

drehung besitzen, dissociiren. Auch Wendell¹⁾ hat sich dieser Auffassung zugewandt.

Schliesslich ist noch darauf hinzuweisen, dass während bei der Weinsäure dem Obigen zufolge die Umkehrung der Drehungsrichtung sich nur schwer erreichen lässt, dies bei der schwächer activen Aepfelsäure bekanntlich sehr leicht gelingt. Hier spielt sich der Uebergang der Rechtsdrehung concentrirter Lösungen in die Linksdrehung verdünnter für die verschiedenen Lichtstrahlen innerhalb einer Abnahme des Gehaltes an Aepfelsäure von 35 auf 25 pCt. ab, wenn die Temperatur 20° beträgt²⁾.

Berlin. II. Chemisches Institut der Universität.

176. Franz Fleischer: Digitoflavan, ein neuer Körper aus der Digitalis purpurea. (Mitgetheilt von E. Fromm.)

[Mittheilung aus der medicinischen Abtheilung des Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 21. April.)

Nach Kiliani³⁾ kann Digitoxin aus den Digitalisblättern dadurch gewonnen werden, dass man die entsprechend vorbereiteten Extracte der Blätter mit Aether ausschüttelt. Bei wiederholter Benutzung dieser Gewinnungsmethode hat Kiliani gefunden, dass das so bereitete Glukosid regelmässig von einer krystallisirenden Substanz begleitet ist. Dieser Substanz wurde aus Gründen, die sich im Verlauf der vorliegenden Arbeit ergeben, der Name Digitoflavan gegeben. Man gewinnt Digitoflavan auf die folgende Art.

Die zerkleinerten Blätter werden mit der dreifachen Gewichtsmenge 50-prozentigen Alkohols 24 Stunden lang stehen gelassen; dann wird das Extract durch Auspressen gewonnen und zur Entfernung der Hauptmenge des Alkohols auf ein kleines Volumen verdampft. Die concentrirte Lösung schüttelt man viermal mit Aether aus; dieser färbt sich ganz dunkel; behufs Reinigung schüttelt man ihn mit ein Drittel Volumen 1-prozentiger Sodalösung, die dabei unter kaum merkbarer Kohlensäureentwickelung sehr viel schmierige Substanz und ausserdem auch etwas Digitoflavan aufnimmt. Die Hauptmenge des letzteren bleibt jedoch im Aether gelöst. Wird nun dieser sowie der in der ätherischen Lösung noch vorhandene Alkohol abdestillirt, so verbleibt ein dicker Krystallbrei, den man kurze Zeit mit wenig frischem Aether stehen lässt, um die noch anhaftenden, grünen, amorphen Stoffe zu

¹⁾ a. a. O.

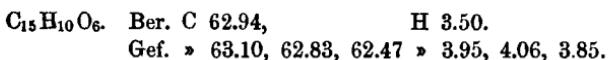
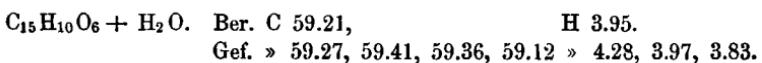
²⁾ Siehe Landolt, Opisches Drehungsvermögen, II. Aufl. S. 138.

³⁾ Arch. Pharm. 238, 313.

lösen. Dann wird abgesaugt, mit wenig Aether nachgewaschen und die lufttrocken gewordene Krystallmasse mit Chloroform extrahirt, in welchem Digitoxin leicht, Digitoflavan dagegen nur spurenweise löslich ist.

Da nur geringe Mengen von Digitoflavan aus den Blättern zu erhalten sind, so wäre die vorliegende Untersuchung der neuen Verbindung wohl kaum möglich geworden, wenn nicht die Firma C. F. Böhringer u. Söhne in Waldhof die grosse Güte gehabt hätte, das Material zur Verfügung zu stellen, welches sich als Nebenproduct bei der Verarbeitung grösserer Mengen von Digitalisblättern auf Digitoxin ergeben hat. Aber auch mit dieser wirksamen Unterstützung war nicht hinreichend Material zu erlangen, um die Untersuchung in allen Punkten zum erwünschten Ende zu führen; man musste sich vielmehr damit begnügen, mit einiger Sicherheit festgestellt zu haben, in welche Klasse von Verbindungen das Digitoflavan gehört.

