

6-Hydroxy-pyrimidin-carbonsäure-(4)⁹) (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.⁵⁾ 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.^{5,11)} 161°.

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

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

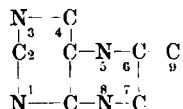
(Eingegangen am 7. Oktober 1955)

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

Wie früher gezeigt wurde¹⁾, liefert die Kondensation von 2.3-Dibrompropionaldehyd-[3-¹⁴C] mit 6-Hydroxy-2.4.5-triamino-pyrimidin und *p*-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure eine Folsäure, deren Methylenbrücke (C⁹) nur aus dem C³-Atom des Dibrompropionaldehyds hervorgeht.

Wir haben nun den Verlauf einer anderen bekannten Synthese von Folsäure untersucht, nämlich die mit 1.1.3-Tribrom-aceton²⁾ als C₃-Baustein. Hierzu benötigten wir ein in 1- oder 3-Stellung markiertes Tribromaceton. Wir wählten das leichter zugängliche 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-¹⁴C], das auf folgendem Wege leicht erhältlich war: Aus Ba¹⁴CO₃ wurde auf bekannte Weise über Methanol-[¹⁴C], Methyljodid-[¹⁴C] und Acetonitril-[2-¹⁴C] Natriumacetat-[2-¹⁴C] gewonnen³⁾ (Ausb. 65% d. Th., ber. auf Ba¹⁴CO₃). Dieses wurde nach der Zugabe von nichtradioaktivem Eisessig und Acetanhydrid in üblicher Weise mit Brom und rotem Phosphor in Bromacetyl-bromid-[2-¹⁴C] übergeführt. (Ausb.

*) Wir verwenden nunmehr die international eingeführte amerikanische Bezifferung:

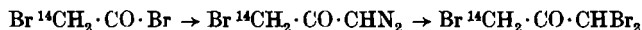


¹⁾ F. Weygand u. G. Schäfer, Naturwissenschaften 38, 432 [1951]; Chem. Ber. 85, 307 [1952].

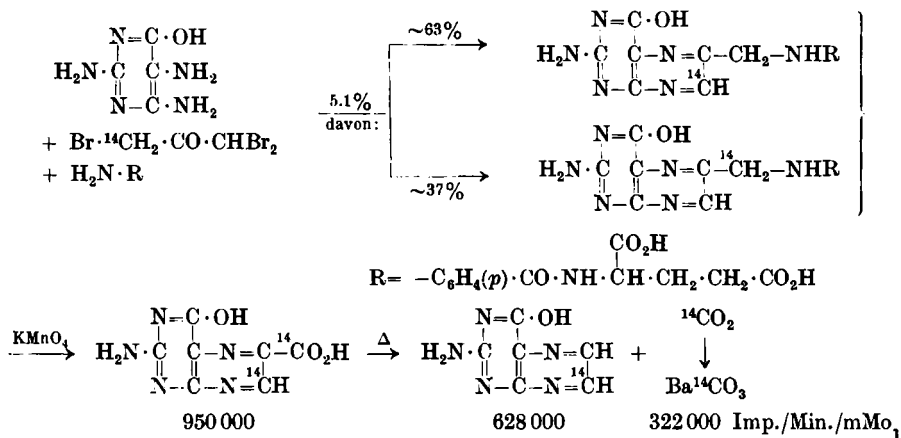
²⁾ M. E. Hultquist u. P. F. Dreisbach, Amer. Pat. 2443165 [1948]; C. A. 42, 7944 b [1948]; F. Weygand u. V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. 82, 333 [1949]; F. Weygand, H.-J. Mann u. H. Simon, Chem. Ber. 85, 463 [1952].

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

90 % d.Th.). Das mit Diazomethan erhaltene Diazoketon ergab mit Brom in Eisessig das 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-¹⁴C] (Ausb. 8.7 % d.Th., ber. auf Brom-acetylbromid).

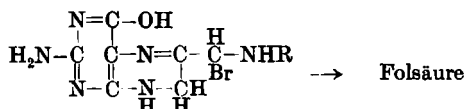


Die Synthese der Folsäure, die Reinigung des Rohproduktes, der oxydative Abbau zu 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(6) und die Decarboxylierung zu 4-Hydroxy-2-amino-pteridin erfolgte auf bekannte Weise^{2,1)}. Lediglich die 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-carbonsäure-(6) wurde noch vor der Decarboxylierung papierchromatographisch gereinigt.



Der Reaktionsverlauf ist aus dem Formelschema ersichtlich. Da das bei der Decarboxylierung frei gesetzte Kohlendioxyd etwa 34 % der Gesamtaktivität der Carbonsäure enthält, müssen im 4-Hydroxy-2-amino-pteridin etwa 66 % der Aktivität vorhanden sein. Dies wurde noch bestätigt durch papierchromatographische Abtrennung des 4-Hydroxy-2-amino-pteridins von der nichtdecarboxylierten Säure⁴⁾ und Aktivitätsmessung. Demnach hatte das 4-Hydroxy-2-amino-pteridin 61 % der Aktivität der Carbonsäure, was befriedigend mit dem aus der Bariumcarbonatmessung ermittelten Wert von 66 % übereinstimmt.

