

vor, die sich durch Hydrosulfit wie Alloxazine reversibel reduzieren lassen. Die bisher gewonnenen Einblicke in die chemische Eigenart dieser Naturstoffe machen es aber nicht wahrscheinlich, daß es sich um Alloxazine handelt. Dasselbe gilt nach Beobachtungen von Hrn. F. Giral für blau fluoreszierende Bakterien-Farbstoffe, deren Fluoreszenz auf Zusatz von Hydrosulfit verschwindet und beim Schütteln mit Luft zurückkehrt.

Beschreibung der Versuche.

Durch Belichten schwach essigsaurer Lösungen von Lacto-flavin und Ausschütteln mit Chloroform wurden gelb-grünliche Lösungen erhalten, die intensiv blau fluorescierten. Zur Reinigung wurde das Chloroform mit $n/1$ -Natriumcarbonat-Lösung durchgeschüttelt, die alkalische Lösung mit Eisessig angesäuert und wiederum in Chloroform aufgenommen. Der Rückstand der Chloroform-Lösung wurde 3-mal aus Eisessig umkristallisiert. Wir erhielten so citronengelbe Nadeln, die sich von 330° ab langsam zersetzten, ohne bis 360° zu schmelzen. 15 mg eines solchen Präparates wurden fein verrieben, mit 10 ccm ätherischer Diazo-methan-Lösung stehen gelassen, abzentrifugiert und 2-mal aus konz. Essigsäure umkristallisiert. Das Methylierungsprodukt stellte feine, seidenglänzende, hellgelbe Nadeln dar, die bei 250° (korr.) schmolzen.

3.670 mg Subst.: 8.415 mg CO_2 , 1.75 mg H_2O . — 1.987 mg Subst.: 0.356 ccm N (22° , 759 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 62.20, H 5.22, N 20.73.

Gef. „ 62.53, „ 5.34, „ 20.71.

Der Misch-Schmelzpunkt mit 1.3.6.7-Tetramethyl-alloxazin⁷⁾ vom Schmp. 252° (korr.) lag bei 251° (korr.). Beide Präparate waren auch nach Kristallform und p_{H} -Abhängigkeit der Fluoreszenz identisch.

381. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Synthetische Verbindungen der Lacto-flavin-Gruppe (Vorläuf. Mitteil.).

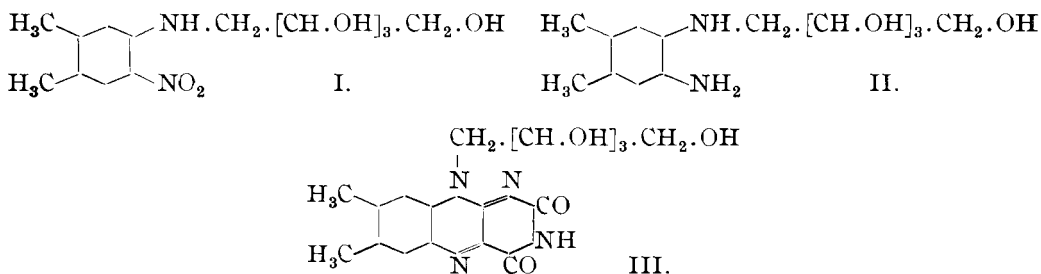
[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 23. Oktober 1934.)

Anlässlich der Synthese des Lumi-lactoflavins haben wir bereits zum Ausdruck gebracht¹⁾, daß es natürlich unser Bestreben sein wird, durch Einführung hydroxyl-haltiger Seitenketten, wofür besonders die 9-Stellung der Flavine in Betracht kommt, Farbstoffe mit Vitamin-B₂-Wirkung und das Lacto-flavin selbst künstlich darzustellen, wozu die von uns aufgefundene Flavin-Synthese²⁾, die auf Kondensation von *N*-monosubstituierten aromatischen *o*-Diaminen mit Alloxan beruht, Anwendung finden sollte. Wir haben nun gefunden, daß es auf dem vorgezeichneten Wege in der Tat gelingt, synthetische Verbindungen zu erhalten, die in allen chemischen Eigenschaften dem Lacto-flavin außerordentlich gleichen, und unter denen sich, wenn nicht das Lacto-flavin selbst, so doch Isomere dieses natürlichen Farbstoffs finden.

1) B. 67, 1460 [1934], und zwar S. 1462.

2) B. 67, 1409, 1459 [1934].

Unter der noch unbewiesenen Annahme, daß die zucker-ähnliche Seitenkette des Lacto-flavins die von R. Kuhn, H. Rudy und Th. Wagner-Jauregg³⁾ bereits vor 1 Jahre vorgeschlagene Konstitution $-\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ besitzt, die auf Grund der Lumi-lactoflavin-Bildung¹⁾ offenbar durch eine CH_2 -Gruppe mit dem 9-ständigen N-Atom verknüpft ist, haben wir als Ausgangsmaterial die durch Reduktion der Pentose-oxime erhältlichen Amine $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot[\text{CH}\cdot\text{OH}]_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ (*l*-Arabinose und *d*-Xylose) verwendet. Schwierigkeiten, welche die Umsetzung dieser empfindlichen Basen mit Halogen-*o*-nitro-benzolen und -xylole bot, sind durch Anwendung basischer Kondensationsmittel, insbesondere tertiärer Amine (Pyridin), überwunden worden. Die Reduktion der so erhaltenen Nitro-basen (I) zu den entsprechenden Diaminen (II) wurde in Gegen-



