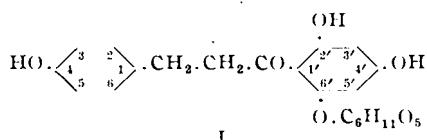


94. Géza Zemplén und Rezsö Bognár: Synthese eines Phloracetophenon-glucosids, eines Naringenin-glucosids und des *p*-Phlorrhizins.

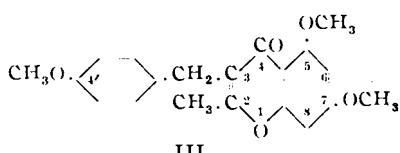
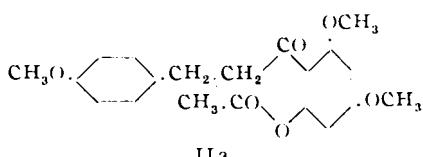
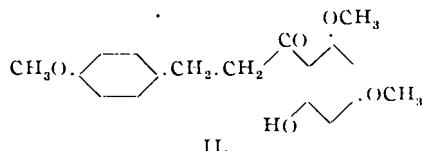
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 2. April 1942.)

Ältere Untersuchungen stellten die Konstitution des Phlorrhizins sicher, bis auf die Stellung des Glucose-Restes in dem Phloroglucin-Kern. Die Methylierung des Glykosids und die Hydrolyse der entstehenden Verbindung¹⁾ lieferte dann den endgültigen Beweis dafür, daß die Glucose an dem der Oxo-Gruppe des Phloretins benachbarten phenolischen Hydroxyl haftet und daß somit dem natürlichen Phlorrhizin der Name *o*-Phlorrhizin gebührt (I).



Die Säurehydrolyse des methylierten Phlorrhizins ergibt nämlich eine Trimethylverbindung des Phloretins (II), die auch synthetisch dargestellt werden konnte und die bei anhaltendem Kochen mit Essigsäure-anhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in ein Pyronnderivat (III) überführbar ist¹⁾. Dabei ist mit aller Wahrscheinlichkeit nach als Zwischenprodukt IIa zu betrachten.

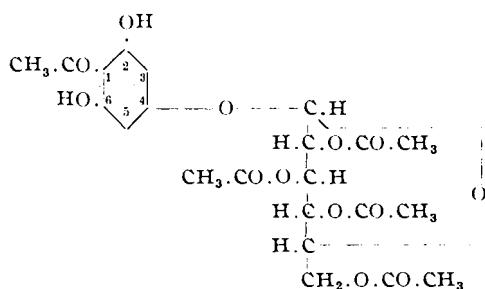


¹⁾ F. R. Johnson u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1930**, 21; F. W. Canter u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1931**, 1245.

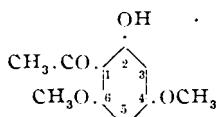
Schon vor vielen Jahren versuchten wir auf verschiedenen Wegen, Phlorrhizin aus Phloretinderivaten synthetisch darzustellen, jedoch schlugen damals sämtliche Untersuchungen in dieser Richtung fehl²⁾. Sogar ein Triacetyl-phloretin, das durch Spaltung des acetylierten Phlorrhizins mit Bromwasserstoff in Eisessig in tadeloser Reinheit isoliert werden konnte, widerstand der Kupplung mit Acetobromglucose, obschon diese Verbindung ein freies phenolisches Hydroxyl sicher an der Stelle enthält, an welcher sich die Glucose in dem natürlichen Phlorrhizin befindet.

Unsere jetzt ausgeführten Untersuchungen lieferten nunmehr ein faßbares Ergebnis, obschon das Endziel, die Synthese des natürlichen Phlorrhizins noch immer nicht gelang. Wir erhielten nämlich das isomere *para*-Phlorrhizin, und zwar auf folgendem Wege.

