

Über die Methylierung von Glukosiden

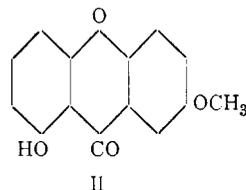
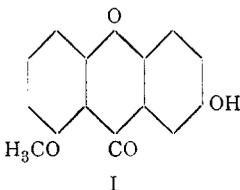
von

J. Herzig, k. M. k. Akad. und **R. Schönbach**.

Aus dem I. chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien.

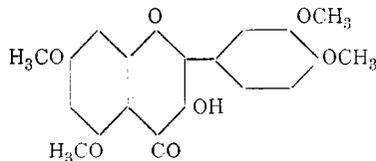
(Vorgelegt in der Sitzung am 21. März 1912.)

In bezug auf dieses Thema sind bis jetzt noch sehr wenig Beobachtungen bekannt geworden. Verschiedene Umstände haben uns bewogen, diese Verhältnisse etwas genauer ins Auge zu fassen und namentlich die vollkommene Methylierung des Quercitrins zu versuchen. Wir wurden dabei von folgendem Gedankengang geleitet. Bei der geringen Reaktionsfähigkeit der zum Carbonylrest orthoständigen Hydroxylgruppe im Quercetin war es sehr unwahrscheinlich, daß gerade diese bei der Ätherbildung im Quercitrin beteiligt wäre. Außerdem spricht auch die Natur des Quercitrins als farbiger Körper dafür, daß die für die Eigenfarbe der Verbindungen dieser Körperklasse so wichtige orthoständige Hydroxylgruppe im Quercitrin frei vorhanden ist. Dies vorausgesetzt, muß man bei der Zersetzung des vollkommen methylierten Quercitrins einen Tetramethyläther des Quercetins erwarten, der die orthoständige Hydroxylgruppe jedenfalls methyliert enthalten müßte und zu dem schon bekannten gelben Tetramethyloquercetin in demselben Verhältnis stehen würde, wie das weiße 1-Methyloexanthon (I) zum gelben 7-Methyloexanthon (II)



Wenn im Obigen von einem vollkommen methylierten Quercitrin gesprochen wurde, so muß man die beiden Komponenten (Quercetin- und Zuckerrest) streng auseinander halten. Wie aus dem experimentellen Teile zu ersehen ist, reagieren nämlich die im Quercitrin enthaltenen freien Hydroxylgruppen des Quercetinrestes sehr rasch und glatt mit Diazomethan, während die Methylierung der Zuckerhydroxyle nur sehr träge und langsam vor sich geht. Der einem Tetramethyloquercitrin entsprechende Methoxylgehalt ($23 \cdot 75\%$ OCH_3) wird immer schon bei der ersten Operation erreicht und sogar ein wenig überschritten. Von da ab ist bei wiederholter Behandlung mit Diazomethan ein konstantes Ansteigen des Methoxylgehaltes zu beobachten, welches sich in der Nähe der für ein Pentamethyloquercitrin geforderten Werte ($28 \cdot 92\%$ OCH_3) sehr verlangsamt, ohne aber ganz aufzuhören.

Das so hergestellte Pentamethyloquercitrin liefert bei der Zersetzung mit verdünnten Säuren ein Tetramethyloquercetin, welches in jeder Richtung sich so verhält, als ob die orthoständige Hydroxylgruppe substituiert wäre. Über die Eigenschaften und Reaktionen dieser nicht uninteressanten Verbindung soll in der nächsten Abhandlung berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß ihr sehr wahrscheinlich die Konfiguration III zukommt, so daß mit der Aufklärung dieses Stoffes auch gleichzeitig die Frage nach der Bindungsweise des Quercetinrestes mit der Rhamnose erledigt erscheint.



III

Das vorgesteckte Ziel ist also in der einen Richtung vollkommen erreicht worden.