wart von überschüssigem Alloxan ausgeführt (SnCl_2), so daß sich unmittelbar die gesuchten Farbstoffe (III) bzw. Leuko-Verbindungen derselben bilden konnten und eine Isolierung der sehr unbeständigen *N*-substituierten Diamine (II) umgangen werden konnte⁴⁾. Wurde bei dieser Reaktion ein Überschuß an Reduktionsmittel angewandt, so entstanden farblose Lösungen, aus denen der Überschuß des Reduktionsmittels durch geeignete Oxydationsmittel (z. B. verd. Kaliumpermanganat) entfernt wurde. Beim anschließenden Schütteln mit Luft-Sauerstoff wurden dann die gebildeten Leuko-flavine dehydriert und gelbe Lösungen erhalten, die in essigsaurer Lösung intensiv grün fluorescierten und garkeinen Farbstoff an Chloroform abgaben. Zur Reinigung dienten die von der Isolierung des natürlichen Lacto-flavins her bekannten Verfahren (Adsorption an Fuller-Erde usw.). Die so gereinigten synthetischen Farbstoffe konnten durch Pyridin und Essigsäure-anhydrid in die chloroform-löslichen Tetraacetylverbindungen übergeführt werden, die aus Essigester in orange-gelben Nadelchen kristallisiert erhalten wurden.

Die synthetischen Farbstoffe verhalten sich genau wie Lacto-flavin in Bezug auf Löslichkeit, Bildung von Lumi-flavin bei Belichten der alkalischen Lösung, Absorptionsspektrum, pH -Abhängigkeit der Fluoreszenz, Bildung eines roten Radikals bei Reduktion in mineral-saurer Lösung.

³⁾ B. **66**, 1950 [1933].

⁴⁾ Bei der Reduktion der Nitro-basen (Formel I) ohne Gegenwart von Alloxan wurden blau fluoreszierende Körper erhalten, die in Chloroform unlöslich waren. Sie traten auf bei Anwendung von Titan(III)-hydroxyd, Stannochlorid und Salzsäure, sowie bei katalytischer Reduktion (Pt + Wasserstoff) und reagierten mit Alloxan nicht mehr unter Flavin-Bildung.

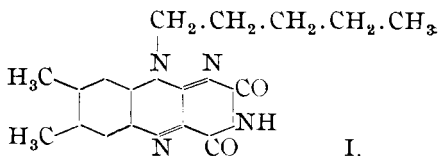
Die biologische Prüfung an B₂-arm ernährten Ratten ist im Gange.

Anmerkung: Einige Zeit nachdem unsere ersten 3 Mitteilungen⁵⁾ über die Synthese von Flavinen durch Kondensation von *N*-monosubstituierten aromatischen *o*-Diaminen mit Alloxan erschienen waren, haben P. Karer, H. Salomon, K. Schöpp und E. Schlittler⁶⁾ die Synthese eines 9-[Dioxy-propyl]-flavins beschrieben, die auf der Kondensation des entsprechenden *N*-monosubstituierten *o*-Diamins mit Alloxan beruht, ohne darauf hinzuweisen, daß dieses Verfahren durch uns bereits bekannt war, und daß wir unsere Absicht, gerade solche Verbindungen auf Grund unseres Verfahrens synthetisch darzustellen, sehr klar zum Ausdruck gebracht hatten (vergl. Fußnote 1; zitiert im 1. Satz dieser Abhandlung). Wir möchten daher feststellen, daß wir nicht nur die erste von uns aufgefundene Flavin-Synthese, sondern auch das jetzt beschriebene Verfahren, welches auf der gleichzeitigen Reduktion der Nitro-basen und Kondensation mit Alloxan beruht, uns vorbehalten.

382. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Synthese des 6.7-Dimethyl-9-*n*-amyl-flavins.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 24. Oktober 1934.)

Die synthetische Erschließung der Flavine ermöglicht es, der Frage näher zu treten, welche chemischen Gruppen für die biologische Wirksamkeit des Lacto-flavins wesentlich sind. Diese Frage wollen wir 1) durch Weglassung der 6.7-ständigen Methylgruppen im Benzolkern, durch Umstellung der Methylene und durch Einführung andersartiger Substituenten, 2) durch Änderung der Konstitution und Konfiguration der in 9-Stellung haftenden zucker-ähnlichen Seitenketten zu klären versuchen. Überdies ist zu prüfen, ob und in welchem Ausmaße die Anwesenheit acetylierbarer Hydroxylgruppen in der *N*-ständigen Seitenkette überhaupt erforderlich ist. Nachdem diesbezüglich nur bekannt ist, daß Lumi-lactoflavin in Gaben bis zu 50 γ pro Tag und Ratte ohne Wachstums-Wirkung ist¹⁾, haben wir das 6.7-Dimethyl-9-*n*-amyl-flavin, C₁₇H₂₀N₄O₂, (I) synthetisch dargestellt, dessen Bruttoformel sich von derjenigen des Lacto-flavins, C₁₇H₂₀N₄O₆, nur durch den Mindergehalt von 4 O-Atomen unterscheidet, und das keine acetylierbaren Hydroxyle enthält.



⁵⁾ B. **67**, 1409, 1459, 1460 [1934]; erschienen am 8. August 1934.

⁶⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1165 [1934]; eingegangen am 18. August, erschienen am 1. Oktober 1934.

¹⁾ P. György, R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg, Naturwiss. **21**, 560 [1933]; Klin. Wchschr. **12**, 1241 [1933].