

mit 2n NaOH versetzt und mit Äther extrahiert, dann nochmals mit verd. Natronlauge gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Im Eisschrank erstarrte der Rückstand nach einiger Zeit. Beim Umkristallisieren aus Methanol schied sich ein rein weißes Kristallgemisch aus, das – wie sich später durch Vergleiche ergab – aus 4'.5- und 4'.7-Dimethyl-flavon bestand. In Petroläther (60–80°) löste sich bei Siedehitze im wesentlichen nur das 4'.5-Dimethyl-flavon, das nach Einengen der Lösung und Erkalten in weißen Plättchen erhalten werden konnte. Schmp. 110°; Ausb. 1.5 g (20% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_2$  (250.3) Ber. C 81.58 H 5.64 Gcf. C 82.00 H 5.81

12. 7-Chlor-flavon: Wie bei der Synthese des 4'.5-Dimethyl-flavons wurden 50 g *m*-Chlorphenol und 25 g Benzoylessigester mit 60 g  $P_2O_5$  kondensiert. Die analoge Aufarbeitung ergab nur das 7-Chlor-flavon, welches, aus Methanol umkristallisiert, in weißen Nadeln ausfiel. Schmp. 159°; Ausb. 1.2 g (20% d. Th.).

Im Gemisch mit dem auf anderem Weg erhaltenen 7-Chlor-flavon (s. o.) trat keine Schmelzpunktsdepression auf.

13. Darstellung der Jodverbindungen: Die Kristallisation der Jodaddukte kann für alle Flavone gemeinsam beschrieben werden. Es wurden hierzu 300 mg Flavon in der Wärme in der notwendigen Menge 5-proz. alkohol. Jodlösung gelöst und dann durch langes Stehenlassen zur Kristallisation gebracht. In einzelnen Fällen mußte die Konzentration noch etwas geringer gewählt werden, da sonst ein dicker Schlamm ausfiel, der selbst unter dem Mikroskop keine Kristallbildung zeigte. Ein Zusatz von Jodwasserstoffsäure bei der Kristallisation ist nicht immer erforderlich, da bei Erwärmen der Jodlösung meist Geruch nach Acetaldehyd auftritt, welcher eine Reduktion des Jods zum Jodid anzeigt. Dies konnte auch an Hand von Vergleichsanalysen festgestellt werden, bei welchen in einem Fall das Flavon in Jodlösung allein, im anderen Fall unter Zusatz von etwas Jodwasserstoffsäure zur Kristallisation gebracht wurde. In beiden Fällen war der Jodidgehalt mit 10-proz. Abweichung annähernd gleich. Der Jodgehalt der Addukte wurde einmal nach Carius bestimmt ( $J_2 + J^\ominus$ ), eine andere Probe wurde in wäßr. Dioxan gelöst und das freie Jod titriert. Nun lag alles Jod als Jodid vor, welches potentiometrisch titriert wurde. Die so erhaltenen Werte stimmten mit denen nach Carius überein. Die Titration des freien Jods ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da die Titration des freien Jods in Gegenwart mancher Pyronderivate viel zu niedrige Werte liefert<sup>19)</sup>. Es könnte also sein, daß die Werte für  $J_{\text{frei}}$  in der Tafel etwas höher und für  $J^\ominus$  etwas niedriger sein müßten.

## 2. Hellmut Bredereck, Hans Ulmer und Hans Waldmann: Purin aus Formamid. Methylierung und Bromierung des Purins (Synthesen in der Purinreihe, VII. Mitteil.<sup>1)</sup>)

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 2. Oktober 1955)

Aus den durch Erhitzen von Formamid im Autoklaven entstehenden Produkten läßt sich in geringer Ausbeute Purin sowie 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amid isolieren. – Die Methylierung des Purins liefert 9-Methyl-purin. Purin gibt mit Bromwasserstoffsäure das Hydrobromid, das mit weiterem Brom eine lockere Additionsverbindung bildet. Auch freies Purin gibt mit Brom eine Additionsverbindung.

