

199. Hermann Rudy und Otto Majer: 9-Propyl-8-aza-flavin.

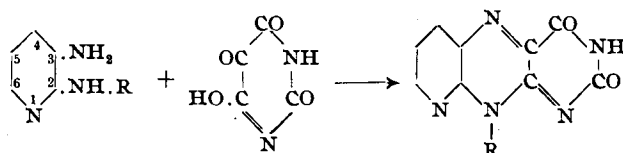
[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 2. Mai 1938.)

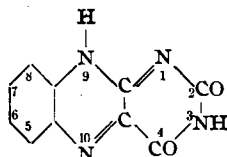
Die bemerkenswerten Eigenschaften der bis heute bekannten Flavine, wie z. B. Farbe, Fluoreszenz, Redox-Verhalten u. a.¹⁾, legten den Gedanken nahe, auch die Darstellung von solchen Flavinen in Angriff zu nehmen, die statt des Benzolkerns einen Pyridinring enthalten. Wir wollten auf diese Weise insbesondere feststellen, ob und in welcher Weise das Ringstickstoff-Atom die allgemeinen Eigenschaften des Flavinkerns beeinflußt.

Es war anzunehmen, daß man die einfachsten Vertreter dieser Flavine nach dem üblichen von R. Kuhn und Mitarbeitern²⁾ eingeführten Verfahren durch Kondensation von *N*-monosubstituierten *o*-Diamino-pyridinen mit Alloxan in saurer Lösung erhält. Wir haben zu diesem Zweck von den wichtigeren monosubstituierten *o*-Diamino-pyridinen zunächst die 2-Alkyl (bzw. -Aryl- und Oxyalkyl-) -amino-3-amino-pyridine untersucht, die durch die Untersuchungen von A. Binz und Mitarbeitern heute leicht zugänglich sind³⁾.

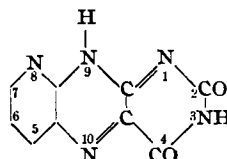
2-Methylamino-, 2-Propylamino-, 2-Anilino- und 2-Oxyäthylamino-3-amino-pyridin verhalten sich in saurer Lösung wie die entsprechenden *o*-Diamino-benzole, d. h. sie bilden mit Alloxan nach folgender Gleichung „Flavine“:



Der Stammkörper dieser neuen Verbindungen leitet sich von dem der Flavine, den man nach R. Kuhn und Mitarbeitern schlechthin als Flavin (Iso-alloxazin) (I) bezeichnet, dadurch ab, daß die CH-Gruppe in 8-Stellung durch ein N-Atom ersetzt ist; er stellt demnach ein 8-Aza-flavin (II) dar.



I. Flavin.

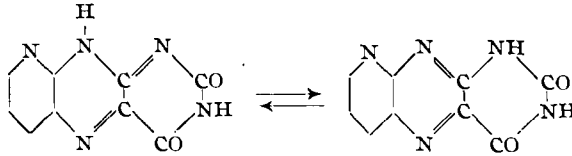


II. 8-Aza-flavin.

Ebenso wie das Flavin I ist auch das 8-Aza-flavin II bis heute nicht bekannt. Es sind auch keine Anzeichen dafür vorhanden, daß es mit dem entsprechenden Aza-alloxazin im Gleichgewicht steht; denn bei der Kondensation von 2,3-Diamino-pyridin mit Alloxan in salzsaurer Lösung

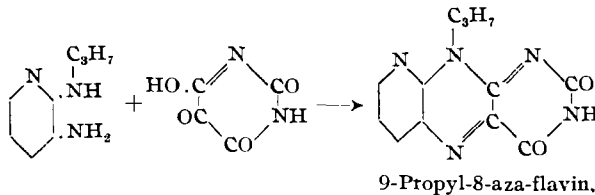
1) vergl. R. Kuhn, *Angew. Chem.* **49**, 6 [1936 u. andere Zusammenfassungen.2) R. Kuhn u. F. Weygand, *B.* **67**, 1409 [1934].3) vergl. O. v. Schickh, A. Binz u. A. Schulz, *B.* **69**, 2593 [1936].

und unter Anwendung von Kondensationsmitteln kann kein Aza-flavin beobachtet werden. Das an sich denkbare Gleichgewicht der beiden tautomeren Formen Aza-flavin \rightleftharpoons Aza-alloxazin:



ist somit ebenso wie in der Benzolreihe ganz zugunsten des Aza-alloxazins verschoben.

