

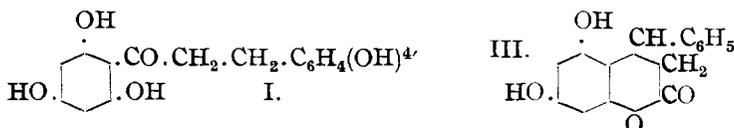
410. K. W. Rosenmund und Margarethe Rosenmund: Über die Synthese des Naringenins und Phloretins.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 15. November 1928.)

Nachdem von Rosenmund und Lohfert¹⁾ eine neue Methode zur Darstellung von Phloroglucin-ketonen aufgefunden worden war, lag es nahe, ihre Leistungsfähigkeit an einem bestimmten Beispiel zu erproben, das bisher den Versuchen der Synthetiker widerstanden hatte.

E. Fischer²⁾ hatte seinerzeit mittels der Hoeschschen Keton-Synthese das Phloretin (I) darstellen können; seine Versuche, auch das Naringenin, dem man bis vor kurzem die Konstitution II zuschrieb,



zu gewinnen, führten jedoch nicht zum Ziel. Er konnte aber feststellen, daß bei der Einwirkung von Zimtsäurenitril auf Phloroglucin unter den Bedingungen der Hoeschschen Methode nicht das erwartete Chalkon, sondern das isomere Dioxy-phenyl-hydrocumarin (III) entstand. Auf Grund dieses unerwarteten Ergebnisses hatte E. Fischer seine diesbezüglichen Versuche aufgegeben.

Nachdem wir uns durch die Darstellung des Benzo- und [Carbäthoxyloxy-benzo]-phloroglucins, sowie des Phenylaceto- und Hydrocinnamoyl-phloroglucins davon überzeugt hatten, daß unsere Methode auch für die Darstellung aromatischer und fett-aromatischer Ketone des Phloroglucins anwendbar war, wandten wir uns der oben skizzierten Aufgabe zu.

Durch mehrtägige Einwirkung von Zimtsäure-chlorid auf die in Nitro-benzol gelöste Komplexverbindung aus Phloroglucin und Aluminiumchlorid bei Temperaturen nicht über 20° erhielten wir bei der Aufarbeitung, neben viel harzartigen Produkten, zwei kristallisierte Verbindungen A und B. Die Verbindung A war gelblich-weiß, kristallisierte aus schwach verdünntem Methylalkohol in gelblich-weißen Nadeln und zeigte den Schmp. 202°, der sich auch beim wiederholten Umlösen nicht mehr änderte. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem von E. Fischer beschriebenen Isomeren vom Schmp. 211° lag bei 176°. Dies, sowie seine kräftige Eisenchlorid-Reaktion zeigte, daß die Synthese in anderem Sinne als bei der Hoeschschen Methode verlaufen war.

Der Körper B schied sich in rotbraunen, dicken Krystallen beim Eindunsten der Mutterlauge aus, er besaß den Schmp. 210°. Die Verbindung A gab bei der Elementaranalyse Werte, die auf die erwartete Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$ stimmten. Der Körper B wurde wegen seiner geringen Menge nicht weiter untersucht.

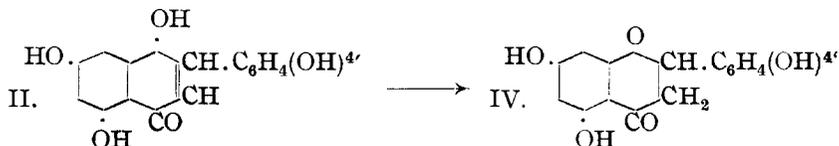
Auch mittels *p*-Carbomethoxyl-cumarsäurechlorids unter den oben angegebenen Bedingungen erhielten wir zwei Verbindungen, welche

¹⁾ vergl. die voranstehende Abhandlung, B. 61, 2601 [1928].

