

Die Konstitution des Phlorrhizins

Von

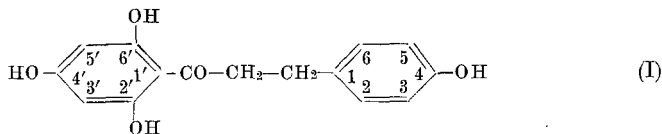
Fritz Wessely und Karl Sturm

Aus dem II. chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1929)

Die Konstitution des in der Wurzel- und Stammrinde der Apfel-, Birn- und Pflaumenbäume vorkommenden Glukosides Phlorrhizin ist bis auf die Stellung des Glukoserestes aufgeklärt. Das Aglukon Phloretin ist von E. Fischer und Nouri¹ und neuerdings von Zemplen² synthetisch dargestellt worden, so daß seine Konstitution I zu Recht besteht.

Für das Phlorrhizin sind im ganzen drei Konstitutionsformeln möglich, je nachdem die Glukose an 2', 4' oder 4 gebunden ist.



Die letzte Möglichkeit scheidet aus, da von Cremer und Seuffert³ bei der alkalischen Hydrolyse von Phlorrhizin neben *p*-Oxy-hydro-kumarsäure Phlorin, d. i. Phlorogluzinglukosid erhalten wurde. Es bleiben somit nur mehr die Stellungen 2', 4' als Verknüpfungsorte der Glukose übrig. Meist wurde dem Phlorrhizin die Formel II zugeschrieben, für die aber noch kein strenger Beweis vorlag. Besonders Tomokichi Tasaki⁴ hat sich auf Grund von Adsorptionmessungen an Phlorrhizin, Phloretin, Cotoin und anderen ähnlichen Verbindungen für diese Formel ausgesprochen. Eine von Pictet und Goudet⁵ in Erwägung gezogene Formel ist ganz bestimmt unrichtig.

Unser erster hier nicht näher auszuführender Arbeitsplan scheiterte an der Schwierigkeit, Phloretin oder seine teilweise alkylierten Derivate vollständig zu veräthern. Auf diese eigentümliche Erscheinung kommen wir später noch zurück.

Die Konstitution des Phlorrhizins ließ sich auf folgende Art einwandfrei beweisen.

¹ E. Fischer und Nouri, Ber. D. ch. G. 50, 1917, S. 611.

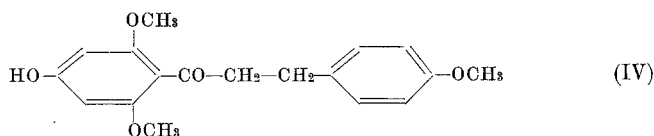
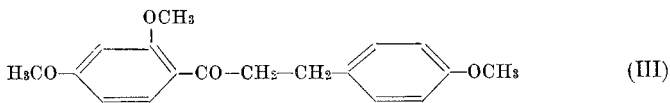
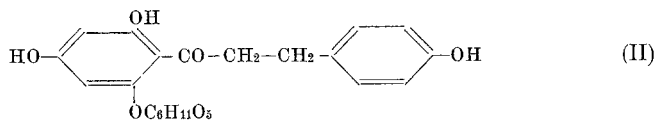
² G. Zemplen, Z. Csürös, A. Gerecs und St. Aczel, Ber. D. ch. G. 61 1923, S. 248.

³ M. Cremer und R. W. Seuffert, Ber. D. ch. G. 45, 1912, S. 2565.

⁴ Tomokichi Tasaki, Chem. Centr. 1925, II., S. 1356.

⁵ A. Pictet und H. Goudet, Helv. chim. Acta 1919, II., S. 693.

Wird das Glukosid vollständig methyliert und das entstandene Trimethylphlorrhizin hydrolysiert, so muß je nach der Stellung der Glukose eines der beiden möglichen Trimethylphloretine III oder IV entstehen.



