

De la première, il a été préparé la phényl-4-semicarbazone de la γ -irone, F. 178—179°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,25^{\circ}$ (chloroforme; $c = 8,0$), après cristallisations dans le méthanol, à côté de fractions F. 166,5° à 171°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,75^{\circ}$ à $-10,83^{\circ}$, titrant 52% en dérivés de γ -irones par l'ozonolyse. De la seconde fraction, il fut obtenu principalement la phényl-4-semicarbazone de la néo- α -irone, F. 181—182°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,64^{\circ}$ (chloroforme; $c = 8,0$).

RÉSUMÉ.

La γ -irone dont la phényl-4-semicarbazone F. 178—179°, a été obtenue à partir d'essence d'iris préparée sans intervention d'un réactif acide ou alcalin. Par hydrogénation catalytique ménagée, elle donne une dihydro- γ -irone dont la semicarbazone F. 199,5—200°, à laquelle correspond la tétrahydro-irone dont la semicarbazone F. 201—202°. *La γ -irone considérée possède donc la structure cis(2,6), en raison des structures attribuées aux α -irones précédemment étudiées, sur la base des caractères physiques des dihydro- α -irones correspondantes.*

Laboratoires de recherches de *L. Givaudan & Cie, S. A.*,
Vernier-Genève.

266. Synthese einiger Pterine

von *W. Steinbueh.*

(15. X. 48.)

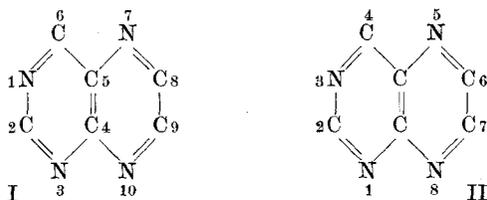
Die Pterine — ein ursprünglich von *Schöpf* und *Becker*¹⁾ als Bezeichnung für eine Reihe damals noch nicht aufgeklärter Insektenpigmente eingeführter Name — sind im Verlaufe eines Jahrzehnts als eine weitverbreitete Gruppe von Naturstoffen erkannt worden. Einige Vertreter spielen offenbar auch in den Lebensvorgängen des menschlichen Organismus eine wichtige Rolle, da die Folsäure²⁾, das sogenannte Vitamin B₁₂, ebenso wie das im menschlichen Harn vorkommende Urothion³⁾, zu dieser Körperklasse gehören. Heute versteht man unter Pterinen bzw. Pteridinen Verbindungen, die sich von einem bestimmten Ringsystem, dem Pyrimidino-pyrazin ableiten. Aus der historischen Entwicklung ist auch der Widerspruch in der Nomenklatur zu erklären, den man in den verschiedenen Pterinarbeiten antrifft. So hat die Schule *Wieland*'s, die diese Körperklasse

¹⁾ *C. Schöpf* und *E. Becker*, A. **524**, 52 (1936).

²⁾ *R. Angier*, *J. Boothe*, *B. Hutchings*, *J. Mowat*, *J. Semb*, *E. Stockstad*, *Y. Subbarow*, *C. Waller*, *D. Cosulich*, *M. Fahrenbach*, *M. Huldquist*, *E. Kuh*, *E. Northey*, *D. Seeger*, *J. Sickels* und *J. Smith jr.*, Science **103**, 667 (1946); Am. Soc. **70**, 25, 27, 1096, 1099, 3029 (1948).

³⁾ *W. Koschara*, Z. physiol. Ch. **263**, 78 (1940).

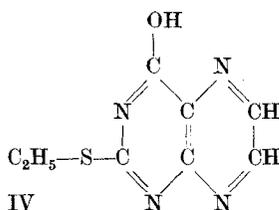
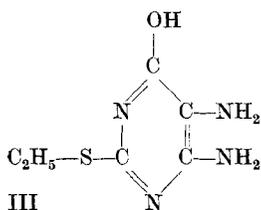
aufgeklärt hat, die Bezifferung I eingeführt, während die angelsächsischen Autoren das Schema II benützen.



