

Untersuchungen über Derivate des β -Methylanthrachinons.

III. Mitteilung.

Synthese des Frangula-Emodins

von

R. Eder und C. Widmer.

(25. IX. 23.)

Emodin ist eine Bezeichnung für eine Anzahl isomerer Substanzen, die als Trioxyderivate des Methylanthrachinons zu betrachten sind, und die in verschiedenen abführend wirkenden Arzneidrogen teils als solche, teils auch als Reduktionsprodukte, frei oder in Form von Methyläthern und Glukosiden vorkommen und zu den wirksamsten Stoffen dieser Drogen gehören. Genauer bekannt sind zurzeit zwei Emodine: das Frangula-Emodin (auch Rheum- oder Cascara-Emodin genannt) und das Aloë- (oder Senna-) Emodin, deren Verschiedenheit zuerst von *Oesterle*¹⁾ erkannt wurde.

Für das Aloë-Emodin ist die Konstitution eines [Oxymethyl]-3-dioxy-1,8-anthrachinons erwiesen²⁾. Die Konstitution des Frangula-Emodins war bis jetzt nicht endgültig festgestellt. Doch ist es nach den bisherigen Untersuchungen wahrscheinlich zu betrachten als ein 1,6,8-Trioxy-3-methylanthrachinon.

Das Frangula-Emodin ist als solches oder in Form der oben erwähnten Derivate bis jetzt besonders nachgewiesen worden in Rheum-Arten (besonders im chinesischen Rhabarber), in Rumex- und Polygonum-Arten, in Rhamnus Frangula (Faulbaumrinde), Rhamnus Purshiana (Cascara Sagrada-Rinde), Rhamnus cathartica (Kreuzdornbeeren), in Ventilago Madraspatana, in Cassia Tora, in der gelben Wandflechte (*Parmelia parietina*) und im Chrysarobin.

Das Frangula-Emodin wurde zuerst 1857 aufgefunden von *Warren de la Rue* und *Hugo Müller*³⁾ im Rhabarber. Sie gaben der Substanz den Namen Emodin. Warum, ist nicht sicher bekannt. *Flückiger*⁴⁾ bemerkt dazu: „Nach Rheum Emodi Wallich.

¹⁾ Arch. d. Pharm. **237**, 699 (1899); Schw. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **38**, 45 (1900).

²⁾ *Léger*, Journ. de Pharm. et de Chim. [7] **4**, 241 (1911); *Oesterle*, Arch. d. Pharm. **250**, 301 (1912).

³⁾ Soc. **10**, 298 (1857) und J. pr. **73**, 441 (1857).

⁴⁾ *Flückiger*, Pharmakognosie, III, p. 404.

Emodus, ein dem Himalaya beigelegter Name.“ *De la Rue* und *Müller* verwendeten aber zur Darstellung von Emodin nicht Rhizome von Rheum Emodi, sondern Chinesischen Rhabarber.

Im gleichen Jahre veröffentlichte *Casselmann*¹⁾ eine Studie über einen aus der Frangularinde isolierten Stoff, den er Frangulin benannte. *Kubly*²⁾ und *Faust*³⁾ gewannen den gleichen Körper durch Spaltung eines aus Frangularinde isolierten Glucosids und nannten ihn Avorninsäure bzw. Frangulinsäure. Doch zeigten erst *Liebermann* und *Waldstein*⁴⁾ 1876, dass in der Frangularinde ein Emodin vorkommt, das identisch ist mit dem Rheum-Emodin von *de la Rue* und *Müller*. *Schwabe*⁵⁾ stellte die Identität der Frangulinsäure mit dem Emodin fest, welche von *Liebermann* und *Waldstein* noch bezweifelt worden war und isolierte Emodin auch aus der Cascara Sagrada-Rinde. Seither ist das Frangula-Emodin, wie oben erwähnt, noch in vielen anderen Pflanzen gefunden worden, welche verschiedenen, zum Teil weit auseinanderstehenden Familien angehören. Bemerkenswert ist, dass das Frangula-Emodin in den Pflanzen meist begleitet ist von anderen Oxy-methylanthrachinonen; insbesondere findet man den Frangula-Emodin-Monomethyläther sehr häufig in Gesellschaft von Chrysophansäure (1,8-Dioxy-3-methylanthrachinon).

