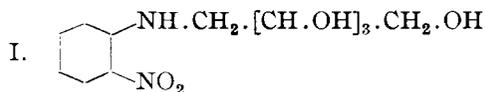


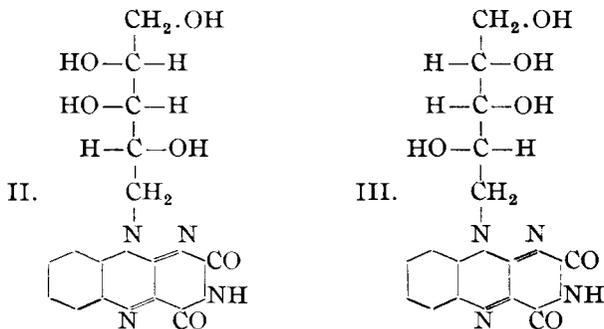
199. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Synthetisches d-, l- und d,l-9-Arabo-flavin.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 23. April 1935.)

In der Absicht, den Einfluß der Spiegelbild-Isomerie auf die biologischen Wirkungen der Flavine kennen zu lernen, haben wir zunächst zu dem bereits bekannten 9-*l*-Arabo-flavin¹⁾ auch die *d*-Verbindung und die *d,l*-Verbindung dargestellt. Die Kondensation von *d*- und *l*-Arabinamin mit *o*-Dinitro-benzol²⁾ in alkohol. Lösung lieferte die gesuchten 1-Nitro-2-[1'-arabityl-amino]-benzole (I) in einer Ausbeute von 65%



d. Th. Aus diesen wurden durch katalytische Hydrierung der Nitrogruppe mit Palladiumoxyd und anschließende Kondensation der dabei erhaltenen *N*-monosubstituierten *o*-Diamine mit Alloxan³⁾ die Flavine II und III in einer Ausbeute von 64% d. Th. erhalten.



In Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte der optisch aktiven Zwischenprodukte und der entsprechenden *d*, *l*-Verbindungen neben denjenigen der spiegelbildlichen Flavine (II, III) und ihrer Tetraacetyl-Verbindungen verzeichnet. Man erkennt, daß der inaktive Nitrokörper (I) niedriger schmilzt (190°) als die Antipoden, während die aktiven Tetraacetyl-Verbindungen von I im Gemisch 1:1 eine Schmelzpunkts-Erhöhung (200°) geben. Dasselbe ist bei den Tetraacetyl-flavinen der Fall. Die freien, spiegelbildlichen Flavine und das *d*, *l*-Flavin zeigen gleichen Schmp. (296° unt. Zers.).

Tabelle 1: Schmelzpunkte (k. Th., unkorrt.) der aktiven und racemischen Verbindungen.

	<i>d</i> -	<i>d,l</i> -	<i>l</i> -
Arabinamin-Oxalate	190—191°	164—165°	190—191°
1-Nitro-2-[1'-arabityl-amino]-benzole (I)	187—188°	168—169°	187—188°
1-Nitro-2-[2'.3'.4'.5'-tetraacetyl-arabityl-1'-amino]-benzole	126—127°	146—147°	126—127°
9-Arabo-flavine	296° (Zers.)	296° (Zers.)	296.5° (Zers.)
Tetraacetyl-9-araboflavine	266° (Zers.)	274° (Zers.)	266° (Zers.)

¹⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **67**, 2084 [1934].

²⁾ vergl. R. Kuhn, H. Rudy u. F. Weygand, B. **68**, 625 [1925].

³⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **67**, 1409, 1459, 1460 [1934].

Das Drehungsvermögen der erhaltenen Arabo-flavine in $n/_{10}$ -Natronlauge ist wie dasjenige des Lacto-flavins²⁾ von der Konzentration stark abhängig und erleidet durch Zusatz von Borsäure⁴⁾ eine Änderung des Vorzeichens.

Tabelle 2: Drehungsvermögen der 9-Arabo-flavine; Natrium-Linie (Spektroskop); $l = 1$ dm.

