

### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Abhandlung wurden die Toluolsulfonsäure-ester einiger Steroide der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  unterworfen. 7-Oxy-cholestan-tosylester wurde dabei zu Cholestan, 6-Oxy-cholestan-tosylester zu einem Gemisch von Cholestan und 6-Oxy-cholestan reduziert. Im Pregnanolontosylester wurde die Gruppe  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$  — durch  $\text{LiAlH}_4$  reduktiv entfernt. Der aus  $\Delta^4$ -Cholesten-3,4-diol gewonnene 3-Tosyl-sulfonsäureester lieferte bei der Reduktion durch  $\text{LiAlH}_4$  3 verschiedene Verbindungen: Cholesten-(5)-ol-(4), eine geringe Menge  $\Delta^4$ -Cholesten sowie eine weitere Verbindung  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ , deren Konstitution noch unbekannt ist.

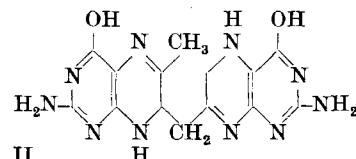
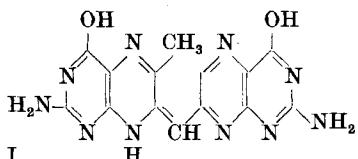
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

### 125. Zur Kenntnis des Methyl-pteridinrots, Pteridinrots und ähnlicher Farbstoffe

von P. Karrer und B. J. R. Nicolaus.

(18. IV. 51.)

Aus 8-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin und 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin erhält man durch gemeinsame Oxydation mit Luftsauerstoff das Methyl-pteridinrot I<sup>1)</sup>.



Bei der katalytischen Hydrierung mit Wasserstoff und Platin in Ameisensäure nimmt dieser Farbstoff 2 Mol Wasserstoff auf und geht in das Tetrahydro-methyl-pteridinrot über (Formel II oder eine ähnliche). Dieses bildet ein kristallisiertes Hydrat, das erst bei hoher Temperatur das Wasser abgibt. Es kann in fast farblosen Blättchen erhalten werden, die sich an der Luft langsam, bei Gegenwart von Säuredämpfen rascher rot färben. Tetrahydro-methyl-pteridinrot löst sich in heissem Wasser, in Säuren und Alkalien leicht, in Alkohol weniger; in Äther und verschiedenen anderen hydroxylfreien organischen Lösungsmitteln ist es fast unlöslich. Es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme rasch; Kupfersulfat erzeugt in der wässerigen Lösung der Sub-

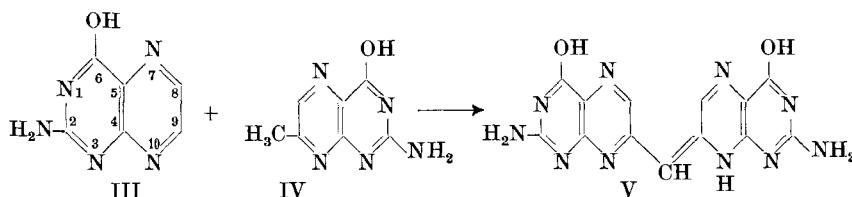
<sup>1)</sup> P. Karrer, B. Nicolaus & R. Schwyzer, Helv. 33, 1233 (1950).

stanz eine dunkelbraune Fällung; beim Erhitzen des Tetrahydroderivates in saurer Lösung bei Gegenwart von Sauerstoff wird Methylpteridinrot zurückgebildet.

Dasselbe Leukoproduct wird bei der Reduktion des Methyl-pteridinrots mit Zink in Ameisensäure erhalten; dagegen ist der Farbstoff gegen alkalische Dithionitlösung beständiger.

Bei der Belichtung alkalischer Lösungen von Methyl-pteridinrot mit dem UV.-Licht der Quecksilberlampe entfärben sich diese schnell.

Wir haben schon früher<sup>1)</sup> darauf hingewiesen, dass auch beim Erhitzen einer salzauren Lösung von 2-Amino-6-oxy-pteridin (III) und 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin (IV) bei Gegenwart von Sauerstoff ein roter Farbstoff entsteht. Diesen haben wir jetzt rein hergestellt. Er besitzt die Konstitution V und soll als Pteridinrot bezeichnet werden:



Beim Abbau des Pteridinrots (V) mit Ozon konnten wir die 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure und Isoxanthopterin isolieren, wodurch die Formel des Farbstoffs gesichert erscheint.

