

127. Synthesen einiger neuer Flavine

von P. Karrer und T. H. Quibell.

(25. VIII. 36.)

Im folgenden beschreiben wir die Synthesen von 5 weiteren Flavinen:

7-Äthyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel IV)

6-Äthyl-7-methyl-9-[*l*,1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel VII)

6-Äthyl-7-methyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel X)

5,6-Benzo-9-[*l*,1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel XIII)

5,6-Benzo-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel XVI).

Diese Verbindungen, insbesondere die Ribose-derivate, wurden in der Absicht dargestellt, die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Vitamin-B₂-Wirkung in der Flavinreihe weiter zu erforschen. Die biologische Prüfung der Substanzen hat wieder Herr Prof. *H. v. Euler* ausführen lassen, dem wir dafür herzlich danken.

7-Äthyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin zeigte wohl stimulierende, aber keine dauernde Wirkung auf das Wachstum B₂-frei ernährter Tiere. Dagegen erwies sich 6-Äthyl-7-methyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin in Tagesdosen von 10 γ voll wirksam. 5,6-Benzo-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin war wirkungslos.

Zu den früher in unserem Laboratorium dargestellten Flavinen mit B₂-Wirkung kommt somit jetzt ein weiteres hinzu, so dass sich die Zahl der B₂-Vitamine auf 5 erhöht:

6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin¹⁾ (Lactoflavin)

6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin²⁾

7-Monomethyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin³⁾

6-Monomethyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin⁴⁾

6-Äthyl-7-methyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin.

Es scheint uns bemerkenswert, dass die eine Methylgruppe des Lactoflavins durch den Äthylrest ersetzbar ist, ohne dass die biologische Wirkung wesentlich geschwächt wird.

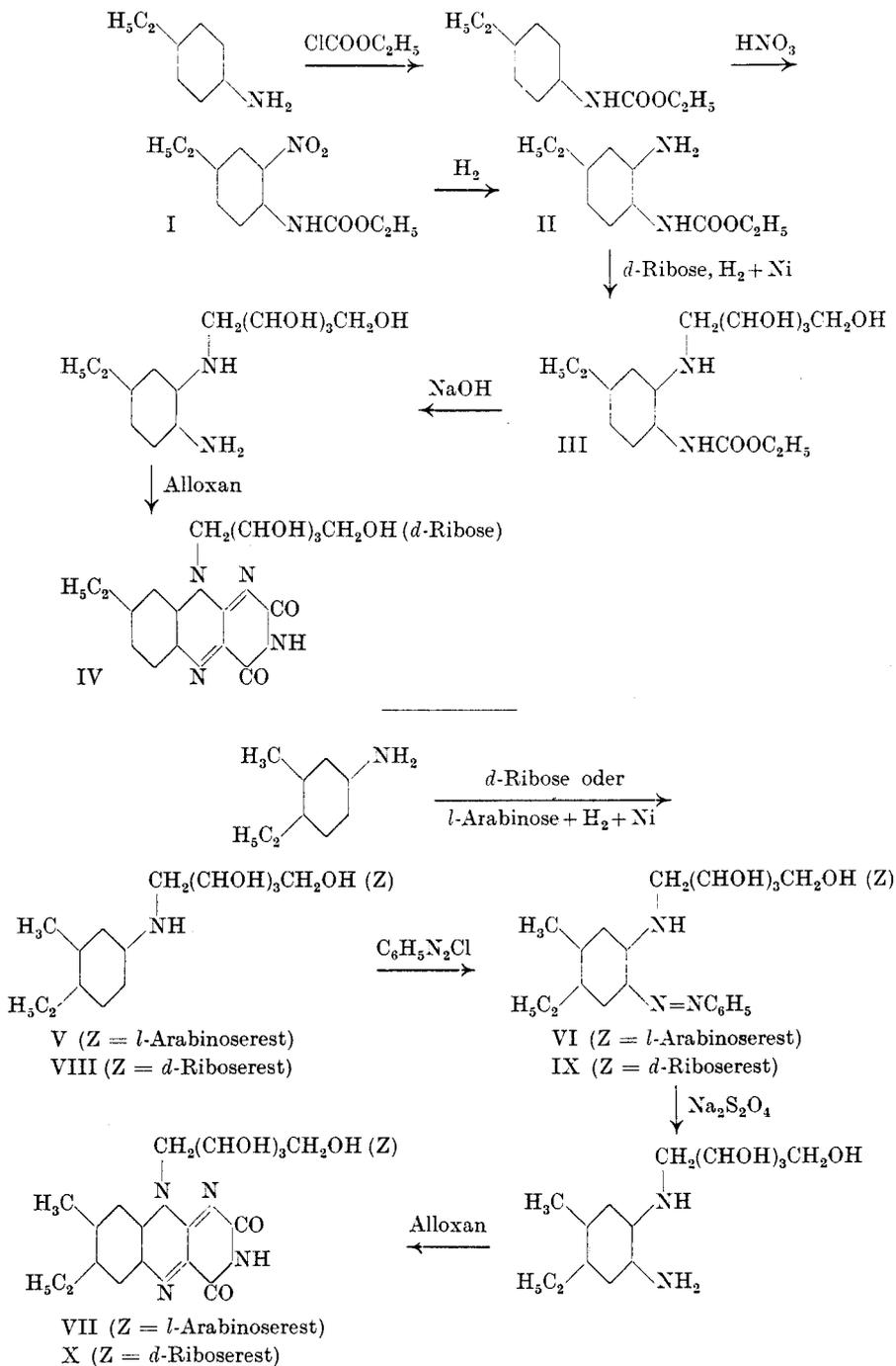
Die Synthesen der neuen Flavine erfolgten nach den in unserem Institut ausgearbeiteten Methoden, worüber die nachfolgenden Formelbilder orientieren:

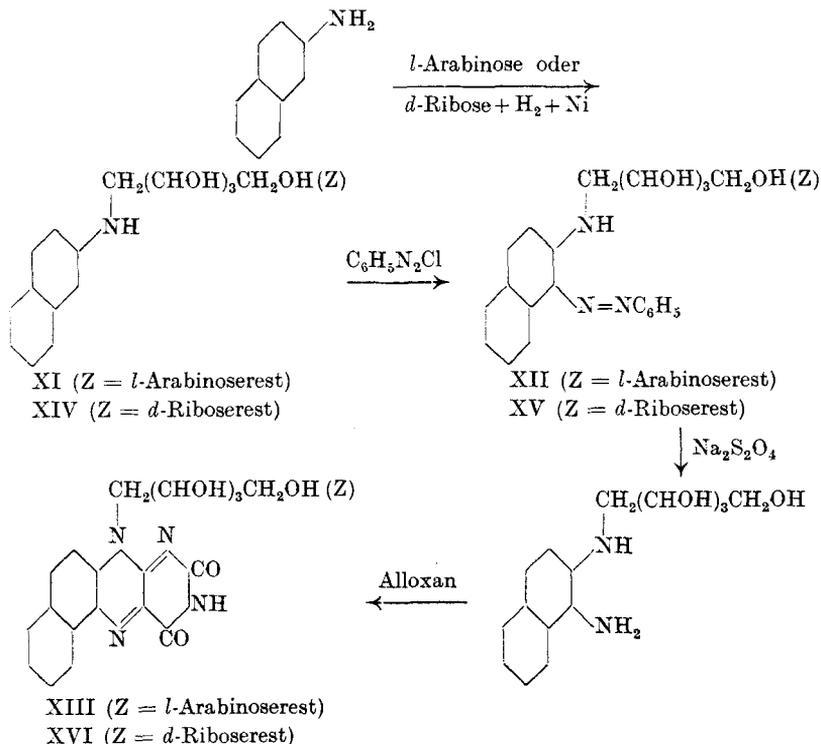
¹⁾ *Karrer, Schöpp, Benz*, Helv. **18**, 426 (1935). — *H. v. Euler, Karrer* und Mitarbeiter, Helv. **18**, 522 (1935).

²⁾ *H. v. Euler, P. Karrer* und *M. Malmberg*, Helv. **18**, 1336 (1935).

³⁾ *P. Karrer, H. v. Euler, M. Malmberg, K. Schöpp*, Svensk. Kem. Tid. **47**, 153 (1935). — *P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, F. Benz, B. Becker*, Helv. **18**, 908 (1935).

