

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1934, Nr. 7.

— Abteilung A (Vereinsnachrichten) —

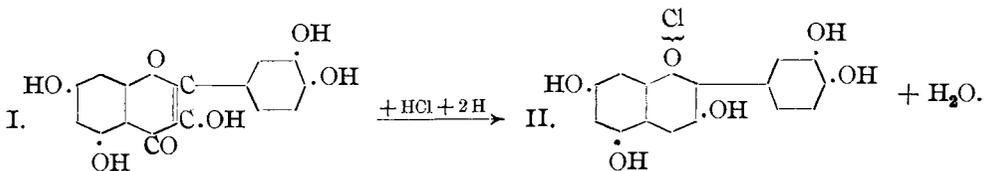
4. Juli.

Robert Robinson: Über die Synthese von Anthocyaninen.

(Zusammenfassender Vortrag, gehalten vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 6. Mai 1933; eingegangen am 5. April 1934.)

Mit seinen glänzenden und bahnbrechenden Untersuchungen über die roten, blauen und violetten Farbstoffe der Blumen, Blätter und Blüten hat R. Willstätter ein neues und reizvolles Kapitel der Chemie der Pflanzen-Farbstoffe begonnen und fast ganz zum Abschluß gebracht; nur die letzten wenigen Seiten blieben mir und meinen Mitarbeitern zu schreiben vorbehalten. Selbst in bezug auf den Gegenstand, der das Hauptthema dieses Vortrages bildet, haben Willstätter und seine Mitarbeiter grundlegende Beiträge geliefert; denn sie konnten die Konstitution der Aglucone Pelargonidinchlorid und Cyanidinchlorid sowohl durch synthetische wie durch analytische Methoden feststellen.

Die erste Synthese war die des Cyanidinchlorids (II), das in relativ geringer Ausbeute durch Reduktion von Quercetin (I) mit Magnesium in wäßrig-methylalkohol.-salzsaurer Lösung erhalten wurde¹⁾.

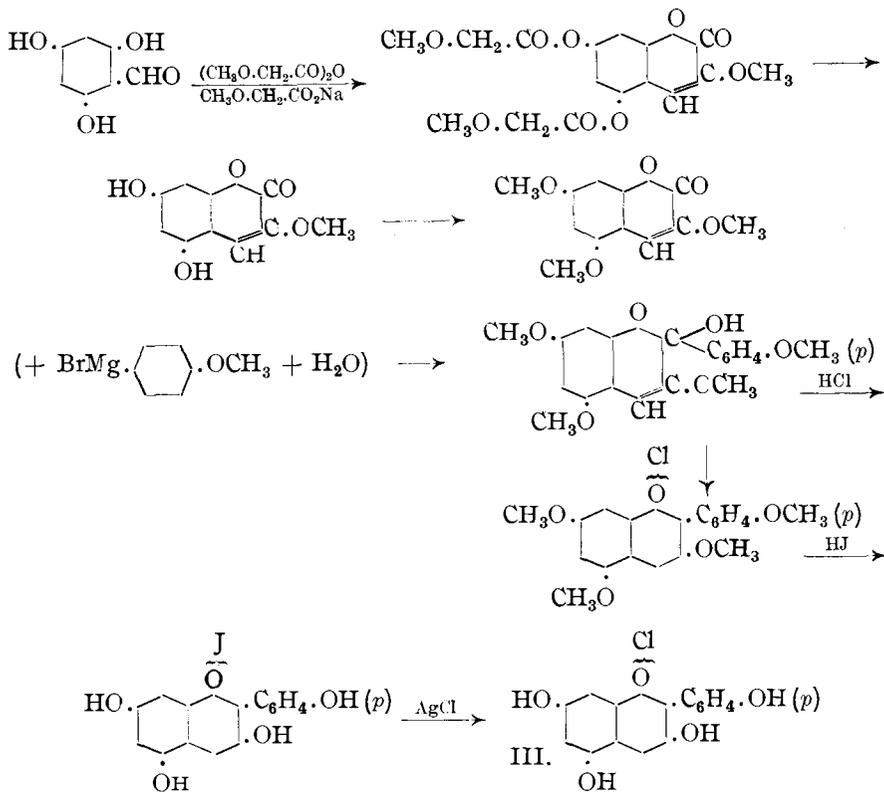


Die Identität des auf diese Weise gewonnenen Oxoniumsalzes mit Cyanidinchlorid wurde durch Vergleich von Proben festgestellt; trotzdem wollte man den daraus gezogenen Schluß, daß eine Synthese des Naturproduktes ausgeführt worden sei, nicht gelten lassen (vergl. hierzu S. 93)²⁾. Diese Kritik ist ungerechtfertigt und offenbart nur eine unvollkommene Laboratoriums-Technik; der Vortragende möchte bei dieser Gelegenheit mitteilen, daß er die Versuche von Willstätter und Mallison wiederholt und als eines der Produkte wahres Cyanidinchlorid erhalten hat. Allerdings entstehen in der Hauptsache andere, auf den ersten Blick ähnliche Substanzen.

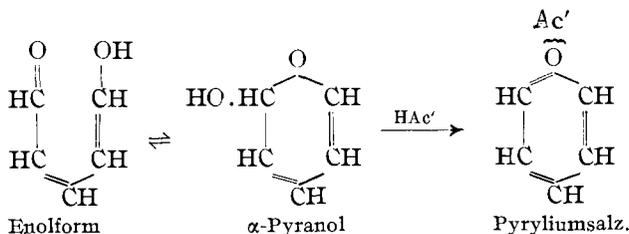
¹⁾ Willstätter u. Mallison, Sitz.-Ber. Preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **29**, 769 [1914].

²⁾ Malkin u. Nierenstein, B. **61**, 791 [1928]; Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2864 [1930].

Die Willstätter-Zechmeistersche Synthese³⁾ des Pelargonidinchlorids (III) ist die geniale Anwendung einer ursprünglich von H. Decker zur Darstellung von Pyryliumsalzen⁴⁾ bestimmten Methode. Sie beruht auf der Bildung eines α -Pyranols durch Einwirkung einer geeigneten Organomagnesiumverbindung auf ein Derivat des Cumarins. Die Phasen sind im folgenden dargestellt und erläutern sich selbst:



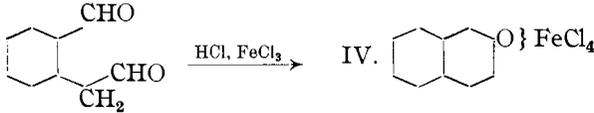
Das Prinzip der vom Vortragenden ausgearbeiteten Methode beruht auf der Tatsache, daß Glutacondialdehyd als (hydratisierte) Pseudobase mit offener Kette des bisher noch nicht dargestellten Pyryliumchlorids angesehen werden kann.



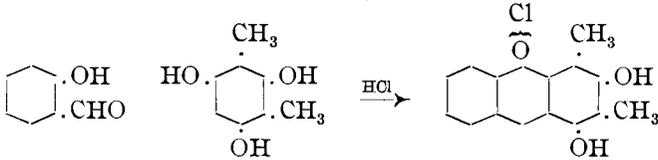
³⁾ Willstätter u. Zechmeister, Sitz.-Ber. Preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **34**, 886 [1914].

⁴⁾ Decker u. Fellenberg, B. **40**, 3815 [1907]; A. **356**, 302 [1907].

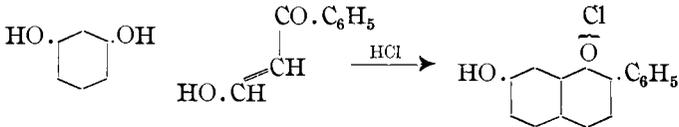
Das in den ersten beiden Formeln ausgedrückte hypothetische Gleichgewicht ist analog dem bei der Mutarotation der Aldosen angenommenen. Zwar konnte dieser einfachste Fall noch nicht verwirklicht werden, doch ist kürzlich Homo-phthalaldehyd in Isobenzpyryliumferrichlorid⁵⁾ (IV) übergeführt worden.



