

Studien über Quercetin und seine Derivate.

II. Abhandlung.

Von Dr. J. Herzig.

(Aus dem chem. Universitäts-Laboratorium des Prof. v. Barth.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 22. October 1885.)

Vor einiger Zeit¹ habe ich nachgewiesen, dass sich das Quercetin methylieren, respective äthyliren lässt, und dass man so Verbindungen erhält, welche, wenn für das Quercetin die von Liebermann und Hamburger² angegebene Formel $C_{24}H_{16}O_{11}$ vorausgesetzt wird, anzeigen würden, dass im Quercetin sechs Hydroxyle enthalten sind. Ich habe dann gezeigt, dass zwei Sauerstoffatome des Quercetins ausserdem noch die Eigenschaft haben, nach Art der Chinonsauerstoffe mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat Acetoxygruppen zu bilden. Als Consequenz davon ergab sich dann nothwendigerweise, dass das Acetylquercetin unmöglich nur zwei Acetylgruppen enthalten könnte, wie es Liebermann und Hamburger behauptet hatten. Weitere experimentelle Untersuchungen zeigten nun, dass das Acetylquercetin als ein Octacetylproduct anzusehen sei. Bald darauf erschien eine Abhandlung von Liebermann,³ worin er alle meine Angaben bestätigen konnte. So anerkennend auch diese Notiz für mich abgefasst sein mag, so muss ich doch leider auf einen Umstand in derselben zurückkommen. Liebermann sagt nämlich, dass ich von seinem Acetylquercetin vermuthet hätte, dass es ein Octacetylproduct wäre. Jeder aufmerksame Leser wird in meiner Arbeit genügende analytische Beweise für diese Auffassung finden, und wird sich überzeugen, dass ich das Acetyl-

¹ Monatshefte f. Ch. V. S. 72.

² Berl. Ber. 1879. S. 1178.

³ Berl. Ber. 1884. S. 1680.

quercetin bestimmt als Octacetylderivat charakterisirt habe. Trotzdem glaubt Professor Liebermann nach einer gütigen brieflichen Mittheilung sich durch folgende zwei Gründe dazu berechtigt, nur von einer Vermuthung und nicht von einem Beweise zu sprechen. Meine Zahlen sollen nämlich nicht gut stimmen und ausserdem blieb ich noch den Beweis schuldig, dass mein Präparat mit der seinerzeit von Liebermann und Hamburger dargestellten Verbindung identisch sei. Welche Beweiskraft meinen analytischen Daten beizumessen ist, möge folgender Auszug aus meiner früheren Arbeit lehren.

	Gefunden	$C_{24}H_{14}O_{11}(C_2H_5O)_2$	$C_{24}H_8O_{11}(C_2H_5O)_8$
Essigsäure	59·9 58·3	21·1	58·8

Ich will ausserdem noch hinzufügen, dass die Differenz in der Menge der Essigsäure zwischen einem Hept- und dem Octacetylderivat beiläufig 4·5⁰/₁₀ beträgt. Allerdings lässt sich nicht leugnen, dass die von Liebermann gefundenen Werthe mit den theoretisch berechneten weit besser stimmen, als die meinigen, allein das liegt nur in der Methode der Bestimmung. Berücksichtigt man, dass meine Zahlen durch Destillation der Essigsäure und nachherige Bestimmung derselben gefunden, die Zahlen Liebermann's aber durch directes Wägen des zurückgewonnenen Quercetins erhalten wurden, so wird man zugeben müssen, dass die einen gerade so beweisend sind, wie die anderen. Allein selbst wenn man der Ansicht Liebermann's beipflichtet, ist es ungerechtfertigt nur von einer Vermuthung zu sprechen. Wenn der Autor selbst einen Beweis zu erbringen glaubt, so kann man wohl von einem ungenügenden Beweis, aber nicht von einer blossen Vermuthung reden.

Was nun den zweiten Grund betrifft, so lässt sich derselbe mit gleichem Recht gegen die Beweise Liebermann's geltend machen. Auch dort ist nicht bewiesen worden, dass das jetzige Präparat mit dem einst von ihm dargestellten identisch war. Dieses rigorose Bedenken könnte nur dann verscheucht werden, wenn Herr Professor Liebermann noch im Besitze des ursprünglichen Productes wäre und mit demselben die Versuche wiederholt hätte. Da dies nicht geschehen, so glaube ich im Rechte zu sein, wenn ich behaupte, dass ich zuerst bewiesen habe, dass

das Acetylquercetin, die Formel $C_{24}H_{16}O_{11}$ für das Quercetin vorausgesetzt, ein Octacetylderivat ist und dass Liebermann meine Angabe bestätigt hat.

In meiner ersten Abhandlung habe ich die Richtigkeit der Liebermann'schen Quercetinformel vorausgesetzt und glaubte mich dazu um so mehr berechtigt, als auch alle von mir dargestellten Derivate sich ganz gut auf dieselbe rechnen liessen. Ich habe nun im Verlaufe meiner weiteren Untersuchung Thatsachen kennen gelernt, welche einige Zweifel in Bezug auf die Richtigkeit dieser Formel erregen. Eine andere, mit allen Thatsachen besser übereinstimmende Formel an Stelle der alten zu setzen, bin ich vorläufig nicht im Stande, bevor nicht alle meine Versuche zu einem vollkommen befriedigenden Abschluss gediehen sind. Da nun andererseits das experimentelle Material sich so anhäuft und ich ausserdem schon beinahe zwei Jahre nichts über diesen Gegenstand publicirt habe, so habe ich mich doch entschlossen, die ganz sicher von mir ermittelten Thatsachen, ohne Rücksicht auf die eigentliche Formel des Quercetins, den geehrten Fachgenossen vorzulegen mit dem Ersuchen, mir zur vollständigen Klarstellung dieser mannigfachen Differenzen noch einige Zeit zur ruhigen Arbeit zu gönnen.

