

ROLF MÜLLER und HANS PLIENINGER

**Eine Synthese für α -Hydroxy- β -keto-butyraldehyd
(Methylredukton) und Hydroxymalondialdehyd (Trioseredukton)¹⁾**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 23. März 1959)

Durch Hydrolyse der Verbindungen I und II konnte das bisher unbekannte Methylredukton dargestellt werden. Analog wurde aus X erstmals das Trioseredukton eindeutig synthetisiert, das bisher nur aus Glucose^{1a)} oder durch Isomerisierung von Hydroxybrenztraubenaldehyd²⁾ zugänglich war. Die IR-Spektren verschiedener Derivate der beiden Reduktone werden diskutiert.

Das Halbacetal-acetat I und das Acetal II des α -Acetoxy- β -keto-butyraldehyds³⁾ lösen sich in verd. Mineralsäuren langsam auf; die Lösung enthält ein Redukton, wie die Reaktion mit Tillmans-Reagenz und die Reduktion von Silbernitrat in saurer Lösung zeigen. Der α -Hydroxy- β -keto-butyraldehyd (III) kann nach Hydrolyse von I oder II mit wässriger *p*-Toluolsulfonsäure rein isoliert werden. Man fällt ihn als Bleisalz und zerlegt dieses in Aceton mit Schwefelwasserstoff.

Ein besonders reines Präparat erhält man bei der Zerlegung des Bleisalzes mit Schwefelsäure, allerdings mit geringerer Ausbeute.

III bildet farblose Kristalle, die unzersetzt bei 88° schmelzen und in Wasser, Methanol und Aceton leicht, in Kohlenwasserstoffen dagegen kaum löslich sind. Im ganz reinen Zustand lässt es sich unter Stickstoff im Dunkeln mehrere Wochen ohne Zersetzung aufbewahren. Es ist gegen Luftoxydation empfindlicher als das Trioseredukton; nicht ganz reine Produkte zersetzen sich an feuchter Luft sehr rasch. Unter Stickstoff lässt es sich im Dunkeln chromatographieren. Der *R*_F-Wert beträgt unter den l. c. ²⁾ genannten Bedingungen 0.68 (Trioseredukton 0.60²⁾).

Das Methylredukton gibt sämtliche vom Trioseredukton her bekannten Reaktionen⁴⁾: mit Eisen(III)-chlorid eine charakteristische intensiv blaue Färbung, die aber sofort wieder verschwindet, mit Kupferacetat in essigsaurer Lösung einen blau-grünen Niederschlag, der beim Erwärmen auf 40–50° innerhalb weniger Minuten zu metallischem Kupfer reduziert wird; Silbernitrat wird momentan zu elementarem Silber reduziert, Tillmans-Reagenz und Jod werden sofort entfärbt.

Zur weiteren Charakterisierung wurden folgende Derivate dargestellt: Mit Anilin bzw. *p*-Aminobenzoësäure die Anile IV und V, mit *p*-Nitrophenylhydrazin das Osazon VI, mit Diazomethan der 1-Methyläther VII. Die beim Trioseredukton be-

¹⁾ Vorläufige Mitteil.: R. MÜLLER und H. PLIENINGER, Angew. Chem. **69**, 561 [1957].

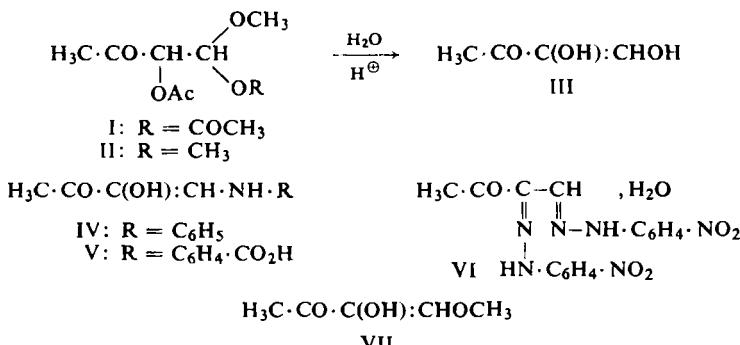
^{1a)} H. v. EULER und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. **505**, 73 [1933].