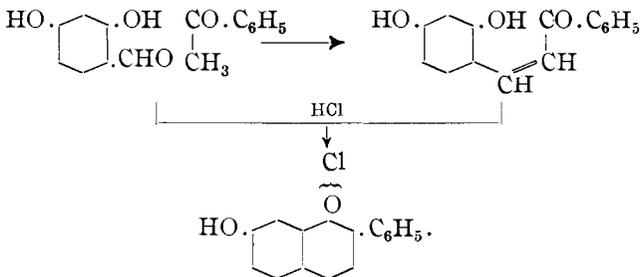
In der Erkenntnis, daß ein substituierter Glutacondialdehyd, $R.CO.CH : C(R').CH_2.CO.R''$ als Kondensationsprodukt des Ketons (oder Aldehyds) $R.CO.CH_3$, der Säure $R'.CO_2H$ und des Ketons (oder Aldehyds) $CH_3.CO.R''$ angesehen werden kann, und daß gewisse Phenole (besonders Resorcin, β -Naphthol u. a.) und Ketone ($.C(OH):CH.$ gleich $.CO.CH_2.$) für manche Zwecke gleichwertig sind, können wir erwarten, die ersten Beispiele für eine allgemeine Methode zur Bildung von Xanthyliumsalzen durch Kupplung aktiver Phenole mit *o*-Oxybenzaldehyden in Gegenwart von Salzsäure aufzufinden⁶⁾.



Bülow's recht allgemein anwendbare Methode zur Darstellung von Flavyliumsalsen ist eine Variante, die auf dem Ersatz eines Phenols durch ein Keton beruht; zum Beispiel wenden wir jetzt Formyl-acetophenon anstatt Formyl-phenol (Salicylaldehyd) an⁷⁾:



Die geringfügige Modifikation, den Säure-Rest ($R'.CO_2H$, in diesem Fall $H.CO_2H$) in der ersten Phase an die Phenol-Komponente anstatt an das Keton zu knüpfen, wurde unabhängig voneinander und fast gleichzeitig von Decker und Fellenberg⁴⁾ bzw. von Perkin und Robinson⁸⁾ ausgeführt:



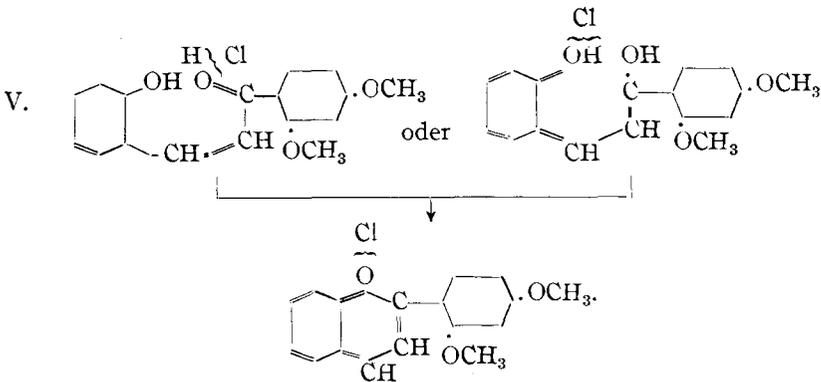
⁵⁾ Blount u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1933**, 555.

⁶⁾ Weidel u. Wenzel, Monatsh. Chem. **21**, 65 [1900].

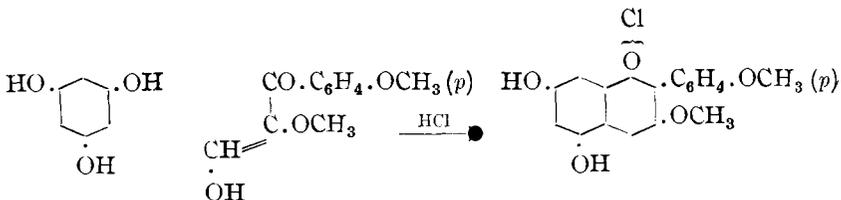
⁷⁾ Bülow u. Sicherer, B. **34**, 3893 [1901].

⁸⁾ Proceed. chem. Soc. London **23**, 149 [1907].

Die Salicyliden-ketone sind zweifellos substituierte *enol*-Glutacondialdehyde, und sie können entweder als Zwischenprodukte dargestellt und durch Einwirkung von Säuren in die Pyryliumsalze übergeführt werden, oder sie können unter solchen Bedingungen entstehen, daß sie nicht isolierbar sind, weil sie sich zu schnell weiter verändern. Bei dem oben angeführten Beispiel bildet sich das ungesättigte Keton in eiskalter Essigsäure-Lösung, während das Flavylium Salz direkt in alkohol. Lösung erhalten wird, beide Male unter dem Einfluß von Salzsäure. Bekanntlich liefern viele Derivate des Benzyliden-acetophenons, besonders solche, die mehrere Oxy- oder Methoxygruppen als Substituenten enthalten, rote Hydrochloride, aus denen die Ketone durch Einwirkung von Wasser regeneriert werden. Diese unbeständigen Salze scheinen in vielen Fällen die Zwischenprodukte bei der Bildung des Pyryliumringes zu sein. So liefert Salicyliden-2,4-dimethoxyacetophenon (V) ein ziegelrotes Hydrochlorid, bei dessen gelindem Erwärmen mit Essigsäure ein schneller Übergang in das orangefarbene Flavylium Salz beobachtet wird⁹⁾:



Dies ist bei weitem der gangbarste und allgemein gültigste aller synthetischen Wege zu den Flavyliumsalzen, der durch die unten beschriebenen Untersuchungen noch weiter ausgebaut worden ist. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß ein Dimethyläther des Pelargonidins, ferner Chrysinidin- und Apigeninidinchlorid (so genannt wegen ihrer Beziehung zu den natürlich vorkommenden Flavonen Chrysin und Apigenin) nach der Bülow'schen Methode¹⁰⁾ dargestellt worden sind:

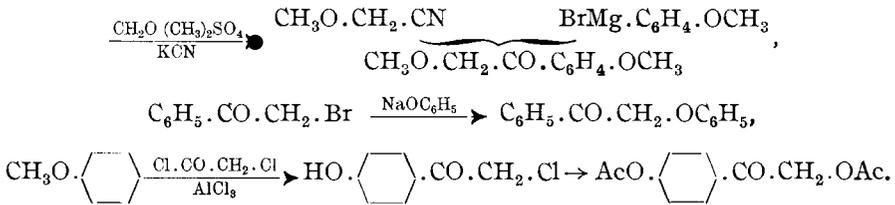


Um zu sehen, ob die Derivate des ω -Oxy-acetophenons als zweite Komponente bei der Kondensation mit einem substituierten Salicylaldehyd als

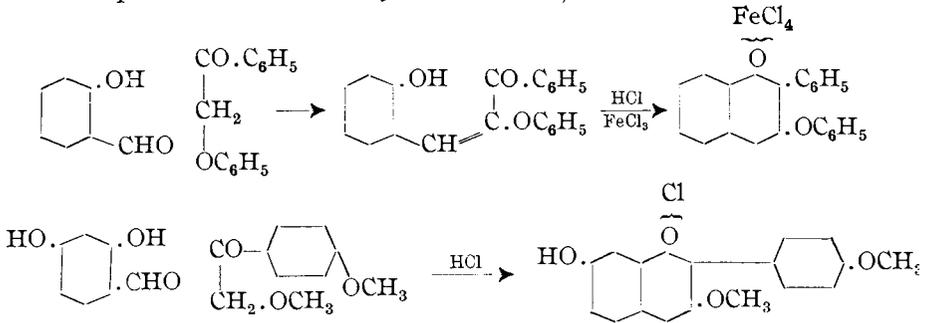
⁹⁾ Perkin, Robinson u. Turner, Journ. chem. Soc. London **93**, 1113 [1908].

¹⁰⁾ Malkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **127**, 1190 [1925].

erster Komponente benutzt werden können, wurden einige orientierende Versuche unternommen: ω -Phenoxy-, ω -Methoxy-, ω -Acetoxy- oder ω -Oxyacetophenone konnten angewandt werden, ω -Benzoyloxyacetophenone dagegen waren reaktions-träge¹¹⁾. Die nötigen Komponenten werden auf verschiedene Weisen verwendbar gemacht, von denen die folgenden zu den älteren Methoden gehören (die späteren Methoden werden weiter unter beim Päonidin, Delphinidin und Malvidin erläutert):

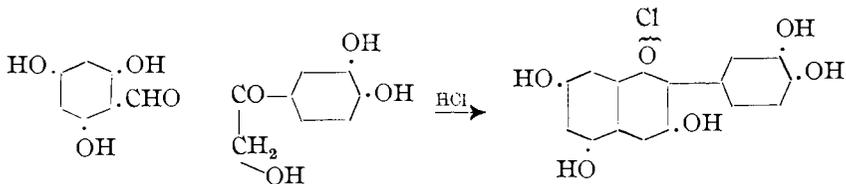


Beispiele für die älteren Synthesen sind¹²⁾:



3-Oxy-flavyliumsalze mit weiteren Hydroxylgruppen wurden in großer Anzahl synthetisch dargestellt, um den Einfluß von Anzahl und Stellung der Hydroxyle auf die Reaktion kennzulernen, besonders auch, um die in Lösungen mit verschiedenen p_{H} -Konzentrationen auftretenden Färbungen zu untersuchen.