Wir erhielten bei der Methylierung des Phlorrhizins ein amorphes Produkt, das nach den untersuchten Kriterien das gewünschte Trimethylphlorrhizin darstellen muß. Wir haben uns ganz besonders davon überzeugt, daß bei der Methylierung, die wir sowohl mit Diazomethan als auch mit Dimethylsulfat durchführten, die Zuckergruppe nicht abgespalten wird, was auch aller Wahrscheinlichkeit nach nicht eintreten dürfte.

Bei der Hydrolyse dieses Trimethylphlorrhizins wurde ein Trimethylphloretin erhalten, dem die Formel III zukommen muß.

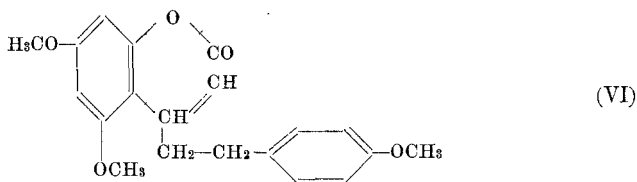
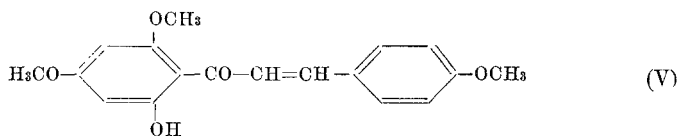
Kostanecki und Tambor⁶ haben nämlich für die Synthese des Apigenins und des Kämpferols das 4,2',4'-Trimethoxy-6'-oxychalkon (V) dargestellt, dessen freie Hydroxylgruppe wegen des Überganges in ein Flavanonderivat die Stellung 6' einnehmen muß. Diese Verbindung wurde später von Bargellini⁷ zu dem 4,2',4'-Trimethoxy-6'-oxyhydrochalkon hydriert, das als ein Derivat des Phloretins angesehen werden muß. Dieses auf dem genannten Weg erhaltene 4,2',4'-Trimethoxy-6'-hydrochalkon erwies sich nun mit dem durch Hydrolyse des Trimethylphlorrhizins erhaltenen Trimethylphloretin (III) als identisch.

Sonach kommt dem Phlorrhizin die Konstitution II zu.

Ein weiterer Beweis, daß die Hydroxylgruppe des Trimethylphloretins die 6'-Stellung einnimmt, ergibt sich daraus, daß sich unter gewissen Bedingungen diese Verbindung mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat in 5,7-Dimethoxy-4-[β-(4-methoxyphenyl)-äthyl]-kumarin (VI) überführen läßt.

⁶ St. v. Kostanecki, J. Tambor, Ber. D. ch. G. 37, 1904, S. 792.

⁷ G. Bargellini, Gazz. chim. 44, II., 1914, S. 421.



VI wurde von uns auch durch Methylieren des schon von Ciamician und Silber⁸ aus Phloretin erhaltenen 5, 7-Dioxy-4-[β -(4-oxy-phenyl)-äthyl]-kumarin gewonnen.

Schon früher haben wir kurz die Schwierigkeiten erwähnt, die bei den Versuchen zur vollständigen Alkylierung von Phloretin auftreten. Es gelingt nicht, mit Diazomethan Tetramethylphloretin zu erhalten. Diese Resistenz der Hydroxylgruppe in 6'-Stellung gegen Verätherung mit Diazoverbindungen zeigt sich auch beim Triazetylphloretin, das von Zemplen⁹ dargestellt wurde und nach unseren Befunden die freie Hydroxylgruppe in der ortho-Stellung zur Ketogruppe haben muß.

Trimethylphloretin löst sich auch nicht in verdünnter wässriger Alkalilauge, obwohl es nach der Formel III eine freie Phenolgruppe enthalten sollte.

Diese Beobachtungen erinnern an ähnliche Feststellungen, die von Sonn, Winzer und Bülow¹⁰ beim Phlorazetophenon erhoben wurden. Diese Verbindung läßt sich weder mit Diazomethan noch mit Diazoäthan vollständig alkylieren¹¹, auch bei der Karbomethoxylierung und Benzoxymierung zeigt die zur CO-Gruppe orthoständige Hydroxylgruppe ein anderes Verhalten als die beiden anderen. Sonn schließt aus diesen und anderen Ergebnissen, daß die Konstitution des Phlorazetophenons unter Umständen durch die Formel VII ausgedrückt werden müsse.