Wir beschreiben hier zunächst das 9-Propyl-8-aza-flavin, das aus dem in Anlehnung an O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz (a. a. O.) dargestellten 2-Propylamino-3-amino-pyridin (Schmp. 58°) und Alloxan entsteht:



Das 9-Propyl-8-aza-flavin zeigt alle typischen Flavin-Eigenschaften und erinnert besonders an die 9-Alkyl-flavine. Es krystallisiert (aus Essigsäure) in orangegelben, feinen, vielfach zu Büscheln vereinigten Nadeln, die denen des Lactoflavins sehr ähnlich sind. Der Schmelzpunkt ist wie beim 9-Methyl- oder 6.7.9-Trimethyl-flavin sehr hoch und nicht sehr scharf: das 9-Propyl-8-aza-flavin färbt sich ab 300° langsam dunkel und schäumt bei raschem Erhitzen zwischen 345° und 350° stark auf.

Die neutrale Lösung des Aza-flavins ist gelb und fluoresciert intensiv grün. Gegenüber den 9-Alkyl-flavinen ist die Fluoreszenz des 9-Propyl-8-aza-flavins etwas nach Grün verschoben.

Die Fluoreszenz ist auch hier p_H -abhängig und kommt nur dem Zwitterion zu; denn die Salze mit Mineralsäure und Lauge fluorescieren nicht. Wie die folgende Tafel zeigt, liegt das Maximum der Fluoreszenz zwischen p_H 3 und p_H 8, also praktisch so wie beim Lactoflavin und 6.7.9-Trimethyl-flavin⁴⁾.

Fluoreszenz des 9-Propyl-8-aza-flavins in Abhängigkeit vom p_H .

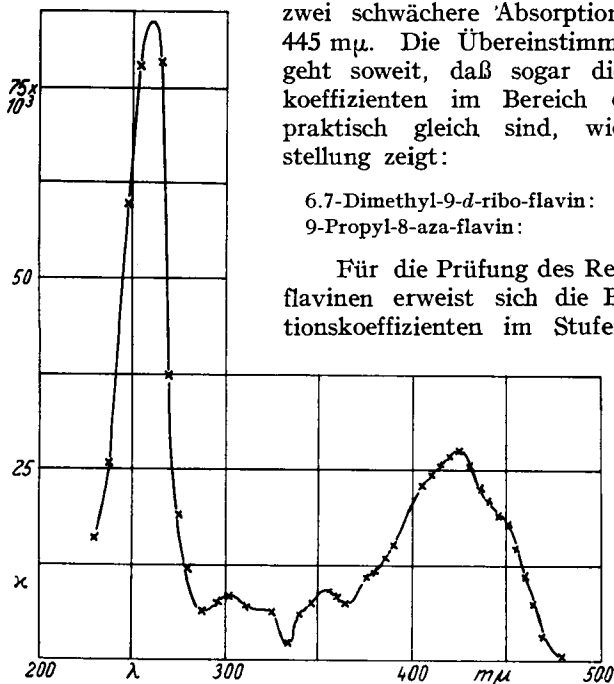
p_H	1	3	5	7	9	11	13
Intensität d. Fluor. (relativ)	fast 0	maximal	maximal	maximal	fast maximal	fast 0	0

Das Absorptionsspektrum des 9-Propyl-8-aza-flavins stimmt mit dem der 9-Alkyl-flavine bzw. dem des Lactoflavins sehr weitgehend überein, wie aus der folgenden Kurve leicht ersichtlich ist⁵⁾. Der

⁴⁾ R. Kuhn u. G. Moruzzi, B. **67**, 888 [1934].

⁵⁾ Für die Messung sind wir Hru. Prof. R. Kuhn, Heidelberg, zu großem Dank verpflichtet.

wesentliche Unterschied besteht darin, daß die Absorptionsbanden des Aza-flavins durchweg um 15–20 $m\mu$ kurzwelliger liegen. Im ultraviolett Teil fällt neben einer Anzahl schwacher Banden besonders die starke Bande bei 260 $m\mu$ auf. Die Hauptabsorption im Sichtbaren liegt bei 425 $m\mu$. Daneben erkennt man deutlich zwei schwächere Absorptionsbanden bei 405 und 445 $m\mu$. Die Übereinstimmung mit den Flavinen geht soweit, daß sogar die molaren Extinktionskoeffizienten im Bereich der Absorptionsmaxima praktisch gleich sind, wie folgende Gegenüberstellung zeigt:



6.7-Dimethyl-9-d-ribo-flavin: $\kappa_{(445)} = (30 \pm 0.5) \times 10^3$.

