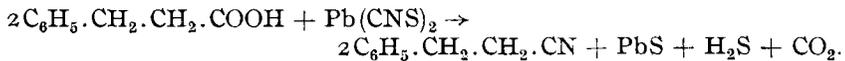
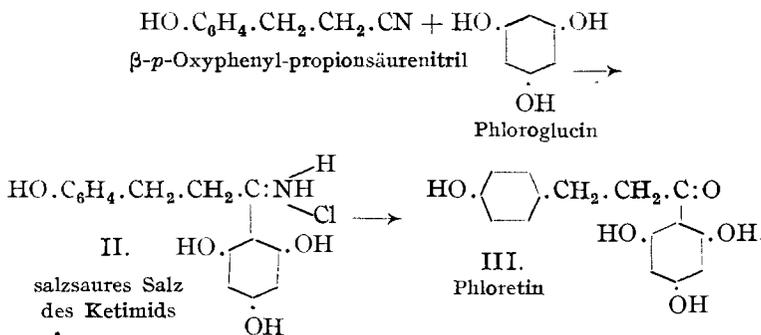


und O. Nouri nach Hoesch¹⁾ aus Phloretinsäurenitril und Phloroglucin erhalten worden. Allerdings war die Ausbeute bei dieser Synthese recht bescheiden, außerdem benutzten Fischer und Nouri eine Phloretinsäure, die durch Spaltung des Phlorrhizins selbst durch Barytwasser nach Cremer und Seuffert gewonnen war, um das gewünschte Nitril darzustellen. Da wir von vornherein beabsichtigten, die Synthese des Phlorrhizins zu bewerkstelligen, wollten wir auch die des Phloretins nochmals ausführen, und zwar unter Benutzung eines Phloretinsäurenitrils, das wir ohne Anwendung der Phlorrhizin-Spaltung gewinnen wollten.

Als Ausgangsmaterial diente die β -Phenyl-propionsäure, die wir aus Malonester-natrium mit Benzylchlorid, Verseifung und Kohlensäure-Abspaltung nach den Angaben der Literatur²⁾ gewannen. Zunächst versuchten wir, diese Säure direkt in *para*-Stellung zu nitrieren, dann den Ester in das Amid, Nitril usw. zu verwandeln. Dieser Weg erwies sich aber als bedeutend weniger gangbar, als die direkte Umwandlung der β -Phenyl-propionsäure nach der Bleirhodanat-Methode in β -Phenylpropionsäurenitril:



Das Nitril wurde unter Bedingungen, die uns aus den Erfahrungen bei der Nitrierung des Benzylcyanids³⁾ bekannt waren, in *para*-Stellung nitriert, der Nitrokörper $\text{NO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ mit Zinn und Salzsäure zum β -*p*-Aminophenyl-propionsäurenitril, $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$, reduziert und das Diazoniumsalz der Base zerlegt, wobei das gewünschte β -*p*-Oxyphenyl-propionsäurenitril, $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$, gewonnen wurde. Letzteres wurde dann mit Phloroglucin unter Wasser-Ausschluß mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt und das intermediär entstehende salzsaure Salz des Ketimids (II) mit Wasser zerlegt, wobei Phloretin (III) entstand:



Ganz analog versuchten wir, aus dem *p*-Oxyphenyl-propionsäurenitril und aus dem acetylierten Phlorin, das bei der Spaltung des Phlor-

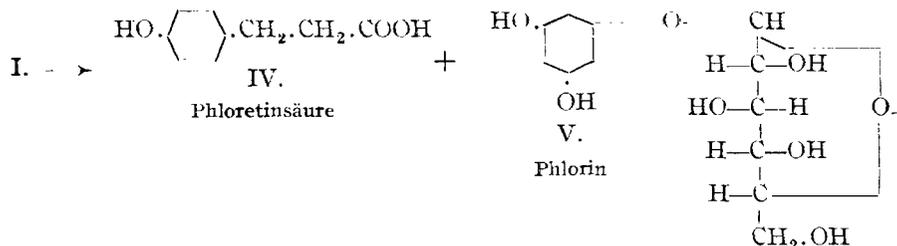
¹⁾ K. Hoesch, B. 48, 1122 [1915].

²⁾ E. Fischer, Anleitung zur Darstellung organ. Präparate.

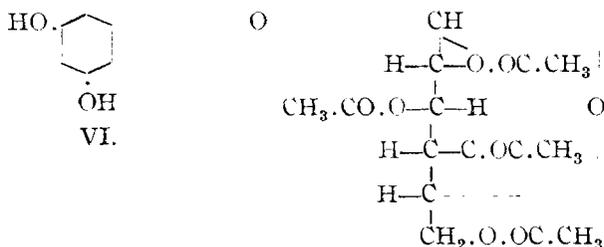
³⁾ R. Pschorr, O. Wolfes und W. Buckow, B. 33, 170 [1900].

rhizins mit Barytwasser von Cramer und Seuffert gewonnen wurde, direkt zum Phlorrhizin zu gelangen.

