

has been attributed by them to existence of the latter compound in the "imine" form. A similar interpretation may well obtain in this instance, though rigid chemical

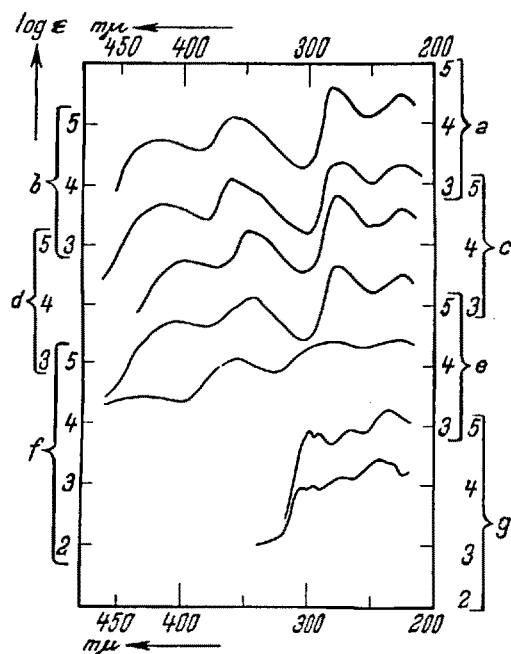


Fig. 2. – a Quindoline-11-carboxylic acid methylester; b Quindoline-11-nitrile; c Quindoline-11-carbonamide; d Quindoline-11-carboxylic acid; e 7-Aminoquindoline-11-carboxylic acid; f Diacetylindoxyl; g Bromo-diacetylindoxyl.

proof to support this assumption is not available at present.

E. GELLÉRT and V. PETROW

Institute for Organic Chemistry, University of Basle, Switzerland, and The British Drug Houses Ltd., London, March 31, 1951.

Zusammenfassung

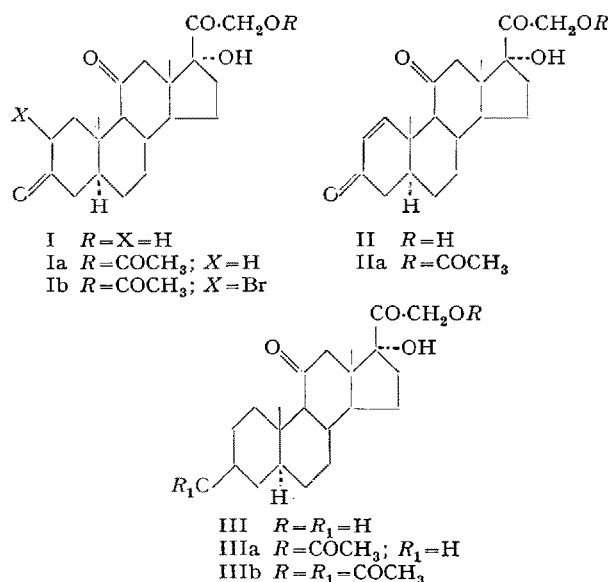
Es wurde der Einfluß einzelner Substituenten auf das UV-Absorptionsspektrum des Chindolinsystems diskutiert.

Steroids XIX.

Synthese von 11-Keto-allopregnan-Derivaten¹

Eine bedeutende Anzahl der aus der Nebennierenrinde isolierten, in Stellung 11 eine Sauerstoff-Funktion tragenden Steroide gehört zu den 5-Alloverbindungen². Ob diese Allosteroiden nur inaktive Abbau- bzw. Umwandlungsprodukte der als hormonal aktiv gefundenen Verbindungen sind oder ihnen auch eine gewisse noch unbekannte biologische Rolle zukommt, kann heute mit Sicherheit nicht entschieden werden, da bisher, wegen ihrer schweren Zugänglichkeit, mit ihnen nur sehr unvollständige biologische Versuche ausgeführt werden konnten. Es schien uns daher eine verlockende Aufgabe, einige dieser oder strukturell nahe verwandter Verbindungen partialsynthetisch herzustellen und sie der weiteren biologischen und klinischen Prüfung zugänglich zu

machen, um so mehr als wir uns schon seit einiger Zeit mit der Herstellung der mit den Corticosteroiden verwandten Allosteroiden, insbesondere von Δ^1 -Allopregnan-Derivaten, beschäftigten¹. Wir möchten hier kurz über die Synthese des « Δ^1 -Allocortisons» [Δ^1 -Allopregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion(II)] und von REICHSTEINS «Substanz D» [Allopregnan-3 β ,17 α ,21-triol-11,20-dion (III)] berichten.