Im Gegensatz zur Folsäuresynthese mit 2.3-Dibrom-propionaldehyd nimmt somit die Synthese mit 1.1.3-Tribrom-aceton keinen einsinnigen Verlauf. Wenn die Ketogruppe des Tribromacetons mit der reaktionsfähigen 5-ständigen Aminogruppe des Pyrimidins zu einer Schiffschen Base reagiert, so kann diese offenbar durch Reaktion der CHBr_2 -Gruppe mit der 4-ständigen Aminogruppe des Pyrimidins und der CH_2Br -Gruppe mit der arom. Aminogruppe unter HBr -Abspaltung Folsäure liefern, oder die CH_2Br -Gruppe reagiert mit der 4-ständigen Aminogruppe des Pyrimidins und die CHBr_2 -Gruppe mit der arom. Aminogruppe zu folgendem Zwischenprodukt:



⁴⁾ Die Decarboxylierung der Säure erfolgte zu etwa 65%.

von dem nach früheren Untersuchungen⁵⁾ über Pteridin-Synthesen angenommen werden muß, daß es durch Aromatisierung zu Folsäure wird (Abspaltung von HBr und H-Verschiebung). Sollte zuerst die CH_2Br -Gruppe mit der 4-ständigen Aminogruppe, sodann die CO-Gruppe mit der 5-ständigen Aminogruppe reagieren, so kann sich das gleiche Zwischenprodukt bilden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir bestens für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Bromacetylbromid-[2-¹⁴C]: Zur Aufschlammung von 1.02 g rotem Phosphor in der Lösung von 5.5 mg Natriumacetat-[2-¹⁴C] (Aktivität 0.11 mC) in 5.9 g Eisessig und 0.1 g Acetanhydrid, die sich in einem kleinen, mit Rückflußkühler und Calciumchlorid versehenen Kolben befand, wurden innerhalb 1 Stde. 33 g Brom unter Kühlung mit Leitungswasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Bei der unter Atmosphärendruck vorgenommenen Destillation wurde das Bromacetylbromid-[2-¹⁴C] (Sdp. 159°) in einem Umwegtropftrichter aufgefangen. Ausb. 18.2 g (90% d. Th.).

1.1.3-Tribrom-aceton-[3-¹⁴C]: Das Bromacetylbromid wurde mit 50 ccm wasserfreiem Äther verdünnt und einer Lösung von etwa 0.3 Mol Diazomethan in Äther bei 0° tropfenweise unter magnetischer Rührung zugefügt. Der Stickstoff entwich durch ein Calciumchlorid-Rohr. Nach 2stdg. Aufbewahren wurde von weißen Flocken filtriert, der Äther verdampft, der Rückstand in 50 ccm absol. Äthanol aufgenommen und erneut filtriert. Zur Überführung des Brom-diazoacetons in 1.1.3-Tribrom-aceton wurde von einer Lösung von 16 g Brom in 50 ccm Eisessig solange unter Rühren tropfenweise zugefügt, wie sich Stickstoff entwickelte. Nach der Destillation über eine kurze Kolonne wurde die bei 105–120°/14 Torr übergende Fraktion mit Eis-Kochsalz gekühlt, wobei sie kristallisierte. Sie wurde bei 0° auf Ton abgepreßt. Ausb. 2.3 g (8.7% d. Th.); Schmp. 27°, Lit.⁶⁾ 28°.

Folsäure-[7.9-¹⁴C]: 2.75 g 6-Hydroxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfathydrat und 2.66 g *p*-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure wurden fein gepulvert, in 100 ccm Wasser erhitzt und auf 20° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde sodann 2.3 g 1.1.3-Tribrom-aceton-[3-¹⁴C], gelöst in 15 ccm absol. Alkohol, langsam zugetropft, wobei durch gleichzeitiges Zugeben von 2*n*NaOH der p_{H} -Wert zwischen 3 und 4 gehalten wurde. Es wurde noch 15 Min. weitergerührt und über Nacht stehengelassen.

Die gelbbraune Fällung wurde abzentrifugiert, im Zentrifugenglas 4 mal mit je 50 ccm Wasser, sodann mit 50 ccm Alkohol gewaschen und in 800 ccm Wasser unter Zugabe von Natriumacetat zum Sieden erhitzt. Nach der Filtration säuerte man mit Eisessig an und ließ durch Einstellen in einen großen, mit siedendem Wasser gefüllten Topf langsam abkühlen. Die Folsäure schied sich dabei in sehr feinen Nadelchen aus. Ausb. 556 mg. Da sie nach einer papierchromatographischen Prüfung noch nicht rein war, wurde sie auf Papierkartons von Schleicher & Schüll mit Äthanol-Wasser-2*n* Ammoniak (25 + 20 + 5 Vol.-Tle.) chromatographiert. Nach erneuter Kristallisation aus viel Wasser in der beschriebenen Weise lagen 189.4 mg (5.1% d. Th.) an Folsäure-[7.9-¹⁴C] vor.