	α_D^{20}	c (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Lösungsmittel
<i>d</i> -Flavin (II)	+0.42°	0.503	+83.5°	$n/_{10}$ -NaOH
	+0.19°	0.251	+75.5°	„
	+0.08°	0.126	+64.0°	„
	-0.22°	0.126	-175°	$n/_{20}$ -NaOH + ges $_{/2}$ Borax
<i>l</i> -Flavin (III)	-0.56°	0.678	-82.5° ⁵⁾	$n/_{10}$ -NaOH
	-0.25°	0.339	-74°	„
	-0.11 ⁵⁾	0.169	-68°	„
	+0.59°	0.339	+174°	$n/_{20}$ -NaOH + ges $_{/2}$ Borax

Bis zu 80 γ je Tag sind *d*- und *l*-9-Arabo-flavin ohne Wachstums-Wirkung an B_2 -frei ernährten Ratten. Die bereits erkannte¹⁾ Bedeutung der 6.7-ständigen Methylgruppen für die Wachstums-Wirkung des 6.7-Dimethyl-9-*l*-araboflavins ist somit sehr ausgeprägt.

Beschreibung der Versuche.

Arabinamin-Oxalate.

Die folgenden Präparate sind in Anlehnung an die Vorschrift von M. Roux⁶⁾ durch Reduktion von *d*- und *l*-Arabinose-oxim gewonnen worden.

d-Arabinamin-Oxalat krystallisiert aus wäßrigem Alkohol (1:1) in gerade abgeschnittenen, vielfach zu Rosetten vereinigten, derben Prismen (Auslöschung 0°), die bei 190—191° (k. Th.) schmelzen.

4.496 mg Sbst.: 6.03 mg CO₂, 2.90 mg H₂O. — 4.868 mg Sbst.: 0.297 ccm N (22°, 749 mm).

C₁₂H₂₈N₂O₁₂ (392.2). Ber. C 36.71, H 7.19, N 7.14. Gef. C 36.58, H 7.21, N 6.96.

Für *l*-Arabinamin-Oxalat, das bereits bekannt war, fanden wir den Schmp. gleichfalls bei 190—191° (k. Th.).

rac. Arabinamin-Oxalat. Zur Darstellung lösten wir je 50.0 mg der beiden Antipoden in heißem wäßrigem Alkohol (1:1). Beim Erkalten schieden sich rosetten-förmig angeordnete, dünne Stäbchen ab, die bei 164—165° (k. Th.) schmolzen.

Zur Analyse wurde bei 100° (0.5 mm, P₂O₅) getrocknet. — 4.232 mg Sbst.: 5.65 mg CO₂, 2.755 mg H₂O. — 4.483 mg Sbst.: 0.274 ccm N (22°, 749 mm).

C₁₂H₂₈N₂O₁₂ (392.2). Ber. C 36.71, H 7.19, N 7.14. Gef. C 36.41, H 7.28, N 6.97.

1-Nitro-2-[*d*-1'-arabityl-amino]-benzol (I).

10 g *d*-Arabinamin (2 Mole), gelöst in 30 ccm 80-proz. wäßrigen Äthyl-Alkohol, wurden mit 5.6 g *o*-Dinitro-benzol⁷⁾ (1 Mol.) 6 Stdn. auf 135°

⁴⁾ R. Kuhn u. H. Rudy, B. **68**, 169 [1935].

⁵⁾ Für ein bei 292° (unkorr.) schmelzendes Präparat fanden P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz u. K. Pfäehler, Helv. chim. Acta **18**, 69 [1935], $[\alpha]_D^{20}$ in 0.05-n. NaOH = $-108^\circ \pm 10^\circ$ (Konzentration?), was sich mit unseren Werten nicht in Einklang bringen läßt, soweit die das Drehungsvermögen bestimmenden Einflüsse (Fußnote 4) bekannt sind.

⁶⁾ Ann. Chim. [8] **1**, 160 [1904].