Das Ausgangsmaterial für die Herstellung der oben genannten Produkte war das Azetat von Dihydro-allo-cortison [Allopregnan-17 α ,21-diol-3,11,20-trion 21-azetat (Ia)] über dessen Synthese wir in einem anderen Zusammenhang berichten werden.

Zur Darstellung von Δ^1 -Allocortisonazetat, (IIa), wurde Ia (Schmelzpunkt 228–230°; $[\alpha]_D^{25} = +78,1^\circ$ [in Azeton])² in Eisessig mit einem Mol Brom unter Zugabe katalytischer Mengen Bromwasserstoffsäure bromiert. Das so gewonnene 2-Brom-Allopregnan-17 α ,21-diol-3,11,20-trion-21-azetat (Ib) (Schmelzpunkt 196,5–200° [Zersetzung]; $[\alpha]_D^{25} = +98,1^\circ$ [in Azeton]) wurde durch einständiges Kochen mit der fünffachen Menge Kollidins dehydrobromiert. So erhielten wir in mäßiger Ausbeute das erwartete Produkt (IIa) vom Schmelzpunkt 231–234°, welches eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{25} = +128,6^\circ$ (in Azeton) aufwies. Obwohl die Substanz mit Cortisonazetat gemischt keine Schmelzpunktniedrigung gab, deuteten sowohl das Ultraviolett-spektrum ($\lambda_{max} = 228 m\mu$; $\log \epsilon = 4,24$) als auch das Infrarotspektrum³, mit den charakteristischen Absorptionen bei 1749⁻¹ cm und 1717⁻¹ cm für die 21-Azetoxyl-20-Keto-Gruppe, bei 1704⁻¹ cm für die 11-Keto-Gruppe und bei 1672⁻¹ cm für die Δ^1 -3-Keto-Gruppierung, auf das Vorliegen einer der obigen Formulierung entsprechenden Verbindung hin⁴.

¹ G. ROSENKRANZ, J. PATAKI, ST. KAUFMANN, J. BERLIN und C. DJERASSI, Amer. Soc. 72, 4081 (1950).

² Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt worden.

³ Wir danken Herrn Dr. K. DOBRINER vom Sloan-Kettering Institute for Cancer Research für die Aufnahme und Interpretierung des I.R.-Spektrums bestens.

⁴ Nach Abschluß unserer Arbeit haben MATTOX und KENDALL [J. Biol. Chem. 188, 287 (1951)] die Herstellung des Δ^1 -Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion-21-acetates bekanntgegeben. Ihr Produkt besitzt den Schmelzpunkt von 245 bis 246° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{25} = +138^\circ$ (in Azeton). Das Ultraviolett-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 225 mμ ($\log \epsilon = 3,96$) auf.

¹ Steroide XVIII. C. DJERASSI, J. ROMO und G. ROSENKRANZ, J. Org. Chem. 16, 754 (1951).

² Siehe zum Beispiel: FIESER and FIESER, Natural Products Related to Phenanthrene (New York, 1950), S. 424 ff.

Die Überführung von (Ia) in REICHSTEIN'S «Substanz D» gelang uns durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in Dioxan. Das primär gewonnene 21-Monoazetat (IIIa) (Schmelzpunkt 235–237°; $[\alpha]_D = +66^\circ$ [in Azeton]) wurde durch Azetylieren in das bekannte Diazetat (IIIb)¹ umgewandelt, welches in unseren Händen bei 218–220° schmolz und die spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +78^\circ$ (in Dioxan) zeigte. Die Identität wurde durch Mischprobe mit authentischem Material bewiesen². Andere Produkte, insbesondere das 3 α -Isomere, konnten aus dieser Hydrierung nicht erhalten werden.

ST. KAUFMANN und J. PATAKI

Forschungslaboratorien der Syntex S.A., Laguna Mayrán 413, México 17 D.F., den 7. März 1951.

Summary

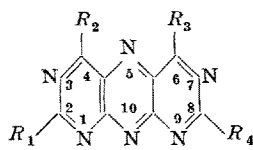
The synthesis of a new 11-oxygenated allopregnane-derivative, Δ^1 -allopregnane-17 α ,21-diol-3,11,20-trione-21-acetate and of REICHSTEIN'S compound D, starting from allopregnane-17 α ,21-diol-3,11,20-trione-21-acetate is reported.

¹ v. EUW und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. acta* 25, 988 (1942) und frühere Mitteilungen.

