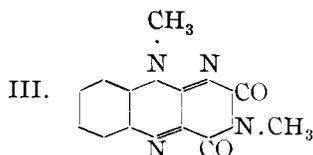
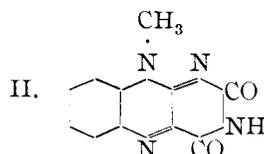
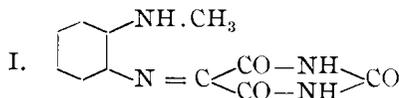


**288. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Bedingungen und Geltungsbereich der Flavin-Synthese.**

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg.]  
(Eingegangen am 25. Juli 1934.)

Nach O. Kühling und O. Kaselitz<sup>1)</sup> erhält man durch Kondensation von *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin mit Alloxan in alkohol. Lösung bei 15–20° unter Austritt von 1 Mol Wasser das Alloxanyl-methyl-*o*-phenylendiamin (I), das gegen Mineralsäuren sehr beständig ist und auch bei längerem Kochen mit 25-proz. Salzsäure ganz unverändert bleibt. Wird aber *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin in salzsaurer, wäßriger Lösung mit Alloxan kondensiert, so bildet sich unter Austritt von 2 Molen Wasser schon bei gelinder Wärme das von uns<sup>2)</sup> aufgefundene 9-Methyl-*iso*-alloxazin (9-Methyl-flavin) (II). Aus den angeführten Beobachtungen folgt, daß das Anil (I) nicht Zwischenprodukt unserer Flavin-Synthese sein kann. Es war somit verlockend, zu prüfen, wovon es abhängt, ob bei der Synthese das Anil oder das Flavin entsteht.



Aus unseren diesbezüglichen Versuchen geht hervor, daß die Flavin-Bildung glatt verläuft, wenn die Base als Salz vorliegt. Langsamer und weniger vollständig bilden sich Flavine auch aus den freien Basen und Alloxan beim Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln, wie Nitro-benzol. Die in unserer ersten Mitteilung<sup>2)</sup> verwendete Salzsäure läßt sich ersetzen durch Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Essigsäure u. a. Auch wasser-freie Lösungsmittel sind für die Synthese sehr geeignet, wenn der Base Gelegenheit zur Salzbildung gegeben wird (Beispiel: Eisessig).

Die Flavin-Synthese ist auch mit substituierten Diaminen und mono-substituierten Alloxanen ausführbar und somit allgemeiner Anwendung fähig. Von den im Benzol-Kern substituierten Flavinen haben wir zunächst das 6.8.9-Trimethyl-flavin (aus 1.3-Dimethyl-5-amino-6-methyl-amino-benzol-Chlorhydrat) und das 6.7.9-Trimethyl-flavin (aus 1.2-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-benzol-Chlorhydrat) dargestellt<sup>3)</sup>. Von den im Pyrimidin-Ring substituierten Farbstoffen beschreiben wir im folgenden das 3.9-Dimethyl-flavin (3.9-Dimethyl-*iso*-alloxazin, III). Diesen Farbstoff haben wir in cm-langen, orangegelben Nadeln durch

<sup>1)</sup> B. 39, 1314 [1906].

<sup>2)</sup> B. 67, 1409 [1934].

<sup>3)</sup> Vergl. die auf S. 1460 folgende Abhandlung von R. Kuhn, K. Reinemund u. F. Weygand.

Kondensation von *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin-Chlorhydrat mit Methyl-alloxan erhalten. In Übereinstimmung mit den angenommenen Formeln gelang es, denselben Farbstoff (III) auch aus dem 9-Methylflavin (II) darzustellen, indem wir dessen rotes Silbersalz der Einwirkung von Jodmethyl unterwarfen.

Erhitzt man 9-Methyl-*iso*-alloxazin mit 20-proz. Natronlauge im Rohr auf 150° (4 Stdn.), so entsteht eine sauerstoff-freie Base, deren Chlorhydrat bei 191° schmilzt und mit dem Chlorhydrat des *N*-Methyl-*o*-phenylendiamins (Schmp. 192°) identisch ist. Es gelingt somit, unter diesen Bedingungen beide Heteroringe des Flavin-Moleküls hydrolytisch aufzuspalten. Damit ist eine beim Abbau des Vitamins B<sub>2</sub> aufgefundene Reaktion<sup>4)</sup> auch an einem synthetischen Farbstoff verwirklicht.

### Beschreibung der Versuche.

1.1 g *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin wurden in 10 ccm 2-*n*. Salzsäure gelöst, mit 2.5 g der Natriumbisulfit-Verbindung des Methyl-alloxans (aus Theobromin) in 30 ccm Wasser versetzt und 2 Min. zum Sieden erhitzt. Das 3.9-Dimethylflavin begann schon in der Hitze in langen, orangefarbenen Nadeln auszufallen (1.3 g). Zur Analyse wurde aus 40-proz. Essigsäure umkrystallisiert und bei 100° (0.5 mm) getrocknet. Schmp. 320–325° (unt. Zers.).

4.306 mg Sbst.: 9.42 mg CO<sub>2</sub>, 1.61 mg H<sub>2</sub>O. — 1.793 mg Sbst.: 0.364 ccm N (755 mm, 25°). — 4.679 mg Sbst.: 8.94 mg AgJ.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 59.48, H 4.16, N 23.14, (N)CH<sub>3</sub> 12.39.

Gef. „ 59.67, „ 4.18, „ 23.10, „ 12.23.

Die Substanz gibt kein Silbersalz und läßt sich aus Chloroform durch verd. Alkali nicht ausschütteln. Sie besitzt bitteren Geschmack.

## 289. Richard Kuhn, Karl Reinemund und Friedrich Weygand: Synthese des Lumi-lactoflavins.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg.]  
(Eingegangen am 25. Juli 1934.)

Dem Lumi-lactoflavin, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, der Farbstoff-Komponente des Lacto-flavins (Vitamin B<sub>2</sub>; Vitamin G), kommt, wie R. Kuhn und H. Rudy<sup>1)</sup> auf dem Wege des Abbaus gefunden haben, die Formel X eines 6.7.9-Trimethylflavins (6.7.9-Trimethyl-*iso*-alloxazins) zu. Nach der von R. Kuhn und F. Weygand<sup>2)</sup> aufgefundenen Flavin-Synthese, welche auf der Kondensation von *N*-alkylierten *o*-Diaminen mit Alloxan beruht, ist es uns gelungen, das Lumi-lactoflavin synthetisch darzustellen. Als Ausgangsmaterial diente *o*-Xylol (I). Die ersten Reaktionsstufen sind, da die Nitrierungen nicht einheitlich verlaufen, verlustreich, aber bis zum 1.2-Dimethyl-4-nitro-5-amino-benzol (IV) aus dem Schrifttum bekannt. Von hier an verlaufen alle weiteren Umsetzungen mit guten Ausbeuten, so daß man aus

<sup>4)</sup> R. Kuhn u. H. Rudy, unveröffentlicht.

<sup>1)</sup> Unveröffentlicht.

<sup>2)</sup> B. 67, 1409, 1459 [1934].