

# Studien über Quercetin und seine Derivate

(XI. Abhandlung)

von

Dr. J. Herzig.

Aus dem I. chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. April 1895.)

Meine Abhandlung X<sup>1</sup> über Quercetin und seine Derivate hat Herrn Prof. Liebermann (Berlin) veranlasst, eine kleine Arbeit in den Monatsheften<sup>2</sup> zu publiciren. Diese Notiz hätte mich zu keiner Erwiderung bewogen, wenn sie nicht zum Schlusse ganz ungerechtfertigte Zweifel über die von mir schon vor zwei Jahren aufgestellte Formel des Quercetins enthalten würde. Diese ohne jede Angabe von Gründen geäußerte Ansicht zurückzuweisen halte ich mich für berechtigt und verpflichtet, und so werde ich mich denn bei dieser Gelegenheit mit der ganzen Abhandlung befassen.

Prof. Liebermann behauptet, dass meine Abhandlung zu einer irrthümlichen Ansicht über seine analytischen Resultate in der Quercetinreihe leicht führen kann, wie dies auch bereits in einem Referate thatsächlich der Fall war. In dem besagten Referate heisst es, dass das Tribromquercetin von Liebermann Dibromquercetin sei, ohne dass hervorgehoben wird, dass damals noch die Formel des Quercetins  $C_{24}H_{16}O_{11}$  der Berechnung zu Grunde lag. Ich muss zugeben, dass diese Ausdrucksweise für den Fernstehenden zweideutig ist. Andererseits gestehe ich ein, dass ich diesen Passus ganz richtig verstanden habe, weil für mich mit dem Begriff »Tribromquercetin von Lieber-

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 1894, S. 683.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, 1895, S. 180.

mann « schon eine ganz bestimmte eindeutige Vorstellung verbunden war. So konnte es kommen, dass ich das Referat im akademischen Anzeiger nicht beanständet habe und dieses ist dann, wie gewöhnlich, in der Chemiker-Zeitung abgedruckt worden. Da Prof. Liebermann der Sache eine so grosse Wichtigkeit beilegt, muss ich diese unklare Ausdrucksweise lebhaft bedauern, kann es aber mit Liebermann nicht finden, dass ich mich auch in meiner ausführlichen Abhandlung etwas unklar geäussert habe. Als Beweis will ich den bezüglichen Passus meiner Arbeit, den Liebermann nur zum Theil citirt, voll und ganz hieher setzen. Er lautet:

»Dieses Präparat« (Tribromquercetin)» habe ich wie alle anderen Derivate, zur Controle nach den Angaben von Liebermann und Hamburger dargestellt, habe es nie als reines Tribromquercetin angesprochen, sondern im Gegentheile erklärt, dass ich es als solches nicht betrachten kann und dass es überhaupt auf gar keine Formel recht stimmt.<sup>1</sup> Dieser Umstand, in Verbindung mit der quantitativen Zersetzung des Quercetins, war ja gerade die Ursache, dass ich die alte Formel von Liebermann verwerfen musste. Legt man die neue von mir aufgestellte Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  der Berechnung zu Grunde, so sieht man, dass die von Liebermann und Hamburger und mir gefundenen Zahlen noch am besten der Zusammensetzung eines Dibromquercetins entsprechen.« Aus der Gegenüberstellung der alten und neuen Formel und weiterhin aus dem Umstande, dass die nicht stimmenden Zahlen des Tribromquercetins zur Verwerfung der alten Formel mit Veranlassung gegeben haben, ist es jedermann sofort klar, dass das Tribromquercetin auf eben diese alte Formel bezogen wurde, und es ist mir nicht begreiflich, wie Liebermann behaupten kann, dass ich nicht hervorgehoben habe, dass sich sein Tribromquercetin auf eine andere Formel des Quercetins bezieht.

---

<sup>1</sup> Hier bricht Liebermann das Citat ab und sagt dann weiter, dass ich darauf hinweise, dass diese Verbindung nach meiner Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  Dibromquercetin sei, ohne indess hervorzuheben, dass sein Tribromquercetin sich auf eine ganz andere Formel,  $C_{24}H_{16}O_{11}$  bezieht.

