

Über Galloflavin

von

J. Herzig, k. M. k. Akad., und R. Wachsler.

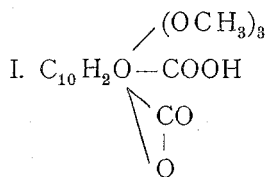
Aus dem I. chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 30. Oktober 1913.)

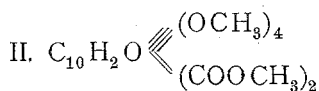
Die letzten von Herzig¹ gemeinsam mit Erdös, beziehungsweise Ruzicka ausgeführten Versuche führten dahin, für das Galloflavin die Formel $C_{12}H_2O_4(OH)_4$ aufzustellen und weiterhin die leichte Isomerisierbarkeit desselben in der Form des Tetramethylderivates zu konstatieren. Es entsteht aus dem Tetramethylgalloflavin unter Verseifung einer Methylgruppe das Trimethyloisogalloflavin $C_{12}H_3O_5(OCH_3)_3$, welches eine ausgesprochene Säure darstellt, da es sehr leicht weiter methyliert werden kann und bei der Temperatur des Schmelzpunktes Kohlensäure abspaltet. Seine Formel kann demnach in

$C_{11}H_2O_3 \begin{array}{l} \text{---} (OCH_3)_3 \\ \text{---} COOH \end{array}$ aufgelöst werden. In dieser Verbindung ist

aber außerdem noch eine Lactonbindung nachweisbar, indem bei der Aufspaltung mit Kali und Jodmethyl oder Dimethylsulfat ganz glatt aus der Verbindung $C_{11}H_2O_3(OCH_3)_3COOH$ der Ätherester $C_{10}H_2O(OCH_3)_4(COOCH_3)_2$ entsteht, welcher sich leicht und quantitativ in die Äthersäure $C_{10}H_2O(OCH_3)_4(COOH)_2$ umwandeln läßt. Wir haben demnach folgende Reihe:

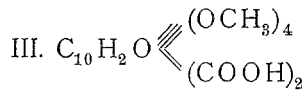


Trimethyloisogalloflavin



Methylätherester

¹ Monatshefte für Chemie, 31, 799 (1910).



Methyläthersäure.

Das Studium dieser Verbindungen war dadurch sehr erschwert, daß, wie seinerzeit schon berichtet, bei der Umwandlung des Tetramethylgalloflavins in Trimethyloisogalloflavin die Ausbeute sehr schlecht und sehr schwankend war. Als Hauptprodukt der Reaktion entstand nämlich eine amorphe Verbindung, welche sich bisher jeder Reinigung entzog.

Wir haben aber in der letzten Zeit in dieser Richtung einen namhaften Fortschritt zu verzeichnen, insofern als es gelungen ist, die Stammsubstanz aller dieser Körper, das Isogalloflavin selbst, in relativ guter Ausbeute aus dem Galloflavin darzustellen. Die Umwandlung des Isogalloflavins in seinen Tetramethyläther verläuft quantitativ und auch die Verseifung des Tetramethylo- zu Trimethyloisogalloflavin können wir jetzt nahezu mit der theoretisch geforderten Ausbeute bewerkstelligen.

Diese experimentell vollkommen abgeschlossene Versuchsreihe wollen wir im folgenden zur Wahrung unseres Arbeitsgebietes mitteilen, zumal seit der letzten Publikation von Herzig über Galloflavin schon mehr als drei Jahre verstrichen sind.

Isogalloflavin.

Löst man Galloflavin in der Kälte in der 10 bis 20fachen Menge einer wässrigen, zirka zehnpromzentigen KOH-Lösung auf, so bekommt man beim sofortigen Ansäuern einen Niederschlag, der unverändertes Galloflavin darstellt, erfolgt das Ansäuern erst nach einigen Minuten, so ist ein geringerer Niederschlag zu beobachten und nach etwa 30 Minuten ist beim Ansäuern in der Kälte gar keine Ausscheidung zu konstatieren. Läßt man die alkalische Lösung zur größeren Vorsicht noch weitere 15 Minuten stehen und säuert dann in der Kälte an, so bekommt man eine klare Lösung, welche, auf dem Wasserbad erwärmt, sich sehr stark trübt und eine weiße krystallinische Substanz ausscheidet. Diese Verbindung ist in Eisessig, Essigäther und Xylol so gut wie unlöslich und stellt, wie die weiteren