²⁾ G. HESSE, F. RÄMISCH und K. RENNER, Chem. Ber. **89**, 2137 [1956].

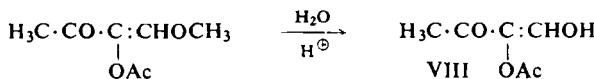
³⁾ R. MÜLLER, und H. PLIENINGER, Chem. Ber. **92**, 3009 [1959], vorstehend.

⁴⁾ H. v. EULER und B. EISTERT, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart 1957.

schriebenen⁵⁾ Dianile konnten wir bei III nicht erhalten; es bildeten sich nur Kondensationsprodukte im Verhältnis 1:1. Die Anile haben noch reduzierende Eigenschaften, sie geben mit Eisen(III)-chlorid eine blaue Färbung, die jedoch rasch verschwindet. Das Osazon enthält noch 1 Mol. Wasser, das nicht zu entfernen ist. Der Methyläther ist kristallisiert, allerdings ist er sehr hygroskopisch, so daß er nur schwer rein darzustellen ist. Da er eine beständige blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt, handelt es sich um die 1-Methylverbindung^{6,4)}.



An weiteren Derivaten des Methylreduktions wurden die 2-Acetylverbindung VIII sowie die 1,2-Diacetylverbindung dargestellt. Als Ausgangsmaterial zu diesen Verbindungen diente aber nicht das freie Redukton, sondern das 1-Methoxy-2-acetoxybuten-(1)-on-(3)³⁾. Durch vorsichtige Hydrolyse konnte daraus α -Acetoxy- β -ketobutyraldehyd (VIII) dargestellt werden, der durch das *p*-Carboxy-monoanil (entspr. V) charakterisiert wurde. Da die 2-Stellung besetzt ist, gibt er eine beständige rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Außerdem liegt hier im Gleichgewicht neben der Enolform bereits ein beträchtlicher Anteil der Aldehydform vor, wie die Rotfärbung mit fuchsinischwefliger Säure zeigt. Mit Acetanhydrid läßt er sich leicht in die Diacetylverbindung überführen, die mit Eisen(III)-chlorid nicht mehr reagiert und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein kristallisiertes Hydrazon gibt.



Das Methylreduktion zeigt im UV-Spektrum folgende Absorptionsmaxima:

Hexan	267 m μ	log ε 3.65	Wasser $p_{\text{H}} 3$	273 m μ	log ε 3.40
Methanol	276 m μ	log ε 3.75	Wasser $p_{\text{H}} 7$	306 m μ	
			Wasser $p_{\text{H}} 12$	310 m μ	

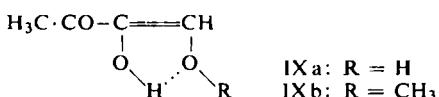
Im Gebiet des schwach- bzw. undissozierten Reduktons in Methanol, Wasser bei $p_{\text{H}} 3$ oder Hexan sinkt die Extinktion mit der Zeit nur sehr langsam, sehr rasch aber im Gebiet des Reduktonanions ($p_{\text{H}} 7$). Dabei ist der Extinktionsabfall der Probe, die dem UV-Licht ausgesetzt ist, um ein Vielfaches stärker als der einer Vergleichsprobe im Tageslicht. Die Zersetzung ist also eine durch UV-Licht katalysierte Reaktion.

⁵⁾ B. EISTERT, F. ARNEMANN und F. HAUPTER, Chem. Ber. 88, 939 [1955].

⁶⁾ W. MAYER und B. NEYMEYR, Liebigs Ann. Chem. 572, 212 [1951].