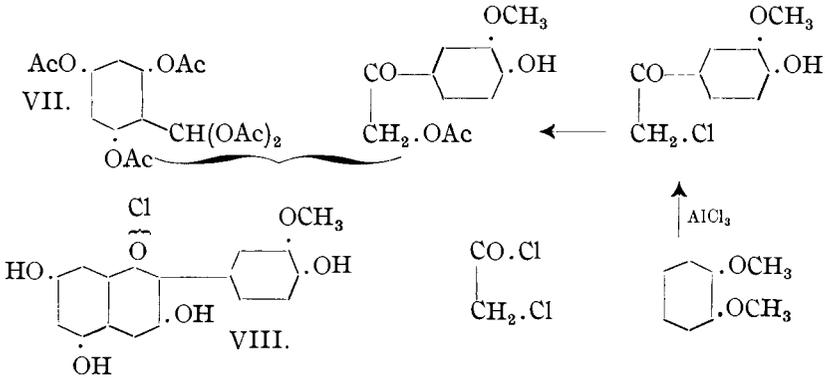
Das einfachste Schema für die Synthese eines Anthocyanidins durch den Oxy-benzaldehyd- ω -Oxyacetophenon-Prozeß wäre folgendes:



Unglücklicherweise erleidet jedoch der Phloroglucinaldehyd sehr leicht eine Selbstkondensation, vor der man das Molekül möglichst schützen

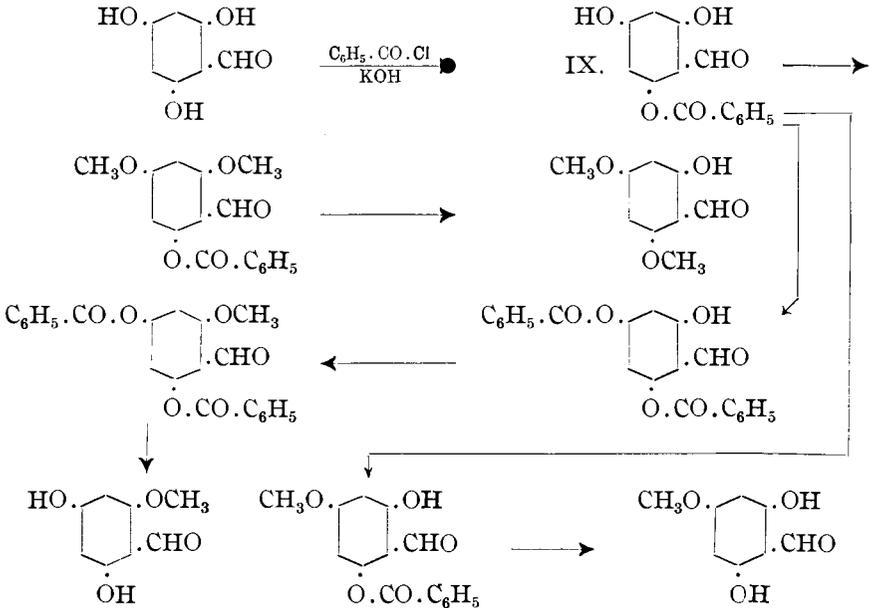
¹¹⁾ Pratt u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **121**, 1577 [1922], **123**, 745 [1923], **125**, 188 [1924] u. später.

¹²⁾ dies.; Pratt, Robinson u. Williams, Journ. chem. Soc. London **125**, 199 [1924]; Pratt u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **127**, 1129 [1925].



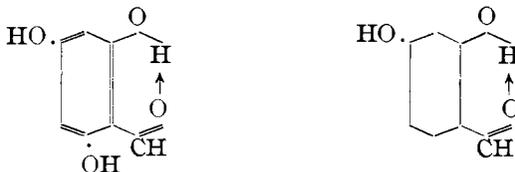
Die wertvollen Eigenschaften des *O*²-Benzoyl-phloroglucinaldehyds (IX), falls es sich um die Synthese von Flavyliumsalzen handelte, wurden zuerst im Verlaufe von Untersuchungen über die Anthocyanine entdeckt, doch wurde die Methode auch bei den einfacheren Anthocyanidinen angewandt und sei deshalb hier erwähnt (vergl. a. S. 92).

Bei der Darstellung von Flavyliumsalzen ist wiederholt beobachtet worden, daß der β -Resorcyaldehyd einer der brauchbarsten *o*-Oxyaldehyde für diagnostische Zwecke ist. Wenn ein Keton als zweite Komponente sich nicht mit dieser ersten Komponente zu einem Flavyliumsalz kondensiert (*o*-Vanillin ist übrigens auch gut als erste diagnostische Komponente brauchbar), so ist anzunehmen, daß alle in ähnlicher Weise versuchten Synthesen versagen werden. Um also ein Minimum an Schutz für die Gruppen



mit einem Maximum an Reaktionsfähigkeit zu kombinieren, schien es erwünscht, einen *O*-monoacetylierten Phloroglucinaldehyd herzustellen. Obwohl ein Diacetyl-phloroglucinaldehyd erhalten werden konnte, blieben die Bemühungen, ein Monoacetyl- oder Monocarbomethoxyderivat dieser Substanz darzustellen, erfolglos. Andererseits gelang die Monobenzoylierung (allgemein Monoaroylierung, auch Mono-*p*-toluolsulfonierung) nach der gewöhnlichen Schotten-Baumannschen Reaktion; die vorstehenden Beziehungen bewiesen die Konstitution des Produktes¹⁷⁾.

Die Orientierung bei dieser Benzoylierung steht im Widerspruch mit der bei der Acylierung von Phloroglucin-carbonsäure oder von β -Resorcylaldehyd beobachteten, wo die Hydroxylgruppe in *p*-Stellung zur Carboxyl- bzw. Formylgruppe angegriffen wird. Die Unfähigkeit der Aldehydgruppe, mit mehr als einer der *o*-ständigen Hydroxylgruppen einen koordinierten Komplex zu bilden, ist, wie unten gezeigt wird, nicht der alleinige Grund hierfür.

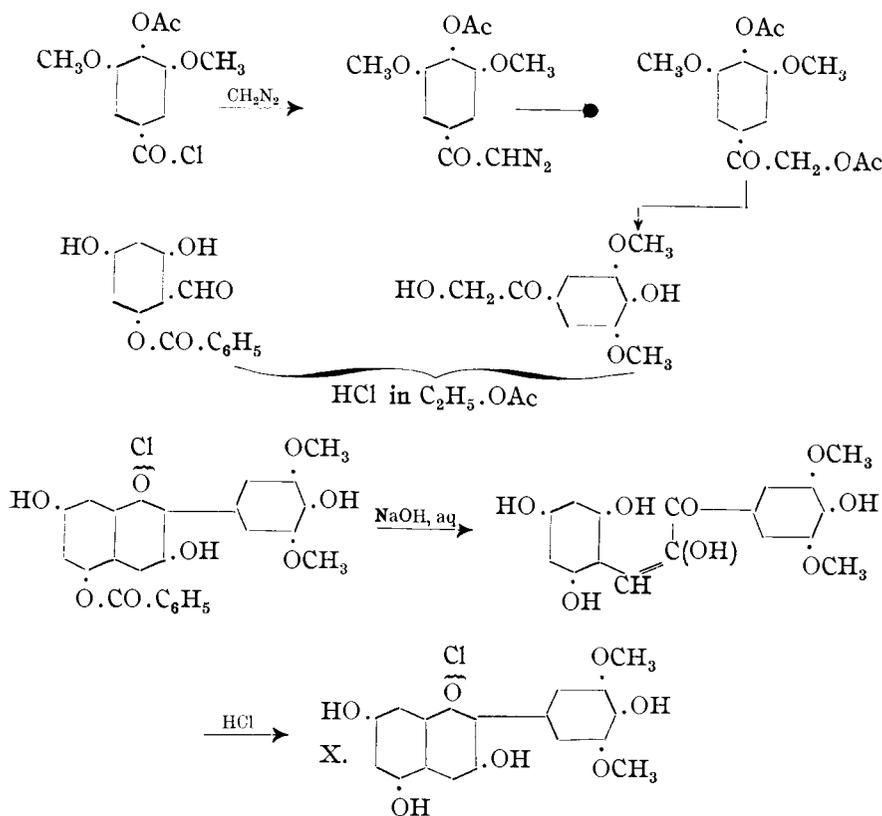


Sie erklärt zwar die *p*-Aroylierung von β -Resorcylaldehyd und räumt auch die Hinderung der *o*-Acylierung des Phloroglucinaldehyds aus dem Wege, aber sie beweist nicht, warum das *o*-Hydroxyl in diesem Fall der *p*-Hydroxylgruppe vorgezogen wird, noch erklärt sie, warum das *p*-Hydroxyl in der genannten Carbonsäure angegriffen wird. Um diese Tatsachen richtig auswerten zu können, müßten wir die relative Stärke der phenolischen Hydroxyle als Säuren kennen, aber die betreffenden Zahlen stehen nicht zur Verfügung. Aus Analogie-Gründen könnten wir allerdings annehmen, daß neutrale *o*-Substitution die Dissoziations-Konstante erhöhen, die Nachbarschaft eines carboxylischen Anions sie jedoch erniedrigen würde. Die Anwendung dieser Hypothese gibt ein vollständigeres Bild der Verhältnisse, die die Richtung dieser Acylierungen beherrschen.