Die Zusammensetzung des Frangula-Emodins wurde erst nach geraumer Zeit sicher festgestellt. *De la Rue* und *Müller*⁶⁾ berechneten aus ihren Analysen die Formel $C_{40}H_{30}O_{13}$, ohne sie indes für den wahren Ausdruck der Molekulargröße zu halten. *Rochleder*⁷⁾ nahm die gleiche Formel an. *Skraup*⁸⁾ begnügte sich mit $C_{32}H_{24}O_{11}$, *Casselmann*⁹⁾ sogar mit $C_6H_6O_3$. Näher der Wahrheit kam *Faust*¹⁰⁾ mit $C_{14}H_{10}O_5$ bzw. $C_{14}H_8O_4$. Erst *Liebermann*¹¹⁾ ermittelte 1875 als richtigen Ausdruck für die Zusammensetzung des Frangula-Emodins die Formel $C_{15}H_{10}O_5$.

Die bisherigen Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Frangula-Emodins lassen sich wie folgt resumieren: *Faust* hat 1873 als erster den Körper als ein Anthrachinonderivat aufgefasst, und zwar als ein Dioxy-anthrachinon, ein isomeres Alizarin. *Liebermann*¹²⁾ bestätigte 1876, dass das Frangula-Emodin seinem ganzen chemischen Verhalten nach ein Anthrachinonderivat sei.

Um den der Emodinmolekel zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff zu erhalten, verwendeten verschiedene Bearbeiter (*Faust*¹³⁾, *Liebermann*¹⁴⁾, *Liebermann* und *Waldstein*¹⁵⁾, *Perkin* und *Hummel*¹⁶⁾, *Oesterle* und *Tisza*¹⁷⁾, *Krassowski*¹⁸⁾ die Zinkstaubdestillation. *Faust* wollte dabei Anthracen erhalten haben, *Liebermann* und die späteren Forscher hingegen konstatierten die Bildung von Methylanthracen. Grosse Unsicherheit bestand aber darüber, ob es sich um α -Methylanthracen (*Perkin*) oder

1) A. 104, 77 (1857).

2) Pharm. Ztschr. f. Russland 5, 160 (1867) und Jahresber. d. Pharm. 1867, p. 120.

3) Arch. Pharm. 137, 8 (1869) und A. 165, 229 (1873).

4) B. 9, 1775 (1876).

11) B. 8, 971 (1875).

5) Arch. d. Pharm. 26, 569 (1888).

12) A. 183, 161 (1876).

6) l. c.

13) A. 165, 229 (1873).

7) B. 2, 373 (1869).

14) B. 8, 970 (1875).

8) Wiener Akad. Ber. 70, 238 (1874).

15) B. 9, 1775 (1876).

9) l. c.

16) Soc. 65, 925 (1894).

10) l. c.

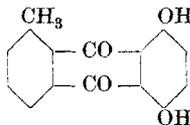
17) Arch. d. Pharm. 246, 432 (1908).

18) JK 40, 1502 (1908) u. 46, 1067 (1914) (C. 1909, I, 1, 772 resp. 1915, I, 2, 999).

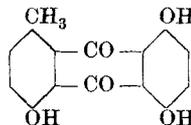
um β -Methylantracen (*Liebermann, Oesterle, Krassowski*) handle. Erst durch die Arbeiten von *Oesterle* und *Tisza*¹⁾ und entscheidend durch jene von *O. Fischer*²⁾ und *O. Fischer* mit *Sapper*³⁾ gelang der Beweis, dass hier β -Methylantracen vorliege, und 1911 konnten *O. Fischer, Falco* und *Gross*⁴⁾ Chrysophansäure, Frangula-Emodin, Aloë-Emodin, Barbaloin und Chrysarobin bestimmt als Derivate des β -Methylantracens ansprechen. Damit fielen die bisher für das Emodin aufgestellten Formeln, soweit sie die Methylgruppe in einer α -Stellung enthielten, ausser Betracht.