Pteridinrot kristallisiert aus 3-n. Salzsäure in kleinen, roten Aggregaten; es löst sich in konz. Schwefelsäure, Salzsäure und Ameisensäure mit roter Farbe. Auch in Alkalien ist es löslich, aber unter Zersetzung; beim Kochen einer Lösung des Pigments in Natronlauge entweicht Ammoniak. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Ameisensäure nimmt Pteridinrot 2 Mol Wasserstoff auf; die hydrierte Verbindung wird an der Luft wieder rot. Der Farbstoff wird auch von Zink in saurer Lösung reduziert.

Das Spektrum des Pteridinrotes in konz. Schwefelsäure wird durch Figur 1 wiedergegeben; es stimmt mit demjenigen des Methyl-pteridinrots fast überein. Absorptionsmaxima 252, 325, 379, 542 m $\mu$  (Methyl-pteridinrot 252, 327, 379, 547 m $\mu$ ).

Wir haben schon früher<sup>1)</sup> darauf hingewiesen, dass auch durch Erhitzen einer Mischung von 2-Amino-8,9-dimethyl-6-oxy-pteridin<sup>2)</sup> mit 2-Amino-6-oxy-pteridin<sup>3)</sup> in Salzsäure bei Gegenwart von Luft ein roter Farbstoff entsteht. Die Durchführung dieser Reaktion in präparativem Massstab ergab, dass sich unter diesen Bedingungen mindestens zwei verschiedene Farbstoffe bilden, einer, der sich in

<sup>1)</sup> P. Karrer, R. Schwyzer & B. J. R. Nicolaus, Helv. **33**, 557 (1950).

<sup>2)</sup> Am. Soc. **68**, 1996 (1946).

<sup>3)</sup> Am. Soc. **68**, 1998 (1946).

konz. Schwefelsäure mit roter, und ein anderer, der sich darin mit indigoblauer Farbe löst. Es ist aber bisher noch nicht gelungen, die beiden Pigmente zu kristallisieren und rein darzustellen. Über ihre Konstitution lässt sich daher vorläufig nichts Näheres sagen; die

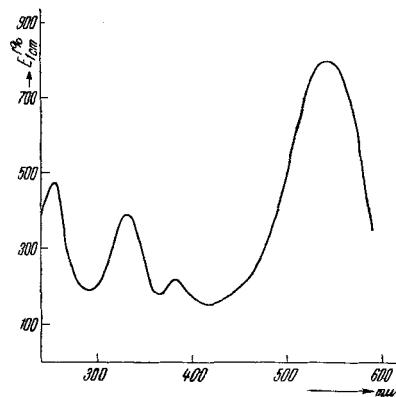
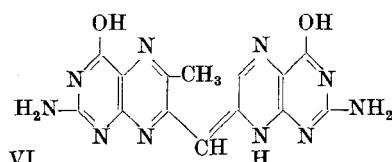


Fig. 1.  
Pteridinrot in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

naheliegende Annahme, dass der rote Farbstoff eine Methyl-pteridin-rot-ähnliche Struktur besitzt und der Formel VI entspricht, liess sich durch Abbau noch nicht beweisen; die Farbstoff-Fraktionen, die wir bisher in Händen hatten, besaßen zudem einen für diese Formel zu tiefen Stickstoffgehalt.



Wir wollen die beiden neuen — noch unreinen — Pigmente Neo-methyl-pteridinrot und Neo-methyl-pteridinblau nennen.

Das Absorptionsspektrum des Neo-methyl-pteridinrots in konz. Schwefelsäure zeigt von demjenigen des Methyl-pteridinrots nur in der Lage des längstwelligen Maximums eine grössere Abweichung.

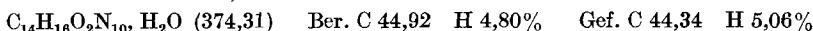
Neo-methyl-pteridinrot Absorpt. Max. in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  325, 380, 534 m $\mu$ .  
Methyl-pteridinrot Absorpt. Max. in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  327, 379, 547 m $\mu$ .

