

179. Über einen neuen Flavonfarbstoff

von Walter Karrer.

(30. X. 34.)

Bei der Isolierung von Digitoxin aus Blättern verschiedener Digitalisarten hatte ich Gelegenheit, auch eine spanische Digitalisart zu untersuchen. Da mir nur die getrocknete, gemahlene Droge (Blätter) zur Verfügung stand, konnte nicht mit absoluter Sicherheit festgestellt werden, um welche Digitalisart es sich handelte. Die Wahrscheinlichkeit ist jedoch sehr gross, dass die Droge von Digitalis Thapsi, *L.* stammte.

Bei der Verarbeitung dieser Droge auf Digitoxin erhielt ich als Nebenprodukt einen gelben, prachtvoll krystallisierenden Farbstoff, der sich bei der ersten orientierenden Untersuchung als ein bisher unbekannter Flavon- resp. Flavonolfarbstoff erwies; ich möchte ihn Thapsin nennen.

Aus Digitalis purpurea, *L.* ist ein Flavonfarbstoff bekannt (Luteolin = 5,7,3',4'-Tetra-oxy-flavon¹⁾), ferner wurde aus Digitalis lutea, *L.* ein konstitutionell nicht aufgeklärter Farbstoff $C_{16}H_{12}O_4$ isoliert²⁾. Thapsin erwies sich als vollkommen verschieden von diesen beiden Digitalisfarbstoffen. Die Analyse ergab, dass im Thapsin ein Dioxy-tetramethoxy-flavon der Formel $C_{19}H_{18}O_8$ vorliegt. Es ist dadurch charakterisiert, dass im Benzopyronkern sämtliche H-Atome substituiert sind und zwar durch 1 freie Hydroxylgruppe und 4 Methoxylgruppen; der Benzolkern dagegen trägt nur 1 freie Hydroxylgruppe. Eine vollständige Substitution der H-Atome am Benzopyronkern durch OH- und OCH₃-Gruppen ist bisher weder bei einem natürlich vorkommenden Flavonfarbstoff noch bei anderen, verwandten Naturstoffen, wie Anthocyanidinen, Catechinen usw. beobachtet worden.

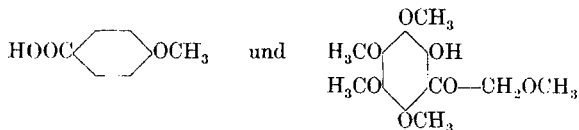
Der neue Farbstoff krystallisiert aus heissem Eisessig in schönen, zitronengelben Prismen vom Schmelzpunkt 224° (unkorr.); er ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, weniger leicht in Alkohol, schwer löslich in verdünntem Alkohol und in Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther. In Alkalien löst er sich mit gelber Farbe; aus alkalischer Lösung wird er durch Säure wieder ausgefällt. Mit Eisen(III)chlorid entsteht eine starke Grünfärbung.

Um über die Stellung der Substituenten Klarheit zu erhalten, wurde der Farbstoff zuerst mit Dimethylsulfat vollständig methy-

¹⁾ *Fleischer und Fromm*, B. **32**, 1184 (1899); *Diller und von Kostanecki*, B. **34**, 1453 (1901); *Kilian und Mayer*, B. **34**, 3577 (1901).

²⁾ *Adrian und Trillat*, C. r. **129**, 889 (1899) (C. **1900**, I, 207).

liert. Das schwach gelb gefärbte Methylierungsprodukt tritt in dimorphen Modifikationen auf: prachtvolle, stark glänzende, rhomboidrische Krystalle und feine, lange Prismen oder Nadeln. Der methylierte Farbstoff ist in Natronlauge unlöslich und gibt mit Eisen(III)chlorid keine Grünfärbung mehr; es sind also bei ihm keine freien OH-Gruppen mehr vorhanden. Bei der Spaltung des Methylierungsproduktes durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge wurden p-Methoxy-benzoesäure und 2-Oxy-3,4,5,6, ω-pentamethoxy-acetophenon erhalten:



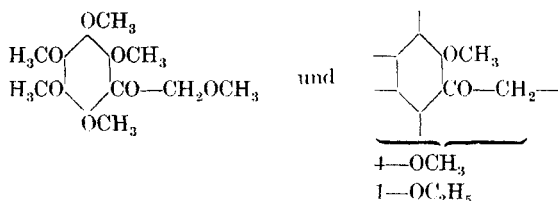
Das zweite Spaltprodukt hat insofern besonderes Interesse, als damit zum ersten Male ein Derivat des Penta-oxy-benzols aus einem Naturstoff isoliert worden ist.