Die zweite Frage, die Liebermann so sehr am Herzen liegt, ist die Zusammensetzung des Dibromquercetins selbst. Er meint, dass in der Differenz von  $1-1.5\%$  Brom gegen die Theorie kein Grund zu einem besonderen Hinweis auf die Unreinheit dieser Verbindung liegen sollte. Ich gebe es gern zu, dass Substanzen mit so schlecht übereinstimmenden Zahlen in der Literatur vorkommen, allein das Bestreben, bessere Zahlen zu erhalten, wird jeder begrifflich finden. Wenn ich nun statt dessen beim Umkrystallisiren immer schlechter stimmende Zahlen für den Bromgehalt erhalten habe, so musste ich das doch erwähnen. Diesen Standpunkt halte ich für ganz correct, und übrigens habe ich aus diesen Thatsachen nur den Schluss gezogen, dass »hier unzweifelhaft ein Dibromquercetin vorliegt, welches wegen seiner leichten Zeretzlichkeit keine absolut scharfen Zahlen liefern kann«.

Was den Vorwurf betrifft, dass ich »die Substanz durch zu häufiges Umkrystallisiren geschädigt habe«, so ist bei der Reinigung dieser Verbindung das Umkrystallisiren nicht zu umgehen, und Prof. Liebermann selbst hat den Körper aus Alkohol umkrystallisirt. Da nun seine besten Analysen auch um  $1\%$  im Brom nicht stimmen, so möchte ich ihn hiemit ersucht haben, mir gefälligst angeben zu wollen, wo beim Umkrystallisiren dieser Substanz die Reinigung aufhört und die Schädigung beginnt.

---

Liebermann hätte es wohl verstanden, wenn ich seine Analysen vom Jahre 1884 »zur Begründung« meiner Formel benützt hätte. Diesen Ausspruch motivirt er damit, dass die Analysen jetzt auf die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  ebenso gut stimmen, wie seinerzeit auf  $C_{24}H_{16}O_{11}$ . Hier liegt leider ein principieller Gegensatz vor, da ich von jeher gewöhnt bin, eine andere Art der Schlussfolgerung anzuwenden. Wenn Analysen sowohl auf *a*, als auch auf *b* stimmen, so habe ich bisher geglaubt, dieselben als »Stütze« weder für *a* noch für *b* anwenden zu dürfen.

Wie wenig die von Liebermann bezogenen Analysen »zur Begründung« der Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  sich eignen, möge aus folgender drastischen Thatsache erhellen, welche beweist, dass

meine Art der Schlussfolgerung die richtige ist. Die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  ist ja bekanntlich schon vor langer Zeit von Löwe aufgestellt worden, und zwar vor dem Zeitpunkte, wo Liebermann eine neue Formel des Quercetins mit  $C_{24}H_{16}O_{11}$  aufzustellen sich bemüssigt sah. Die von ihm jetzt angeführten Analysen haben ihn damals nicht verhindert, die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  zu verwerfen, und heute hätte ich dieselben Analysen als »Stützen« und »zur Begründung« eben derselben Formel anführen sollen.

Die Stützen und Begründungen der Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  musste ich mir daher anderswo holen, habe es aber seinerzeit<sup>1</sup> nicht unterlassen, zu zeigen, dass die Analysen sämtlicher gut studirten Quercetinderivate der Formel nicht widersprechen. Durch Einsichtnahme in diese Abhandlung kann man sich leicht überzeugen, dass ich auch die Analysen von Liebermann in Betracht gezogen habe.

Zum Schlusse sagt Liebermann, dass die Quercetinformel vielleicht noch nicht als definitiv bewiesen gelten kann, ohne auch nur die Spur eines Gegengrundes anzugeben. Das Urtheil darüber könnte ich füglich denjenigen überlassen, welche meinen Arbeiten gefolgt sind. Allein ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, dass nur sehr wenige Fachgenossen meine diesbezüglichen Studien so genau verfolgt haben, um sich sofort über die Beweise für die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  klar zu sein. Einer der wenigen aber, von welchen man dieses Interesse hätte erwarten müssen, ist nun aber gerade Liebermann, und es genügt daher seine autoritative Äusserung, um den Eindruck hervorzurufen, dass dem Quercetin zwar die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  zugeschrieben wird, dass aber die Zukunft noch so manche Überraschungen bringen kann. Dem ist nun aber nicht so. Ich glaube die Formel der Quercetinderivate durch vorwurfsfreie, exacte Versuche für alle Zukunft sicher und definitiv festgestellt zu haben, und wenn Liebermann das Gegentheil behaupten will, so muss er diese seine Ansicht durch Gründe stützen.

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 1891, S. 172.