Im IR-Spektrum finden wir eine breite OH-Bande bei 3300/cm, was auf zwischenmolekulare Assoziationen deutet. Gegen zwischenmolekulare Kräfte spricht der hohe Dampfdruck des leicht sublimierbaren Methylreduktions, außerdem die Beobachtung, daß die Hydroxyl-Bande in einer sehr verdünnten Lösung in Acetonitril und als KBr-Preßling an der gleichen Stelle und in der gleichen Breite auftritt. Die Bande bei 1730/cm ordnen wir der Carbonylgruppe zu. Die Schwingung entspricht einem nicht chelatisierten und nicht konjugierten Keton; offenbar ist die mit 2 Hydroxylgruppen substituierte Doppelbindung nicht zu einer Konjugation mit der Carbonylgruppe fähig. Die gleiche Carbonylabsorption zeigt auch der Methylreduktions-1-methyläther (VII), bei dem eine Sechsringchelatbindung ausgeschlossen ist. Das Methylreduktions wird also nicht als Sechsringchelat vorliegen, wie wir es in unserer vorläufigen Mitteilung¹⁾ formuliert hatten, obwohl es als β -Dicarbonylverbindung dazu neigen sollte.

Die Bande bei 1625/cm kann einer enolischen Doppelbindung zugeordnet werden; auch Enamine haben eine starke Bande zwischen 1620 und 1650/cm. Die Doppelbindung liegt zwischen C-1 und C-2, da die Spektren des Methylreduktions und seines 1-Methyläthers die gleichen Banden bei 3300, 1730 und 1625/cm ausweisen (s. S. 3020). Die IR-Spektren des Methylreduktions und seines 1-Methyläthers lassen sich demnach am besten mit den offenen Formeln III und VII oder den Fünfringchelaten IXa und IXb vereinbaren.



Die Lage der Carbonylbande schließt eine Formulierung als Doppel-Fünfringchelat, wie sie B. EISTERT^{7,4)} für das Triosereduktions vorgeschlagen hat, aus.

G. HESSE und H. STAHL⁸⁾ geben an, eine Lösung des Methylreduktions durch Isomerisierung des Hydroxydiacetyls in mineralsaurem Medium erhalten zu haben. Vergleicht man die Angaben dieser Autoren mit dem Verhalten unseres reinen Methylreduktions, so ergibt sich, daß praktisch keine Enolisierung des Hydroxydiacetyls eingetreten sein kann.

	α -Hydroxy- β -keto-butyaldehyd	umgelagertes Hydroxydiacetyl
Silbernitrat	sofortige Reduktion	allmähliche Silberausscheidung
Tillmans-Reagenz	sofortige Entfärbung	Entfärbung nach einigen Sekunden
Eisen(III)-chlorid	intensiv blaue Färbung, verschwindet sofort wieder	honiggelbe Färbung, wird allmählich grünlich
Blei(II)-acetat	in essigsaurer Lösung sofort dichter Niederschlag	kein Niederschlag. Nach Zusatz von Natriumacetat beim Erwärmen geringe Ausflockung

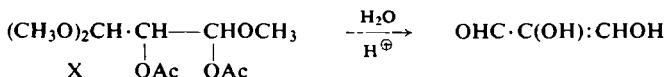
Eine Ausbildung der Endiolstruktur des Methylreduktions scheint also nur einzutreten, wenn man von der α -Hydroxy- β -diketo-Verbindung ausgeht, nicht aber von der β -Hydroxy- α -diketo-Verbindung.

Nach der von uns zur Synthese des Methylreduktions angewandten Methode läßt sich das *Triosereduktions* aus 1,1,3-Trimethoxy-2,3-diacetoxy-propan³⁾ (X) in größeren Ansätzen leicht synthetisieren.

⁷⁾ B. EISTERT, Angew. Chem. **68**, 380 [1956].

⁸⁾ Chem. Ber. **89**, 2424 [1956].