Eine ähnliche Umlagerung wird man nach unseren Beobachtungen auch für das Trimethylphloretin annehmen können und diese Verbindung in manchen Fällen nach VIII formulieren müssen.

Daß sie aber auch nach III reagieren kann, geht aus der Azetylierbarkeit und den Ergebnissen der Zerewitinoff-Bestimmung hervor, wobei der für eine Hydroxylgruppe berechnete Wert gefunden wurde.

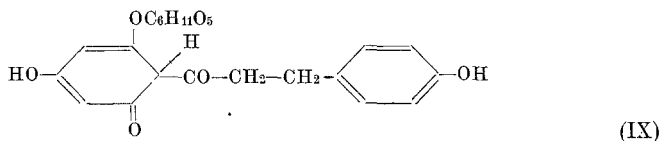
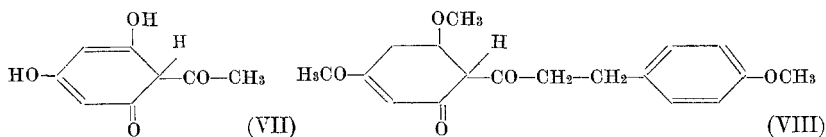
⁸ G. Ciamician, P. Silber, Ber. D. ch. G. 27, 1894, S. 1631; Ber. D. ch. G. 28, 1885, S. 1395.

⁹ G. Zemplen, l. c.

¹⁰ A. Sonn, K. Winzer, Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 2303; Sonn, Bülow Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 1691.

¹¹ Diese Beobachtungen kann der eine von uns (F. W.) voll bestätigen.

Auch für das Phlorrhizin wäre eine ähnliche tautomere Formel denkbar (IX). Doch wird man diese Formulierung ablehnen müssen, da sich das Glukosid, wie oben ausgeführt wurde, mit Diazomethan zum Trimethylderivat veräthern läßt.



Experimenteller Teil.

Zu den Untersuchungen wurde Phlorrhizin von Merck verwendet. Zur Gewinnung des Aglukons Phloretin werden 5 g Glukosid in 28 g heißem Wasser gelöst und 10 g H_2SO_4 (20%ig) zugefügt. Nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade war die Hydrolyse beendet. Das Aglukon zeigte die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften.

Methylierung des Phlorrhizins.

A. mit Diazomethan:

Nach mehreren Vorversuchen erwies sich der folgende Arbeitsgang als der beste. 1 g wasserhaltiges Glukosid wurde in absolutem Methylalkohol gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung aus 4 cm^3 Nitrosomethylurethan versetzt. Es tritt heftige Stickstoffentwicklung ein. Nach einstündigem Stehen wird der Äther mit dem überschüssigen Diazomethan und der Methylalkohol zuletzt im Vakuum bei 50° abgedampft. Es hinterbleibt ein ganz schwach gelb gefärbtes amorphes Produkt. Da es nicht gelang, diese Verbindung kristallisiert zu erhalten, wurde das Rohprodukt direkt zu den weiteren Versuchen verwendet. Daß in der Hauptmenge das trimethylierte Phlorrhizin vorliegt, haben wir sowohl durch die Analyse als auch durch eine quantitative Glukosebestimmung nachgewiesen. Dazu wurde das Trimethylphlorrhizin bei 0.2 mm und 100—110° getrocknet.

2.535 mg Substanz gaben 3.710 mg AgJ.

Ber. für $C_{24}H_{30}O_{10} = C_{19}H_{21}O_7(OCH_3)_3$: OCH_3 19.46%.

Gef.: 19.33%.

In absolutem Methylalkohol zeigt das rohe Trimethylphlorrhizin $[\alpha]_D^{24} = -58.69^\circ$.

Hydrolyse.