Inzwischen war auch die Frage nach Zahl und Stellung der Hydroxylgruppen in der Emodinmolekel mehrfach bearbeitet worden. Schon 1873 hatte *Faust*⁵⁾ ein Acetylderivat hergestellt, welches er als Diacetylkörper ansprach. *Liebermann*⁶⁾ erhielt ein Mono- und ein Triacetylderivat. Weitere Arbeiten über Acylierung und Alkylierung des Emodins von *Schwabe*⁷⁾, *Tschirch* und *Heuberger*⁸⁾, *Tschirch* und *Edner*⁹⁾, *Tschirch* und *Pool*¹⁰⁾, *Krassowski*¹¹⁾, *Oesterle* und *Johann*¹²⁾, *Jowett* und *Potter*¹³⁾, *Oesterle* und *Tisza*¹⁴⁾ liessen sicher erkennen, dass sich im Frangula-Emodin drei Hydroxylgruppen vorfinden.

Zur Frage der Stellung der Hydroxylgruppen im Emodin äusserten zuerst *Liebermann* und *Kostanecki*¹⁵⁾ die Ansicht, dass im Emodin die Konstitution der Chrysophansäure enthalten sei, da beide Substanzen nebeneinander in Pflanzen vorkommen und in ihrem chemischen Verhalten und in den Spektren nahezu übereinstimmen. Diese Ansicht wurde dann von den nachfolgenden Forschern ebenfalls übernommen. Da aber um jene Zeit die Konstitution der Chrysophansäure durchaus noch nicht erwiesen war, wichen die von verschiedenen Forschern aufgestellten Konstitutionsformeln erheblich voneinander ab. *O. Hesse*¹⁶⁾ äusserte zuerst bestimmte Ansichten über die Konstitution der Chrysophansäure und des Emodins und stellte für die Substanzen die Formeln



Chrysophansäure (n. Hesse)



Emodin (n. Hesse)

auf, ohne dieselben durch Tatsachen begründen zu können. Gegen die *Hesse*'schen Formeln erhob *Liebermann*¹⁷⁾ gewichtige Einwände und verurteilte in scharfen Worten

1) Arch. d. Pharm. **246**, 432 (1908).

2) J. pr. [2] **79**, 555 (1909).

3) J. pr. [2] **83**, 201 (1911).

4) J. pr. [2] **83**, 208 (1911).

5) A. **165**, 235 (1873).

6) B. **8**, 970 (1875). A. **183**, 161 (1876).

7) Arch. d. Pharm. **226**, 569 (1888).

8) Arch. d. Pharm. **240**, 569 (1902).

9) Arch. d. Pharm. **245**, 139 (1907).

10) Arch. d. Pharm. **246**, 315 (1908).

11) l. c.

12) Arch. d. Pharm. **248**, 476, 492 (1910).

13) Soc. **83**, 1329 (1903).

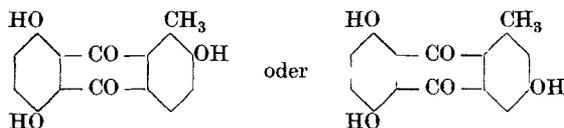
14) Arch. d. Pharm. **246**, 112, (1908).

15) B. **19**, 2327 (1886).

16) A. **309**, 73 (1899). Die von *O. Hesse* an anderen Stellen (J. pr. [2] **57**, 439 (1898), A. **309**, 72 (1899) und *Abderhaldens Biochem. Handlexikon* Bd. VII, 1, 139) für den Emodin-monomethyläther (= „Physcion“) bzw. das Entmethylierungsprodukt aufgestellten ebenfalls schlecht fundierten Formeln seien hier übergangen.

17) A. **310**, 364 (1900).