⁴⁾ *P. Karrer* und *F. M. Strong*, Helv. **18**, 1343 (1935).





Experimenteller Teil.

I. 7-Äthyl-9-[*d*, 1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel IV). 2-Nitro-4-äthylphenyl-urethan (Formel I).

30 g p-Äthylanilin¹⁾ wurden durch Umsatz mit 32 cm³ 33-proz. Natronlauge und 28 cm³ Chlorameisensäure-ester in verdünntem wässrigem Aceton in p-Äthylphenyl-urethan verwandelt. Hierauf vertrieben wir das Aceton unter vermindertem Druck, extrahierten das Urethan mit Äther, trockneten die Lösung mit wasserfreiem Kaliumcarbonat und verdampften das Lösungsmittel. Das p-Äthylphenyl-urethan, das in theoretischer Ausbeute als hellgelbliches Öl zurückblieb, wurde ohne weitere Reinigung nitriert. Zu diesem Zweck trugen wir es allmählich in eine bei -3 bis -8° gehaltene Mischung von 125 cm³ Salpetersäure (d = 1,42) und 45 cm³ konzentrierter Schwefelsäure ein. Die Nitrierflüssigkeit blieb noch 15 Minuten bei 0° stehen und wurde hierauf auf Eis gegossen, wobei sich ein gelber Niederschlag abschied. Nach zwei Krystallisationen aus reinem Alkohol erhielten wir das 2-Nitro-4-äthylphenyl-äthyl-urethan in Form breiter gelber Nadeln. Smp. 40,5°. Ausbeute 29,5 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. N 11,77 Gef. N 11,9%

¹⁾ Willgerodt und Bergdolt, A. 327, 286 (1903).

2-Amino-4-äthylphenyl-äthylurethan (Formel II).

10 g 2-Nitro-4-äthylphenyl-äthylurethan wurden in alkoholischer Lösung mit Platin und Wasserstoff reduziert, die Lösung nach dem Abfiltrieren des Platins eingeeengt und mit Wasser versetzt. Den ausgefallenen Niederschlag behandelten wir mit stark verdünnter Salzsäure, wobei sich das 2-Amino-4-äthylphenyl-äthylurethan auflöste. Aus der filtrierten klaren Lösung brachte man die Verbindung durch Zusatz von Soda wieder zur Ausscheidung und krystallisierte sie hierauf aus Wasser um. Ausbeute 4,75 g. Farblose Blättchen, Smp. 63°.

$C_{11}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 13,46 Gef. N 13,7%

2-Carbäthoxyamino-5-äthylphenyl-*d*-ribamin
(Formel III).

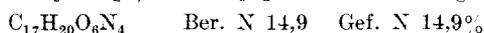
4,07 g des vorbeschriebenen Amins wurden mit 3,0 g Ribose in absolutem Methanol während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf brachte man die Lösung in den Autoklaven und reduzierte mit Nickel und Wasserstoff bei 95° und 25 Atm. Druck 4 Stunden. Nach dem Abkühlen wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mit Äther digeriert und schliesslich aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 4,5 g. Nach weiteren Umkrystallisationen aus einer Mischung von trockenem Alkohol und Äther erhielten wir das 2-Carbäthoxyamino-5-äthylphenyl-*d*-ribamin in breiten farblosen Nadeln vom Smp. 169°. Zur Analyse wurde bei 95° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{16}H_{26}O_6N_2$ Ber. C 56,1 H 7,65 N 8,2 %
Gef. „ 55,9 „ 7,4 „ 8,25%

7-Äthyl-9-[*d*, 1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel IV).

