

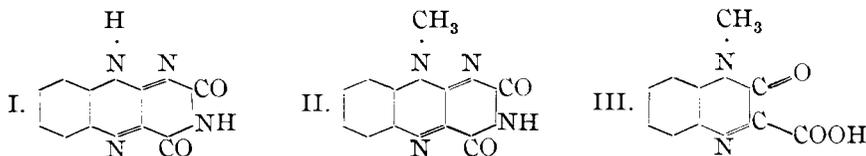
Abbau zum Aldehyd  $C_{27}H_{36}O_3$ .

Von einer Lösung, die 138 mg  $\beta$ -Oxy-carotin in 100 ccm Benzol enthielt, wurden je 10 ccm mit 25 ccm Eisessig vermischt und mit 2.4 ccm  $n/_{10}$ -Chromsäure (entspr. etwa 5 O-Atomen) unter kräftigem Rühren oxydiert. Das Reaktionsgemisch wurde sofort in Wasser gegossen, das mit Benzol überschichtet war, wobei nach dem Umschütteln der Farbstoff quantitativ in die Benzol-Schicht ging. Die gut gewaschene Benzol-Lösung wurde nach Verdünnen mit der 4-fachen Menge Benzin durch eine Säule von Calciumcarbonat filtriert, an der sich beim Nachwaschen mit einem Benzol-Benzin-Gemisch (1:4) 3 Zonen ausbildeten, eine obere braune, eine mittlere rötliche und die daran anschließende gelbrote Hauptzone. Der Farbstoff der mittleren rötlichen Zone zeigte in Benzin scharfe Absorptionsbanden bei 506 und 470  $m\mu$ , die Hauptzone enthielt einen Farbstoff mit Banden bei 461 und 432  $m\mu$  in Benzin. Die obere braune Zone enthielt Zersetzungsprodukte. Die gelbrote Hauptzone wurde mit methanol-haltigem Benzol eluiert und das Eluat im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2-mal aus Benzol-Benzin umkrystallisiert, wobei sich glänzende, leuchtend rote Blättchen abschieden, die konstant bei 147° (korr.) schmolzen (Berl-Block, evakuiertes Röhrchen). Der Misch-Schmp. mit dem beim oxydativen Abbau des  $\beta$ -Carotins erhaltenen Aldehyd  $C_{27}H_{36}O_3$  lag ebenfalls bei 147° (korr.). Ebenso stimmten die Krystallform und die Lage der Absorptionsbanden bei beiden Substanzen überein.

### 277. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Synthese des 9-Methyl-*iso*-alloxazins.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg.]  
(Eingegangen am 5. Juli 1934.)

Für Lumi-lactoflavin, die Farbstoff-Komponente des gelben Vitamins  $B_2$ , ist von R. Kuhn und H. Rudy<sup>2)</sup> auf Grund eingehender Abbau-Versuche die Konstitution eines *N*-Methyl-*iso*-alloxazins als naheliegend bezeichnet worden. Nachdem das *iso*-Alloxazin (I) bisher weder als solches, noch in Form von Derivaten bekannt ist, haben wir versucht, die farbige Stammsubstanz des Vitamins  $B_2$  auf einem klaren, durchsichtigen Wege synthetisch darzustellen. Dies ist uns gelungen durch Kondensation von Alloxan mit *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin in salzsaurem Lösung<sup>3)</sup>, die in guter Ausbeute zum gesuchten 9-Methyl-*iso*-alloxazin (II) führt.

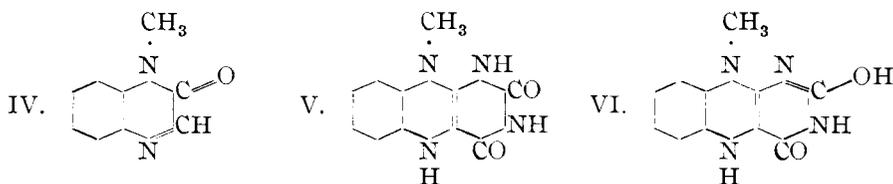


<sup>1)</sup> Vorgetragen im Kolloquium des Kaiser-Wilhelm-Instituts für medizin. Forschung, Heidelberg, am 2. Juli 1934.