Nicht so einfach und befriedigend gestaltet sich vorläufig die Darstellung des bei der Zersetzung entstehenden methylierten Zuckers. Aus dem Pentamethyloquercitrin sollte neben

Tetramethyloquercetin eine monomethylierte Rhamnose entstehen. Die Reindarstellung dieser Verbindung ist dadurch sehr erschwert, daß sie einen Sirup darstellt, welcher bis jetzt nicht krystallisieren wollte und auch nur amorphe Derivate lieferte. Davon abgesehen, liegen außerdem Beobachtungen vor, welche dahin deuten, daß die Methyläther der Zuckerarten schon mit verdünnten Säuren sich verseifen. Wir möchten nur an den Strophantobiosemonomethyläther erinnern, von dem Feist¹ nachgewiesen hat, daß er bei der Einwirkung verdünnter Säuren in die beiden methoxylfreien Monosen zerfällt. Die Untersuchung der bei der Zersetzung des Pentamethyloquercitrins neben Tetramethyloquercetin entstehenden sirupösen Substanz hat aber immerhin mit Sicherheit ergeben, daß gegen 80% der Rhamnose als Monomethyläther vorliegen.²

Versuche zur fermentativen Spaltung des Pentamethyloquercitrins waren bisher von negativem Erfolge begleitet. Selbst die nach Tanret³ dargestellte Rhamninase erwies sich als nicht wirksam.

Die Methylierung des Zuckerrestes geht bei den anderen Glukosiden viel weiter als beim Quercitrin, wie der von uns bis jetzt am besten studierte Fall des Strophantins beweist. Das Strophantin (Feist)⁴ $C_{40}H_{66}O_{19}$ zeigt einen gewissen Stillstand im Anwachsen des Methoxylgehaltes bei dem für die Formel $C_{43}H_{72}O_{19}$ und vier Methoxylgruppen theoretisch geforderten Werte. Nachdem nun das Strophantin selbst $C_{40}H_{66}O_{19}$ eine Methoxylgruppe enthält und daher ein Monomethylonorstrophantin $C_{39}H_{63}O_{18}OCH_3$ darstellt, so entspricht die erwähnte Methoxylzahl einem Trimethylostrophantin, beziehungsweise einem Tetramethylonorstrophantin. Bei der Zersetzung dieser Verbindung mittels verdünnter Säuren ist das methoxylfreie Strophantidin von Feist erhalten worden, es müßte daher bei der Zersetzung sich ein Tetramethyläther der Strophantobiose

¹ Berl. Ber., 33, 2091 (1900).

² Die Methoxylbestimmungen von Feist bei dem krystallisierten Strophantobiosemonomethyläther haben auch nur das Vorhandensein von 63, beziehungsweise 75% der methylierten Biase ergeben.

³ Zentralblatt 1900, I., 251.

⁴ Berl. Ber., 31, 537 (1898); 33, 2063, 2069, 2091 (1900).

nachweisen lassen. Aus den bei der Methylorhamnose schon erwähnten Gründen ist bis jetzt auch die Reindarstellung der Tetramethylostrophanthiose nicht gelungen und konnte auch kein brauchbares Derivat desselben erhalten werden.

Es soll noch erwähnt werden, daß nach Versuchen des Herrn Schapkaiz im pharmakologischen Universitätsinstitut des Herrn Geheimrates Gottlieb in Heidelberg das Trimethylostrophanthin qualitativ und quantitativ sehr ähnlich wirkt wie Strophanthin selbst. Es teilt mit dem Strophanthin den raschen Eintritt der »Digitaliswirkung«, wirkt eher nachhaltiger, zeigt aber auch stärkere kumulative Eigenschaften als die Muttersubstanz. Besondere Vorteile vor dem Strophanthin scheinen dem Methylstrophanthin somit nicht zuzukommen, doch rechtfertigt der Tierversuch eine versuchsweise Anwendung am Menschen.

Vorläufige Versuche mit Amygdalin, Salicin, Saponin und Euxanthinsäure haben gezeigt, daß sehr methoxyreiche Produkte erhalten werden können, deren Studium wir uns vorbehalten möchten.

I. Pentamethyloquercitrin.

Der Beschreibung dieser Verbindung sollen Bemerkungen allgemeiner Natur über die Reaktion des Diazomethans mit den Glukosiden überhaupt vorausgeschickt werden.