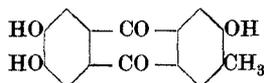
eine „Formelspielerei“ und eine „Spekulation“, welche sich „nicht entsprechend den experimentellen Grundlagen bescheidet“. Nach *Hesse* haben dann *Jowett* und *Potter*¹⁾ die Konstitution des Emodins diskutiert. Sie nehmen ebenfalls an, dass im Emodin die Konstitution der Chrysophansäure enthalten sei und geben für diese Ansicht drei Gründe: Da beide Substanzen in gewissen Pflanzen (speziell im Rhabarber) vergesellschaftet vorkommen, sei es sehr wahrscheinlich, dass beide dieselbe Molekel enthalten, und sich nur durch die Anwesenheit einer weiteren Hydroxylgruppe im Emodin unterscheiden. Beide Verbindungen verhalten sich ferner ähnlich gegenüber Kaliumschmelze und Oxydation mit Permanganat (man erhält kein Benzoësäurederivat); schliesslich geben beide bei der Zinkstaubdestillation dasselbe Methylantracen. Obwohl *Jowett* und *Potter* das Emodin als Derivat des α -Methylantracens betrachteten, möge hier die von ihnen aufgestellte Formel noch etwas näher betrachtet werden. Gestützt auf irrige Voraussetzungen kommen sie zur gleichen Chrysophansäureformel wie *Hesse*, verwerfen jedoch die *Hesse*'sche Emodinformel, weil Emodin einen Monomethyläther gebe, während die Chrysophansäure sich (mit Methyljodid) nicht methylieren lasse. Die Nicht-Methylierbarkeit nehmen sie, gestützt wohl auf die Erfahrungen von *Kostanecki* und *Dreher*, als Beweis für die α -Ständigkeit der Chrysophansäure-Hydroxyle an. Das im Emodin neu auftretende dritte Hydroxyl kann nach ihnen nicht in Orthostellung zu einem α -ständigen Hydroxyl stehen, weil die Alizarinruppierung dem Emodin färberische Eigenschaften verleihen müsste, die ihm fehlen. So bleiben nach *Jowett* und *Potter* für die Konstitution des Emodins nur folgende zwei Möglichkeiten:



Emodin (nach *Jowett* und *Potter*)

Versuche dieser Forscher, Verbindungen von solcher Konstitution synthetisch durch Kondensation von Oxysalicylsäure mit Oxytoluylsäuren herzustellen, schlugen aber fehl.

Im Gegensatz zu *Jowett* und *Potter* gelang es *Oesterle*²⁾ und *Oesterle* und *Tizza*³⁾, mit Dimethylsulfat ohne Schwierigkeit die Chrysophansäure in einen Dimethyläther und das Emodin in einen Trimethyläther überzuführen. Nun hatten *Kostanecki* und *Dreher*⁴⁾ im Jahre 1893 dargelegt, dass Hydroxylgruppen sich der Alkylierung entzogen, wenn sie in Orthostellung zu einem Carbonyl ständen. 1906 hatte *Graebe*⁵⁾ in der Reihe der Oxyanthrachinone ebenfalls die Erfahrung gemacht, dass α -ständige Hydroxylgruppen nicht oder nur schwer alkylierbar seien. Gestützt auf diese Angaben glaubten *Oesterle* und *Tizza* annehmen zu müssen, dass im Frangula-Emodin nur β -ständige Hydroxyle vorhanden seien und stellten vorübergehend die Formel auf:



¹⁾ Soc. **83**, 1329 (1903).

²⁾ Arch. d. Pharm. **243**, 438 (1905).

³⁾ Arch. d. Pharm. **246**, 114 (1908) und **248**, 480 (1910).

⁴⁾ B. **26**, 78 (1893).

⁵⁾ A. **349**, 201 (1906).

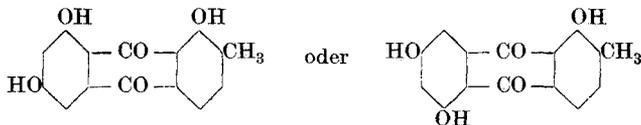
Auf Grund neuer Untersuchungen von *Tambor*¹⁾ und von *Oesterle* musste aber diese Formel bald wieder verlassen werden. *Tambor* zeigte, dass die sogenannte Regel von *Kostanecki* und *Dreher* keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen kann, und dass folglich aus der Methylierbarkeit keine zwingenden Folgerungen in bezug auf die Stellung der Hydroxyle gezogen werden können. Es erschien ferner auch fraglich, ob mit der Emodinformel von *Oesterle* und *Tisza*, nach welcher das Emodin ein homologes Oxyhystazarin wäre, die kirschrote Farbe der alkalischen Emodinlösung in Einklang zu bringen sei.