Versuche zeigen sollen, das Isogalloflavin dar. Die Ausbeute war bei den ersten Versuchen 3·8g aus 10g, beziehungsweise 8·4g aus 20g Galloflavin. Die Ausbeute ließ sich in der Folge noch bedeutend verbessern, so daß beispielsweise aus 40g Galloflavin 24·8g, respektive aus 50g 40·1g erhalten wurden. Mit Rücksicht auf die Unlöslichkeit der Substanz ist von einer Umkrystallisierung und Analyse dieser Verbindung abgesehen worden. Für die weitere Verarbeitung wurde sie dann als rein angesehen, wenn sie zweimal mit ziemlich viel Alkohol ausgekocht wurde und der letzte Alkohol nicht mehr stark gefärbt erschien. Als Beweis für die Natur dieser Substanz als Isogalloflavin mag die Tatsache dienen, daß sie, mit Diazomethan behandelt, Tetramethyloisogalloflavin liefert: Die bei dieser Einwirkung entstehende Substanz gab, aus Alkohol umkrystallisiert, rein weiße Nadeln von konstantem Schmelzpunkt 232 bis 233° C.

Die Analyse der bei 100° C. getrockneten Verbindung lieferte folgende Daten:

- I. 0·1567g Substanz gaben 0·3326g CO₂ und 0·0657g H₂O.
 II. 0·2084g Substanz gaben 0·4376g CO₂ und 0·0872g H₂O.
 III. 0·1531g Substanz gaben nach Zeisel 0·4292g AgJ.

	Gefunden			$C_{12}H_2O_4(OCH_3)_4$
	I	II	III	
C	57·89	57·26	—	57·48
H	4·65	4·65	—	4·19
OCH ₃	—	—	37·00	37·12

Die Verbindung besitzt also die Zusammensetzung eines Tetramethylogalloflavins. Nachdem der Körper rein weiß ist, der Mischschmelzpunkt mit Tetramethylogalloflavin (230 bis 234°) bei 200 bis 205° beobachtet wurde, der Mischschmelzpunkt mit Tetramethyloisogalloflavin (232 bis 234°) hingegen keine Depression zeigte, ist dieser Stoff als Tetramethyloisogalloflavin anzusprechen.

Für die Natur dieser Verbindung als Tetramethyloisogalloflavin konnte noch ein weiterer Beweis dadurch erbracht werden, daß durch Behandeln derselben mit Kali und Dimethyl-

sulfat derselbe Ätherester erhalten wurde, den Erdös seinerzeit aus dem Triäther des Isogalloflavins dargestellt hat. Bei dieser Reaktion haben wir uns streng an die Angaben von Erdös gehalten und es besaß die gewonnene Substanz den konstanten Schmelzpunkt von 92 bis 95°. Der Mischschmelzpunkt mit dem seinerzeit von Erdös erhaltenen Ätherester zeigte keine Depression.

Acetylisogalloflavin.

Zur weiteren Charakterisierung haben wir versucht, das Acetylderivat des Isogalloflavins darzustellen. Dabei war mit Rücksicht auf die anwesende, leicht abspaltbare Carboxylgruppe und auf die Möglichkeit einer Anhydrierung im vorhinein einige Vorsicht geboten. Das Isogalloflavin erwies sich aber als ziemlich widerstandsfähig, so daß in gewöhnlicher Art mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat die Substitution vorgenommen werden konnte. Es resultierte eine schöne weiße Substanz, welche konstant bei 220 bis 223° unter starkem Schäumen schmolz. Die Analysen zeigen die Anwesenheit eines Triacetyloisogalloflavins. Die Substanz wurde bei 100° getrocknet.

- I. 0·2231g Substanz gaben 0·4339g CO₂ und 0·0675g H₂O.
 II. 0·2020g Substanz gaben 0·3960g CO₂ und 0·0538g H₂O.
 III. Acetylbestimmung nach Wenzel (2 H₂SO₄ : 1 H₂O, 2 Stunden bei 100°):
 0·3780g Substanz verbrauchten nach dem Abdestillieren 29·95 cm³ einer Kalilauge vom Gehalt von 0·00543g KOH pro Kubikzentimeter.

	Gefunden			C ₁₂ H ₃ O ₅ (OCO·CH ₃) ₃
	I	II	III	
C	53·04	53·46	—	53·46
H	3·36	2·95	—	2·97
COCH ₃	—	—	32·94	31·93

Mit Rücksicht auf das Verhalten des Trimethyloisogalloflavins bei der Temperatur des Schmelzpunktes lag es nahe, auch beim Triacetylderivat das Aufschäumen beim Schmelzen mit der Abspaltung der Carboxylgruppe in Zusammenhang zu bringen. Ein zum Nachweis dieser Abspaltung ausgeführter