1 g 2-Carbäthoxyamino-5-äthylphenyl-*d*-ribamin wurde in 15 cm³ warmem Wasser gelöst, 1,9 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 2 cm³ Wasser, hinzugefügt und die Mischung zwecks Verseifung der Estergruppe 2½ Stunden bei 70° gehalten. Hierauf haben wir die Lösung unter guter Kühlung mit konz. Salzsäure kongosauer gemacht, bei 35° im Vakuum zur Trockene eingedampft, den Rückstand in 35 cm³ warmem Eisessig aufgenommen, die Lösung mit 2 g gepulvertem, wasserfreien Natriumacetat geschüttelt, filtriert und das Filtrat mit je 2 g Borsäure und Alloxan versetzt. Die Mischung blieb nun während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. — Ein analoger Ansatz aus 1,9 g 2-Carbäthoxyamino-5-äthylphenyl-urethan wurde mit dem ersten vereinigt und das gebildete Flavin nach dem Verdünnen der Eisessiglösung durch Wasser an Frankonit adsorbiert. Daran schloss sich in gewohnter Art die Elution mit der Alkohol-Wasser-Pyridinmischung und die weitere Reinigung durch Adsorption an Bleisulfid an. Die wässerigen Eluate des Bleisulfidadsorbats

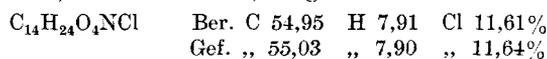
wurden im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeeengt, worauf sich beim Stehen eine kleine Menge gelber Nadeln ausschieden. Ausbeute 0,18 g. Dieses Flavin krystallisierten wir 2 mal aus Wasser um und erhielten es so in gelben einzelnen Nadelchen. Sie sintern von 215° ab und schmelzen bei 220° (unkorr.). — Aus den Mutterlaugen konnte nach nochmaliger Adsorption an Bleisulfid eine weitere, kleine Menge 7-Äthyl-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin gewonnen werden.



II. 6-Äthyl-7-methyl-9-[*l*,1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel VII).

3-Methyl-4-äthyl-phenyl-*l*-arabamin-hydrochlorid
(Formel V).

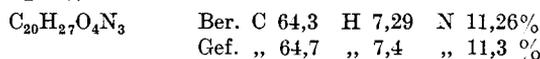
3,5 g 3-Methyl-4-äthyl-anilin¹⁾ wurden mit 4 g *l*-Arabinose durch 4 stündiges Kochen in 110 cm³ absolutem Methanol kondensiert. Nachher brachte man die Lösung in den Nickelautoklaven und reduzierte bei 95° und 20 Atm. Wasserstoffdruck (Nickelkatalysator) 4 Stunden lang. Nach dem Abfiltrieren des Nickels verdampfte man die Lösung im Vakuum, kochte den Rückstand mit Äther aus und krystallisierte das Ungelöste aus Wasser um. Zur weiteren Reinigung eignet sich das Hydrochlorid. Es krystallisiert in farblosen Nadeln, wenn man 3-Methyl-4-äthylphenyl-*l*-arabamin in heissem Wasser löst, mit überschüssiger, konz. Salzsäure versetzt und die Flüssigkeit abkühlt. Smp. des Hydrochlorids 198° (nach dem Trocknen im Vakuum bei 100°). Ausbeute 5,44 g.



2-Phenylazo-4-äthyl-5-methyl-phenyl-*l*-arabamin
(Formel VI).

1,09 g des vorherbeschriebenen Hydrochlorids wurden in 17 cm³ Wasser gelöst, die Lösung auf 25° gekühlt und mit einer solchen von Phenyldiazoniumsulfat (aus 0,33 g Anilin dargestellt) in verdünnter Schwefelsäure vereinigt. Nach Zugabe von 0,6 g Natriumacetat begann sich das Kupplungsprodukt, das 2-Benzolazo-4-äthyl-5-methyl-phenyl-*l*-arabamin, auszuscheiden. Nach 24 Stunden wurde es abfiltriert (Ausbeute 0,6 g) und aus Alkohol mit wenig Wasserzusatz umkrystallisiert. Rote Nadeln, Smp. 185—186°. Ausbeute 0,36 g.

Aus den Mutterlaugen schieden sich weitere Mengen der Verbindung, vermenget mit einer gelben Substanz (wahrscheinlich einem Diazoamidokörper), aus.



¹⁾ Morgan und Pettet, Soc. 1934, 418.

6-Äthyl-7-methyl-9-[l, 1'-arabityl]-iso-alloxazin
(Formel VII).

