

Der Verfasser ist seinem verehrten Lehrer, Hrn. Prof. Dr. F. Arndt, für zahlreiche Hinweise und viele anregende Kritik zu größtem Dank verpflichtet<sup>32)</sup> und dankt auch an dieser Stelle seiner Werksleitung, insbesondere Hrn. Dr. M. Kunz, vielfach für bereitwillige Förderung.

Ludwigshafen a. Rh., Hauptlaborat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G.  
November 1934.

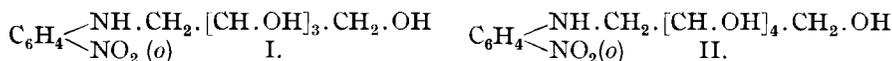
### 43. P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz und K. Pfaehler: Synthesen von Flavinen (Vorläuf. Mittel.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Zürich.]

(Eingegangen am 14. Dezember 1934.)

Nachdem wir durch die Ergebnisse des Lumichrom-Abbaus<sup>1)</sup> des Lacto-flavins zur Konstitutionsformel des Lacto-flavins gekommen waren, haben wir in 2 früheren Abhandlungen<sup>2)</sup> die Synthese lactoflavin-ähnlicher Stoffe beschrieben, die in 9-Stellung des Iso-alloxazin-Kerns hydroxylhaltige Seitenketten mit einer und mit zwei Hydroxylgruppen tragen.

Bei dem Versuch, dieses Verfahren auf die Darstellung von Iso-alloxazinen mit Zucker-Resten in 9-Stellung zu übertragen, zeigte es sich, daß die Kondensation von *o*-Nitro-chlor-benzol und dessen im Benzolkern substituierten Methylderivaten mit Amino-zuckern (Amino-pentiten, Amino-hexiten) schlecht verläuft bzw. geringe Ausbeuten an den gewünschten *N*-[*o*-Nitro-phenyl]-amino-pentiten (I) resp. -amino-hexiten (II) liefert.



Wir haben daher nach anderen Wegen gesucht, welche solche Iso-alloxazine leichter zugänglich machen und dabei die im folgenden beschriebene Methode ausgearbeitet: Zucker lassen sich mit *N*-Monoacyl-*o*-phenylen-diaminen (III) und seinen im Benzolkern substituierten Alkylderivaten

<sup>32)</sup> Die Zusammenarbeit des Verf. mit Hrn. Prof. F. Arndt ist seit einiger Zeit infolge der weiten räumlichen Trennung erschwert, so daß eine ursprünglich geplante, noch intensivere gemeinsame Durcharbeitung der elektronen-theoretischen Gedankengänge vorerst unterbleiben mußte. Verf. hielt jedoch die Veröffentlichung der vorliegenden speziellen Arbeit, auch ohne deren letzte Ausfeilung, schon heute für angebracht im Hinblick darauf, daß die Debatte über die „Valenz“ und ihre formelmäßige Darstellung allenthalben erneut in Fluß zu kommen scheint, und daß die angestellten Überlegungen auch in der jetzigen Form schon als Diskussions-Beitrag dienen können.

<sup>1)</sup> Helv. chim. Acta **17**, 1010 [1934].

<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta **17**, 1165, 1516 [1934].



a



b

Fig. 1.

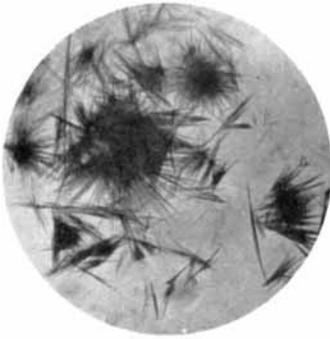


Fig. 2.

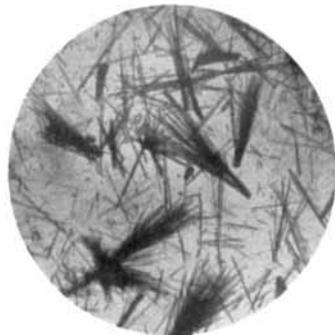


Fig. 3 a.

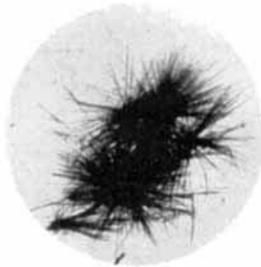


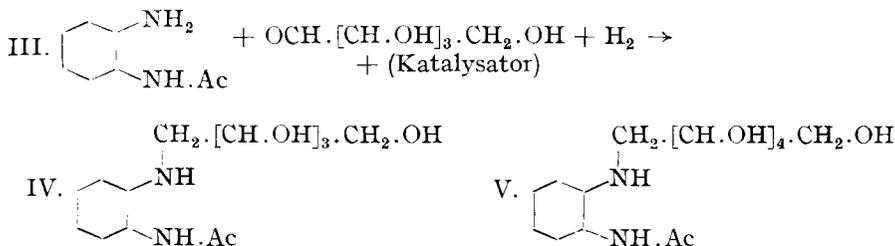
Fig. 3 b.

