

Zersetzungspunkt als unverändertes 9-[2'-Oxy-2'-methyl-1'-propyl]-iso-alloxazin zu erkennen gab.

$C_{14}H_{14}O_3N_4$	Ber. C 58,72	H 4,93	N 19,58%
	Gef. „ 58,27	„ 4,99	„ 19,68%

Die in Chloroform unlöslichen Anteile des Rückstandes enthielten Spuren von Alloxazin, nachweisbar durch die violette Fluoreszenz der Methanollösung im Ultraviolettlicht und die gelbe Lösungsfarbe in Alkali.

b) Belichtung in 75-proz. Methanol.

0,2 g unseres Flavinfarbstoffs wurden in 500 cm³ 75-proz. Methanol während 3 Tagen belichtet. Davon waren etwa 7 Stunden intensive Sonnenbestrahlung. Hierauf haben wir die Lösung auf 100 cm³ eingengt. Beim Stehen über Nacht fiel aus derselben in beträchtlicher Menge ein rotgelber Niederschlag aus, der sich nach dem Umfällen aus verdünnter Natronlauge als Alloxazin erwies. Er löste sich in verdünnter Natronlauge mit intensiv gelber Farbe und schied sich nach dem Ansäuern der Lösung mit Essigsäure kristallin wieder aus. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 120° führte die Analyse zu folgenden Zahlen:

$C_{10}H_8O_2N_4$	Ber. C 56,07	H 2,82%
	Gef. „ 56,28	„ 3,11%

Es geht daraus hervor, dass die Photolyse in verdünntem Methanol aus dem obengenannten Flavin beträchtliche Mengen Alloxazin erzeugte.

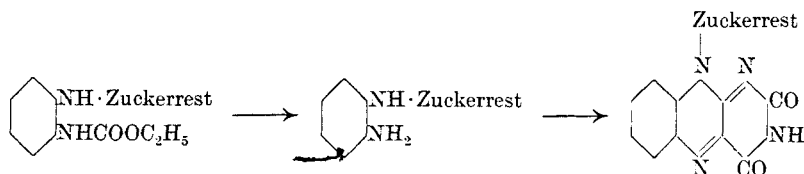
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

140. Eine modifizierte Flavinsynthese

von P. Karrer und Hans F. Meerwein.

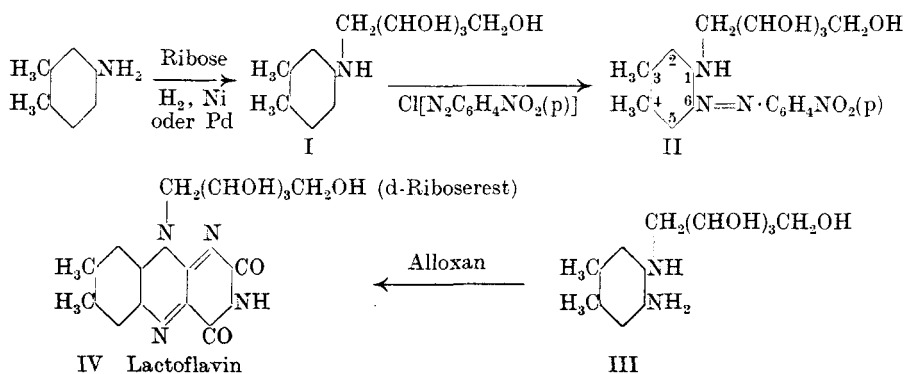
(15. VIII. 35.)

Die zahlreichen, in unserem Institut bisher hergestellten Flavine mit Pentose- und Hexoseresten¹⁾ sind aus o-[Carbäthoxyamino-phenyl]-aminopentiten bzw. -aminohexiten dargestellt worden. Man verseifte deren Urethanrest und kondensierte das Diamin mit Alloxan:

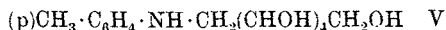


¹⁾ Helv. **18**, 69, 522, 908 (1935).