Durch diese Spaltung war bewiesen, dass im Benzolkern nur ein Substituent vorhanden ist. Um festzustellen, ob dieser Substituent im ursprünglichen Farbstoff eine OH- oder OCH₃-Gruppe ist, wurde das Thapsin in analoger Weise äthyliert. Das erhaltene Äthylierungsprodukt bildet farblose bis ganz schwach hellgelb gefärbte Krystalle, die ebenfalls in dimorphen Formen auftreten.

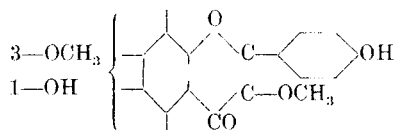
Wie das Methylierungsprodukt wurde nun auch das Äthylierungsprodukt gespalten und dabei anstelle der p-Methoxy-benzoesäure p-Äthoxy-benzoesäure erhalten. Damit war bewiesen, dass der Substituent im Benzolkern des Thapsins eine freie Hydroxylgruppe sein muss. Das neben der p-Äthoxy-benzoesäure erhaltene Spaltprodukt ist ein durch 4 Methoxylgruppen und 1 Äthoxylgruppe substituiertes 2-Oxy-phenyl-acetophenon.

Die ausgeführten Versuche zeigen, dass der Benzopyronkern des Thapsins vollständig substituiert ist und zwar durch 4 Methoxylgruppen und eine freie Hydroxylgruppe. Über die Lage der letzteren lässt sich nur so viel sagen, dass sie sich nicht in der 3-Stellung befindet. Dies wurde wie folgt bewiesen:

Das oben erhaltene 2-Oxy-3,4,5,6, ω-pentamethoxy-acetophenon und das analoge, bei der Spaltung des äthylierten Thapsins isolierte Keton wurden methyliert. Dabei resultierten folgende Verbindungen:



Diese zwei Substanzen wurden mit Permanganat zu den entsprechenden Ketosäuren oxydiert. Obgleich diese nicht ganz analysenrein erhalten wurden, so waren sie doch sicher untereinander verschieden, so dass in der äthylierten Verbindung die Äthoxygruppe direkt am Benzolkern haften muss. Mit anderen Worten: im Benzopyronkern des Thapsins ist in 3-Stellung eine Methoxygruppe. Dagegen konnte nicht ermittelt werden, in welcher Stellung des Benzopyronkerns die freie OH-Gruppe haftet. Deshalb kann das Thapsin vorläufig nur wie folgt formuliert werden:



Experimenteller Teil.

Zur Reinigung wurde der Farbstoff zuerst einmal aus verdünntem Alkohol und dann dreimal aus heissem Eisessig (10 g Farbstoff auf 800—1000 cm³ Eisessig) umkrystallisiert: zitronengelbe Prismen vom Schmelzpunkt 224°. 2-stündiges Trocknen des Farbstoffes bei 110° bewirkt keine Gewichtsabnahme.

Eine grössere Anzahl Analysen ergaben im Mittel:

$C_{15}H_6O_4(OCH_3)_1$	Ber. C 60,88	H 5,19	(OCH_3) 33,6%
Gef. ..	60,96	.. 4,85	.. 33,15%

Methylierung und Äthylierung des Farbstoffes.

11,22 g (3/100 Mol) Farbstoff wurden in 60 cm³ n. Natronlauge gelöst und in die Lösung unter Rühren 240 g 50-proz. Natronlauge und 180 g Dimethylsulfat innert 2 Stunden eingetragen. Nach etwa ½ Stunde trat Reaktion ein; die Lösung erwärmte sich ziemlich stark. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit etwa 3 Liter Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden mit 300 cm³ n. Natronlauge und mit Wasser gewaschen und dann zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde zweimal aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Das Methylierungsprodukt schied sich in schwach gelb gefärbten, feinen, langen Prismen (Smp. 130°) oder in schönen, stark glänzenden, hellgelben, rhomboedriscen Krystallen (Smp. 129°) aus: die Substanz gibt mit Eisen(III)chlorid keine Grünfärbung mehr. 3-stündiges Erhitzen auf 100° verursacht keine Gewichtsabnahme.