Fig. 1 a und b: 7-Methyl-9-[L-1'-arabityl]-iso-alloxazin (aus Wasser)

Fig. 2: Lacto-flavin (aus Wasser)

Fig. 3 a und b: 6,7-Dimethyl-9-[L-1'-arabityl]-iso-alloxazin (aus Wasser)

unter Reduktion kondensieren, wobei in vorzüglicher Ausbeute *N*-[*o*-Acyl-amino-phenyl]-amino-pentite (IV) bzw. -hexite (V) erhalten werden:



Die Kondensationsprodukte IV und V können hierauf mit Alloxan in die entsprechenden Iso-alloxazin-Farbstoffe übergeführt werden.

Nach dieser Methode haben wir bisher hergestellt:

- 1) 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin... Schmp. 298° (unkorr.).
- 2) 7-Methyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin . . . . . „ 284—285°<sup>3)</sup> (unkorr.).
- 3) 9-[*l*-1'-Arabityl]-iso-alloxazin . . . . . „ 292°<sup>3)</sup> (unkorr.).
- 4) 7-Methyl-9-[*d*-1'-xylityl]-iso-alloxazin . . . . . „ etwa 268—269° (unkorr.).
- 5) 7-Methyl-9-[*d*-1'-sorbityl]-iso-alloxazin

Farbstoff 1)	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> .	Ber. C 54.23, H 5.36, N 14.90.
		Gef. „ 54.38, „ 5.40, „ 14.93.
		[α] <sub>D</sub> = -78° (±10°) in <sup>1</sup> / <sub>20</sub> -n. NaOH.
„ 2)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> .	Ber. C 53.0, H 5.0.
		Gef. „ 52.8, „ 4.9.
„ 3)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> .	Ber. C 51.71, H 4.6.
		Gef. „ 51.75, „ 4.4.
		[α] <sub>D</sub> = -108° (±10°) in <sup>1</sup> / <sub>20</sub> -n. NaOH.
„ 4)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> .	Ber. C 53.0, H 5.0.
		Gef. „ 52.95, „ 5.18.
„ 5)	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub> .	Ber. C 52.04, H 5.14, N 8.54.
		Gef. „ 52.00, „ 5.04, „ 8.65.

Die Verbindungen 1—4 sind ausgezeichnet krystallisierte, gelbe Farbstoffe, die sich in kaltem Wasser schwer, in heißem leichter lösen. Aus diesen tief gelbgrün fluoreszierenden Lösungen lassen sie sich durch Chloroform nicht ausschütteln. Sie verhalten sich in diesen Eigenschaften dem Lacto-flavin vollkommen gleich. Das Glucose-Derivat 5 (7-Methyl-9-[*d*-1'-sorbityl]-iso-alloxazin) löst sich in Wasser bedeutend leichter und zeigt bisher geringere Neigung zur Krystallisation.

Durch Licht werden unsere synthetischen Iso-alloxazin-Farbstoffe in ähnlicher Weise wie Lacto-flavin abgebaut, je nach den Bedingungen kann die Lumichrom-Spaltung oder die Lumiflavin-Spaltung überwiegen.

Was die Krystallform anbelangt, so erhielten wir Farbstoff 2 aus Wasser in breiten Nadeln (Abbildung 1), den Iso-alloxazin-Farbstoff 3 in drusenförmigen

<sup>3)</sup> Die Schmelzpunkte sind etwas von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängig und können vielleicht bei weiteren Reinigungen der Farbstoffe noch kleine Korrekturen erfordern.

Krystallen, 4 in dünnen, nicht in Spitzen auslaufenden Nadeln. Die Verbindung 1 (6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin) zeigt im Krystall-Habitus vollständige Übereinstimmung mit Lacto-flavin, wie die Abbildungen 2 und 3 erkennen lassen. Dagegen schmilzt die synthetische Substanz etwas höher als Lacto-flavin aus Molke. Für erstere fanden wir Schmp. 298°, für die schwerstlösliche Spritzen-Fraktion des Lacto-flavins 286°. Wenn auch diesen Differenzen im Hinblick auf die sehr hohen Schmelzpunkte nicht entscheidende Bedeutung beigemessen werden kann, so zwingen sie doch dazu, die Frage nach der Identität oder Verschiedenheit von Lacto-flavin und 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin eingehend zu prüfen. Die Vermutung liegt nahe, daß der etwas tiefere Schmelzpunkt des natürlichen Lacto-flavins durch eine Uneinheitlichkeit des Naturproduktes bedingt ist.