Die Spaltung des Phlorrhizins mit Barytwasser führt zu Phloretinsäure (IV) und Phlorin (V):



Das Spaltungsstück konnte durch Emil Fischer und H. Strauß⁴⁾ aus Aceto-bromglykose und Phloroglucin in ätherischer bzw. wäßriger Lösung in Gegenwart von geringen Mengen Natronlauge synthetisch gewonnen werden, wobei zunächst das Tetraacetylderivat des Phlorins (Tetraacetyl-phloroglucin-glykosid, VI) erhalten wird. Wir haben letzteres



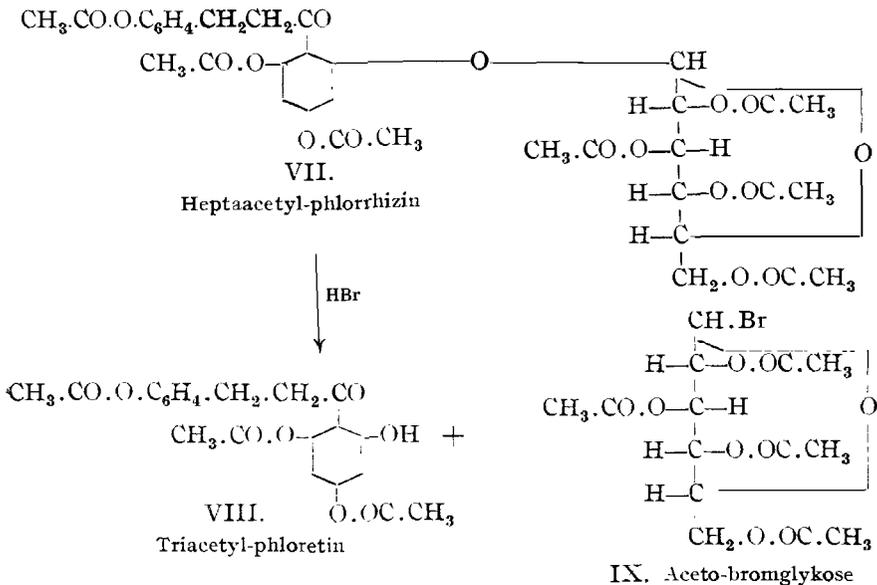
dann mit β -*p*-Oxyphenyl-propionsäurenitril zu kondensieren versucht, jedoch ohne Resultat. Ebenso erfolglos blieben Versuche zur Synthese des Phlorrhizins aus Phloretin und Aceto-bromglykose unter ähnlichen Bedingungen, wobei das Tetraacetyl-phlorin gewonnen wurde, sowie die Kondensation in Gegenwart von Chinolin. Will man freies Phloretin mit Aceto-bromglykose kondensieren, so ist die Glykosid-Bildung dadurch erschwert, daß die Aceto-bromglykose an drei verschiedenen Hydroxylen des Phloretins festgelegt werden kann, und demnach auch im Falle der Glykosid-Bildung mehrere Isomere entstehen können, die sich dann in der Krystallisation behindern.

Deshalb versuchten wir schließlich, ein Phloretin-Derivat darzustellen, das nur ein freies Hydroxyl besitzt, während die drei anderen durch Acetyl substituiert sind. Dies gelang durch Einwirkenlassen von Essigsäure-Bromwasserstoff bei Zimmer-Temperatur auf das völlig acetylierte Phlorrhizin — eine Methode, die der eine von uns⁵⁾ schon oft mit Erfolg zur Spaltung von Glykosiden und Biosiden angewendet hatte. Diese Spaltung führte in der Tat vom Heptaacetyl-phlorrhizin (VII) zum Tri-

⁴⁾ E. Fischer und H. Strauß, B. **45**, 2467 [1912].

⁵⁾ Géza Zemplén, B. **53**, 996 [1920].

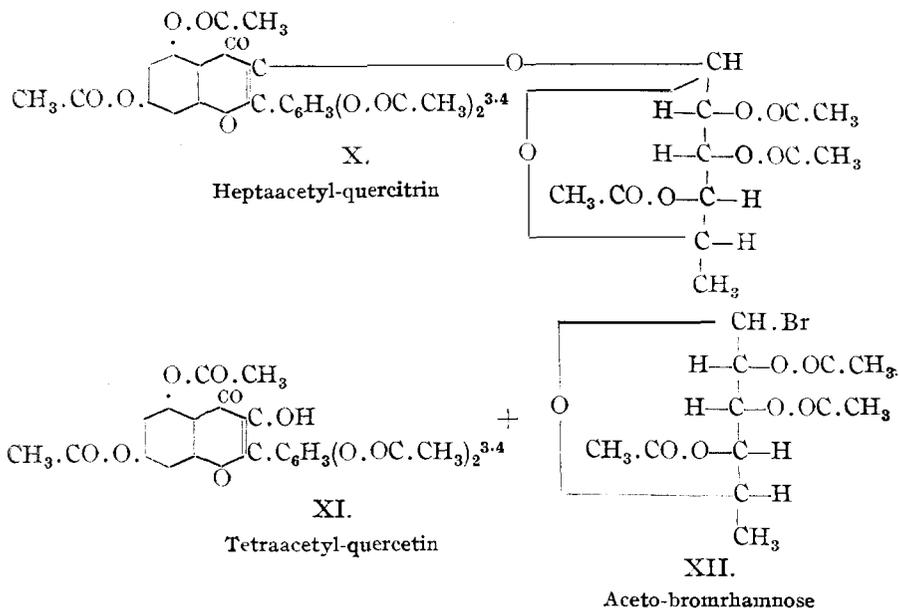
acetyl-phloretin (VIII) und zur Aceto-bromglykose (IX). Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich das Triacetyl-phloretin auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Chloroform und Wasser isolieren und kristallisiert gewinnen:



Es war anzunehmen, daß dieses Triacetyl-phloretin das freie Hydroxyl an derselben Stelle trägt, an welcher früher die Glykose gebunden war; folglich mußte man erwarten, durch Kondensation mit Aceto-bromglykose daraus zum Heptaacetyl-phlorrhizin zu gelangen. Entgegen dieser Erwartung verliefen aber alle Bemühungen, die beiden Körper unter Bromwasserstoff-Abspaltung zu vereinigen, erfolglos. Wir haben uns viel Mühe gegeben, durch Variierung der Versuchsbedingungen das Ziel zu erreichen, und versuchten die Kondensation in Gegenwart von Chinolin mit oder ohne aktives bzw. gewöhnliches Silberoxyd oder Silbercarbonat auszuführen. Das Drehungsvermögen des Reaktionsgemisches deutete zwar auf die Anwesenheit eines linksdrehenden Stoffes hin, doch konnte in keinem Fall Phlorrhizin bei der Verarbeitung der gewonnenen Substanzen isoliert werden. Chinolin und Aceto-bromglykose ohne Triacetyl-phloretin, ergeben lediglich rechtsdrehende Reaktionsgemische.

Nachdem wir die Spaltung des Heptaacetyl-phlorrhizins mit Eisessig-Bromwasserstoff mit Erfolg durchgeführt hatten, versuchten wir, die Spaltung des völlig acetylierten Quercitrins (X) auf einem analogen Wege zu bewerkstelligen. Dabei erhielten wir, neben Aceto-bromrhamnose (XII), Tetraacetyl-quercetin (XI) das vermutlich wiederum das freie Hydroxyl an der Stelle enthält, wo ursprünglich die Rhamnose haftete, nämlich im Pyronkern⁶⁾:

⁶⁾ G. F. Attree und A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 1927, 234.



Aus diesem Triacetyl-quercetin versuchten wir dann ein Quercetin-glykosid darzustellen, indem wir es mit Aceto-bromglykose in Gegenwart von Chinolin und Silberoxyd behandelten. Dabei erhielten wir in der Tat das Acetylderivat eines Quercetin-glykosids, welches der Synthese nach mit dem Acetylderivat des Isoquercitrins identisch sein müßte. Wir konnten auch die Glykosid-Bildung einwandfrei nachweisen, jedoch gelang es uns einstweilen nicht, das freie Glykosid zu isolieren.

Beschreibung der Versuche.

β -Phenyl-propionsäurenitril.

Die Darstellung erfolgte nach der Bleirhodanat-Methode⁷⁾, deren Übertragung auf den Fall der β -Phenyl-propionsäure bisher in der Literatur noch nicht beschrieben war. 10 g Säure und 13 g Rhodanat (20% Überschuß) wurden in einem 50-cm-Fraktionierkolben langsam in einem Ölbad auf 180° erwärmt und bei dieser Temperatur gehalten, bis die Gasentwicklung vollkommen aufgehört hatte. Als Vorlage diente ebenfalls ein Fraktionierkölbchen zu 50 ccm. Zwischen 130° und 170° geht innerhalb 2—2.5 Stdn. alles über, wobei die Temperatur des Ölbad es zuletzt auf 200° erhöht wird. Das Destillat wird in 30 ccm Äther gelöst, 2-mal mit 35 ccm 2.5-proz. Natronlauge ausgeschüttelt, um die unveränderte Phenyl-propionsäure zu entfernen, dann 2-mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter vermindertem Druck zunächst vom Äther befreit, dann unter Anwendung eines Siedesteinchens destilliert. Das Phenyl-propionsäurenitril geht zwischen 132—135° über. Ausbeute 1.8 g.

Der Nitril-Gehalt wurde durch eine Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl kontrolliert: 1.2320 g Sbst.: 91.16 ccm n_{10} -Schwefelsäure = 10.37% N. Ber. für Phenyl-propionsäurenitril (131.08) 10.69% N.

⁷⁾ Gerhard und Krüß, B. 17, 1766 [1884].

Versuch II: 30 g β -Phenyl-propionsäure + 37 g Bleirhodanat (15% Überschuß); Dauer des Erhitzens 3.5 Stdn., erhalten 2.6 g Nitril. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit 100 ccm Äther verdünnt, mit 270 ccm 2.5-proz. Natronlauge die unverändert gebliebene Phenyl-propionsäure entfernt, dann 2-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert. Das Nitril ging zwischen 132° und 138° über. Aus den alkalischen Waschwässern wird nach dem Ansäuern die unveränderte Phenyl-propionsäure ausgeäthert, die Äther-Lösung getrocknet und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Zurückgewonnen 18.2 g Phenyl-propionsäure.

Versuch III: 30 g Phenyl-propionsäure + 39 g Bleirhodanat. Erhalten nach $2\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen 4.4 g Nitril.