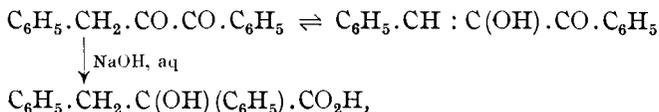
Als Beispiel für die Verwendung des O^2 -Benzoyl-phloroglucinaldehyds bei der Anthocyanidin-Synthese kann die des Malvidinchlorids erwähnt werden. Das hierbei zum ersten Male benutzte Verfahren hat sich später als sehr geeignet zur Herstellung vieler zweiter Komponenten für die Zwischenprodukte erwiesen: Die Einwirkung von Diazo-methan auf Säurechloride führt zur Bildung von Diazo-ketonen¹⁸⁾, die sich dann leicht in Acyloxy-ketone oder Oxyketone überführen lassen:

¹⁷⁾ Robertson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1928**, 1526; Robertson, Robinson u. Sugiura, *ibid.* **1928**, 1533; Murakami u. Robinson, *ibid.* **1928**, 1537; Robertson, Robinson u. Struthers, *ibid.* **1928**, 1455.

¹⁸⁾ Bradley u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1928**, 1310, 1541; Arndt, Eistert u. Partale, B. **60**, 1364 [1927].



Bei der Hydrolyse in alkalischer Lösung drohte die Gefahr einer Verringerung der Ausbeute, weil eine Umgruppierung vom Benzil-Benzilsäure-Typ eintreten konnte. Eine solche Umgruppierung erfolgt besonders leicht bei einfacheren Benzyl-phenyl-diketonen¹⁹⁾:



aber die aus diesem Grunde gehegte Besorgnis erwies sich als grundlos, da die Oxy-benzyl-phenyl-diketone verhältnismäßig beständig gegen Alkali sind; nur einmal war das Mißlingen der Hydrolyse eines benzoilylierten Flavylum-salzes der in Rede stehenden Ursache zuzuschreiben.

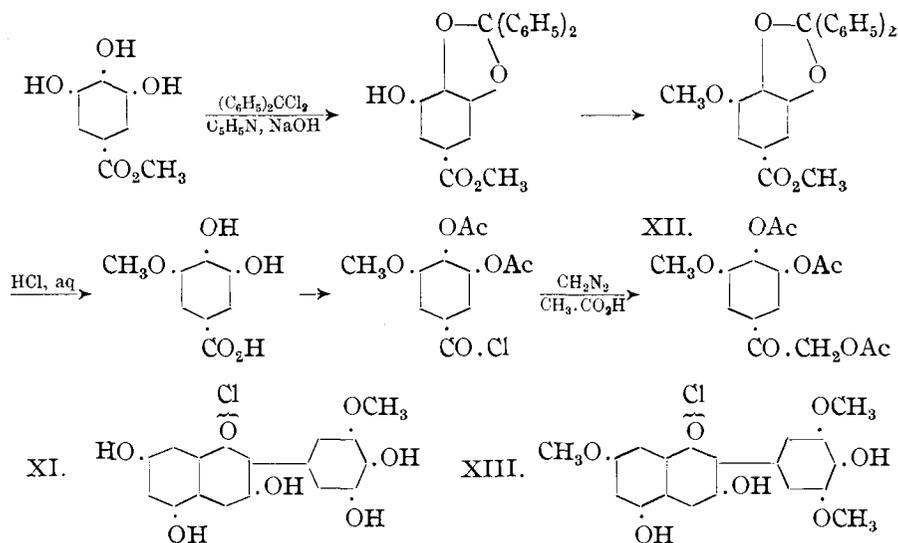
Da die Identität von Proben natürlich vorkommenden Cyanidinchlorids mit solchem synthetischen Ursprungs²⁾ bezweifelt worden war, wurde lebenswürdigerweise durch Prof. Dr. R. Kuhn und Dr. T. Wagner-Jauregg²⁰⁾ unabhängig von mir ein Vergleich des Cyanidinchlorids aus Benzoyl-cyanidinchlorid und aus Cyaninchlorid (aus Dahlien) unter-

¹⁹⁾ Malkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **127**, 369 [1925].

²⁰⁾ Kuhn u. Wagner-Jauregg, B. **61**, 2516 [1928].

nommen. Diese Herren bestätigten die Identität der Proben; die Frage nach der Konstitution der Anthocyanidine ist dann noch weiter durch zahlreiche Synthesen aus ihnen abgeleiteter Anthocyanine über jeden Zweifel hinaus gelöst worden. Wenn kein Schmp. vorhanden ist, so muß die Identifizierung immer durch zahlreiches Beweismaterial erfolgen, aber selbst wenn durch irgend einen sonderbaren Zufall die Eigenschaften von Flavyliumsalzen nicht von denen der *epi*-Flavyliumsalze zu unterscheiden sind, die durch Überführung des Oxy-benzol-Ringes in die 4-Stellung des Pyran-Ringes erhalten werden, so ist es doch unwahrscheinlich, daß diese große Ähnlichkeit sich auch auf eine Reihe von Derivaten, wie Mono- und Diglucoside, übertragen sollte.

Neben Pelargonidin, Cyanidin, Päonidin und Malvidin sind noch zwei andere Anthocyanidine bekannt und synthetisch dargestellt worden. Es sind dies Petunidinchlorid²¹⁾ oder Delphinidin-3'-methyläther (XI), der nach der allgemeinen Methode aus der dafür geeigneten zweiten Komponente (XII)²²⁾ hergestellt wurde, und Hirsutidinchlorid oder Delphinidin-3'.5'.7-trimethyläther (XIII)²³⁾:



Eine Ausdehnung dieser Methoden auf die Darstellung von Flavyliumsalzglucosiden, nämlich Anthocyaninen, erschien möglich, aber die geeigneten Versuchs-Bedingungen wurden erst nach einer Reihe von orientierenden Versuchen aufgefunden. Die Schwierigkeit bestand offenbar darin, daß die Zuckerreste bei der für die Kondensation erforderlichen hohen Mineralsäure-Konzentration abgespalten wurden. Die Ausführbarkeit des Versuches wurde zunächst in einem möglichst günstig liegenden Fall dargetan²⁴⁾:

²¹⁾ Willstätter u. Burdick, A. **412**, 217 [1917]; Robinson u. Robinson, Biochem. Journ. **25**, 1687 [1931].

²²⁾ Bradley, Robinson u. Schwarzenbach, Journ. chem. Soc. London, **1930**, 793.

²³⁾ Karrer u. Widmer, Helv. chim. Acta. **10**, 760 [1927]; Bradley, Robinson u. Schwarzenbach, loc. cit.

²⁴⁾ Robertson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1926**, 1713.

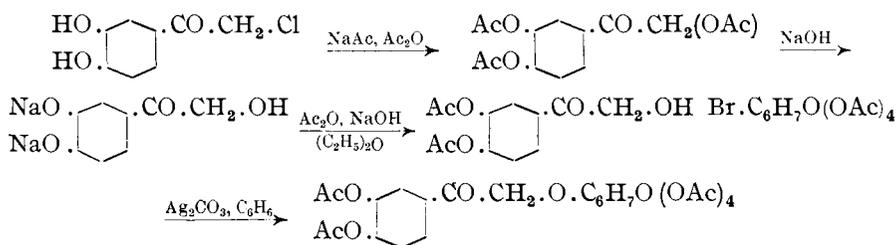
Derivat dieser Art durch Verwendung von *O*²-Benzoyl-phloroglucinaldehyd²⁷⁾ erhalten.