Im Folgenden beschreiben wir eine Modifikation dieses Verfahrens, die darin besteht, dass wir 3,4-Dimethyl-anilin mit Zuckern nach der früher beschriebenen Methode¹⁾ reduzierend kondensieren, das erhaltene Kondensationsprodukt, z. B. [3,4-Dimethylphenyl]-d-ribamin (I) mit einem Diazoniumsalz kuppeln und den gebildeten Azofarbstoff (II) zum [3,4-Dimethyl-6-amino-phenyl]-d-ribamin (III) reduzieren; letzteres lässt sich in bekannter Weise in Lactoflavin überführen:



Die Kupplung des [3,4-Dimethyl-phenyl]-d-ribamins und [3,4-Dimethyl-phenyl]-l-arabamins mit p-Nitrophenyl-diazoniumchlorid erfolgt in wässriger, saurer (mineralsaurer oder essigsaurer) Lösung sehr leicht und ergibt annähernd quantitative Ausbeuten an Azofarbstoffen. Obwohl diese gut krystallisieren, sind wir nicht sicher, ob sie nur aus den Kupplungsprodukten II bestehen, die den Azorest in Stellung 6 enthalten, oder ob ein Gemisch stellungsisomerer Azofarbstoffe vorliegt. Für die letztere Alternative könnte der Umstand sprechen, dass die Kondensation des Reduktionsproduktes mit Alloxan eine schlechtere Ausbeute an Flavin ergibt als zu erwarten gewesen wäre, wenn das Reduktionsprodukt ganz aus Verbindung III bestünde. Ferner hat der eine von uns mit A. Seebach in vorläufigen Versuchen festgestellt, dass [4-Methyl-phenyl]-glucamin V



zum überwiegenden Teil nicht in ortho-Stellung zur basischen Seitenkette kuppelt. Diese Fragen sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Die vorbeschriebene neue Flavinsynthese, die über die Azofarbstoffe führt, hat vor jener, die sich der Carbäthoxyderivate als Zwischenprodukte bedient, einen Vorteil: sie bedarf keiner verseifenden Mittel, vermeidet den Gebrauch von Alkalien und Säuren. Es ist daher anzunehmen, dass sie für die Synthese von Flavinderivaten, die leicht verseifbare Gruppen enthalten, Vorteile bieten wird.

¹⁾ Helv. 18, 69, 522, 908 (1935.)

Experimenteller Teil.

[3,4-Dimethyl-phenyl]-l-arabamin (Formel I mit l-Arabinoserest).

4,8 g 3,4-Dimethyl-anilin wurden in 50 cm³ reinem Methanol gelöst; andererseits löste man 6,0 g l-Arabinose in wenig Wasser zu einem Syrup auf, vereinigte die beiden Lösungen und erhitzte 2 Stunden am Rückflusskühler zum Kochen. Hierauf verdampften wir das Lösungsmittel im Vakuum, zogen den Rückstand zwecks Entfernung allfällig unumgesetzten Dimethylanilins zweimal mit Äther aus, lösten ihn dann wieder in 80 cm³ absolutem Methanol auf und hydrierten nach Zugabe von 1 g Nickelkatalysator im Autoklaven (100°, 25 Atm. H₂-Druck)¹⁾. Nach 3 Stunden wurde die Reduktion abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand mit wenig Wasser angerieben. Dabei erfolgte schnell Krystallisation des [3,4-Dimethyl-phenyl]-l-arabamins, das sich aus heissem Alkohol leicht umkrystallisieren liess. Leicht löslich in heissem Wasser, schwer löslich in kaltem; von Alkohol wird die Substanz leichter in Lösung gebracht. Schmelzpunkt der in farblosen Nadeln krystallisierenden Verbindung 123°. Ausbeute 60—70% der Theorie.

C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N	Ber. C 61,13	H 8,30%
	Gef. „ 61,49	„ 8,38%

[3,4-Dimethyl-6-(?)-p-nitro-phenyl-azo]-phenyl-l-arabamin
(Formel II).

