

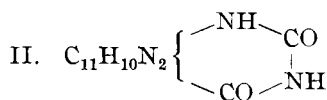
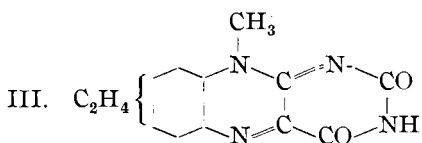
411. P. Karrer: Bemerkungen zu Abhandlungen von R. Kuhn und Mitarbeitern über Flavine.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Zürich.]

(Eingegangen am 19. November 1934.)

In mehreren, kürzlich veröffentlichten Abhandlungen¹⁾ hat R. Kuhn eine Reihe von Darlegungen gemacht und Prioritäts-Ansprüche erhoben, auf die ich einzugehen genötigt bin.

Als wir am 11. Juli dieses Jahres unsere Mitteilung „Ein neues Bestrahlungsprodukt des Lacto-flavins, Lumichrom“ zur Veröffentlichung an die *Helv. chim. Acta* sandten, war über den Grundkörper des Lacto-flavins noch nichts Sicheres bekannt. R. Kuhn u. H. Rudy hatten in einer unmittelbar vorher erschienenen Abhandlung²⁾ angegeben, Lumi-flavin, ein Hauptprodukt der alkalischen Photolyse des Lacto-flavins, sei eine Mischung zu etwa gleichen Teilen eines alkylimid-freien (α -) und eines alkylimid-haltigen (β -) Farbstoffs. Sie bemerkten weiter: „Nimmt man an, daß es sich um Methylimid handelt, so liegt es nahe, dem β -Lumi-flavin die Formel III zuzuschreiben, die jedoch in Einzelheiten weiterer Prüfung bedarf.“



4 Wochen früher³⁾ hatten dieselben Forscher eine solche iso-alloxazin-ähnliche Formel für Lacto-flavin ausdrücklich verworfen und einer solchen den Vorzug gegeben, in der ein vollständig hydrierter, heterocyclischer Kern im Sinne der Formel II vorkommt. Und weitere 4 Wochen zurück⁴⁾ wurde Lacto-flavin sogar mit dem synthetischen 2-[Tetraoxy-butyl]-chinoxalin (I) verglichen.

Als wir daher in unserer, oben zitierten Abhandlung zeigen konnten, daß Lacto-flavin durch Licht zu 6.7-Dimethyl-alloxazin (Lumichrom) abgebaut wird, war eine erste sichere Grundlage für eine Lacto-flavin-Formel gegeben.

Während sich unsere Mitteilung im Druck befand, erschien eine neue Arbeit von R. Kuhn und Mitarbeitern¹⁾, in welcher die Angabe der letzten Abhandlung, Lumi-flavin sei eine Mischung gleicher Teile eines alkylimid-freien und eines alkylimid-haltigen Farbstoffs, widerrufen und gleichzeitig die Synthese des Lumi-flavins mitgeteilt wurde. Im Zusammenhang damit war noch eine ganze Reihe weiterer Berichtigungen notwendig. Gleichzeitig teilten die Autoren mit, daß sie sich bestreben würden, hydroxylhaltige Seitenketten in 9-Stellung der Flavine einzuführen.

¹⁾ B. 67, 1936, 1939, 1454 [1934].

²⁾ B. 67, 1298 [1934], Heft vom 4. Juli.

³⁾ B. 67, 1126 [1934], Heft vom 6. Juni.

⁴⁾ R. Kuhn u. F. Bär, B. 67, 898 [1934], Heft vom 9. Mai 1934.

Als diese Mitteilung zur Veröffentlichung gelangte⁵⁾, hatten wir derartige Flavine mit hydroxylhaltiger Seitenkette bereits dargestellt und auf ihr Verhalten im Licht in neutralem und alkalischem Medium untersucht. Die betreffende Abhandlung (Synthese lacto-flavin-ähnlicher Verbindungen) traf am 18. August bei der Redaktion der *Helv. chim. Acta* ein⁶⁾.

