

# Synthese und Konstitution des Skutellareins

Von

Fritz Wessely und Georg Herbert Moser

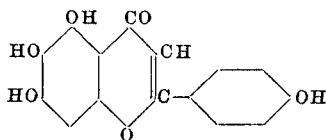
Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Vorgelegt in der Sitzung am 8. Mai 1930

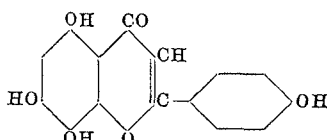
Die vorliegenden Versuche sind als Vorarbeit für die Konstitutionsaufklärung des Skutellarins, die einstweilen wegen Materialmangels unterbleiben mußte, ausgeführt worden. Dieses Glykosid der *d*-Glukuronsäure wurde von Molisch und Goldschmiedt<sup>1</sup> entdeckt. Das Aglukon Skutellarein haben Goldschmiedt und Zerner genauer untersucht<sup>2</sup>, die für diese Verbindung zwei Formeln aufstellten, I und II, zwischen welchen bis jetzt nicht mit aller Sicherheit entschieden werden konnte.

Bargellini<sup>3</sup> hat vor einiger Zeit das Skutellarein synthetisch nach der Methode von Kostanecki durch Verkohung des Diketons III mit HJ gewonnen. Auch diese Synthese kann sowohl zu I als auch zu II führen, und Bargellini entscheidet sich auf Grund von Analogieversuchen für die Formel I.

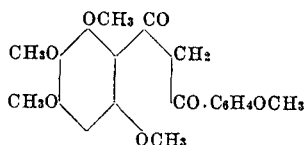
Ein exakter Konstitutionsbeweis schien durch die von Robinson und Mitarbeitern<sup>4</sup> ausgearbeitete Flavon- bzw. Flavonolsynthese möglich zu sein.



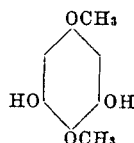
I



II

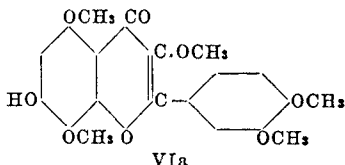
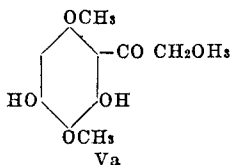
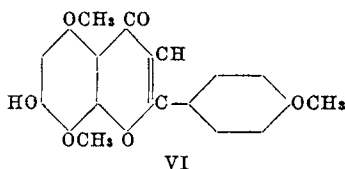
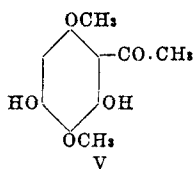


III



IV

<sup>1</sup> H. Molisch u. G. Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 23, 1902, S. 679, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 117, 1902, S. 679. <sup>2</sup> G. Goldschmiedt u. E. Zerner, Monatsh. Chem. 37, 1910, S. 439, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 121, 1910, S. 439. <sup>3</sup> Gazz. chim. 45, 1915, I, S. 69; 49, 1919, II, S. 47. <sup>4</sup> Journ. chem. Soc. London 1924, S. 2192, 1926, S. 181.



Aus dem von Robinson<sup>5</sup> neuerdings dargestellten 1,3-Dioxy-2,5-dimethoxybenzol IV haben wir das Keton V dargestellt, aus welchem durch Kondensation mit Anissäureanhydrid und K-Anisat die Verbindung VI, ein Derivat von II, entstehen sollte.

Die Synthese verlief aber in den meisten Fällen anders, u. zw. in einer Weise, die unseres Wissens bei analogen Versuchen noch nicht beobachtet wurde. Es entstand nämlich anstatt der erwarteten Verbindung VI  $C_{13}H_{10}O_6$  eine Substanz der Zusammensetzung  $C_{17}H_{14}O_6$  vom Schmelzpunkt  $218^\circ$ , die sich als Dimethyläther erwies. Es tritt also im Laufe der Synthese Entmethylierung einer Methoxylgruppe ein. Die Untersuchung der Verbindung  $C_{17}H_{14}O_6$  ergab folgendes:

1. Sie läßt sich durch partielle Methylierung mit Diazomethan in einen Trimethyläther vom Schmelzpunkt  $188-189^\circ$  überführen, der mit dem aus natürlichen Skutellarein mit Diazomethan erhältlichen Trimethyläther identisch ist. Auch das Azetylderivat des Trimethyläthers ist mit dem entsprechenden Derivat des Skutellareins identisch.