Der Vergleich mit Trioseredukton, das aus Glucose nach v. EULER^{1a)} dargestellt war, ergab Identität im IR- und UV-Spektrum sowie im Misch-Schmelzpunkt. Außerdem wurden das Monoanil und das Dianil⁵⁾ dargestellt. Da die Bereitung des Reduktons aus Glucose in größeren Mengen relativ schwierig ist und die Isomerisierung des kostspieligen Hydroxybrenztraubenaldehyds nur mäßige Ausbeuten liefert²⁾, liegt in unserer Synthese ein einfaches und eindeutiges Verfahren zur Darstellung von Trioseredukton vor.



Das IR-Spektrum des Trioseredukton-methyläthers ist dem des Methylreduktion-methyläthers sehr ähnlich, nur sind die Banden (bei 3400, 1750 und 1640/cm) nach kürzeren Wellen verschoben. Wir dürfen diese Verbindung wohl ebenso formulieren wie Methylreduktion-1-methyläther.

Das freie Trioseredukton ist gegenüber seinem Methyläther und dem Methylreduktion völlig verschieden. Außer der OH-Bande bei 3200 (nicht chelatisiert) findet man bei 2620/cm eine schwächere Bande, die für ein chelatisiertes Hydroxyl spricht. Die Carbonylbande liegt bei einer sehr viel größeren Wellenlänge (1645/cm), ist also offensichtlich chelatisiert. Die Doppelbindungsbande ist ebenfalls nach längeren Wellen verschoben (1580/cm).

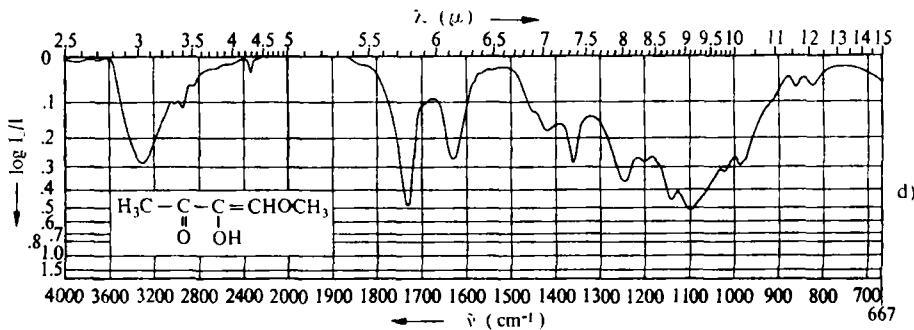
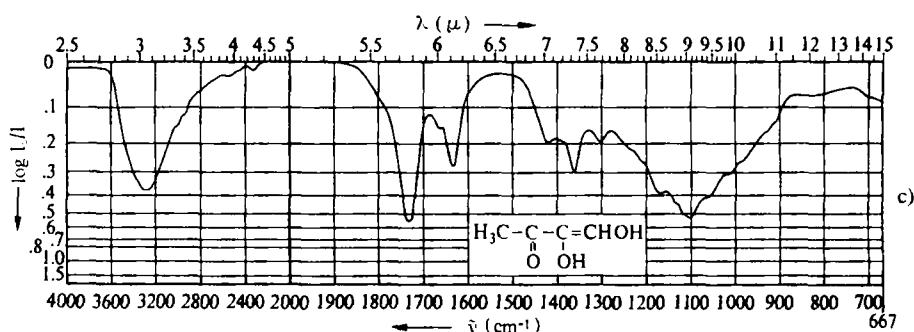
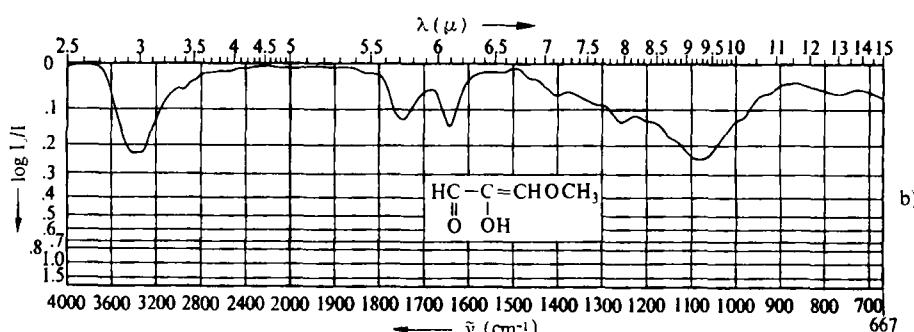
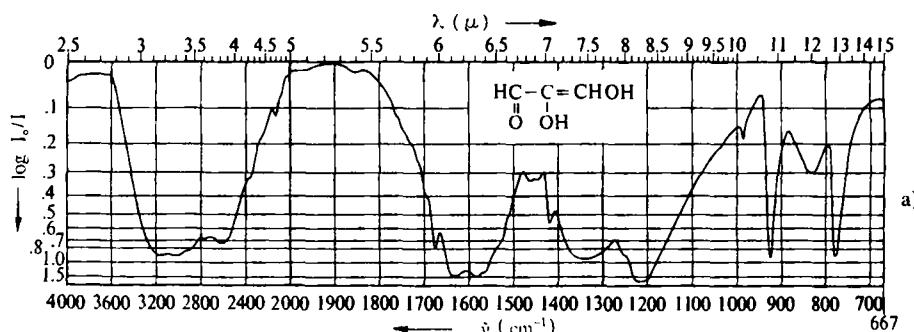
Diesen Daten würde am besten ein Sechsringchelat der Formel (XI) entsprechen, wie es früher von Eistert angenommen wurde. Diese Formel würde auch erklären, warum das Spektrum des Triosereduktons und seines Methyläthers so verschieden sind.