0.5006 g Trimethylphlorrhizin wurden mit 20 cm^3 4%igem H_2SO_4 10 Minuten gekocht und dann 4 Stunden am Wasserbad erwärmt. Zunächst tritt fast völlige Lösung ein, nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines Öles. Nach Beendigung der Hydrolyse wird von dem langsam kristallinisch erstarrenden Trimethylphlorethin abfiltriert und dieses gut gewaschen. Das Filtrat wurde zuerst mit $Ba(OH)_2$, dann mit $BaCO_3$ neutralisiert und am Wasserbade zur Trockene gebracht. Den Rückstand kocht man wiederholt mit Alkohol aus und nimmt dann die nach dem Verdampfen der alkoholischen Auszüge zurückbleibende Substanz in 10 cm^3 Wasser auf. Von dieser Lösung wurden Proben entnommen, die im Lohnsteinschen Apparat mit Hefe vergoren wurden.

Gefunden wurden:

- I. 38.51% Glukose
- II. 35% „

Berechnet ist für das Trimethylphlorrhizin 37.66% Glukose.

Daß der Zucker bei der Methylierung nicht abgespalten wurde, geht aus folgendem hervor: es wurde das für die Gärungsversuche verwendete Trimethylphlorrhizin dreimal mit je 10 cm^3 Wasser digeriert. Die wässerigen Auszüge wurden auf ein kleineres Volumen eingeengt und auf das Drehungsvermögen untersucht. Es ergab sich eine ganz schwache Linksdrehung, herührend von einem geringen Gehalt an methyliertem Phlorrhizin.

Wird das Glukosid längere Zeit (10—14 Tage) mit der ätherischen Diazomethanlösung in Berührung gelassen, so findet man bei der Hydrolyse nur 30—40% der theoretischen Menge an vergärbare Glukose. Vermutlich wird bei der langen Einwirkung des Diazomethans ein Teil des Zuckers angegriffen.

Das bei der Hydrolyse des Trimethylphlorrhizins entstandene Aglukon wurde zur ersten Reinigung bei 0.2 mm und 210—220° Badtemperatur destilliert, wobei allerdings geringe Zersetzung eintrat. Das Destillat konnte durch Kristallisation aus verdünntem Methylalkohol weiter gereinigt werden. Ausbeute 60—80% der Theorie. Das Trimethylphlorethin schmilzt bei 110.5° nach kurzem vorherigem Sintern.

B. mit Dimethylsulfat:

1 g Glukosid wurde in 5 cm^3 10%iger Kalilauge gelöst und unter ständigem Rühren langsam 7.2 g Dimethylsulfat zugetropft. Um ständig schwach alkalische Reaktion zu erhalten, wurden im Laufe der Operation noch 25 cm^3 10%ige Kalilauge zugefügt. Die sich im Laufe der Reaktion abscheidende teigige Masse wurde zum Schluß mit Wasser und Äther gewaschen und wie oben mit 4%iger H_2SO_4 hydrolysiert. Das Aglukon wurde aus Methyl-

alkohol umgelöst. F. P. 110·5°. Mischschmelzpunkt mit dem Trimethylphloretin, das mit Diazomethan erhalten wurde, 110·5°.

4·443 mg Substanz gaben 11·20 mg CO₂ und 2·66 mg H₂O

2·460 mg „ „ 5·195 mg AgJ.

Ber. für C₁₅H₂₀O₅ = C₁₅H₁₁O₂(OCH₃)₃: C 68·32, H 6·38, OCH₃ 29·43%.
Gef.: C 68·77, H 6·70, OCH₃ 27·90%.

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Azetylderivat des Trimethylphloretins dargestellt. 0·2 g dieser Verbindung wurden mit 0·7 g Natriumazetat und 4 g Essigsäureanhydrid am Wasserbad erwärmt. Nach dem Ausgießen auf Eiswasser und Zersetzung des überschüssigen Anhydrids wurde das Öl mit Äther aufgenommen und der Rückstand der Lösung bei 0·2 mm und 190° Badtemperatur destilliert. Das Destillat, aus Methylalkohol umgelöst, schmolz bei 58—60°.

4·518 mg Substanz gaben 11·07 mg CO₂ und 2·44 mg H₂O.