<sup>2)</sup> B. 67 1298 [1934].

<sup>3)</sup> Die Kondensation der freien Base mit Alloxan, die bereits O. Kühling u. O. Kasselitz, B. 39, 1314 [1906], beschrieben haben, führt nicht zu einem tricyclischen Ringsystem.

Der synthetische Farbstoff (II) krystallisiert aus verd. Essigsäure in prachtvollen, derben, orange-farbigen Prismen. Beim Erhitzen färbt er sich über 300° zunehmend dunkler und zersetzt sich unter Schäumen bei etwa 392°. Dem Lumi-lactoflavin ist der Farbstoff in folgenden Eigenschaften zum Verwechseln ähnlich: Die gelben Lösungen zeigen äußerst intensive grüne Fluorescenz<sup>4)</sup>. Auf Zusatz von Alkalien verschwindet die Fluorescenz, während die gelbe Farbe bestehen bleibt. Durch Mineralsäure findet neben dem Verlust der Fluorescenz auch Farbaufhellung statt. Beide Erscheinungen sind reversibel. Gegen Mineralsäuren und Oxydationsmittel (Brom) ist der Farbstoff auch in der Hitze sehr beständig. Beim Kochen mit 2-n. Natronlauge ist er nach etwa 1 Min. unter Entfärbung zerstört<sup>5)</sup>. Die dabei neben Harnstoff isolierte Oxo-carbonsäure (III) ist ebenso wie deren Decarboxylierungsprodukt (IV) bereits durch die Untersuchung von O. Kühling und O. Kasselitz<sup>3)</sup> bekannt. Die Verbindung III erinnert in allen Eigenschaften an die Oxo-carbonsäure C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> vom



Schmp. 215°, die R. Kuhn und H. Rudy<sup>6)</sup> aus Lumi-lactoflavin dargestellt haben. Sie ist wie diese blaß gelb, löst sich in verd. Alkalien farblos, in konz. Salzsäure orangerot. Die aus der  $\beta$ -Oxo-carbonsäure auf thermischem Wege leicht erhältliche Verbindung IV entspricht ganz dem Sublimat C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O vom Schmp. 175°, das aus Lacto-flavin erhalten wurde.

Das 9-Methyl-*iso*-alloxazin ist leicht verküppbar. Es wird wie Lacto-flavin durch Natriumhydrosulfit spielend zur Leuko-Verbindung (V oder VI) reduziert, aus der sich unter dem Einfluß des Luft-Sauerstoffs der gelbe, grün fluoreszierende Farbstoff zurückbildet.

Von bekannten Küpenfarbstoffen erscheint, auch dem Reduktions-Oxydations-Potential<sup>7)</sup> nach, vergleichbar das Rosindulin<sup>8)</sup> GG, in dem an Stelle von Methyl eine Phenylgruppe an Stickstoff sitzt und der Pyrimidinring durch einen Naphthalinkern ersetzt ist. Beim Rosindulin ist die Leuko-Verbindung nur entsprechend VI formulierbar. Bei Reduktion in mineral-saurer Lösung liefert unser synthetischer Farbstoff ein rotes Radikal als Zwischenstufe, genau wie Lacto-flavin, an dem diese Reaktion von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg<sup>9)</sup> aufgefunden wurde.

Das licht-elektrisch gemessene Absorptions-Spektrum des 9-Methyl-*iso*-alloxazins (Abbild. 1) zeigt große Ähnlichkeit mit Lumi-flavin-Präparaten

4) Das Fluorescenz-Licht ist eine Spur bläustichiger.

5) Genau so verhält sich Lacto-flavin.

6) B. 67, 1298 [1934].