Somit war der Boden bereitet für einen Angriff auf das Hauptproblem, nämlich die Synthese natürlich vorkommender Anthocyanine, und die Aufmerksamkeit wurde zuerst auf die Monoglucoside gerichtet. Zunächst deutete ein Vergleich der Farbenreaktionen der synthetischen Anthocyanidine unter sich und mit den natürlich vorkommenden Monoglucosidoanthocyaninen stark darauf hin, daß die Anthocyanine Callistephin und Chrysanthem in 3-Glucoside sind.

Die Farbe alkalischer Lösungen von Callistephin ist sehr verschieden von der des Pelargonidins unter ähnlichen Bedingungen, während 3-Methylpelargonidin (XVI) dem Callistephin sehr ähnlich ist. Andererseits hatten Flavylumsalze mit drei Hydroxylgruppen in den Kombinationen 3.5.7, 3.4'.5 und 3.4'.7 ganz verschiedene Eigenschaften. Wiederum ist jedoch das Monoglucosid Pelargoneninchlorid, durch teilweise Hydrolyse aus Pelargonin erhalten, dem Pelargonidin-5-methyläther oder 3.4'.7-Trioxyflavylumchlorid sehr ähnlich. In diesem Fall zeigen die Salze in alkohol. Lösung sowohl eine grüne Fluorescenz als auch eine ganz charakteristische Reihe von Alkali-Farbenreaktionen. Ähnliche Beweise passen auch auf das Chrysanthem in, ein Monoglucosid des Cyanidins. Hier ist die intensive Eisenreaktion ein Zeichen für freie Hydroxylgruppen in 3'- und 4'-Stellung (sogar das einfache 3'.4'-Dioxy-flavylumchlorid gibt eine intensive Eisenreaktion), und von den verschiedenen Cyanidin-monomethyläthern zeigt nur der 3-Monomethyläther die Chrysanthem in-Farbenreaktion, nämlich eine violette Lösung in wäßrigem Natriumcarbonat, die bei Zusatz von NaOH rein blau wird.

In der Folge wurden die vier möglichen Pelargonidin-monoglucoside synthetisch dargestellt²⁸⁾, die scharf voneinander abweichende Eigenschaften haben. Das 3-Glucosid ist identisch mit Callistephin und das 5-Glucosid mit Pelargonenin.

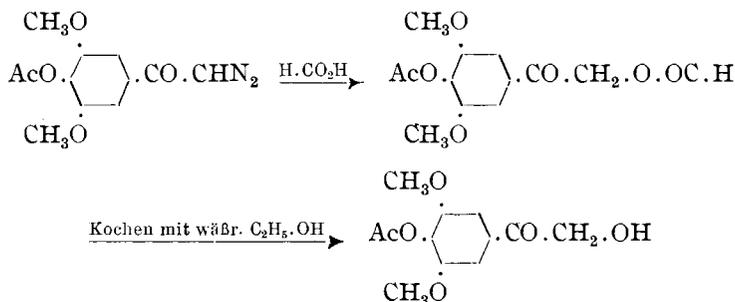
Die 3-Glucoside wurden sämtlich aus *O*²-Benzoyl-phloroglucinaldehyd als erster Komponente und verschieden dargestellten zweiten Komponenten erhalten; die beiden hauptsächlichsten Methoden sind im folgenden erläutert:



Diese Methode konnte bei den Pyrogallol-Derivaten nicht angewandt werden, weil die bevorzugte Acylierung der Phenolgruppen in diesem Fall nicht genügend sicher ist. Das Verfahren wurde deshalb wie folgt abgeändert:

²⁷⁾ Robertson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1927**, 1710.

²⁸⁾ Leon, Robertson, Robinson u. Seshadri, Journ. chem. Soc. London, **1931**, 2672.



Hierauf folgt die Umwandlung in das Glucosid wie \u00fcblich, entweder unter Anwendung von Silbercarbonat oder Silberoxyd.

Die Kondensationen wurden in Essigester-L\u00f6sung ausgef\u00fchrt, was eine gro\u00dfe Verbesserung gegen\u00fcber der Anwendung von \u00c4ther oder Chloroform-\u00c4ther bedeutet; Dioxan und Essigs\u00e4ure-\u00e4thoxy\u00e4thylester k\u00f6nnen auch angewandt werden, sind aber nicht vorteilhafter. Die Hydrolyse des Rohproduktes wurde meistens mittels w\u00e4\u00bfrig. NaOH in der K\u00e4lte und in einer indifferenten Atmosph\u00e4re ausgef\u00fchrt. Die durch Einwirkung von Salzs\u00e4ure regenerierten Anthocyanine wurden zuerst als Pikrate, dann als Chloride gereinigt. Auf diese Weise sind die folgenden, in der Natur vorkommenden Anthocyanine synthetisch dargestellt worden:

Callistephin (Pelargonidin-3-glucosid) (XVII)²⁹ wurde zuerst von Willst\u00e4tter und Burdick aus *Callistephus chinensis* Nees isoliert, in dem es im Gemisch mit Chrysanthem in vorkommt³⁰. In neuerer Zeit ist der Farbstoff aus scharlachroten Garten-Nelken abgetrennt worden, und eine so erhaltene Probe (unver\u00f6ffentlichte Arbeit mit P. V. Nair) erwies sich als identisch mit dem synthetischen Produkt.

Chrysanthem in (Cyanidin-3-glucosid) (XVIII)³¹ wurde von Willst\u00e4tter und Bolton aus *Chrysanthemum indicum* L.³² erhalten. Das synthetische Material wurde mit einer von Geheimrat Prof. R. Willst\u00e4tter \u00fcbersandten Probe identifiziert.

Oxycoccicyanin (P\u00e4onidin-3-glucosid) (XIX)³³ wurde aus den Fr\u00fcchten von *Oxycoccus macrocarpus*³⁴ isoliert.

\u00d6nin (Malvidin-3-glucosid) (XX)³⁵ ist der Farbstoff aus den Schalen der blauen Weintraube (Willst\u00e4tter und Zollinger)³⁶. Das synthetische Material wurde identifiziert mit gereinigtem, uns in liebensw\u00fcrdiger Weise von Prof. Dr. R. Parisi \u00fcbersandtem Material.

Die Petunidin- und Delphinidin-3-glucoside sind in neuester Zeit erhalten worden (unver\u00f6ffentlichte Arbeiten mit Frl. J. Bell bzw. Frl.

²⁹) Robertson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1928**, 1460.

³⁰) A. **412**, 149 [1917].

³¹) Murakami, Robertson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1931**, 2665.

³²) A. **412**, 136 [1917].

³³) Levy u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1931**, 2715.

³⁴) Grove u. Robinson, Biochem. Journ. **25**, 1706 [1931].

³⁵) Levy, Posternack u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1931**, 2701.

³⁶) A. **408**, 83 [1915], **412**, 195 [1916].

T. Reynolds); in beiden Fällen wurde die Hydrolyse des benzylierten Anthocyanidins mittels kalten methylalkohol. Bariumhydroxyds durchgeführt, weil andere Methoden versagten. Delphinidin-3-glucosid ist zweifellos ein in der Natur vorkommendes Anthocyanin, es ist jedoch noch nicht in reinem Zustand aus pflanzlicher Quelle isoliert worden; Gleiches gilt von dem Petunidin-Derivat.

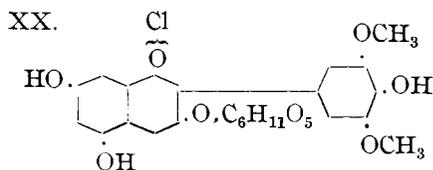
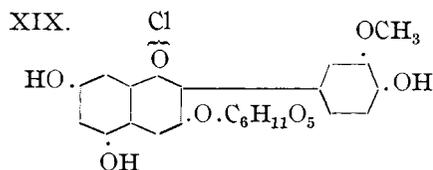
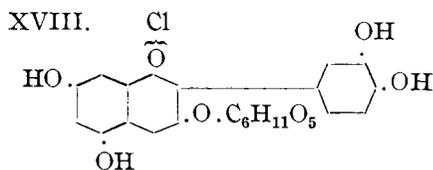
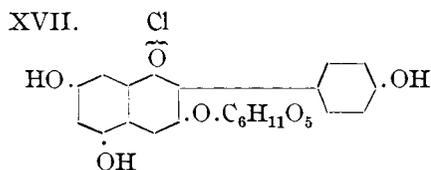
Hirsutidin-3-glucosid ist synthetisiert worden³⁷⁾, aber Anzeichen für sein natürliches Vorkommen sind noch nicht vorhanden.

Neben den Glucosiden sind gewisse 3-Galaktoside nach analogen Methoden synthetisch dargestellt worden.