### Experimenteller Teil.

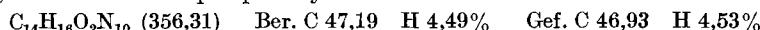
Katalytische Hydrierung von Methyl-pteridinrot. 30,015 mg bei  $140^0$  und 11 mm getrocknetes, analysenreines Methyl-pteridinrot wurden in  $5 \text{ cm}^3$  85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 35 mg Platinoxyd bei 718 mm und  $19,5^0$  hydriert. Es wurden 1,95 Mol. Wasserstoff ( $4,27 \text{ cm}^3$ ) absorbiert, 1 Mol. ( $2,19 \text{ cm}^3$ ) nach 46 Minuten, das zweite Mol. ( $2,08 \text{ cm}^3$ ) nach 350 Minuten. Am Schlusse der Hydrierung erschien die Lösung hell mit einem Stich ins Gelbe.

Wenn die hydrierte Lösung mit Luft geschüttelt wurde, so färbte sie sich innerhalb weniger Minuten wieder rot.

424,0 mg bei 145—150° und 13 mm getrocknetes, analysenreines Methyl-pteridinrot wurden in 70 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 186 mg Platinoxyd bei 720 mm und 18,0° hydriert. Es wurden 1,85 Mol. Wasserstoff aufgenommen; nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen war, trennte man das Platin ab und verdampfte das Lösungsmittel bei 18—20° und 17 mm unter Durchleiten von Wasserstoff. Man eliminierte die letzten Ameisensäure-Spuren durch Trocknen über Kaliumhydroxyd in einem Vakuum-exsikkator. Es hinterblieb eine hellbraune Substanz, die an der Luft langsam rot wurde. Man kristallisierte dieses Tetrahydroderivat unter Sauerstoff-Abschluss aus heißem Wasser unter Zugabe von in Vakuum frisch geglühter Tierkohle um. Aus der hellgelben Lösung schieden sich in der Kälte hellgelbe Blättchen aus. Ausbeute 215 mg, d. h. 50,1% d. Th. Nach mehrmaligem Umkristallisieren war die Verbindung analysenrein. Man trocknete sie bei 50° und 0,002 mm eine Stunde.



Das Kristallwasser verdampft erst bei hoher Temperatur; man trocknete bei 85° und 0,002 mm über Phosphorpentoxyd 3 Stunden und fand:



Das Absorptionsspektrum der Leuko-Verbindung in konz. Schwefelsäure lässt Absorptionsmaxima bei 278—280 und 334—336 m $\mu$  erkennen.

Reduktion von Methyl-pteridinrot mit Zink in Ameisensäure. 176,2 mg (0,0005 Mol) analysenreines Methyl-pteridinrot wurden in einem mit Rückflusskühler und Rührer mit Quecksilberverschluss und Einleitungsrohr versehenen Dreihalskolben in 20 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure aufgeschlämmt. Man sättigte mit sauerstoff-freiem Stickstoff und gab in kleinen Portionen unter heftigem Rühren 98,1 mg elektrolytisch frisch dargestelltes Zink hinzu (0,0015 Atome). Die Temperatur betrug 18—20°. Gegen Ende der Reaktion (nach ca. 2½ Stunden) erhitzte man eine halbe Stunde auf dem Wasserbad auf 75—80°. Die rote Farbe des Methyl-pteridinrots war jetzt verschwunden und eine helle Lösung entstanden. Man dampfte das Lösungsmittel im Vakuum bei 20° und 10 mm unter Durchleiten von Wasserstoff ab und behandelte den braunen Rückstand zwecks Lösung des Zinkformiats mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser. Der ungelöste Teil wurde in heißem sauerstoff-freiem Wasser aufgelöst, die Lösung mit im Vakuum frisch gebrühter Tierkohle behandelt und filtriert. Beim Erkalten schied die Lösung hellgelbe Blättchen des Tetrahydropteridinrots aus; 85,6 mg, d. h. 48% der Theorie.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser trocknete man die Verbindung drei Stunden bei 80° und 0,002 mm über Phosphorsäureanhydrid.



Das UV.-Absorptionsspektrum des Tetrahydroderivates in konz. Schwefelsäure stimmt mit demjenigen des katalytisch reduzierten Produktes überein. Abs. maxima bei 278—280 und 334—336 m $\mu$ .

Oxydation von Tetrahydro-methyl-pteridinrot (erhalten mit Zink in Ameisensäure). 14 mg Tetrahydro-methyl-pteridinrot wurden in 4 cm<sup>3</sup> heißer 2-n. Salzsäure aufgelöst, zum Sieden erhitzt und die Lösung zwei Tage stehengelassen. Man trennte 9 mg dunkelviolette Nadeln ab, die mit viel Wasser ausgekocht und nach dem Filtrieren und Trocknen bei 146—150° und 13 mm spektralanalytisch untersucht wurden. Das Spektrum stimmt mit demjenigen des Methyl-pteridinrots überein.