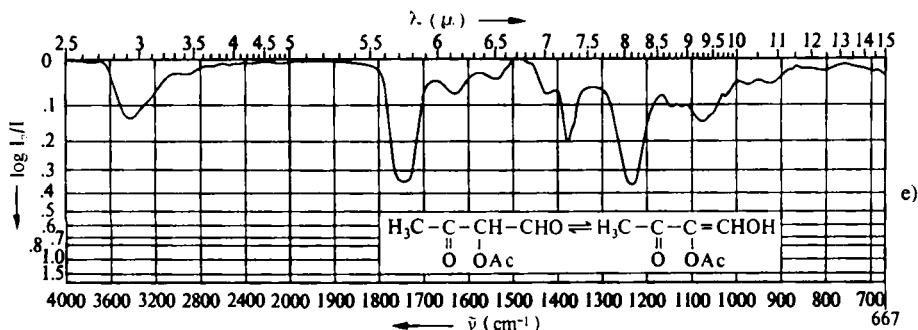


Eistert zieht aber neuerdings aus röntgenspektroskopischen Gründen eine Struktur als Doppel-Fünfringchelat XII vor, die ebenfalls mit dem gefundenen IR-Spektrum in Einklang zu bringen ist. Zum Vergleich sei auch noch das Spektrum eines in 2-Stellung substituierten Methylreduktion, des α -Acetoxy- β -keto-butyraldehyds (VIII), angeführt. Es zeigt nur noch eine schwache C=C-Bande, dafür aber eine ausgeprägte C=O-Bande. Der Anteil der Endiolform ist hier also wesentlich kleiner als beim unsubstituierten Redukton.

IR-Spektren in KBr

	OH	C=O	C=C
a) Trioseredukton	3100/cm	1640/cm	1590/cm
b) Trioseredukton-1-methyläther	3400	1750	1640
c) Methylreduktion (III)	3275	1725	1625
d) Methylreduktion-methyläther (VII)	3300	1730	1630
e) α -Acetoxy- β -keto-butyraldehyd (VIII)	3500	1740	1630





Im UV-Spektrum finden wir zwischen unserem synthetischen Material und einem Trioseredukton aus Glucose gute Übereinstimmung, entsprechend den Angaben in der Literatur:

In Wasser bei p_{H}	1.7	7	12	in Wasser ohne Puffer
$\lambda_{\text{max}} (\text{m}\mu)$	267	282	298	286

Wir fanden allerdings auch bei unserem synthetischen Produkt die Verschiebung des Absorptionsmaximums nach längeren Wellen im basischen Milieu, die G. HESSE²⁾ bei dem aus Hydroxybrenztraubenaldehyd dargestellten Trioseredukton nicht beobachtete.