²⁾ B. 50, 611 [1917].

nach der Elementaranalyse die Zusammensetzung $C_{17}H_{14}O_7$ besaßen, eine tief gelb gefärbte (C) vom Schmp. 166⁰ und eine gelblich-weiße (D) vom Schmp. 183—184⁰. Hier vermuteten wir zunächst in dem gefärbten Körper das Chalkon. Als wir jedoch aus der Verbindung D die Carbmethoxylgruppe abspalteten, erhielten wir eine Verbindung vom Schmp. 247⁰, die nach ihren Eigenschaften mit dem Naringenin identisch war, und, da dieses nach unsern damaligen Kenntnissen ein Chalkon war, so schien es, als ob wir uns in der Klassifizierung der beiden entstandenen Körper geirrt hätten.

Während wir damit beschäftigt waren, uns über die Konstitution unserer Verbindungen Gewißheit zu verschaffen, erschien eine Arbeit von Asahina und Inubuse³⁾, nach der das natürliche Naringenin die Konstitution eines Flavanons (IV) besitzt. Da die Verbindungen A und D die von Asahina angegebenen Reaktionen auf Flavanone — Rotfärbung bei der Reduktion mit Magnesium und Salzsäure — zeigten, so war ihre Konstitution als Flavanon-Derivate bewiesen, der Verbindung C und wahrscheinlich auch B blieb die ursprünglich vermutete Chalkon-Struktur. Es hatte sich also bei unsern Versuchen der größte Teil des Chalkons II zum Flavanon IV isomerisiert — eine Reaktion, die bereits von Konstanecki⁶⁾ beobachtet wurde:



In der erwähnten Arbeit von Asahina und Inubuse sind einige neue Derivate des natürlichen Naringenins beschrieben worden. Von diesen stellten wir aus unserer synthetischen Verbindung zur weiteren Sicherstellung des Ergebnisses den Naringenin-dimethyläther — Sakuranetinmonomethyläther — dar, der den Schmp. 115—116⁰ zeigte (Asahina 116—117⁰). Unser Naringenin ließ sich — entgegen den Befunden von Asahina — katalytisch reduzieren, wobei zwei Wasserstoffatome unter Ringsprengung aufgenommen wurden, hierbei entstand das Phloretin (I) vom Schmp. 257—258⁰.

Wir haben die Ergebnisse dieser Arbeit im September 1928 auf der Naturforscher-Versammlung in Hamburg⁵⁾ vorgetragen. Am 31. Oktober wurde im Zentralblatt⁶⁾ eine Arbeit von Shinoda und Sato⁷⁾ referiert, gemäß welcher nach anscheinend gleichen Methoden eine Anzahl Phloroglucin-ketone und Flavanone dargestellt worden sind, u. a. auch die hier beschriebene Verbindung A aus Zimtsäure-chlorid.

Beschreibung der Versuche.

1. Benzo-phloroglucin.

2 g krystallwasser-freies Phloroglucin werden mit 6 g Aluminiumchlorid und 10 ccm Nitro-benzol im Wasserbade erwärmt, bis alles in Lösung gegangen ist. Dann werden 2.2 g Benzoylchlorid im Laufe von 10 Min. zugetropft und das Gemisch noch einige Zeit weiter erwärmt,

³⁾ B. 61, 1514 [1928].

⁴⁾ B. 37, 784 [1904].

⁵⁾ Siehe z. B. Ztschr. angew. Chem. 41, 1123 [1928].

⁶⁾ C. 1928, II 1885.