Fragarin (Pelargonidin-3-galaktosid)³⁸⁾ wird so genannt, weil es das Anthocyanin der Wald-Erdbeere (*Fragaria vesca*) ist. Päonidin-3-galaktosid ist verschieden vom Oxycoccicyanin.

Idaein (Cyanidin-3-galaktosid)³⁹⁾ wurde zuerst von Willstätter und Mallison aus Preiselbeeren (*Vaccinium Vitis idaea* L.)⁴⁰⁾ abgeschieden. Das synthetisch dargestellte Produkt zeigte die beschriebenen Eigenschaften und wurde direkt mit dem aus den Blättern der Rotbuche (*Fagus sylvatica*)⁴¹⁾ isolierten Farbstoff verglichen.

Malvidin-3-galaktosid⁴²⁾ scheint mit einem von Fr. R. Scott-Moncrieff aus *Primula sinensis* abgeschiedenen Anthocyanin identisch zu sein. Dies ist von besonderem Interesse, weil es der erste Fall des Vorkommens eines Anthocyanin-galaktosids in einer Blüte wäre.



Hier ist vielleicht, obwohl nicht in chronologischer Folge, der geeignete Ort, die Synthese verschiedener Cyanidin-3-bioside zu erwähnen. Durch bloßes Einsetzen der Heptaacetyl-brombiose für die Tetraacetyl-bromglucose bei der Herstellung der zweiten Komponente gelang es, das 3-Lactosid, 3-Cellobiosid, 3-Maltosid und 3-Gentiobiosid des Cyanidinchlorids (XXI)⁴³⁾ zu erhalten. Diese Substanzen unterschieden sich mehr als erwartet

³⁷⁾ Robinson u. Todd, Journ. chem. Soc. London, **1932**, 2293.

³⁸⁾ Noch nicht veröffentlichte Arbeit mit P. V. Nair.

³⁹⁾ Grove u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1931**, 2722.

⁴⁰⁾ A. **408**, 15 [1915].

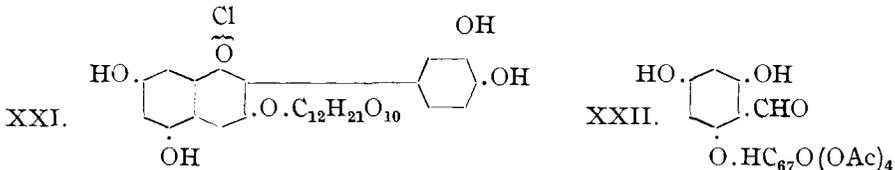
⁴¹⁾ Robinson u. Robinson, Biochem. Journ. **26**, 1654 [1932].

⁴²⁾ Bell u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, **1934** (im Druck).

⁴³⁾ Unveröffentlichte Arbeit mit R. Inubuse.

voneinander; Cyanidin-3-gentiobiosid ist identisch mit Mekocyanin. Das letztere wichtige Diglucosid des Cyanidins wurde von Willstätter und Weil⁴⁴⁾ aus Acker-Mohn (*Papaver Rhoeas* L.) isoliert; die betr. Original-Probe stimmte mit dem synthetischen Salz vollkommen überein.

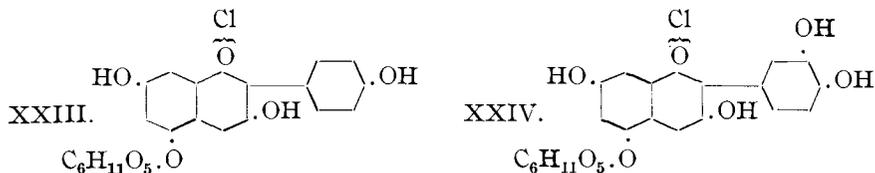
Die Synthese bestätigte die Konstitution des Anthocyanins, die schon durch seine Teil-Hydrolyse zu Chrysanthemmin und die Ähnlichkeit seiner Farbenreaktionen mit denen des 3-Monoglucosids angedeutet war.



Die Darstellung der 5-Glucoside des Pelargonidins, Cyanidins und Malvidins wurde durch Verwendung von *O*²-[Tetraacetyl-glucosidyl]-phloroglucinaldehyd (XXII) erreicht, der direkt aus Phloroglucinaldehyd durch Einwirkung von Tetraacetyl-bromglucose und KOH in Aceton- oder Acetonitril-Lösung erhalten wurde. Die Konstitution dieser Substanz wurde wie beim *O*²-Benzoyl-phloroglucinaldehyd durch Methylierung und Hydrolyse festgestellt.

Die 7-Glucoside sind durch Glucosidierung von *O*²-Benzoyl-phloroglucinaldehyd und darauf folgende Synthese in der üblichen Weise erhalten worden; bei einem Pelargonidin-Derivat ist der Zuckerrest auch in die 4'-Stellung eingeführt worden.

Das Monoglucosid des Phloroglucinaldehyds ist eine ausgezeichnete erste Komponente, und sie liefert durch Kuppeln mit ω ,4-Dioxy-acetophenon, Hydrolyse und Umlagerung des Produktes zum Flavyliumchlorid Pelargoninchlorid (XXIII). Auf ähnliche Weise wurde Cyaneninchlorid (XXIV) synthetisch dargestellt und (in Lösung) mit dem durch partielle Hydrolyse von Cyaninchlorid erhaltenen Monoglucosid identifiziert⁴⁵⁾.



Diese Beobachtungen bestärkten die damals herrschende Ansicht, daß Pelargonin und Cyanin 5-Bioside seien; auch die Farbenreaktionen zeigten dies sehr eindeutig. Auf Grund anderer Versuche betrachtete Prof. P. Karrer diese diglucosidischen Anthocyanine dagegen als 3-Bioside⁴⁶⁾, und obwohl wir uns seiner Schlußfolgerung aus den Resultaten der Methylierung des Farbstoffes nicht angeschlossen haben, so mußte doch auf die Folgerung Gewicht gelegt werden, die auf der relativen Beständigkeit des Farbstoffes gegen oxydierende Agenzien begründet ist. Karrer wandte Wasserstoff-

⁴⁴⁾ A. 412, 231 [1917].

⁴⁵⁾ Leon u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 1932, 2221.

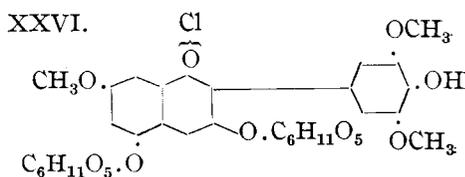
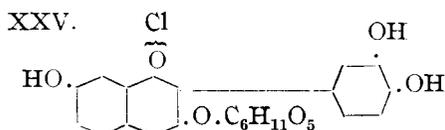
⁴⁶⁾ Karrer u. Widmer, Helv. chim. Acta 10, 729 [1927], 11, 837 [1928].

peroxyd an und zeigte, daß ein freies Hydroxyl in 3-Stellung einen schnellen Zerfall des Moleküls begünstigt, was nicht der Fall ist, wenn dieses Hydroxyl nicht vorhanden oder geschützt ist.

Zwecks schnellen Vergleiches benutzten wir sehr verdünnte, Spuren eines Ferrisalzes enthaltende Lösungen und beobachteten die eintretende Entfärbung. Der Unterschied ist auffallend: Anthocyanidine und 5-Glucoside werden sehr schnell zerstört, aber Flavyliumsalze, die kein freies Hydroxyl in 3-Stellung haben, oder 3-Glucoside von Anthocyanidinen sind relativ widerstandsfähig. Da nun Pelargonin und Cyanin als beständig befunden wurden, schien die 3-Stellung bei ihnen geschützt zu sein.

Zuerst erschien der Gedanke einer Wanderung des Zucker-Restes während der Hydrolyse bestechend, doch lieferte die Synthese von Fisetininchlorid (XXV) einige weitere wertvolle Anhaltspunkte. Dieses Salz zeigte ähnliche Farbenreaktionen wie das Cyanin, und es war ohne weiteres klar, daß der Chrysanthem-Typus der Reaktion nicht nur von einer blockierten 3-Stellung, sondern auch von einer freien Hydroxylgruppe in 5-Stellung abhängig ist. Somit dürften die Zucker-Reste in Pelargonin und Cyanin voneinander getrennt und diese Anthocyanine eher 3.5-Di-monoside als 3- oder 5-Bioside sein.

