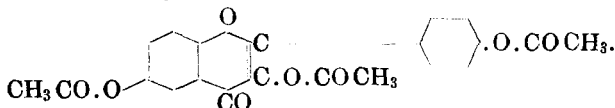


Durch Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure lässt sich das 2.4'-Dimethoxyflavonol vollständig entmethylieren und liefert das 2.4'-Dioxyflavonol, welches in Alkohol schwer löslich ist und aus der eingeengten alkoholischen Lösung in hellgelben Nadeln vom Schmp. 340° (unter Zersetzung) kristallisiert. Es löst sich leicht in Natronlauge mit grünlichgelber Farbe auf und die erhaltene Lösung besitzt ziemlich starke grünliche Fluorescenz. Von concentrirter Schwefelsäure wird es mit gelber Farbe und intensiver, hellgrüner Fluorescenz aufgenommen. Gegen gebeizte Baumwolle verhält es sich ähnlich wie sein oben beschriebener Dimethyläther. Es färbt Thonerdebeize hellgelb, Eisenbeize schwach braun an.

$C_{15}H_{10}O_5$. Ber. C 66.66, H 3.70.

Gef. » 66.36, » 3.88.

Acetyl-2.4'-diacetoxy-flavonol,



Lange, weisse, zu Rosetten gruppirte Nadeln (aus Alkohol), die bei 169° schmelzen.

$C_{21}H_{16}O_8$. Ber. C 63.63, H 4.04.

Gef. » 63.89, » 4.27.

Bern, Universitätslaboratorium.

119. St. v. Kostanecki, V. Lampe und J. Tambor: Synthese des Fisetins.

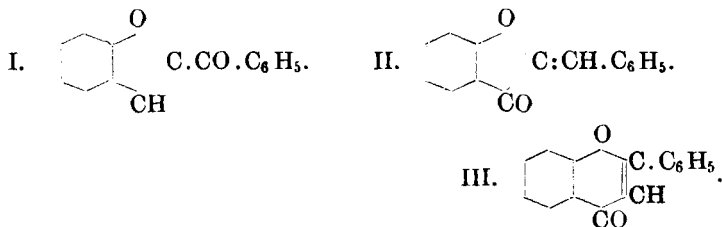
(Eingegangen am 9. Februar 1904.)

Bei dem systematischen Ausbau der Flavongruppe stiessen wir mit jedem Schritt auf Schwierigkeiten in der Darstellung der wichtigsten Glieder dieser Reihe.

Wir erinnern daran, dass von den nach der Formel $C_{15}H_{10}O_2$ zusammengesetzten Verbindungen zuerst das α -Cumarylphenylketon¹⁾ (I)

¹⁾ Kostanecki und Tambor, diese Berichte 29, 237 [1896]; Rap, Gazz. chim. Ital. 25, II, 285; diese Berichte 29, R. 290 [1896].

und das Benzalcumaranon¹⁾ (II) erhalten worden sind; erst später gelang die Synthese des Flavons²⁾ (III):



Mittels der in den Jahren 1898 und 1899 aufgefundenen Methoden³⁾ konnten wir zahlreiche Oxyflavone darstellen, jedoch nicht solche, welche wegen ihres Vorkommens in der Natur ein besonderes Interesse beanspruchten, wie das Chrysin, das Apigenin und das Luteolin. Für die Synthese dieser drei Farbstoffe musste ein ganz anderer Weg eingeschlagen werden⁴⁾.

In ganz ähnlicher Weise entzogen sich bisher auch die als Oxyflavonole erkannten gelben Pflanzenfarbstoffe der Synthese, so das Fisetin, das Galangin, das Kämpferol, das Quercetin, das Morin und das Myricetin.