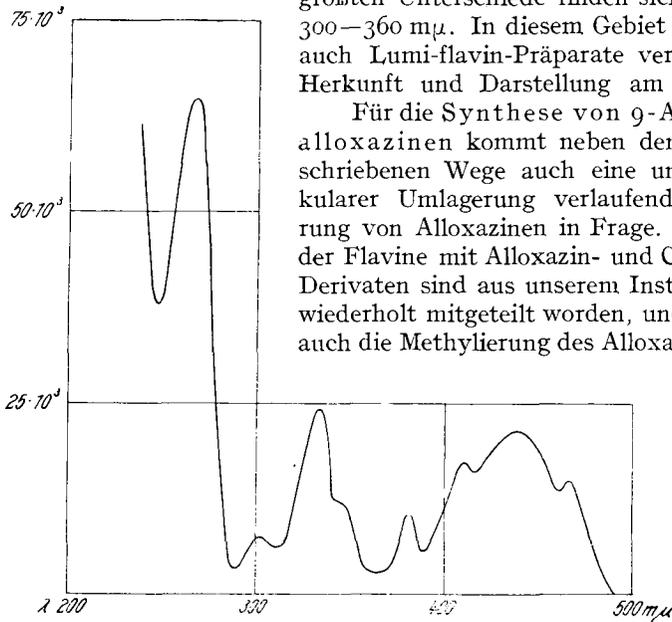
7) L. Michaelis, Oxydations-Reduktions-Potentiale, 2. Aufl., J. Springer, Berlin 1933, S. 106f.

8) Schultz, Farbstoff-Tabellen Nr. 674.

9) B. 67, 361 [1934].

verschiedener Herkunft, besitzt aber schärfere Struktur. Das langwellige Hauptmaximum (440  $m\mu$  gegenüber 445  $m\mu$ ) ist etwas niedriger, die größten Unterschiede finden sich zwischen 300–360  $m\mu$ . In diesem Gebiet differieren auch Lumi-flavin-Präparate verschiedener Herkunft und Darstellung am stärksten.

Für die Synthese von 9-Alkyl-*iso*-alloxazinen kommt neben dem hier beschriebenen Wege auch eine unter molekularer Umlagerung verlaufende Alkylierung von Alloxazinen in Frage. Vergleiche der Flavine mit Alloxazin- und Chinoxalin-Derivaten sind aus unserem Institut schon wiederholt mitgeteilt worden, und es wurde auch die Methylierung des Alloxazins durch



Abbild. 1.

Jodmethyl und durch Diazo-methan eingehend beschrieben<sup>10)</sup>. Im letzten Heft dieser Berichte findet sich nun eine vorläufige Mitteilung von K. G. Stern und E. R. Holiday<sup>11)</sup>, die sich ebenfalls mit der Alkylierung von Alloxazinen befaßt. Die Beobachtung dieser Autoren, daß man durch schmelzendes Kalium-methyl-sulfat aus Alloxazin in geringen Mengen Verbindungen erhält, die wesentliche Eigenschaften der Flavine aufweisen, ist uns bekannt. Wir hielten es aber für ausgeschlossen, unter so gewaltsamen Bedingungen Reaktionen zu verwirklichen, die bei den in Rede stehenden Körpern für Fragen der Konstitution irgendwie beweisend sein könnten. Die klare, durchsichtige Synthese aus *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin und Alloxan, die in der vorliegenden Mitteilung beschrieben wird, läßt keinen Zweifel, daß auch in allen flavin-ähnlichen Produkten, die aus Alloxazinen zu entstehen scheinen, Derivate des *iso*-Alloxazins vorliegen. Daraus folgt, daß die Vorstellung von K. G. Stern und E. R. Holiday<sup>11)</sup>, die am 9- bzw. 10-ständigen Stickstoffatom alkylierte Alloxazine erhalten haben wollen, zweifellos unrichtig ist: die fraglichen Produkte können nur unter molekularer Umlagerung entstehen und sich vom *iso*-Alloxazin ableiten. Inwieweit durch schmelzende Alkali-alkyl-sulfate auch die so leicht methylierbaren Stickstoffatome des Pyrimidin-Ringes<sup>10)</sup> angegriffen werden, ist, solange Elementaranalysen der noch sehr unreinen Verbindungen ausstehen<sup>12)</sup>, nicht zu sagen.