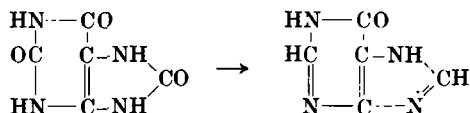
Wie früher berichtet, kann man Xanthin aus Harnsäure<sup>2)</sup>, aus 4.5-Diaminouracil<sup>2)</sup> und aus den aus Harnsäure leicht zugänglichen Acetaten des Diamino-

<sup>1)</sup> VI. Mitteil.: H. Bredereck u. A. Edenhofer, Chem. Ber. 88, 1306 [1955].

<sup>2)</sup> H. Bredereck, H.-G. von Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950].

uracils<sup>3)</sup> jeweils durch Erhitzen mit Formamid leicht darstellen. Im Falle der Harnsäure wird dabei die  $\text{-NH-CO-NH-}$ -Gruppierung innerhalb des Imidazolionringes in die  $\text{-NH-CH=N-}$ -Gruppierung übergeführt. Über den inzwischen aufgeklärten Mechanismus dieser Reaktion berichten wir später.

Wir haben inzwischen weitere Verbindungen mit einer  $\text{-NH-CO-NH-}$ -Gruppierung mit Formamid umgesetzt. In einer deutschen Patentschrift<sup>4)</sup> ist die Umwandlung von Harnsäure bzw. Xanthin in Hypoxanthin durch Erhitzen mit Formamid im Autoklaven beschrieben.



Entsprechend der Xanthin-Darstellung aus Diamino-uracil und seinen Acetaten haben wir Diamino-uracil, das Mono-, das Di- und Triacetat mit Formamid im Autoklaven erhitzt. In allen Fällen erhielten wir Hypoxanthin, jedoch war die Ausarbeitung der Ansätze beschwerlich und die Ausbeute unbefriedigend. U. a. stellten wir fest, daß bei der Abscheidung des entstandenen Hypoxanthins als Pikrat noch andere Pikrate mit ausfallen. Das veranlaßte uns, Formamid für sich allein im Autoklaven zu erhitzen. Dabei konnten wir in geringer Menge Purin isolieren.

Die besten Ergebnisse lieferte etwa 15% Ammoniak enthaltendes Formamid bei 180–200° (280–300 Atmosphären). Wie im Versuchsteil geschildert, wird nach Abdestillieren von nicht umgesetztem Formamid der Hauptanteil der außerdem entstandenen Produkte durch eine Reihe von Fällungen mit Aceton entfernt. Anteile dieser ersten Acetonfällungen gehen an der Luft oder beim Erwärmen unter Abgabe von Ammoniak und Kohlendioxyd in eine schwarze Substanz der Zusammensetzung  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{ON}_4)_x$  über. Wie papierchromatographische Untersuchungen zeigten, handelt es sich bei den Acetonfällungen um Gemische, die noch etwas Purin enthalten, das jedoch nicht von den Begleitstoffen der Acetonfällungen getrennt werden kann. Auch bei der chromatographischen Adsorption an Aluminiumoxyd konnte eine Trennung in mehrere scharfe Zonen festgestellt werden.

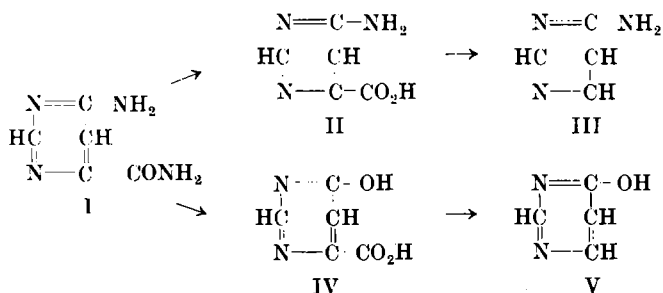
Das eingeeingte Filtrat der letzten Acetonfällung erstarrt in der Kälte zu einem Kristallbrei, der neben Harnstoff das Purin enthält. Für die Abtrennung des Purins eignet sich am besten die Isolierung als Pikrat oder Hydrochlorid. Anfangs haben wir das Purin als Kupfersalz abgetrennt. Eine weitere Aufarbeitung bestand darin, daß wir den Harnstoff mit Salpetriger Säure entfernten. Bei allen Methoden wurde zuletzt im Hochvakuum sublimiert. Bei einer großen Zahl von uns durchgeführter Versuche lagen die Ausbeuten bei ca. 1% der umgesetzten Menge Formamid. In einigen Fällen wurden auch wesentlich höhere Ausbeuten (bis zu 3%) erhalten.