Wir haben uns bemüht, durch wiederholtes Umkrystallisieren des Lacto-flavins dessen Schmelzpunkt zu erhöhen. Es standen uns dazu etwa 12 g Lacto-flavin zur Verfügung, die aus 110000 l Molke (110 Tonnen) gewonnen worden sind. Eine Erhöhung des Lacto-flavin-Schmelzpunktes über 286° gelang uns durch fraktionierte Krystallisation noch nicht; wir stellten aber dabei fest, daß die spezifischen Drehungen der schwerstlöslichen und der leichtestlöslichen Lacto-flavin-Fraktion trotz gleicher analytischer Zusammensetzung etwas verschieden sind<sup>4)</sup>. Für die schwerstlöslichen Spitzen-Fractionen fanden wir in  $\frac{1}{20}$ -n. NaOH etwa  $-90^\circ (\pm 10^\circ)$ . Für die leichtlösliche Lacto-flavin-Fraktion betrug  $[\alpha]_D$  in  $\frac{1}{20}$ -n. NaOH etwa  $-115^\circ (\pm 10^\circ)$ <sup>5)</sup>. Unser synthetisches 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin wies in derselben Natronlauge die spezifische Drehung  $[\alpha]_D = -78^\circ (\pm 10^\circ)$  auf, welche also etwas tiefer als diejenige des schwerlöslichen Lacto-flavin-Anteils liegt.

In neutraler wäßriger Lösung zeigt sowohl Lacto-flavin wie das synthetische 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin eine kaum meßbare, anscheinend schwach nach links liegende, Drehung.

Der Misch-Schmelzpunkt zwischen Lacto-flavin und 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin lag unscharf zwischen 288—296°; eine Depression war also nicht zu beobachten. Die Mischung aus Lacto-flavin und 9-[*l*-1'-Arabityl]-iso-alloxazin wies dagegen eine deutliche Depression von etwa 5° auf.

Auf Grund dieses Vergleichs des Lacto-flavins mit den synthetischen Präparaten ist es nicht ganz ausgeschlossen, daß das synthetisierte 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazin und der Hauptanteil des Lacto-flavins, d. h. die schwerlösliche Fraktion, vielleicht identisch sind; natürlich müssen aber noch die in Gang befindlichen Tier-Versuche abgewartet werden.

In dem letzten Heft dieser Zeitschrift<sup>6)</sup> teilten R. Kuhn und F. Weygand mit, daß die Tetraacetylverbindung eines synthetischen Iso-alloxazin-

<sup>4)</sup> Auf die mögliche Uneinheitlichkeit der natürlichen Lacto-flavin-Präparate haben wir früher wiederholt hingewiesen; vergl. *Helv. chim. Acta* **17**, 1013, 1166 [1934].

<sup>5)</sup> R. Kuhn findet für Lacto-flavin in  $\frac{1}{20}$ -n. NaOH die spezifische Drehung  $[\alpha]_D = -120^\circ (\pm 10^\circ)$ . IX. Congreso internacional de quimica pura y aplicada, Über Flavine, S. 7 (Madrid, April 1934); B. **67**, 1770 [1934].

<sup>6)</sup> B. **67**, 2084 [1934].

Farbstoffs, welchem sie die Konstitution des, 6.7-Dimethyl-9-[*l*-1'-arabityl]-iso-alloxazins zuschreiben, interessanterweise Vitamin-B<sub>2</sub>-Wirkung besitzt. Daß die Autoren aber wohl noch keine definierte und reine Substanz in Händen hatten, ergibt sich daraus, daß weder eine Analyse, noch Beschreibung physikalischer oder chemischer Eigenschaften mitgeteilt und ein Vergleich mit Lacto-flavin für später in Aussicht gestellt wird.

Das experimentelle Material unserer vorliegenden Mitteilung wird im nächsten Heft der *Helv. chim. Acta* veröffentlicht.

Der Chemischen Fabrik F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G. in Basel, welche uns bei den Flavin-Arbeiten unterstützte, sprechen wir unseren besten Dank aus.

---

### Berichtigungen.

Jahrg. 67 [1934], Heft 12, S. 1996, 45 mm v. o. in Formel I lies  $\ddot{\text{N}} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{CO} \end{matrix} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 statt  $\ddot{\text{N}} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CO} \end{matrix} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$

Jahrg. 67 [1934], Heft 12, S. 2063, 22 mm v. o. lies „Mitarbeiter<sup>12)</sup>“ statt „Mitarbeiter<sup>3)</sup>“.

---