In einer seiner letzten Abhandlungen⁷⁾ versucht R. Kuhn glaubhaft zu machen, daß das Lumichrom von ihm schon früher⁸⁾ in Form eines unreineren Präparates als Bestrahlungsprodukt des Lacto-flavins aufgefunden worden war. Der betreffende Satz in jener früheren Arbeit⁸⁾ lautet: „Beleuchtet man reines Lacto-flavin in wäßriger, neutraler Lösung lange Zeit unter Zutritt von Luft, so tritt schließlich fast vollständige Entfärbung ein. Von den dabei auftretenden farblosen Spaltstücken wurde eine Verbindung mit 26 % N krystallisiert erhalten, die bis 360° noch nicht schmilzt.“

Wenn wir in unserer Lumichrom-Arbeit diese Literatur-Stelle nicht zitierten, so geschah es, weil wir uns andernfalls kritisch mit ihr hätten beschäftigen müssen. Lumichrom enthält 23.1 % Stickstoff; aus Lacto-flavin kann überhaupt keine oberhalb 360° schmelzende Verbindung entstehen, die mehr als 23.1 % Stickstoff besitzt. Die von Kuhn und Mitarbeitern beschriebene Substanz mit 26 % Stickstoff kann daher nur aus einem sehr stark verunreinigten, vermutlich viel Purinbasen enthaltenden Ausgangsmaterial entstanden sein, und es ist selbstverständlich, daß damit die Frage, ob sie mit Lacto-flavin überhaupt etwas zu tun hatte, völlig ungewiß war. Im übrigen ist, wie wir angegeben haben, zur Lumichrom-Bildung aus Lacto-flavin nicht eine lange Belichtung nötig, da der Umsatz bereits in 1–2 Stdn. im Sonnenlicht beendet ist.

Im weiteren führen R. Kuhn und Rudy aus¹⁾, unsere Lumichrom-Formel, deren Richtigkeit sie bestätigen, sei durch unsere Versuche nicht gesichert gewesen. Wir hatten die Auswahl zwischen den möglichen isomeren Dimethyl-alloxazinen durch Vergleich der zu diesem Zweck synthetisch hergestellten Verbindungen mit Lumichrom getroffen, wobei in erster Linie die sehr charakteristischen Fluoreszenz-Farben der verschiedenen Isomeren, aber auch deren Löslichkeit und übriges Verhalten (z. B. Fähigkeit der Bildung von Molekularverbindungen) zum Vergleich benutzt wurden. Die Fluoreszenz-Farben (auch ein Äthylderivat wurde mitverglichen) sind, wie wir früher schon bemerkten, charakteristisch und erlauben die Unterscheidung leicht. Kuhn weist zwar darauf hin, daß auch 1.3-Dimethyl-alloxazin himmelblau fluoresciert und daher mit Lumichrom verwechselt werden könnte. Dieser Hinweis ist in diesem Fall gänzlich unangebracht; R. Kuhn hatte ja früher selbst¹⁰⁾, in Bestätigung älterer Arbeiten von Warburg¹¹⁾, festgestellt, daß bei der alkalischen Spaltung von Lumi-flavin bzw. Lacto-flavin Harnstoff, nicht Dimethyl-harnstoff gebildet wird, so daß die Formel des 1.3-Dimethyl-alloxazins für Lumichrom nicht in Frage kam.

⁵⁾ B. 67, 1460 [1934], Heft vom 8. August, eingegangen am 25. Juli.

⁶⁾ *Helv. chim. Acta* 17, 1165 [1934]. Darüber, sowie über die wahrscheinliche Lacto-flavin-Formel wurde auch in der Sitzung der Schweiz. Chem. Ges. am 8. Sept. a. c. vorgetragen.

⁷⁾ B. 67, 1937 [1933].

⁸⁾ B. 66, 1950 [1933].

⁹⁾ B. 67, 1936 [1934].

¹⁰⁾ B. 66, 1950 [1933].

¹¹⁾ O. Warburg u. W. Christian, *Biochem. Ztschr.* 263, 228 [1933].