<sup>3)</sup> H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfeleiderer u. G. Weber, Chem. Ber. 86, 333 [1953].

<sup>4)</sup> C. H. Boehringer Sohn, Dtsch. Bundes-Pat. 806670 [1951]; C. 1951 II, 2080.

Aus dem Rohpurin konnten wir in geringer Menge eine weitere Substanz isolieren, deren Abtrennung durch ihre etwas schwerere Löslichkeit in kaltem Wasser gelang. Die Verbindung gibt ein Pikrat oder Perchlorat, jedoch kein Kupfer- und Silbersalz. Sie besitzt die Zusammensetzung  $C_5H_6ON_4$ . Auf Grund des UV-Spektrums konnte mit dem Vorliegen eines Purin- oder Pyrimidin-Derivates gerechnet werden. Die Aufklärung der Konstitution gelang durch folgende Reaktionen:

Durch saure Verseifung wurde eine Verbindung (II) erhalten, die beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter  $CO_2$ -Abgabe das bereits bekannte 6-Amino-pyrimidin (III) ergab. II war mithin eine 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure und die aus dem Rohpurin isolierte Verbindung (I) ein 6-Amino-pyrimidin-carbonsäureamid. Um die Stellung der Carbonamid-Gruppe aufzuklären, haben wir I mit Salpetriger Säure und anschließend noch mit verd. Schwefelsäure behandelt und dabei die bereits bekannte 6-Hydroxy-pyrimidin-carbonsäure-(4)<sup>5)</sup> (IV) erhalten, die beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter  $CO_2$ -Abgabe in 6-Hydroxy-pyrimidin<sup>6)</sup> (V) überging. Die aus Rohpurin isolierte Verbindung war mithin 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amid (I).



Methylierung des Purins: Sowohl mit Dimethylsulfat ( $p_H$  7.5–9) als auch mit Diazomethan in Äther/Methanol erhielten wir ausschließlich 9-Methyl-purin<sup>6)</sup> in einer Ausbeute von 25–30 %. Die Identifizierung erfolgte durch Schmp., Misch-Schmp. und  $R_F$ -Wert. Gleichzeitig wurden UV-Spektren bei verschiedenem  $p_H$  aufgenommen<sup>7)</sup>. 7-Methyl-purin war in keinem Falle entstanden.

Bromierung von Purin und Purin-hydrobromid: E. Fischer<sup>8)</sup> hatte bereits festgestellt, daß eine Lösung von Purin in rauchender Salzsäure mit überschüssigem Brom gelbrote – nicht näher untersuchte – Kristalle liefert. Mit Bromwasserstoffsäure erhielten wir zunächst das Hydrobromid des Purins, bei Zugabe von Brom zum Hydrobromid rote Kristalle, die ein Bromaddukt an Purin-hydrobromid der Zusammensetzung  $C_5H_4N_4 \cdot HBr \cdot Br_2$

<sup>5)</sup> E. Cherbuliez u. K. N. Stavritsch, *Helv. chim. Acta* **5**, 267 [1922].

<sup>6)</sup> A. Albert u. D. J. Brown, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 2060. Für die lebenswürdige Überlassung einer Probe von 9-Methyl-purin danken wir Hrn. Prof. A. Albert.

<sup>7)</sup> A. Bendich, P. J. Russell jr. u. J. J. Fox, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6073 [1954].

<sup>8)</sup> *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 2550 [1898].

darstellen. Es handelt sich um eine instabile Verbindung, die bei längerem Liegen an der Luft oder bei kurzer Behandlung mit Aceton – unter Bildung von Bromaceton – wieder in Purin-hydrobromid übergeht. Bei direkter Behandlung von Purin mit Brom in Chloroform erhielten wir eine braune, schmierige Masse, die an der Luft Brom abgab und beim Kochen mit Aceton unter Bildung von Bromaceton ebenfalls wieder Purin-hydrobromid lieferte. Es handelt sich also auch hier um ein Brom-Additionsprodukt.