Beim Beginn meiner Quercetin-Studien waren eine ganze Reihe von Formeln bereits aufgestellt worden, von denen die letzte die von Liebermann und Hamburger mit  $C_{24}H_{16}O_{11}$  war. Mein Streben war nun dahin gerichtet, einen exacten einwandfreien Ausdruck für die Grösse des Moleküls zu erlangen. Die damals schon zur Geltung gelangte kryoskopische Methode konnte aus verschiedenen Gründen nicht angewendet werden und es blieb daher nur die rein chemische Methode übrig. Hier waren es die Acetylalkylderivate, welche am ehesten Aussicht auf Erfolg boten. Durch genaue Bestimmung der Alkyl- und Acetylgruppen in diesen Verbindungen konnte ich zeigen, dass das Verhältniss beider Gruppen zu einander wie 4:1 ist. Nachdem nun andererseits durch das Studium des Euxanthons wahrscheinlich wurde, dass nur eine Acetylgruppe vorhanden ist, konnte man das Moleculargewicht des Acetylmethyl- und Acetyläthylquercetins aus der genauen Acetylbestimmung berechnen, und damit war auch die Grösse des Quercetinmoleküls gegeben. Ich erhielt so aus dem Acetylmethylquercetin die Zahl 290; Acetyläthylquercetin lieferte 294, während die modificirte alte Formel von Löwe  $C_{15}H_{10}O_7$  302 verlangt. Inzwischen war die Siedepunktmethode von Beckmann ausgearbeitet worden und die Bestimmung, die Prof. Ostwald seinerzeit gütigst veranlasst hat, ergab für das Quercetin die Zahl 258, für das Acetyläthylquercetin 450 und 416 (berechnet 456). Seither sind, wie ich einer Dissertation von Wachs<sup>1</sup> entnehmen kann, noch eine Reihe von Bestimmungen nach Beckmann gemacht worden, welche alle dasselbe Resultat lieferten. Wachs fand für Quercetine verschiedener Herkunft: 270, 269, 268, 334, 274 (Lösungsmittel Alkohol oder Aceton). Ich habe gezeigt, dass die analytischen Daten aller bisher gut studirten Quercetinderivate mit der Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  übereinstimmen. Ausserdem konnte ich das Desoxyquercetin  $C_{15}H_{10}O_6$ , Fisetin, in seinen Alkylderivaten fast quantitativ in Protocatechusäure  $C_7H_6O_4$  und Fisetol  $C_8H_8O_4$  zersetzen, was mit der Formel für Fisetin sehr gut übereinstimmt



<sup>1</sup> Wachs, Dissertation, Jurjew (Dorpat) 1893.

Schliesslich und endlich wäre noch hinzuzufügen, dass die neuerdings von Kostanecki hervorgehobene Analogie mit dem Chrysin  $C_{15}H_{10}O_4$  wieder nur auf die Formel  $C_{15}H_{10}O_7$  für das Quercetin hinzudeuten scheint.

Angesichts dieser mit einem grossen Aufwand an Zeit und Arbeit hergestellten Beweise muss ich mich fragen, wie man sich denn eigentlich eine gut und definitiv begründete Formel vorstellen muss. Jedenfalls halte ich mich zu dem Ersuchen berechtigt, meine Argumente nur mit gleichwerthigen Gegenbeweisen und nicht mit blossen Meinungen erschüttern zu wollen.

---

Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch über einige Versuche berichten, die ich neuerdings mit dem Dibromtetraäthylquercetin ausgeführt habe. Ich habe in der bereits citirten Abhandlung X auf die interessante Thatsache hingewiesen, dass der Charakter des Hydroxyls in dieser Verbindung nahezu verschwunden ist, indem sich der Körper mit Anhydrid und Natriumacetat nicht mehr acetyliren lässt. Diesen Versuch habe ich seither mit gleich negativem Resultat wiederholt. Das gesuchte Acetylderivat lässt sich aber erhalten, wenn man auf den Körper Essigsäureanhydrid einwirken lässt bei Gegenwart von Chlorzink.

#### **Dibromacetyltetraäthylquercetin.**

Gleiche Mengen von Dibromtetraäthylquercetin und Chlorzink wurden mit der zehnfachen Menge von Anhydrid am Rückflusskühler erhitzt. Es tritt eine sehr starke Verfärbung ein und die Ausbeute ist nur ungefähr 50% der theoretisch geforderten. Die Reaction wurde nach einer Stunde als beendet angesehen. Die Masse wurde dann in Wasser gegossen und die ausgeschiedene dunkelbraune Substanz abfiltrirt. Zur Reinigung wurde die Verbindung zuerst in Äther aufgenommen, wobei eine dunkle schmierige Masse zurückbleibt. Nach dem Abdestilliren des Äthers wurde dieses Derivat aus Alkohol umkrystallisirt. Es ist in heissem Alkohol leichter löslich als das Bromderivat selbst und krystallisirt daraus in Form kleiner, sehr schwach gelblich gefärbter Nadeln vom constanten Schmelzpunkt 154—157°.