In den vorstehenden Mittheilungen ist eine Methode geschildert, welche gestattet, die Flavanone in Flavonole überzuführen. Diese Methode liess sich nun zwar sehr wohl für die Darstellung von Oxyflavonolen mit einem Hydrochinon- resp. Pyrogallol-Kerne verwenden, da bei der Paarung von Chinacetophenon-monomethyläther und Gallacetophenon-dimethyläther mit aromatischen Aldehyden Flavanone erhalten worden sind. Zur Synthese der oben aufgezählten natürlichen Farbstoffe hingegen, die alle einen Resorcín- oder einen Phloroglucin-Kern enthalten, konnten wir sie nicht direct benutzen, da bei der Einwirkung von aromatischen Aldehyden auf Resacetophenon-monoäthyläther resp. Phloracetophenon-dimethyläther bei Gegenwart von Natronlauge statt der Flavanone (IV) die mit diesen isomeren *o*-Oxychalkone (V) entstehen:



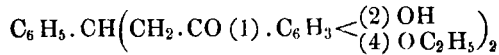
¹⁾ Friedländer und Neudörfer, diese Berichte **30**, 1077 [1897]; Kesselkaul und Kostanecki, diese Berichte **29**, 1887 [1896].

²⁾ Feuerstein und Kostanecki, diese Berichte **31**, 1757 [1898].

³⁾ Emilewicz und Kostanecki, diese Berichte **31**, 696 [1898]; Kostanecki, Levi und Tambor, diese Berichte **32**, 326 [1899].

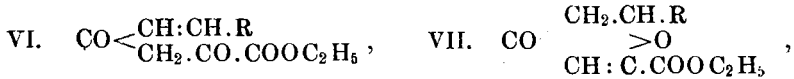
⁴⁾ Emilewicz, Kostanecki, Tambor, diese Berichte **32**, 2448 [1899].

Durch diesen Sachverhalt wurden wir in unseren Untersuchungen lange aufgehalten. Es mussten erst die Flavanone mit einem Resorcin- resp. Phloroglucin-Kerne, nach welchen wir schon früher wiederholt gesucht hatten, zugänglich gemacht werden. Da es nicht unmöglich erschien, dass der Resacetophenon-monoäthyläther resp. der Phloracetophenon-dimethyläther sich unter anderen Bedingungen mit aromatischen Aldehyden zu Flavanonen paaren lassen würden, so haben Herstein und Kostanecki¹⁾ im Jahre 1900 zahlreiche Versuche angestellt, um die Copulationsbedingungen in dem gewünschten Sinne ausfindig zu machen. Es gelang ihnen durch Einleiten von Salzsäuregas in die alkoholische Lösung von Resacetophenon-monoäthyläther und Benzaldehyd ein neues Condensationsproduct zu erhalten, das sich jedoch bei näherer Untersuchung nicht als das gewünschte Flavanon, sondern als der Benzal-di-Resacetophenon-monoäthyläther,

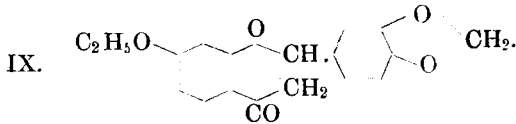
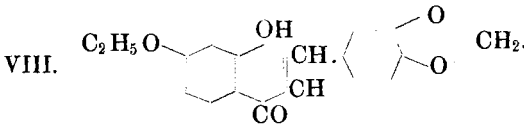


erwies.

Bald darauf haben Kostanecki und Różycki²⁾ einer Angabe von Claisen³⁾ folgend, nach welcher Verbindungen von dem Typus VI durch blosses Erhitzen in Verbindungen von dem Typus VII übergehen, mit dem aus Resacetophenon-monoäthyläther und Piperonal



dargestellten Chalkon (VIII) mannigfache Versuche angestellt, ohne die Umlagerung in das 3-Aethoxy-3'.4'-methylendioxy-flavanon (IX) bewerkstelligen zu können.



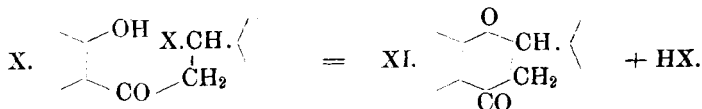
Bei der Wiederaufnahme dieses Problems suchten wir Additionsproducte der *o*-Oxychalkone vom Typus X darzustellen und dieselben

¹⁾ Diese Berichte 33, 1481 [1900].

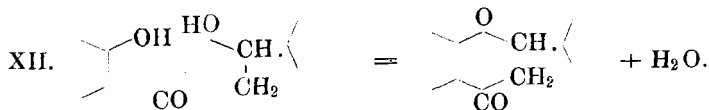
²⁾ Diese Berichte 34, 3723 [1901].

³⁾ Diese Berichte 24, 116 [1891].

durch Abspaltung des addirten Körpers unter Ringschliessung in Flavanone (XI) überzuführen.