Herstellung von Pteridinrot. Es wurden 17,7 g 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin und 16,3 g 2-Amino-6-oxy-pteridin in 1000 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure aufgelöst und auf dem Wasserbad unter Durchleiten von Sauerstoff (ca. 300 Blasen pro Minute) erhitzt. Die Lösung färbte sich bald dunkelrot und in kurzer Zeit setzte die Ausscheidung des Farbstoffs ein. Nach zwei Stunden brach man die Reaktion ab und filtrierte in der Hitze. Wir erhielten 16,9 g roten Farbstoff, was einer Ausbeute von ca. 50% entspricht.

Das Rohprodukt wurde mehrmals mit sehr viel heißem Wasser ausgewaschen und dann mit Salzsäure steigender Konzentration ausgezogen. Wir bekamen auf diese Weise Fraktionen, die nach dem Auswaschen (bis zum negativen Test auf Cl<sup>-</sup>) und Trocknen bei 150° und 10 mm richtige Kohlenstoff- und Wasserstoff-, jedoch zu tiefe Stickstoffwerte ergaben:

$C_{13}H_{10}O_2N_{10}$  Ber. C 46,14 H 3,38 N 41,39%  
(338,29) Gef. „ 46,31 „ 3,18 „ 37,87; 38,57; 38,98%

Wir haben daher das vorgereinigte Pteridinrot in konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst und durch Zugabe von kaltem Wasser fraktioniert ausgefällt. Man wiederholte die Reinigung einige Male und verwarf die Spaltenfraktionen.

Nach dem Auswaschen mit sehr viel heißem Wasser (bis zur Eliminierung der SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) und Trocknen bei 154° und 10 mm über Phosphorpentoxyd während zwei Stunden fand man:

$C_{13}H_{10}O_2N_{10}$  Ber. C 46,14 H 3,38 N 41,39%  
(338,29) Gef. „ 46,01 „ 3,42 „ 39,96% (Dumas); 40,52% (Kjeldahl)

Der gleiche Erfolg wird durch fraktioniertes Umfallen des Farbstoffes aus Ameisensäure erzielt.

Mikrohydrierung des Pteridinrots. 33,829 mg reines Pteridinrot wurden in 5 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 40 mg Platinoxyd bei 720 mm und 17,0° hydriert. Es wurden 1,92 Mol. Wasserstoff (4,96 cm<sup>3</sup>) absorbiert, 1 Mol. (2,58 cm<sup>3</sup>) nach 61 Minuten, das zweite Mol. (2,38 cm<sup>3</sup>) während 407 Minuten.

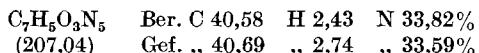
Am Schluß der Reaktion war die Lösung farblos. Wurde die hydrierte Lösung mit Luft geschüttelt, so erschien innerhalb weniger Minuten die rote Farbe des Farbstoffes wieder.

Ozonisierung des Pteridinrots. Man löste 1,8 g reines Pteridinrot in ca. 50 cm<sup>3</sup> 100-proz. Ameisensäure auf und leitete durch die dunkelrote Lösung einen 0,8%igen Ozonstrom. Während der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch (Eiswasser) gut gekühlt. Als sich die Farbe der Lösung nach ca. 8 1/2 Stunden in eine gelborange umgewandelt hatte, unterbrach man die Oxydation und dampfte das Lösungsmittel bei 10 mm und 20° vorsichtig ab. Es hinterblieb ein orangefarbenes Öl, das teilweise erstarrte und allmählich rötlich wurde. Dieses Ozonid zeigte folgende Reaktionen, die jenem des Methyl-pteridinrots auch eigen sind:

- a) Mit Wasser erhitzt (schwach sauer) wird es langsam dunkelrot.
- b) Mit 2-n. Salzsäure erhitzt wird es allmählich dunkel; es scheidet sich ein roter Stoff ab.
- c) Mit Zinkstaub in verdünnter Salzsäure reagiert es heftig und geht über eine rotviolette Stufe in eine braune Substanz über. Das Endreduktionsprodukt wird an der Luft wieder in eine violette Verbindung übergeführt.
- d) Mit einer Spur Perhydrol löst es sich in verdünnter Salzsäure mit hellgelber Farbe; die Farbe schlägt nach Zerstörung des Oxydationsmittels in Rot um. Durch weiteren Perhydrol-Zusatz wird sie wieder hellgelb.