In meiner früheren Mittheilung habe ich bereits meine Absicht geäussert, die Bromirungsversuche von Liebermann und Hamburger zu wiederholen, da sich auch hier grössere Differenzen ergeben mussten, je nachdem man im Quercetin zwei oder sechs Hydroxyle annimmt. Im Wesentlichen sind es zwei Versuche, auf deren Wiederholung es hier ankam und die ich der Übersicht halber getrennt behandeln will. Ich beginne mit dem Versuche, wobei nach der ursprünglichen Angabe von Liebermann und Hamburger ein Dibromquercitrin entstehen sollte, aus welchem sich successive ein Dibromquercetin und Dibromdiacetylquercetin darstellen liessen. Es soll dies dann geschehen, wenn man zu, in gut gekühlter Essigsäure aufgeschlemmtem Quercitrin genau zwei Moleküle Brom zutropfen lässt. Bei Wiederholung dieses Versuches konnte ich niemals, selbst bei bester Kühlung ein vollkommen unzersetztes Quercitrinderivat erhalten, da sich im Filtrate immer Zucker nachweisen liess. Das durch

Behandeln dieses, theilweise zersetzten Productes erhaltene Quercetinderivat, krystallisirt aus Alkohol, in welchem es ziemlich schwer löslich ist, in schönen gelben Nadeln, welche den constanten Schmelzpunkt 235—236° (uncorr.) besitzen und deren Bromgehalt auf Tribromquercetin hindeuten würde. Soweit war diesbezüglich meine Untersuchung gediehen, als Liebermann¹ bei Wiederholung seiner Versuche dieselbe Substanz erhielt, uns eine neue Darstellungsweise derselben kennen lehrte und dieselbe als Tribromquercetin ansprach. Die von mir bei der Analyse dreier separat dargestellter Producte gefundenen analytischen Daten sind folgende:

- I. 0.4872 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.3822 Grm. Bromsilber.
 II. 0.5148 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.4065 Grm. Bromsilber.
 III. 0.2078 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.0396 Grm. Wasser und 0.3011 Grm. Kohlensäure.
 IV. 0.3180 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.0710 Grm. Wasser und 0.4593 Grm. Kohlensäure.
 V. 0.4180 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.0878 Grm. Wasser und 0.6065 Grm. Kohlensäure.
 VI. 0.6151 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.4790 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	$\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{O}_{11}$
C	—	—	39.51	39.39	39.56	—	40.16
H	—	—	2.11	2.48	2.33	—	1.81
Br	33.36	33.60	—	—	—	33.13	33.47

Der Bromgehalt stimmt also ziemlich gut mit dem theoretisch verlangten überein. Im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt zeigen sich Differenzen, die um ein sehr Geringes über das zulässige Mass hinausgehen. Zum Vergleich lasse ich die neuerdings von Liebermann gefundenen Zahlen folgen:

	I.	II.	III.	IV.
C	39.02	39.78	39.08	39.94
H	1.83	2.13	1.92	1.96
Br	33.52	33.98	33.60	—

Man ersieht daraus, dass auch hier niedere Kohlenstoffzahlen beobachtet wurden.

¹ l. c.

Aus welchem Grunde er den höheren Zahlen den Vorzug gibt, ist in der Abhandlung nicht angegeben.

Die Differenz wird noch viel grösser, wenn wir zur Acetylverbindung übergehen. Hier fand Liebermann folgenden Bromgehalt:

	I.	II.	$\underbrace{C_{24}H_5Br_3O_{11}(C_2H_3O)_8}_{22 \cdot 79}$
Br	23·22	24·09	

Die nach seiner ausgezeichneten Methode gemachten Acetylbestimmungen lieferten ihm folgende Werthe:

	I.	II.	$\underbrace{C_{24}H_5Br_3O_{11}(C_2H_3O)_8}_{68 \cdot 09}$
Tribromquercetin	69·88	69·26	

Es stimmt hier also nicht einmal die niederste Zahl mit der theoretisch berechneten überein und ausserdem ist wieder kein Grund zu ersehen, warum gerade die niedere Zahl die richtigere sein soll. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Verbindung von allen Quercetinderivaten die am wenigsten schön krystallisirende ist, und dass ich sie niemals ganz weiss wie die anderen Acetylderivate erhalten konnte, da sie immer einen Stich ins Gelbliche besass. Immerhin bleibt es aber doch auffallend, dass ich bei sorgfältig wiederholter Darstellung dieser Verbindung die niederen Werthe Liebermann's gar nicht erhielt, und dass vielmehr meine Zahlen die von ihm gefundenen noch um ein Geringes übertrafen. Die analytischen Daten, die ich nun folgen lasse, rühren von der Analyse dreier Verbindungen her, welche ich ganz getrennt dargestellt und gereinigt habe.

- I. 0·7548 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·4347 Grm. Bromsilber.
- II. 0·4460 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·2583 Grm. Bromsilber.
- III. 0·5990 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·3480 Grm Bromsilber.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	$\underbrace{C_{24}H_5Br_3O_{11}(C_2H_3O)_8}_{22 \cdot 79}$
Br	24·54	24·64	24·72	

Die Acetylbestimmung wurde nach der Methode von Liebermann, welche sich bei dieser Gelegenheit vorzüglich bewährt hat, vollzogen und ergab folgendes Resultat:

- I. 2.0095 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 1.4084 Grm. Tribromquercetin.
 II. 2.4918 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 1.7410 Grm. Tribromquercetin.
 III. 2.1900 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 1.5303 Grm. Tribromquercetin.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	$\text{C}_{24}\text{H}_5\text{Br}_3\text{O}_{11}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O})_8$
Tribromquercetin...	70.08	69.89	69.86	$\underbrace{\hspace{10em}}_{68.09}$

Das bei der Acetylbestimmung wieder gewonnene Präparat wurde jedesmal untersucht und hat sich durch alle seine Eigenschaften als unzersetztes Tribromquercetin charakterisiren lassen.