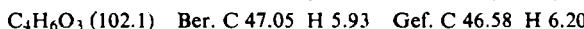
Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für großzügige Förderung dieser Arbeit durch ein Stipendium und durch Sachmittel. — Die CHEMISCHEN WERKE HÜLS haben uns durch Überlassung einer größeren Probe β -Keto-butyryacetal diese Arbeit ermöglicht. Herrn Dr. W. LWOWSKI danken wir für die Aufnahmen und die Interpretation der IR-Spektren, deren Diskussion durch Herrn Dr. LÜTTKE (Freiburg) wesentlich gefördert wurde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

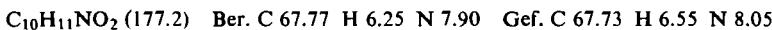
α-Hydroxy- β -keto-butyraldehyd (III): 60 g *Halbacetal-acetat*¹³⁾ werden mit 300 ccm $1/2\text{ n}$ *p*-Toluolsulfinsäure unter Stickstoff 12 Stdn. in einem Wasserbad von 45° gerührt. Nach dem Abkühlen wird eine Lösung von 100 g Blei(II)-acetat in 200 ccm Wasser und anschließend eine Lösung von 25 g Natriumacetat in 70 ccm Wasser zugefügt. Der Niederschlag wird nach kurzem Stehenlassen abzentrifugiert, je zweimal mit Wasser und Methanol gewaschen und i. Vak. über CaCl_2 sorgfältig getrocknet. Das feingepulverte Bleisalz (60 g) wird in 300 ccm trockenem Aceton unter heftigem Rühren aufgeschlämmt. Es wird $1/4$ Stde. lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die Lösung wird vom Bleisulfid durch ein Filter dekantiert (Lösung I). Das Bleisulfid wird nochmals mit 300 ccm Aceton versetzt und wiederum $1/4$ Stde. lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dann wird das Bleisulfid abfiltriert und mit Aceton ausgewaschen (Lösg. II). Die beiden Lösungen werden getrennt i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Der Rückstand aus Lösg. I wird aus wenig Essigester umkristallisiert und mit der Mutterlauge der Rückstand aus Lösg. II unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Ausb. 10 g (35% d. Th.), Schmp. 85°. Aus der Mutterlauge erhält man durch Abkühlen auf ~75° eine weitere Fraktion. III kann durch Sublimation bei 70°/0.1 Torr ganz rein erhalten werden. Schmp. 88°.

Ein besonders reines Präparat erhält man bei der Zerlegung des Bleisalzes mit Schwefelsäure, allerdings ist die Ausbeute dabei geringer: In einer Aufschlämung von 15 g feingepulvertem Bleisalz in 100 ccm trockenem Aceton gibt man unter Stickstoff unter heftigem

Röhren langsam tropfenweise 2.5 ccm konz. Schwefelsäure und röhrt dann noch 1 Stde.; das Bleisulfat wird abgesaugt, das Aceton unter Stickstoff bis auf 2–3 ccm i. Vak. abgedampft, auf –20° gekühlt und das Redukton abgesaugt. Ausb. 1.5 g (20% d. Th.).



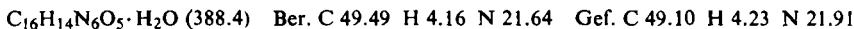
Methylreduktion-monoanil (IV): 200 mg *Anilin* werden in 1 n H_2SO_4 gelöst. Dazu wird bei 0° die Lösung von 200 mg *Redukton* in wenig Wasser gegeben. Das Rohprodukt wird aus Methanol und Wasser umkristallisiert: Schwach gelb gefärbte verfilzte Nadeln. Schmp. 143°.