Das Rohproduct wurde zur Entfernung anhaftenden Digitoxins und anderer Verunreinigungen anhaltend mit Chloroform extrahirt. Krystallisiert man den Rückstand aus 96-prozentigem Alkohol, so erhält man ein amorphes Product, benutzt man aber 70-prozentigen Alkohol als Lösungsmittel, so resultiren Krystalle, welche Krystallwasser enthalten. Das reine Digitoflavan ist im Aether wenig, in siedendem Eisessig oder Aceton mässig, in siedendem Wasser äusserst wenig löslich. Die gelbe Farbe des Productes ist dem Digitoflavan eigen; alle Versuche dasselbe zu entfärbten, waren ohne Erfolg. Bei langsamem Erhitzen verkohlt das Digitoflavan gegen 300° , bei raschem Erhitzen gelingt es, das Product bei ca. 320° zum Schmelzen zu bringen. Das Krystallwasser verliert das Digitoflavan zum Theil schon bei $100-110^{\circ}$, vollständig jedoch erst gegen 150° . Die Folge dieses spät erkannten Umstandes war, dass die Analysen dieser ohnehin schwer verbrennlichen Substanz längere Zeit hindurch übereinstimmende und zufriedenstellende Resultate nicht liefern wollten. Da Digitoflavan ferner nicht flüchtig und in allen Mitteln schwer löslich ist, so war die Ausführung einer Molekulargewichtsbestimmung nicht möglich, und es wäre wohl nicht gelungen, über die Bruttoformel der neuen Verbindung ins Klare zu kommen, wenn nicht die Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen der Digitoflavan-derivate zweifellose Schlüsse auf die Formel des Ausgangsmaterials erlaubt hätten. Unter Verwendung aller dieser, weiter unten näher erörterten Daten ergibt sich für das Digitoflavan die Summenformel $C_{15}H_{10}O_6$, auf welche eine beträchtliche Anzahl von Analysen des Ausgangsmaterials stimmen.



Das Digitoflavon ist kein Glukosid wie die anderen aus der Digitalis isolirten Producte. Dies zeigte sich alsbald durch eigens daraufhin angestellte Spaltungsversuche, welche stets negativ verliefen, es kann aber auch aus dem ausserordentlich niederen Gehalt an Wasserstoff, wie er sich aus den oben erwähnten Analysen ergiebt, geschlossen werden.

Positive Anhaltpunkte über die Natur des Digitoflavons können aus seinem Verhalten gegen Alkalien gewonnen werden. In Laugen, kohlensauren Alkalien und Ammoniak ist Digitoflavon mit mehr oder weniger intensiver Färbung löslich, in Ammoniumcarbonat unlöslich. Aus der Ammoniaklösung wird das unveränderte Product schon durch Kohlensäure, aus den übrigen Alkalien durch verdünnte Mineralsäuren wieder abgeschieden. Im Ganzen verhält sich das Digitoflavon demnach etwa wie ein mehrwerthiges Phenol.

Als solches, und zwar als dreiwerthiges Phenol, kann die Substanz denn auch durch Acidylirungen scharf charakterisiert werden; denn dasselbe liefert sowohl ein Tribenzoat, als auch ein Triacetat, als auch endlich ein Tribenzolsulfonat.

Digitoflavontribenzoat.

Man schüttelt Digitoflavon mit Benzoylchlorid und Natronlauge, oder besser mit viel Sodalösung, filtrirt die wenig gefärbte Ausscheidung des Benzoates ab, wäscht mit Wasser und trocknet das gewonnene Rohproduct. Die trockene Substanz wird in Chloroform gelöst, in dieser Lösung mit Blutkohle entfärbt und dann aus derselben durch vorsichtigen Zusatz von Alkohol niedergeschlagen. So erhält man kleine, farblose Nadelchen vom Schmp. 219°, welche in Wasser unlöslich, in Alkohol sehr wenig löslich sind. Dass in diesem Falle ein Tribenzoat vorliegt, ergiebt sich zweifellos aus der Analyse und aus den in Naphtalin ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen:

$C_{15}H_7O_6(C_7H_5O_3)_3$.	Ber. C 72.00,	H 4.00.
	Gef. » 72.19, 72.04, 71.85, 71.77, » 4.37, 4.00, 4.33.	
	Molekulargew. Ber. 600. Gef. 590, 572, 600.	