Versuch zeigte aber, daß sich bei der Temperatur des Schmelzpunktes keine Kohlensäure entwickelt, hingegen war ein deutlicher Geruch nach Essigsäure wahrnehmbar. Es geht also hier offenbar eine Abspaltung von Essigsäure vor sich unter Beibehaltung der vorhandenen Carboxylgruppe. Die geschmolzene Substanz, neuerdings mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat behandelt, lieferte eine Verbindung, die durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als unverändertes Triacetyloisogalloflavin erkannt werden konnte. Ein direkter Nachweis der Carboxylgruppe durch Abspaltung von Kohlensäure war also im Gegensatz zum Trimethyloisogalloflavin beim Triacetyloisogalloflavin nicht durchführbar. Die Carboxylgruppe ist trotzdem wahrscheinlich, und zwar nicht nur per analogiam mit dem Trimethylderivat, sondern ganz besonders mit Rücksicht auf das weitere Verhalten der Acetylverbindung. Das Triacetyloisogalloflavin liefert nämlich mit Diazomethan glatt ein Triacetylomethyloisogalloflavin, welches nach dem Abdestillieren des ätherischen Diazomethans rein weiß zurückbleibt und aus Eisessig in weißen Nadeln kristallisiert. Bemerkenswert ist, daß die Verbindung konstant bei 216 bis 219°C. ohne jedes Aufschäumen schmilzt. Man könnte danach glauben, daß zur Abspaltung der Essigsäure aus dem Triacetyloisogalloflavin die Anwesenheit der freien Carboxylgruppe notwendig ist. Bei der Wichtigkeit dieser Verbindung als Beweis für die Anwesenheit der Carboxylgruppe im Triacetyloisogalloflavin ist die Einwirkung von Diazomethan wiederholt worden und die so gewonnene Substanz erwies sich mit der früher erhaltenen vollkommen identisch. Die Analysen der beiden bei 100°C. getrockneten Verbindungen sollen getrennt angeführt werden.

Versuch I.

- I. 0·2374g Substanz gaben 0·4723g CO₂ und 0·0799g H₂O.
- II. 0·1808g Substanz gaben nach Zeisel 0·1053g AgJ.
- III. Acetylbestimmung nach Wenzel (2H₂SO₄ : 1H₂O, 2 Stunden bei 100°C.):
0·3747g Substanz verbrauchten 27·87cm³ KOH vom Gehalt 0·00543g pro Kubikzentimeter.

Versuch II.

- IV. 0·3146g Substanz gaben nach Zeisel 0·1774g AgJ.

	Gefunden				$C_{12}H_2O_4 \begin{cases} (OCOCH_3)_3 \\ OCH_3 \end{cases}$
	I	II	III	IV	
C	54·26	—	—	—	54·54
H	3·73	—	—	—	3·35
OCH ₃	—	7·68	—	7·44	7·41
COCH ₃	—	—	30·93	—	30·86

Übergang vom Tetra- zum Trimethylisogalloflavin.

Diese Verseifung ist, wie schon seinerzeit berichtet wurde, bisher nie glatt verlaufen und war immer in bedeutender Menge ein amorphes Nebenprodukt zu beobachten. Beim Einhalten der unten genau beschriebenen Verhältnisse kann man die Schwierigkeit überwinden, so daß man zu einer nahezu quantitativen Ausbeute an Trimethylisogalloflavin gelangt. Dieses Verfahren ist von Herrn Trenkle ausgearbeitet worden und soll nunmehr genau beschrieben werden. 1 g Tetramethylisogalloflavin wird mit 30 cm³ Methylalkohol angerührt, dann mit 30 cm³ Kali (20prozentig) und 30 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Auflösung schwach erwärmt, dann rasch gekühlt und unter Kühlung in kalte konzentrierte Salzsäure (50 cm³) gegossen. Es entsteht eine helle klare Lösung, welche höchstens schwach gelb gefärbt sein darf. Erwärmt man diese Lösung, so scheidet sich das Trimethylisogalloflavin nahezu weiß und vom richtigen Schmelzpunkte aus. Beim Beginne der Ausscheidung werden nach und nach 100 cm³ Wasser hinzugefügt und dann erkalten gelassen. Das Produkt scheidet sich so rein (ganz weiß, Schmelzpunkt 255 bis 258°) aus, wie man es bis jetzt erst nach öfterem Umkrystallisieren bekommen konnte, wobei die Reinigung mit großen Verlusten verbunden war. Die bisher beobachtete Ausbeute lag zwischen 85 und 94% der theoretisch geforderten.