### Beschreibung der Versuche

**Darstellung von Purin aus Formamid:** In 1500 ccm techn. Formamid wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung trockenes Ammoniak bis zu einem Gesamtvolumen von 1800 ccm eingeleitet und sodann die Lösung in einen 2-l-Autoklaven gebracht. Nach einer Anheizzeit von ca. 3–4 Stdn. hat sich ein Druck von 280–300 at eingestellt. Bei diesem Druck und einer Temperatur von etwa 180–200° wird sodann 7–8 Stdn. erhitzt. Nach Erkalten des Autoklaven zeigt das Manometer noch etwa 100 at an. (Bei jedem neuen Ansatz müssen Abbläventile und Manometerdüsen gereinigt und neu ausgebohrt werden.)

Der Autoklaveninhalt besteht aus einer braunroten Flüssigkeit. Hiervon werden i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) bei maximal 120° ca. 500 ccm (im wesentlichen Formamid) abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird nach Abkühlen auf 80–90° unter Rühren in 2000 ccm Aceton eingegossen. Der sich abscheidende schwarze Niederschlag wird nach Erkalten abgesaugt (1. Acetonfällung). Aus dem Filtrat wird das Aceton abdestilliert und die verbleibende zähe Flüssigkeit i. Vak. (120°/12 Torr) um ein Drittel eingengt. Nach Abkühlen auf 80° wird wiederum in die 4–5fache Menge Aceton eingerührt (2. Acetonfällung). In der beschriebenen Art werden insgesamt 7–9 Acetonfällungen durchgeführt. Von der vierten Fällung an wird jeweils nur noch ca.  $\frac{1}{5}$  des nach Abdestillieren des Acetons verbleibenden Rückstandes abdestilliert. Dabei soll die Temperatur nur möglichst kurze Zeit auf 120° gebracht werden. Während die erste Acetonfällung fast schwarz ist, werden die späteren Fällungen zunehmend heller (bis zu gelbbraun).

Der nach Einengen des Filtrats der letzten Acetonfällung verbleibende hellbraune viskose Rückstand (50–80 ccm) erstarrt beim Aufbewahren im Eisschrank allmählich zu einem dicken gelben Kristallbrei. Nach Zusatz von ca. 30 ccm Aceton wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. an Rohpurin 30–40 g. Die gesammelten Mutterlaugen mehrerer Ansätze geben nach längerem Stehenlassen noch eine weitere kleine Menge Rohpurin.

**Reinigung.** a) Nach der Pikratmethode: Das erhaltene Rohpurin wird in 200 ccm warmem Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit einem großen Überschuß kalt gesättigter wäßr. Pikrinsäurelösung versetzt. Nach Reiben mit dem Glasstab und Aufbewahren bei 0° beginnt die Kristallisation des Purin-pikrates. In einer Probe wird nach einigen Stunden auf Vollständigkeit der Fällung geprüft. Schmp. (nach Umkristallisieren) 208°. Das Purin-pikrat wird durch Kochen in Wasser gelöst, die heiße filtrierte Lösung durch Zugabe von 1n KOH neutralisiert (Indikatorpapier) und in eine Eis-Kochsalz-Mischung gestellt. Dabei scheidet sich das in der Kälte schwer lösliche Kaliumpikrat in Form von langen gelben Nadeln ab. Das gelbgefärbte Filtrat wird i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) zur Trockne eingedampft. Der gelbe verkrustete Rückstand wird pulverisiert und i. Hochvak. bei 160°/10<sup>-4</sup> Torr sublimiert. Man erhält ein schwach gelbgefärbtes Produkt vom Schmp. 205°, das durch eine nochmalige Sublimation gereinigt wird. Ausb. etwa 7–9 g vom Schmp. 212–214°.

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (120.1) Ber. C 49.99 H 3.36 N 46.65 Gef. C 49.96 H 3.36 N 46.72

Entsprechend der Arbeitsweise von A. Bendich<sup>7)</sup> wurden UV-Spektren bei verschiedenem  $p_H$  aufgenommen:

	$p_H$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
Purin aus Formamid .....	1.60	260.0	3.801
	9.20	266.0	3.899
Purin (nach Bendich und Mitarbb.) ....	0.23	260.0	3.800
	11.90	270.0	3.902

b) Über das Hydrochlorid: Gleiche Teile Rohpurin und konz. Salzsäure werden bis zur Lösung schwach erwärmt. Zur filtrierten erkalteten Lösung wird sodann Aceton gegeben. Unter häufigem Reiben und starker Kühlung bilden sich schwachgelbe Kristalle, die abfiltriert und in wenig Wasser gelöst werden. Die sauer reagierende Lösung wird mit 1*n*NaOH neutralisiert (Methylrot) und der nach dem Einengen i. Vak. verbleibende Rückstand, wie bei der Pikratmethode beschrieben, i. Hochvak. sublimiert. Zum Unterschied von der Pikratmethode erhält man hier sofort ein rein weißes Produkt vom Schmp. 214°.