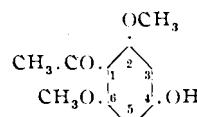
Phloracetophenon konnte in Aceton-Lösung mit Acetobromglucose in Gegenwart von Natronlauge zu dem schön krystallisierenden Tetraacetyl-phloracetophenon-glucosid-(4) synthetisiert werden (IV). Die Stellung des Glucose-Restes wurde dadurch bewiesen, daß das mit Diazomethan methylierte Glykosid nach der Säurehydrolyse nicht das schon bekannte und in seiner Konstitution sichergestellte 4.6-Dimethyl-phloracetophenon³⁾ (V) ergibt, sondern das isomere 2.6-Dimethyl-phloracetophenon (VI).



IV. Tetraacetyl-phloracetophenon-glucosid-(4).



V. 4.6-Phloracetophenon-dimethyläther.

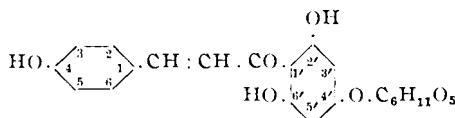


VI. 2.6-Phloracetophenon-dimethyläther.

Die Verbindung IV konnte ohne besondere Schwierigkeit in stark alkalischer Lösung mit *p*-Oxy-benzaldehyd in das entsprechende Chalkon überführt werden unter Bildung des schön krystallisierenden Naringenin-glucosids-(4') (VII). Diese Beobachtung ist deshalb interessant, weil freies Phloracetophenon mit *p*-Oxy-benzaldehyd nach unseren bisherigen Erfahrungen bei dieser Reaktion nur amorphe, unerquickliche Harze liefert.

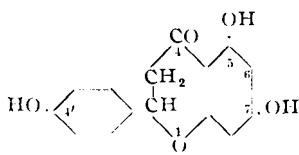
²⁾ G. Zemplén, Z. Csürös, Á. Gerecs u. St. Aczél, B. **61**, 2486 [1928].

³⁾ v. Kostanecki u. Tambor, B. **32**, 2262 [1899].

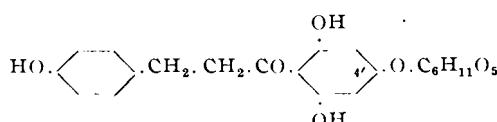


VII. Naringenin-glucosid-(4') (Chalkon).

Die Säurehydrolyse ergibt aus Verbindung VII Naringenin als Flavanonform (VIII).



VIII. Naringenin.

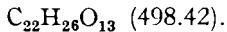
IX. *p*-Phlorrhizin.

Die katalytische Hydrierung dieses Naringenin-glucosids führte dann ohne Schwierigkeit zu *p*-Phlorrhizin (IX). Dieses neue Glykosid ist dem natürlichen Phlorrhizin durchaus ähnlich. Es ist etwas löslicher in Wasser als das natürliche Produkt und dreht viel stärker nach links. Sein völlig acetyliertes Derivat dreht genau so stark nach links wie das acetylierte wahre Phlorrhizin. Es gibt jedoch bei der Bromwasserstoff-Eisessig-Spaltung kein krystallisiertes Triacetyl-phloretin, sondern ein Öl.

Die Versuche zur Ausbeutung der vorher geschilderten Beobachtungen behalten wir uns vor.

Beschreibung der Versuche.

Tetraacetyl-phloracetophenon-glucosid-(4) (IV).



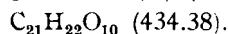
11.2 g Phloracetophenon und 33.4 g Acetobromglucose werden in 75 ccm Aceton gelöst, mit Eis gekühlt und in kleinen Anteilen 37.5 ccm Natronlauge (9 g in 100 ccm Wasser) zugesetzt. Es bilden sich zwei Schichten. Unter zeitweiligem Schütteln bleibt das Reaktionsgemisch $\frac{3}{4}$ Stdn. stehen, dann setzt man in kleinen Anteilen 75 ccm Aceton zu, wobei eine homogene rötlich-gelbe Lösung entsteht. Nach 14 Stdn. wird unter verminderterem Druck bei einer Badtemperatur von 30° verdampft. Der Rückstand ist ein gelbliches dickes Öl und eine rötliche, mit Wasser mischbare Flüssigkeit (etwa 20—25 ccm). Letztere wird abgegossen, der Rückstand 6—7-mal mit je 100—150 ccm Wasser gewaschen, dann in einem Gemisch aus 130 ccm Methanol + 100 ccm Wasser warm gelöst. Bald beginnt eine Krystallisation von feinen, zu Büscheln vereinigten farblosen Nadelchen, die am nächsten Tage abgesaugt, gewaschen und getrocknet werden. Erhalten 4.2 g, die bei 206° erweichen und bei 210 — 211° schmelzen. Das Produkt kann ohne weiteres zur alkalischen Kondensation benutzt werden.