Ber. für C₂₀H₂₂O₆: C 67·01, H 6·19%,

Gef.: C 66·84, H 6·04%.

Wie schon im theoretischen Teil ausgeführt, gelingt es, aus Trimethylphloretin unter energischeren Bedingungen mit Natriumazetat und Essigsäureanhydrid das 5, 7-Dimethoxy-4-[β-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-kumarin zu erhalten, was für die Stellung der freien Hydroxylgruppe beweisend ist.

0·6 g Trimethylphloretin aus Trimethylphlorrhizin wurden mit 5 g Natriumazetat und 5 g Essigsäureanhydrid 5 Stunden auf 160—170° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde in Wasser gegossen, mit viel Äther aufgenommen und diese Lösung mit verdünnter Kalilauge durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das bei 0·2 mm und 200° destilliert wurde. Das Destillat ist zum Teil in Äther leicht löslich (A); der andere, in Äther unlösliche Teil (0·4 g vom F. P. 160°) wurde aus Methylalkohol umgelöst. F. P. 168°, ab 166·5° Sintern. Nach der Analyse liegt das Kumarinderivat vor.

4·677 mg Substanz gaben 12·10 mg CO₂ und 2·51 mg H₂O.

2·550 mg „ „ 4·915 mg AgJ.

Ber. für C₂₀H₂₀O₅ = C₁₇H₁₁O₂(OCH₃)₃: C 70·55, H 5·93, OCH₃ 27·34%.
Gef.: C 70·58, H 6·01, OCH₃ 25·47%.

A erwies sich nach dem Schmelzpunkt als das schon früher beschriebene Azetylphloretin.

Zum Vergleich wurde das Kumarinderivat auch aus dem Phloretin dargestellt.

2·4 g Phloretin wurden nach der Vorschrift von Ciamician und Silber¹² mit 16 g Natriumazetat und 16 g Essig-

¹² Ciamician, Silber, l. c.

Zemplen beschreibt in seiner schon angeführten Arbeit ein Tetra-azetylderivat des Phloretins, das bei 163° schmilzt. Diese Verbindung ist vermutlich mit den triazetylierten Kumarinderivat identisch, da das wahre Tetraazetylderivat nach Ciamician und Silber bei 94° schmilzt. (Ber. D. ch. G. 28, 1895, S. 1395.

säureanhydrid 5 Stunden auf 160—170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt, wobei sich ein Öl abschied, das bald fest wurde. Nach mehrmaligem Waschen mit kaltem Alkohol wurde das zurückgebliebene sandige Pulver aus Alkohol umgelöst. F. P. 171°, Ausbeute 2 g.

Diese Verbindung stellt nach Ciamician und Silber das 5, 7-Diazetyl-4-[β -(4-azetyl-phenyl)-äthyl]-kumarin dar.

Zur Entfernung der Azetylreste wurden 2 g der obigen Verbindung mit 20 g HJ eine halbe Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man mit viel Wasser und etwas schwefliger Säure und löst aus 50%iger Essigsäure um. F. P. 213°, Ausbeute 1 g.

Die Methylierung dieser Verbindung mit ätherischem Diazomethan ergab neben nicht vollständig methylierten Produkten eine bei 165—166° schmelzende Verbindung, die mit dem früher beschriebenen, aus Trimethylphloretin erhaltenen Kumarinderivat identisch ist. Mischschmelzpunkt 166°.

Methylierung des Phloretins.

Es gelang nie, aus dem Reaktionsgemisch reines Tetramethylphloretin zu isolieren.

Versuch I. 1 g wasserfreies Phloretin wurde in wenig Methanol gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung aus 6 cm³ Nitrosomethylurethan versetzt. Nach dreistündigem Stehen wurde eine Stunde am Rückflußkühler erwärmt und dann der Überschuß des Diazomethans mit den Lösungsmitteln verdampft. Das zurückgebliebene Öl wurde neuerlich in Äther aufgenommen und mit verdünnter Lauge zur Entfernung unvollständig methylierter Produkte ausgeschüttelt. Der Äther hinterließ nach dem Verdampfen einen kristallinen Rückstand, der, aus Methanol umgelöst, den F. P. 103—105° zeigte. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Trimethylphloretin lag bei 108°. Es liegt also noch nicht völlig reines Trimethylphloretin vor. Wie schon dieser Versuch zeigt, löst sich diese Verbindung nicht in wässrigen Alkalien.

