

XVI. (4)-Propoxy-(3)-Allylbenzoesäurediäthylamino-äthylester.

90 g p-Allylätherbenzoesäuremethylester (s. oben) wurden im Ölbad eine halbe Stunde auf 220 bis 250° erhitzt³⁴⁾ und anschließend im Vakuum fraktioniert destilliert. Der umgelagerte (4)-Oxy-(3)-allylbenzoesäuremethylester erstarrte sofort, wurde mit Petroläther gewaschen und aus Schwefelkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 60 g = 67% d. Th.

60 g dieses Esters wurden mit 40 g n-Propylbromid und 45 g Pottasche in 100 g Methyläthylketon 10 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt und wie schon angegeben weiterverarbeitet. An Ausbeute resultierten 48 g eines gelben Öles = 66% d. Th. Die Verbindung wurde mit 10%iger Natronlauge verseift. Die (4)-Propoxy-(3)-allylbenzoesäure fiel auf Zusatz von Salzsäure aus und kristallisierte aus 70%igem Alkohol. Fp. der Säure: 138°.

32 g (4)-Propoxy-(3)-allylbenzoesäure wurden mit einer Lösung von 3.5 g metallischem Natrium in 120 ccm absolutem Alkohol, dann mit 20 g Chloräthyl-diäthylamin unter Rühren 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Kochsalzes und Abdestillieren des Alkohols im Vakuum blieb das Amin als Öl zurück. Es wurde in Äther aufgenommen, dann in verdünnte Salzsäure geschüttelt, mit Kohle gereinigt und nach Filtration durch Zusatz von Pottasche erneut in Äther geschüttelt. Beim Einleiten von Salzsäuregas in die getrocknete ätherische Lösung fiel das Salz als Öl aus. Erst nach stundenlangem Stehen in einer Kältemischung (Eis + Kalziumchlorid) gelang es, einen Teil des Öles zur Kristallisation zu bringen.

Fp. des Hydrochlorids: 103°.

Cl-Bestimmung: Ber.: Cl 9.97. Gef.: Cl 10.07.

N-Bestimmung: Ber.: N 3.94. Gef.: N 3.96.

³⁴⁾ Claisen, l. c.³⁰.

680. K. W. Merz und Y. H. Wu:

Über die Glykoside der Blüten von *Linaria vulgaris* L.:
Die Konstitution des Linarins und des Pektolarins.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Die Inhaltsstoffe der Blüten des Leinkrautes, *Linaria vulgaris* L. (Scrophulariaceen), das in der Volks- und Schulmedizin besonders in früheren Zeiten eine Rolle spielte¹⁾, wurden zuerst von Walz²⁾ und dann etwas eingehender von Schlagdenhauffen und Reeb³⁾ untersucht, die darin eine Säure (Linarsäure) nachgewiesen haben

¹⁾ Näheres vgl. L. Kroeber: Das neuzeitliche Kräuterbuch, Stuttgart 1934, S. 225.

²⁾ Jahresberichte für Pharmazie 1853, 43.

³⁾ J. Pharmac. Alsace-Lorraine 1901—1902; C. R. heb. Séances Acad. Sci. 138, 763 (1904).

wollen. T. Klobb⁴⁾ stellte dann als erster für diese angebliche Linarsäure die Formel $C_{12}H_{16}O_7$ auf, beobachtete, daß sie bei thermischer Zersetzung nach Karamel roch und beim Behandeln mit Fehlingscher Lösung eine kumarinähnlich riechende Substanz vom Schmp. 36.5° und der Formel $C_6H_{10}O_2$ gab, die er Linarodin nannte. Dieses Spaltprodukt reagierte neutral, reduzierte ammoniakalische Silberlösung und war mit Wasserdämpfen leicht flüchtig. In einer weiteren Mitteilung⁵⁾ stellte Klobb fest, daß die Linarsäure von Schlagdenhauffen und Reeb in Wirklichkeit ein Glykosid ist, und gab ihr nunmehr den Namen Linarin. Bei der Spaltung dieses Glykosides, dem die Formel $C_{50}H_{50}O_{25}$ zuerteilt wurde, fand er zwei Phenole (Linarphenol und Anhydrolinarphenol), denen er die Formel $C_{16}H_{14}O_7$ bzw. $C_{16}H_{12}O_6$ gab, und zwei Moleküle eines Zuckers, von dem er annahm, daß es sich um eine Hexose handelte. Außerdem isolierte er ein zweites amorphes Glykosid, das sogenannte Pektolarin ($C_{50}H_{52}O_{26}$), das nach seinen Angaben ein Mol Wasser mehr enthält als das Linarin, beim Kochen mit Wasser zum Teil in dieses übergehen soll und bei der Hydrolyse dieselben Geneine (Linarphenol und Anhydrolinarphenol) gab wie das Linarin. In einer dritten Mitteilung⁶⁾ schließlich kam Klobb im wesentlichen zu dem Ergebnis, daß sowohl Linarin wie Pektolarin in je einer α - und β -Modifikation existieren: die natürlichen α -Formen sollen durch Behandeln mit n-Kalilauge in die β -Formen übergehen. Die β -Modifikation des Linarins soll bei der Spaltung ausschließlich Anhydrolinarphenol, die des Pektolarins dagegen nur Linarphenol geben. Die Anwesenheit von Hydroxylgruppen in den beiden Genien bewies er durch die Darstellung von Tri(?)azetyl- bzw. Dibenzoylderivaten.

Weitere Untersuchungen über die Glykoside lagen bisher nicht vor. Es erschien nicht uninteressant, diese ganzen Verhältnisse nachzuprüfen, besonders da die Vermutung ausgesprochen worden ist⁷⁾, daß die Linaria-Glykoside zu denen der Digitalis in Beziehung stehen. Auch Dragendorff⁸⁾ gibt an, daß die blühende Pflanze als Diuretikum und gegen Hydrops verwendet wird.

Aufarbeitung der Droge.

Die grob gepulverten Blüten werden mit Äther entfettet; aus dem Ätherrückstand läßt sich der schon von Klobb (l. c.) und Schmid und Rumpel⁹⁾ beschriebene Kohlenwasserstoff Hentriakontan ($C_{31}H_{64}$) isolieren. Die anschließende Extraktion der Blüten mit Alkohol ergibt nach dem Einengen des alkoholischen Auszugs eine tiefdunkle, gallertartige Masse, aus der man — wie im experimentellen Teil näher beschrieben — nach der Reinigung rund 0.4% Linarin und rund 0.8% Pektolarin (bezogen auf das Drogen-gewicht) rein erhalten kann.

⁴⁾ Bull. Soc. Chim. 35, 210 (1906).

⁵⁾ C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 145, 331 (1907).

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 3, 858 (1908).

⁷⁾ Klobb (a. a. O.).

⁸⁾ Die Heilpflanzen, Stuttgart 1898, S. 602 bis 603.

⁹⁾ Mh. Chem. 56, 97 (1930).

I. L i n a r i n.
 $C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O$.

Dieses Glykosid stellt feine, farblose Nadelchen dar, die beim raschen Erhitzen bei 265° unter Zersetzung schmelzen und sich auffallend schwer in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln lösen. In Nitrobenzol, Phenol, Anilin und Pyridin ist das Glykosid leicht löslich, ebenso in konz. Mineralsäure und Laugen, und zwar mit gelber Farbe. Seine Lösung in Essigsäure dreht stark nach links $[\alpha]_D^{18} = -100.1^\circ$ und gibt nach dem Verdünnen mit Wasser eine tiefdunkelgrüne Eisenchloridreaktion.

Beim Versuch, das Molekulargewicht des Linarins in Phenol kryoskopisch zu bestimmen, wurde in mehreren Versuchen stets nur etwa die Hälfte des errechneten Wertes gefunden. Es ist bekannt, daß bei Verwendung von wasserfreien Lösungsmitteln, besonders bei Phenol, die Molekulargewichtsbestimmung von Glykosiden zu niedrige Werte ergibt. S e e l und K e l b e r ¹⁰⁾ teilen z. B. mit, daß man beim Aloin und ebenso bei seinen Oxydationsprodukten bei der Molekulargewichtsbestimmung nach B e c k m a n n in Phenol stets die Hälfte des berechneten Wertes findet.

Die Molekulargröße wurde deshalb in der Weise bestimmt, daß man sie für das in organischen Lösungsmitteln recht leicht lösliche Hepta-azetyl-linarin festlegte. Hierbei ergaben direkte kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol und solche nach R a s t brauchbare Werte (ber. 886.4; gef. 831.5). Außerdem ließ sich aus der Azetylbestimmung dieser Substanz — unter Berücksichtigung des experimentell gefundenen Molekulargewichtes — mit ausreichender Genauigkeit das Molekulargewicht des Linarins berechnen (ber. 610.0; gef. 612.9).