Zu der Zeit, als diese Theorie aufgestellt wurde⁴⁷⁾, lagen bereits Versuche zur Synthese des Hirsutidin-5-lactosids vor⁴⁸⁾; diese Substanz hatte wenig Ähnlichkeit mit Hirsutin, dem Diglucosid des Hirsutidins. Das 3.5-Diglucosid (XXVI)⁴⁹⁾ wurde deshalb aus den dazu nötigen Komponenten dargestellt und das Produkt mit Hirsutin, das uns liebenswürdigerweise von Prof. Karrer überlassen worden war, direkt verglichen. Dieses interessante Anthocyanin wurde von Karrer und Widmer aus *Primula hirsuta*⁵⁰⁾ isoliert. Es enthält nur ein einziges Phenol-Hydroxyl und ist das erste der in der Natur vorkommenden diglucosidischen Anthocyanine, das synthetisch dargestellt wurde.



Ähnliche Methoden wurden zu den Synthesen der Chloride von Pelargonin, Cyanin, Päonin und Malvin angewandt⁵¹⁾, die sich sämtlich als 3.5-Diglucoside erwiesen.

Pelargonin (XXVII., R, R' = H) wurde von Willstätter und Bolton aus den Blumenblättern der roten Pelargonie⁵²⁾ isoliert; das synthetische Produkt wurde mit Monardin⁵³⁾ und Salvininchlorid identifiziert, die

⁴⁷⁾ Robinson u. Robinson, *Nature* **128**, 413 [1931].

⁴⁸⁾ Levy u. Robinson, *Journ. chem. Soc. London*, **1931**, 2738.

⁴⁹⁾ Robinson u. Todd, *loc. cit.*

⁵⁰⁾ *Helv. chim. Acta* **10**, 758 [1927].

⁵¹⁾ Robinson u. Todd, *Journ. chem. Soc. London*, **1932**, 2299, 2488.

⁵²⁾ *A.* **408**, 42 [1915].

⁵³⁾ Karrer u. Widmer, *Helv. chim. Acta* **10**, 719 [1927].

des Petunidin-3.5-diglucosids von Fr. J. Bell, doch ist in diesem Fall ein Vergleich mit dem Petunin (Willstätter und Burdick) aus der *Petunia-Hybride*, *Karlsruher Rathaus-Petunie*⁵⁸⁾, noch nicht möglich gewesen.

Das Chlorid des Cyanidin-5.7-diglucosids ist ebenfalls aus dem Diglucosid des Phloroglucinaldehyds als erster Komponente dargestellt worden; seine Eigenschaften sind sehr verschieden von denen des Cyanins oder Meko-cyanins.

Da die verschiedenen, bei diesen Synthesen benutzten Zwischenprodukte nach Methoden hergestellt worden sind, die in anderen Fällen erfahrungsgemäß β -Glucoside geliefert haben, so ist anzunehmen, daß die synthetischen Anthocyanine, und daher auch die in der Natur vorkommenden Farbstoffe, durchweg β -Glucoside sind.

Die Methoden zur Identifizierung der Anthocyanine, die bei diesen Untersuchungen angewandt wurden, bestehen in sorgfältigem Vergleich aller äußeren Eigenschaften, einschließlich Krystallform, Aussehen in fester Form und als Schmiere, Löslichkeit und Farbe der Lösungen, Farbe in Lösungen mit verschiedener p_H -Konzentration, und besonderer Eigenschaften, wie Fluoreszenz, Eisen-Reaktion, Oxydations-Geschwindigkeit und Farbänderungen bei Zusatz gewisser, Co-Pigmente genannter Substanzen⁵⁹⁾. Vor allem durch Bestimmung des Verteilungs-Verhältnisses in nicht mischbaren Lösungsmitteln und durch Beobachtung des Einflusses der Konzentration auf dieses Verhältnis. Für Monoglucoside sind Isoamylalkohol und 0.5-proz. Salzsäure und Essigester-Pikrinsäure mit 0.5-proz. Salzsäure am geeignetsten, für Diglucoside jedoch sind 0.5-proz. Salzsäure und *n*-Butylalkohol vorzuziehen⁶⁰⁾. In den meisten Fällen wurden auch die Absorptionsspektren verd. Lösungen verglichen. Das Drehungsvermögen ist bisher nur in einigen Fällen gemessen worden, da eine genügend intensive Quelle für homogenes rotes Licht erst kürzlich beschafft werden konnte. Die synthetisch dargestellten Anthocyanine, die am eingehendsten untersucht und am sichersten mit Naturprodukten identifiziert wurden, sind Chrysanthemin, Önin, Pelargonin, Cyanin und Malvin. Damit ist nicht gesagt, daß in anderen Fällen Zweifel bestehen, aber in den erwähnten Beispielen war uns viel mehr Material, sowohl synthetisches als Naturprodukt, zugänglich.

Der Besitz reiner Proben von Anthocyanidinen und Anthocyaninen hat uns zu guten Standard-Lösungen zum Vergleich bei Farbenreaktionen und Verteilungs-Verhältnissen verholfen, so daß es möglich war, ein einfaches System zur qualitativen Analyse von Anthocyaninen in Pflanzen-Material auszuarbeiten. Die Hauptresultate der Untersuchung⁶¹⁾ von in der Natur vorkommenden Farbstoffen dieser Gruppe können wie folgt zusammengefaßt werden:

1) Eine Bestätigung von Willstätters Beobachtungen, daß fast alle Anthocyanine vom Pelargonidin, Cyanidin und Delphinidin oder deren Methyläthern abzuleiten sind. Es ist unmöglich, die Einzelheiten einer Untersuchung kurz zusammenzufassen, die selbst in Form einer summarischen Übersicht aufgezeichnet ist.

⁵⁸⁾ Willstätter u. Burdick, A. **412**, 217 [1917].

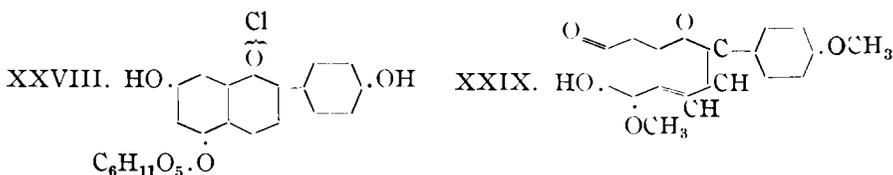
⁵⁹⁾ Robinson u. Robinson, Biochem. Journ. **25**, 1704 [1931].

⁶⁰⁾ Rosenheim, Biochem. Journ. **14**, 73 [1920].

⁶¹⁾ Robinson u. Robinson, loc. cit.

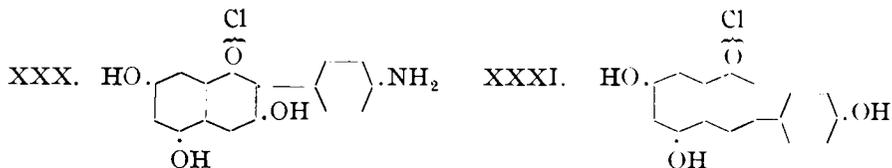
2) Anzeichen für die Existenz von Anthocyaninen, die bis jetzt noch nicht in Substanz isoliert worden sind. So kommt unter anderem das Pelargonidin-3-rhamnnglykosid allgemein verbreitet vor; es färbt zum Beispiel die scharlachrote Gloxinie. Gleicherweise ist das Pelargonidin-3-biosid, in welchem 2 Hexosen miteinander vereinigt sind, häufiger festgestellt worden; auch die orangefarbene Kresse enthält diesen Farbstoff. Noch viele andere Typen sind beobachtet worden, so nimmt bei den leuchtenden Cinerarien-Hybriden einer der Zucker-Reste möglicherweise eine ungewöhnliche Stellung ein (vermutlich 3'-).

3) Mehr von Nutzen für die Synthese ist die Beobachtung, daß die orangefarbenen Blüten von *Gesnera fulgens* Gesnerinchlorid enthalten, das als Apigeninidin-5-glucosid (XXVIII) identifiziert wurde. Dieses Salz ist nach der allgemeinen Methode synthetisch dargestellt worden; seine Lösungen haben dieselben Eigenschaften wie die des Gesnerins⁶²⁾.



Dieses Vorkommen eines Flavyliumsalzes, das eher zu einem Flavon, als zu einem Flavonol in Beziehung steht, erinnert an das Carajurin (XXIX), das aus einem kosmetischen Farbstoff isoliert wurde, den die Einwohner des Orinoco-Beckens benutzen. Bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure liefert Carajurin Carajuretinjodid, das durch Synthese als Scutellareinidinjodid⁶³⁾ identifiziert wurde. Dies sind Ausnahmen, die jedoch nur die Pelargonidin-Cyanidin-Delphinidin-Regel bestätigen.