Diese Methode haben wir insbesondere bei der Aufarbeitung kleinerer Mengen Rohpurin angewendet.

#### 9-Methyl-purin

a) mit Dimethylsulfat: 4 g Purin werden in 100 ccm Wasser gelöst und in einen 500-ccm-Dreihalskolben mit seitlichem Ansatz gegeben. Der eine Tropftrichter enthält eine Mischung von 7 ccm Dimethylsulfat und 5 ccm Aceton. In einem zweiten befindet sich  $n_{10}$ NaOH. Die Methylierung erfolgt bei 35° unter kräftigem Rühren. Dabei wird innerhalb von 3 Stdn. Dimethylsulfat und Natronlauge in der Weise zugetropft, daß das  $p_H$  der Lösung etwa 8.0 beträgt (Tüpfeln unter Verwendung von Indikatorpapier). Nach beendeter Methylierung wird 6 Stdn. mit Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung i. Vak. eingengt. Der rotbraune Rückstand wird mit 80 ccm Alkohol aufgenommen, der Alkohol i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei einer Ölbadtemperatur von 180–200° i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) sublimiert. (Dabei haben wir uns mit Vorteil eines sog. Kühlfingers bedient, der nach Abdestillieren des Alkohols in das Kölbchen eingesetzt wurde.)

Die Methylverbindung scheidet sich in Form von fast weißen Nadeln ab, die nochmals aus 20–30 ccm Toluol unter Zusatz von Aktivkohle und Verwendung eines Heißwassertrichters umkristallisiert werden. Ausb. 1 g (23% d. Th.) vom Schmp. 158–159°, Lit.<sup>8,9)</sup> 159–161°, Misch-Schmp. 158°.

( $C_6H_6N_4$  (134.1) Ber. C 53.80 H 4.50 Gef. C 53.34 H 4.82

Es wurden UV-Spektren bei verschiedenem  $p_H$  aufgenommen<sup>7)</sup>).

	$p_H$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
9-Methyl-purin (nach Bredereck und Mitarbb.) .....	1.60	263.0	3.741
	9.20	264.5	3.855
9-Methyl-purin (nach Bendich und Mitarbb.) .....	0.62	262.5	3.768
	8.50	264.0	3.898

Die papierchromatographische Untersuchung erfolgte in Butanol/5*n* Essigsäure (2:1). Die farblosen Chromatogramme wurden unter der UV-Lampe (254 m $\mu$ ) entwickelt. Die unter dem UV-Licht dunklen Absorptionsflecken waren deutlich erkennbar.

<sup>9)</sup> Die Darstellung der Verbindung erfolgte nur im Rahmen der Konstitutionsaufklärung, ohne daß dabei die optimalen Bedingungen ausgearbeitet wurden.

*R<sub>F</sub>*-Werte

9-Methyl-purin: a) aus Purin 0.67; b) aus 4-Methylamino-5-amino-pyrimidin<sup>9)</sup> 0.65.  
7-Methyl-purin 0.54.

b) mit Diazomethan: Zu einer Lösung von 4 g Purin in 150 ccm Methanol, die sich in einem 1-l-Kolben unter gleichzeitiger Kühlung (Eisbad) befindet, gibt man innerhalb von 5 Min. eine äther. Diazomethanolösung, bereitet aus 40 g Nitroso-methylharnstoff, 400 ccm Äther und 120 ccm 40-proz. Kalilauge. Nach Zugabe der Diazomethanolösung nimmt man den Kolben aus dem Eisbad und beläßt 15 Min. bei Raumtemperatur. Aus der hellroten Lösung destilliert man Äther und Methanol ab. Der rotbraune schmierige Rückstand wird in 80 ccm Alkohol aufgenommen und, wie unter 1. angegeben, auf 9-Methyl-purin aufgearbeitet. Ausb. 1.3 g (30% d. Th.) vom Schmp. 157°. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Schmp., UV-Spektren und *R<sub>F</sub>*-Werte.