⁷⁾ E. Bamberger u. R. Hübner, B. **36**, 3803 [1903].

erhitzt. Nach dem Erkalten war das gesuchte orangerote Kondensationsprodukt auskristallisiert. Unverändertes *o*-Dinitro-benzol und Alkohol wurden mit Wasserdampf abgetrieben, worauf die Substanz in 230 ccm siedendem Wasser gelöst war. Sie fiel beim Erkalten schön aus und wurde aus 50 ccm Eisessig umkristallisiert. Nach dem Trocknen lagen 5.6 g vom Schmp. 187—188° (k. Th.) vor. Die Mutterlagen lieferten noch 0.3 g reine Substanz. Die Ausbeute von 5.9 g entspricht 65.1% d. Th. Durch weitere Krystallisationen änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr. Die Substanz ist kaum löslich in Äther, nur wenig in Wasser, besser in wäßrigem Alkohol. Aus Eisessig krystallisiert sie in glänzenden, orangefarbigem, Prismen.

Zur Analyse wurde bei 100° (0.5 mm, P₂O₅) getrocknet. — 4.136 mg Sbst.: 7.35 mg CO₂, 2.18 mg H₂O. — 3.457 mg Sbst.: 0.316 ccm N (25°, 752 mm).

C₁₁H₁₆N₂O₈ (272.1). Ber. C 48.50, H 5.92, N 10.30. Gef. C 48.47, H 5.90, N 10.36.

1-Nitro-2-[*d*-1'-tetraacetyl-arabityl-amino]-benzol.

200 mg 1-Nitro-2-[*d*-1'-arabityl-amino]-benzol wurden in 10 ccm Pyridin und 10 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und 2 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 100 ccm Chloroform verdünnt, in Eiswasser gegossen und 2-n. Salzsäure zugefügt, bis nach dem Umschütteln die Flüssigkeit eben sauer (Kongo) reagierte. Das Chloroform wurde abgelaassen und die wäßrige Schicht nochmals mit 50 ccm Chloroform durchgeschüttelt, wobei sie ganz farblos wurde. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden 3-mal mit 500 ccm Wasser durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das beim Verdampfen in fast berechneter Menge auskristallisierende Acetylprodukt wurde zur Analyse aus absol. Alkohol umgelöst, wobei wir es in orangegelben, an den Enden abgeschrägten, kleinen Säulen vom Schmp. 126—127° (k. Th.) erhielten.

4.250 mg Sbst.: 8.06 mg CO₂, 2.13 mg H₂O. — 4.106 mg Sbst.: 0.231 ccm N (23°, 751 mm).

C₁₉H₂₄N₂O₁₀ (440.2). Ber. C 51.80, H 5.49, N 6.36. Gef. C 51.72, H 5.61, N 6.41.

1-Nitro-2-[*l*-1'-arabityl-amino]-benzol (I).

Aus 5.6 g *o*-Dinitro-benzol und 10 g *l*-Arabinamin unter denselben Bedingungen und in derselben Ausbeute (6.0 g = 66% d. Th.) wie die *d*-Verbindung erhalten. Schmp. 187—188° (k. Th.).

Zur Analyse wurde bei 100° (0.5 mm, P₂O₅) getrocknet. — 4.244 mg Sbst.: 7.57 mg CO₂, 2.25 mg H₂O. — 3.760 mg Sbst.: 0.343 ccm N (22°, 749 mm).

C₁₁H₁₆N₂O₈ (272.1). Ber. C 48.50, H 5.92, N 10.30. Gef. C 48.65, H 5.93, N 10.40.

Die *rac.* (*d, l*-) Verbindung stellten wir durch Lösen von je 20.0 mg der Antipoden in heißem Eisessig dar. Beim Erkalten fielen orangegelbe, flache Prismen aus, die gerade abgeschnitten waren oder dachförmig endigten und schiefe Auslöschung zeigten. Schmp. 168—169° (k. Th.).

1-Nitro-2-[*l*-1'-tetraacetyl-arabityl-amino]-benzol.

Durch Acetylierung von 1-Nitro-2-[*l*-1'-arabityl-amino]-benzol mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin entsprechend der *d*-Verbindung dargestellt. Orangegelbe Prismen (aus Alkohol) vom Schmp. 126—127° (k. Th.).

4.368 mg Sbst.: 8.29 mg CO₂, 2.00 mg H₂O. — 4.469 mg Sbst.: 0.252 ccm N (23°, 751 mm).

C₁₉H₂₄N₂O₁₀ (440.2). Ber. C 51.80, H 5.49, N 6.36. Gef. C 51.76, H 5.12, N 6.43.