Bis zur vollständigen Aufklärung aller dieser Differenzen bin ich daher vorläufig nicht im Stande, dieses Derivat bestimmt als Tribromquercetin anzusehen. Trotzdem werde ich aus Gründen der Bequemlichkeit dasselbe vorläufig so benennen.

Noch ein weiterer Umstand ist es, der dagegen zu sprechen scheint, dass diese Verbindung als ein Derivat des noch unzersetzten Quercetins zu betrachten sei. Obwohl nämlich, wie später gezeigt werden wird, sich leicht ein höher bromirtes Quercetin-derivat erhalten lässt, konnte mir dies bei wiederholten Versuchen durch weiteres Bromiren des angeblichen Tribromproductes niemals gelingen. Es löst sich vielmehr dieses Derivat bei Zusatz von Brom successive immer mehr in Essigsäure auf und man erhält dann nach dem Verjagen des Broms und der Essigsäure neben einer unkrystallisirbaren in Wasser leicht löslichen Substanz ein schwer lösliches Product, welches nach einmaligem Umkrystallisiren aus Wasser alle charakteristischen Eigenschaften des Tribromphloroglucins zeigte.

Der Schmelzpunkt wurde bei 148—150 gefunden und die Krystallwasser- und Brombestimmung ergaben folgendes Resultat:

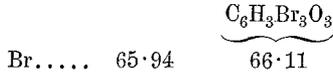
- I. 1.0317 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° . . 0.1375 Grm. Wasser.
 II. 0.7082 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° . . 0.0937 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	I.	II.	$\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_3\text{O}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$
H_2O	13.32	13.23	$\underbrace{\hspace{10em}}_{12.95}$

0·5256 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·8145 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:



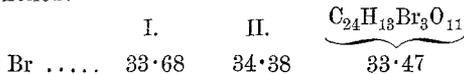
Genau dasselbe Resultat erhält man, wenn man das in Eisessig aufgeschlemmte Quercetin direct mit überschüssigem Brom behandelt. Das höher bromirte Derivat konnte ich auch hier nicht erhalten, es liess sich vielmehr nur die Anwesenheit des angeblichen Tribromquercetins von mehr oder weniger Tribromphloroglucin begleitet constatiren.

Ich muss noch einer anderen Thatsache gedenken, welche sicherlich bei der endgiltigen Entscheidung über die Constitution dieses Bromderivates eine grosse Rolle spielen wird. Dasselbe verliert nämlich beim Erwärmen mit sehr verdünnter Kali- oder Natronlauge unter Bildung unkrystallisirbarer Producte alles Brom in Form von Bromwasserstoffsäure. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass im Quercetin der Phloroglucinrest präformirt enthalten ist, da, wie ich in einer folgenden Abhandlung zeigen werde, das Tribromphloroglucin sich gegen verdünnte Alkalien genau so verhält. Die quantitative Bestimmung des abgespaltenen Broms geschah in der Weise, wie ich sie weiterhin beim Tribromphloroglucin beschreiben werde, und lieferte folgendes Resultat:

I. 0·9538 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·7550 Grm. Bromsilber.

II. 0·8280 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·6690 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:



Die Gegenwart des Phloroglucinrestes im Quercetin ist also durch diese beiden Thatsachen sehr wahrscheinlich gemacht, ja geradezu sicher festgestellt. Ob aber, wie man vermuthen darf, im Tribromquercetin auch schon das Tribromphloroglucin präformirt ist, liess sich experimentell bis jetzt nicht entscheiden. Mit Alkalien tritt Zersetzung unter Eliminirung des gesammten Bromgehaltes ein, Säuren hingegen wirken auf das Tribrom-

quercetin gar nicht ein. Wie wäre auch sonst die Acetylbestimmungsmethode Liebermann's anwendbar?

Die zweite Art der Bromirung, welche Liebermann und Hamburger seinerzeit beschrieben, ist die Behandlung des in gutgekühltem Eisessig aufgeschlemmten Quercitrins mit überschüssigem Brom. Dabei sollen sich ein Tetrabromquercitrin und aus diesem ein Tetrabromquercetin und ein Tetrabromdiacetylquercetin darstellen lassen. Ein vollkommen intactes Quercitrinderivat konnte ich auch hier selbst bei der sorgfältigsten Kühlung nicht erhalten. Zersetzt man das Reactionsproduct mit Schwefelsäure, so erhält man ein Gemisch von Tribromquercetin mit einem höher bromirten Derivat, welches zu trennen mir nicht gelingen wollte. Führt man das Ganze aber in die Acetylproducte über, so lässt sich leicht eine Trennung dieser beiden Verbindungen bewerkstelligen. Beim Umkrystallisiren dieses Gemisches aus Eisessig erhält man eine sehr schwer lösliche Acetylverbindung, während das Acetyltribromquercetin in Eisessig leicht löslich ist. Die schwer lösliche Verbindung liefert, mehrmals umkrystallirt, constante Zahlen im Bromgehalt, welche mit den für ein Pentabromacetylquercetin nach der Liebermann'schen Formel berechneten ganz gut übereinstimmen.

Dasselbe krystallisirt aus Eisessig, in welchem es sehr schwer löslich ist, in Form schöner, langer Nadeln, welche in grösserer Menge einen Stich ins Gelbliche zeigen und den constanten Schmelzpunkt von 251—253° (uncorr.) besitzen. Die Brombestimmung zweier getrennt dargestellter Präparate ergab folgendes Resultat:

- I. 0.4407 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.3401 Grm. Bromsilber.
 II. 0.5292 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.4132 Grm. Bromsilber.
 In 100 Theilen:

	I.	II.	$\text{C}_{24}\text{H}_3\text{Br}_5\text{O}_{11}(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_8$
Br.....	32.86	33.22	33.03

Aus diesem Acetylderivat das Bromproduct rein darzustellen, gelang mir bisher aus dem Grunde nicht, weil hier selbst die Liebermann'sche Verseifungsmethode auf Schwierigkeiten stösst.