Ein Tetrabenzoat hätte 73.5 pCt. C, 3.7 pCt. H enthalten müssen und einem Molekulargewicht von 702 entsprochen. Um festzustellen, ob nicht auf anderem Wege mehr als drei Benzoylgruppen in das Molekül des Digitoflavons eingeführt werden könnten, wurde das Ausgangsmaterial mit Benzoësäureanhydrid erhitzt. Indessen auch bei diesem Verfahren treten nur drei Benzoylreste in Reaction, es entsteht ein mit dem oben beschriebenen durchaus identisches Product.

Digitoflavontriacetat.

Man kocht Digitoflavon mit Essigsäureanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat 10 Minuten lang, zersetzt das überschüssige An-

hydrid mit Wasser und erhält so quantitativ das gewünschte Acetat. Aus Alkohol, unter Verwendung von Blutkohle umkristallisiert, bildet das Digitoflavantriacetat weisse Nadeln vom Schmp. 221—222°, welche in Alkohol und Eisessig, Aether und Chloroform löslich sind.

$C_{15}H_7O_6(C_6H_5O)_3$. Ber. C 61.16, H 3.88.
Gef. » 61.10, 61.18, » 4.15, 4.06.

Digitoflavantribenzolsulfonat.

Dieses Product wird wie das Tribenzoat mittels Benzolsulfochlorid hergestellt; es krystallisiert aus Chloroform-Aether in feinen, weissen Nadelchen vom Schmp. 189°.

$C_{15}H_7O_6(C_6H_5SO_2)_3$. Ber. S 13.6. Gef. 13.8.

Ein Tetrasulfonat würde 15 pCt. Schwefel enthalten. — Aus der eben beschriebenen Darstellung der Triacidylverbindungen, aus ihren Analysen und den Molekulargewichtsbestimmungen ergeben sich nun mit Sicherheit einmal die Formel $C_{15}H_{10}O_6$ für das Ausgangsmaterial und ferner die Anwesenheit von drei Hydroxylgruppen im Molekül des Digitoflavons. Es sind nun eine ganze Reihe von Verbindungen bekannt, welche der allgemeinen Formel $(C_{15}H_{10}O)_x$ entsprechen. Dies sind die sogenannten Flavone oder Phenyl-Phenoxy-Pyrone. Hierher rechnen das Chrysin, das Luteolin, das Fisetin, das Quercetin, das Morin und das Myricetin. Alle diese Verbindungen sind gelbe Pflanzenfarbstoffe, alle diese Verbindungen sind mehrwertige Phenole, alle krystallisieren in feinen Nadelchen und sind in Wasser kaum löslich, alle zeigen ungefähr gleich hohe Schmelz- und Zersetzungspunkte.

Da nun auch das Digitoflavan Eigenschaften zeigt, welche mit denen der Flavone übereinstimmen, so lag es nahe, zu vermuten, dass der Digitalisfarbstoff gleichfalls in die Gruppe der Flavone gehört, und die weitere Verarbeitung des Materials müsste darauf gerichtet sein, die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe möglichst sicher zu stellen oder auszuschliessen. Alle daraufhin angestellten Versuche haben nun stets positive Resultate ergeben, sodass wohl das Hauptergebniss dieser Arbeit der Nachweis sein dürfte, dass Digitoflavan in der That in die Gruppe der Flavone gehört. Mit Rücksicht auf diese Auffassung ist auch die Wahl des Namens der neuen Verbindung erfolgt.

Zunächst wurde durch einen nach dem Verfahren von Zeisel geleiteten Versuch festgestellt, dass das Digitoflavan keine Methoxylgruppen enthält.

Alle Flavone werden durch Alkalien zum Theil schon in der Kälte, sicher aber beim Schmelzen in mehrwertige Phenole und ev. Säuren gespalten. So liefert bei der Alkalispaltung das Chrysin¹⁾,

¹⁾ Piccard, diese Berichte 6, 1884.