Ein zweiter Ansatz aus 18.4 g Phloracetophenon und 55 g Acetobromglucose ergab 7.1 g des obigen Präparates.

Zur völligen Reinigung wird 1 g in 20 ccm warmem Aceton gelöst, filtriert und 50 ccm warmes Methanol zugefügt. Beim Erkalten scheiden sich lange, farblose, seidenglänzende Nadeln (0.8 g) aus, die bei 213° erweichen und bei 215—216° völlig schmelzen. $[\alpha]_D^{20} = -0.78^\circ \times 5/0.0740 = -52.7^\circ$ (in Pyridin).

Die Methylierung von 0.8 g des Präparates erfolgte in 50 ccm Aceton unter Zusatz von 100 ccm einer äther. Diazomethan-Lösung, die aus 10 g Nitrosomethylharnstoff bereitet war. Nach dem Stehenlassen über Nacht und dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein nicht krystallisierbarer Rückstand. Er wird in alkohol. Lösung mit Alkali verseift, dann mit Essigsäure angesäuert, der Alkohol verdampft und mit 40 ccm 2.5-proz. Salzsäure 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht, wobei sich ein Öl ausscheidet. Es wird mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung getrocknet und verdampft. Es hinterbleibt ein Öl, das nicht krystallisiert.

Naringenin-glucosid-(4') (Chalkon) (VII).

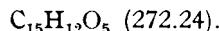


2.8 g des obigen Tetraacetyl-phloracetophenon-glucosids werden mit 3 ccm Alkohol verrührt, mit Eis gekühlt und 15 ccm einer 60-proz. ebenfalls gekühlten Kaliumhydroxylösung unter Schütteln zugesetzt, wobei Verseifung stattfindet. Jetzt gibt man 0.9 g *p*-Oxy-benzaldehyd und noch 6 ccm 60-proz. Kalilauge zum Reaktionsgemisch und schüttelt 24 Stdn. auf der Maschine. Die rotbraune Lösung, die etwas unlösliche Bestandteile enthält, wird mit Wasser auf das Doppelte verdünnt, stark gekühlt und mit 10-proz. gekühlter Salzsäure gegen Lackmus schwach angesäuert. Beim Impfen erscheinen bald orangegelbe lange Nadelchen. Nach 24-stdg. Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt und über Phosphorpentooxyd im Vakuum-exsiccator getrocknet. Erhalten 1.2 g. Die Substanz verliert in der Vakuum-pistole bei 100° 5.9% Wasser, das $1\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser entspricht. In der Capillare beginnt sie schon bei 110° zu erweichen, gegen 155—160° schmilzt sie zu einem Glas, das bei 189—192° Meniscus bildet. Die trockne Substanz besitzt ebenfalls einen ungenauen Schmelzpunkt. Nach längerem Erweichen ist sie bei 191° vollkommen geschmolzen. Die optischen Bestimmungen wurden mit der im Exsiccator getrockneten Substanz ausgeführt.

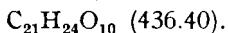
$[\alpha]_D^{15} = -2.25^\circ \times 10/0.2884 = -78.0^\circ$ (in 96-proz. Alkohol).

$[\alpha]_D^{15} = -0.50^\circ \times 5/0.0619 = -40.4^\circ$ (in Pyridin).

Naringenin (VIII).