Versuch IV: 10 g Phenyl-propionsäure + 24 g Bleirhodanat, also 220% Überschuß. Die Säure wurde auf 180° erwärmt und das Bleirhodanat im Laufe 1 Stde. in kleinen Portionen zugefügt. Nach weiterem 1-stdg. Erhitzen auf 180° wurden bei der Verarbeitung 1.6 g Nitril erhalten.

Die Nitrierung des β -Phenyl-propionsäurenitrils wurde analog wie beim Phenyl-essigsäurenitril⁸⁾ ausgeführt: In 80 g (55 ccm) einer stark abgekühlten Salpetersäure von spez. Gew. 1.48 werden sehr langsam unter Schütteln 13.1 g Phenyl-propionsäurenitril eingetropt, wobei zu beachten ist, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 5–7° steigen soll. Während der ganzen Nitrierung erhob sich die Temperatur nicht über –5°. Nachdem sämtliches Nitril zugetropft war, blieb das Reaktionsgemisch $1\frac{1}{2}$ Stdn. in Eiswasser stehen, wobei eine purpurrote, klare Lösung entstand. Als diese auf Eis gegossen wurde, schied sich die Nitroverbindung in hellgelben Flocken aus. Nach 2-stdg. Stehen wird das Rohprodukt wiederholt mit Wasser dekantiert, dann abgesaugt und säurefrei gewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus 30 ccm heißem Alkohol war der Schmp. 72–74°. Bei nochmaligem Umkrystallisieren aus 10 ccm Alkohol stieg er auf 79.5°. Erhalten 10.2 g β -*p*-Nitrophenyl-propionsäure.

0.2390 g Sbst.: 27.98 ccm n_{10} -H₂SO₄ (nach Kjeldahl) = 16.40% N.

Ber. für NO₂.C₆H₄.CH₂.CH₂.CN (176.08) 15.91% N.

β -*p*-Aminophenyl-propionsäurenitril.

Zur Reduktion des β -*p*-Nitrophenyl-propionsäurenitrils wurde eine Behandlung mit Zinnpulver in Gegenwart von Salzsäure und Alkohol angewandt. Man vermischt 88 g Nitril mit 11 g Zinnpulver, übergießt mit 100 ccm Alkohol, kühlt stark ab und tropft langsam unter Schütteln 50 ccm rauchender Salzsäure zu, wobei man dafür sorgt, daß die Temperatur nicht über 20–25° geht. Nachdem sämtliche Salzsäure zugegeben ist, läßt man unter Rühren die Temperatur langsam auf 50° steigen, taucht dann das Gefäß in ein Wasserbad von 50° und beläßt bei dieser Temperatur unter Rühren, bis eine Probe in 15-proz. Natronlauge klar und ohne Verfärbung löslich ist. Dies tritt nach 1-stdg. Erwärmen ein. Hierauf wird der Alkohol unter vermindertem Druck verdampft, bis das Zinnsalz zu krystallisieren beginnt. Das Salz wird dann durch Wasser-Zusatz wieder in Lösung gebracht und die

⁸⁾ R. Pschorr, O. Wolfes und W. Buckow, B. 33, 170 [1900].

Lösung filtriert. Nach dem Abkühlen in einer Kältemischung wird das Gemisch mit Natronlauge übersättigt, dann mehrmals mit im ganzen 350 ccm Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wird getrocknet und filtriert. Nach Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein gelbliches Öl. Ausbeute 6.9 g.

0.2070 g Sbst.: 28.31 ccm n_{10} -H₂SO₄ (nach Kjeldahl) = 19.16 % N.

Ber. für *p*-Aminophenyl-propionsäurenitril (146.10) 19.18 % N.

β -*p*-Oxyphenyl-propionsäurenitril.

Zur Überführung des Amino-nitrils in das Oxy-nitril wurden folgende Substanzmengen verwendet: 6 g Nitril, 165 ccm Wasser, 82 ccm 25-proz. Schwefelsäure, 2.9 g Natriumnitrit. Man mischt das Wasser mit der Schwefelsäure, erwärmt zum Sieden, stellt in ein mit heißem Wasser gefülltes Bad, setzt unter starkem Turbinieren das Nitril zu und spült mit wenig verd. Schwefelsäure nach. Nachdem das Nitril völlig gelöst ist, tropft man unter starkem Rühren das in wenig Wasser gelöste Natriumnitrit ein und beginnt sofort energisch zu kühlen, zunächst mit Wasser, dann in einer Kältemischung. Beim Erkalten erscheint ein rotes Öl. Das Gemisch wird ausgeäthert, die Äther-Lösung mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und filtriert. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieben 4.4 g des Oxy-nitrils.

Kondensation des β -*p*-Oxyphenyl-propionsäurenitrils mit Phloroglucin: Darstellung des Phloretins⁹⁾.