Abgesehen von den später bei der Spaltung des Linarins erhobenen Befunden, konnte also schon jetzt festgestellt werden, daß dem Linarin entgegen den Angaben von K l o b b (l. c.) weder die Formel $C_{14}H_{16}O_7$ noch die von ihm später angegebene $C_{50}H_{50}O_{25}$, sondern vielmehr die Formel $C_{28}H_{32}O_{14}$ zukommt.

Bei der

S p a l t u n g d e s L i n a r i n s ,

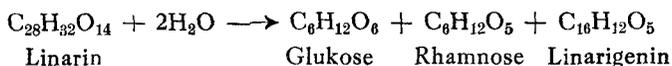
die man am besten mit starker Salzsäure durchführt, läßt sich in der Mutterlauge des kristallisierten Genins Glukose neben Rhamnose nachweisen.

Die jodometrische Gesamtzuckerbestimmung ergab (auf Glukose berechnet) einen Wert von 52%, während die Theorie für 2 Mol Hexose 54.6% fordert. Im Gärungsversuch wurde weiterhin festgestellt, daß vom Gesamtzucker 47.1% vergärbar (Glukose) sind. Schließlich konnte aus dem bei der Spaltung anfallenden Zuckergemisch, das keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte, ein Osazongemisch erhalten werden, welches sich durch Azeton in reines, durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt charakterisiertes Rhamnosazon (Schmp. 181°) und Glukosazon (Schmp. 204°) zerlegen ließ.

¹⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 2364 (1916).

In guter Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde der Geninanteil des Glykosides bei quantitativer Versuchsordnung zu 46.4% (ber. 45.4%) des Glykosides ermittelt.

Demnach erfolgt die Spaltung des Linarins nach der Gleichung:



Linarigenin.



Das bei der Hydrolyse des Linarins bereits kristallin anfallende Genin läßt sich nach dem Umkristallisieren aus Azeton und Wasser aus Nitrobenzol rein erhalten. Es stellt dann gelbliche, glänzende Nadelchen dar, die unter Abscheidung eines Sublimates bei 262° (Zers.) schmelzen. In Alkohol und Äther ist das Genin ziemlich schwer löslich, in den übrigen organischen Lösungsmitteln (außer Azeton, Nitrobenzol und Pyridin) löst es sich praktisch nicht. Seine alkoholische Lösung gibt eine sehr starke, schwarzgrüne Eisenchloridreaktion; mit Phenyl Diazoniumchlorid erhält man einen prächtig tiefroten Azofarbstoff. Die gelb gefärbte Lösung des Genins in Natronlauge wird auf Zusatz von Natriumamalgam kirschrot.

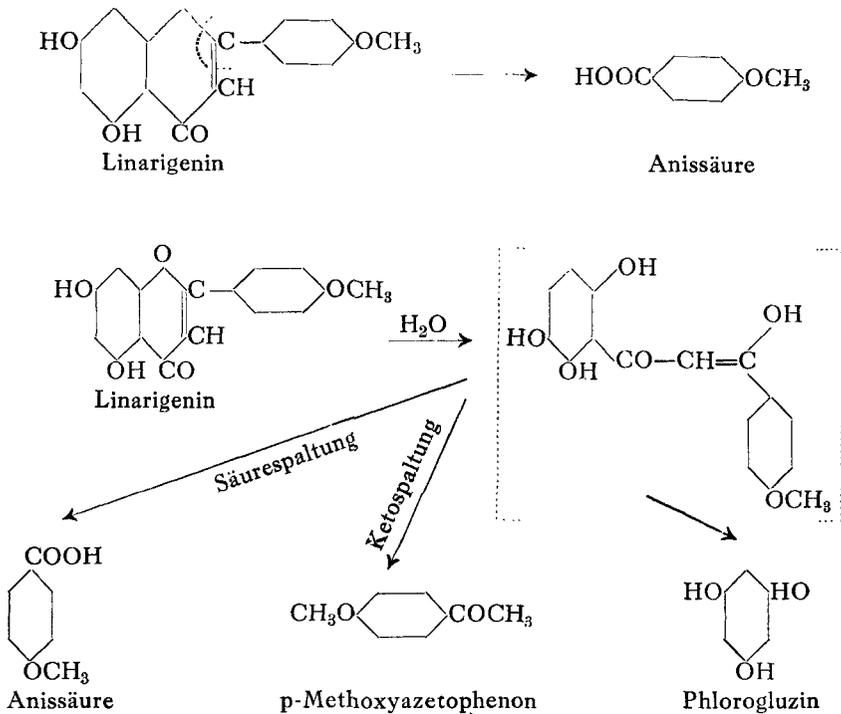
Versuche, das Genin mit Hilfe von Palladium-Bariumsulfat oder Platinoxyd bei gewöhnlichem Druck zu hydrieren, verliefen negativ.

Von den im Genin enthaltenen fünf Sauerstoffatomen liegt ein Atom als Methoxylgruppe, zwei liegen als phenolische Hydroxylgruppen vor. Man erhält nämlich leicht auf die übliche Art ein gut kristallisiertes Diazetyl- und ein Dibenzoyl-Derivat. Wenn man das Genin mit Diazomethan methyliert, wird nur ein Phenolhydroxyl methyliert. Daraus wurde, zunächst als Arbeitshypothese, der Schluß gezogen, daß ein Phenolhydroxyl benachbart zu einer Carbonylgruppe steht, während das fünfte Sauerstoffatom als Ringsauerstoffatom vorliegen dürfte, um so mehr als das entmethylierte Genin in essigsaurer Lösung bei Zugabe von Salzsäure ein dunkelgelbes Oxoniumsalz lieferte. Die — zunächst nur hypothetisch angenommene — Carbonylgruppe reagiert nicht mit den üblichen Reagenzien. Daraus wurde geschlossen, daß ein γ -Pyrone vorliegt, besonders auch, weil mit $n/_{10}$ -Natronlauge keine Aufspaltung des Pyronringes erzielt werden konnte.

Diese Annahmen wurden durch den oxydativen Abbau und die Alkalisplaltung des Linarigenins voll bestätigt. Bei der Oxydation mit hochprozentigem Wasserstoffsperoxyd in alkalischer Lösung konnte Anisäure gefaßt werden, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, durch Molekulargewichtsbestimmung nach Rast und durch Titration identifiziert wurde. Damit war diejenige Hälfte des Moleküls, welche die Methoxylgruppe trägt, chara-

terisiert. Behandelt man das Genin in einer Wasserstoffatmosphäre mit Kalilauge, so läßt sich außer Anissäure noch p-Methoxyazetophenon¹¹⁾ und Phlorogluzin fassen. Das p-Methoxyazetophenon wurde sowohl durch seinen Schmelzpunkt und den Mischschmelzpunkt mit einem synthetisch hergestellten Präparat wie auch durch die Übereinstimmung der Semikarbazone dieser beiden Substanzen und durch eine Methoxylbestimmung als solches erkannt. Das Phlorogluzin ließ sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, auch seines Trinitroproduktes, identifizieren. Als Nebenprodukt wurde Ameisensäure nachgewiesen, die daran erkannt wurde, daß sie die bekannte Reduktionswirkung gegen Quecksilber(II)-Salze und Kaliumpermanganat zeigte und die Resorzin-Schwefelsäure-Probe gab.

Diese Befunde lassen sich schematisch in folgender Weise zusammenfassen:



Wenn die angeführte Formel für das Linarigenin richtig ist, so wäre es mit dem Genin des aus *Robinia pseudoacacia* isolierten Glykosides Acaciin,

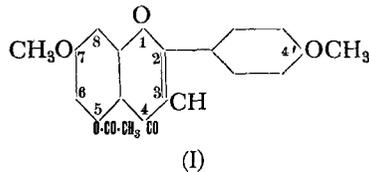
¹¹⁾ Dieses Spaltprodukt wurde von Klobb Linarodin (s. S. 127) genannt.

dem Acacetin¹²⁾, identisch. Die tatsächliche Übereinstimmung des Linarigenins mit dem Acacetin folgte aus der Gleichheit ihrer funktionellen Derivate.

Zwar gibt Hattori (l. c.) für das Dibromacacetin einen Schmelzpunkt von 254 bis 255° an, während für das Dibromderivat des Linarigenins der Schmp. 257° gefunden wurde. Andererseits liegt der Schmelzpunkt des Diazetyllinarigenins um 3° niedriger als der des Diazetylacacetins (200° gegen 203°), die Schmelzpunkte der zwei Dibenzoylderivate liegen nur 1° (200° bis 201°) auseinander. Im übrigen jedoch stimmen die jeweiligen Derivate beider Genine vollkommen überein; die Monomethyläther zeigen, auch hinsichtlich des Schmelzpunktes, vollkommene Gleichheit.

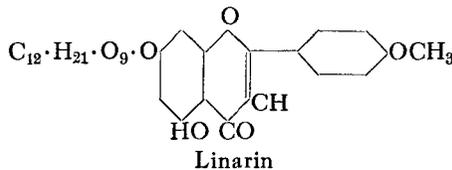
Die Glykoside Acaciin und Linarin sind jedoch nicht identisch; denn Hattori stellte fest, daß der Zuckeranteil des Acaciins ausschließlich Rhamnose (2 Mol) ist¹³⁾, während das Linarin 1 Mol Glukose und 1 Mol Rhamnose enthält.