Die *rac.* (*d, l*-) Tetraacetyl-Verbindung krystallisiert aus absol. Alkohol in orangefarbigen, an den Enden abgeschrägten, kleinen Säulen, die schief auslöschten. Der Schmp. (146—147°, k. Th.) liegt 20° höher als derjenige der Komponenten.

9-*d*-Arabo-flavin (II).

1.50 g 1-Nitro-2-[*d*-1'-arabityl-amino]-benzol wurden fein zerrieben, mit 150 ccm 80-proz. wäßrigem Äthylalkohol übergossen und mit 300 mg Palladiumoxyd und Wasserstoff geschüttelt. Nach 40 Min. waren 3.0 Mole H₂ aufgenommen und die Lösung farblos. Nach Abtrennung des Katalysators wurde, ohne Durchsaugen von Luft, im Vakuum auf etwa 20 ccm eingengt und in eine auf 80° erhitzte, konzentrierte, salzsaure Lösung von Alloxan einlaufen gelassen. Die Flüssigkeit, die sich sofort braungelb färbte, wurde kurz aufgeköcht. Beim Erkalten krystallisierten 1.21 g = 63.3% d. Th. 9-*d*-Arabo-flavin aus. Zur Analyse wurde aus viel siedendem Wasser umkrystallisiert, wobei die Farbstoff-Ausbeute auf 0.74 g (38.7% d. Th.) zurückging und der Schmelzpunkt den konstanten Wert von 296° (k. Th., Dunkelfärbung und Aufschäumen) erreichte.

Getrocknet wurde 2 Stdn. über Phosphorpentoxyd bei 100° (0.5 mm). — 4.286 mg Sbst.: 8.07 mg CO₂, 1.83 mg H₂O. — 2.860 mg Sbst.: 0.409 ccm N (23°, 742 mm).

C₁₈H₁₆N₄O₆ (348.1). Ber. C 51.71, H 4.62, N 16.09. Gef. C 51.35, H 4.78, N 16.10.

Das 9-*d*-Arabo-flavin krystallisiert aus verd. Essigsäure in kugeligen Aggregaten schön ausgebildeter Nadeln, die den meist beobachteten Krystallisationen des Lacto-flavins zum Verwechseln ähnlich sehen. Im Schmelzpunkt besteht gegenüber Lacto-flavin (293°, k. Th.) ein Unterschied von nur etwa 3°, doch zeigt das Gemisch deutliche Depression (283—284°, k. Th.). Die Farbe des 9-Arabo-flavins (chromgelb) ist heller als die des Lacto-flavins (orange gelb) entsprechend dem Mindergehalt der 6.7-ständigen Methylgruppen. Als Homologe des 9-Methyl-*iso*-alloxazins⁸⁾ zeigen die 9-Arabityl-*iso*-alloxazine das langwellige Haupt-Maximum der Absorption bei 440 mμ, während es bei den in 6.7-Stellung dimethylierten Farbstoffen bei 445 mμ liegt. In Übereinstimmung damit ist auch die Farbe des Fluorescenz-Lichtes in Lösung beim Vergleich mit Lacto-flavin und Lumi-lactoflavin etwas bläulichgrün.

Tetraacetyl-9-*d*-arabo-flavin.

Die Acetylierung wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin nach der für das Lacto-flavin⁹⁾ gegebenen Vorschrift ausgeführt und lieferte die Tetraacetyl-Verbindung in nahezu berechneter Ausbeute. Die Substanz krystallisiert aus viel Wasser in gelben, gedrungenen Säulen, die gerade abgeschnitten sind und etwas schief auslöschten. Schmp. 265—266° (k. Th.)

4.196 mg Sbst.: 8.200 mg CO₂, 1.79 mg H₂O. — 3.198 mg Sbst.: 0.310 ccm N (22°, 751 mm).

C₂₈H₂₄N₄O₁₀ (516.2). Ber. C 53.47, H 4.68, N 10.85. Gef. C 53.30, H 4.77, N 11.08.

Die wäßrige Lösung gibt an Chloroform allen Farbstoff ab. Auch die sonstigen Löslichkeits-Verhältnisse und die leichte Verseifbarkeit durch verd. Alkali in der Kälte erinnern an Tetraacetyl-lactoflavin.