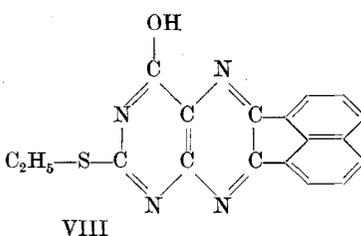
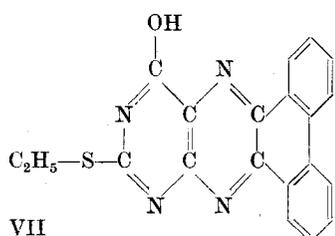
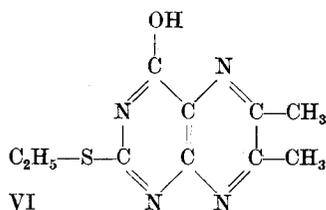
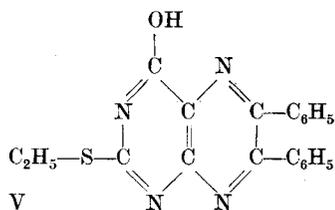
Da sich auch andere europäische Autoren wie *Polonovski*¹⁾ und *Karrer*²⁾ der *Wieland*'schen³⁾ Schreibweise angeschlossen haben, wurde diese hier verwendet.

Für biologische Versuche wurden die Pterine IV, V, VI, VII, VIII, X und XI benötigt. Von diesen sind die Substanzen IV, V und XI bereits von *Polonovski* und Mitarbeitern¹⁾⁴⁾ erwähnt worden, aber nur für IV und V konnte eine Beschreibung¹⁾ gefunden werden. Da die Eigenschaften der Endprodukte teilweise etwas von der Beschreibung der französischen Autoren abwichen und die völlige Reinigung nicht ganz leicht ist, so wird auch hier nochmals die Herstellung beschrieben. Die Synthesen wurden nach bewährten Methoden der Literatur¹⁾³⁾⁵⁾ durchgeführt. Die Konstitution der am Pyrazinkern unsymmetrisch substituierten Stoffe X und XI ist hier nicht besonders bewiesen worden; ihre Einheitlichkeit ist nicht völlig gesichert.

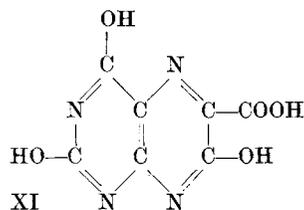
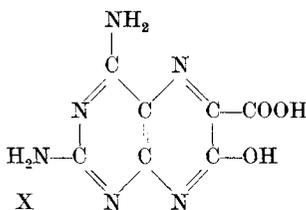
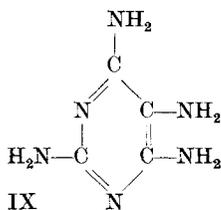
Ausgangsmaterial für die Pterine IV bis VIII war das 2-Äthylthio-4,5-diamino-6-oxypyrimidin (III)¹⁾. Das bei seiner Herstellung als Zwischenprodukt auftretende 2-Äthylthio-4-amino-5-isonitroso-6-oxypyrimidin, wurde in reiner Form isoliert. Das Diamin III wurde mit Glyoxal, Benzil, Diacetyl, Phenanthrenchinon und Acenaphthenchinon zu den entsprechenden Pterinen kondensiert.



¹⁾ *M. Polonovski, R. Vieillefosse und M. Pesson, Bl. [5] 12, 78 (1945).*
²⁾ *P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Siegwart, Helv. 30, 1031 (1947).*
³⁾ Vgl. *R. Purrmann, „Pterine“ in Fortschr. d. Chemie org. Naturstoffe IV. Wien 1945.*
⁴⁾ *R. Busnel, P. Chauchard, H. Mazoué, M. Pesson, R. Vieillefosse und M. Polonovski, C. r. Soc. Biol. 138, 171 (1944).*
⁵⁾ *R. Purrmann, A. 548, 284 (1941); L. Cain, M. Mallette und E. Taylor, jr., Am. Soc. 68, 1996 (1946); 69, 1814 (1947); 70, 3026 (1948).*
⁶⁾ *M. Polonovski, R. Vieillefosse und M. Pesson, Bl. [5] 12, 78 (1945).*



Ausgehend von dem *Traube'schen*¹⁾ 2,4,5,6-Tetraminopyrimidin (IX) wurde durch Kondensation mit Mesoxalester nach *Purmann*²⁾ die noch unbekannte 6-Amino-isoxanthopterin-carbonsäure (X) hergestellt. Schliesslich wurde noch die Desimino-isoxanthopterin-carbonsäure (XI) bereitet, die von *Polonovski* und Mitarbeitern³⁾ für biologische Arbeiten verwendet wurde, ohne dass Angaben über die Synthese gemacht werden.



Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der „Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz“ durchgeführt. Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. *T. Reichstein* für das freundliche Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat, verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$ (bei Temperatur bis 200° , darüber $\pm 3^\circ$).

2-Äthylthio-4-amino-5-isonitroso-6-oxypyrimidin.

8,6 g 2-Äthylthio-4-amino-6-oxypyrimidin¹⁾ wurden in 150 cm³ Wasser, das 2 g NaOH enthielt, gelöst und unter Rühren bei 0° mit 6 cm³ Eisessig versetzt. Der entstehende hellblaue Niederschlag wurde abfiltriert, gut mit Eiswasser gewaschen und aus

¹⁾ *W. Traube*, B. **37**, 4516 (1904).

²⁾ *R. Purmann*, A. **548**, 284 (1941).

³⁾ *M. Polonovski*, *R. Busnel*, *B. Chauchard*, *H. Mazoué*, *M. Pesson* und *R. Vieillefosse*, C. r. Soc. Biol. **138**, 171 (1944); **140**, 50 (1946).

⁴⁾ *T. B. Johnson* und *I. Johns*, Am. **34**, 173 (1905).

siedendem Eisessig umkrystallisiert. Die erhaltenen dunkelvioletten Drusen wurden abfiltriert, mit kaltem Eisessig gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet, wobei sie in ein blaues, amorphes Pulver zerfielen, das sich ab 222° zu zersetzen begann. Ausbeute 7,5 g. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,729 mg Subst. gaben 4,79 mg CO₂ und 1,05 mg H₂O (*F. W.*)

2,641 mg Subst. gaben 0,658 cm³ N₂ (19°; 741 mm) (*F. W.*)

3,817 mg Subst. verbr. 1,921 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Best. nach *Bürger*) (*F. W.*)

C₆H₃O₂N₄S Ber. C 35,99 H 4,03 N 27,99 S 16,01%

(200,23) Gef. „ 36,37 „ 3,75 „ 28,40 „ 16,13%

2-Äthylthio-4, 5-diamino-6-oxypyrimidin (III)¹).

9,3 g 2-Äthylthio-4-amino-5-isonitroso-6-oxypyrimidin wurden unter Rühren in 100 cm³ 10-proz. (NH₄)₂S-Lösung eingetragen und die Reaktionslösung auf 110° erwärmt, bis kein H₂S mehr entwich und keine S-Abscheidung mehr stattfand. Es wurde siedend filtriert und das Filtrat bei 0° stehen gelassen. Das Produkt krystallisierte in feinen, farblosen Nadelchen. Durch vorsichtiges Eindampfen im Vakuum liessen sich weitere Anteile gewinnen. Die Ausbeute betrug insgesamt 6,5 g. Das Diamin liess sich aus Wasser, dem etwas Natriumhydrosulfit zugesetzt war, umkrystallisieren. Es wurden farblose, feine Nadeln vom Smp. 202—203° erhalten. *Polonovski* und Mitarbeiter²) fanden Smp. 194—195° (*Macquenne*-Block). Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,940 mg Subst. gaben 5,63 mg CO₂ und 1,88 mg H₂O (*F. W.*)

C₆H₁₀ON₄S (186,20) Ber. C 38,69 H 5,41% Gef. C 38,93 H 5,34%

2-Äthylthio-6-oxyppteridin (IV)¹).

900 mg 2-Äthylthio-4, 5-diamino-6-oxypyrimidin wurden in 50 cm³ Wasser heiss gelöst, mit einer Lösung von 1 g Glyoxal²) in 50 cm³ Wasser versetzt und 10 Minuten auf 100° erwärmt. Die Lösung färbte sich orange und es begann sich ein gelbes, amorphes Pulver abzuscheiden. Nach Einengen der Lösung im Vakuum auf 50 cm³ wurde abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug ca. 0,7 g. Zur Reinigung wurde wiederholt aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Aus dem nunmehr hellgelben Produkt liess sich im Hochvakuum bei 150°—180° die Hauptmenge sublimieren. Das farblose Sublimat gab aus Methanol kurze, farblose Nadelchen vom Smp. 245—246°. *Polonovski* und Mitarbeiter¹) fanden den Smp. 233—234° (*Maquenne*-Block). Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 100° über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet.