Die Einwirkung ist bisweilen eine langwierige und sehr schleppende, und bedarf es in der Regel einer längeren Dauer der Behandlung mit Diazomethan, damit der Methoxygehalt sein relatives Maximum erreicht. Es ist auch nicht gleichgültig, ob das Glukosid gelöst ist oder nicht, so daß immer zur ätherischen Suspension so viel Methylalkohol hinzugefügt wurde, als zum Auflösen notwendig war.

Es lag nahe, eine Beschleunigung der Reaktion durch Einwirkung in der Wärme zu bewirken. Bei den unangenehmen Eigenschaften des Diazomethans waren zu diesen Versuchen eigene apparative Vorkehrungen notwendig, welche nicht erst beschrieben werden sollen, da es sich gezeigt hat, daß durch die Einwirkung in der Wärme kein besseres Resultat erzielt werden kann.

Auch die Beschleunigung der Reaktion durch Katalysatoren ist in Betracht gezogen worden. Darüber kann vorläufig folgendes berichtet werden: Kupferpulver zersetzt das Diazomethan so stark, daß dessen Anwendung ausgeschlossen erscheint. Am besten hat sich das amorphe Bor bewährt. Es war sowohl beim Quercitrin als auch beim Strophantin eine bedeutende Beschleunigung in bezug auf den Eintritt des Endzustandes wahrnehmbar, aber das Verfahren ist durchaus nicht ökonomisch. Es wird nämlich Diazomethan, ohne in Reaktion zu treten, direkt zersetzt, so daß man zwar Zeit gewinnt, dafür aber einen größeren Aufwand an Diazomethan zu verzeichnen hat.

Die spezielle Methylierung des Quercitrins betreffend, sei folgendes bemerkt.

Die Reaktion ging am Anfang ziemlich lebhaft vor sich, schwächte sich aber im weiteren Verlauf sehr ab. Nach einiger Zeit trat eine sehr intensive Rotfärbung der Lösung ein, welche nach 1 bis 2 Tagen verschwand, um der gewöhnlichen hellgelben Färbung der Quercitrinlösungen Platz zu machen. Nach dem Abdestillieren des Äthers, beziehungsweise der ätherischen Diazomethanlösung wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet und der Methoxylgehalt bestimmt. Das methylierte Quercitrin stellt ein hellgelbes, amorphes Pulver dar, welches in Wasser löslich ist.

Der Gang der Methylierung möge aus folgender Zusammenstellung ersehen werden:

Versuch I.

- a) Die Lösung tiefrot und dann aufgehellt. Nach dem Aufhellen kein Diazomethan im Überschuß. Methoxylgehalt $25 \cdot 40\%$.
- b) Beim weiteren Zusatz von Diazomethan keine Rotfärbung mehr. Nach 48 Stunden noch immer Diazomethan im Überschuß vorhanden. Methoxylgehalt $26 \cdot 43\%$.
- c) Wie b durch weitere 48 Stunden Methoxylgehalt $28 \cdot 24\%$.
- d) Durch weitere 5 Tage mit frischem Diazomethan behandelt. Methoxylgehalt $28 \cdot 88\%$.

Versuch II.

- a) Nach dem Aufhellen der Lösung kein Überschuß von Diazomethan wahrnehmbar. Methoxylgehalt $25 \cdot 3\%$.

b) Weitere 2 Tage mit frischem Diazomethan behandelt. Methoxylgehalt 27·90%.

c) Weitere 14 Tage wie b. Methoxygehalt 28·90%.

Quercitrin $C_{21}H_{22}O_{12}$ verlangt für das Pentamethylderivat $C_{21}H_{17}O_7(OCH_3)_5$ 28·91% OCH_3 , während der Tetramethyläther $C_{21}H_{18}O_8(OCH_3)_4$ 23·75% erfordert. Aus den obigen Resultaten in Verbindung mit den Ergebnissen der später zu betrachtenden Spaltversuche ist zu ersehen, daß die Hydroxylgruppen der einen Komponente (Quercetin) relativ rasch substituiert werden, während diese Reaktion in der anderen Komponente nur sehr langsam vorschreitet.