Wir haben versucht, dieses modifizierte Verfahren beim Tetramethylisogalloflavin in Anwendung zu bringen. Die Ausbeute an Trimethylisogalloflavin war aber so schlecht wie früher, aus 2 g wurden 0·38 g eines orangegelben Produktes vom Schmelzpunkt 200 bis 210° C. erhalten. Mit Alkohol wird die so gewonnene Substanz zwar rein weiß und der Schmelz-

punkt geht in die Höhe, aber selbstverständlich wird die Ausbeute dadurch bedeutend vermindert.

Der Weg: Galloflavin → Isogalloflavin → Tetramethyloisogalloflavin → Trimethylisogalloflavin ist dem alten: Galloflavin → Tetramethylogalloflavin → Trimethylisogalloflavin in jeder Beziehung vorzuziehen und ist durch das Auffinden dieser Übergänge das systematische Studium der Isoderivate überhaupt erst möglich geworden. Es sind auch einige Versuche schon im Gange, über die wir noch nicht berichten möchten. Ebenso wollen wir uns auch die theoretischen Folgerungen aus den eben publizierten Versuchen noch vorbehalten.

Wir möchten nur noch einige Beobachtungen des Herrn Trenkle in bezug auf das Verhalten des Galloflavins in alkalischer Lösung mitteilen.

Verhalten des Galloflavins in alkalischer Lösung.

Wie schon oben erwähnt, bekommt man beim sofortigen Ansäuern einer alkalischen Lösung von Galloflavin eine Ausscheidung, welche als Galloflavin charakterisiert werden kann.

Auch mit Kohlensäure ist das Galloflavin aus der Lösung fällbar. 10g wurden in 300cm³ einer 5prozentigen Kalilösung gelöst und dann ein starker Strom von Kohlensäure durchgeleitet. Es schieden sich 7.1g einer Substanz aus, welche, acetyliert, als Acetylalloflavin erkannt werden konnte. Aus dem Filtrat konnten nach dem Ansäuern mit Salzsäure in der Wärme 1.18g Isogalloflavin gewonnen werden, welche durch glattes Überführen in das Tetramethyloisogalloflavin charakterisiert wurden.

Läßt man die alkalische Lösung bis zu dem Stadium stehen, wo sich mit Salzsäure nur Isogalloflavin ausscheidet, und leitet dann die Kohlensäure ein, so findet gar keine Ausscheidung statt. Es war aber dann selbst nach 20stündigem Einleiten durch Behandeln mit Salzsäure noch immer möglich, allerdings nur in geringer Menge, Isogalloflavin nachzuweisen.

Durch diese Versuche hat sich die Aussicht eröffnet, möglicherweise beim raschen Methylieren unmittelbar nach der Auflösung in Kali doch noch Derivate des noch nicht umgewandelten Galloflavins selbst darstellen zu können.

Zu diesem Behufe wurde Galloflavin derart in Alkali gelöst wie bei dem Versuche, welcher beim Einleiten von Kohlensäure 71⁰/₀ Galloflavin geliefert hatte, und diese Lösung sofort kalt mit der entsprechenden Menge Dimethylsulfat geschüttelt. Die ganze Operation hat bis zur schwach sauren Reaktion 7, bis zur stark sauren 20 Minuten gedauert. Es schied sich eine geringe Menge einer schmierigen Masse aus, welche mit Diazomethan Tetramethyloisogalloflavin lieferte (aus 40 g Galloflavin 5·1 g). Die wässrige saure Lauge wurde mit Äther im Apparate von Schacherl behandelt. Es resultierte ein ätherischer Extrakt, der nach und nach Krystalle ausschied. Die Krystalle erwiesen sich als Trimethyloisogalloflavin (in Tetramethyloisogalloflavin umgewandelt und als solches gewogen), während das ätherische Filtrat, mit Diazomethan behandelt, Tetramethyloisogalloflavin neben dem schon öfter erwähnten Ätherester $C_{10}H_2O \begin{matrix} \llcorner (OCH_3)_4 \\ \llcorner (COOCH_3)_2 \end{matrix}$ von Herzig und Erdös lieferte. Die gesamte Ausbeute war aus 40 g Galloflavin 9·4 g Tetramethyloisogalloflavin (nicht ganz rein) und 6·36 g Ätherester.

Neben diesen krystallisierten Verbindungen waren nur syrupöse amorphe Massen zu konstatieren, welche sich im Vakuum nicht destillieren ließen und wahrscheinlich vom eigentlichen nicht umgewandelten Galloflavin derivieren.

Diese Arbeit ist mit Hilfe einer Subvention der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften ausgeführt worden. Ebenso sei dankbar hervorgehoben, daß das Ausgangsmaterial uns in munifizenter Weise von der Badischen Anilin- und Sodafabrik zur Verfügung gestellt wurde.