Methylreduktion-p-carboxy-monoanil (V): 300 mg *p-Amino-benzoësäure* werden in Methanol gelöst, mit wenig verd. wäßriger Salzsäure versetzt und bei 0° zur Lösung von 200 mg *Redukton* in wenig Wasser gegeben. Der Niederschlag wird aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert: Ockerfarbene Nadeln vom Schmp. 205°.



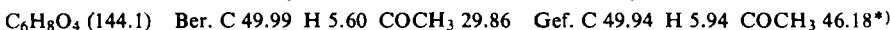
Methylreduktion-p-nitrophenyl-osazon (VI): 100 mg (1 mMol) *Redukton* werden mit 450 mg (3 mMol) *p-Nitrophenylhydrazin* in Eisessig aufgekocht und dann 1/2 Stde. im Wasserbad auf 100° erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich orangefarbene Nadeln ab. Schmp. 208° (aus Eisessig oder Methanol).



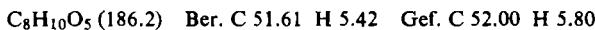
Methylreduktion-1-methyläther (VII): 500 mg *Redukton* werden in wenig Methanol gelöst und mit frisch destillierter *Diazomethan*-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Darauf wird der Äther mit dem überschüss. Diazomethan sofort i. Vak. abgedampft. Der Rückstand kristallisiert allmählich bei –70°. Die Kristalle werden bei 35°/0.5 Torr sublimiert. *VII* ist außerordentlich hygroskopisch und nur schwer schön kristallisiert zu erhalten. Schmp. 42°. Er gibt eine beständige blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



α-Acetoxy-β-keto-butyraldehyd (VIII): 16 g (0.1 Mol) *1-Methoxy-2-acetoxy-buten-(1)-on-(3)*³⁾ werden mit 1.8 ccm (0.1 Mol) Wasser und einer Spatelspitze Dowex 50 in 40 ccm Aceton unter Röhren 45 Min. gekocht. Der Austauscher wird abfiltriert, das Aceton i. Vak. abgedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.1} 65–80°. Das Produkt wird in einer Schale zum Kristallisieren in den Exsikkator gestellt, anschließend fein gepulvert, mit 2 ccm Essigester bei 0° verrieben und abgesaugt. Ausb. 7 g (55% d. Th.), Schmp. 75°. *VIII* kann unter Verlusten aus Essigester umkristallisiert werden. Schmp. 76°.



1,2-Diacetoxy-buten-(1)-on-(3): 4.5 g *VIII* werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* und katalyt. Mengen Pyridin 1/2 Stde. auf 50° erwärmt. Acetanhydrid und Pyridin werden bei 12 Torr abgedampft, der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 3.5 g (65% d. Th.), Sdp._{0.1} 100 bis 105°. Das allmählich erstarrende Destillat wird aus Essigester umkristallisiert; Schmp. 85°.



Das *p-Carboxy-monoanil* von *VIII* wurde analog *V* dargestellt. Umkristallisiert aus Methanol und Wasser: Schmp. 217°.



Mit Methylreduktion durchgeführte Titrationen

1. mit Jod: 19.8 mg Redukton wurden in 100 ccm Wasser gelöst; davon wurden 50 ccm mit $n/10$ Jod im Stickstoffstrom unter Zusatz von 50 ccm Phosphatpuffer, $p\text{H}$ 7, titriert. Verbrauch: sofort 33 ccm, im Verlauf einer Viertelstunde insgesamt 35 ccm (89.4% d. Th.).

³⁾ Durch Säurespaltung werden bei diesen β -Dicarbonyl-Verbindungen die Acetylwerte stets zu hoch gefunden.