Da das Linarin selbst noch Phenolreaktionen zeigt, müssen die Zuckerreste disaccharidartig an einer Phenolgruppe mit dem Genin verknüpft sein. Wenn es auch von vornherein wahrscheinlich war, daß sie in para-Stellung zur Carbonylgruppe stehen, so wurde doch der Beweis dafür erbracht. In das mit Diazomethan hergestellte 7-Monomethylprodukt des Linarigenins läßt sich noch eine Azetylgruppe einführen, wodurch man zu der Verbindung (I) kommt:



Spaltet man das Hepta-azetyllinarin nach Zemplén¹⁴⁾ mit Bromwasserstoff-Eisessig und methyliert das entstandene, nicht kristallisierbare 5-Mono-azetyl-linarigenin direkt mit Diazomethan, so erhält man ein Monomethyl-monoazetyl-linarigenin, das mit (I), wie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt gezeigt wurde, identisch ist.

Das Glykosid Linarin hat also entgegen den Angaben früherer Bearbeiter die Formel $C_{28}H_{32}O_{14}$ und besitzt die Konstitution:



¹²⁾ A. G. Perkin, J. chem. Soc. London 77, 423 (1900). S. Hattori, Acta phytochim. II, Nr. 3, 99 (1925).

¹³⁾ Es bleibt dann allerdings unerklärlich, wieso Hattori vom Acaciin ein Hepta-azetylderivat erhalten konnte; die von ihm angegebenen Elementaranalysen stimmen allerdings ebensogut auf ein Hexa-azetylacaciin.

¹⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2486 (1928); 53, 996 (1920).

Es ist nahe verwandt mit den Glykosiden *A c a c i i n* (aus *Robinia pseudoacacia*) und *A p i i n*¹⁵⁾ (aus *Petroselinum sativ.*), das keine Methoxylgruppe und als Zuckerkomponenten Apiose und Glukose enthält.

II. Pektolarin.



Dieses Glykosid, das nur in amorphen Zustände gefaßt werden konnte, wurde aus den Mutterlaugen des Linarins erhalten. Auch hier wurden wesentlich andere Befunde erhoben, als sie *K l o b b* (a. a. O.) mitgeteilt hat. Sowenig wie beim Linarin kommen bei diesem Glykosid zwei Formen (α - und β -Form) vor.

Im Gegensatz zum Pektolarin selbst kristallisiert seine Hepta-azetylverbindung ausgezeichnet. Ihr Molekulargewicht ergab sich zu 916, die Elementaranalyse und die Azetylbestimmung ergaben Werte, die gleichfalls für die Formel $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_{15}(\text{CH}_3\text{CO})_7$ passen. Das Azetyl-derivat dreht nach links: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -68.5^\circ$

Mehrere Versuche, aus dem azetylierten Glykosid durch Verseifen mit Alkalien oder Säuren kristallisiertes Pektolarin zu erhalten, schlugen fehl.

Schon die recht ähnlichen Drehungen des Hepta-azetyl-linarins ($[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -70.82^\circ$) und des Hepta-azetyl-pektolarins ($[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -68.5^\circ$) schienen darauf hinzuweisen, daß die Zuckerkomponenten beider Glykoside recht ähnlich, und daß auch die Genine nicht sehr verschieden sein dürften.

Das bei der Spaltung des Pektolarins mit 38%iger Salzsäure anfallende Zuckergemisch, das 60% (auf Glukose berechnet 58%) des Glykosids ausmacht, erwies sich wiederum als aus gleichen Teilen Glukose und Rhamnose bestehend. Die Anwesenheit eines Mols Glukose wurde diesmal durch die Differenz der Drehung vor und nach der Vergärung aufgezeigt, während aus der vergorenen Zuckerlösung Rhamnosazon isoliert wurde.

Bei der Spaltung des Pektolarins fiel das Genin in sehr guter Ausbeute kristallin an; es ließ sich aus Azeton leicht analysenrein erhalten und schmolz dann scharf bei 215 bis 216°¹⁶⁾. Aus den Analysen geht hervor, daß dem Pektolarigenin die Formel $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_4(\text{OCH}_3)_2$ zukommt. Schon aus Analogiegründen war es sehr wahrscheinlich, daß auch dieses Genin ein Flavon sein dürfte.

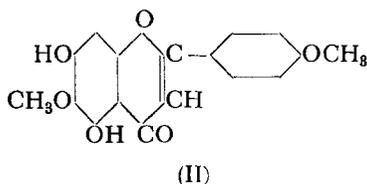
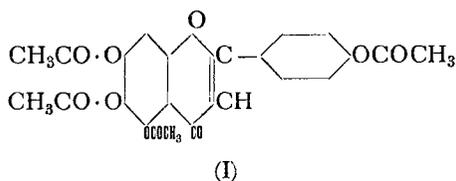
¹⁵⁾ E. Vongerichten, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 2904 (1900).

¹⁶⁾ Schmid und Rumpel geben für diese Substanz den Schmp. 200° bzw. 201° an. Mh. Chem. 57, 421 (1931) und ebenda 60, 8 (1932).

Pektolinarigenin.



Infolge der Tatsache, daß Schmid und Rumpel (l. c.) in ihren beiden Arbeiten: „Über das Anthochlor von *Linaria vulgaris*“ und „Die Konstitution des Farbstoffes der Leinkrautblüten“ aus nicht ersichtlichen Gründen die Bezeichnungen Linarin und Pektolinarin nicht erwähnen und die früheren Arbeiten über die Linariaglykoside nur insoweit zitieren, als sie angeben, daß schon „Klobb und Fandre¹⁷⁾ bei der Extraktion der ganzen (?) Pflanzen Mannit fanden“, war es erst in diesem Zeitpunkt der Untersuchung möglich, die Arbeiten dieser beiden Forscher aufzufinden¹⁸⁾. Einmal ist Schmid und Rumpel entgangen, daß die Linariablüten zwei Flavonglykoside, nämlich Linarin und Pektolinarin, enthalten, zum anderen haben sie auch nicht bemerkt, daß das von ihnen erwähnte Glykosid, das nach ihren eigenen Angaben als Zuckerkomponenten Glukose und Methylpentose enthält, dasselbe ist, das Klobb schon Jahre früher als Pektolinarin bezeichnete, und daß die erwähnte Methylpentose Rhamnose ist. Die Beweisführung für die Konstitution des Pektolinarigenins wird von Schmid und Rumpel gewissermaßen per exclusionem geführt: Sie entmethylierten den „Linariablütenfarbstoff“ mit Jodwasserstoff und unterwarfen dieses demethylierte Produkt dem alkalischen Abbau, bei dem sie p-Oxybenzoesäure und p-Oxy-azetophenon isolieren konnten. Ein Tetraazetylprodukt des demethylierten „Blütenfarbstoffs“ stimmte mit dem Tetraazetylderivat des Scutellareins (I) überein. Die Stellung der Methoxylgruppen im Pektolinarigenin bestimmten Schmid und Rumpel in der Weise, daß sie zuerst annahmen, daß das Pektolinarigenin in Stellung 4' methyliert sein dürfte. Daß die zweite Methylgruppe an C₆ sitzt, ergab sich für diese Forscher aus der Beobachtung, daß die Diazetylverbindung dieser synthetisch hergestellten Substanz (II) mit dem Diazetylderivat des Pektolinarigenins übereinstimmt und der Mischschmelzpunkt keine Depression zeigt. Die Unterschiede der Schmelzpunkte des Genins von



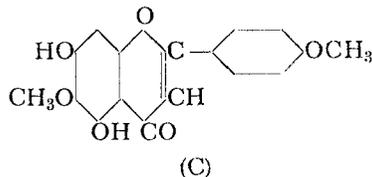
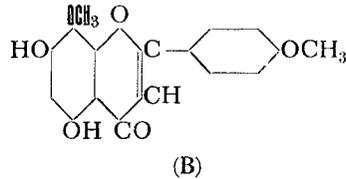
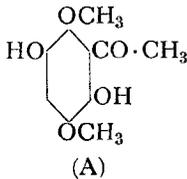
¹⁷⁾ Ohne Literaturzitat.

¹⁸⁾ Bedauerlicherweise sind diese beiden Arbeiten im Chemischen Zentralblatt auch unter den Stichworten *Linaria* und *Leinkraut* nicht aufzufinden.

Schmid und Rumpel (Schmp. 201°) und der nach einem nicht ganz eindeutigen Reaktionsverlauf¹⁹⁾ erhaltenen Vergleichssubstanz (II) (Schmp. 218°) werden von Schmid und Rumpel durch die Annahme eines Dimorphismus erklärt²⁰⁾. Diese Annahme kann durchaus nicht bestätigt werden. Die entsprechenden Präparate der beiden Forscher sowie auch ihr „Blütenfarbstoff“ vom Schmp. 201° waren nicht rein.