3,944 mg Subst. gaben 6,696 mg CO₂ und 1,320 mg H₂O (O. A.)

1,325 mg Subst. gaben 0,318 cm³ N₂ (24°; 741 mm) (O. A.)

C₈H₈ON₄S Ber. C 46,15 H 3,84 N 26,92%

(208,25) Gef. „ 46,33 „ 3,75 „ 27,06%

2-Äthylthio-6-oxy-8, 9-diphenylpteridin (V)¹).

1 g Benzil wurde in 20 cm³ Eisessig heiss gelöst, mit 900 mg 2-Äthylthio-4,5-diamino-6-oxypyrimidin in 20 cm³ Wasser versetzt und 20 Minuten auf 100° erwärmt. Augenblicklich begann die Abscheidung eines hellgelben, amorphen Pulvers. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Die Rohausbeute betrug 1,5 g. Wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton gab fast farblose, feine, watteartig verfilzte Nadelehen vom Smp. 272—274°. *Polonovski* und Mitarbeiter fanden 261—262° (*Macquenne*-Block). Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,962 mg Subst. gaben 9,66 mg CO₂ und 1,52 mg H₂O (*F. W.*)

3,078 mg Subst. gaben 0,424 cm³ N₂ (19°; 737 mm) (*F. W.*)

5,131 mg Subst. verbr. 1,395 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Best. nach *Bürger*) (*F. W.*)

C₂₀H₁₆ON₄S Ber. C 66,64 H 4,47 N 15,55 S 8,90%

(360,43) Gef. „ 66,54 „ 4,29 „ 15,62 „ 8,72%

¹) *M. Polonovski, R. Vieillefosse* und *M. Pesson*, Bl. [5] **12**, 78 (1945).

²) *Organic Syntheses* **24**, 63 (1944).

2-Äthylthio-6-oxy-8,9-dimethylpteridin (VI).

900 mg 2-Äthylthio-4,5-diamino-6-oxypyrimidin wurden in 50 cm³ Wasser heiss gelöst, mit der Lösung von 1 g Diacetyl in 20 cm³ Wasser versetzt und 20 Minuten auf 100° erwärmt. Nach längerem Stehen bei 0° schied sich das Kondensat in blassen, feinen, verfilzten Nadelchen ab, die nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Eiswasser und Trocknen im Vakuum in ein farbloses Pulver zerfielen. Die Ausbeute betrug 0,95 g. Aus Aceton wurden farblose Prismen vom Smp. 259—261° erhalten. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 7,198 mg CO₂ und 1,827 mg H₂O (O. A.)

1,614 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N₂ (25°; 737 mm) (O. A.)

5,930 mg Subst. verbr. 2,506 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Best. nach *Bürger*) (O. A.)

C ₁₀ H ₁₂ ON ₄ S	Ber. C 50,82	H 5,11	N 23,72	S 13,56%
(236,31)	Gef. „ 51,07	„ 5,32	„ 23,60	„ 13,53%

2-Äthylthio-6-oxy-8,9-phenanthrenopteridin (VII).

450 mg 2-Äthylthio-4,5-diamino-6-oxypyrimidin wurden in 50 cm³ Alkohol heiss gelöst, mit einer Lösung von 500 mg Phenanthrenchinon in 100 cm³ versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich alsbald grün und wurde mit der Zeit dunkelorange; dabei schied sich eine hellbraune, mikrokristalline Masse ab. Rohausbeute 0,65 g. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Pyridin-Methanol gab gelbe, kleine Prismen, die bis 320° nicht schmolzen. Bei 338° begann eine langsame Zersetzung. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,929 mg Subst. gaben 9,634 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O (O. A.)

1,908 mg Subst. gaben 0,268 cm³ N₂ (22°; 736 mm)

C ₂₀ H ₁₄ ON ₄ S	Ber. C 67,04	H 3,91	N 15,62%
(358,42)	Gef. „ 66,91	„ 4,16	„ 15,74%

2-Äthylthio-6-oxy-8,9-acenaphtenopteridin (VIII).

