aus verdünntem Ammoniak und Essigsäure einmal umgefällt, gewaschen und getrocknet. Bei dieser Arbeitsweise findet keine Verschiebung in der Zusammensetzung statt. Man stellt 0,5%ige Lösungen in Ammoniak her und verdünnt diese mit 0,5-n Ammoniak weiter.

Mit der hier beschriebenen Methodik hat sich gezeigt, daß keines der Kondensationsprodukte von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit C₃-Körpern vollständig einheitlich ist. Insbesondere konnte der schon von KARRER und SCHWYZER¹ auf andere Weise erhobene Befund bestätigt werden, daß bei der Kondensation von Triamino-oxy-pyrimidin mit Methylglyoxal neben 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin auch erhebliche Mengen der 8-Methyl-Verbindung mit entstehen.

Bezüglich der in einer früheren Mitteilung² angeführten Kondensationsprodukte von Dioxyceton-diacetat und Aceton-1,3-di(p-formylaminobenzoessäure) mit Triamino-oxy-pyrimidin hat sich mit dem hier geschilderten Verfahren ergeben, daß sie in der Hauptsache aus 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin mit einigen Prozenten der isomeren 8-Methyl-Verbindung bestehen.

F. WEYGAND, A. WACKER und V. SCHMIED-KOWARZIK

Chemisches Institut der Universität Heidelberg, den 9. Februar 1950.

Summary

By using a solvent mixture of 80 vol. sec. butanol, 20 vol. formic acid (90%), and 50 vol. water, the separation of 2-amino-6-hydroxy-pteridin-carboxylic acid-8 and -9 by paper partition chromatography is possible. In mixtures both acids can readily be distinguished by their different fluorescence (blue and green) after chromatographic separation. By condensation of 2,4,5-triamino-6-hydroxy-pyrimidine with C₃-compounds mixtures of 8- and 9-isomers (sometimes containing only a few percent of one isomer) are always obtained.

¹ J. H. MOWAT *et al.* J. Amer. Chem. Soc. 70, 14 (1948).

² D. R. SEEGER *et al.* J. Amer. Chem. Soc. 71, 1753 (1949).

³ H. S. FORREST und J. WALKER, J. Chem. Soc. (London) 1949, 2077.

¹ P. KARRER und R. SCHWYZER, Helv. chim. acta 32, 423 (1949).

² F. WEYGAND, A. WACKER und V. SCHMIED-KOWARZIK, Exper. 4, 427 (1948).