©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Die Konstitution des Phlorrhizins

Von

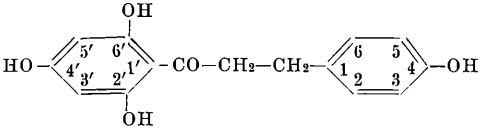
Fritz Wessely und Karl Sturm

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 Nouri[1] und neuerdings von Zemplen[2] 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.



(I)

Die letzte Möglichkeit scheidet aus, da von Cremer und Seuffert[3] bei der alkalischen Hydrolyse von Phlorrhizin neben *p*-Oxy-hydro-kumarsäure Phlorin, d. i. Phloroglucinglukosid 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 Tasaki[4] hat sich auf Grund von Adsorptionsmessungen an Phlorrhizin, Phloretin, Cotoin und anderen ähnlichen Verbindungen für diese Formel ausgesprochen. Eine von Pictet und Goudet[5] 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.

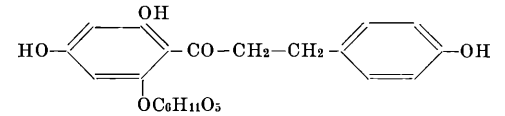
[3] M. Cremer und R. W. Seuffert, Ber. D. ch. G. *45*, 1912, S. 2565.

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

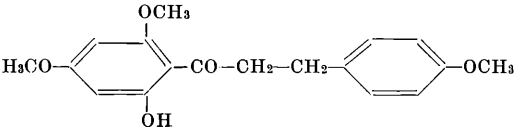
[5] A. Pictet und H. Goudet, Helv. chim. Acta 1919, II., S. 698.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

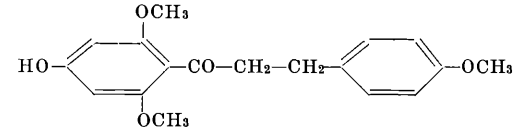
Wird das Glukosid vollständig methyliert und das entstandene Trimethylphlorrhizin hydrolysiert, so muß je nach der Stellung der Glukose eines der beiden möglichen Trimethylphloretine III oder IV entstehen.



(II)



(III)



(IV)

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 Tambor[6] 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 Bargellini[7] 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.

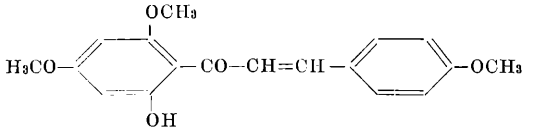
Sonach kommt dem Phlorrhizin die Konstitution II zu.

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.

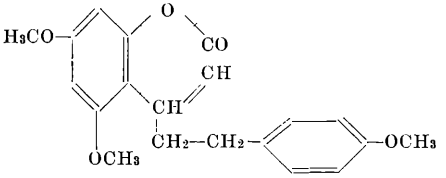
---

[6] St. v. Kostanecki, J. Tambor, Ber. D. ch. G. *37*, 1904, S. 792.
G. Bargellini, Gazz. chim. *44*, II., 1914, S. 421.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at



(V)



(VI)

VI wurde von uns auch durch Methylieren des schon von Ciamician und Silber[8] 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 Zemplen[9] dargestellt wurde und nach unseren Befunden die freie Hydroxylgruppe in der ortho-Stellung zur Ketogruppe haben muß.

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

Diese Beobachtungen erinnern an ähnliche Feststellungen, die von Sonn, Winzer und Bülow[10] beim Phlorazetophenon erhoben wurden. Diese Verbindung läßt sich weder mit Diazomethan noch mit Diazoäthan vollständig alkylieren[11], auch bei der Karbomethoxylierung und Benzoxylierung 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.

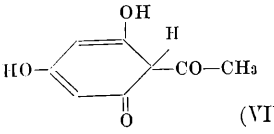
[9] G. Zemplen, l. c.

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

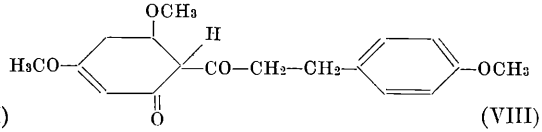
[11] Diese Beobachtungen kann der eine von uns (F. W.) voll bestätigen.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

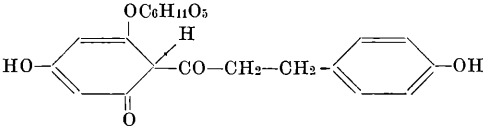
Auch für das Phlorrhizin wäre eine ähnliche tautomere Formel denkbar (IX). Doch wird man diese Formulierung ablehnen müssen, da sich das Glukosid, wie oben ausgeführt wurde, mit Diazomethan zum Trimethylderivat veräthern läßt.



(VII)



(VIII)



(IX)

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 Methylakohol 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 $[\alpha]_D^{24^0} = -58{\cdot}69^0$.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

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 Trimethylphloretin 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 Lohsteinschen 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, herrührend 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 vergärbarer 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 Trimethylphloretin 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 hydrolisiert. Das Aglukon wurde aus Methyl-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

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* CO_2 und 2·66 *mg* H_2O
2·460 *mg* „ „ 5·195 *mg* AgJ.
Ber. für $C_{18}H_{20}O_5 = C_{15}H_{11}O_2(OCH_3)_3$: C 68·32, H 6·38, OCH_3 29·43%.
Gef.: C 68·77, H 6·70, OCH_3 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* CO_2 und 2·44 *mg* H_2O.
Ber. für $C_{20}H_{22}O_6$: 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* CO_2 und 2·51 *mg* H_2O.
2·550 *mg* „ „ 4·915 *mg* AgJ.
Ber. für $C_{20}H_{20}O_5 = C_{17}H_{11}O_2(OCH_3)_3$: C 70·55, H 5·93, OCH_3 27·34%.
Gef.: C 70·58, H 6·01, OCH_3 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 Silber[12] 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 165° 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.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

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 Methylalkohol gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung aus 6 cm^3 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 kristallinischen Rückstand, der, aus Methylalkohol 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 wässerigen 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 methylierten Produkten nur Trimethylphloretin erhalten werden.

Versuch III. 2 *g* Aglukon wurden mit Diazomethan aus 12 cm^3 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.: OCH_3 29·56%

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

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 wässerigen Alkalien unlöslich. Über die Azetylierung wurde schon früher berichtet.

Nach Zerewitinoff reagiert Trimethylphloretin mit einer Hydroxylgruppe.

0·2009 *g* Substanz gaben 15·4 cm^3 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.

Phlorazetophenontrimethyläther [13] wurde nach den vorliegenden Literaturangaben mit $AlCl_3$ in den Phlorazetophenondimethyläther übergeführt [14]. Nach Kostanecki und Tambor [15] kondensiert sich diese Verbindung mit Anisaldehyd zum 6-Oxy-4′,2′,4-trimethoxy-chalkon. 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 cm^3 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] Konstanecki, 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.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse

Jahr/Year: 1929

Band/Volume: 138_2b_Supp

Autor(en)/Author(s): Wessely Friedrich, Sturm Karl

Artikel/Article: Die Konstitution des Phlorrhizins. 554-561