9-Propyl-8-aza-flavin: $\kappa_{(425)} = (27.5 \pm 0.5) \times 10^3$.

Für die Prüfung des Reinheitsgrades von 8-Aza-flavinen erweist sich die Bestimmung des Extinktionskoeffizienten im Stufenphotometer (C. Zeiss)

als sehr nützlich. Wir haben gefunden, daß 0.1 mg 9-Propyl-8-aza-flavin in 1 cm Wasser bei 1 cm Schichtdicke im Bereich des Absorptionsmaximums (430 $m\mu$, Filter S 43) einen Extinktionskoeffizienten $\epsilon = 5.40$ hat. Der Wert entspricht dem bei den Flavinen der Benzolreihe ermittelten⁶⁾ wiederum sehr weitgehend.

9-Propyl-8-aza-flavin (in verd. Essigsäure).
 $x = \frac{2.3}{c \times d} \log \frac{I_0}{I}$; $c = 0.952 \times 10^{-3}$ Mol/l; $d = 0.121$ cm.

Beim Belichten in neutraler Lösung im unfiltrierten Licht der Quarzlampe wird das 9-Propyl-8-aza-flavin zerstört. Auch am Tageslicht verschwindet die Fluoreszenz allmählich.

Die chemischen Eigenschaften entsprechen denen der Flavine weitgehend. Die Alkalisalze sind leicht löslich, tiefgelb und fluoreszieren nicht. Das Silbersalz ist orangerot und eignet sich ganz gut zur Abscheidung des Aza-flavins.

Konz. Salzsäure, Salpetersäure, Bromwasser, naszierendes Chlor (Salzsäure + Wasserstoffperoxyd) greifen beim Kochen kaum an, womit die Beständigkeit der Aza-flavine gegen Oxydationsmittel hinreichend zum Ausdruck kommt. Verdünnte Lauge baut das Aza-flavin indes rasch ab, wobei eine blau fluoreszierende Verbindung entsteht.

Auch die reversible Reduzierbarkeit der Flavine ist bei den Aza-flavinen erhalten. Durch Natriumhydrosulfit wird das 9-Propyl-8-aza-flavin unter Entfärbung reduziert und beim Durchschütteln mit Luft sofort wieder

⁶⁾ H. Rudy, Ber. Physik. med. Soz. Erlangen **69**, 225 [1937].

oxydiert. Das Redox-Potential ist deutlich negativ und von dem der Flavine anscheinend nicht sehr verschieden. Auf jeden Fall ist es stärker negativ als das des Methylenblaus; denn dieses wird durch Leuko-aza-flavin unter Rückbildung von Aza-flavin zu Leuko-methylenblau reduziert.

Bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure nach R. Kuhn u. Th. Wagner-Jauregg⁷⁾ entsteht eine rote Radikal-Zwischenstufe, die sich bezüglich der Farbe von der der 9-Methyl-flavine nicht unterscheiden läßt.

9-Propyl-8-aza-flavin schmeckt im Gegensatz zum 9-Methyl-flavin und anderen Flavinen nicht bitter.

Insgesamt ergibt sich aus den beschriebenen Eigenschaften des 9-Propyl-8-aza-flavins, daß durch den Ersatz des Benzolkerns durch einen Pyridinring keine wesentliche Änderung der Flavinmerkmale eingetreten ist, was ganz in Übereinstimmung damit steht, daß das Pyridin dem Benzol sehr nahe steht. Selbstverständlich gilt dies einstweilen nur für die 8-Aza-flavine. Ein Vergleich mit den theoretisch aus 4-monosubstituierten 3,4-Diamino-pyridinen⁸⁾ möglichen 6-Aza-flavinen wäre daher recht interessant gewesen. Leider scheinen diese Diamino-pyridine mit Alloxan nicht zu reagieren; jedenfalls konnten wir auf dem üblichen Wege daraus keine Flavine erhalten.

Hrn. Dr. R. Meister, Erlangen, danken wir bestens für die Ausführung der Mikroanalysen. Der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, sind wir für die Überlassung von 4-Oxy-pyridin ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

2-Propylamino-3-amino-pyridin³⁾.