Purin-hydrobromid: 0.5 g Purin werden in 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und nach Filtrieren und Abkühlen mit 10 ccm Aceton versetzt. Nach Aufbewahren im Kühlschrank bildet sich, gegebenenfalls beim Reiben mit einem Glasstab, ein krist. Niederschlag, der durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol/Äther gereinigt wird. Schmp. 231–232° (nach Sintern bei 228°).

$C_5H_4N_4 \cdot HBr$  (201.0) Ber. C 29.90 H 2.50 Br 39.75 Gef. C 29.73 H 2.75 Br 40.76

Bromaddukt von Purin-hydrobromid: 1 g Purin wird unter Rühren in 25 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und innerhalb von 30 Min. mit 10 ccm Brom versetzt. Sodann wird noch 2 Stdn. unter Eiskühlung gerührt. Die roten Kristalle werden abgesaugt und zur Entfernung von anhaftendem Brom mehrere Stunden im Soxhlet mit Chloroform behandelt. Die mit Petroläther gewaschenen Kristalle halten sich im geschlossenen Gefäß lange Zeit unverändert. Eine kleine Menge des Bromadduktes wurde aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 170–180° (Zers.).

$C_5H_4N_4 \cdot HBr \cdot Br_2$  (260.8) Ber. C 16.70 H 1.12 Br 66.50 Gef. C 16.81 H 1.56 Br 66.05

Überführung des Bromadduktes durch Aceton in Purin-hydrobromid: 1 g des roten Bromadduktes wird mit 25 ccm Aceton 30 Min. am Rückflußkühler gekocht. Die farblose Substanz wird abgesaugt und aus Methanol/Äther unter Zusatz von wenig Aktivkohle umkristallisiert. Die Verbindung wird durch Schmp. und Misch-Schmp. (231°, nach Sintern bei 226–228°) als Purin-hydrobromid identifiziert. Im Aceton-Filtrat ist geruchlich Bromaceton nachweisbar.

6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amid (I): Die Isolierung der Verbindung erfolgte aus Ansätzen mit 420 g Formamid, 70 g Ammoniak und Erhitzen in einem 500-ccm-Autoklaven. Die Fällungen mit Aceton wurden dreimal durchgeführt.

10 g Rohpurin werden mit 30 ccm Wasser geschüttelt und der ungelöste Anteil abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser wird der Rückstand durch Lösen in wenig Schwefelsäure und Ausfällen mit Ammoniak gereinigt. Für die Analyse wird nochmals i. Vak. sublimiert. Die Verbindung besitzt keinen Schmp., sondern sublimiert unzersetzt bei ca. 250°.

$C_5H_6ON_4$  (138.1) Ber. C 43.47 H 4.38 N 40.56 Gef. C 43.45 H 4.39 N 40.40

Pikrat: Schmp. 273° (Zers.); Perchlorat: Schmp. 216–217°.

6-Amino-pyrimidin<sup>9)</sup> (III): 0.39 g I werden mit 5 ccm verd. Schwefelsäure (1.12) 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die abgeschiedene krist. Verbindung (60 mg) wird abgesaugt und das Filtrat nach Entfernen der Schwefelsäure mit Bariumhydroxyd auf ca. 2 ccm eingengt. Dabei scheiden sich weitere 150 mg ab. Die Verbindung wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Sie ist sowohl in Säuren als auch in Alkalien löslich. Die wäßrige Lösung reagiert sauer. Schmp. 270–272°. Beim Erhitzen der Verbindung über den Schmp. erfolgt unter  $CO_2$ -Abspaltung Übergang in 6-Amino-pyrimidin (III). Schmp. 151°, Lit.<sup>10,11)</sup> 150–152°, Misch-Schmp. 151°.

$C_4H_5N_3$  (95.1) Ber. C 50.51 H 5.29 Gef. C 50.48 H 4.99

<sup>10)</sup> E. Büttner, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2232 [1903].