Wir zersetzten das Ozonid so rasch wie möglich mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure in der Siedehitze, wobei sich eine rötliche Lösung bildete, erhitzten einige Minuten weiter und filtrierten nach Zugabe von etwas Tierkohle durch ein gehärtetes Filter ab. Das Filtrat war hellorange. Es wurde nach dem Abkühlen neutralisiert, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel, welcher nach einigen Stunden abgetrennt wurde (826 mg). Aus den Mutterlaugen liessen sich beim Einengen im Vakuum noch ca. 50 mg des Abbauproduktes isolieren. Zur Reinigung lösten wir die Verbindung in 2-n. Natronlauge in der Hitze und trennten nach dem Erkalten einen hellen Niederschlag ab, der mehrmals aus 2-n. Natronlauge umkristallisiert wurde. Zum Schluß haben wir die Verbindung in heißem Wasser unter Zusatz von einem Tropfen Natronlauge aufgelöst und die Flüssigkeit nach Tierkohle-Behandlung in der Hitze angesäuert. Beim Erkalten fiel eine hellgelbe Verbindung aus, die bei pH 8 eine sehr starke grüne Fluoreszenz zeigte.

Nach reichlichem Auswaschen mit heissem Wasser und Trocknen bei 135° und 12 mm fanden wir Analysenwerte, die mit jenen der 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure übereinstimmten.

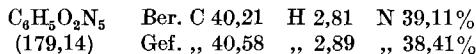


Auch die UV.-Absorptionsspektra in 0,1-n. NaOH, sowie in 0,1-n. HCl aufgenommen, stimmten mit den für die 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure beschriebenen überein:<sup>1)</sup>

Gemessen in 0,1-n. NaOH Abs. max. 257—258 und 371—372 m $\mu$   
nach *Mowat* et al.<sup>1)</sup> Abs. max. 257—258 und 371—372 m $\mu$

Vgl. Figur 2.

Aus den alkalischen Mutterlaugen, aus welchen man die Pteridin-9-carbonsäure durch Auskristallisieren isoliert hatte, konnten wir durch Neutralisieren bis auf pH 6—7 eine orange Substanz gewinnen, die starke Fluoreszenz zeigte: blau bei pH 8, blauviolett bei pH 5, erloschen war sie in konz. Mineralsäuren und in Alkalien. Man löste die Verbindung in sehr verdünnter Natronlauge in der Hitze auf und fällte sie nach Tierkohle-Behandlung mit Säuren aus. Wir wiederholten die Reinigung mehrmals, wuschen zum Schlusse die Verbindung mit sehr viel heissem Wasser aus und trockneten sie zwei Stunden bei 146—150° und 10 mm über Phosphorpentoxyd. Die Analyse stimmte auf Isoxanthopterin:



Gemessene Absorptionsmax. 288, 342 m $\mu$  (vgl. Fig. 3).

Absorptionsmaxima nach *Elion* et al.<sup>2)</sup> 288, 342 m $\mu$ .

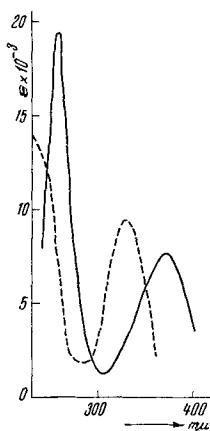


Fig. 2.

2-Amino-6-pteridin-9-carboxylic acid  
— in 0,1-n. NaOH  
— — — in 0,1-n. HCl.

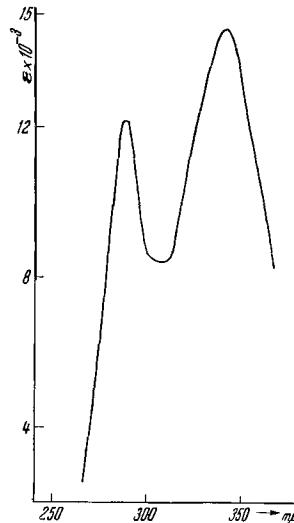


Fig. 3.

Isoxanthopterin in 0,1-n. HCl.

<sup>1)</sup> *P. Karrer* et al., *Helv.* **33**, 39 (1950); *Mowat* et al., *Am. Soc.* **70**, 14 (1948).