Dasselbe Bromproduct erhält man auch, wenn man trockenes Quercetin mit Brom behandelt, und zwar scheint es neben wenig Tribromphloroglucin die einzige dabei auftretende Verbindung zu sein. Bisher habe ich nur das Acetylproduct desselben rein erhalten, doch ist auf diesem Wege, wenn mit grösseren Mengen gearbeitet wird, sicherlich auch das Bromderivat darstellbar. Ich lasse nun die Brombestimmung der bei 252—254° schmelzenden, in schönen, langen Nadeln krystallisirenden Verbindung folgen.

0.4872 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.3805 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:



Bevor ich weiter gehe, will ich eines Umstandes erwähnen, der am besten hier abgehandelt werden kann. Entgegen den früher herrschenden Ansichten, hat Förster¹ behauptet, das Glucosid und der Farbstoff der chinesischen Gelbbeeren sei nicht identisch mit Quercitrin und Quercetin und hat dieselben Sophorin respective Sophoretin benannt.

Dabei hat er die Angaben von Liebermann und Hamburger in Bezug auf das Quercetin, ohne sie zu prüfen, als richtig angenommen. Vergleicht man nun aber die Resultate Förster's mit meinen Beobachtungen beim Quercetin, so überzeugt man sich, dass in Bezug auf den Farbstoff alle Differenzen bis auf Eine geschwunden sind.

Über diese eine Differenz aber kann ich mich nur aus dem Grunde nicht aussprechen, weil ich das entsprechende Quercetin-derivat noch nicht rein in Händen hatte. Die Zahlen für das Acetylsophoretin sind die von mir und dann neuerdings von Liebermann für Acetylquercetin gefundenen. Dass sich das Glucosid nicht unzersetzt bromiren lässt, habe ich auch beim Quercitrin erfahren, und Förster's Zahlen für das Acetylbromsophoretin sind identisch mit den von mir für das vermuthliche Pentabromoctacetylquercetin gefundenen, welches genau auf ähnliche Weise erhalten wurde. Ob die Zahlen für das dem Acetyl-derivat entsprechende Bromproduct mit denen des Förster'schen

¹ Berl. Ber. 1882. S. 513.

Bromsophoretins stimmen werden, bleibt noch abzuwarten. Ist hiemit die Identität dieser beiden Farbstoffe ziemlich wahrscheinlich gemacht, so steht die Sache mit Bezug auf das Glucosid selbst ganz anders. In der That ist in dem Verhältniss zwischen Farbstoff und Isodulcit eine so grosse Differenz vorhanden, dass vorläufig die Verschiedenheit von Quercitrin und Sphorin ganz ausser Frage gestellt wird.

Die auffallende Erscheinung, dass Hlasiwetz und Pfaunder¹ in der Kalischmelze beim Quercetin ziemlich complicirte Verbindungen erhielten, während ich bei einer relativ sehr gelinden Reaction, erhitzen mit alkoholischem Kali im Rohr, aus Aethyl, respective Methylquercetin direct Derivate des Phloroglucins und der Protocatechusäure erhielt, veranlasste mich, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen. Ich habe vorerst damit begonnen, die Zersetzungsproducte des Quercetins, wenn es mit alkoholischem Kali am Rückflusskühler erwärmt wird, zu untersuchen. Ich verfuhr dabei folgendermassen. Quercetin wurde in der 50fachen Menge Alkohols gelöst, die fünffache Menge Kaliumhydroxyd hinzugefügt und dann 8—10 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die alkoholische Lösung wird dann soweit mit Essigsäure versetzt, dass sie nur mehr schwach alkalisch reagirt und dann der Alkohol abdestillirt.

Der Destillationsrückstand wurde in Wasser aufgenommen, schwach essigsauer gemacht und mit Bleizucker gefällt. Nachdem sowohl im Filtrat, als auch im Niederschlag das Blei ausgefällt war, wurden beide Filtrate vollständig eingedampft und getrennt in die Acetylverbindungen umgewandelt.

Der Niederschlag lieferte ein Acetylproduct, welches aus absolutem Alkohol umkrystallisirt, den Schmelzpunkt 151—153° (uncorr.) zeigte. Dieser Schmelzpunkt ist ganz constant, aber nicht sehr scharf und es muss daher sehr langsam erwärmt werden.

Das Verseifungsproduct dieser Substanz war unzweifelhaft nach allen seinen Eigenschaften Protocatechusäure.

Da ich über Acetylprotocatechusäure keine Angaben gefunden habe, habe ich ausserdem aus einer reinen Protocatechusäure die

¹ Anm. Ch. Pharm. 82, S. 197; 112, S. 96. Journ. prakt. Ch. 94, S. 65.

Acetylverbindung dargestellt, und es hat sich dabei gezeigt, dass dieselbe auch den Schmelzpunkt 151—153° besass.

Das aus dem Filtrat dargestellte Acetylderivat zeigte nach wiederholtem Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol den constanten Schmelzpunkt 105—106°. Das Verseifungsproduct lieferte die Wiesner'sche Reaction des Phloroglucins und ein aus synthetischem Phloroglucin dargestelltes Acetylphloroglucin besass denselben Schmelzpunkt. Übrigens lasse ich hier auch noch die Elementaranalyse dieser Substanz folgen.¹

0·3568 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·7423 Grm. Kohlensäure und 0·1569 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	$C_6H_3O_3(C_2H_3O)_3$
C	57·14
H	4·76

So auffallend die Thatsache auch immerhin sein mag, dass auch hier bei gelinder Reaction die Endproducte der Kalischmelze, Protocatechusäure und Phloroglucin, auftreten, so erhält sie doch ihre Erklärung in der Thatsache, dass Quercetin in der Kälte in Kali gelöst, sich durch den Sauerstoff der Luft oxydirt und Protocatechusäure und Phloroglucin liefert. Die alkalische Lösung wird mit Essigsäure schwach angesäuert und mit Bleizucker gefällt. Die Fällung mit Schwefelwasserstoff zersetzt, lieferte eine in Wasser schwer lösliche in Nadeln krystallisirende Verbindung, die alle Eigenschaften der Protocatechusäure und den Schmelzpunkt 194—196° (uncorr.) besitzt. Die Nadeln enthalten Krystallwasser und gab die Bestimmung derselben folgendes Resultat.