0.2396 g Chalkon-glucosid werden 2 Stdn. mit 1-proz., weitere 2 Stdn. mit 2-proz. Salzsäure (22 ccm) am Rückflußkühler gekocht. Nach 2-tägigem Stehenlassen im Eisschrank wird das Krystallat abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.0982 g). Die polarimetrische Untersuchung der Mutterlauge zeigte, daß die Glucose quantitativ abgespalten war. Das Aglykon wird in 5 ccm Alkohol gelöst, filtriert und 5 ccm warmes Wasser zugesetzt. Beim Erkalten erscheinen etwas gelbliche, gut ausgebildete Nadelchen (0.08 g). Die Verbindung erweicht ab 245° und schmilzt vollständig bei 247—248° unter Bräunung und Zersetzung.

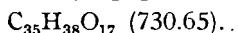
Phloretin-glucosid-(4'); *p*-Phlorrhizin (IX).

3 g Tetraacetyl-phloracetophenon-glucosid werden mit 0.9 g *p*-Oxy-benzaldehyd unter den oben angeführten Bedingungen in Naringenin-glucosid (Chalkon) umgewandelt, abgesaugt, gewaschen, noch feucht in 30 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit Palladiumkohle (0.2—0.3 g) hydriert. Innerhalb 1 Stde. werden 63 ccm Wasserstoff verbraucht. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand in 25 ccm warmem Wasser gelöst. Beim Erkalten erscheinen farblose, lange Nadelchen. Sie werden nach 24 Stdn. abgesaugt und bei niederer Temperatur getrocknet. Erhalten 1.0 g. Nach nochmaligem Umlösen aus heißem Wasser wird das Präparat unter vermindertem Druck getrocknet. Es schmilzt vollständig bei 170—173°, nach Erweichen ab 125—130°, und verliert bei 80° in der Vakumpistole noch 5.3% Wasser, was etwa 1 $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser entspricht.

$[\alpha]_D^{25}$ (wasserfreies Präparat): $-1.90^\circ \times 10 / 0.2810 = -67.6^\circ$ (in Pyridin).

$[\alpha]_D^{25}$ (wasserhaltiges Präparat): $-3.15^\circ \times 10 / 0.3166 = -99.5^\circ$ (in 96-proz. Alkohol).

Hydrolyse mit Säuren, Bildung von Phloretin: 0.3652 g des wasserhaltigen Präparats werden mit 20 ccm 2.5-proz. Salzsäure 3 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei das Phloretin sich langsam ausscheidet (0.145 g). Die Mutterlauge enthält die theoretische Menge Glucose. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und aus warmem wässr. Aceton umkristallisiert. Es schmilzt jetzt bei 258—259° (Zers.); Mischschmelzpunkt mit einem aus Phlorrhizin gewonnenen Präparat 257—258° (Zers.). Die Tetraacetylverbindung bildet aus heißem Alkohol farblose, glänzende Täfelchen, die bei 164—165° schmelzen, nach Erweichen bei 160—161°. Der Mischschmelzpunkt mit einem aus echtem Phloretin durch Acetylierung erhaltenen Präparat zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Heptaacetyl-*p*-phlorrhizin.

0.28 g in der Vakumpistole getrocknetes *p*-Phlorrhizin werden mit 10 ccm Pyridin und 7 ccm Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Flüssigkeit wird unter vermindertem Druck größtenteils verdampft und der Rückstand in Wasser verrührt. Er zerfällt bald zu einem farblosen Pulver, das keine Neigung zur Krystallisation zeigt. Ausbeute an über gebranntem Kalk und Phosphorpentoxyd getrocknetem Präparat 0.46 g. $[\alpha]_D^{25}: -2.50^\circ \times 5 / 0.3204 = -39.0^\circ$ (in Chloroform).

Die Spaltung dieser Verbindung mit Bromwasserstoff in Eisessig zeigt ein ganz anderes Bild als bei dem natürlichen, acetylierten Phlorrhizin. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser scheidet sich kein in Chloroform schwerlösliches krystallisiertes Triacetyl-phloretin aus. Das hier erhältliche Triacetyl-phloretin bleibt in der Chloroformlösung und kann beim Verdampfen derselben unter vermindertem Druck nicht krystallisiert erhalten werden.