⁸⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **67**, 1409 [1934]; dort Absorptionsspektrum.

⁹⁾ R. Kuhn u. Th. Wagner-Jauregg, B. **66**, 1580 [1933].

9-*l*-Arabo-flavin (III).

1.50 g 1-Nitro-2-[*l*-1'-arabityl-amino]-benzol wurden, wie bei der *d*-Verbindung beschrieben, katalytisch hydriert und mit Alloxan kondensiert. Das beim Erkalten ausfallende Flavin (65% d. Th.) wurde zur Analyse aus verd. Essigsäure umkrystallisiert und über Phosphorpentoxyd bei 100° (0.5 mm) getrocknet.

4.325 mg Sbst.: 7.97 mg CO₂, 1.85 mg H₂O. — 2.946 mg Sbst.: 0.422 ccm N (23°, 744 mm).

C₁₅H₁₆N₄O₆ (348.1). Ber. C 51.71, H 4.62, N 16.09. Gef. C 51.43, H 4.79, N 16.17.

Die Substanz krystallisiert, wie ihr Antipode, aus viel Wasser in kugeligen Aggregaten schöner, chromgelber Nadeln, die bei 296° (k. Th.) unter Dunkel-färbung und Aufschäumen schmelzen. Mischt man gleiche Teile *d*- und *l*-Arabo-flavin, so ändert sich der Schmelzpunkt nicht (296°, k. Th.).

Tetraacetyl-9-*l*-arabo-flavin.

Die Darstellung erfolgte wie beim Spiegelbild und lieferte in gleicher Ausbeute die *l*-Acetyl-Verbindung, die sich aus viel heißem Wasser in gelben, gedrungenen Säulen vom Schmp. 265—266° (k. Th.) abschied.

Zur Analyse wurde bei 100° (0.5 mm, P₂O₅) getrocknet. — 4.357 mg Sbst. 8.54 mg CO₂, 1.86 mg H₂O. — 3.168 mg Sbst.: 0.307 ccm N (22°, 751 mm).

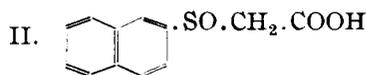
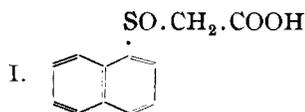
C₂₃H₂₄N₄O₁₀ (516.2). Ber. C 53.47, H 4.68, N 10.85. Gef. C 53.43, H 4.78, N 11.08.

Ein Gemisch gleicher Teile von *d*- und *l*-Tetraacetyl-9-arabo-flavin schmilzt höher als die einzelnen Komponenten, nämlich bei 273—274° (k. Th.). Wir haben das Racemat auch durch Lösen von je 50.0 mg *d*- und *l*-Verbindung in heißer verd. Essigsäure dargestellt. Die beim Erkalten ausfallenden gelben Säulchen schmolzen ebenfalls bei 273—274° (k. Th.). Mit Tetraacetyl-lacto-flavin 1:1 wurde keine Schmelzpunkts-Depression beobachtet (geprüft: aktive und *racem.* Verbindungen).

200. Franciszek Gajowczyk und Jerzy Suszko: Über optisch aktive Naphthalin-sulfinyl-essigsäuren¹⁾.

(Eingegangen am 18. April 1935.)

Vor längerer Zeit hat der eine von uns gemeinsam mit W. Piechulek²⁾ über die optische Spaltung der Phenyl-sulfinyl-essigsäure, sowie der Phenyl-sulfinyl-dimethyl-essigsäure und über die Eigenschaften der gewonnenen Antipoden berichtet. Wir haben nun das Studium auf andere, analog gebaute, auch von mehrkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffen derivierende Säuren übertragen. Bei Naphthalin-Abkömmlingen interessierte uns zunächst der Einfluß der Orts-Isomerie auf das optische Drehungsvermögen.



¹⁾ Zugleich VI. Mitteil. aus stereochemischen Studien. Die V. Mitteil. vergl. W. Piechulek u. J. Suszko, Bull. Acad. Polon. 1934, 455.

²⁾ Roczniki Chem. 13, 520 [1933].