0·9020 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0·0942 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	$C_7H_6O_4 + H_2O$
H ₂ O	10·46

Das Filtrat entbleit, lieferte nur sehr wenig krystallbare Producte. Doch zeigte dasselbe mit Salzsäure die für das Phloroglucin so charakteristische, bereits früher erwähnte Reaction.

Der wesentliche Unterschied zwischen der Kaliumschmelze und der gelinden Einwirkung mit verdünnter alkoholischer oder

¹ Die Elementaranalyse soll nur zeigen, dass die Verbindung von Acetylprotocatechusäure frei war.

wässriger Kalilösung scheint daher der zu sein, dass in dem einen Falle der Sauerstoff der Luft oxydirend wirkt, während andererseits der in der Schmelze sich entwickelnde Wasserstoff, wenn auch nicht reducirend auftritt, so doch zum mindesten Oxydationen verhindernd, reagirt. Es müsste demgemäss die Einwirkung verdünnter Alkalien auf Quercetin bei absolutem Luftabschluss ganz anders verlaufen, was den Gegenstand weiterer Versuche bilden soll.

Ein anderer Oxydationsvorgang, bei dem der Phloroglucinrest zerstört wird, während sich Protocatechusäure in reichlicher Menge bildet, ist der mit chlorsaurem Kali und Salzsäure. Quercetin wird in Wasser vertheilt, mit Salzsäure zersetzt und dann unter Erwärmen am Wasserbad successive so viel Kaliumchlorat hinzugefügt, bis sich das Quercetin ganz auflöst. Die erkaltete Flüssigkeit wird mit Äther ausgeschüttelt, welcher eine reichliche Krystallisation nach dem Abdestilliren zurtücklässt. Die Krystalle wiederholt aus Wasser umkrystallisirt, besitzen die Eigenschaften der Protocatechusäure und zeigen den Schmelzpunkt 195—196° (uncorr.). Wasserbestimmung und Analyse lieferten folgendes Resultat:

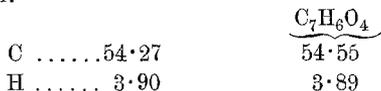
0.3420 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0.0345 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:



0.3075 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.6119 Grm. Kohlensäure und 0.1079 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:



Weder die ausgeschüttelte Flüssigkeit noch die Mutterlauge von der Protocatechusäure zeigen die Phloroglucinreaction. Ueberhaupt enthält die ausgeschüttelte Flüssigkeit nur Spuren organischer Substanz.

Bisher habe ich nur eines Umstandes erwähnt, der einige Zweifel entstehen lässt, ob denn die von Liebermann und Hamburger ermittelte Formel des Quercitrins und Quercetins die richtige sei; es ist dies die Zusammensetzung des Tribrom-

acetylquercetins. Da nun alle bisher von mir dargestellten Präparate auf die Formel $C_{24}H_{16}O_{11}$ sich rechnen lassen und ausserdem das Acetyltribromderivat durch seine Krystallisationsfähigkeit und Aussehen die geringste Sicherheit für seine Reinheit darbietet, so könnte man sich darüber hinwegsetzen, wenn nicht Gründe schwerwiegender Natur gegen diese Formel geltend gemacht werden könnten. Eine Hauptstütze der alten Formel war die Zusammensetzung des Quercitrins und die quantitative Bestimmung der Zersetzungsproducte desselben, des Quercetins und des Isodulcits. Vier verschiedene Quercitrine, davon zwei selbst dargestellte, haben Liebermann und Hamburger untersucht, dieselben identisch gefunden und bei sechs Bestimmungen ganz übereinstimmende Zahlen¹ im Quercetin- und Isodulcidgehalt gefunden. Ihre so ermittelten Zahlen stimmten mit dem Mittel aus alten von Rigaud² gefundenen Zahlen. Ausserdem hat Förster³ bald darauf bei einem aus Quercitronrinde dargestellten Quercitrin dieselben Zahlen beobachtet. Bei einem derartigen Beweismaterial ist es leicht begreiflich, dass ich bei den ersten damit nicht übereinstimmenden Versuchen an alles andere eher denken konnte, als daran, dass meine Werthe die richtigen sein könnten. Erst durch wiederholte übereinstimmende Resultate wurde ich in der Ansicht befestigt, dass hier von Seiten der obgenannten Forscher ein, wenn auch räthselhafter, so doch sicher constatirter Fehlgriff vorliegt. Es ist dies um so merkwürdiger, als es nach meinen Erfahrungen gar keine Schwierigkeiten bietet, sich in den Besitz guten Quercitrins zu setzen. In der That bedarf das Präparat, welches von den meisten Firmen Deutschlands geliefert wird, im schlimmsten Falle nur einer sehr geringen Procedur, um absolut rein zu sein. Ich werde nun alle meine Versuche hier folgen lassen, und zwar chronologisch geordnet.

¹ Zwei nicht stimmende Zahlen erklärten Liebermann und Hamburger damit, dass sie das Quercetin nicht bei 130° getrocknet haben. Nach meinen Erfahrungen ist dies nicht nöthig, und auch Liebermann selbst hat neuerdings bei der Acetylbestimmung im Acetylquercetin mit gutem Erfolge Quercetin bei 110° getrocknet und quantitativ bestimmt.

² Ann. Ch. Pharm. XC. S. 283. Rigaud's Zahl ist übrigens ein Mittel aus Zahlen, welche zwischen 60.17 und 62.44 liegen.

³ l. c.

