

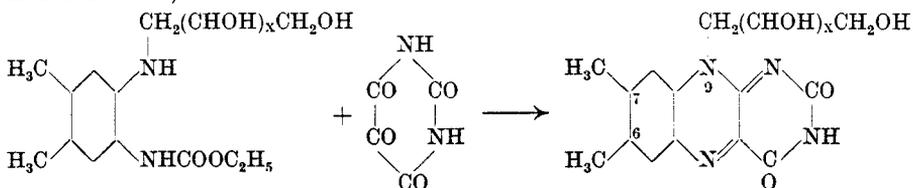
107. Synthesen von drei weiteren Stereoisomeren des Lactoflavins

(VI. Mitteilung über Flavinsynthesen¹⁾)

von P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, F. Benz und B. Becker.

(25. V. 35.)

Seit der letzten Mitteilung¹⁾ über synthetische Flavine haben wir eine Anzahl weiterer Verbindungen dieser Gruppe künstlich hergestellt. Das dabei verwendete Verfahren war stets das nämliche: durch reduzierende Kondensation des 1-Amino-2-carbäthoxyamino-4,5-dimethylbenzols mit einem Zucker wurde das Kondensationsprodukt gewonnen, in letzterem der Urethanrest alkalisch verseift und das gebildete Diamin mit Alloxan zum Iso-alloxazinfarbstoff kondensiert²⁾.



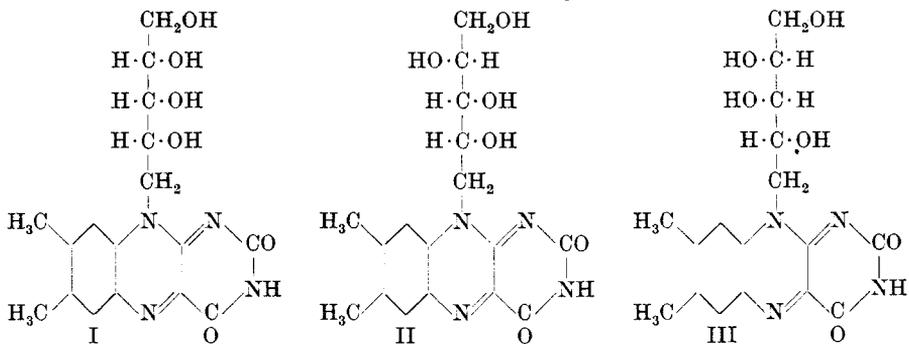
Auf diese Art wurden erhalten:

6,7-Dimethyl-9-[*l*,1'-ribityl]-iso-alloxazin (I)

6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-lyxityl]-iso-alloxazin (II)

6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin (III),

also 3 Stereoisomere des Lactoflavins, so dass von den 8 möglichen Stereoisomeren nunmehr 6 künstlich hergestellt sind.



6,7-Dimethyl-9-[*l*,1'-ribityl]-iso-alloxazin und 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin stimmen in ihren physikalischen Eigenschaften, mit Ausnahme der entgegengesetzten optischen Drehungen, mit ihren früher²⁾ beschriebenen Antipoden überein.

¹⁾ V. Mitteil. Helv. **18**, 522 (1935).

²⁾ Vgl. Helv. **18**, 69, 426, 522 (1935).

Nach Versuchen von *H. v. Euler* und *M. Malmberg* besitzt der Antipode des natürlichen Lactoflavins, das synthetische 6,7-Dimethyl-9-[*l*,1'-ribityl]-iso-alloxazin, in Tagesdosen bis zu 20 γ keine B₂-Wirkung (Zuwachswirkung).

Dagegen hat sich das 7-Methyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin, welches sich vom Lactoflavin durch das Fehlen einer Methylgruppe in Stellung 6 unterscheidet, nach den Untersuchungen des Stockholmer Laboratoriums als stark wachstumsfördernd erwiesen. Tagesdosen von 10 und 20 γ bewirken als B₂-Präparat einen durchschnittlichen Tageszuwachs von 1,3 g. Damit wird bewiesen, dass für die B₂-Wirkung der unveränderte 6,7-Dimethyl-iso-alloxazin-kern nicht unbedingte Voraussetzung ist; auch bei veränderter Substitution des Benzolringes kann gute B₂-Wirksamkeit auftreten, sofern die in 9-Stellung befindliche Zucker-ähnliche Gruppe die *d*-Ribosekonfiguration besitzt, das Flavin somit zu den „*d*-Riboseflavinen“ gehört.

Wir werden über dieses neue Flavin in einer nächsten Mitteilung genauer berichten.

Herrn Prof. *C. Hudson* in Washington sind wir für ein Präparat von *d*-Lyxose zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Cie.* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles.