<sup>2)</sup> *Am. Soc.* **69**, 2553 (1947).

Herstellung des Farbstoffgemisches aus 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-pteridin. 14,0 g 2-Amino-8,9-dimethyl-6-oxy-pteridin und 11,4 g 2-Amino-6-oxy-pteridin (molares Verhältnis 1:1) wurden in einem mit Rückflusskühler und Einleitungsrohr versehenen 2 l Rundkolben in 1000 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure aufgelöst und unter Einleiten von Sauerstoff (ca. 300 Blasen pro Minute) zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich bald rötlich und wurde in kurzer Zeit trüb. Nach 30 Stunden war die Reaktion beendigt. Man nutzte vom ausgefallenen Niederschlag ab, wusch ihn mit sehr viel kochendem Wasser, dann mit Alkohol und Äther aus. Ausbeute 18,8 g. Das Produkt ist tiefschwarz und löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit violetter Farbe

Trennung der roten und der blauen Verbindung. Das Kondensationsprodukt extrahierte man mit 2-n. Salzsäure erschöpfend. Die eluierte Verbindung war hellrot und löste sich in konz. Schwefelsäure mit prachtvoller Methyl-pteridinrot-ähnlicher Farbe. Der Rückstand war ein schwarzes Pulver, seine Farbe in konz. Schwefelsäure indigoblau. Wir erhielten ungefähr gleiche Mengen der roten und der blauen Verbindung.

Roter Farbstoff. Man zog den Farbstoff mit Salzsäure steigender Konzentration aus und erhielt ihn aus 3-n. Salzsäure in Form kleiner dunkler Aggregate. Nach gründlichem Auskochen mit Wasser (bis zur Eliminierung der Cl<sup>-</sup>) und Trocknen bei 130—140°/20 mm fand man:

C 44,82; 46,77 H 3,89; 3,45 N 33,02; 33,24%

Nach nochmaligem dreistündigem Trocknen bei 158—160° und 10 mm über Phosphorpentooxyd wurden gefunden:

C 47,76 H 3,51 N 35,67 (Dumas) 34,04<sup>a</sup>) 35,01<sup>b</sup>) 34,27<sup>c</sup>) 33,71<sup>d</sup>)

- Aufschluss nach *Kjeldahl* mit vorheriger HI-Hydrolyse (Abänderung von *Friedrich H. Z. physiol. Ch.* **216**, 70 (1933)).
- Aufschluss mit HI im Bombenofen 1 1/2 Stunde.
- Aufschluss mit HI im Bombenofen 8 Stunden auf 300°.
- Aufschluss nach *Kjeldahl*.

Katalytische Hydrierung des Neo-methyl-pteridinrots. 60,030 mg bei 150° und 10 mm getrockneter Farbstoff wurden in 8 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure mit Platin aus 55 mg Platinooxyd bei 718 mm und 19,4° hydriert. Es wurden 1,89 Mol. Wasserstoff (8,50 cm<sup>3</sup>) absorbiert, 1 Mol. (4,35 cm<sup>3</sup>) in 61 Minuten, das zweite Mol. (4,15 cm<sup>3</sup>) in 401 Minuten.

Am Schlusse der Hydrierung war die Lösung hellbraun. Die hydrierte Lösung, mit Luft geschüttelt, nimmt innerhalb weniger Minuten rote Farbe an.

### Zusammenfassung.

Das früher beschriebene Methyl-pteridinrot wurde zu einer Tetrahydro-Verbindung reduziert. Durch Oxydation eines Gemisches von 9-Methyl-2-amino-6-oxy-pteridin und 2-Amino-6-oxy-pteridin durch Luftsauerstoff konnte ein dem Methyl-pteridinrot analoges Pigment (Pteridinrot) erhalten werden, das sich oxydativ zur 2-Amino-6-oxy-pteridin-9-carbonsäure und Isoxanthopterin abbauen liess. Es ist daher als niederes Homologes des Methyl-pteridinrots (Formel V) aufzufassen.

Durch Oxydation eines Gemisches von 2-Amino-6-oxy-8,9-dimethyl-pteridin und 2-Amino-6-oxy-pteridin entstehen zwei Farbstoffe, von denen sich der eine in Schwefelsäure rot, der andere indigo-blau auflöst. Die Struktur dieser beiden Pigmente konnte noch nicht aufgeklärt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.