450 mg 2-Äthylthio-4,5-diamino-6-oxypyrimidin, in 50 cm³ Alkohol gelöst, wurde mit einer Lösung von 450 mg Acenaphtenchinon in 200 cm³ Alkohol versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung war zunächst purpurrot und wurde dann heller, wobei sich allmählich eine hellrötlich-gelbe Krystallmasse abschied. Rohausbeute 0,7 g. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Pyridin-Methanol erhielt man blassgelbe, kleine Nadelchen, die bis 320° keinen Schmelzpunkt zeigten und sich bei 360° zersetzten. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,674 mg Subst. gaben 8,742 mg CO₂ und 1,251 mg H₂O (O. A.)

2,104 mg Subst. gaben 0,318 cm³ N₂ (24°; 741 mm)

C ₁₈ H ₁₂ ON ₄ S	Ber. C 65,04	H 3,64	N 16,86%
(332,38)	Gef. C 64,93	„ 3,81	„ 16,94%

6-Amino-isoxanthopterin-carbonsäure (X).

900 mg 2,4,5,6-Tetraminopyrimidin¹⁾ wurden in 100 cm³ n. Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von 2 g Mesoxalesterhydrat in 30 cm³ Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich ein gelb-orange gefärbtes Produkt ab. Die Reaktionsmasse wurde noch 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten abfiltriert. Die Rohausbeute betrug ca. 1,3 g. Das Produkt wurde zunächst in stark verdünnter, heisser Natronlauge gelöst, filtriert und siedend in 500 cm³ ebenfalls siedende 2-n. Salzsäure getropft. Es fiel wiederum ein gelb gefärbter Niederschlag aus, der, nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser, in 15 cm³ n. Sodalösung gelöst wurde. Nach dem Erkalten schied sich ein hellgelbes Na-Salz ab, das noch zweimal wie oben umgefällt wurde. Man

1) *W. Traube*, B. 37, 4546 (1904).

erhielt hierbei die schwach gelblich gefärbte 6-Amino-isoxanthopterin-carbonsäure als mikrokristallines Pulver. Die Substanz zeigte bis 320° keinen Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,832 mg Subst. gaben 5,33 mg CO₂ und 0,91 mg H₂O (*F. W.*)

2,516 mg Subst. gaben 0,836 cm³ N₂ (21°, 740 mm) (*F. W.*)

C ₇ H ₈ O ₃ N ₆	Ber. C 37,84	H 2,72	N 37,83%
(222,18)	Gef. „ 37,96	„ 2,74	„ 37,57%

Desimino-isoxanthopterin-carbonsäure (XI)¹.

900 mg 4,5-Diamino-uracil²) wurden in 100 cm³ n. Essigsäure gelöst, mit einer heissen Lösung von 2 g Mesoxalesterhydrat in 30 cm³ Wasser versetzt und 20 Minuten auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum etwas eingengt, worauf sich nach längerem Stehen in der Kälte ein orangefarbenes Pulver abschied. Das abfiltrierte Produkt wurde in 1 Liter Wasser und 20 cm³ 2-n. NaOH gelöst und heiss in 500 cm³ siedende 2-n. Salzsäure eingetroffen. Beim Erkalten schied sich ein hellgelbes, mikrokristallines Pulver ab. Dieses wurde abgenutscht, zunächst mit 20 cm³ 2-n. Sodalösung, anschliessend mit Wasser gewaschen und wie oben nochmals umgefällt. Die Ausbeute betrug 1,1 g fast farbloses, mikrokristallines Pulver. Es zeigte bis 320° keinen Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,935 mg Subst. gaben 5,43 mg CO₂ und 0,64 mg H₂O (*F. W.*)

C₇H₄O₅N₄ (224,14) Ber. C 37,51 H 1,80% Gef. C 37,66 H 1,82%

Die Mikroanalysen wurden teils im Laboratorium von *F. Weiser*, Basel (*F. W.*), teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (O.A.) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Herstellung folgender Pterine wird beschrieben: 2-Äthylthio-6-oxypteridin, 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-diphenylpteridin, 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-dimethylpteridin, 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-phenanthrenopteridin, 2-Äthylthio-6-oxy-8,9-acenaphtenopteridin, 6-Amino-isoxanthopterin-carbonsäure, Desimino-isoxanthopterin-carbonsäure.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹) *R. Busnel*, *P. Chauchard*, *H. Mazoué*, *M. Pesson*, *R. Vieillefosse* und *M. Polonovski*, C. r. Soc. Biol. **138**, 171, 366 (1944).

²) *W. Traube*, B. **33**, 1380 (1900).