3,594 mg Subst. gaben	8,302 mg CO ₂	und 1,826 mg H ₂ O
3,958; 3,616 mg Subst. gaben	13,738; 12,640 mg AgJ	
$C_{15}H_4O_2(OCH_3)_6$	Ber. C 62,67	H 5,51 (OCH_3) 46,28%
Gef. ..	63,00	.. 5,68 .. 45,86; 46,18%

11,22 g des ursprünglichen Farbstoffes wurden in 60 cm³ n. Natronlauge gelöst und in die Lösung unter Rühren 240 g 50-proz. Natronlauge und 220 g Diäthylsulfat innert 2 Stunden eingetragen. Dann wurde unter öfterem Umschütteln noch 5 Stunden auf dem Dampfbad am Rückflusskühler erhitzt. Aus der noch warmen Lösung wurde das ausgeschiedene Salz abgenutscht und das Filtrat, das 2 Schichten bildete, in einen Scheidetrichter gegeben. Aus der oberen, gelb gefärbten Schicht schieden sich beim Stehen über Nacht im Eisschrank farblose bis ganz schwach gelb gefärbte Krystalle aus. Sie wurden abgenutscht (8,9 g) und aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Smp. 130°. Die Substanz gibt mit Eisen(III)chlorid keine Grünfärbung.

3,572 mg Subst. gaben 8,373 mg CO₂ und 2,002 mg H₂O

C ₂₃ H ₂₆ O ₈	Ber. C 64,17	H 6,09%
	Gef. .. 63,93	.. 6,27%

Spaltung des methylierten Farbstoffes.

4,72 g des methylierten Farbstoffes wurden in alkoholischer Kalilauge (9,45 g KOH + 47 cm³ 80-proz. Alkohol) 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde dann im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in etwa 50 cm³ Wasser gelöst und in die Lösung Kohlendioxyd eingeleitet, bis sie auf Phenolphthalein kaum mehr alkalisch reagierte und bis nichts mehr ausfiel. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und die wässrige Lösung zweimal ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde mit dem vorher erhaltenen Niederschlag vereinigt (etwa 3 g) und zweimal aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Das 2-Oxy-3,4,5,6, ω-pentamethoxy-acetophenon wurde so in dünnen, schwach gelb gefärbten Blättchen oder Schuppen vom Smp. 66—67° erhalten. Eine alkoholische Lösung dieser Substanz gibt mit Eisen-(III)chlorid eine starke Grünfärbung.

3,592; 3,496 mg Subst. gaben 7,172; 7,015 mg CO₂ und 2,142; 2,112 mg H₂O

3,136 mg Subst. gaben 12,962 mg AgJ

C ₈ H ₃ O ₂ (OCH ₃) ₅	Ber. C 54,53	H 6,34	(OCH ₃) 54,2%
	Gef. .. 54,45; 54,72	.. 6,67; 6,76	.. 54,6%

Die oben erhaltene, mit Äther extrahierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und der dabei entstandene Niederschlag (1,6 g) zweimal aus heissem, 80-proz. Alkohol umkrystallisiert. Es schieden sich lange, farblose, derbe, glänzende Nadeln aus; Smp. 183—184°. Die Substanz erwies sich als identisch mit p-Methoxy-benzoesäure.

3,624 mg Subst. gaben 8,400 mg CO₂ und 1,706 mg H₂O

C ₈ H ₈ O ₃	Ber. C 63,15	H 5,26%
	Gef. .. 63,22	.. 5,27%

Spaltung des äthylierten Farbstoffes.

8 g des äthylierten Farbstoffes wurden in alkoholischer Kalilauge (15 g KOH + 75 cm³ 80-proz. Alkohol) 6 Stunden am Rückfluss

gekocht. Die Lösung wurde dann mit 50 cm³ Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, die eingedampfte Lösung mit etwa 100 cm³ Wasser verdünnt und in die Lösung Kohlendioxyd eingeleitet bis zur kaum mehr alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein. Der Niederschlag wurde abgenutscht und getrocknet: 4,8 g. Die Substanz wurde aus etwa 150 cm³ 30-proz. heissem Alkohol umkrystallisiert: hellgelbe Schuppen vom Smp. 63—64°. Die Substanz ist ein durch 4 Methoxygruppen und 1 Äthoxygruppe substituiertes 2-Oxy-phenyl-acetophenon.

3,570 mg Subst. gaben 7,306 mg CO₂ und 2,118 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₀ O ₇	Ber. C 55,98	H 6,71%
	Gef. .. 55,82	.. 6,64%

Die oben erhaltene, noch schwach alkalisch reagierende Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, und der dabei erhaltene Niederschlag (3 g) aus heissem, 80-proz. Alkohol umkrystallisiert. Die Substanz erwies sich als identisch mit p-Äthoxy-benzoesäure, Smp. 196°.