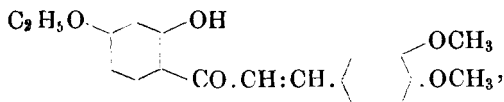


Die Versuche haben gezeigt, dass die *o*-Oxychalkone durch längeres Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in farblose Verbindungen, vermuthlich die Körper von der Formel XII, verwandelt werden, die durch Kochen mit absolutem Alkohol Flavanone ergeben.



Durch die Auffindung dieser Reaction wird die von Kostanecki und Lampe angegebene Darstellungsmethode der Oxyflavonole für den weiteren Ausbau der Flavongruppe von Wichtigkeit. Es sind bereits zahlreiche Arbeiten im Gange, welche die Gewinnung von verschiedenen Flavanonen aus den *o*-Oxychalkonen und ihre Ueberführung in die entsprechenden Flavonole zum Gegenstande haben. Nach den bisherigen Ergebnissen haben wir keinen Grund zu zweifeln, dass sich nun die Oxyflavonole ganz allgemein darstellen lassen werden, und dass uns auch die Synthese aller hierher gehörenden gelben Pflanzenfarbstoffe gelingen wird.

Um unseren Vorrath an Phloracetophenon-dimethyläther zu schonen, haben wir die aus dem Resacetophenon-monoäthyläther dargestellten *o*-Oxychalkone zuerst in Arbeit genommen. Es war vorausszusehen, dass das von Kostanecki und Rózycki¹⁾ dargestellte 2'-Oxy-4'-äthoxy-3.4-dimethoxy-chalkon,



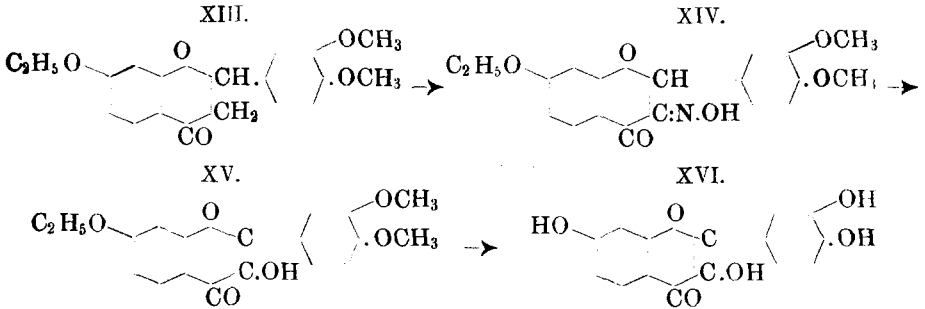
zu dem Fisetin führen musste, welches wir seinerseits als das 3.3'.4'-Trioxyflavonol angesprochen hatten²⁾.

Das aus dem 2'-Oxy-4'-äthoxy-3.4-dimethoxy-chalkon dargestellte 3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon (XIII) liefert beim Nitrosiren

¹⁾ Diese Berichte 32, 2257 [1899].

²⁾ Kostanecki, diese Berichte 26, 2901 [1893]; E. König, Dissertation, Bern, 1894; H. Bablich, Dissertation, Bern, 1894; Kostanecki und Tambor, diese Berichte 28, 2302 [1895].

das Isonitroso-3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon (XIV), welches durch Kochen mit Mineralsäuren unter Abspaltung von Hydroxylamin in das 3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol (XV) übergeht. Durch Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure lässt sich die letztere Verbindung vollständig entalkylieren, und es resultirt das 3,3'.4'-Trioxyflavonol (XVI), welches in der That mit dem Farbstoff des *Rhus cotinus* identisch ist.



3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon (Formel XIII).