4-Hydroxy-2-amino-pteridin-6-carbonsäure-[7.9-¹⁴C]: 189.4 mg der Folsäure-[7.9-¹⁴C] wurden in 20 ccm Wasser mit 4 ccm 2*n*NaOH gelöst. In der Hitze wurde mit 20 ccm einer 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung oxydiert; den Permanganatüberschuß beseitigte man mit etwas Äthanol. Nach Abtrennen des Mangandioxydhydrats

⁵⁾ F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, *Experientia* [Basel] **4**, 427 [1948]; R. B. Angier, C. W. Waller, J. H. Boothe, J. H. Mowat, J. Semb, B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad u. V. Subba Row, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3029 [1948].

⁶⁾ F. Weygand u. V. Schmied-Kowarzik, *Chem. Ber.* **82**, 333 [1949].

wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Natriumacetat auf p_H 3 gebracht. Ausb. 82.5 mg rohe Carbonsäure. Da die Verbindung papierchromatographisch noch nicht rein war, sie enthielt u. a. noch eine geringe Menge der isomeren 7-Carbonsäure, wurden 18 mg mit Äthanol-Wasser-2 n Ammoniak auf Schleicher & Schüll-Papierkartons aufsteigend chromatographiert. Die blau fluorescierenden Zonen wurden mit 1 n Ammoniak eluiert und die Eluate auf 10 cm eingengt. Nach dem Ausfällen bei p_H 3 lagen 10.32 mg 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-6-carbonsäure vor. Aktivität 950000 Imp./Min./mMol im Methanflußzähler bei „unendlich dünner“ Schicht.

Abbau der 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-6-carbonsäure-[7.9- ^{14}C] zu 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-[7- ^{14}C] und $^{14}CO_2$: Zur Decarboxylierung wurden die erhaltenen 10.32 mg radioaktiver Carbonsäure mit 10.49 mg der gleichen nichtradioaktiven Verbindung innig gemischt und in einer Atmosphäre von Reinststickstoff 5 Stdn. auf 280° erhitzt (Natriumnitrat-Kaliumnitrat-Bad). Durch einen schwachen Stickstoffstrom wurde das abgespaltene CO_2 in CO_2 -freie Natronlauge getrieben und in üblicher Weise mit ammoniumchloridhaltiger Bariumchloridlösung als Bariumcarbonat gefällt. Ausb. an $Ba^{14}CO_3$ 12.4 mg (65% d. Th.). Aktivität 322000 Imp./Min./mMol in „unendlich dünner“ Schicht (Methanflußzähler) unter Einberechnung der bei der Decarboxylierung vorgenommenen Verdünnung. Für das 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-[7- ^{14}C] berechnet sich somit eine Aktivität von 950000 : 322000 = 628000 Imp./Min./mMol = 66% der 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-6-carbonsäure-[7.9- ^{14}C].

Ferner wurden 10 mg des Decarboxylierungsrückstandes, der aus nicht decarboxylierter Carbonsäure und 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-[7- ^{14}C] bestand, zur Trennung der beiden Verbindungen in 3 ccm 2 n Ammoniak gelöst, davon 0.32 ccm auf einen Bogen Whatman-Papier Nr. 1 aufgebracht und mit Äthanol-Wasser-2 n Ammoniak chromatographiert. Die beiden, im UV-Licht fluorescierenden Zonen wurden ausgeschnitten, worauf die Verbindungen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch auf einen kleinen Bereich zusammengezogen wurden. Die Flecken wurden ausgeschnitten und mit 2 n Ammoniak eluiert. Die beiden Eluate wurden auf je einem kleinen Schälchen eingedunstet, auf der Mikrowaage gewogen und die Aktivität gemessen. Danach hat das 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-[7- ^{14}C] 61% der Aktivität der 4-Hydroxy-2-amino-pteridin-6-carbonsäure-[7.9- ^{14}C].

4. Ferdinand Bohlmann und Eberhard Inhoffen: Polyacetylenverbindungen, XV. Mittell.¹⁾ Synthese des „all-trans“-Isomeren einer aus *Carlina vulgaris* isolierten Polyacetylenverbindung

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 11. Oktober 1955)

Es wird die Synthese des „all-trans“-Tridecatriin-(4.6.8)-trien-(2.10.12)-ol-(1)-acetats (I) beschrieben. Dem von J. S. Sörensen und N. A. Sörensen²⁾ aus *Carlina vulgaris* isolierten Ester kommt die Struktur eines 10-cis-Isomeren zu.

J. S. Sörensen und N. A. Sörensen²⁾ isolierten aus *Carlina vulgaris* – der Stengeleberwurz – eine sehr instabile Polyacetylenverbindung, der sie die Struktur I zuordneten.



Da ein derartiges chromophores System noch nicht dargestellt war, schien es reizvoll, diesen Ester zu synthetisieren.

¹⁾ XIV. Mittell.: F. Bohlmann u. H. Sinn, Chem. Ber. 88, 1869 [1955].

²⁾ Acta chem. scand. 8, 1763 [1954].