Diese Aufzählung dürfte sich einigermaßen ermüdend gestalten; sie ist aber doch nicht zu umgehen mit Rücksicht auf die Wichtigkeit des Gegenstandes und das vorliegende Beweismaterial, gegen welches ich anzukämpfen habe. Es kommt noch hinzu, dass mir bis jetzt keine wirklich exacte Bestimmung der Menge des Isodulcit glücken wollte, und dass ich also nur die Quercetinmenge bestimmen konnte, während die genannten Forscher die Menge beider Zersetzungsproducte quantitativ constatirt haben.

Die Bestimmung des Quercetins betreffend, muss ich Folgendes bemerken. Auf je 1 Grm. Quercitrin wurden 700—800 CC. Wasser und 1 CC. concentrirter Schwefelsäure angewendet; die Zersetzung geschah in einer Schale auf dem Wasserbade und die Flüssigkeit war bei dieser Verdünnung nach vollendeter Zersetzung fast ganz farblos. Das Quercetin wurde auf einem bei 110° getrockneten Filter gesammelt, gut gewaschen, bei 110—120° unter Umständen auch bei 130° getrocknet und quantitativ bestimmt.

Schon während meiner ersten Studien über das Quercetin habe ich zwei von Trommsdorff herrührende Quercitrine quantitativ zersetzt und habe Zahlen bekommen, die von den bis dahin ermittelten verschieden waren. Anstatt das Quercitrin nur aus Wasser umzukrystallisiren, habe ich einen sehr verdünnten Alkohol (30—40%) angewendet, aus welchem das Quercitrin sich in der Kälte in Form sehr schöner, goldglitzernder Blättchen ausscheidet. Den Schmelzpunkt desselben habe ich wiederholt bei 173—176° (Zwenger 178°) gefunden, wobei das Präparat zwar ganz klargeschmolzen aussieht, aber noch immer dickflüssig bleibt.

Die beiden Präparate lieferten bei der quantitativen Zersetzung folgendes Resultat.

Präparat *A* gab, einmal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt:

63·4%	Quercetin.	}	Nochmals umkrystallisirt.
63·8%	"		

Präparat *B* aus verdünntem Alkohol in zwei Fractionen umkrystallisirt

(*a* u. *b*)

Fraction *a* . . . 63·95% Quercetin.

" *b* . . . 63·88% "

Fraction *a* und *b* nochmals umkrystallisirt: (*c*)

Fraction *c* . . . 63·87% Quercetin.

Durch diese Übereinstimmung stutzig gemacht, wollte ich mir einige Quercitrine anderer Provenienz verschaffen und ausserdem das aus der Rinde selbst dargestellte in Bezug auf seine quantitative Zersetzung untersuchen. Unterdessen ist die neue Abhandlung von Liebermann¹ erschienen, in welcher er entgegen seiner früheren Ansicht angibt, dass er gar kein Quercitrin des Handels rein gefunden habe, bis auf das, welches ihm von Kahlbaum als recht reines Quercitrin geliefert wurde. Ich habe mir sofort dasselbe Präparat von Kahlbaum kommen lassen und die Untersuchung ergab folgendes Resultat.

Präparat C gab ohne jede Reinigung, wie es direct erhalten wurde
63·33% Quercetin.

Aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt in zwei Fractionen: (a u. b)

Fraction a gab 63·77% Quercetin.

„ b „ 63·70% „

Was nun die Darstellung des Quercitrins aus der Quercitronrinde betrifft, so muss ich einige Thatsachen zur Orientirung vorausschieken. Liebermann und Hamburger haben folgende Darstellungsweise befolgt: Die Rinde wird mit Alkohol extrahirt, der Alkohol wird bis auf ein Drittel abdestillirt, dann mit nicht wenig Essigsäure versetzt und mit Bleizucker gefällt. Das Filtrat wird entbleit, der Alkohol auf dem Wasserbade vollständig verjagt und dann das Product mehrmals aus Wasser umkrystallisirt. So oft zur Reinigung käuflichen Quercitrins dieser Weg eingeschlagen wurde, erhielt ich immer ein Product, welches nicht mehr ganz den Habitus des Quercitrins besass und auch bei der Zersetzung viel mehr Quercetin lieferte. Ich trat also an die Darstellung des Quercitrins mit der vorgefassten Absicht, sowohl die Essigsäure als auch die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff zu vermeiden. Sehr bald habe ich eine Methode gefunden, die beides vermied, mir für den Fall gute Dienste leistete, aber keineswegs rationell genannt zu werden verdient. Diese Methode besteht einfach darin, dass man nach dem Abdestilliren von $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ des Alkohols die Substanz mit Wasser vollständig ausfällt. Dasjenige, was in der Lösung zurückbleibt, ist mehr oder minder reines Quercitrin, welches durch vollständiges Verdampfen des Alkohols auf dem Wasserbade gewonnen werden kann, und welches

¹ l. c.

wiederholt aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, vollkommen rein wird. Das mit Wasser Gefällte wird wieder so behandelt, bis man ein Product bekommt, welches aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, kein reines Quercitrin mehr darstellen lässt. Dabei erhält man schätzungsweise kaum die Hälfte des vorhandenen Quercitrins als reines Product, und die Methode ist also, wie bereits bemerkt, keineswegs eine rationelle. So viel habe ich aber doch jedenfalls erfahren, dass das auf diesem Wege dargestellte Product sich genau so verhält, wie die früher von mir beschriebenen Quercitrine.

Ich habe nun noch eine vollständige Versuchsreihe mit fünf Quercitrinen verschiedener Herkunft angestellt, welche sich auch bis auf die Elementaranalyse des Quercitrins selbst und des daraus dargestellten Quercetins erstreckte, welch' letzteres ohne jede weitere Reinigung analysirt wurde.

- Präparat *D.* Aus Quercitronrinde dargestelltes Quercitrin. In zwei Fractionen aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Da. Db.
- „ *E.* Kahlbaum'sches Quercitrin. Directer Gehalt an Quercetin 69%. Viermal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt in zwei Fractionen. Ea. Eb.
- „ *F.* Merck'sches Quercitrin. Directer Gehalt 63.07% Quercetin. Zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.
- „ *G.* Trommsdorff'sches Quercitrin. Directer Gehalt 63.89% Quercetin. Dreimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.
- „ *H.* Aus den Mutterlaugen aller vorherigen Umkrystallisierungen erhalten. Zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.