Eine mit 10-procentiger Schwefelsäure versetzte alkoholische Lösung des 2'-Oxy-4'-äthoxy-3.4-dimethoxy-chalkons wird 24 Stunden lang am Rückflusskühler auf dem Wasserbade erhitzt. Das nach dem Erkalten auskrystallisirte Product besteht aus unverändertem Chalkon und einer farblosen Verbindung, welche in verdünntem Alkohol leichter löslich ist als das Chalkon. Durch vorsichtiges Auslaugen mit 60-procentigem Alkohol trennt man sie von der Hauptmenge des Chalkons, löst sie alsdann in absolutem Alkohol und erhitzt diese Lösung mehrere Stunden auf dem Wasserbade. Das hierdurch entstandene 3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon wird von dem immer noch beige-mengten Chalkon durch fractionirte Krystallisation befreit. In völlig reinem Zustande krystallisirt es aus Alkohol in farblosen, flachen Prismen vom Schmp. 110°, welche von alkoholischem Kali mit orangegelber Farbe aufgenommen werden. Die Lösungsfarbe in concentrirter Schwefelsäure ist orange.

C₁₉H₂₀O₅. Ber. C 69.51, H 6.10.
Gef. » 69.31, » 6.46.

Isonitroso-3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon (Formel XIV).

Durch Versetzen einer siedenden, alkoholischen Lösung des eben beschriebenen Flavanons (2 g) mit Amylnitrit (4 g) und starker Salzsäure (25 ccm) erhält man glatt das Isonitroso-3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon. Das durch Lösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Essigsäure gereinigte Product ist für die weitere Ver-

arbeitung rein genug. Zur Analyse wurde es aus viel Benzol umkrystallisirt.

Sehr schwach gelbliche, fast farblose Nadeln, die bei 175—176° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{19}H_{19}NO_6$. Ber. N 3.92. Gef. N 4.30.

Das Isonitroso-3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon ist in verdünnter Natronlauge mit hellgelber Farbe leicht löslich. Es färbt einige von den Scheurer'schen Beizen an, aber schwächer als diejenigen Isonitrosoflavanone, welche einen Hydrochinonrest enthalten. Auf Kobaltbeize werden orange, auf Uran-, Zink- und Blei-Beizen nur schwache, hellgelbe Färbungen erzielt. Thonerde- und Eisen-Beize färbt es nicht an. Beim Benetzen mit concentrirter Schwefelsäure färben sich die Kryställchen dunkelroth und gehen mit gelblichrother Farbe in Lösung.

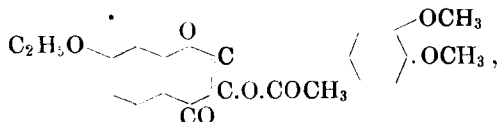
3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol (Formel XV).

Löst man das Isonitroso-3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavanon in Eisessig auf, setzt 10-procentige Schwefelsäure hinzu und kocht, so scheidet sich das 3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol in hellgelben Krystallen aus. Dieselben werden abfiltrirt und aus viel Alkohol umkrystallisirt. Man erhält so hellgelbe, glänzende, breite Nadeln, welche bei 193—194° schmelzen.

$C_{19}H_{18}O_6$. Ber. C 66.66, H 5.26.
Gef. » 66.71, » 5.38.

Das 3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol ist in kalter, verdünnter Natronlauge unlöslich, beim Erwärmen entsteht ein gelb gefärbtes, schwer lösliches Natriumsalz. Es färbt Thonerdebeize an, indem hellgelbe Färbungen entstehen. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich mit gelber Farbe und schwacher, grünlicher Fluorescenz auf.

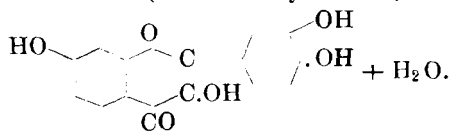
Das Acetyl-3-äthoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol,



krystallisirt aus verdünntem Alkohol in weissen Nadeln, welche bei 162—163° schmelzen.

$C_{21}H_{20}O_7$. Ber. C 65.62, H 5.21.
Gef. » 65.53, » 5.26.

Fisetin (3.3'.4'-Trioxy-flavonol),



Das 3-Aethoxy-3'.4'-dimethoxy-flavonol lässt sich durch längeres Kochen mit starker Jodwasserstoffsäure vollständig entmethyliren. Der nach dem Eingiessen in Natriumbisulfidlösung erhaltene Niederschlag wurde in Alkohol gelöst und die eingeeengte alkoholische Lösung mit dem gleichen Volumen heissen Wassers versetzt. Es schieden sich blassgelbe Nadelchen aus, die bei 330° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurden sie bei 110° getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$. Ber. C 62.93, H 3.49.

Gef. » 62.79, » 3.55.