2. Durch die ziemlich schwer zu erreichende vollständige Methylierung mit Dimethylsulfat oder auch bei besonders energischen Bedingungen mit Diazomethan entstand ein Tetramethyläther, der mit dem Tetramethylskutellarein identisch ist. Wie letzteres kommt auch der synthetische Äther in zwei Formen von verschiedenem Schmelzpunkt,  $142^\circ$  und  $158-161^\circ$ , vor. Goldschmiedt und Zerner haben in ihrer Arbeit nur den bei  $158-161^\circ$  schmelzenden Äther beschrieben, wir haben aus natürlichem Skutellarein auch die bei  $142^\circ$  schmelzende Modifikation gewonnen<sup>5a</sup>.

3. Durch Verseifung mit HJ wurde aus der Verbindung

<sup>5</sup> W. Baker, R. Nodzu, R. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 1929, S. 74. <sup>5a</sup> Es sei besonders darauf verwiesen, daß auch der Hexamethyläther des dem Skutellarein konstitutionell sehr nahestehenden Querzetagetins nach Perkin (Journ. chem. Soc. London 1929, S. 653) in 2 Modifikationen von verschiedenen Schmelzpunkten vorkommt. Robinson (l. c.) hat diese auch auf synthetischem Wege gewonnen.

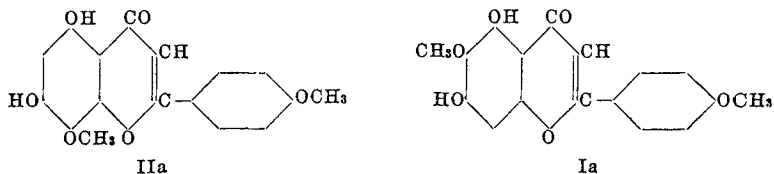
$C_{17}H_{14}O_6$ , das freie Flavon gewonnen, das wir mit natürlichem Skutellarein in Form ihrer Tetraazetylderivate verglichen. Die beiden Präparate waren identisch.

Aus diesen Ergebnissen folgt, daß: a) in der Verbindung  $C_{17}H_{14}O_6$  ein Dimethyläther des Skutellareins vorliegt; b) daß auch das bei der Verseifung dieses Dimethyläthers entstandene Flavon mit Skutellarein identisch ist. Da aber bei der Synthese eine Entmethylierung eintritt, ist die Konstitution des Dimethylskutellareins nicht mit Sicherheit festgelegt, da ja auch damit zu rechnen ist, daß eine zur CO-Gruppe des Ketons V nicht orthoständige Methoxylgruppe entfernt wird, so daß der Ringschluß zum Flavonderivat nach zwei Richtungen erfolgen kann unter Bildung von Derivaten von I und II. Die schwere Verätherbarkeit einer OH-Gruppe legt die Vermutung nahe, daß diese zur CO-Gruppe des Flavons orthoständig sei und man kommt so für das Dimethylskutellarein zu den Formulierungen Ia und IIa, zwischen welchen nicht ohne weiteres zu entscheiden ist. Auf Grund der folgenden Erörterungen entscheiden wir uns für Ia.

Wie schon oben erwähnt, ist der von uns beobachtete Verlauf der Kondensation ungewöhnlich, denn in allen bisher beobachteten Fällen bleiben alle Methoxylgruppen der Komponenten in dem entstandenen Flavon- bzw. Flavonoläther erhalten. So hat, um nur ein besonders naheliegendes Beispiel zu nennen, Robinson aus IV ein Keton Va und aus diesem bei der Kondensation mit Veratrumsäureanhydrid in eindeutiger Reaktion das Pentamethylgossypetin VIa dargestellt. Wir haben deshalb zahlreiche Versuche angestellt, um auch bei unserer Synthese einen ähnlichen Reaktionsverlauf zu erreichen. Unsere Bemühungen hatten keinen vollen Erfolg. Denn es gelang uns nur in einem von 8 Versuchen, eine Verbindung der Formel  $C_{18}H_{16}O_6$  vom Schmelzpunkt  $257^\circ$  zu erhalten, der nach unseren Untersuchungen die Konstitution VI zukommt. Die Substanz enthält 3 Methoxylgruppen, eine freie OH-Gruppe und liefert bei der leicht verlaufenden Methylierung mit Diazomethan einen Tetramethyläther vom Schmelzpunkt  $208^\circ$ , der von dem oben beschriebenen Tetramethylskutellarein verschieden ist. Daraus folgt, daß dem Skutellarein nicht die Formel II zukommen kann, vielmehr entspricht dem Skutellarein in Übereinstimmung mit der Ansicht Bargellinis die Formel I und dem von uns erhaltenen Dimethyläther die Konstitution Ia.