Die Analyse lieferte folgende Daten:

0·2003 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·3591 g Kohlensäure und 0·797 g Wasser.

0·4529 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·2815 g Bromsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	$C_{25}H_{26}Br_2O_8$
C . . . . .	48·97	48·86
H . . . . .	4·43	4·23
Br . . . . .	26·43	26·06

Ich habe es nicht unterlassen, durch Verseifung dieser Substanz das Dibromtetraäthylquercetin wieder zu gewinnen.

Es war von Interesse, zu sehen, ob eine ähnliche Abschwächung der Substituierbarkeit des Wasserstoffs in der Hydroxylgruppe auch bei den Bromalkylderivaten des Euxanthon zu constatiren wäre, und ich habe daher Versuche in dieser Richtung bereits angekündigt.<sup>1</sup> Bald darauf erfuhr ich, dass Winternitz<sup>2</sup> im Laboratorium von Kostanecki auf gewöhnliche Weise ein Dibromacetylmethyleuxanthon dargestellt hat. Dieselben Erfahrungen konnte ich beim gelben Monoäthyleuxanthon machen, dessen Bromderivat sich ganz leicht mit Natriumacetat und Anhydrid acetyliren lässt. Und doch ist auch hier beim Übergang des Äthyleuxanthon in Dibromäthyleuxanthon eine wahrnehmbare Abschwächung der Substituierbarkeit des Hydroxylwasserstoffs nachzuweisen, indem nämlich das Dibromäthyleuxanthon sich zwar acetyliren, aber nicht alkyliren lässt. Dasselbe wurde dreimal hintereinander mit der gleichen Menge Kaliumhydroxyd und Jodäthyl in alkoholischer Lösung behandelt, ohne sich zu verändern. Das Dibromeuxanthon nähert sich also in seinem Verhalten noch

<sup>1</sup> Berl. Ber., XXVII, 2119.

<sup>2</sup> Max Winternitz, Dissertation.

mehr dem Quercetin als das Euxanthon, und obwohl es sehr misslich ist, aus rein negativen Resultaten Schlüsse zu ziehen, kann man es doch als wahrscheinlich ansehen, dass allgemein beim Eintitt von Brom in dieser Körperklasse die Substituierbarkeit des zum Carbonyl in der Orthostellung befindlichen Hydroxylwasserstoffs abnimmt.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch hervorheben, dass die in den Hydroxylgruppen vollkommen substituirten Bromderivate auch niemals die rein weisse Farbe der substituirten bromfreien Verbindungen besitzen. Es ist dies ein Umstand, der vielleicht mit den früher erwähnten Thatsachen im Zusammenhang stehen könnte und bis jetzt noch nicht hervor gehoben wurde.

#### Dibrommonoäthyleuxanthon.

Gelbes Äthyleuxanthon in Eisessig suspendirt und mit Brom bis zum Auftreten eines Überschusses behandelt, darauf mit Wasser gefällt und aus Eisessig umkrystallisirt. Feine gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 205—207°.

- I. 0·2932 g bei 100° getrocknet gaben 0·4715 g Kohlensäure und 0·0674 g Wasser.  
 II. 0·4190 g bei 100° getrocknet gaben 0·3761 g Bromsilber.  
 III. 0·3618 g bei 100° getrocknet gaben 0·1965 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	$\frac{C_{15}H_{10}Br_2O_4}{43\cdot48}$
C . . . . .	43·85	—	—	43·48
H . . . . .	2·56	—	—	2·41
Br . . . . .	—	38·19	—	38·64
$C_2H_5O$ ..	—	—	10·28	10·87

Dieser Körper, mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat am Rückflusskühler gekocht, liefert eine Verbindung, die sich als

#### Dibromäthylacetylexanthon

erwies. Sie wurde aus Alkohol in Form kleiner gelblicher Nadeln oder Blättchen erhalten, welche den Schmelzpunkt 186—190° besitzen und folgende analytische Daten liefern:



- I. 0·2134 g bei 100° getrocknet gaben 0·3474 g Kohlensäure und 0·0532 g Wasser.  
 II. 0·3752 g bei 100° getrocknet gaben 0·3136 g Bromsilber.  
 III. 0·3794 g bei 100° getrocknet gaben 0·3135 g Bromsilber.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	$\underbrace{C_{17}H_{19}Br_2O_5}$
C . . . . .	44·38	—	—	44·73
H . . . . .	2·76	—	—	2·63
Br . . . . .	—	35·59	35·21	35·09

Durch Verseifung kann man daraus wieder das ursprüngliche Dibromäthyleuxanthon erhalten.

---