20 g 2-Chlor-3-amino-pyridin werden zusammen mit 25 g Propylamin, 13 ccm Wasser und etwas gepulvertem Kupfersulfat unter Stickstoff im Bombenrohr 18 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vak. auf dem Wasserbad eingedampft, wobei man durch die Capillare ständig Stickstoff leitet. Die zurückbleibende schwarze Masse wird über Phosphor-pentoxyd scharf getrocknet, mit trockner Soda verrieben und mit Äther im Soxhlet extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers destilliert man unter Stickstoff im Vakuum. Zwischen 140—150°/13 mm geht ein rotbraunes Öl über, das nach wiederholtem Destillieren schwach gelb wird und nach einiger Zeit größtenteils zu farblosen Krystallen erstarrt. Ausb. 12.9 g (55% d. Th.).

Umkrystallisieren aus Pentan führt zum analysenreinen Amin. Schmp. 58°.

Zur Analyse wurde das 3-mal destillierte Amin 1-mal aus Pentan umkrystallisiert und 2 Stdn. im Vak. bei Zimmertemperatur getrocknet.

5.470 mg Sbst.: 12.775 mg CO₂, 4.104 mg H₂O.

C₈H₁₃N₃ (151.1). Ber. C 63.52, H 8.68. Gef. C 63.69, H 8.40.

Das Amin ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Pyridin, Benzol und verd. Säuren, schwer in Wasser. In Petroläther löst es sich besonders beim Erwärmen.

An der Luft tritt rasch Braunfärbung ein.

⁷⁾ B. **67**, 361 [1934]; vergl. auch R. Kuhn u. R. Ströbele, B. **70**, 753 [1937].

⁸⁾ E. Koenigs u. A. Fulde, B. **60**, 2106 [1927]; O. Bremer, A. **518**, 274 [1935].

9-Propyl-8-aza-flavin.

5 g 2-Propylamino-3-amino-pyridin werden mit 5 g Zinkchlorid in Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 10.5 g Alloxan und 5 g Borsäure in Eisessig vereinigt. Nach 15 Min. langem Kochen am Rückflußkühler läßt man einige Stunden stehen, verdünnt mit der doppelten Menge Wasser, fügt 150 g Frankonit (KL oder SB) zu und adsorbiert das Aza-flavin unter Rühren. Nach etwa 2 Stdn. fügt man nochmals 70 g Adsorbens zu und rührt, bis eine Probe der Lösung keine nennenswerte Fluoreszenz mehr zeigt. Man läßt absetzen, gießt die klare Lösung ab, saugt vom Frankonit scharf ab und wäscht mit Wasser nach. Zum Eluieren des adsorbierten Farbstoffes verwendet man eine Mischung von 150 ccm Pyridin, 200 ccm Wasser und 400 ccm Methanol. Der Frankonit wird mit 2 l dieser Eluierflüssigkeit 2—3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, heiß abgenutscht und nochmals in gleicher Weise eluiert und abgesaugt. Die Eluate werden eingeengt, bis die Ausscheidung von gelben bis schmutziggelben Krystallen beginnt. Nach Abkühlen und längerem Stehenlassen hat sich das rohe Azaflavin abgeschieden. (Die Mutterlauge aufzuarbeiten lohnt nicht.) Ausb. 2 g (23.5% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig-Wasser erhält man das reine Azaflavin in leuchtend orangegelben Nadeln, die bisweilen zu Büscheln vereinigt sind. Schmp. 345—350° (Vorwärmen des Kupferblocks bis 300°).

Zur Analyse wurde 3 Stdn. bei 110°/0.1 mm getrocknet.

5.050 mg Sbst.: 10.385 mg CO₂, 1.940 mg H₂O. — 2.413 mg Sbst.: 0.581 ccm N₂ (21°, 745 mm).

C₁₂H₁₁O₂N₅ (257.25). Ber. C 56.04, H 4.30, N 27.23.

Gef. „ 56.03, „ 4.30, „ 27.17.

Zum Umkrystallisieren eignen sich auch Methyl- und Äthylalkohol, besonders bei Anwendung eines Extraktionsapparates. In diesem Falle erhält man das Azaflavin in feinen verfilzten Nadeln, deren Farbe im Vergleich zu dem aus Essigsäure erhaltenen Präparat verhältnismäßig hell ist.

Das 9-Propyl-8-aza-flavin ist in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur sehr schwer löslich, beim Erwärmen etwas besser. Methanol und Alkohol lösen ebenfalls erst in der Siedehitze, aber besser als Wasser. Gute Lösungsmittel sind Ameisensäure, Eisessig und Pyridin.