Bei dieser Sachlage schien es nicht unnötig, einen anderen eindeutigen Konstitutionsbeweis für das Pektolinarigenin zu führen. Bei der Alkalisplaltung des Pektolinarigenins entsteht neben Anissäure, p-Methoxyazetophenon und Ameisensäure noch 1,3,5-Trioxy-2-methoxybenzol (III), das unter dem Namen Iretol schon wiederholt als Spaltungsprodukt von Flavonen und Isoflavonen (Irigenin²¹⁾, Tectorigenin²²⁾ und Wogenin²³⁾ beschrieben ist. Dadurch, daß Iretol als Spaltungsprodukt auftrat, können dem Pektolinarigenin nur die Formeln (IV) oder (V) zukommen.

¹⁹⁾ Wessely und Moser (Mh. Chem. 56, 97 [1930]) kondensierten 4,6-Dioxy-2,5-dimethoxy-azetophenon (A) mit Anissäureanhydrid und Kaliumanisat und erhielten in den meisten Fällen eine Substanz C₁₇H₁₄O₆, (in einem von 8 Versuchen auch C₁₈H₁₆O₆), für die sie die Konstitution (B) oder (C) diskutieren, ohne selbst eine endgültige Entscheidung zu treffen.

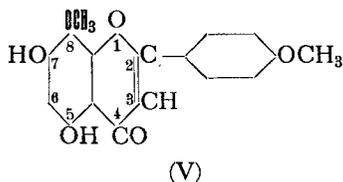
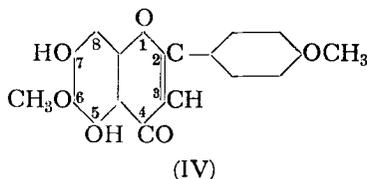
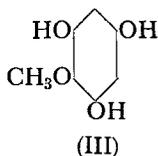


²⁰⁾ Mh. Chem. 60, 14 (1930). . . . „Der Schmelzpunkt des synthetischen Dimethyläthers lag nach der Rückgewinnung aus seinem Azetylprodukt bei 201°“ . . . und weiter: „Seine (des bei 218° schmelzenden Dimethyläthers) Umwandlung gelingt auch durch wiederholtes Schmelzen (I); schon nach dem ersten Wiederholen des Schmelzpunktes sinkt dieser von 218° allmählich, um dann nach mehrfacher Wiederholung schließlich bei 201° konstant zu bleiben.“

²¹⁾ de Laire und Tiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2015 (1893).

²²⁾ B. Shibata, J. pharmac. Soc. Japan 543, 61 (1927).

²³⁾ S. Hattori u. K. Hayashi, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 1279 (1933).



Die Entscheidung darüber, ob (IV) oder (V) die Konstitution des Pektolinarins wiedergibt, kann am einfachsten dadurch erbracht werden, daß man das Genin erschöpfend methyliert. Läge ihm Formel (V) zugrunde, so müßte das entsprechende Methylierungsprodukt bei 207 bis 208° schmelzen²⁴⁾. Tatsächlich schmilzt es aber in Übereinstimmung mit den Angaben von Robinson²⁵⁾ bei 162° und zeigte mit einem von Herrn Professor Robinson, Oxford, lebenswürdigerweise überlassenen, auf eindeutigen Wege synthetisch hergestellten 4',5,6,7-Tetramethoxy-flavon keine Schmelzpunktdepression.

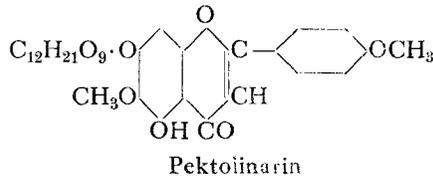
Damit ist einwandfrei bewiesen, daß die Konstitution des Pektolinarigenins die eines 5,7-Dioxy-4',6-dimethoxyflavons (IV) ist, wie auch von Schmid und Rumpel (l. c.) angenommen worden ist.

Hinsichtlich der Verknüpfungsstelle zwischen den Zuckeranteilen Rhamnose und Glukose des Pektolinarins läßt sich schon durch den positiven Ausfall der Eisenchloridreaktion beim Glykosid sagen, daß beim Pektolinarin wie beim Linarin beide Zucker disaccharidartig an ein und derselben Hydroxylgruppe verankert sein müssen. Verschiedene Versuche, das Pektolinarin mit Dimethylsulfat erschöpfend zu methylieren, um dann nach der Hydrolyse das monomethylierte Genin zu fassen und auf diesem Wege die Stellung des Zuckers zu klären, ergaben unerfreuliche Resultate. Deshalb wurde auch hier der beim Linarin beschrittene Weg eingeschlagen: das Hepta-azetyl-pektolinarin wurde mit Bromwasserstoff-Eisessig gespalten; das entstandene Monoazetylderivat kristallisierte in glänzenden, gelben Nadelchen vom Schmp. 195°, die eine braune Eisenchloridreaktion zeigten. Nach dem Methylieren mit Diazomethan entstand ein 4',6,7-Trimethoxy-5-azetoxylavon, das mit einem Präparat, welches man aus Pektolinarigenin durch Diazomethan-Methylierung und anschließende Azetylierung gewinnen kann, vollkommene Übereinstimmung zeigte.

²⁴⁾ Wessely und Moser, Mh. Chem. 56, 99 (1930).

²⁵⁾ Robinson und Schwarzenbach, J. chem. Soc. London 1930, 3822.

Das Pektolinarin ist also ein in Stellung 6 methoxyliertes Linarin; die Formeln für die beiden Glykoside der Linariablüten sind:



Experimenteller Teil.

Aufarbeitung der Linariablüten.

5 kg von aus dem Handel bezogenen Linariablüten werden scharf getrocknet, grob gemahlen und im Soxhlet solange mit Äther behandelt, bis dieser farblos abläuft und eine Probe beim Eindunsten keinen Rückstand mehr hinterläßt. Beim Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein dunkelgrünes, dickflüssiges Öl. Es wird mehrmals mit Azeton ausgekocht, das die Verunreinigungen aufnimmt und das Öl schließlich als farblose, in Blättchen erstarrende Masse zurückläßt. Diese Substanz zeigt nach dem Umkristallisieren aus Äther oder Essigester die schon von Schmid und Rumpel²⁶⁾ angegebenen Löslichkeitsverhältnisse, das Mol.-Gew. und den Schmp. (68°) des Hentriakontans.

3.023 mg Subst.: 4.00 mg CO₂; 9.48 mg H₂O.

C₃₁H₆₄. Ber.: C 85.32, H 14.67.

Gef.: C 85.53, H 14.81.

Mol.-Gew.: 0.0134 g Subst.: 0.1276 g Kampfer: Δ = 10.0°.

Ber.: 436.5. Gef.: 423.

Nachdem das Material an der Luft getrocknet ist, wird in gleicher Weise mit denaturiertem Alkohol völlig ausgezogen, wobei eine nicht unerhebliche Menge Mannit anfällt. Beim Erkalten scheidet sich aus dem auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengten Alkohol eine braunschwarze, gallertige Masse ab, die am besten auf Glassinternutschen abgesaugt wird. Zur Reinigung wird dieses Magma zuerst einmal aus der hinreichenden Menge denaturiertem Alkohol umgelöst, wodurch es seine Klebrigkeit verliert, und dann in noch feuchtem Zustand in heißem Wasser gelöst. Beim Erkalten scheidet

²⁶⁾ Mh. Chem. 57, 421 (1931).

sich daraus eine tiefgrüne Masse ab, die nach dem Absaugen in siedendes Wasser eingetragen und solange gekocht wird, bis keine Alkoholdämpfe mehr entweichen und das sich an der Oberfläche abscheidende Chlorophyll durch Abseihen vollkommen entfernt werden kann. Währenddessen hat sich das eine Glykosid (Linarin) als grauweiße Masse am Boden des Gefäßes abgeschieden²⁷⁾. Das rohe Linarin wird noch kochend heiß abgenutscht; es wiegt nach dem Trocknen 20 g = 0.4% des Drogengewichts.

Aus der Mutterlauge des rohen Linarins scheidet sich beim Abkühlen eine braune, gelatinöse Masse ab, die sich nicht ohne Schwierigkeit absaugen läßt und das zweite Glykosid (Pektolarin) darstellt. Ein kleinerer Teil dieses amorphen Glykosids wurde getrocknet, um die Ausbeute berechnen zu können: sie beträgt rund 40 g = 0.8% des Blütengewichtes.

I. Linarin.

Das Rohlinarin wird, um es von geringen Mengen noch anhaftenden Pektolarins zu befreien, mit heißem Wasser ausgekocht und dann aus einem Pyridin-Wasser-Gemisch (1 : 2) wiederholt umkristallisiert.