Wir sind uns noch im unklaren, welche feinen Unterschiede in den Reaktionsbedingungen uns in einem einzigen Versuch die Gewinnung von VI erlaubt haben, da wir dessen Bedingungen, soweit wir sie durchschaut haben, auch bei anderen Versuchen eingehalten haben, ohne das erwünschte Ziel zu erreichen. Wegen der scheinbaren Unmöglichkeit, diesen Versuch zu reproduzieren, leidet auch etwas die Sicherheit des

Konstitutionsbeweises für das Skutellarein, den wir deshalb auch auf einem anderen Wege durchführen werden<sup>5b</sup>.



Die Verbindung VI verdient noch aus einem anderen Grunde Interesse. Wir wollen das Ergebnis unseres Versuches hier mit der Reserve mitteilen, die ein nur einmal an wenig Material durchgeführtes Experiment notwendig macht. Bei der Verseifung des Trimethyläthers VI mit HJ erhielten wir nämlich ein Flavon, das, in Form seines Tetraazetylderivates untersucht, mit dem Skutellareintetraazetat identisch war. Es scheint also bei diesen Reaktionen eine nachträgliche Umlagerung des in VI vorliegenden Ringsystems II in das vermutlich stabilere I einzutreten.

### Versuche.

#### 2,4-Dioxy-3,6-dimethoxy-azetophenon (V).

Das zur Darstellung des Ketons nötige 1,3-Dioxy-2,5-dimethoxy-benzol stellten wir mit einigen Abänderungen nach der von Robinson gegebenen Vorschrift<sup>6</sup> her. Wir destillierten letzteres zur ersten Reinigung bei 0.01 mm und 150—160° Badtemperatur. Das Destillat wurde weiterhin aus Wasser umgelöst und so in Form farbloser Kristalle erhalten, die lufttrocken bei 60° schmolzen. Nach dem Trocknen im Vakuum, zuletzt 12 Stunden im Vakuum bei 65°, lag der Schmelzpunkt bei 85—86°; ab 75° war Sintern zu beobachten.

2.25 g wasserfreies Dioxy-dimethoxy-benzol wurden in 35 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, mit wenig granuliertem ZnCl<sub>2</sub> versetzt und unter starker Kühlung HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Stehen über Nacht wurde das kristallisierte Ketimidchlorhydrat mit Äther gewaschen, in Wasser gelöst und 1 Stunde am kochenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten filtriert man von den ausgeschiedenen Kristallen ab und löst sie aus verdünntem Alkohol um. Farblose Nadeln, die bei 129° schmelzen. Das Keton löst sich leicht in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, mit gelber Farbe in Lauge, Alkalikarbonaten und Bikarbonaten.

<sup>5b</sup> Anmerkung bei der Korrektur. Dieser Versuch erübrigt sich, da inzwischen eine Arbeit von R. Robinson und Schwarzenbach erschienen ist, die auf einem völlig unabhängigen, eindeutigen Wege für das Skutellarin die Konstitution I beweisen. Journ. chem. Soc. London 1930, S. 822. <sup>6</sup> l. c.

3·353 mg Substanz gaben 6·944 mg CO<sub>2</sub>, 1·730 mg H<sub>2</sub>O.

2·038 mg „ „ 4·522 mg AgJ.

$C_{10}H_{12}O_3 = C_8H_8O_3(OCH_3)_2$ . Ber. C 56·58, H 5·71, OCH<sub>3</sub> 29·23%.  
Gef. C 56·48, H 5·77, OCH<sub>3</sub> 29·31%.

### 5,7-Dioxy-6,4'-dimethoxy-flavon (Skutellareindimethyläther Ia).

Von unseren Versuchen seien nur wenige genauer beschrieben. Bei allen Ansätzen verwendeten wir reines, schmelzpunktskonstantes Keton, das im Vakuum sorgfältig getrocknet war. Von der Reinheit des anissauren Kaliums überzeugten wir uns durch Kaliumbestimmungen. Das Kaliumanisat war bei einigen Versuchen bei 120° im Vakuum getrocknet, bei anderen enthielt es absichtlich eine geringe Menge Wasser, da wir eine Zeitlang der Meinung waren, daß ein geringer Wassergehalt die Reaktion beeinflusse. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein, da wir bei mehreren Versuchen, bei welchen wir abwechselnd wasserfreies und wasserhaltiges anissaures Kalium verwendeten, das obige Flavonderivat erhielten. Eine Ausnahme machte der auf Seite 104 beschriebene Versuch. Das Anissäureanhydrid war nach der Pyridin-Thionylchlorid-Methode dargestellt und zeigte den Schmelzpunkt 98—99°.