Man löst 2.1 g Nitril (5% Überschuß) und 1.7 g Phloroglucin in 15 ccm absol. Äther, leitet unter Eiskühlung 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. lang einen langsamen Strom von trockenem Chlorwasserstoff ein und läßt unter Chlorcalcium-Verschluß 24 Stdn. im Eisschrank stehen. Hierbei scheidet sich ein dunkelroter Sirup aus. Der Äther wird abgegossen, der Sirup mit 15 ccm frischem Äther 2-mal durchgearbeitet und dann der Äther wieder abgegossen. Jetzt wird der Sirup in Wasser gelöst und die trübe Lösung 3-mal mit je 15 ccm Äther ausgeschüttelt. Dabei scheidet sich eine in Wasser und in Äther unlösliche Substanz aus, von der abfiltriert wird. Man erhält zuletzt 66 ccm einer weinroten, klaren Lösung, die in zwei Portionen aufgearbeitet wird. Die eine Hälfte dieser Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei das Imidchlorid verseift wird und das Rohphloretin (0.9 g) sich ausscheidet. Man löst es in Aceton und versetzt mit soviel Wasser, daß eine leichte Trübung entsteht, die dann durch Zusatz von Aceton wieder zum Verschwinden gebracht wird. Diese Lösung (30 ccm) wird mit Carbovent geklärt, ein Teil des Acetons vertrieben und die Lösung abgekühlt, wobei das Phloretin abgeschieden wird. Die zweite Hälfte der Lösung wird ebenfalls mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit Natriumacetat das freie Imin aus dem Imidchlorid freigemacht und abfiltriert, dann durch 1 $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen mit Wasser auf dem Wasserbade zerlegt und wie oben weiter verarbeitet.

Beide Substanzen werden vereinigt und nach nochmaliger Klärung mit Carbovent wieder aus Aceton + Wasser umkrystallisiert, dann über Phosphorpentoxyd im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Erhalten 0.6 g. Das Produkt schmilzt beim Erhitzen in der Capillare unter Bräunung bei 262 bis 264°. Ein Präparat, das durch Salzsäure-Hydrolyse aus Phlorrhizin erhalten war, schmolz ebenfalls bei 262—264°.

⁹⁾ Emil Fischer und O. Nouri, B. 50, 611 [1917].

0.2 g des synthetischen Phloretins wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0.2 g wasser-freiem Natriumacetat 2 Stdn. auf dem Wasserbade acetyliert, dann in Wasser gegossen, die schnell erstarrende Acetylverbindung abgesaugt, gewaschen und aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 165°. Eine aus echtem Phloretin gewonnene Probe schmolz ebenfalls bei 165°. Nach den Angaben der Literatur schmilzt Tetraacetyl-phloretin bei 173^{0.10}).

Phlorrhizin-acetat (VII).

I. 10 g Phlorrhizin werden mit 10 g wasser-freiem Natriumacetat und 60 ccm reinem Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade acetyliert. Es geht alles ohne Verfärbung in Lösung. Nach 1-stdg. weiteren Erwärmen wird in 240 ccm Wasser gegossen. Es scheidet sich ein helles Öl ab, das über Nacht stehen gelassen wird, worauf man die Mutterlauge gegen frisches Wasser auswechselt. Jetzt läßt sich die langsam erstarrende Masse zu einem feinen, farblosen Pulver zerstampfen. Es wird abgesaugt, mit Wasser wiederholt gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute 16 g. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Benzol, Aceton, Essigsäure und Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther. Wird das Acetylprodukt in Alkohol oder Essigsäure gelöst, so scheidet es sich beim Eingießen in Wasser wieder ab. Aus Essigsäure wird mit Wasser eine schöne Substanz erhalten. Zur Reinigung wird in Essigsäure gelöst, mit Carbovent geklärt und die kaum gelblich gefärbte Lösung in Wasser gegossen, in welchem die Substanz bald zu einem farblosen Pulver zerfällt. Letzteres wird abgesaugt und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Optische Bestimmung in Chloroform:

$$[\alpha]_D = -2.92^{\circ} \times 14.2744/1.483 \times 0.6844 = -41.05^{\circ}.$$

II. 10 g Phlorrhizin werden in 60 ccm Essigsäureanhydrid + 60 ccm Pyridin bei Zimmer-Temperatur gelöst. Dabei tritt eine leichte Erwärmung auf. Unter Chlorcalcium-Verschluß bleibt das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Dann wird die Lösung unter vermindertem Druck bei 50° Badtemperatur auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingengt und in 160 ccm Wasser gegossen. Nach einigen Stunden wird die Mutterlauge durch reines Wasser ersetzt. Dabei zerfällt die Substanz beim Durcharbeiten mit dem Glasstab zu farblosen Flocken. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxyd und Natronkalk getrocknet. Erhalten 15.5 g einer farblosen Substanz. Die weitere Reinigung geschieht, wie oben, durch Umlösen aus Essigsäure und Wasser.

Optische Bestimmungen:

$$[\alpha]_D = -2.89^{\circ} \times 15.0122/1.481 \times 0.7084 = -41.33^{\circ} \text{ in Chloroform.}$$

$$[\alpha]_D = -2.09^{\circ} \times 4.2882/0.8576 \times 0.2928 = -35.86^{\circ} \text{ in Alkohol.}$$

Reduktionsvermögen des Phlorrhizin-acetats nach dem Lösen in Alkohol, Verseifen mit Alkali und 2-stdg. Hydrolyse mit kochender 5-proz. Salzsäure: 0.1872 g Sbst. verbrauchen 10.5 ccm n_{10} -KMnO₄ = 0.0341 g oder 18.22% Glykose.

Verseifung des Phlorrhizin-acetats.