4) Mehrere neue Vorkommen von Pigmenten des Betanin-Typus sind bekannt geworden, von denen das interessanteste das in *Bougainvillea* ist. Die Synthese einiger Amino-flavyliumsalze ist ausgeführt worden; eines von ihnen, nämlich 4'-Amino-3.5.7-trioxy-flavyliumchlorid (XXX) ist in seinem allgemeinen Verhalten dem Betanidin sehr ähnlich, jedoch nicht identisch mit ihm⁶⁴⁾.



5) Willstätter und Weil berichten über das Vorkommen eines gelben Anthocyanins in den Blüten von *Papaver alpinum*. Die gelben Blüten von *Papaver nudicaule* enthalten dieselbe oder eine ähnliche Substanz (unveröffentlichte Arbeit mit Fr. R. Scott-Moncrieff), aber alle Be-

⁶²⁾ Robinson, Robinson u. Todd, Journ. chem. Soc. London, 1934 (im Druck).

⁶³⁾ Chapman, Perkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 1927, 3015.

⁶⁴⁾ Robinson u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 1932, 1439, 1933, 25.

mühungen, es zu isolieren, sind bis jetzt erfolglos geblieben. Gereinigte Lösungen stehen jedoch bereits zur Verfügung. Der Aglucon-Farbstoff enthält anscheinend sehr wenige Hydroxylgruppen; er stimmt mit keinem der bekannten Dioxy-flavyliumsalze überein und ähnelt mehr gewissen Iso-flavyliumsalzen (z. B. XXXI), die zu Vergleichs-Zwecken synthetisch dargestellt worden sind.

In den neuesten Arbeiten über die Synthese von Anthocyanidinen und Anthocyaninen besteht die Tendenz, die schützenden Acetylgruppen, besonders für die zweite Komponente, fortzulassen; hierbei ergab sich, daß die ω -Oxy-acetophenone mit *o*-Oxy-benzaldehyden besonders glatt in Essigester-Lösung in Reaktion treten; als Beispiel für diese Möglichkeit haben wir eine Synthese von Cyanin ohne irgendwelche schützende Gruppen durchgeführt, deren experimentelle Einzelheiten hier angefügt seien.

Über eine direkte Synthese von Cyaninchlorid (Unter Mitarbeit von J. Resuggan).

ω - β -Glucosidoxy-3.4-dioxy-acetophenon: Eine Lösung von ω - β -[Tetraacetylglucosidoxy]-3.4-diacetoxy-acetophenon (3 g) in Methanol (100 ccm) wurde zu einer Lösung von Bariumhydroxyd (4.6 g) in Methanol (100 ccm) hinzugefügt, wobei ein gelbes Bariumsalz ausfiel, das sich bei Zusatz von Wasser (200 ccm) löste. Das Gemisch wurde dann 12 Stdn. unter Wasserstoff bei Zimmer-Temperatur sich selbst überlassen. Nach Zusatz von 2-n.Schwefelsäure (27 ccm) wurde das Bariumsalz durch Zentrifugieren abgetrennt, die Lösung im Vakuum eingedampft und der klebrige Rückstand 3-mal aus Methanol umkrystallisiert. Lange, monokline Prismen, Schmp. 158° (Ausbeute 1.5 g oder 70 %).

$C_{14}H_{18}O_9$. Ber. C 50.9, H 5.4. Gef. C 50.9, H 5.5.

Dieses Glucosid ist sehr leicht löslich in Wasser, ziemlich wenig löslich in den einfachen Alkoholen und fast unlöslich in Äther; seine wäßrige Lösung wird bei Zusatz von Eisenchlorid dunkelgrün.

O^2 - β -Glucosidyl-phloroglucinaldehyd: O^2 - β -[Tetraacetylglucosidyl]-phloroglucinaldehyd (1.5 g) wurde 12 Stdn. lang bei Zimmer-Temperatur (unter Wasserstoff) mittels wäßrigen Bariumhydroxyds (50 ccm, 3.2-proz.) hydrolysiert. Das Barium wurde durch Zusatz von 2-n.Schwefelsäure (9.4 ccm) ausgefällt und die klare Lösung unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand krystallisierte aus Methanol in gut ausgebildeten, flachen, rechteckigen Prismen vom Schmp. 192° (unt. Zers., Erweichen schon bei 170°). Ausbeute 0.8 g oder 80 %.

Das im Hochvakuum bei 80° getrocknete Material wurde analysiert.

$C_{13}H_{16}O_9$, 0.75 H_2O . Ber. C 48.0, H 5.4. Gef. C 48.1, 47.9, H 5.4, 5.5.

Merkwürdigerweise ergaben verschiedene Proben dieselben Analysenergebnisse, woraus ersichtlich ist, daß die Wasser-Abgabe nicht weiter fortschreitet; Methoxyl- oder Acetylgruppen waren nicht vorhanden.

O^2 , O^4 -Di- β -glucosidyl-phloroglucinaldehyd: Wurde auf ähnliche Weise aus O^2 , O^4 - β -Di-[tetraacetylglucosidyl]-phloroglucinaldehyd erhalten unter Verwendung von methylalkohol. Bariumhydroxyd. Kleine Prismen aus Alkohol; Schmp. 163–164° (unt. Zers.).

$C_{19}H_{26}O_{14}$. Ber. C 47.6, H 5.4. Gef. C 47.3, H 5.4.

Cyaninchlorid: Ein gepulvertes Gemisch von ω - β -Glucosidoxy-3,4-dioxy-acetophenon (0.15 g) und O^2 - β -Glucosidyl-phloroglucin-aldehyd (0.1 g) wurde im Hochvakuum bei 150° getrocknet und dann in trockenem Essigester (35 ccm), der etwas Magnesiumperchlorat (1.5 g) enthielt, aufgenommen. Die Lösung wurde bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt, das Gefäß verschlossen und 15 Stdn. in einem Eisschrank aufbewahrt. Das Roh-Anthocyanin wurde dann durch Zusatz von trockenem Äther ausgefällt und der Niederschlag mit warmem Essigester verrieben (50 ccm), um die Magnesiumsalze abzutrennen; diese Operation wurde wiederholt. Hierauf wurde der Farbstoff in heißem Alkohol (5 ccm) gelöst und durch Essigester ausgefällt; nach 2-maliger Wiederholung dieses Prozesses krystallisierte das Cyaninchlorid aus 5-proz. wäßrig.-alkohol. Salzsäure. in der gewöhnlichen Form. Ausbeute 0.15 g.

$C_{27}H_{31}O_{16}Cl$, 2.5 H₂O. Ber. C 46.8, H 5.2, Cl 5.3. Gef. C 46.6, H 5.2, Cl 5.6.

Bei 110° im Hochvakuum getrocknetes Material:

$C_{27}H_{31}O_{16}Cl$. Ber. C 50.2, H 4.8, Cl 5.6. Gef. C 50.2, H 4.8, Cl 6.2.

Die Ausbeute ist viel größer als oben angegeben, weil wir bei der Befreiung des Farbstoffs von den Magnesiumsalzen große Verluste hatten. Das so erhaltene Cyaninchlorid wurde sorgfältig mit einer Probe verglichen, die in Prof. Willstätters Laboratorium aus Kornblumen erhalten und unter den für das synthetische Material angewandten Bedingungen umkrystallisiert worden war. Es zeigte sich kein Unterschied, auch die Farbenreaktionen in Lösungen von bekannter p_H -Konzentration, in Gegenwart und in Abwesenheit von Borsäure waren in vollem Umfange identisch. Die Verwendung von Borsäure wirkte stark auf das Rotwerden der Färbung bei allen p_H -Werten auf der Säure-Seite ab 9.5; so waren zwei verschiedene Reihen zum Vergleich verwendbar.

Eine gesättigte Lösung des Natur-Farbstoffes in 0.5-proz. Salzsäure löste keine Spur der synthetischen Substanz, ebenso war es im entgegengesetzten Fall. Die Verteilungszahl bei Verwendung von *n*-Butylalkohol und 0.5-proz. Salzsäure wurde unter den angegebenen Bedingungen mit 14.6 für das Naturprodukt und die synthetische Probe gefunden.

Zusatz von Tannin und Quercitrin hatte bei äquivalenten Lösungen beider Proben dieselbe Wirkung.

Zum Schluß möchte der Vortragende seine dankbare Anerkennung für den von seinen Mitarbeitern geleisteten großen Anteil an diesen Untersuchungen aussprechen, deren begeisterte Mitarbeit allein den erfolgreichen Abschluß dieses Unternehmens ermöglicht hat.

Ebenso möchte er den HHrn. Geheimrat Prof. Dr. R. Willstätter, Prof. Dr. P. Karrer und Prof. Dr. R. Parisi wärmstens danken für die liebenswürdige Unterstützung durch Überlassung von Proben natürlich vorkommender Anthocyanine.