1·95 g Keton V wurden mit 7 g Kaliumanisat<sup>1</sup> und 16·7 g Anissäureanhydrid innig vermischt und eine Stunde auf 180 bis 185° erhitzt. Nach dem Lösen des Reaktionsproduktes in Alkohol fügt man die zur Verseifung des Anhydrides nötige Menge NaOH in wässriger Lösung zu und erhitzt 20 Minuten am kochenden Wasserbad. Der Alkohol wird im Vakuum abgedampft und der Salzurückstand in Wasser gelöst. Beim längeren Einleiten von CO<sub>2</sub> fiel ein Niederschlag aus, der aus Äthylalkohol unter Tierkohlezusatz umgelöst wurde. Zur weiteren Reinigung wurde noch aus Methylalkohol umkristallisiert und so die Substanz in Form schöner, gelb gefärbter Nadeln erhalten. Ausbeute 0·35 g. Schmelzpunkt 219° unter geringer Zersetzung. In Alkali mit gelber Farbe leicht löslich. In alkoholischer Lösung färbt eine geringe Menge Ferrichlorid tiefdunkelbraun, bei größerer Menge tritt eine Aufhellung und eine grünbraune Färbung auf.

4·117 mg Substanz gaben 9·85 mg CO<sub>2</sub>, 1·66 mg H<sub>2</sub>O.

2·526 mg „ „ 3·69 mg AgJ.

$C_{17}H_{14}O_6 = C_{15}H_8O_4(OCH_3)_2$ . Ber. C 64·95, H 4·49, OCH<sub>3</sub> 19·74%.  
Gef. C 65·27, H 4·51, OCH<sub>3</sub> 19·30%.

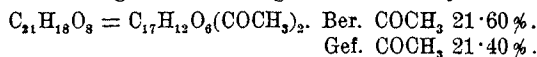
Zu dem gleichen Präparat kamen wir bei einem Versuch mit 1·1 g Keton, 11 g Anissäureanhydrid und 4 g absolut trockene-

<sup>1</sup> Dieses Kaliumsalz enthält 5·23% H<sub>2</sub>O.

nem Kaliumsalz. Es wurde die Mischung 2 Stunden auf 170° erhitzt. Ausbeute 0·21 g. Bei keinem einzigen dieser Versuche konnten wir ein Nebenprodukt, vor allem nicht die Verbindung VI, isolieren.

Das Diazetylderivat des Skutellareindimethyläthers wurde dargestellt. 0·02 g des Äthers wurden mit der gleichen Gewichtsmenge Na-Azetat und der zwanzigfachen Menge Essigsäureanhydrids eine Stunde gekocht und nach dem Erkalten mit Eiswasser zersetzt. Der Rückstand wurde aus Essigester umgelöst. Farblose Kristalle, die je nach der Art des Erhitzens verschiedene Schmelzpunkte zeigen. Beim raschen Erhitzen schmilzt die Substanz bei 149—150°. Bei langsamen Anwärmen ist die Substanz erst bei 157° durchgeschmolzen. Meist erstarrt die Schmelze bei 149—150° zu Kristallen, die dann auch bei raschem Erhitzen bei 157° schmelzen.

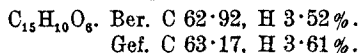
3·896 mg Substanz verbrauchten 1·94 cm<sup>3</sup>  $\frac{1}{100}$  n-NaOH bei der Mikroazetylbestimmung nach F. Pregl und A. Soltyś.



#### 5, 6, 7, 4'-Tetraoxy-flavon (Skutellarein D).

0·1 g Skutellareindimethyläther wurden mit einem Überschuß von HJ ( $D=1\cdot7$ ) 20 Minuten gekocht; beim Erkalten schieden sich Kristalle ab, die in verdünnte schwefelige Säure eingetragen wurden. Die abfiltrierte, gelb gefärbte Substanz wurde zur weiteren Reinigung aus Amylalkohol umkristallisiert und so in Form wohlausgebildeter gelber Nadeln erhalten. Das Skutellarein zeigt in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur keinen ausgeprägten Schmelzpunkt. Bei 330° tritt Braunfärbung ein, bei 350° ist trotz starkem Sintern noch keine klare Schmelze erreicht. Zur Analyse wurde bei 0·001 mm und 120° getrocknet.