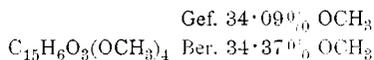
Es soll schon an dieser Stelle betont werden, daß der Eintritt der Rotfärbung mit der Anwesenheit freier Hydroxylgruppen im Quercetinrest zusammenhängt. Ist der Methoxylgehalt von 23·7% wesentlich überschritten (Versuch I 25·4, Versuch II 25·3%), dann tritt beim neuerlichen Hinzufügen von Diazomethan keine Rotfärbung mehr auf.

Zersetzung des Pentamethyloquercitrins.

Pentamethyloquercitrin (27·32% OCH_3) wurde mit der hundertfachen Menge einer 0·5prozentigen Schwefelsäure versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Die Substanz geht in Lösung und nach etwa 30 Minuten beginnt die Ausscheidung des schön krystallisierenden Spaltproduktes in Form weißer, bisweilen rosafarbiger Nadeln. Die Ausscheidung ist nach 2 Stunden vollkommen beendet, worauf nach dem Erkalten die Verbindung abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen wird.

Der Körper krystallisierte aus Alkohol in nahezu weißen Nadeln von konstantem Schmelzpunkt 195 bis 198° und die Methoxylbestimmung zeigte die Anwesenheit eines Tetramethyloquercetins an.

0·1595 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben nach Zeisel 0·4120 g AgJ.



Für die Darstellung des reinen Tetramethyloquercetins waren die Methyloquercitrine mit 25·3% OCH_3 gerade so geeignet wie die Präparate mit zirka 29% OCH_3 . Dies beweist,

daß auch in den Produkten mit niederem Methoxylgehalt der Quercetinrest vollkommen methyliert ist und nur die Rhamnosegruppe zum Teil nicht methyliert vorliegt.

Das in seinem Verhalten nicht uninteressante Tetramethyloquercetin soll in der folgenden Abhandlung genauer beschrieben werden und wir können uns dem zweiten Spaltprodukt zuwenden.

Nach der Abscheidung des unlöslichen Tetramethyloquercetins wurde die Lösung mit Bariumhydroxyd versetzt, vom Bariumsulfat filtriert, hierauf mit Kohlensäure das Bariumcarbonat abgeschieden und die so von den anorganischen Bestandteilen befreite Lösung im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Trockenrückstand, in Wasser gelöst, zeigte noch eine geringe Trübung von Bariumcarbonat. Nach der Trennung von dieser Ausscheidung wurde die Flüssigkeit neuerdings im Vakuum bis zur Trockene konzentriert. Der nunmehrige Rückstand, bis zur Konstanz im Vakuum getrocknet, war aschenfrei und lieferte bei der Methoxylbestimmung folgende Daten:

0·2025 g Substanz gaben nach Zeisel 0·2102 g AgJ. Gefunden 13·7% OCH_3 .

Da nun die Monomethylrhamnose 17·2% OCH_3 erfordert, so sind in diesem Falle 79·6% der theoretisch zu erwartenden Menge an Methoxyl gefunden worden.

Wie schon erwähnt, war vorläufig eine Reinigung dieser Verbindung unmöglich und auch die Derivate derselben fielen immer amorph und schmierig aus.

II. Tetramethylonorstrophantin.

Reines, bei 110° getrocknetes Strophantin (Feist) wurde 24 Stunden mit ätherischer Diazomethanlösung stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren, wobei nur ein sehr geringer Überschuß konstatiert werden konnte, zeigte der Rückstand schon äußerlich eine starke Veränderung. Die Substanz war sehr hygroskopisch und schmolz unter Aufblähen schon unter 100°. Nach dem Erkalten wurde die Masse gepulvert und bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet.

0·2320 g Substanz gaben nach Zeisel 0·1852 g Jodsilber, entsprechend 10·4% OCH_3 .

Bei weiterer Behandlung mit größeren Mengen Diazomethan und längerer Einwirkungsdauer resultierte eine Substanz, welche bei der Analyse folgende Daten lieferte:

0·2610 g Substanz gaben nach Zeisel 0·2837 g Jodsilber, entsprechend 14·3% OCH_3 .