I. 6,7-Dimethyl-9-[*l*,1'-ribityl]-iso-alloxazin.

a) 4,5-Dimethyl-2-carbäthoxyamino-phenyl-*l*-ribamin. Farblose Nadeln vom Smp. 172°. In Wasser selbst in der Hitze schwer, in heissem Alkohol leichter löslich.

C ₁₆ H ₂₆ O ₆ N ₂	Ber. C 56,10	H 7,65	N 8,18%
	Gef. „ 56,18	„ 7,58	„ 8,31%

b) 6,7-Dimethyl-9-[*l*,1'-ribityl]-iso-alloxazin. Diese Verbindung, der Antipode des natürlichen Lactoflavins, krystallisiert wie letzteres in Nadeln, die zu Büscheln vereinigt sind. Smp. 280°.

C ₁₇ H ₂₀ O ₆ N ₄	Ber. C 54,23	H 5,36	N 14,88%
	Gef. „ 54,27	„ 5,39	„ 14,95%

II. 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-lyxityl]-iso-alloxazin.

a) 4,5-Dimethyl-2-carbäthoxyamino-phenyl-*d*-lyxamin. Diese Verbindung schied sich aus Wasser, in dem sie schwer löslich ist, und verdünntem Alkohol stets gallertartig ab; gut ausgebildete Krystalle konnten bisher nicht erhalten werden. Trotzdem war das Produkt analysenrein. Smp. 169°.

C ₁₆ H ₂₆ O ₆ N ₂	Ber. C 56,10	H 7,65	N 8,18%
	Gef. „ 55,94	„ 7,74	„ 8,18%

b) 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-lyxityl]-iso-alloxazin. Dieses Flavin ist in Wasser sehr schwer löslich und krystallisiert daraus leicht in blassgelben, gekreuzten Nadeln; Smp. 280—282°.

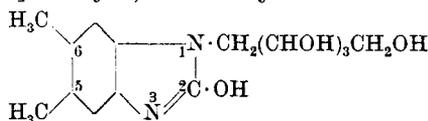
$C_{17}H_{20}O_6N_4$	Ber. C 54,23	H 5,36	N 14,88%
	Gef. „ 53,93	„ 5,24	„ 14,75%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0,1 \times 10}{1 \times 1 \times 0,01672} = + 59,8^{\circ} (\pm 5^{\circ}) \text{ in } 0,05\text{-n. NaOH}$$

c) Das Tetracetat des 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-lyxityl]-iso-alloxazins wurde aus 20 mg des Flavins durch Acetylierung in Pyridinlösung hergestellt. Die Verbindung krystallisiert in schönen, hellgelben Nadeln vom Smp. 225—226°.

$C_{25}H_{28}O_{10}N_4$	Ber. C 55,12	H 5,18%
	Gef. „ 55,33	„ 5,20%

d) Bei der alkalischen Verseifung des 4,5-Dimethyl-2-carbäthoxyamino-phenyl-*d*-lyxamins bildete sich neben dem 4,5-Dimethyl-2-amino-phenyl-*d*-lyxamin eine beträchtliche Menge des durch Ringschluss entstandenen Benzimidazolderivats von nachstehender Formel. (1-[*d*-Lyxityl]-2-oxy-5,6-dimethyl-benzimidazol.) Die Verbin-



ding krystallisiert in Nadeln und schmilzt bei 216°. Sie löst sich auch in heissem Wasser wenig und scheidet sich daher beim Ansäuern der Lösung nach der Verseifung des 4,5-Dimethyl-2-carbäthoxyamino-phenyl-*d*-lyxamins direkt aus.

$C_{14}H_{20}O_3N_2$	Ber. C 56,72	H 6,81	N 9,45%
	Gef. „ 56,55	„ 6,80	„ 9,56%

III. 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin.

a) 4,5-Dimethyl-2-carbäthoxyamino-phenyl-*d*-arabamin krystallisiert aus heissem Wasser, in dem es sich schwer löst, oder aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 175°.

$C_{16}H_{26}O_6N_2$	Ber. C 54,23	H 7,65	N 8,18%
	Gef. „ 55,87	„ 7,29	„ 8,44%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0,03 \times 20}{1 \times 2 \times 0,0612} = + 4,9^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \text{ in Wasser.}$$

b) 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin bildet, aus mit Essigsäure angesäuertem Wasser krystallisiert, gekreuzte Nadeln und Nadelbüschel und schmilzt, wie das enantiostereomere Flavin¹⁾ bei 299° (unkorr.), korr. 305°.

$C_{17}H_{20}O_6N_4$	Ber. C 54,23	H 5,36%
	Gef. „ 54,40	„ 5,26%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0,095 \times 10}{1 \times 1 \times 0,0129} = + 73,6^{\circ} (\pm 10^{\circ}) \text{ in } 0,05\text{-n. NaOH}$$

Zürich, Chemisches Laboratorium der Universität.

¹⁾ Helv. 18, 69 (1935).