Die zur Herstellung des Azofarbstoffes benutzte Diazoniumsalzlösung war auf folgende Weise bereitet worden: 16 g p-Nitranilin, in 66 cm³ Wasser + 22 cm³ konz. Salzsäure kochend gelöst, wurden nach dem Abkühlen der Flüssigkeit unter Zugabe von 100 g Eis unter Kühlung mit 7,5 g NaNO₂ diazotiert; hierauf filtrierten wir die Lösung und benutzten das Filtrat zur Kupplung.

2 g des vorbeschriebenen [3,4-Dimethyl-phenyl]-l-arabamins wurden in Wasser gelöst; dazu liess man von der Lösung des p-Nitrophenyl-diazoniumsalzes so viel zufließen, dass von letzterem ein Überschuss von 10% vorhanden war. Es fiel sofort ein dunkel-rotbrauner Niederschlag des Azofarbstoffs aus, der abgenutscht und aus kochendem Alkohol umkrystallisiert wurde. Man erhält ihn so in Form metallisch glänzender, rotbrauner Krystalle, die in Wasser fast unlöslich sind und auch beträchtliche Mengen heissen Alkohol zur Lösung gebrauchen; in Eisessig ist die Löslichkeit grösser. Ausbeute fast quantitativ.

C ₁₉ H ₂₄ O ₆ N ₄	Ber. C 56,40	H 6,01	N 13,85%
	Gef. „ 56,53	„ 6,09	„ 13,82%

¹⁾ Man kann mit demselben Erfolg auch Palladiumkohle anwenden und dann z. B. bei 40—50° hydrieren.

Trotz den gut stimmenden Analysenwerten und dem beträchtlichen Krystallisationsvermögen des Farbstoffs lassen wir die Frage, ob er einheitlich ist, zunächst offen; wie im theoretischen Teil dieser Abhandlung angeführt wurde, kommt eine Mischung von Strukturisomeren in Frage. Mit Sicherheit kann aber gesagt werden, dass das [3,4-Dimethyl-6-p-nitro-phenyl-azo]-phenyl-l-arabamin darin enthalten ist, da sich aus der Verbindung 6,7-Dimethyl-9-[1,1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel IV mit l-Arabinoserest) darstellen lässt.

6,7-Dimethyl-9-[1,1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel IV mit l-Arabinoserest).

Die Reduktion des Azofarbstoffes zum Diamin haben wir teils mit Zinkstaub in Eisessig, teils katalytisch in Alkohol ausgeführt. Z. B. wurden 2,4 g des Azofarbstoffes in 200 cm³ Methanol in der Hitze gelöst und im Autoklaven bei 100° und 25 Atm. H₂-Druck mit Nickelkatalysator reduziert. Hierauf säuerte man mit Salzsäure schwach an, filtrierte vom Nickelschlamm ab und konzentrierte das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen (N₂-Atmosphäre). Aus der konzentrierten Flüssigkeit scheidet sich schon während des Eindampfens p-Phenylendiamin-chlorhydrat krystallisiert ab, welches durch Absaugen entfernt werden kann. Hierauf wird die kongosaure Flüssigkeit, die das [3,4-Dimethyl-6-amino]-phenyl-l-arabamin (Formel III mit l-Arabinoserest) enthält, mit 1 g Alloxan aufgeköcht; dabei färbt sich die Lösung infolge Bildung des Flavinfarbstoffs intensiv gelb. Das entstandene 6,7-Dimethyl-9-[1,1'-arabityl]-iso-alloxazin wird in der früher¹⁾ beschriebenen Weise durch Adsorption an Frankonit und Bleisulfid gereinigt und zuletzt aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute ca. 0,1 g.

Das nach dieser Methode erhaltene 6,7-Dimethyl-9-[1,1'-arabityl]-iso-alloxazin stimmt in seinen Eigenschaften mit der Verbindung überein, die wir seinerzeit auf etwas andere Weise dargestellt haben. Smp. 299° (unkorr.).