2. mit *Tillmans-Reagenz*: Das 2.6-Dichlor-phenolindophenol wurde in Phosphatpufferlösung, pH 7, gelöst. Der Titer wurde mit reiner Ascorbinsäure bestimmt. Die Lösung war $1.08 \cdot 10^{-3}$ molar. 13.3 mg Redukton wurden unter Röhren im Stickstoffstrom titriert. Verbrauch im Verlauf von 5 Min.: 95 ccm, im Verlauf einer Stunde insgesamt 115 ccm. Gesamtverbrauch: $115 \cdot 1.08 = 124$ ccm (96% d. Th.).

3. mit *Natronlauge*: 123 mg Redukton, gelöst in 5 ccm Wasser, verbrauchten mit Phenolphthalein als Indikator 12.1 ccm $n/10$ NaOH (100% d. Th.).

Darstellung des *Triosereduktions*

10 g (1/25 Mol) 1.1.3-*Trimethoxy-2.3-diacetoxy-propan* (X)³⁾ werden mit 100 ccm $n/2$ *p*-Toluolsulfonsäure unter Stickstoff 1 Stde. in einem Wasserbad von 70° gerührt. Die Lösung wird abgekühlt, mit 12 g Blei(II)-acetat in 20 ccm Wasser und mit 8 g Natriumacetat in 16 ccm Wasser versetzt. Das sofort ausfallende schwach gelb gefärbte Bleisalz wird abzentrifugiert, je zweimal mit Wasser und Methanol gewaschen und i. Vak. über Calciumchlorid sorgfältig getrocknet. Das feingepulverte Bleisalz (9 g) wird in 100 ccm trockenem Aceton unter heftigem Röhren aufgeschlämmt und tropfenweise mit 1.6 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Man röhrt noch 1 Stde., zentrifugiert das Bleisulfat ab, dampft das Aceton unter Stickstoff auf 2-3 ccm ein, kühlt auf -20° und saugt das Redukton ab.

Die Kristalle werden zweimal mit Essigester ausgekocht, der Essigester mit Kohle aufgekocht und i. Vak. unter Stickstoff eingeengt. Das *Triosereduktions* kristallisiert im Eisschrank aus. Es wurde bei 90°/1 Torr sublimiert. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.), Schmp. 148°. Der Misch-Schmelzpunkt mit einem nach l. c.^{1a)} aus Glucose dargestellten Präparat zeigt keine Depression.

**GIULIA BORETTI, DOMENICO CATTAPAN, ANACLETO MINGHETTI,
MARIO REGGIANI, UMBERTO VALCAVI und LUIGI VALENTINI**

Über einige Cobalamin-Analoga der Benzimidazol-Reihe

Laboratori Ricerche Farmitalia, Mailand

(Eingegangen am 8. Mai 1959)

Einige neue durch Biosynthese erhaltene Analoga des Vitamins B₁₂ wurden untersucht. Durch spektrophotometrische Untersuchung im ultravioletten und infraroten Licht gelang es, die Benzimidazol-Komponente dieser Substanzen als 5(6)-Äthyl-6(5)-n-propyl-benzimidazol, 5.6-Tetramethylen-benzimidazol, 5(6)-Amino-6(5)-methyl-benzimidazol zu identifizieren. Diese letzte Verbindung ist an der Struktur zweier Cobalamin-Analoga beteiligt.

Aus Kulturen von *Nocardia rugosa*¹⁾ wurden vier neue Analoga des Vitamins B₁₂ isoliert. Die Biosynthese dieser neuen Derivate gelang durch Zugabe eines der folgenden Phenylendiamine zu den Kulturnährösungen: 4-Äthyl-5-n-propyl-phenylendiamin-(1.2) (I), 6.7-Diamino-tetralin (IV) bzw. 2.4.5-Triamino-toluol (VI). Die neuen Cobalamin-Analoga wurden aus den Kulturen mit den für das Vitamin B₁₂ üblichen

¹⁾ A. DI MARCO, C. G. ALBERTI, G. BORETTI, M. GHIONE, A. MIGLIACCI, und C. SPALLA, „Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor“, F. Enke Verlag, Stuttgart 1957, S. 55.