Elementaranalysen des Quercitrins.

- Da ... 0.2964 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.5756 Grm. Kohlensäure und 0.1334 Grm. Wasser.
- Ea .. 0.3805 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.7400 Grm. Kohlensäure und 0.1733 Grm. Wasser.
- Eb... 0.3923 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.7610 Grm. Kohlensäure und 0.1763 Grm. Wasser.
- F 0.3754 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.7309 Grm. Kohlensäure und 0.1679 Grm. Wasser.
- G 0.3420 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.6650 Grm. Kohlensäure und 0.1491 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Da	Ea	Eb	F	G
C	52·96	53·04	52·90	53·09	53·03
H	5·01	5·06	4·99	4·99	4·84

Quantitative Zersetzung des Quercitrins.

Da :....	2·3747	Grm. trockenes Quercitrin gaben	1·5164	Grm. Quercetin.
Db	3·1420	" "	" "	2·0049 " "
Ea.... I.	3·4607	" "	" "	2·2088 " "
Ea.... II.	3·3670	" "	" "	2·1506 " "
Eb.....	4·4535	" "	" "	2·8335 " "
F.....	3·9775	" "	" "	2·5468 " "
G.....	4·7350	" "	" "	3·0270 " "
H.....	3·1330	" "	" "	2·0035 " "

In 100 Theilen:

	Da	Db	Ea		Eb	F	G	H
			I	II				
Quercetin ...	63·86	63·76	63·82	63·88	63·62	64·03	63·93	63·94

Elementaranalyse des Quercetins.

Da ...	0·3645	Grm. aus dem Wägröhrchen direct entnommenes Quercetin gaben	0·7989	Grm. Kohlensäure und	0·1116	Grm. Wasser.
Ea ...	0·3170	Grm. aus dem Wägröhrchen direct entnommenes Quercetin gaben	0·6912	Grm. Kohlensäure und	0·0968	Grm. Wasser.
Eb ...	0·3358	Grm. aus dem Wägröhrchen direct entnommenes Quercetins gaben	0·7384	Grm. Kohlensäure und	0·1002	Grm. Wasser.
F	0·3282	Grm. aus dem Wägröhrchen direct entnommenes Quercetin gaben	0·7162	Grm. Kohlensäure und	0·0982	Grm. Wasser.
G	0·3803	Grm. aus dem Wägröhrchen direct entnommenes Quercetin gaben	0·8300	Grm. Kohlensäure und	0·1207	Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Da	Ea	Eb	F	G
C	59·77	59·46	59·96	59·51	59·52
H	3·40	3·39	3·31	3·32	3·52

Zum Vergleiche lasse ich nun die Zahlen von Rigaud, Liebermann und Hamburger und die von mir gefundenen folgen.

Elementaranalyse des Quercitrins.

	Rigaud			Lieb. u. Hamb.	
C	53·04	53·47	53·66	54·46	54·27
H	5·03	4·91	5·22	5·04	5·11

Herzig.

	Herzig				
C	52·96	53·04	52·90	53·09	53·03
H	5·01	5·06	4·99	4·99	4·84

Quantitative Zersetzung.

	Rigaud							
Quercetin ...	61·43	62·02	61·18	60·39	61·60	60·17	62·36	62·44
Isodulcit ...	43·89	43·57	44·16	44·58	44·95	44·99		

	Liebermann und Hamburger							
Quercetin ..	62·03	60·84	61·01	61·87	60·88	60·95	60·93	
Isodulcit	—	46·30	45·99	46·52	—	46·51	46·53	

	Herzig							
Quercetin ...	63·86	63·76	63·82	63·88	63·62	64·03	63·93	63·94

Elementaranalyse des Quercetins.

	Rigaud				Lieb. u. Hamb.	
C	59·15	59·05	59·26	59·48	59·80	59·69
H	4·05	4·35	4·27	3·84	3·61	3·51

	Herzig				
C	59·77	59·46	59·96	59·52	59·51
H	3·40	3·39	3·31	3·52	3·32

Die Temperatur, bei welcher Rigaud sein Quercitrin getrocknet hat, findet sich in der Abhandlung nicht angegeben. Liebermann und Hamburger untersuchten ein bei 125—130° bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Präparat. Da Quercitrin bei 100° constant wird und es sich ausserdem bei 130° ein wenig zu verfärben schien, so habe ich es vorgezogen, nur bei 100° zu trocknen. Enthielte das bei 100° getrocknete Quercitrin Krystallwasser, so müsste ich noch weniger Quercetin bei der quantitativen Zersetzung erhalten als Liebermann und Hamburger.

Da die bisher untersuchten Quercitrine sämmtlich aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt waren, habe ich zur grösseren Vorsicht zwei Partien nur aus Wasser umkrystallisirt, ohne dass sich am Resultat etwas geändert hätte.

I. 4·1753 Grm. trockenes Quercitrin gaben 2·6525 Grm. Quercetin.

II. 2·9810 " " " " 1·9022 " "

In 100 Theilen:

	I	II
Quercetin	63·52	63·81

Ich habe bereits erwähnt, dass mir bis jetzt eine exacte quantitative Bestimmung des Isodulcits nicht gelingen wollte. Ich habe nach dem Vorgang von Soxhlet mit einer 1percentigen Lösung manipulirt, wobei sich aber gezeigt hat, dass, je nachdem ich zu diesem Zwecke mehr oder weniger eindampfen musste, ich immer andere Zahlen für den Gehalt an Isodulcit erhielt. In der That färbt sich das Filtrat vom Quercetin, wenn auch noch so genau neutralisirt wurde, beim Eindampfen immer etwas gelb, zum Beweise, dass der Isodulcit unter diesen Verhältnissen eine wenn auch geringe Umwandlung erfährt. Die Zahlen, die ich erhielt, lagen zwischen 34·7 und 38·6% und die Bestimmungen wurden mit derselben Fehling'schen Lösung gemacht, so dass der Fehler wirklich an der Substanz zu liegen scheint. Setzt man voraus, dass bei der Zersetzung des Quercitrins nur Quercetin und Isodulcit entsteht, was ja nicht gerade unwahrscheinlich klingt, so lässt sich aus den bereits bekannten Elementen die Menge des Isodulcits berechnen. Als abgerundetes Mittel des Kohlenstoffgehaltes des Quercitrins nehme ich 53·0%, des bei der Zersetzung entstehenden Quercetins 64·8% und des Kohlenstoffes im Quercetin 59·6% an. 100 Theile Quercitrin enthalten daher 53% Kohlenstoff einer- und 63·8% Quercetin andererseits. Die 63·8 Theile Quercetin entsprechen 38·0 Gewichtseinheiten Kohlenstoff. Vorausgesetzt also, dass bei dieser Zersetzung kohlenstoffhaltige Verbindungen nur in Form von Quercetin und Isodulcit entstehen, bleiben dann für den Isodulcit 15 Theile Kohlenstoff. Dieser Menge entsprechen aber nach seiner Zusammensetzung 38·0 Gewichtseinheiten Isodulcit. Diese Berechnung ist ganz exact und hat eine sehr wahrscheinliche Voraussetzung zur Grundlage, aber trotzdem bedarf sie noch der experimentellen Bestätigung, welche ich sehr bald zu liefern im Stande sein werde. Es handelt sich dabei nur darum, zu ermitteln, bis zu welcher Concentration man eindampfen darf, ohne dass der Isodulcit in wahrnehmbarer Menge sich verändere. Habe ich dann mit einer auf eine gleich concentrirte Lösung von Isodulcit gestellten Fehling'sche Flüssigkeit manipulirt, so ist die Bestimmung exact und vorwurfsfrei ausgeführt. So viel über

die Zusammensetzung des Quercitrins, und ich möchte nur noch einige Bemerkungen über die Darstellung desselben aus der Rinde machen.

Bereits oben ist constatirt worden, dass die von mir befolgte Methode keine rationelle ist. Ich habe vorläufig nicht die Absicht, die Darstellung nach einer rationelleren zu wiederholen, aber dieselbe scheint mir durch einige Versuche, die ich angestellt habe, von selbst gegeben. Durch getrenntes Behandeln des reinen Quercitrins mit Essigsäure und Schwefelwasserstoff konnte ich constatiren, dass nur die Essigsäure zersetzend auf das Quercitrin einwirkt, während Schwefelwasserstoff dasselbe in der Kälte und in der Wärme ganz intact lässt. Es finden sich zwar Angaben, dass das Quercitrin durch Essigsäure nicht zersetzt wird, allein diese Beobachtungen sind, wie ich vermuthe, auf folgende zwei Umstände zurückzuführen. Die Versuche dürften einerseits mit Eisessig angestellt worden sein, andererseits könnte vielleicht selbst verdünnte Essigsäure auf ungelöstes Quercitrin nicht zersetzend einwirken. Ich habe nun bei meinen Versuchen zuerst das Quercitrin in Eisessig gelöst und erst dann unter Erwärmen successive Wasser hinzugefügt, in welchem Falle entschieden eine Zersetzung vor sich geht. So erhielt ich in zwei Fällen durch Kochen von reinem Quercitrin mit verdünnter Essigsäure während 30—40 Minuten ein Product, welches 97·7 resp. 86·0% Quercetin enthielt. Die verwendete Essigsäure war von den gebräuchlichen Mineralsäuren frei.

Hingegen hat die Behandlung einer alkoholischen Lösung von Quercitrin mit Schwefelwasserstoff selbst am Rückflusskühler durch 2—3 Stunden keine Zersetzung bewirkt, wie folgende zwei Versuche beweisen.

Vor der Behandlung		Nach der Behandlung	
I	II	I	II
63·94	63·76	64·03	63·69

Durch vorsichtige fractionirte Fällung mit Bleizucker und Ausfällen des Bleies und Schwefelammonium wird sich demgemäss mit geringen Verlusten die Reindarstellung des Quercitrins aus der Rinde bewerkstelligen lassen. Übrigens ist die

Frage schon deshalb irrelevant, weil die käuflichen Producte notorisch fast reines Quercitrin enthalten.

Interessant ist noch der Umstand, dass das Quercitrin durch Essigsäureanhydrid und Natriumacetat als solches acetyliert wird. Es lässt sich dies sehr leicht constatiren, da das Acetylquercetin eine ausgezeichnete Krystallisationsfähigkeit besitzt und in absolutem Alkohol sehr schwer löslich ist, was hier nicht zutrifft. Das Product ist vielmehr sehr leicht in Alkohol löslich, vollkommen amorph und schmilzt ausserdem schon unter Wasser. Dieses Derivat könnte in Zukunft eine gewisse Wichtigkeit erlangen, wenn es sich durch doppelte Umsetzung mit einem Natriumalkylat in ein Alkylderivat umwandeln liesse. Es wäre so die Möglichkeit geboten, die Bindungsweise des Zuckers und Farbstoffs zu ermitteln und andererseits sich Alkylderivate des Isoduleits zu verschaffen.

Probleme und Widersprüche mannigfacher Art sind also noch vorhanden, und die genaue Ermittlung der Zusammensetzung und Constitution des Quercetins gestaltet sich trotz des vielen experimentellen Materials immer schwieriger. In dem zuletzt von Lieberman und Hörmann untersuchten Rhamnetin habe ich eine Substanz kennen gelernt, die dem Quercetin sehr nahe stehen muss. Vielleicht gelingt es, wenn die Relation dieser beiden Körper gefunden ist, dann leichter, sich ein klares, mit allen bisher sicher ermittelten Thatsachen übereinstimmendes Bild über ihre Zusammensetzung und Constitution zu bilden.