<sup>10)</sup> R. Kuhn u. F. Bär, B. **67**, 898 [1934].

<sup>11)</sup> B. **67**, 1104 [1934].

<sup>12)</sup> K. G. Stern u. E. R. Holiday geben z. B. nur C/N = 2.7 (ber. 3.2) an.

### Beschreibung der Versuche.

1.1 g *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin wurden in 20 ccm Wasser durch Zusatz von 4 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit 1.4 g Alloxan-monohydrat in 10 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch erhitzen wir 5 Min. zum Sieden. Die Abscheidung eines dunkelbraunen Produkts begann schon in der Hitze. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und 2-mal aus Eisessig umgelöst. Zur weiteren Reinigung lösten wir in verd. Natronlauge und schüttelten 2-mal mit Chloroform durch. Dann wurde mit Eisessig angesäuert und im Apparat erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Dabei blieb ein gelber, grün-fluoreszierender Farbstoff in der wäßrigen Schicht. Das durch Chloroform extrahierte Hauptprodukt wurde nach Verdampfen des Lösungsmittels 2-mal aus 4-*n*.Essigsäure umkrystallisiert<sup>13</sup>).

9-Methyl-*iso*-alloxazin gibt ein rotes, schwer lösliches Silbersalz. Sein Geschmack ist wie derjenige des Lumi-lactoflavins bitter.

Zur Analyse wurde 3 Stdn. über Phosphorpentoxyd bei 100° unter 0.5 mm getrocknet.

4.091 mg Sbst.: 8.73 mg CO<sub>2</sub>, 1.27 mg H<sub>2</sub>O. — 1.839 mg Sbst.: 0.394 ccm N (26°, 756 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (228.1). Ber. C 57.88, H 3.53, N 24.56.

Gef. „ 58.19, „ 3.47, „ 24.33.

Eine Lösung von 2.76 mg Substanz in 100 ccm Chloroform (10 % Alkohol enthaltend) zeigt im Stufen-Photometer (C. Zeiß) bei 2.5 mm Schichtdicke eine Durchlässigkeit  $D = 53\%$  (Farbfilter S 47). Daraus folgt für 0.100 mg Farbstoff in 1 ccm  $\epsilon = 4.0$ , während der entsprechende Wert für Lumi-lactoflavin  $\epsilon = 4.30$  beträgt. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Molekulargewichte würde bei gleicher molarer Farbstärke  $\epsilon = 4.83$  betragen. Die Differenz von 17 % entspricht der etwas geringeren Höhe der langwelligsten Absorptionsbanden in Abbild. 1 gegenüber denjenigen von Lumi-lactoflavin.

### Alkalische Hydrolyse<sup>14</sup>).

54.8 mg Substanz wurden mit 50 ccm *n*/10-Barytwasser 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die noch etwas gelbe Lösung neutralisierten wir genau mit *n*/10-Schwefelsäure und verdampften nach Entfernung des Bariumsulfats zur Trockene. Der Rückstand wurde in 10 ccm 2-*n*.Essigsäure aufgenommen und 7-mal mit Chloroform, hierauf 2-mal mit Äther durchgeschüttelt.

Die essigsäure Lösung versetzten wir mit 12 ccm Eisessig und dann mit 40 ccm einer 5-proz. Lösung von Xanthidrol in Methylalkohol. Es krystallisierten 24.2 mg Dixanthyl-harnstoff vom richtigen Schmp. und Misch-Schmp. 277° (korr.). Berechnet waren 31 mg. Die Ausbeute entspricht derjenigen, die aus Lacto-flavin unter gleichen Bedingungen erhalten wurde.

<sup>13</sup> Die in verschiedenen Versuchen erzielten Ausbeuten an reinem Farbstoff betragen etwa 70% d. Th.

<sup>14</sup> vergl. O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Ztschr. 258, 496, 263, 228 [1933]; R. Kuhn u. Th. Wagner-Jauregg, B. 66, 1577 [1933].