[3,4-Dimethyl-phenyl]-d-ribamin (Formel I mit d-Riboserest).

Diese Verbindung wurde ganz analog dargestellt wie das oben beschriebene [3,4-Dimethyl-phenyl]-l-arabamin. Ausgangsprodukte: 4,8 g 3,4-Dimethyl-anilin und 6 g d-Ribose. Man erhitzt das Gemisch zunächst 3 Stunden in absolutem Methanol und reduziert hierauf mit Nickel und Wasserstoff im Autoklaven. Nach der Reduktion und dem Einengen der Methanollösung krystallisiert [3,4-Dimethyl-phenyl]-d-ribamin direkt aus. Ausbeute 80—90% der Theorie. Smp. 143°; farblose Nadeln.

C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N	Ber. C 61,11	H 8,30	N 5,52%
	Gef. „ 61,36	„ 8,19	„ 5,51%

¹⁾ Helv. 18, 69 (1935).

6,7-Dimethyl-9-[d,1'-ribityl]-iso-alloxazin. Lactoflavin (Formel IV mit d-Riboserest).

Bei der Herstellung des Azofarbstoffs aus diazotiertem p-Nitranilin und [3,4-Dimethyl-phenyl]-d-ribamin verfuhr man analog wie bei der entsprechenden l-Arabinoseverbindung. Der Azofarbstoff entsteht auch hier in nahezu theoretischer Ausbeute. Die Reduktion wurde teils katalytisch, teils in Eisessig mit Zinkstaub durchgeführt und nach dem Abtrennen des p-Phenylendiamin-chlorhydrats die Kondensation des [3,4-Dimethyl-6-amino]-d-ribamins mit Alloxan in gewohnter Weise vorgenommen.

Das gebildete Lactoflavin reinigten wir durch Adsorption an Fullererde und Bleisulfid und Krystallisation aus Wasser. Es wurde in den bekannten feinen Krystallnadeln vom Smp. 280° (unkorr.) erhalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

141. Über einige Methyl-alloxazine

von P. Karrer und Carlo Musante.

(15. VIII. 35.)

Durch Lichtabbau des Lactoflavins in neutraler Lösung entsteht Lumichrom, welches als 6,7-Dimethyl-alloxazin erkannt worden ist¹⁾. Durch diesen Umstand sowie durch die Tatsache, dass Lactoflavin (Vitamin B₂) sich als ein Iso-alloxazinderivat erwiesen hat, sind die Homologen des Alloxazins neuerdings von grösserem Interesse geworden.

Lumichrom (6,7-Dimethyl-alloxazin) zeichnet sich durch die himmelblaue Fluorescenz seiner Methylalkohol- und Chloroformlösungen aus¹⁾. P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, E. Schlittler und H. Fritzsche¹⁾ haben auch festgestellt, dass durch Verschiebung der Methylgruppe im Benzolkern der methylierten Alloxazine eine starke Verschiebung der Fluorescenz eintritt: Dimethyl-alloxazine, in welchen eine Methylgruppe in Nachbarstellung zum Azinring steht, besitzen blaugrüne Fluorescenz, während 2 Methylgruppen in o-Stellung zum Azinring (5,8-Dimethyl-alloxazin) gelbgrüne Fluorescenz hervorrufen.

Es schien daher interessant, auch Trimethyl-alloxazine und das 5,6,7,8-Tetramethyl-alloxazin auf ihre Fluoreszenzen zu untersuchen.

Für die Darstellung von Alloxazin steht das alte Verfahren von Kühling zur Verfügung²⁾. Dieses besteht darin, dass man o-Diamine

¹⁾ P. Karrer, Salomon, Schöpp, Schlittler und Fritzsche, *Helv.* **17**, 1010 (1934).

²⁾ B. **24**, 2363 (1891); **27**, 2116 (1894); **28**, 1968 (1895).