Das reine Linarin stellt sehr kleine, feine, weiße Nadelchen dar, die durch ihre Schwerlöslichkeit auffallen. In Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Pyridin, sind sie praktisch unlöslich; sie lösen sich nur in Anilin, Nitrobenzol und Phenol, ohne daraus beim Abkühlen wieder auszukristallisieren. Rasch erhitzt, schmilzt Linarin unter Zersetzung bei 256°, beim langsamen Erhitzen werden tiefer liegende Schmelzpunkte gefunden. Das Glykosid kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser, das auch im Vakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd nicht abgegeben wird. In Eisessig wird eine Drehung von $[\alpha]_D^{18} = -100.1^\circ$ (0.2754 g Sbst. in 10 ccm Eisessig, $\alpha = -2.6^\circ$) beobachtet.

In konzentrierten Mineralsäuren löst sich Linarin mit gelber Farbe; seine Lösung in Eisessig färbt sich auf Zusatz von wenig Eisenchlorid dunkelgrün.

4.783 mg Sbst.: 9.605 mg CO₂, 2.44 mg H₂O. — 4.967 mg Sbst.: 10.015 mg CO₂, 2.510 mg H₂O.

C₂₈H₃₂O₁₄ · H₂O. Ber.: C 55.06, H 5.61,
Gef.: C 54.78, 54.99, H 5.71, 5.61.

Hepta-azetyl-linarin.

Eine Lösung von 1 g Linarin in 10 g Pyridin bleibt mit 5 g Essigsäureanhydrid zwei Tage stehen und wird dann mit Eisstückchen versetzt. Das sich an der Gefäßwand fest abscheidende Azetylderivat wird aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Das Heptaazetyl-linarin stellt feine, farblose Nadeln vom Schmp. 123 bis 125° dar, die sich in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht lösen. Ausbeute: 75% d. Th.

²⁷⁾ Mitunter beobachtet man auch, daß das rohe Linarin sich während der Extraktion der entfetteten Blüten mit Alkohol schon zum Teil abscheidet.

Das Azetylderivat enthält wechselnde Mengen Kristallwasser, die es beim Trocknen allmählich verliert. Das letzte Molekül wird im Vakuum bei 80° über Phosphorpentoxyd auch abgegeben.

Das wasserfreie Azetylderivat dreht zu $[\alpha]_D^{20} = -70.82^\circ$ (0.4282 g Sbst.: 10 ccm Benzol; $\alpha = -3.45^\circ$).

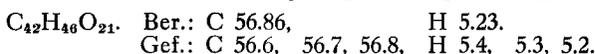
1. 4.804 mg Sbst. (14 Stden. i. V. über H_2SO_4 getr.): 9.625 CO_2 , 2.40 mg H_2O .



2. 5.590 mg Sbst. (38 Stden. i. V. über H_2SO_4 getr.): 11.415 mg CO_2 , 2.705 mg H_2O .



3. 0.1356 g, 3.427 mg, 3.060 mg Sbst. (i. V. bei 80° über P_2O_5 bis Gew.-Konst. getr.): 0.2813 g, 7.120 mg, 6.370 mg CO_2 , 0.0658 g, 1.62 mg, 1.43 mg H_2O .



Zur Azetylbestimmung wurde 6 Stden. getrocknetes Material benutzt.

0.2162 g Sbst. verbr. 15.9 ccm $n/_{10}$ -KOH.
 $C_{28}H_{25}O_{14}(CH_3CO)_7 \cdot 2H_2O. \quad \text{Ber.: (COCH}_3)_7 \text{ 32.6, Gef.: (COCH}_3)_7 \text{ 31.6.}$

Aus der Azetylbestimmung wird das Mol.-Gewicht des Linarins gefunden zu 630.9, d. h. für $C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O = 612.9$.



Mol.-Gew. (bis zur Gew.-Konstanz getrocknetes Material):

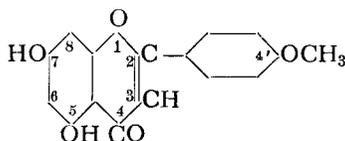
0.3330 g Sbst.: 16.4196 g Benzol: $\Delta = 0.123^\circ$.

Nach Rast:

0.0288 g Sbst.: 0.1725 g Kampfer: $\Delta = 8^\circ$. — 0.0295 g Sbst.: 0.1421 g Kampfer: $\Delta = 10^\circ$. — 0.0171 g Sbst.: 0.1260 g Kampfer: $\Delta = 6.5^\circ$.

$C_{42}H_{46}O_4. \quad \text{Ber.: Mol.-Gew. 886.4.} \\ \text{Gef.: Mol.-Gew. 824, 836, 830, 836 (i. M. = 831.5).}$

Spaltung des Linarins.



Linarigenin-Acacetin-5,7-Dioxy-4'-methoxyflavon.

Zu einer Aufschwemmung von 5 g Linarin in 100 ccm kochendem Wasser gibt man in der Siedehitze 150 ccm 38%ige Salzsäure langsam zu. Das Glykosid geht allmählich mit gelber Farbe klar in Lösung und nach wenigen Minuten beginnt dann die Abscheidung von gelben, flockigen Kristallgebilden, deren Menge bei weiterem Kochen rasch

zunimmt. Nach ungefähr einer halben Stunde ist das Gefäß von einem gelben Kristallbrei angefüllt, den man nach dem vollständigen Erkalten absaugt. Das Genin wird zweimal in Azeton gelöst, in der Hitze vorsichtig Wasser zugegeben und dann noch einmal aus Nitrobenzol umkristallisiert, es bildet dann gelbliche, glänzende Nadeln, die bei 262° unter Zersetzung und Abscheidung eines Sublimats schmelzen. Ausbeute: fast quantitativ.

Das Genin löst sich gut in Azeton, schwerer in Alkohol und Äther, in den übrigen organischen Lösungsmitteln ist es praktisch nicht löslich. Seine alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid tief-schwarzgrün gefärbt. Mit Phenyl diazoniumchlorid erhält man auf die übliche Art leicht einen tiefroten, in Essigester, Benzol und Chloroform leicht löslichen Azofarbstoff. In Natronlauge löst sich das Genin mit gelber Farbe; diese Lösung wird auf Zusatz von Natriumamalgam rot.

Beim Versuch, das Genin katalytisch mit Palladium-Bariumsulfat zu hydrieren, wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

3.345 mg Sbst.: 8.29 mg CO₂, 1.33 mg H₂O. — 4.338 mg Sbst.: 10.71 mg CO₂, 1.71 mg H₂O. — 0.1040 g Sbst.: 0.0758 g AgJ. — 3.529 mg Sbst.: 2.725 mg AgJ.

C₁₆H₁₂O₅. Ber.: C 67.58, H 4.26, OCH₃ 10.9.
Gef.: C 67.59, 67.33, H 4.45, 4.41, OCH₃ 9.62, 10.4.

Spaltzucker des Linarins.

Die salzsaure Mutterlauge des Linarigenins wird im Vakuum auf ungefähr ein Drittel eingengt²⁹⁾, dann mit Natronlauge neutralisiert und nach dem Abfiltrieren einiger dunkler Flocken im Vakuum bis zum zähen Sirup eingedunstet. Dieser wird mit absolutem Alkohol heiß ausgezogen, vom ungelösten Natriumchlorid abfiltriert und wiederum zum Sirup eingengt. Im Verlauf von mehreren Tagen zeigt der Sirup keine Neigung zur Kristallisation. Ein Teil des Sirups, der Dextrorotation aufweist, wird in der üblichen Weise mit Phenylhydrazin behandelt. Ein Teil des entstandenen Osazongemisches löst sich in Azeton, nach dessen Abdunsten es, aus Benzol umkristallisiert, den Schmp. des Rhamnosazons (181°) aufweist. Der Mischschmp. mit aus reiner Rhamnose hergestelltem Osazon gibt keine Depression.

Der in Azeton unlösliche Teil des Osazongemisches zeigt nach dem Umkristallisieren aus 60%igem Alkohol den Schmp. 204°; der Mischschmp. mit Glukosazon ergibt keine Depression.

Ein anderer Teil des Sirups wird in Wasser aufgenommen. Der Gehalt dieser Lösung an Gesamtzucker wird jodometrisch (verbr. für 10 ccm der Lösung 7.6 ccm ⁿ/₁₀-Jodlösung) zu 0.68% ermittelt (berechnet als Glukose).

Im Gärungssaccharimeter wurde ein Gehalt von 0.32% Glukose ermittelt, so daß 0.36% des Gesamtzuckers auf Rhamnose entfallen.

²⁹⁾ Im Destillat läßt sich Methylfurfurol, das von einer Methylpentose (Rhamnose) stammt, mit 38%iger HCl und Azeton, durch die eine himbeerrote Färbung entstand, nachweisen.

Quantitative Spaltung des Linarins
und quantitative Gesamtzuckerbestimmung.

Eine Lösung von 0.2178 g Linarin in 4 ccm 38%iger Salzsäure bleibt über Nacht im Eisschrank stehen und wird nach Zugabe von 8 ccm Wasser eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgeschiedene Genin wird nach dem Absaugen und Nachwaschen bis zum konstanten Gewicht getrocknet und gewogen: 0.1020 g.