<sup>11)</sup> H. L. Wheeler, J. biol. Chemistry **3**, 288 [1907]; C. 1907 II, 1529.

6-Hydroxy-pyrimidin-carbonsäure-(4)<sup>9</sup>) (IV): 0.73 g I werden in stark verd. Schwefelsäure gelöst und unter gleichzeitigem Erwärmen bis zum Sieden langsam eine wäßr. Lösung von Natriumnitrit (1 g) zugegeben. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung einer nahezu weißen Verbindung. Mitausgefallene Ausgangssubstanz wird durch Zugabe von wenig Säure in Lösung gebracht. Nach etwa 20 Min. ist die Zugabe von Natriumnitrit beendet. Nach Erkalten wird abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.5 g. Die Verbindung besitzt keinen Schmp., bei ca. 330° erfolgt Dunkelfärbung. 0.15 g davon werden 3 Stdn. mit 4 ccm verd. Schwefelsäure (1.12) am Rückflußkühler gekocht. Die beim Erkalten abgeschiedene krist. Verbindung wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 268–270°, Lit.<sup>5)</sup> 268–270°.

$C_5H_4O_2N_2$  (140.0) Ber. C 42.86 H 2.88 N 20.00 Gef. C 42.96 H 3.16 N 19.46

Durch Erhitzen über den Schmp. entsteht unter  $CO_2$ -Abspaltung 6-Hydroxy-pyrimidin (V). Schmp. 162°, Lit.<sup>5,11)</sup> 161°.

### 3. Friedrich Weygand und Otto Paul Swoboda: Verlauf der Folsäure-Synthese mit 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-<sup>14</sup>C] \*)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

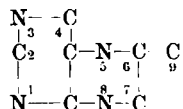
(Eingegangen am 7. Oktober 1955)

Bei der Synthese von Folsäure aus 6-Hydroxy-2.4.5-triamino-pyrimidin, *p*-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure und 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-<sup>14</sup>C] entsteht eine Folsäure, die zu etwa 63% aus Folsäure-[7-<sup>14</sup>C] und zu 37% aus Folsäure-[9-<sup>14</sup>C] besteht.

Wie früher gezeigt wurde<sup>1)</sup>, liefert die Kondensation von 2.3-Dibrompropionaldehyd-[3-<sup>14</sup>C] mit 6-Hydroxy-2.4.5-triamino-pyrimidin und *p*-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure eine Folsäure, deren Methylenbrücke (C<sup>9</sup>) nur aus dem C<sup>3</sup>-Atom des Dibrompropionaldehyds hervorgeht.

Wir haben nun den Verlauf einer anderen bekannten Synthese von Folsäure untersucht, nämlich die mit 1.1.3-Tribrom-aceton<sup>2)</sup> als C<sub>3</sub>-Baustein. Hierzu benötigten wir ein in 1- oder 3-Stellung markiertes Tribromaceton. Wir wählten das leichter zugängliche 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-<sup>14</sup>C], das auf folgendem Wege leicht erhältlich war: Aus Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> wurde auf bekannte Weise über Methanol-[<sup>14</sup>C], Methyljodid-[<sup>14</sup>C] und Acetonitril-[2-<sup>14</sup>C] Natriumacetat-[2-<sup>14</sup>C] gewonnen<sup>3)</sup> (Ausb. 65% d. Th., ber. auf Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>). Dieses wurde nach der Zugabe von nichtradioaktivem Eisessig und Acetanhydrid in üblicher Weise mit Brom und rotem Phosphor in Bromacetyl-bromid-[2-<sup>14</sup>C] übergeführt. (Ausb.

\*) Wir verwenden nunmehr die international eingeführte amerikanische Bezifferung:



<sup>1)</sup> F. Weygand u. G. Schäfer, Naturwissenschaften **38**, 432 [1951]; Chem. Ber. **85**, 307 [1952].

<sup>2)</sup> M. E. Hultquist u. P. F. Dreisbach, Amer. Pat. 2443165 [1948]; C. A. **42**, 7944 b [1948]; F. Weygand u. V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. **82**, 333 [1949]; F. Weygand, H.-J. Mann u. H. Simon, Chem. Ber. **85**, 463 [1952].

<sup>3)</sup> J. D. Cox, H. S. Turner u. R. J. Warne, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3167.