Phloroglucin und Benzoësäure neben Essigsäure und Acetophenon, das Fisetin ¹⁾, Resorcin und Protocatechusäure, das Luteolin ²⁾, Phloroglucin und Protocatechusäure, das Quercetin ³⁾ gleichfalls Phloroglucin und Protocatechusäure, das Morin ⁴⁾, Phloroglucin und β -Resorcylsäure, das Myricetin ⁵⁾ endlich Gallussäure und Phloroglucin.

Digitoflavan verhält sich nun ganz analog gegen Aetzalkalien. Schon beim Durchleiten von Luft durch seine Lösung in Alkalien wird das Digitoflavan zersetzt, besser durch halbstündiges Erhitzen mit der 10-fachen Menge Aetzkali und wenig Wasser auf 170°. Wird die Schmelze in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether erschöpft, so gewinnt man ein in den Aether übergehendes Gemenge eines Phenols und einer Säure. Durch Auflösen in Soda und Erschöpfen dieser Lösung mit Aether kann das Phenol gewonnen und als Phloroglucin, durch den Schmelzpunkt 218°, Geschmack, Form und Analyse charakterisiert werden.

$C_6H_3(OH)_3$. Ber. C 57.14, H 4.76.
Gef. » 57.29, » 5.18.

Die mit Aether erschöpfte Sodalösung enthält nun noch eine Säure, welche nach der Eisenchlorid- und Ammoniak-Reaktion wohl für Protocatechusäure gehalten werden könnte, aber mit Sicherheit wegen Materialmangel nicht identifiziert worden ist.

Wie Perkin ⁶⁾ gezeigt hat, bilden die Körper der Quercetinreihe mit Mineralsäuren krystallisierte Additionsprodukte, welche durch Wasser wieder zerlegt werden. Digitoflavan verhält sich durchaus ebenso; löst man dasselbe in wenig siedendem Eisessig und setzt eine konzentrierte Mineralsäure zu, so scheiden sich beim Erkalten orangerothe Nadelchen ab, welche abfiltrirt und mit Eisessig gewaschen werden können. Sobald man die so gewonnenen Krystalle mit Wasser zusammenbringt, wechseln dieselben sofort ihre Farbe und in der wässrigen Lösung lässt sich die verwendete Mineralsäure sofort nachweisen. Diese Additionsprodukte hat Perkin benutzt, um mit ihrer Hilfe die Molekulargröße der Körper der Quercetinreihe zu bestimmen. Im vorliegenden Falle konnte füglich davon abgesehen werden, da durch die mit dem Tribenzoat vorgenommene Molekulargewichts-Bestimmung

¹⁾ Schmid, diese Berichte 19, 1734.

²⁾ Perkin, Journ. Chem. Soc. Transact. 69, I, 206 und 799; Herzig, Wien. Ac. Berichte 105, II, 420.

³⁾ Herzig, Mon. Chem. 5, 77; 6, 869 und 884; 9, 537; 12, 172; 15, 683; diese Berichte 17, 1680.

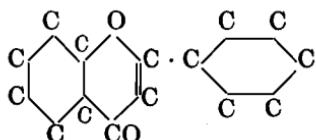
⁴⁾ Mon. Chem. 5, 165; Wien. Ac. Berichte 89, II, 329 und 650; Journ. Chem. Soc. Transact. 69, 792.

⁵⁾ Journ. Chem. Soc. Transact. 69, 1287.

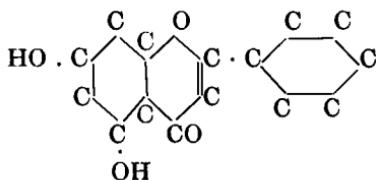
⁶⁾ Journ. Chem. Soc. Transact. 67, 645 und 69, 1439.

diese Frage bereits in befriedigender und bequemer Weise gelöst worden ist.