Der vorgenannte Azofarbstoff konnte sowohl mit Wasserstoff und Nickel als auch mit Natriumhyposulfit reduziert werden. Letzteres Verfahren erwies sich zweckmässiger. 0,6 g der Azoverbindung wurden in wässrigem Alkohol aufgelöst und Natriumhyposulfit eingetragen, bis die rote Farbe verblasst war. Nach Zugabe von 2 cm³ Eisessig dampften wir die Lösung im Vakuum auf 3 cm³ ein, nahmen den Rückstand in 13 cm³ heissem Eisessig auf und setzten dazu 0,6 g Bcrsäure und 0,6 g Alloxan, aufgeschlämmt in 12 cm³ Eisessig. Die Flüssigkeit wurde jetzt kurz aufgekocht und hierauf 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

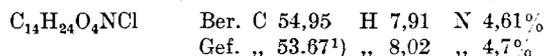
Den gebildeten Flavinfarbstoff reinigten wir wie üblich durch Adsorption an Frankonit (40 g) und Elution mit Alkohol-Wasser-Pyridingemisch. Nach 2maligem Umkrystallisieren aus heissem Wasser wurde das 6-Äthyl-7-methyl-9-[l, 1'-arabityl]-iso-alloxazin in gelben Nadeln vom Zersp. 243—244° erhalten. Ausbeute 0,47 g.



III. 6-Äthyl-7-methyl-9-[d, 1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel X).

3-Methyl-4-äthyl-phenyl-d-ribamin-hydrochlorid
(Formel VIII).

3,0 g d-Ribose und 2,7 g 3-Methyl-4-äthylanilin wurden mit 50 cm³ absolutem Methanol 4 Stunden gekocht und die klare Lösung im Nickelautoklaven bei 80—90° (22 Atm. Wasserstoffdruck, Katalysator Nickel) der Reduktion unterworfen. Hierauf filtrierten wir den Katalysator ab, verdampften das Filtrat im Vakuum zur Trockene, zogen den Rückstand mit siedendem Äther aus und nahmen den unlöslichen Anteil in Wasser auf. Da keine Krystallisation erfolgte, wurde die Lösung durch etwas Tierkohle entfärbt, zur Trockene gebracht, der Rückstand in wenig absolutem Äthylalkohol gelöst und mit etwas alkoholischer Salzsäure und Äther versetzt. Dabei trat Krystallisation des Chlorhydrats ein. Ausbeute 2,11 g.



2-Phenylazo-4-äthyl-5-methyl-phenyl-d-ribamin
(Formel IX).

Zu einer Lösung von 1,09 g 3-Methyl-4-äthyl-phenyl-d-ribamin-hydrochlorid in 15 cm³ 30° warmem Wasser wurde die schwefelsaure, aus 0,33 g Anilin bereitete Diazoniumsalzlösung zugesetzt und so viel Natriumacetat hinzugefügt, bis der Azofarbstoff auszufallen

¹⁾ Die C-Analyse fiel aus unbekanntem Grunde zu tief aus. Eine Neudarstellung der Substanz war aus äusseren Gründen nicht möglich.

begann. Nach 48stündigem Stehen der Flüssigkeit bei Zimmer-temperatur wurde der Farbstoff abgesaugt (Ausbeute 0,71 g). Für dessen Weiterverarbeitung haben wir auf eine Reinigung verzichtet. Zur Analyse wurde eine Probe 2mal aus verdünntem, wässrigem Alkohol umkrystallisiert. Rote Prismen und Krystalldrusen. Smp. 152°.

$C_{20}H_{27}O_4N_3$	Ber. ,, 64,3	H 7,3	N 11,3%
	Gef. ,, 64,5	„ 7,1	„ 11,4%

6-Äthyl-7-methyl-9-[*d*, 1'-ribityl]-iso-alloxazin
(Formel X).