Versuch II. 1 g wasserfreies Phloretin wurde wie oben mit Diazomethan behandelt, nur blieb die Lösung 14 Tage stehen. Auch hier konnten neben noch unvollständigerer methylierter Produkten nur Trimethylphloretin erhalten werden.

Versuch III. 2 g Aglukon wurden mit Diazomethan aus 12 cm³ Nitrosomethylurethan versetzt und 6 Tage stehen gelassen. Bei diesem Versuche wurde das Reaktionsgemisch bei 0.2 mm destilliert und die Fraktionen ab 170—180° und 180—200° auf ihren Methoxylgehalt untersucht. Die Fraktion 200—220° stellt fast reines Trimethylphloretin dar. Unterhalb 170° ging nichts über.

Fraktion 170°—180°:

3.023 mg Substanz gaben 6.764 mg AgJ.

Gef.: OCH₃ 29.56%.

Fraktion 180°—190°:

3·803 mg Substanz gaben 8·020 mg AgJ.

Ber. für $C_{18}H_{20}O_5 = C_{15}H_{11}O_2(OCH_3)_3$: OCH_3 29·43 %.

Gef.: OCH_3 27·86 %.

Ber. für $C_{19}H_{22}O_5 = C_{15}H_{10}O_2(OCH_3)_4$: OCH_3 37·56 %.

Da die reinsten Präparate von Trimethylphloretin bei zahlreichen Methoxylbestimmungen immer um ca. 1—2% zu tiefe Werte ergaben, so ist nach den obigen Analysenergebnissen vielleicht in der Fraktion 170—180° mit einem geringen Gehalt an Tetramethylphloretin zu rechnen.

Das Trimethylphloretin ist in wässrigen Alkalien unlöslich. Über die Azetylierung wurde schon früher berichtet.

Nach Zerewitinoff reagiert Trimethylphloretin mit einer Hydroxylgruppe.

0·2009 g Substanz gaben 15·4 cm³ Methan bei 22° und 736 mm.

Ber. für $C_{18}H_{20}O_5 = C_{15}H_{10}O(OH)(OCH_3)_3$: 5·06 %.

Gef.: 5·24 %.

Synthese des Trimethylphloretins.

Phlorazetophenontrimethyläther¹³ wurde nach den vorliegenden Literaturangaben mit $AlCl_3$ in den Phlorazetophenondimethyläther übergeführt¹⁴. Nach Kostanecki und Tambor¹⁵ kondensiert sich diese Verbindung mit Anisaldehyd zum 6-Oxy-4',2',4-trimethoxychalkon. Die Eigenschaften der von uns erhaltenen Verbindung stimmen mit den Angaben der Literatur überein.

Zur Hydrierung des Chalkons wurden 0·25 g mit 0·1 g Platin in absolutalkoholischer Lösung mit Wasserstoff reduziert. Bis zur Entfärbung der gelben Lösung waren 30 cm³ Wasserstoff verbraucht.

Das nach dem Filtrieren und Eindampfen der Lösung erhaltene Trimethylphloretin wurde aus Methylalkohol umgelöst. F. P. 110·5°.

Mischschmelzpunkt, mit dem Trimethylphloretin aus Trimethylphlorrhizin erhalten, 110·5°.

3·170 mg Substanz gaben 6·905 mg AgJ.

Ber. für $C_{18}H_{20}O_5 = C_{15}H_{11}O_2(OCH_3)_3$: OCH_3 29·43 %.

Gef.: OCH_3 28·78 %.

¹³ Kostanecki, Tambor, Ber. D. ch. G. 32, 1899, S. 2261.

¹⁴ Die gleichen Autoren, Ber. D. ch. G. 32, 1899, S. 2262.

¹⁵ Die gleichen Autoren, Ber. D. ch. G. 37, 1904, S. 792.