4·025 mg Substanz gaben 9·32 mg CO<sub>2</sub>, 1·30 mg H<sub>2</sub>O.



Die Substanz ist, wie wir uns durch einen besonderen Versuch überzeugten, methoxylfrei.

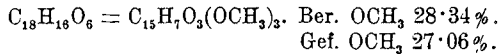
Da uns im ganzen nur 0·04 g natürliches Skutellarein zur Verfügung standen, konnten wir keinen direkten Vergleich der beiden Verbindungen ausführen, sondern haben das synthetische Skutellarein in das Tetraazetylderivat übergeführt. 0·02 g wurden mit 0·02 g Na-Azetat und 0·4 g Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt. Nach der Zerstörung des überschüssigen Anhydrids wurde aus heißem Essigester umgelöst. Schmelzpunkt der farblosen Kristalle bei raschem Erhitzen 238°. Der unter den gleichen Bedingungen bestimmte Schmelzpunkt natürlichen Skutellareinazetates lag bei der gleichen Tempera-

tur und auch die Mischung der beiden Präparate zeigte keine Depression.

5-Oxy-6,7,4'-trimethoxy-flavon (Skutellarein-trimethyläther).

0.05 g des Skutellareindimethyläthers wurden in absolutem Methylalkohol gelöst und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 2 Stunden wurde der Überschuß des Diazomethans und die Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Methylalkohol umkristallisiert. 0.03 g gelb gefärbte Kristalle, die bei 188—189° schmelzen, entsprechend den Angaben von Goldschmiedt und Zerner. In wässrigem Alkali ist der Trimethyläther unlöslich.

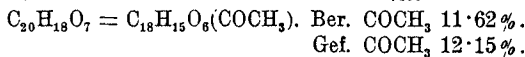
1.870 mg Substanz gaben 3.830 mg AgJ.



Wenn man den Dimethyläther sehr lange Zeit mit oft erneuerten Portionen von Diazomethan behandelt, so entstehen auch geringe Mengen des Tetramethyläthers, den wir weiter unten beschreiben.

Zur Darstellung des Azetyl-trimethyl-skutellareins wurden 0.02 g des obigen Produktes wie schon beschrieben azetyliert. Nach dem Umlösen aus Essigester und Petroläther wurden weiße Kristalle erhalten, die, den Angaben der Literatur entsprechend, bei 169° schmolzen.

4.432 mg Substanz verbrauchten 1.25 cm<sup>3</sup>  $\frac{1}{100}$  n-NaOH.

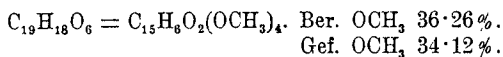


5,6,7,4'-Tetramethoxy-flavon (Skutellarein-tetramethyläther).

0.05 g des Skutellareindimethyläthers wurden in Azeton gelöst und in kleinen Portionen mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat und Kalilauge unter ständigem Umschütteln bei 60° versetzt. Es wurde so lange Dimethylsulfat und Lauge zugefügt, bis der zunächst ausgefallene Niederschlag verschwunden und die Lösung fast farblos war. Dann wurde das Azeton verdampft und der Rückstand bei 0.001 mm und 160—165° Badtemperatur destilliert. Das Destillat wurde aus wässrigem Methylalkohol in Form farbloser Kristalle erhalten, die bei 142° schmolzen. Goldschmiedt und Zerner geben 158—160° an. Zunächst glaubten wir, eine vom natürlichen Skutellareintetramethyläther verschiedene Verbindung in Händen zu haben, und wir haben uns deshalb aus 0.03 g Skutellarein den Äther dargestellt. Zunächst wurde das natürliche Flavon zweimal mit Diazomethan aus je 1 cm<sup>3</sup> Nitrosomethylurethan behandelt und zum Schluß mit Dimethylsulfat in Azetonlösung zu Ende methyliert.

Die Reinigung wurde, wie beim synthetischen Tetramethyläther beschrieben, durchgeführt. Auch so wurden farblose Kristalle erhalten, die bei 140° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem synthetischen Präparat zeigte keine Depression. Endlich konnten wir den synthetischen und natürlichen Skutellareintetramethyläther auch in der bei 161° schmelzenden Form erhalten. Die Bildung dieser Substanz erfolgte spontan beim Erstarren der Schmelze der Substanz vom Schmelzpunkt 142°. Auch die bei 161° schmelzenden Formen der beiden Tetramethyläther zeigten keine Depression.