Das Filtrat wird mit Kalilauge neutralisiert und mit wenig Tierkohle entfärbt. Nach Zusatz von 20 ccm n_{10} -Jodlösung und 10 ccm n_{15} -Kalilauge läßt man 20 Min. stehen und titriert nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure mit n_{10} -Natriumthiosulfat zurück.

Verbr. 12.6 ccm n_{10} -Jodlösung = 0.1135 g Zucker (als Glukose).

Ber.: Genin = 45.4%, Zucker (Glukose) = 54.6%.

Gef.: Genin = 46.4%, Zucker = 52%.

Dibenzoylverbindung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0.5 g Genin in 10 ccm Pyridin bleibt mit 2 g Benzoylchlorid 24 Stunden stehen und wird dann mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt stellt nach dem Umkristallisieren aus Benzol farblose, feine Nadeln vom Schmp. 200°²⁹⁾ dar.

4.864 mg Sbst.: 13.030 mg CO₂, 1.830 mg H₂O.

$C_{16}H_{10}O_5(C_7H_5O)_2$. Ber.: C 73.20 H 4.10.

Gef.: C 73.1 H 4.2.

Mol.-Gew.: 0.0087 g Sbst. in 0.1114 g Kampfer: $\Delta = 6.8^{\circ}$.

Ber.: 492 Gef.: 459.

Diazetylverbindung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0.2 g Genin in 5 ccm Pyridin wird mit 0.6 g Essigsäureanhydrid versetzt und 18 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von 40 ccm Wasser scheidet sich das Azetylierungsprodukt fest ab und stellt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 200°³⁰⁾ dar. Ausbeute: 0.21 g.

0.2327 g Sbst.: 11.92 ccm n_{10} -KOH (nach Freudenberg). — 3.383 mg Sbst.: 8.055 mg CO₂; 1.360 mg H₂O.

$C_{16}H_{10}O_5(C_2H_3O)_2$. Ber.: C 65.21 H 4.33 (CH₃CO)₂ 23.4.

Gef.: C 64.94 H 4.50 (CH₃CO)₂ 22.1.

Mol.-Gew.: 0.0128 g Sbst. in 0.1528 g Kampfer: $\Delta = 8.6^{\circ}$.

Ber.: 368. Gef.: 390.

Methylierung des Linarigenins mit Diazomethan.

In eine Lösung von 0.5 g Genin in 50 ccm Azeton wird die aus 5 g Nitrosomethylharnstoff entwickelte Menge Diazomethan in ätherischer Lösung eingeleitet. Nach 24stündigem Stehen wird dasselbe Verfahren noch einmal wiederholt und nach einem weiteren Tag das Azeton-Äther-Gemisch ab-

²⁹⁾ Vgl. Hattori, Acta phytochim. 20, 105 (1925).

³⁰⁾ G. Hattori gibt für diese Substanz Schmp. 203° an, den wir trotz wiederholten Umkristallisierens nicht erreichen konnten (Acta phytochim. Vol. II, Nr. 3, 99 [1925]).

destilliert. Der Rückstand stellt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol gelbliche Nadeln vom Schmp. 170° dar.

3.770 mg Sbst.: 5.73 mg AgJ.

$C_{17}H_{14}O_5$. Ber.: $(OCH_3)_2 = 20.13$. Gef.: $(OCH_2)_2 = 20.18$.

Azetylierung des Mono-methoxy-linarigenins.

Eine Lösung von 0.5 g des vorstehend beschriebenen Mono-methoxygenins in 5 ccm Pyridin wird mit 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und der Ansatz nach 10stündigem Stehen bei Zimmertemperatur in Eiswasser gegossen. Der farblose kristalline Niederschlag stellt nach dem Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol feine Nadelbüschel vom Schmp. 196° dar.

2.640 mg Sbst.: 6.480 mg CO_2 , 1.182 mg H_2O .

$C_{19}H_{16}O_6$. Ber.: C 67.04 H 4.8.

Gef.: C 66.94 H 5.0.

Bromierung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0.2 g Genin in der hinreichenden Menge Eisessig wird mit einer Brom-Eisessig-Lösung bis zur eben bestehenbleibenden Gelbfärbung versetzt. Der entstandene Niederschlag (0.22 g) wird aus viel Benzol umkristallisiert und stellt dann tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 257° (Zersetzung) dar.

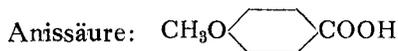
5.012 mg Sbst.: 8.120 mg CO_2 , 1.070 mg H_2O . — 3.452 mg Sbst.: 2.696 mg AgBr.

$C_{16}H_{12}O_5Br_2$. Ber.: C 43.46 H 2.26 Br 36.17.

Gef.: C 44.18 H 2.39 Br 33.22.

Oxydativer Abbau des Genins.

1. Mit Hydroperoxyd:

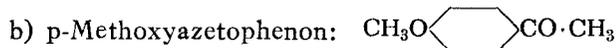


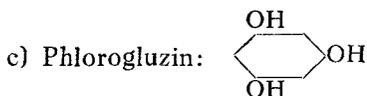
Zu einer Lösung von 0.3 g Genin in 30 ccm 15%iger Kalilauge läßt man 15 ccm 30%iges Hydroperoxyd langsam zutropfen. Die braune Lösung wird unter Erwärmung hellgelb. Nach dreistündigem Stehen wird mit Schwefelsäure angesäuert, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet, der abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert wird. Der Schmp. (182°), die ausbleibende Depression des Mischschmelzpunktes mit Anissäure, das Ergebnis der Molekulargewichtsbestimmung und der Titration beweisen, daß Anissäure vorliegt.

Mol.-Gew. nach Rast: 0.0123 g Sbst. in 0.106 g Kampfer: $\Delta = 31^\circ$; durch Titration: 0.0851 g Sbst.: 5.54 ccm n_{10} -KOH.

$C_8H_4(OCH_3) \cdot COOH$. Ber.: 152. Gef.: 150, 154.

2. Mit Alkali:





d) Ameisensäure: HCOOH .

Zu 1 g Genin, das sich in einem mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen Langhalskolben befindet, wird unter Durchleiten von Wasserstoff eine Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 12 ccm Wasser zugesetzt. Der Ansatz wird für 200 Minuten im gelinden Sieden erhalten und dann unter Eiskühlung tropfenweise 10 g 50%iger Schwefelsäure zugefügt. Jetzt erst wird die Wasserstoffdurchleitung unterbrochen. Der Inhalt des Reaktionsgefäßes wird abgesaugt und der Rückstand (R) bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft getrocknet. Er wird dann in einem kleinen Soxhlet mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird zweimal mit je 5 ccm 10%iger Sodalösung und dann noch einmal mit Wasser gewaschen. Aus dieser alkalischen Waschflüssigkeit fällt beim Ansäuern mit Schwefelsäure Anissäure aus, die nach dem Umkristallisieren durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wird.

Die Ätherlösung hinterläßt nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und vorsichtigem Einengen eine angenehm riechende weiße Masse vom Schmp. 37° , die sich übrigens in geringen Spuren auch im Rückflußkühler des Reaktionsgefäßes findet. Ihr Methoxygehalt³¹⁾ und die Tatsache, daß der Mischschmelzpunkt der Substanz mit aus Anisol und Essigsäureanhydrid synthetisch hergestelltem p-Methoxy-azetophenon keine Depression aufweist, sowie schließlich die Übereinstimmung ihres Semikarbazons im Schmp. und Mischschmp. (197°) mit dem des synthetischen Vergleichspräparates erwiesen die Substanz als p-Methoxy-azetophenon.

Das Filtrat des ursprünglichen Rückstandes (R) wird mit Kaliumcarbonat gegen Lackmus neutralisiert und durch die Lösung ungefähr 10 Minuten lang ein lebhafter Kohlensäurestrom geleitet. Man nutschts vom ausgeschiedenen Kaliumbikarbonat ab und zieht im Perforator mit Äther aus. Der getrocknete und eingedunstete Äther hinterläßt Phlorogluzin, das durch Schmp. und Mischschmp. (219°) und durch Schmp. und Mischschmp. ($165\text{--}166^{\circ}$) seines Trinitroderivates identifiziert wird.

Die im Perforator befindliche Flüssigkeit wird mit Schwefelsäure angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die übergehende Flüssigkeit reagiert sauer und entfärbt Kaliumpermanganat. Beim Kochen des Destillats mit Quecksilber(II)salz scheidet sich graues metallisches Quecksilber ab; weiterhin gibt das Destillat auf Zusatz von wenig Resorzin beim Unterschichten mit konz. Schwefelsäure einen orangefarbenen Ring. Durch diese Reaktion ist Ameisensäure nachgewiesen.

³¹⁾ 2.705 mg Sbst.: 4.15 mg AgJ.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{O} \cdot \text{OCH}_3$. Ber.: OCH_3 20.6. Gef.: OCH_3 20.3.

Spaltung des Hepta-azetyl-linarins mit Bromwasserstoff-Eisessig³²⁾.