Bei diesem Gehalt an Methoxyl scheint nur noch eine sehr geringe Aufnahme von Methylgruppen stattzufinden, wenn auch eine absolute Konstanz der Methoxylzahl bei der weiteren Behandlung mit Diazomethan nicht zu erreichen war.

Das Strophantin $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_{19}$ enthält bereits eine Methoxylgruppe; demgemäß würde ein Trimethylderivat, $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_{19}$, die Zusammensetzung eines Tetramethylonorstrophantins besitzen. $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_{19}$ verlangt für vier Methoxylgruppen 13·90% OCH_3 .

Spaltung des methylierten Strophantins.

2 g des Tetramethylonorstrophantins (Gehalt 14% OCH_3) wurden mit 10 cm^3 einer einprozentigen Salzsäure zirka 1 Stunde auf dem Wasserbad bei 50 bis 60° erwärmt. Bei 30° löste sich die Substanz auf, bei 55 bis 60° trat Ausscheidung einer krystallinischen Verbindung ein. Dieses Spaltprodukt ließ sich aus Alkohol umkrystallisieren und zeigte alle Eigenschaften des von Feist zuerst dargestellten Strophantidins. Es erwies sich außerdem bei einem direkten Versuch als methoxylfrei.

Wie schon Feist nachgewiesen hat, erhält man aus Strophantin bei Anwendung einer konzentrierteren Salzsäure oder bei höherer Temperatur statt des krystallisierten Strophantidins ein amorphes Spaltprodukt. Dies ist auch beim methylierten Strophantin der Fall, aber auch das amorphe Spaltprodukt erwies sich als methoxylfrei.

Die vier Methoxylgruppen müssen also im Rest der Strophantobiose enthalten sein. Die Reindarstellung der methylierten Strophantobiose begegnete großen Schwierigkeiten. Behufs Entfernens der Salzsäure wurde die Lösung in der Kälte mit Silberoxyd geschüttelt, dabei ging Silber in Lösung

und außerdem war die Lösung nicht klar und schlecht zu filtrieren. Durch wiederholtes Eindampfen im Vakuum und Wiederaufnehmen in Wasser gelang es schließlich doch, eine Flüssigkeit zu erhalten, in welcher kein Silber nachweisbar war. Sie hinterließ beim Eindampfen eine amorphe Masse, welche, im Vakuum bis zur Konstanz getrocknet, bei der Methoxylbestimmung folgende Daten lieferte:

0·1794 g Substanz gaben nach Zeisel 0·2166 g Jodsilber, entsprechend 15·94₀ OCH₃.

Bei einer zweiten Spaltung wurde die Lösung nach Abscheidung des Strophantidins ohne jeden Zusatz direkt im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand löste sich in Wasser und nach neuerlichem Abdestillieren im Vakuum war der Trockenrückstand halogenfrei. Letzterer, bis zur Konstanz im Vakuum getrocknet, lieferte bei der Methoxybestimmung folgende Werte:

0·1941 g Substanz gaben nach Zeisel 0·2526 g Jodsilber, entsprechend 17·10₀ OCH₃.

Strophantobiosetetramethyläther C₁₂H₁₈O₆(OCH₃)₄ verlangt 32·5₀ OCH₃. Das erzielte Resultat läßt also sehr viel zu wünschen übrig. Daß die Differenz zwischen den gefundenen und den theoretisch geforderten Zahlen hier größer ist als bei der Monomethylorhamnose entspricht der Tatsache, daß hier eine höher methylierte Zuckerart vorliegt, wobei die Verluste durch Verseifung ceteris paribus größer sein können.

Versuche zur fermentativen Spaltung des methylierten Strophantins und zur Darstellung krystallisierter Derivate der methylierten Strophantobiose hatten bisher ein negatives Resultat zu verzeichnen.

Der Firma C. F. Boehringer & Söhne, welche uns das Strophantin zu erheblich reduzierten Preisen zur Verfügung gestellt hat, sei hiermit der beste Dank ausgesprochen.