⁷⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan. 48, 109—114.

bis die Salzsäure-Entwicklung beendet ist. Nach dem Zersetzen mit Eis und etwas Salzsäure wird das Nitro-benzol mit Wasserdampf abgetrieben und die heiße wäßrige Lösung durch Filtrieren von etwas Harz getrennt. Nach längerem Stehen erstarrt die Lösung zu einem Brei schwach gefärbter Nadeln. Die Krystalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Tetrachlorkohlenstoff von beigemengter Benzoesäure befreit. Das zurückbleibende Benzo-phloroglucin zeigt nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und 1-stdg. Trocknen im Trockenschrank den Schmp. 165^o, sowie die sonstigen, von Hoesch⁸⁾ angegebenen Eigenschaften. Ausbeute 1.7 g.

2. Phenylaceto-phloroglucin.

Es wird entsprechend dem Benzo-phloroglucin aus 2 g Phloroglucin, 6 g Aluminiumchlorid, 40 ccm Nitro-benzol und 2.45 g Phenyl-essigsäurechlorid hergestellt. Das Phenylaceto-phloroglucin krystallisiert aus Wasser in leicht gelblich gefärbten, aus Essigester + Toluol in fast weißen Nadeln. Es zeigt den Schmp. 164—166^o und gibt mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung.

4.343 mg Sbst.: 10.970 mg CO₂, 2.07 mg H₂O.

C₁₄H₁₂O₄ (244.96). Ber. C 68.58, H 5.29. Gef. C 68.89, H 5.33.

3. Anisoyl-phloroglucin.

Aus 2 g Phloroglucin, 6 g Aluminiumchlorid, 30 ccm Nitro-benzol und 2.7 g Anisoylchlorid. Der nach der Wasserdampf-Destillation in der Kälte sich abscheidende Krystall-Niederschlag wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit Natriumbicarbonat zur Entfernung beigemengter Anissäure geschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde wiederholt aus verd. Alkohol umgelöst, die so gewonnenen, gelb gefärbten Krystalle schmolzen nach dem Trocknen bei 177—178^o; mit Eisenchlorid gaben sie eine rotviolette Färbung.

5.136 mg Sbst.: 12.190 mg CO₂, 2.25 mg H₂O.

C₁₄H₁₂O₅ (260.96). Ber. C 64.38, H 4.97. Gef. C 64.73, H 4.90.

4. [Dihydro-cinnamoyl]-phloroglucin⁹⁾.

Aus 2 g Phloroglucin, 6 g Aluminiumchlorid, 40 ccm Nitro-benzol und 2.7 g Hydrozimtsäure-chlorid in der üblichen Weise. Aus der heißen wäßrigen Lösung nach der Wasserdampf-Destillation schieden sich beim Abkühlen leicht gelb gefärbte Nadeln ab, die nach dem Krystallisieren aus Wasser und Trocknen im Trockenschrank bei 137—138^o schmolzen.

5. [*p'*-Carbäthoxyl-oxy]-benzo-phloroglucin, (HO)₃^{2.4.6}C₆H₂.CO.C₆H₄(O.CO.C₂H₅)^{4'}.

2 g Phloroglucin und 6 g Aluminiumchlorid wurden in 30 ccm Nitro-benzol gelöst und bei gewöhnlicher Temperatur eine Lösung von 3.7 g [*p*-Carbäthoxyl-oxy]-benzoylchlorid in 10 ccm Nitro-benzol hinzugegeben. Nachdem das Gemisch einige Stdn. auf 50^o erwärmt war, wurde es nach dem Zersetzen mit Eis und Salzsäure mit Wasserdampf destilliert. Aus der heißen wäßrigen Lösung krystallisieren gelbe Nadeln aus, die nach der Krystallisation aus verd. Alkohol den Schmp. 172^o zeigten.

5.040 mg Sbst.: 11.18 mg CO₂, 2.10 mg H₂O.

C₁₆H₁₄O₇ (319.12). Ber. C 60.38, H 4.75. Gef. C 60.50, H 4.66.

⁸⁾ B. 48, 1131 [1915].

⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 48, 2358 [1926].