Eine Lösung von 0.65 g des azetylierten Glykosids in 1.2 ccm Chloroform bleibt nach dem Versetzen mit 6.5 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Verdünnen mit 6.5 ccm Chloroform gießt man in Eiswasser, wobei eine ganz geringe Menge nicht azetylierten Genins ausfällt. Die abgetrennte Chlorformschicht wird mehrmals mit Eiswasser gewaschen: hierbei scheidet sich jeweils eine Mittelschicht von farblosen Flocken ab, die abgetrennt und zuerst mit ganz wenig Chloroform und nach dem Trocknen mit Wasser gewaschen werden. Diese Substanz, die sich nicht umkristallisieren läßt, zeigt einen unscharfen Schmp. von ungefähr 150° und gibt eine positive Eisenchloridreaktion.

Zu seiner Charakterisierung wird dieses Spaltprodukt in ätherischer Lösung mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehengelassen. Nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand aus 96%igem Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle umkristallisiert. Man erhält feine, farblose Nadelchen, die bei 196° schmelzen und deren Mischschmp. mit dem früher beschriebenen Monoazetyl-monomethoxy-linarigenin keine Depression gibt.

II. Pektolinarin.

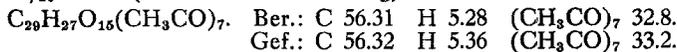
Die bei der Aufarbeitung der Linariablüten anfallende braune, gelatinöse Masse wird unter Zusatz von Tierkohle wiederholt aus viel heißem Wasser umgelöst; sie wird dadurch blaßgelb, ohne ihre amorphe Struktur zu verlieren. Nach dem Trocknen schmilzt sie unter Zersetzung zwischen 240° und 250°. Sie ist in den gleichen Lösungsmitteln, allerdings viel leichter, löslich wie das Linarin. Emulsin und Hefe spalten die Substanz nicht. Zur Charakterisierung wird zunächst das Azetylderivat hergestellt.

Hepta-azetyl-pektolinarin.

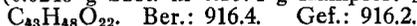
20 g vorgereinigtes, scharf getrocknetes Pektolinarin werden mit 10 g entwässertem Natriumsulfat gut gemischt und mit 100 g Essigsäureanhydrid 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man gießt dann auf Eis, wobei sich ein tiefdunkles Öl abscheidet, das allmählich beim wiederholten Durchkneten mit Eiswasser fest wird. Nach dem Absaugen und nochmaligem Behandeln mit Eiswasser kocht man das Rohprodukt wiederholt mit 80%igem Alkohol aus, aus dem das Azetylprodukt durch Zusatz von rund 50% Wasser ausfällt. Schließlich löst man die scharf getrocknete Substanz in Äther und erhält sie auf vorsichtigen Zusatz von Petroläther in Form farbloser mikroskopisch kleiner Kristalle vom Schmp. 134 bis 138° rein. Ausbeute: 5 g. Das Hepta-azetyl-pektolinarin dreht links:

$$[\alpha]_D^{18} = -68.5^\circ. \quad (0.4468 \text{ g Sbst.}, 10 \text{ ccm Benzol}, \alpha = -3.48^\circ).$$

2.840 mg Sbst.: 5.865 mg CO₂, 1.36 mg H₂O. — 0.3868 g Sbst.: verbr. 29.6 ccm n₁₀-KOH (nach F r e u d e n b e r g).

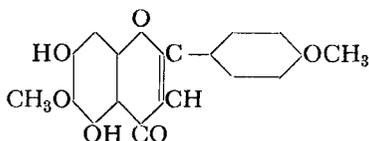


M o l. - G e w.: (0.0246 g Sbst. in 0.1074 g Kampfer: $\Delta = 10.0^\circ$).



³²⁾ Vgl. Z e m p l é n, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 2486 (1928).

Spaltung des Pektolarins.



Pektolarigenin.

5,7-Dioxy-4',6-dimethoxy-flavon.

Das noch feuchte Pektolarin löst man in der hinreichenden Menge 38%iger HCl, läßt zuerst 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann solange auf dem Wasserbad, bis die Abscheidung einer gelben, mikrokristallinen Masse beendet ist. Nach dem Erkalten verdünnt man mit ungefähr derselben Menge Wasser, saugt das abgeschiedene Genin ab und wäscht es säurefrei. Das nach dem Trocknen grünlich werdende Pulver löst man in einer hinreichenden Menge heißen Azetons, entfärbt durch Kochen mit Tierkohle und destilliert dann $\frac{3}{4}$ des Lösungsmittels ab. Man gibt vorsichtig so wenig Wasser zu, daß noch keine Trübung entsteht und läßt auf dem Wasserbad allmählich erkalten. In kurzer Zeit scheidet sich das Genin in feinen gelben Nadeln ab, die man solange abwechselnd aus Alkohol und verdünntem Azeton umkristallisiert, bis der Schmp. bei 215 bis 216° liegt.

In Wasser, Benzol, Chloroform und Petroläther ist das Genin unlöslich; es löst sich in Alkohol, Azeton, Äther, Essigester und Nitrobenzol.

3.635 mg Sbst.: 8.675 mg CO₂, 1.470 mg H₂O. — 5.938 mg Sbst.: 14.22 mg CO₂, 2.41 mg H₂O. — 3.197 mg Sbst.: 4.700 mg AgJ.

C₁₆H₈O₄(CH₃O)₂. Ber.: C 64.97, H 4.46 (OCH₃)₂ 19.74.
Gef.: C 65.1, 65.3 H 4.5, 4.5 (OCH₃)₂ 19.42.

Diazetyl-pektolarigenin³³⁾.

0.4 g Genin werden mit 0.8 g entwässertem Natriumazetat und 12 ccm Essigsäureanhydrid 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Ohne Rücksicht auf die entstandenen Kristalle wird nach dem Erkalten mit 10 ccm Methanol und dann mit so viel Wasser versetzt, daß das Azetylprodukt vollständig ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol stellt es farblose Nadeln vom Schmp. 151° dar.

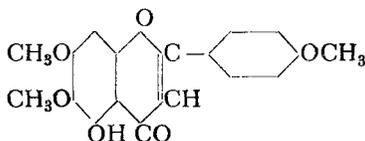
4.720 mg Sbst.: 10.99 mg CO₂, 1.86 mg H₂O. — 0.1621 g Sbst. verbr. 8.0 ccm n_{10}^2 -KOH (nach F r e u d e n b e r g).

C₁₇H₁₂O₆(CH₃CO)₂. Ber.: C 63.3 H 4.52 (CH₃CO)₂ 21.6.
Gef.: C 63.5 H 4.41 (CH₃CO)₂ 21.2.

³³⁾ Vgl. Mh. Chem. **60**, 16 (1932).

Methylierung des Pektolarigenins.

a) mit Diazomethan:



5-Oxy-4',6,7-trimethoxy-flavon.

Eine möglichst konzentrierte Lösung von 0.5 g Genin in Azeton läßt man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen, engt dann etwas ein und gibt erneut für 8 Stunden nochmals ätherische Diazomethanlösung zu. Alsdann dampft man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Die blaßgelben Nadelchen schmelzen bei 188° und geben in verdünnter alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid eine schwache Phenolreaktion.

3.332 mg Subst.: 8.065 mg CO₂, 1.450 mg H₂O.C₁₅H₁₆O₆. Ber.: C 65.85 H 4.88.

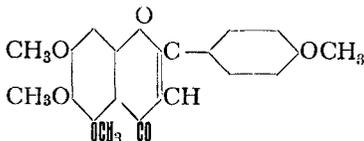
Gef.: C 66.01 H 4.76.

Dieses Trimethoxyflavon (0.2) gibt mit Essigsäureanhydrid (2 ccm) in 4 ccm Pyridin auf die übliche Art ein Monoazetylprodukt, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol oder aus Essigester auf Zusatz von Petroläther in farblosen Blättchen vom Schmp. 168° rein erhalten wird.

2.583 mg Subst.: 6.114 mg CO₂, 1.183 mg H₂O.C₂₀H₁₈O₇. Ber.: C 64.87 H 4.9.

Gef.: C 64.6 H 5.1.

b) mit Dimethylsulfat:

4',5,6,7-Tetramethoxyflavon³⁴⁾.

In eine am Rückflußkühler siedende Lösung von 0.5 g Genin in möglichst wenig Azeton (etwa 50 ccm) läßt man gleichzeitig 10 g Dimethylsulfat und 10% mehr als die berechnete Menge 15%iger Natronlauge zutropfen. Das sich tiefdunkel abscheidende Methylierungsprodukt wird nach dem Absaugen und Trocknen fünfmal mit je 15 bis 17 ccm Äther ausgekocht; die ätherischen Auszüge hinterlassen nach dem Verdunsten das Tetramethoxyflavon, das nach dem Umkristallisieren aus Äther oder Essigester bei 162° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit einem von R. Robinson³⁵⁾ über das 4',5,6,7-Tetra-

³⁴⁾ Vgl. R. Robinson, J. chem. Soc. London 1930, 822.³⁵⁾ Wir sind Herrn Robinson für die liebenswürdige Überlassung dieses Vergleichspräparates zu Dank verpflichtet.

methoxyflaviniumchlorid synthetisch dargestellten 4',5,6,7-Tetramethoxyflavon, das gleichfalls bei 162° schmolz, zeigte keine Depression.