Die vereinigten Chloroform- und Äther-Auszüge wurden zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Dabei fiel fast alle Substanz in schönen, blaß-gelben Nadeln vom Schmp.  $174^0$  aus, die sich durch den Misch-Schmp. ( $174^0$ ) und alle sonstigen Eigenschaften als identisch mit der  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -keto- $\alpha, \beta$ -dihydro-chinoxalin- $\gamma$ -carbonsäure von O. Kühling und O. Kaselitz (III) erwiesen.

---

**278. I. Lifschitz: Zur Konstitution und Licht-Absorption von Tritan-Derivaten (Schlußwort zur Polemik von A. Hantzsch und A. Burawoy).**

(Eingegangen am 6. Juli 1934.)

Im Anschluß an eine Veröffentlichung von E. S. Wallis<sup>1)</sup> habe ich vor einiger Zeit eine Reihe kritischer und theoretischer Betrachtungen über die optische Aktivität bei Tritan-Derivaten mitgeteilt<sup>2)</sup>. Einleitend mußten dabei die zur Zeit verteidigten Auffassungen der Halochromie-Erscheinungen skizziert werden, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wurde, daß die betreffenden, kurzen Ausführungen natürlich keine Erwiderung an die HHrn. A. Hantzsch und A. Burawoy<sup>3)</sup> darstellen sollten<sup>4)</sup>. Trotzdem finden die genannten Forscher hierin einen Anlaß zu erneuten heftigsten Angriffen, die mich zu einigen Berichtigungen und Erklärungen nötigen.

Auf Grund seiner Beobachtungen in der Naphthyl-biphenyl-phenyl-methan-Reihe glaubte Wallis schließen zu müssen, daß optisch aktive halochrome Salze bestehen könnten. Mit Rücksicht auf eigene, auch zur Zeit noch nicht abgeschlossene Untersuchungen wies ich darauf hin, daß die experimentellen Angaben von Wallis recht auffallend erschienen und stellte deren Nachprüfung in Aussicht. Selbst dann, wenn sich die Angaben von Wallis bestätigten, waren aber dessen Schlüsse über die Konstitution der Halochromen m. E. unzutreffend.

Die Existenz optisch aktiver halochromer Salze wäre nun zwar nach der von mir vertretenen Formulierung dieser Stoffe, nicht aber u. a. nach der von Hantzsch und Burawoy, möglich. Gerade darum waren Untersuchungen in dieser Richtung wertvoll. Endlich wurde dargelegt, daß aus experimentellen, wie aus theoretischen Gründen optisch aktive, positive Ionen  $[R_3:C]^+$  nicht beständig sein dürften<sup>5)</sup>. Es ist somit völlig unrichtig, wenn Hantzsch und Burawoy behaupten, ich hätte die Arbeit von Wallis als „Beleg“ für meine Auffassung angeführt. Ich habe auch niemals behauptet, daß die Existenz optisch aktiver Halochromer bisher bewiesen wäre. Wohl wurden meine Ausführungen seither durch Beobachtungen von

---

<sup>1)</sup> E. S. Wallis, *Proceed. Nat. Acad. Sciences* **16**, 215 [1930]; *Journ. Amer. chem. Soc.* **53**, 2253 [1931].      <sup>2)</sup> *Ztschr. wiss. Photogr.* **32**, 131 [1933].

<sup>3)</sup> *B.* **64**, 1622 [1931] und frühere Mitteilungen.

<sup>4)</sup> Selbstverständlich enthielt demgemäß meine Mitteilung ebensowenig „neues Material“ als die somit völlig unbegründete Polemik von Hantzsch und Burawoy, *B.* **67**, 793 [1934].

<sup>5)</sup> I. c. Anders liegt die Sache bereits bei Anionen, wie  $[Ar_3C:]^-$  und selbst bei freien Radikalen  $Ar_3C\cdot$ , wie bemerkt. Die Arbeit lag am 8. Februar 1933 der betr. Redaktion vor.