Methylierung des 2-Oxy-3,4,5,6, ω-pentamethoxy-acetophenons.

5 g 2-Oxy-3,4,5,6, ω-pentamethoxy-acetophenon wurden in 17,5 cm³ n. Natronlauge gelöst und in die Lösung innert 1 Stunde 80 g 50-proz. Natronlauge und 60 g Dimethylsulfat eintropfen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit 200 cm³ Wasser aufgenommen; gelbe Öltropfen blieben ungelöst. Dann wurde zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge zuerst mit schwacher Natronlauge, dann zweimal mit Wasser gewaschen und schliesslich der Äther abdestilliert. Es blieben 5,04 g gelbes Öl zurück. Dieses wurde im Vakuum bei ca. 14 mm destilliert. Bei 210° ging das 2,3,4,5,6, ω-Hexamethoxy-acetophenon als ganz schwach gelb gefärbtes Öl über, das in Wasser und Alkalien unlöslich ist. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisen(III)chlorid keine Färbung.

3,466 mg Subst. gaben 7,146 mg CO₂ und 2,142 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₀ O ₇	Ber. C 55,98	H 6,71%
	Gef. .. 56,23	.. 6,92%

Methylierung des 2-Oxy-äthoxy-tetramethoxy-acetophenons.

4 g 2-Oxy-äthoxy-tetramethoxy-acetophenon wurden in 13,5 cm³ n. Natronlauge gelöst und zu dieser Lösung innert einer Stunde 64 cm³ 50-proz. Natronlauge und 48 g Dimethylsulfat zutropfen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit 100 cm³ Wasser verdünnt und zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden zuerst mit schwacher Natronlauge, dann zweimal mit Wasser gewaschen und schliesslich der Äther abdestilliert. Es blieben 4,09 g hellgelb gefärbtes Öl zurück. Dieses wurde im Vakuum bei

etwa 14 mm destilliert. Bei 208° ging das Äthoxy-pentamethoxy-acetophenon als schwach gelblich gefärbtes Öl über; es ist in Wasser und Alkalien unlöslich.

3,594 mg Subst. gaben 7,522 mg CO₂ und 2,324 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₂ O ₇	Ber. C 57,30	H 7,06%
Gef. ..	57,08	.. 7,24%

Oxydation des 2,3,4,5,6, ω-Hexamethoxy-acetophenons.

2,24 g 2,3,4,5,6, ω-Hexamethoxy-acetophenon wurden in 18 cm³ 5-proz. Kalilauge und 24 cm³ Wasser gelöst und zu dieser Lösung unter Rühren 55 cm³ 5-proz. Permanganatlösung gegeben. Die Lösung erwärmte sich während der Permanganatzugabe und wurde zuerst grün, dann blaugrün. Nach einstündigem Rühren wurde vom ausgeschiedenen Braunstein abgenutscht und das Filtrat mit Äther versetzt, worauf noch mehr Braunstein ausfiel. Von diesem wurde abfiltriert und die wasserhelle Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure sauer gestellt und zweimal ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers blieben 1,6 g dickes, gelbes Öl zurück, das nach kurzer Zeit fast vollständig krystallin erstarrte. Dieser Rückstand löste sich nicht in Wasser, dagegen in Alkali.

3,582 mg Subst. gaben 6,837 mg CO₂ und 1,863 mg H₂O

2,494 mg Subst. gaben 9,308 mg AgJ

C ₈ H ₉ O ₃ (OCH ₃) ₅	Ber. C 52,0	H 5,33	(OCH ₃) 51,67%
	Gef. .. 52,66	.. 5,82	.. 49,31%

Die Substanz dürfte also nicht ganz reine Pentamethoxy-phenyl-glyoxylsäure sein.

Oxydation des Pentamethoxy-äthoxy-acetophenons.

2,40 g Pentamethoxy-äthoxy-acetophenon wurden in genau gleicher Weise wie das entsprechende Hexamethoxy-acetophenon mit Permanganat oxydiert. Als Reaktionsprodukt wurden 1,9 g dickes, gelbes Öl erhalten, aus dem sich prismenförmige Krystalle ausschieden. Analysenrein wurde die Substanz nicht erhalten, doch war sie sicher verschieden von der oben erhaltenen Pentamethoxy-phenyl-glyoxylsäure.

Herrn F. Erne danke ich für die Ausführung der Mikroanalysen.

Basel, Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co.,
Aktiengesellschaft.