Die Eigenschaften des 3.3'.4'-Trioxyflavonols stimmen bis auf den Schmelzpunkt mit denjenigen überein, welche J. Schmid¹⁾ für das natürliche Fisetin festgestellt hat. Ueber den Schmelzpunkt des Fisetins hat sich nämlich Schmid folgendermaassen geäußert: »Die Krystalle verlieren ihr Krystallwasser durch anhaltendes Erhitzen auf 110°, fangen weiter erhitzt bei 270° an sich zu bräunen und schmelzen noch nicht bei 360°.«

Herzig²⁾ hat in seinen Arbeiten über das Fisetin weder den Schmelzpunkt des als Ausgangsmaterial verwendeten noch des regenerirten Fisetins angegeben.

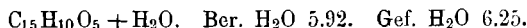
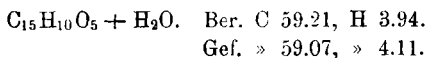
Unter diesen Umständen und überdies aus dem Grunde, dass wir das von Schmid benutzte Rohmaterial nicht mehr erhalten konnten, hätte sich die sichere Identificirung des 3.3'.4'-Trioxyflavonols mit dem natürlichen Fisetin schwierig gestaltet, wenn Hr. Prof. Lunge, in dessen Laboratorium die Untersuchung Schmid's ausgeführt worden ist, nicht die Liebenswürdigkeit gehabt hätte, uns Schmid's Originalpräparate zur Verfügung zu stellen. Durch die Untersuchung dieser Präparate haben wir uns davon überzeugt, dass Schmid das Fisetin in vorzüglicher Reinheit isolirt hatte. Sowohl sein Fisetin, »aus dem Acetylproduct regenerirt«, als auch sein Fisetin »aus Essigsäure krystallisirt und getrocknet« zersetzten sich genau so wie unser 3.3'.4'-Trioxyflavonol bei 330°. Wir haben noch das »Acetylfisetin« Schmid's durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure verseift, das hierdurch zurückgewonnene Fisetin schmolz wiederum unter Zersetzung bei 330°. Wir können uns die Angabe Schmid's nur so erklären,

¹⁾ Diese Berichte **19**, 1734 [1886].

²⁾ Monatsh. für Chem. **12**, 177 [1891] und **14**, 38 [1893].

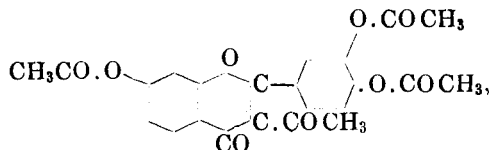
dass in Folge sehr langsamen Erhitzens die Substanz sich allmählich zersetzte und zum Theil verkohlte.

Der von Schmid gegebenen Charakteristik des Fisetins möchten wir hinzufügen, dass die Kryställchen beim Eintragen in concentrirte Schwefelsäure orange gefärbt werden, die Schwefelsäurelösung erscheint gelb gefärbt und zeigt eine schwache, grünliche Fluorescenz. Ferner sei bemerkt, dass das Fisetin aus verdünntem Alkohol mit einem Molekül Krystallwasser krystallisirt.

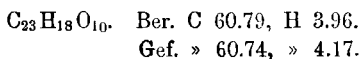


Schliesslich möchten wir erwähnen, dass das Fisetin die Thonerdebeize anders anfärbt als das Luteolin, das Quercetin, das Rhamnetin und das Morin. Man kann allerdings ein reines Gelb auf Thonerdebeize bei kurzem Ausfärben erhalten, bei längerem Ausfärben werden aber orangegelbe Färbungen erzielt.

Das Acetyl-3.3'.4'-triacetoxy-flavonol (Tetraacetyl-fisetin),



wurde durch kurzes Kochen des 3.3'.4'-Trioxyflavonols mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat dargestellt. Es erwies sich sehr schwer löslich in Alkohol, krystallisirte aus diesem Lösungsmittel in weissen Nadelchen und besass den richtigen Schmp. 200—201° (Schmid 200—201°, Herzig 196—199°).



Das »Acetylfisetin« Schmid's schmolz gleichzeitig mit unserem Acetyl-3.3'.4'-triacetoxy-flavonol, ein Gemisch beider Präparate schmolz bei 200—201°.

Bern, Universitätslaboratorium.