I. 3 g Acetat werden in 6 ccm Chloroform gelöst und in einer Kältemischung abgekühlt; dann werden 0.15 g Natrium in 6 ccm absol. Methyl-

¹⁰) G. Ciamician und P. Silber, B. 27, 1631 [1894], 28, 1395 [1895].

alkohol gelöst und ebenfalls abgekühlt¹¹⁾. Nach einigen Minuten wird die gelbliche Lösung des Gemisches mit 10 ccm kaltem Wasser versetzt und mit Essigsäure angesäuert. Die Chloroform-Schicht wird entfernt; sie ist etwas gelblich gefärbt und enthält die Hauptmenge des Acetyl-phlorrhizins unverändert, die wäßrige Lösung enthält kaum Substanz. Die Verseifung gelingt also unter denselben Bedingungen wie diejenige der Zucker und einfacher Glykoside nicht.

II. 3 g Phlorrhizin-acetat werden in 20 ccm Chloroform, andererseits 0.7 g Natrium in 20 ccm absol. Methylalkohol gelöst. Die beiden, in einer Kältemischung abgekühlten Lösungen werden unter Schütteln zusammengewaschen, wobei das Gemisch etwas dunkler wird. Die mit Wasser verdünnte Lösung wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus heißem Wasser umkrystallisiert. Man erhält schöne Nadeln; Ausbeute 1.2 g (theoretische Ausbeute 1.7 g, also 70%) Phlorrhizin. Die Substanz schmilzt bei 108°, erstarrt wieder und schmilzt dann, weiter erhitzt, bei 170°.

III. 2 g Phlorrhizin-acetat werden in 5 ccm Alkohol gelöst und in der Kälte mit einigen Tropfen konz. Natronlauge versetzt, dann mit Wasser verdünnt. Nach 15 Min. langem Stehen wird mit verd. Essigsäure angesäuert, dann unter vermindertem Druck verdampft. Dabei scheidet sich eine weiße, krystallinische Verbindung aus. Man löst den nicht scharf eingedampften Rückstand in 15 ccm heißem Wasser, klärt mit Carbovent, filtriert und läßt stehen. Das Filtrat scheidet 1 g weiße Nadeln ab. Ausbeute an Phlorrhizin 88%.

Versuch zur Trennung von Triacetyl-phloretin und Phlorrhizin-acetat.

Ein Gemisch von 0.5 g Triacetyl-phloretin und 1 g Phlorrhizin-acetat wird mit verd. Natronlauge behandelt. Dabei geht das Triacetyl-phloretin vollkommen in Lösung, während 0.9 g Phlorrhizin-acetat isolierbar sind. Die Trennung ist demnach nahezu quantitativ.

Darstellung und Eigenschaften des Phloretins, $C_{15}H_{14}O_5$ (274.19) (IV).

5 g Phlorrhizin werden mit 60 ccm 5-proz. Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt, wobei nach einigen Minuten vollkommene Lösung erfolgt. Bald beginnt die Lösung sich zu trüben, und es erscheint ein flockiger, etwas grauweißer Niederschlag. Nach 1-stdg. Erwärmen ist die Ausscheidung beendet und die über dem Niederschlag stehende Lösung völlig klar geworden. Jetzt wird abgesaugt und 3-mal mit warmem Wasser gewaschen, dann im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute 2.9 g, statt 3.41 g, oder 92% der Theorie.

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung nicht; sie löst sich bei Zimmer-Temperatur leicht in verd. Alkalien und in warmem Aceton, ist aber in Äther unlöslich. Nach 2-stdg. Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid und wasser-freiem Natriumacetat läßt sich durch Eingießen in Wasser ein Tetraacetyl-phloretin isolieren, das, aus Alkohol unkrystallisiert, den Schmp. 165° zeigt.

¹¹⁾ Géza Zemplén, B. 59, 1258 [1926].

Triacetyl-phloretin, $C_{21}H_{20}O_8$ (400.16).

18 g Phlorrhizin-acetat werden in 40 ccm Chloroform gelöst, dann 40 ccm bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigter Eisessig zugesetzt und 3 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen, wobei keine Verfärbung der Lösung zu beobachten ist. Hiernach wird mit Chloroform verdünnt, in Eiswasser gegossen, die Chloroform-Schicht abgetrennt und wiederholt (6- bis 8-mal) mit Eiswasser gewaschen. Dabei scheiden sich in der Trennungszone des Chloroforms und des Wassers hellgelbe Flocken aus. Diese Substanz wird auf einer Porzellan-Nutsche gesammelt, zunächst mit Chloroform, dann mit Wasser gewaschen und unter Durchsaugen von Luft bei Zimmer-Temperatur getrocknet. Hierauf wird in 30 ccm warmem Aceton gelöst, mit 20 ccm warmem Wasser vermischt, mit Carbovent geklärt und filtriert. Beim Stehen erscheinen farblose Plättchen der Triacetylverbindung, die man absaugt und mit wäßrigem Aceton wäscht. Ausbeute 6 g.

Die Chloroform-Lösung, aus der Eiswasser das Triacetyl-phloretin ausgeschieden hatte, wurde getrocknet und nochmals 6 Stdn. mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig stehen gelassen. Bei der Verarbeitung konnte kein Triacetyl-phloretin mehr isoliert werden.

Die Substanz ist löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, wenig in warmem Äther, unlöslich in Chloroform, Benzol, Benzin, Wasser und in kaltem Äther. Schmp. 188—189°.