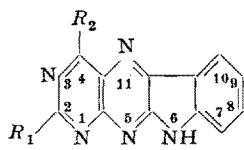
² Für die Ausführung der Mischprobe möchten wir Herrn Prof. Dr. T. REICHSTEIN auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Reaction of *o*-Diaminopyrimidines with Alloxan and Isatin¹

In the course of our studies on the reaction of *o*-diaminopyrimidines with dicarbonyl derivatives we became interested in the condensation of heterocyclic *o*-dicarbonyls in view of the possible interest they may have as vitamin B₉ or folic acid antagonists. A search of the literature did not yield any information on the existence of the following ring structures which we have obtained as the result of the condensation between the *o*-diaminopyrimidines and alloxan, on one hand, and isatin on the other (A and B). We propose the names 7,9-diaza-alloxazine (or pyrimido [4,5-*b*] pteridine) for A and indopterdine (or 6-indolo [2,3-*b*] pteridine) for B.



A
Where $R_1 = \text{NH}_2, \text{HO}, \text{HS}$
 $R_2 = \text{NH}_2, \text{HO}$
 R_3 and $R_4 = \text{HO}$



B
 $R_1 = \text{NH}_2, \text{HO}, \text{HS}$
 $R_2 = \text{NH}_2, \text{HO}$

The syntheses were accomplished by carrying out the condensations in 4 N acetic acid in presence of boric acid or under anhydrous condition and also in the presence of sulfuric acid, because of the possibility of isomer formation.

Results of the microanalysis and degradative work confirmed the structures of the condensates obtained in presence of acetic acid. (Examples of the results of microanalysis are: 2,4,6,8-tetrahydroxy-7,9-aza-allo-

xazine calculated for $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_4$: C: 38.70; H: 1.61; N: 33.87.—Found: C: 39.00; H: 1.86; N: 33.43— and the 2,4-dihydroxy indopterdine calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C: 53.16; H: 3.32; N: 25.83.—Found: C: 52.93; H: 3.24; N: 25.66. This latter compound was refluxed for six hours in excess of ammonium hydroxide solution and was reanalyzed giving C: 52.98; H: 3.54; N: 25.33.)

The condensation products are colored solids showing no melting point below 300° and are hard to purify, because of their poor solubility in most solvents, particularly those of group A. Some retain one molecule of water even at 170° under high vacuum drying. Their sodium salts are soluble only in boiling water. Their solutions change in color as the pH becomes acidic. They are precipitated from hot solutions of their sodium salts between pH 4–5 when acidified with glacial acetic acid. Their alkaline solutions and dry sodium salts exhibit under ultraviolet an intense blue to bright yellow fluorescence. The absorption spectrum for compounds of structure A show absorption maxima around 390 m μ and 250 m μ whereas those of structure B, around 400 m μ , 350 m μ , and 250 m μ .

The microanalytical work was carried out by Mr. CHARLES W. KOCH, Department of Chemistry, University of California. This work will be reported in detail at some future date.

EMERY M. GAL

Division of Biochemistry, School of Medicine, University of California Berkeley, March 23, 1951.

Résumé

Deux nouveaux corps hétérocycliques à noyaux, 7,9-diaza-alloxazine et indoptéridine, étaient obtenus et leurs structures établies.

Sur l'existence, dans la molécule des acides nucléiques, d'une structure secondaire à liaisons labiles

L'hypothèse d'une participation de liaisons labiles telles que des ponts d'hydrogène, à la structure des acides nucléiques, a été avancée il y a quelques années déjà, par GULLAND¹ pour expliquer la brusque chute de la viscosité des acides désoxyribonucléiques en dehors de certaines limites de pH et l'irréversibilité de leur courbe d'électrotitration.

Une étude du coefficient d'extinction de ces substances pour le maximum d'absorption dans l'ultra-violet nous a conduit à une conception analogue. Le coefficient d'extinction des acides désoxyribonucléiques est très nettement inférieur à la valeur calculée en admettant une additivité des absorptions des nucléotides, comme le permettrait une structure polynucléotidique par liens uniquement phosphoesters. Il a été remarqué d'autre part qu'une hydrolyse enzymatique² ou chimique³ ou une «dépolymérisation» thermique³ donnaient lieu à un accroissement de ce coefficient. Ces effets ont été attribués à la chute massive du degré de polymérisation par suite de l'hydrolyse. Soupçonnant plutôt la rupture de liaisons labiles intéressant directement les cycles puriques et pyrimidiques, nous avons soumis des solutions d'acides désoxyribonucléiques (de thymus de veau et de testicules d'Asterias) à des actions plus douces. Une chute progressive du pH, d'abord sans effet sensible,

¹ J. M. GULLAND, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 12, 95 (1947).

² K. K. TSUBOI et R. E. STOWELL, Bioch. et biophys. acta 6, 192 (1950).

³ N. S. KURNICK, Arch. Biochem. 29, 41 (1950).

¹ This work was supported by a grant from the National Cancer Institute, U.S. Public Health Service to D. M. GREENBERG.