Beim Durchschütteln der wäßrigen Lösung mit Chloroform verteilt sich das Azaflavin auf beide Phasen ungefähr gleichmäßig. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform wird es der wäßrigen Schicht indes vollständig entzogen. Verd. Natronlauge nimmt es bei einmaligem Durchschütteln der Chloroformlösung unter Salzbildung restlos auf.

Die angegebenen Kondensationsbedingungen stellen wahrscheinlich nicht die besten dar. Zinkchlorid und Borsäure haben sich als notwendig erwiesen; denn ohne sie ist die Ausbeute wesentlich geringer. Man erkennt daran, daß die Kondensation zum 9-Äthyl-flavin in der Benzolreihe leichter erfolgt^{*)}.

Zur Fluoreszenzmessung wurde je 0.1 ccm einer Azaflavin-Lösung zu 10 ccm Pufferlösung gegeben, durchgeschüttelt und nun die relative Intensität unmittelbar vor dem Filter der Quarzlampe bestimmt. Die

^{*)} vergl. R. Kuhn u. F. Weygand, B. 68, 1282 [1935].

Methode genügt zur quantitativen Schätzung vollkommen. Als Puffer wurden Salzsäure-Glykokoll, Natrium-Kaliumphosphat und Natriumborat verwendet.

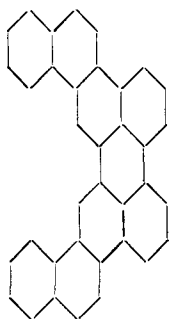
Zur Schätzung des Redox-Potentials wurde ein Gemisch von Azaflavin und Methylenblau in Wasser mit Natriumhydrosulfit entfärbt und dann mit Luft durchgeschüttelt. Dabei kehrten Farbe und Fluoreszenz des Azaflavins rasch zurück, während das Methylenblau erst viel später wieder auftrat (grüne Mischfarbe). Die Oxydation des Leuko-azaflavins erfolgt also viel rascher als die des Leuko-methylenblaus.

200. Bruno Schiedt: Über Dinaphthoperylen, zugleich ein Beitrag zur Chemie des Chrysen.

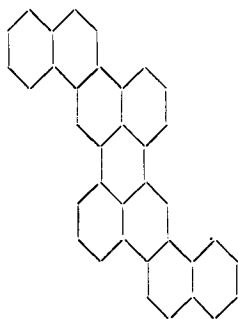
[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Rostock.]

(Eingegangen am 5. Mai 1938.)

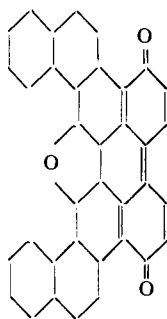
Behandelt man Chrysen mit Aluminiumchlorid, so entsteht ein Kohlenwasserstoff, dem nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die Summenformel $C_{36}H_{18}$ zukommt¹⁾. Er ist demnach aus 2 Mol. Chrysen durch Dehydrierung entstanden und als Dinaphthoperylen nach I oder II zu formulieren.



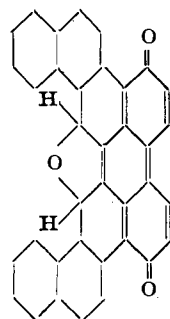
I.



II.



III a.



III b.

Um zwischen den angeführten Formeln entscheiden zu können, wurde ein stufenweiser oxydativer Abbau durchgeführt.

Der Kohlenwasserstoff gibt bei der Oxydation mit Bichromat in Eisessig ein in rotbraunen Nadeln krystallisierendes Chinon, das nicht mit *o*-Phenylendiamin reagiert und somit kein *o*-Chinon sein kann; mit Hydrazinhydrat bildet es kein Azin, sondern wird reduziert. Die Summenformel $C_{36}H_{18}O_3$ zeigt an, daß 3 Sauerstoffatome aufgenommen worden sind. Davon gehören 2 dem Chinon an, während das dritte nicht direkt nachweisbar ist. In Analogie zu Beobachtungen von E. Clar²⁾ an Dibenzperylen ist das Chinon als ein 2.3,10.11-Dinaphtho-1.12-furano-perylenchinon-(3.9) zu formulieren oder als dessen Dihydroprodukt, worauf die Analysenwerte besser stimmen.

Dieser Befund ist eine Stütze für die Formulierung des Kohlenwasserstoffes nach I. In diesem Fall sind nämlich die durch den Furansauerstoff

¹⁾ vergl. Franz. Pat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G. 795447.

²⁾ B. 65, 846 [1932].