Acetyl-Bestimmung: Sie erfolgte durch Lösen des Triacetyl-phloretins in verd. Natronlauge, Ansäuern mit verd. Salzsäure nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen und Wägen des Phloretin-Niederschlags in einem Gooch-Tiegel. 0.2110 g Sbst.: 0.1475 g Phloretin = 30.05 % Acetyl; ber. für Triacetyl-phloretin 32.25 %.

Versuche mit Quercitrin und über die Synthese eines Quercetin-glykosids.

Quercitrin-heptaacetat, $C_{33}H_{34}O_{18}$ (742.7) (X).

100 g Quercitrin werden mit 600 ccm Essigsäure-anhydrid und 100 g wasser-freiem Natriumacetat auf dem Wasserbade erwärmt. Nach kurzer Zeit geht das Quercitrin in Lösung. Man erwärmt noch 1 Stde. weiter, gießt das Reaktionsgemisch in 2.5 l Wasser und läßt über Nacht stehen, wobei ein halbfestes Öl sich ausschiedet. Wird die Mutterlauge durch frisches Wasser ersetzt, so läßt sich bald die Acetylverbindung zu einem Pulver zerstampfen. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd erhält man 155 g. Die Substanz ist farblos, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Benzol und Chloroform, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser.

Optische Bestimmung:

$$[\alpha]_D^{25} = -5.64^{\circ} \times 22.6178 / 1.4751 \times 0.5222 = -165.6^{\circ} \text{ in Chloroform.}$$

Reduktionsvermögen vor der Hydrolyse: 0.1024 g Sbst.: 0.81 ccm n_{10} -KMnO₄; kaum erkennbare Reduktion; nach der Hydrolyse: 0.1404 g Sbst.: 10.1 ccm n_{10} -KMnO₄ = 23.4 % Glykose.

Verseifung: 4 g Acetat werden in 40 ccm absol. Chloroform gelöst, stark abgekühlt und mit einer ebenfalls abgekühlten Lösung von 1.2 g Natrium in 40 ccm absol. Methylalkohol unter Schütteln versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 40 ccm Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung mit Essigsäure angesäuert und unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird aus Wasser umkrystallisiert, wobei man 2.3 g reines Quercitrin erhält, statt der theoretisch zu erwartenden 2.41 g.

Tetraacetyl-quercetin, $C_{23}H_{18}O_{11}$ (470.14) (XI).

Das aus 100 g Quercitrin gewonnene Heptaacetat wird noch feucht in 300 ccm Chloroform gelöst, 3-mal mit Wasser ausgeschüttelt und mit Chlorcalcium getrocknet; dann werden 300 ccm mit Bromwasserstoff gesättigter Eisessig zugegeben und 6 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Hierauf wird mit 400 ccm Chloroform verdünnt und in 1.5 l Eiswasser eingegossen. Dabei scheidet sich das Tetraacetyl-quercetin in grünlichgelben Flocken ab. Beim Auswaschen der Chloroform-Lösung mit Wasser erhält man noch weitere Mengen der Substanz. Man saugt scharf ab, wäscht zunächst mit Chloroform, dann mit Wasser und trocknet im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd und Natronkalk. Ausbeute 46 g oder 47% d. Th., berechnet für 155 g Heptaacetyl-quercetin.

Zur Bestimmung der Acetylye wurde die Substanz mit Wasser angerührt und dann mit 2—3 ccm 10-proz. Natronlauge versetzt, wobei Lösung erfolgte. Nach $\frac{1}{4}$ -stdg. Stehen, wobei die Lösung durch Darüberleiten von Kohlensäure vor der Oxydation geschützt war, wurde mit Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich das Quercetin völlig ausgeschieden hatte und zur Filtration geeignet war. Es wurde dann auf einem Gooch-Tiegel abfiltriert, bei 115° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. 0.2648 g Tetraacetyl-quercetin ergaben 0.1770 g = 66.84% Quercetin. Tetraacetyl-quercetin enthält theoretisch 64.26% Quercetin, Triacetyl-quercetin (428.11) 70.60% Quercetin.

Kondensation von Tetraacetyl-quercetin mit Aceto-bromglykose: Bildung von Quercetin-glykosid.

I. 6.2 g Tetraacetyl-quercetin werden in 20 ccm Chinolin gelöst, dann wird eine Lösung von 4.3 g Aceto-bromglykose in 20 ccm Benzol zugesetzt; das entspricht einem Tetraacetyl-quercetin-Überschuß von 33%. Man setzt jetzt 2 g Silberoxyd (nach Helferich dargestellt) zu und schüttelt 10 Stdn. auf der Maschine, dann gibt man noch 0.5 g Silberoxyd zu und schüttelt 5 Stdn. weiter. Jetzt ist im Filtrat kein Halogen mehr vorhanden. Man verdünnt mit 100 ccm Chloroform, filtriert und wäscht 5-mal mit je 100 ccm 10-proz. Schwefelsäure, dann 2-mal mit je 100 ccm destilliertem Wasser. Beim Waschen scheidet sich etwas unverändertes Tetraacetyl-quercetin aus. Die Chloroform-Lösung wird mit Chlorcalcium getrocknet, der Rückstand in 5 ccm Alkohol gelöst und in 100 ccm Wasser gegossen, das ausgeschiedene Produkt zerstampft, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Ausbeute 7 g.