2.911 mg Sbst.: 7.125 mg CO₂, 1.430 mg H₂O.

C₁₉H₁₈O₆. Ber.: C 66.75 H 5.5.
Gef.: C 66.7 H 5.3.

Zu demselben Tetramethoxyflavon gelangt man mit besserer Ausbeute nach folgendem Verfahren:

Man gibt zu einer alkoholischen Lösung des Genins die berechnete Menge Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung und fällt mit Ather das Kaliumsalz des Flavons aus. Nach dem scharfen Trocknen wird es im Achatmörser mit einem Überschuß von Dimethylsulfat innig verrieben und bleibt über Nacht stehen, wobei die ursprünglich gelbe Farbe in Weiß übergeht. Nach dem Behandeln mit Wasser erhält man das Tetramethoxyflavon durch Umkristallisieren aus Essigester rein.

Bestimmung des Gesamtzuckergehalts des Pektolinarins.

Eine Lösung von 0.685 g Pektolinarin in 5 ccm 38%iger Salzsäure läßt man über Nacht im Eisschrank stehen, verdünnt dann mit 15 ccm Wasser und erhitzt auf dem Wasserbade bis zur völligen Ausfällung des Genins. Das Filtrat vom Genin wird mit Natronlauge neutralisiert, mit wenig Tierkohle entfärbt und alsdann der Zucker jodometrisch bestimmt (s. S. 140). Es werden 45.47 ccm ⁿ/₁₀-Jodlösung verbraucht, was einem Gehalt von 0.408 g Hexose (berechnet als Glukose) entspricht (1 ccm ⁿ/₁₀-Jodlösung = 9 mg Glukose).

Für 2 Mol Glukose ber.: 58%; gef.: 60%.

Nachweis und quantitative Bestimmung der Zuckeranteile im Pektolinarin.

Ein aliquoter Teil der bei der Glykosidspaltung anfallenden wässrig-salzsäuren Zuckerlösung wird mit Bleikarbonat neutralisiert, vom Bleichlorid abgetrennt, mit Tierkohle behandelt und auf 25 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte eine Drehung von $\alpha = + 0.82^\circ$. Ein Teil der Lösung (15 ccm) wies nach der Gärung eine Drehung von $\alpha = + 0.11^\circ$ auf. Aus einem anderen Teil (0.4 ccm) wurde im Lohnstein'schen Gärungssaccharimeter die vergärbare Hexose quantitativ bestimmt und zu 1.2% gefunden. Aus der Differenz der Drehung und dem Prozentgehalt an vergärbarer Hexose ergibt sich die spezifische Drehung dieser Hexose zu:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = \frac{0.71 \cdot 100}{1.2 \cdot 1} = + 59.1^\circ,$$

während für Glukose $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 52.5^\circ$ gefordert wird. Da keine andere vergärbare Hexose eine auch nur ähnliche spezifische Drehung aufweist, muß diese Hexose Glukose sein.

Aus der nach der Vergärung verbleibenden Zuckerlösung wurde ein Osazon hergestellt, dessen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (181°) mit dem Rhamnosazon übereinstimmt.

Die ursprüngliche Zuckerlösung weist, nach dem jodometrischen Verfahren bestimmt, einen Gesamtzuckergehalt von 2.34% auf (2 ccm der Zuckerlösung verbr. 5.19 ccm $\frac{n}{10}$ -Jodlösung).

Gesamtzucker:	2.34%,
Glukose:	1.20%,
Rhamnose:	1.14%,

d. h. die Zuckerkomponente besteht aus einem Mol. Glukose und einem Mol Rhamnose.

Oxydativer Abbau des Pektolarigenins.

1. mit Hydroperoxyd: CH_3O  COOH Anissäure

Zu einer Aufschwemmung von 0.5 g Genin in 15 ccm Wasser wird tropfenweise 15%ige Kalilauge bis zur völligen Lösung zugegeben. Auf Zusatz von 5 ccm 30%igem Hydroperoxyd tritt schon nach 30 Min. völlige Entfärbung ein. Nach dem Stehen über Nacht wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag in Äther aufgenommen. Der Äther hinterläßt 0.2 g eines kristallinen Rückstandes, der nach dem Umkristallisieren aus Benzol durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (182°) als Anissäure identifiziert wird.

2. mit Alkali:

Anissäure: CH_3O  COOH

p-Methoxy-azetophenon: CH_3O  $\text{CO} \cdot \text{CH}_3$

Iretol: CH_3O  OH

Ameisensäure: HCOOH .

0.6 g Pektolarigenin werden in gleicher Weise, wie für Linarigenin (S. 142) angegeben, mit 10 ccm Wasser und 3 g Kaliumhydroxyd 100 Min. behandelt. Nach Ansäuern mit 50%iger Schwefelsäure wird abgesaugt und der Rückstand (R), genau wie oben beschrieben, weiterverarbeitet. Er erweist sich als ein Gemisch von Anissäure (Schmp. u. Mischschmp. 182°) und p-Methoxyazetophenon (Schmp. und Mischschmp. des Semikarbazons: 192°).

Das Filtrat des Rückstandes (R) wird mit einem Überschuß von Natriumbikarbonat versetzt, abgesaugt und das Filtrat im Perforator mit Äther extrahiert. Der bei tiefer Temperatur im Vakuum (zur Vermeidung von Verharzung) verdunstete Äther hinterläßt einen Kristallbrei, der beim Behandeln mit Chloroform fest und durch Umkristallisieren aus Essigester und Chloroform rein erhalten wird. Die Substanz

zeigt den Schmp. 186° und gibt mit einem synthetisch³⁶⁾ hergestellten Iretol keine Depression.

3.455 mg Subst.: 6.85 mg CO₂, 1.664 mg H₂O. — 3.560 mg Subst.: 5.245 mg AgJ.

C₇H₈O₄. Ber.: C 53.85 H 5.13 OCH₃ 19.87.
Gef.: C 54.07 H 5.39 OCH₃ 19.45.

Spaltung des Hepta-azetyl-pektolarins mit Bromwasserstoff-Eisessig³⁷⁾.

Eine Lösung von 4 g azetyliertem Glykosid in 15 ccm Chloroform läßt man nach dem Versetzen mit 15 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man verdünnt dann mit 15 ccm Chloroform und gießt in Eiswasser. Hierbei fällt eine geringe Menge eines Niederschlages aus, der sich als Pektolarigenin erweist. Die Chloroformschicht wird bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit Wasser gewaschen, das Chloroform getrocknet und auf ein Drittel eingengt. Beim Versetzen mit Petroläther scheidet sich eine gelbliche, klebrige Masse ab, die noch Phenolreaktion zeigt und durch Umkristallisieren aus verdünntem Azeton in glänzenden, gelben Nadelchen vom Schmp. 195° rein erhalten wird. Diese Substanz wird in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert. Man erhält so ein Produkt, das mit dem früher beschriebenen 4,6,7-Trimethoxy-5-azetoxy-flavon identisch ist, wie sich durch Übereinstimmung von Schmp. und Mischschmp. (168°) ergibt.

³⁶⁾ Emil Kohnen, Mh. Chem. 20, 3926 (1899).

³⁷⁾ Vgl. Zemplén, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2486 (1928).

Bücherschau.

Pharmazeutischer Kalender 1936. Herausgegeben von Conrad Skibbe. In zwei Teilen. Fünfundzwanzigster Jahrgang (76. Jahrgang des Pharm. Kalenders für Norddeutschland). 1. Teil: Handbuch mit 414 Seiten, 2. Teil: Adreßbuch mit 344 Seiten. Berlin 1936, Verlag von Julius Springer. Preis geb. 10.50 RM.

Die vielfachen und tiefgreifenden Änderungen auf allen Gebieten der Pharmazie im vergangenen Jahre, besonders auch auf dem Gebiete der Gesetzgebung und demzufolge auch der Rechtsprechung, haben eine dementsprechend tiefgreifende Durchsicht und Änderung des im Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1935, S. 127, besprochenen 64. Jahrganges des Jahres 1935 des Kalenders erforderlich gemacht. Die Einteilung des Inhaltes der zwei Teile ist die gleiche geblieben. Hervorzuheben ist besonders die Aufnahme der Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches über Aufbewahrung, Signierung und Abgabe von Arzneimitteln sowie von Listen über die Aufbewahrung und Bezeichnung von Arzneimitteln, die im Arzneibuch nicht aufgeführt sind. Im übrigen wird auf die oben angegebene Besprechung des vorjährigen Kalenders Bezug genommen. Auch der neue Kalender wird ebenso wie die früheren als unentbehrlicher Berater in allen Apotheken, Groß-Drogenhandlungen und für alle pharmazeutischen Industrien, auch für Hochschulen und Behörden und bei Apothekenrevisionen dienen und sich wie bisher bewähren.

W.