1·170 mg Substanz gaben 3·022 mg AgJ.

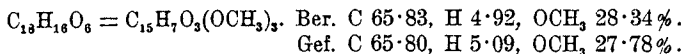


#### 7-Oxy-5,8,4'-trimethoxy-flavon (VI).

Diese Verbindung erhielten wir nur bei einem einzigen Versuch. Die Versuchsbedingungen waren anscheinend völlig mit denen anderer Versuche, bei welchen wir den Skutellareintetramethyläther erhielten, gleich.

1·5 g Keton, 5 g Kaliumanisat (wasserfrei) und 14 g Anisäureanhydrid wurden zusammen 2 Stunden auf 170—175° erhitzt. Die Reaktionsmasse färbte sich zum Unterschied von den anderen Versuchen stark dunkel. Die weitere Aufarbeitung geschah, wie es oben beschrieben wurde. Beim Einleiten von CO<sub>2</sub> fiel zunächst ein amorpher Niederschlag in geringer Menge aus. Als entnommene Proben des Niederschlages kristallinische Bestandteile erkennen ließen, wurde das Einleiten von CO<sub>2</sub> unterbrochen und filtriert. Nachher wurde die Abscheidung der kristallisierten Substanz durch weiteres Einleiten von CO<sub>2</sub> zu Ende gebracht. Die Rohsubstanz wurde aus Alkohol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umlösen erhielten wir 0·15 g einheitlicher gelb gefärbter Kristalle, die bei 258° unter ganz geringer Zersetzung schmolzen. Sie sind in Alkali leicht löslich und zeigen in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid eine schwache Braunfärbung. Es gelang nicht, bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches auch nur eine Spur des Dimethylskutellareins zu isolieren.

4·378 mg Substanz gaben 10·560 mg CO<sub>2</sub>, 1·99 mg H<sub>2</sub>O.  
1·420 mg " " " 2·986 mg AgJ.



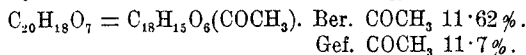
Um Anhaltspunkte zu gewinnen, in welcher Phase der Reaktion die Entmethylierung bei der Bildung des Dimethylskutellareins stattfindet, wurden 0·007 g des obigen Trimethyläthers den Aufarbeitungsbedingungen (Kochen mit Lauge usw.) unterworfen. Da wir das Ausgangsmaterial unverändert wieder-



gewannen, muß die Abspaltung der Methoxylgruppe schon in einer früheren Phase der Reaktion stattfinden.

Das Azetylderivat wurde aus 0.02 g des obigen Produktes in der schon öfters beschriebenen Weise dargestellt und aus Essigester und Petroläther umgelöst. Farblose Kristalle, die bei 194.5° schmelzen.

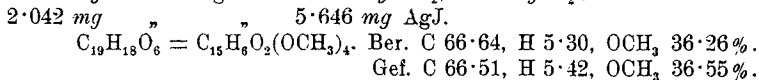
3.308 mg Substanz verbrauchten 0.9 cm<sup>3</sup>  $\frac{1}{100}$  n-NaOH.



#### 5, 7, 8, 4' - Tetramethoxy-flavon.

0.05 g des obigen Trimethyläthers wurden in Methylalkohol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Unter starker Rotfärbung trat lebhaft Stickstoffentwicklung ein. Nach zweistündigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und nach dem Umlösen aus Methylalkohol 0.035 g noch schwach gefärbter Kristalle erhalten, die bei neuerlichem Umkristallisieren unter Kohlezusatz farblos wurden. Schmelzpunkt 207—208°.

4.200 mg Substanz gaben 10.240 mg CO<sub>2</sub>, 2.04 mg H<sub>2</sub>O.



#### Verseifung des 7-Oxy-5, 8, 4' - trimethoxy-flavons mit Jodwasserstoffsäure.

0.05 g des Trimethyläthers wurden wie im Falle des Skutellareindimethyläthers mit HJ ( $D = 1.7$ ) verseift und aus dem Rohflavon sofort das Azetylderivat dargestellt. Nach zweimaligem Umlösen aus Essigester zeigte es den Schmelzpunkt 238°. Auch die Mischung mit natürlichem Skutellareintetraacetat ergab keine Depression des Schmelzpunktes.