Drehungsvermögen:

$$[\alpha]_D = -1.0^\circ \times 12.3540 / 0.8166 \times 0.5034 = -30.1^\circ \text{ in Alkohol.}$$

Reduktionsvermögen vor der Hydrolyse: 0.1852 g Sbst.: 10.80 ccm n_{10} -KMnO₄ = 19% Glykose; nach der Hydrolyse mit 10-proz. Salzsäure: 0.1942 g Sbst.: 20.30 ccm n_{10} -KMnO₄ = 35.79% Glykose.

II. Ansatz: 10 g Tetraacetyl-quercetin, 7 g Aceto-bromglykose, 4 g Silberoxyd (nach Helferich), 40 ccm Chinolin, in Vakuum frisch destilliert, und 40 ccm Benzol. Der Verlauf der Reaktion und die Aufarbeitung waren ganz ähnlich wie bei Versuch I. Ausbeute 9 g eines hellgelben Pulvers, das keinen Stickstoff enthält (volumetrische quantitative Bestimmung).

Reduktionsvermögen vor der Hydrolyse: 0.2186 g Sbst.: 9.1 ccm n_{10} -KMnO₄ = 13.40% Glykose; nach der Hydrolyse: 0.2590 g Sbst.: 18.5 ccm n_{10} -KMnO₄ = 24.24% Glykose.

1 g des Rohproduktes wurde mit Wasser ausgekocht, nach dem Erkalten die Mutterlauge abgossen, der Rückstand in Essigsäure gelöst und mit Wasser die Substanz ausgefällt, wobei hellgelbe Flocken erhalten wurden

Reduktionsvermögen vor der Hydrolyse: 0.1986 g Sbst.: 6.78 ccm n_{10} -KMnO₄ = 10.87 % Glykose.

Optische Bestimmungen:

$$[\alpha]_D^{20} = -0.96^\circ \times 11.9852 / 0.4990 \times 0.8148 = -28.3^\circ \text{ in Alkohol,}$$

$$[\alpha]_D^{22} = -0.80^\circ \times 18.2028 / 1.481 \times 0.3448 = -28.5^\circ \text{ in Chloroform.}$$

Verseift man die Substanz (4 g) in Chloroform-Lösung mit Natriummethylat, wie beim Quercitrin-acetat beschrieben, so gewinnt man nach dem Eindampfen kein schwerlösliches Produkt; deshalb wurde der mit Wasser aufgenommene Rückstand mit 5-proz. Salzsäure auf dem Wasserbade hydrolysiert, wobei nach 1.5 Stdn. das gebildete Quercetin sich völlig ausschied. Erhalten 1 g Quercetin, statt der theoretischen Menge von 1.6 g.

Zum Vergleich wurde aus 5 g Quercitrin die durch Hydrolyse erhaltliche Menge Quercetin bestimmt. Erhalten 3.4 g statt 3.37 g der theoretischen Menge.

Spaltung des Quercetin-glykosid-acetats mit Eisessig-Bromwasserstoff: Bildung von Tetraacetyl-quercetin.

4 g Substanz wurden in 15 ccm Chloroform gelöst, mit 15 ccm Eisessig-Bromwasserstoff versetzt und 6 Stdn. stehen gelassen; dabei beginnt schon die Ausscheidung des Tetraacetyl-quercetins. Die Aufarbeitung ist ähnlich, wie oben bei der Darstellung des Tetraacetyl-quercetins beschrieben. Ausbeute 1.7 g statt der theoretischen Menge von 2.5 g.

391. Erik Troell:

Über einige β -disubstituierte Chlorhydrinsäuren.

(Eingegangen am 26. Oktober 1928.)

Zur Darstellung von Chlorhydrinsäuren gibt es verschiedene Methoden. Eine von diesen ist die Addition von Chlorwasserstoff an eine Glycidsäure. Das Ziel vorliegender Arbeit war ursprünglich, durch Addition von Chlorwasserstoff an einige β -disubstituierte Glycidsäuren entsprechende Chlorhydrinsäuren darzustellen und sie zu untersuchen.

G. Darzens¹⁾ und ungefähr gleichzeitig L. Claisen²⁾ haben Methoden zur Herstellung von β -disubstituierten Glycidsäure-estern angegeben. Durch Kondensation von Monochlor-essigsäure-äthylester mit einem Keton erhält man einen β -disubstituierten Glycidsäure-äthylester. Als Kondensationsmittel benutzt Darzens Natriumäthylat, Claisen dagegen Natriumamid. Bei den von mir unternommenen Kondensationen nach beiden Verfahren hat sich herausgestellt, daß Claisens Methode die besseren Ausbeuten ergibt.

Folgende β -disubstituierte Chlorhydrinsäuren sind von mir hergestellt worden: α -Oxy- β -chlor- β -methyl-buttersäure, α -Oxy- β -chlor- β -phenyl-buttersäure und α -Oxy- β -chlor- β , β -diphenyl-propionsäure. Die letztere Säure ist noch nicht in ganz reiner Form erhalten worden

¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **139**, 1214 [1904].

²⁾ B. **38**, 699 [1905].