Durch die eben angeführten Reactionen ist nach Möglichkeit erwiesen, dass der Digitoflavon zur Quercetinreihe, d. h. zu den Flavonen, zu rechnen ist. Die Spaltungen der Flavone, insbesondere des Chrysins¹⁾, haben zu der Annahme geführt, dass diesen Körpern der Kern:



zu Grunde liegt, eine Annahme die bisher von keiner Seite Widerspruch gefunden hat. Versuche, Flavone synthetisch darzustellen, sind zuerst von P. Friedländer und dann von v. Kostanecki unternommen worden. Die bis in die neueste Zeit fortgesetzten Versuche des letztgenannten Forschers²⁾ scheinen auch synthetisch jene Annahme zu bestätigen. Es möge daher wohl erlaubt sein, auch für das Digitoflavon den oben gegebenen Flavon-Kern zu Grunde zu legen und an demselben die Unterbringung der einzelnen Sauerstoffatome zu versuchen. Die Bildung von Phloroglucin bzw. Protocatechusäure weist wohl darauf hin, dass zwei Hydroxylgruppen im Sinne der folgenden Formel



untergebracht sein müssen. Da sich ausser diesen Hydroxylgruppen noch zwei Sauerstoffatome im Flavon-Kern befinden, so sind 4 von den 6 Sauerstoffatomen des Digitoflavons festgelegt, und es erübrigt nur die Stellung von weiteren zwei Sauerstoffatomen zu ermitteln. Beide Sauerstoffatome können nicht wohl mehr mit dem Kern, welcher bereits zwei Hydroxyle trägt, verkettet sein, eines der Sauerstoffatome muss noch in Gestalt einer Hydroxylgruppe, das andere in irgend einer anderen Bindung vorhanden sein.

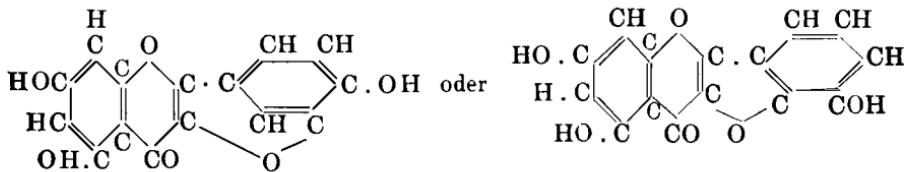
Zahlreiche Versuche, durch Oxydationen oder Reductionen einen Abbau und damit vielleicht die Lösung der eben erwähnten Frage zu erreichen sind, ohne Erfolg geblieben, da wohl charakterisirbare Producte bei diesen Experimenten nicht erhalten worden sind. Phenylhydrazin, Hydroxylamin und Semicarbazid blieben ohne Wirkung auf

¹⁾ v. Kostanecki, diese Berichte 26, 2901.

²⁾ Vergl. z. B. diese Berichte 32, 309—332.

das Digitoflavan, woraus man schliessen darf, dass das sechste Sauerstoffatom nicht als Carbonylsauerstoff gebunden ist; erfahrungsgemäss reagirt die Carbonylgruppe des Flavon-Kernes nicht mit den Ketonreagentien. Nur eine Reaction des Digitoflavons, welche noch im Folgenden beschrieben werden soll, ist vielleicht im Stande, etwas Licht über die Stellung und Function der letzten zwei Sauerstoffatome zu verbreiten, wenn auch nicht verkannt werden soll, dass bei der hohen Temperatur, welche die Reaction erfordert, Atomverschiebungen nicht ganz ausgeschlossen sein dürften.

Erhitzt man nämlich Digitoflavan mit concentrirter Salzsäure im Rohre eine halbe Stunde auf 350°, so lässt sich aus dem Product der Reaction neben anderen, nicht krystallisirenden Substanzen eine kry-stallisirte Verbindung in geringen Mengen isoliren, welche nach Löslichkeit, Schmelzpunkt und nach ihren Reactionen mit Eisenchlorid und Ammoniak und mit Eisenchlorid und Natriumacetat als Brenzcatechin anzusehen ist. Eine Bestätigung dieses Befundes durch eine Analyse wäre ohne Frage erwünscht, ist indessen infolge von Materialmangel zur Zeit nicht ausführbar. Betrachten wir indessen Brenzcatechin als das Spaltungsproduct, welches die zweite Hälfte des Digitoflavons repräsentirt, während Phloroglucin der ersten Hälfte entsprechen soll, so würden sich für das Digitoflavan unter Zugrundelegung des Flavon-Kernes die folgenden zwei Formelmöglichkeiten ergeben:



Sobald neues Material zur Verfügung stehen wird, soll die Untersuchung des Digitoflavons im hiesigen Laboratorium wieder aufgenommen werden.