6. Cinnamoyl-phloroglucin und 5.7-Dioxy-flavanon.

2 g Phloroglucin und 6 g Aluminiumchlorid werden durch schwaches Erwärmen in 30 ccm Nitro-benzol gelöst. Die Lösung wird auf etwa 15° gekühlt und langsam ein Gemisch von 2.6 g Zimtsäure-chlorid und 10 ccm Nitro-benzol hinzugegeben. Nach 3-tägigem Stehen in einem Raum, dessen Temperatur nicht über 20° stieg, wird mit Eis und Salzsäure zersetzt. Man fügt etwa 20 ccm Benzol zu dem Gemisch, damit das Nitro-benzol sich vom Wasser und einem gelben, festen Körper besser trennen kann, und saugt das ganze Gemisch durch einen Büchner-Trichter. Der zurückbleibende gelbe Körper erwies sich als ein anscheinend hochmolekulares Produkt, das nicht weiter untersucht wurde. Das Filtrat, welches das Wasser, Nitro-benzol und Benzol enthielt, wurde mit Wasserdampf destilliert. Es blieb ein braun gefärbter, harzartiger Körper zurück, während sich aus der heißen wäßrigen Lösung ein gelblich-weißer Körper abschied. Seine Menge ließ sich durch wiederholtes Auskochen des Harzes mit Wasser vermehren. Dieselbe Verbindung wurde aus dem Harz durch Extrahieren mit Benzol in weniger reiner Form gewonnen. Beim Krystallisieren aus schwach verdünntem Methylalkohol schieden sich gelblich-weiße Nadeln ab, welche den Schmp. 202° zeigten; er änderte sich beim wiederholten Umkrystallisieren nicht (Körper A). Beim Verdunsten der Mutterlauge schieden sich neben dem Körper A in geringer Menge dicke, braunrot gefärbte Krystalle ab, deren Schmp. 210° war.

Körper A: 4.960 mg Sbst.: 12.745 mg CO₂, 2.14 mg H₂O.

C₁₅H₁₂O₄ (256.96). Ber. C 70.05, H 5.04. Gef. C 70.08, H 4.83.

Körper B wurde nicht analysiert, da seine Menge zu gering war.

Durch Einwirkung von Zimtsäurenitril auf Phloroglucin erhielten wir den bereits von E. Fischer dargestellten Körper vom Schmp. 211°; dieser zeigte wesentlich andere Eigenschaften als unser Körper A, letzterer gibt mit Eisenchlorid eine rotviolett-braune Färbung, während die Fischer'sche Verbindung eine gelbliche Färbung gab. Der Misch-Schmp. war 170° bis 175°.

7. 4'-[Carb-methoxyl-oxy]-2.4.6-trioxy-chalkon und 4'-[Carb-methoxyl-oxy]-5.7-dioxy-flavonon (Carb-methoxyl-naringenin).

3.7 g Phloroglucin wurden mit 11.1 g Aluminiumchlorid und 50 ccm Nitro-benzol bis zur Lösung schwach erwärmt und nach dem Abkühlen mit Eis eine warme Lösung von 6.5 g *p*-Carb-methoxyl-cumarsäure-chlorid in 20 ccm Nitro-benzol so langsam eingetropft, daß die Temperatur nicht über 16° stieg. Nach 2-tägigem Stehen unterhalb 20° wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt und das Nitro-benzol mit Wasserdampf abgetrieben. Die heiße, wäßrige Lösung wurde vom Ungelösten durch Filtration getrennt und der Filter-Rückstand noch 5-mal mit je 300–400 ccm Wasser ausgekocht. Aus den vereinigten wäßrigen Lösungen schieden sich gelblich-weiße Nadeln ab, die mit intensiv gelb gefärbten, undeutlich krystallinischen Partikelchen durchsetzt waren. Die Krystalle wurden abgesaugt, in Äther gelöst, wobei ein geringer Rückstand blieb, und die Äther-Lösung mehrere Male mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wodurch Carb-methoxyl-cumarsäure entfernt wurde. Nach dem Verdunsten des Äthers blieb eine gelbe, krystallinische Masse zurück, die in heißem Methylalkohol gelöst wurde.