Eine kochende, wässrige Suspension des vorbeschriebenen Azofarbstoffs (0,7 g) wurde durch portionenweise Zugabe von Natriumhyposulfit reduziert, hierauf die Flüssigkeit mit Essigsäure angesäuert und unter vermindertem Druck im Vakuum zur Trockene gebracht. Den Rückstand löste man in 20 cm³ heissem Eisessig und vereinigte damit eine Mischung von 0,7 g Borsäure, 0,7 g Alloxan und 15 cm³ Eisessig. Nach kurzem Aufkochen blieb die Flüssigkeit 48 Stunden stehen. Das gebildete Flavin wurde durch Adsorption an Frankonit (40 g) und Elution mit Pyridin-Wasser-Alkohol gereinigt und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,44 g. Nach einer weiteren Krystallisation aus Wasser und nach dem Trocknen im Vakuum bei 110° besass das 6-Äthyl-7-methyl-9-[*d*, 1'-ribityl]-iso-alloxazin den Smp. 238—240° (bei raschem Erhitzen), begann sich aber schon vorher zu zersetzen.

$C_{13}H_{22}O_6N_4$	Ber. C 55,37	H 5,68	N 14,37%
	Gef. ,, 55,5	„ 5,8	„ 14,1%

IV. 5,6-Benzo-9-[*l*, 1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel XIII).

β -Naphthyl-*l*-arabamin (Formel XI).

5 g *l*-Arabinose und 5 g β -Naphthylamin wurden 4 Stunden in absolutem Methanol gekocht. Aus der Lösung schied sich beim Aufbewahren über Nacht an kühlem Ort das Kondensationsprodukt krystallisiert aus. Ein Teil desselben wurde abgenutscht, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 70° getrocknet. Zersetzungspunkt 163—164°.

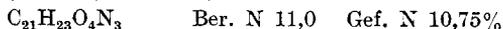
$C_{15}H_{17}O_4N$	Ber. C 65,43	H 6,23	N 5,1%
	Gef. ,, 65,1	„ 6,2	„ 5,3%

Die Hauptmenge der Verbindung wurde durch Erwärmen der Flüssigkeit wieder in Lösung gebracht und mit Wasserstoff und Nickel reduziert (85°, 25 Atm. Wasserstoffdruck, Reduktionszeit 4 Stunden). Die vom Katalysator befreite Lösung haben wir im Vakuum konzentriert, worauf sich nach dem Abkühlen β -Naphthyl-*l*-arabamin krystallisiert ausschied. Ausbeute an Rohprodukt 5,2 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 4,2 g. Smp. 156°.

$C_{15}H_{19}O_4N$	Ber. C 64,95	H 6,91%
	Gef. ,, 65,0	„ 6,9%

1-Phenylazo-2-arabitylamino-naphtalin (Formel XII).

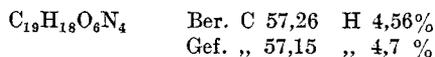
Zu der Auflösung von 1,10 g β -Naphtyl-*l*-arabamin in einer Mischung von 10 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol wurde eine Diazoniumsalzlösung, bereitet aus 0,40 g Anilin, gefügt. Nach kurzer Zeit begann der Farbstoff auszukristallisieren. Er wurde nach 24 Stunden abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 96-proz. Alkohol, in welchem er sich recht schwer löst, umkristallisiert. Ausbeute 1,02 g. Smp. 193° (nach Trocknen bei 90° im Vakuum).



5, 6-Benzo-9-[*l*, 1'-arabityl]-iso-alloxazin (Formel XIII).

1,0 g 1-Phenylazo-2-arabitylamino-naphtalin wurde in 20 cm³ 50-proz. Alkohol heiss gelöst und durch allmähliche Zugabe einer wässrigen Hyposulfitlösung reduziert. Als die Farbe der Flüssigkeit hellgelb geworden war, setzten wir 3 cm³ Eisessig und 2 Tropfen konz. Salzsäure hinzu, dampften die Lösung im Vakuum auf sehr kleines Volumen ein, verdünnten mit 20 cm³ Eisessig und vereinigten damit eine heisse Lösung von 2 g Borsäure und 2 g Alloxan in 15 cm³ Eisessig. Nach dem Aufkochen blieb die Reaktionsmischung über Nacht stehen. Schliesslich wurde das gebildete Flavın durch Adsorption an Frankonit (30 g) gereinigt.

5, 6-Benzo-9-[*l*, 1'-arabityl]-iso-alloxazin kristallisiert aus heissem Wasser, in dem es sich sehr schwer löst, in dunkelgelben Nadeln. Nach dreimaliger Krystallisation lag der Zersetzungspunkt bei ca. 275°.