Schließlich müssen wir noch auf eine Angabe von R. Kuhn, Th. Wagner-Jauregg und H. Kaltschmidt¹²⁾ über das Flavin aus Leber eingehen. Es war uns — nicht ohne Mühe — gelungen, ein Leber-Flavin rein zu erhalten¹³⁾, aber die Ausbeute war sehr klein: 300 kg Leber (Frischgewicht) ergaben nur 28 mg reines Pigment. R. Kuhn und Mitarbeiter³⁾ kritisierten diesen Befund und gaben an, daß die aus 300 kg Leber isolierte Flavin-Menge bereits in 2 kg Leber enthalten sei; sie gründeten diese Annahme darauf, daß sie nach der alkalischen Photolyse von Leber-Auszügen einen Chloroform-Extrakt gewannen, dessen Gehalt an Lumi-flavin mit dem Pulfrich-Stufen-Photometer bestimmt wurde.

Bei dem Versuch, diese 28 mg Flavin aus 2 kg Leber wirklich zu isolieren, scheinen R. Kuhn und Mitarbeiter aber auf dieselben Schwierigkeiten gestoßen zu sein wie wir, denn in einer nachfolgenden Arbeit¹⁴⁾ gelang es ihnen bloß, 48 mg Hepa-flavin aus 90 kg Leber-Preßrückständen, die etwa 300—600 kg Frisch-leber entsprechen werden, zu fassen. Diese Ausbeute liegt in derselben Größenordnung wie die von uns früher gefundene. Daß auch im Leber-Preßsaft Flavin enthalten ist, verändert diese Berechnung nicht wesentlich.

Wir möchten daher der Meinung Ausdruck geben, daß die Flavin-Bestimmungen durch kolorimetrische Messung der chloroform-löslichen Photolysenprodukte mit einer gewissen Vorsicht ausgelegt werden sollten; nicht nur deswegen, weil sie auf der (unbewiesenen) Voraussetzung beruhen, daß nur Lacto-flavin zur Bildung gelber Farbstoffe bei alkalischer Belichtung befähigt ist, sondern auch im Hinblick darauf, daß die gelbe Farbe auch von anderen Begleit-pigmenten mitbeeinflußt sein könnte. Die quantitative Isolierung des reinen Lumi-flavins würde hier schon bedeutend größere Sicherheit bieten. Daß die Arbeiten über Flavine so oft revisions-bedürftig waren, hängt wohl auch damit zusammen, daß es manchmal an der notwendigen Reinheit der Präparate gefehlt hatte.

412. Karl Zahn: Über 1,4-Dioxy-9-anthron und 1-Oxy-4,9-anthrachinon.

(Eingegangen am 14. November 1934.)

Anthrachinon und zahlreiche seiner Substitutionsprodukte gehen bei geeigneter Reduktion unter Eliminierung eines *meso*-Sauerstoffatoms in die Anthranol-Anthron-Stufe über. Versucht man, nach einer der hierfür üblichen Reduktionsmethoden vom Chinizarin aus zu dem entsprechenden 1,4-Dioxy-anthron zu gelangen, so zeigt sich, daß die Reduktion mit der Bildung von Hydro-chinizarin stehen bleibt. Es werden also lediglich 2 Wasserstoffatome aufgenommen, ohne daß unter den üblichen Bedingungen Sauerstoff eliminiert wird. Reduziert man energischer, so wird Sauerstoff aus einem Seitenkern des Moleküls herausgenommen¹⁾, eine Reaktion, die ohne weiteres verständlich ist, wenn das Hydro-chinizarin, wie ich bei anderer Gelegenheit ausführte²⁾, als 1,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-anthrahydrochinon (I) formuliert

¹²⁾ B. **67**, 1452 [1934].

¹³⁾ Helv. chim. Acta **17**, 419 [1934].

¹⁴⁾ B. **67**, 1770 [1934].

¹⁾ Liebermann, A. **212**, 15 [1882]; Dissertat. Lebrecht Cassel, Frankfurt a. M., Greifswald 1928, S. 8.

²⁾ A. **462**, 77 [1928].