Aus dieser Lösung schieden sich gelblich-weiße Nadeln ab, welche zunächst den Schmp. 177° zeigten; durch mehrmaliges Umkrystallisieren wurde die Verbindung in kaum gefärbten Nadeln vom Schmp. 183—184° erhalten (Körper D).

Aus der methylalkoholischen Mutterlauge, welche stark gelb gefärbt war, schieden sich beim Verdünnen mit Wasser stark gelb gefärbte Krystalle aus, deren Schmp. nach mehrmaligem Umlösen bei 166° lag (Körper C).

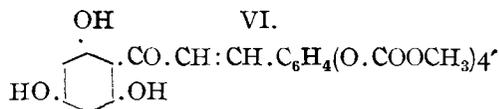
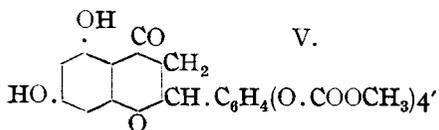
Körper D: 4.878 mg Sbst.: 11.060 mg CO₂, 1.94 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₇ (331.12). Ber. C 61.61, H 4.57. Gef. C 61.84, H 4.45.

Körper C: 4.627 mg Sbst.: 10.515 mg CO₂, 1.866 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₇ (331.12). Ber. C 61.61, H 4.57. Gef. C 61.98, H 4.57.

Da sich Körper D in Naringenin überführen läßt, kommt ihm die Konstitution eines 4'-[Carbmethoxyl-oxy]-5.7-dioxy-flavanons (V), dem Körper C die Formel eines 4'-[Carbmethoxyl-oxy]-2.4.6-trioxy-chalkons (VI) zu.



8. Naringenin.

1.1 g des vorstehend beschriebenen Körpers D wurden in wenig Aceton gelöst, mit 15 ccm *n*/₁-Ammoniak-Lösung versetzt und 2 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Dann wurden 15 ccm *n*/₁-Salzsäure zugegeben. Es krystallisierte in reichlicher Menge eine weiße Verbindung aus, welche sofort den Schmp. des Naringenins 247° zeigte. Der Schmelzpunkt änderte sich auch beim wiederholten Umkrystallisieren aus Alkohol nicht. Mit Magnesium und Salzsäure reduziert, färbt sich die Lösung kirschrot.

4.878 mg Sbst.: 11.060 mg CO₂, 1.94 mg H₂O.

C₁₅H₁₂O₅ (272.1). Ber. C 66.15, H 4.44. Gef. C 66.12, H 4.67.

9. Naringenin-dimethyläther: 0.3 g des synthetischen Naringenins wurden in 100 ccm trockenem Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazo-methan im Überschuß versetzt. Nach 24 Stdn. wird der Äther verdampft; dabei bleibt ein öliges Produkt zurück, das in Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt wurde. Die Benzol-Petroläther-Mutterlauge lieferte beim Eindunsten eine weiße, krystallinische Substanz, die nach dem Umlösen aus Methylalkohol den Schmp. 115—116° zeigte. Die von Asahina beschriebene Verbindung, die aus natürlichem Naringenin und Diazo-methan hergestellt war, zeigte den Schmp. 116—117°.

10. Phloretin.

0.3 g des synthetischen Naringenins wurden mit Palladium in alkoholischer Lösung katalytisch reduziert. Die Wasserstoff-Aufnahme erfolgte langsam und hörte nach Aufnahme der auf 1 Mol. berechneten Menge auf. Aus dem alkoholischen Filtrat ließ sich mit Wasser eine weiße Verbindung ausfällen, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol den Schmp. 257° des Phloretins zeigte, in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid sich rotviolett färbte und die sonstigen Eigenschaften des Phloretins aufwies.