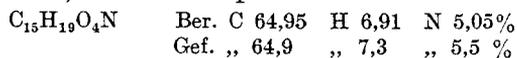
V. 5, 6-Benzo-9-[*d*, 1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel XVI).

β -Naphtyl-*d*-ribamin (Formel XIV).

Bei der Kondensation des β -Naphtylamins mit *d*-Ribose muss von sorgfältig gereinigtem β -Naphtylamin ausgegangen werden. Anderenfalls sind die Ergebnisse schlecht.

2 g *d*-Ribose und 2 g β -Naphtylamin wurden durch 4-stündiges Kochen in absolutem Methanol kondensiert, hierauf die Lösung der Schiff'schen Base in gewohnter Weise der Reduktion mit Nickel und Wasserstoff (20 Atm.) unterworfen (3 Stunden Reduktionszeit, 85° Temperatur). Nach der Konzentration der filtrierten Lösung unter vermindertem Druck (Einleiten von Kohlendioxyd) kristallisierten 1,6 g β -Naphtylribamin in bereits annähernd reinem Zustand aus. Aus den Mutterlaugen konnte noch etwas mehr Material gewonnen werden.

β -Naphtyl-*d*-ribamin kristallisiert aus Wasser, in dem es sich relativ schwer löst, leicht. Smp. 157°.



1-Phenylazo-2-*d*-ribitylamino-naphtalin (Formel XV).

1,47 g β -Naphtyl-*d*-ribamin wurden in 25 cm³ Wasser und einer für die völlige Auflösung nötigen Menge Eisessig bei 50° gelöst, die Flüssigkeit auf 30° abgekühlt und mit einer schwefelsauren Diazoniumsalzlösung aus 0,535 g Anilin vereinigt. Die Mischung blieb 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, worauf man den ausgefallenen Azofarbstoff abnutschte. Ausbeute 1,51 g; nach Zugabe von Natriumacetat fielen weitere 0,19 g aus.

Das 1-Phenylazo-2-*d*-ribitylamino-naphtalin wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol krystallisiert. Feine rote Nadeln, Smp. 195°.

$C_{21}H_{23}O_4N_3$	Ber. C 66,10	H 6,08	N 11,0%
	Gef. „ 66,5	„ 6,0	„ 10,8%

5,6-Benzo-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin (Formel XVI).

1,7 g des vorbeschriebenen Azofarbstoffs wurden in kochendem Alkohol durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Natriumhyposulfit reduziert. Nachdem die Farbe in hellgelb umgeschlagen war, gab man 5 cm³ Eisessig und 5 Tropfen konz. Salzsäure hinzu und verdunstete die Flüssigkeit im Vakuum. Der Trockenrückstand wurde in 15 cm³ heissem Eisessig aufgenommen, eine heisse Mischung von 3,5 g Borsäure, 3,5 g Alloxan und 25 cm³ Eisessig hinzugefügt und die Lösung über Nacht aufbewahrt. Hierauf wurde sie mit Wasser verdünnt und das entstandene Flavin durch Adsorption an Frankonit gereinigt. Nach dem Verdampfen der Eluierflüssigkeit hinterblieb ein roter Rückstand, den wir in sehr verdünnter Natronlauge auflösten und durch Essigsäure wieder fällten. Das 5,6-Benzo-9-[*d*,1'-ribityl]-iso-alloxazin ist in Wasser so schwer löslich, dass es bei dieser Umfällung fast restlos zurückerhalten wird. Aus demselben Grunde eignet sich Wasser zum Umkrystallisieren als Lösungsmittel nicht. Dagegen gelang es leicht, das Flavin aus verdünntem, wässrigem Pyridin, in dem es sich in der Hitze genügend löst, krystallisiert zu erhalten. Breite Nadeln. Zersetzungspunkt etwas unscharf, fließt bei ca. 290° zusammen.

$C_{19}H_{18}O_6N_4$	Ber. C 57,26	H 4,56	N 14,08%
	Gef. „ 57,05	„ 5,0	„ 13,9 %

Zürich, Chemisches Institut der Universität.