Oesterle und *Sypkens-Toxopéus*²⁾ studierten nun weiter die Reaktion zwischen Emodin und Chloressigester. Letzterer reagiert nach dem D.R.P. 158277 der Höchster Farbwerke besonders leicht mit β -ständigen Hydroxylgruppen. Sie erhielten in weit aus überwiegender Menge ein Mono-glykolsäurederivat, nur sehr wenig Di-glykolsäureprodukt, und schlossen daraus, dass nur einer einzigen Hydroxylgruppe des Frangula-Emodins die β -Stellung zuzuweisen sei. Sie konstatierten ferner, dass die beiden anderen, vermutlich α -ständigen Hydroxyle, nicht gleichwertig sind, indem das eine, wenn auch sehr unvollkommen, mit Chloressigester noch reagiert, während das andere überhaupt nicht in Reaktion tritt³⁾.

Oesterle und *Sypkens-Toxopéus* suchten ferner noch Aufschluss über die Stellung der Hydroxyle zu erhalten, indem sie die Zahl der α -ständigen Nitrogruppen im Tetranitro-emodin bestimmten. Nach den bisherigen Erfahrungen treten nur α -ständige Nitrogruppen mit Anilin in Reaktion. *Oesterle* und *Sypkens-Toxopéus* konnten nun nachweisen, dass zwei Nitrogruppen reagieren, also α -ständig anzunehmen wären, während den zwei nicht in Reaktion tretenden Nitrogruppen β -Stellungen zugewiesen werden müssten. Da ferner auch für die Methylgruppe die β -Stellung erwiesen ist, so würden für die drei Hydroxylgruppen im Tetranitro-emodin zwei α -Stellungen und eine β -Stellung verfügbar sein.

Ausser den zwei α -ständigen Nitrogruppen reagieren beim Tetranitro-emodin auch alle drei Hydroxyle mit Anilin. Nach dem D.R.P. 89090 der Elberfelder Farbfabriken erfolgt die Substitution von Hydroxylgruppen durch $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ besonders leicht, wenn in den nitrierten Oxy-anthrachinonen Hydroxyle zu Nitrogruppen in p -Stellung stehen. Daraus schliessen *Oesterle* und *Sypkens-Toxopéus*, dass zwei Hydroxylgruppen α -ständig seien, und zwar in verschiedenen Kernen stehen müssen, die von *Hesse* sowie von *Jovett* und *Potter* angenommene Chinizarin-Stellung demnach im Emodin nicht vorhanden sein kann.

Da ferner die β -ständige Hydroxylgruppe nicht in einer Alizarinstellung angenommen werden kann und im Tetranitro-emodin ein Hydroxyl besonders stark sauer ist, was durch Nachbarstellung zweier Nitrogruppen erklärlich erscheint, so kommt nach *Oesterle* und *Sypkens-Toxopéus* für das Emodin eine der beiden folgenden Konstitutionsformeln in Betracht:

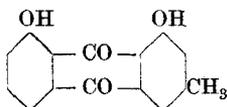


¹⁾ B. **43**, 1882 (1910).

²⁾ Arch. d. Pharm. **249**, 311 (1911).

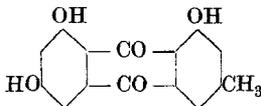
³⁾ Vergl. bezüglich der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Chryszin-hydroxyle auch *Oesterle* und *Johann*, Arch. d. Pharm. **248**, 493—496 (1910) und *Oesterle* und *Haugseth*, Arch. d. Pharm. **253**, 335 (1912).

Die Annahme von *Liebermann* und *Kostanecki* und von *Jowett* und *Potter*, dass im Emodin die Konstitution der Chrysophansäure enthalten sei, wurde auch von *Oesterle*¹⁾ als richtig weiterhin aufrecht erhalten. 1912 konnte nun für die Chrysophansäure durch *Léger*²⁾ und durch *Oesterle*³⁾ die Formel



bis auf die fehlende Synthese bewiesen werden. *Oesterle*⁴⁾ hält es nun für wahrscheinlich, dass auch das Frangula-Emodin ein Chrysazinderivat sei, also die zwei α -ständigen Hydroxyle in der 1,8-Stellung enthalte. Da ferner in der Chrysophansäure für die Methylgruppe die Stellung 3 erwiesen war, und durch *O. Fischer* und *Gross*⁵⁾ gezeigt wurde, dass in der Emodinsäure (der durch Oxydation des Frangula-Emodins erhaltlichen Carbonsäure) wie im Rhein (1,8-Dioxy-3-carbonsäure) die Carboxylgruppe gegen CO_2 -absplattend Eingriffe sehr beständig ist, so musste wohl auch im Emodin die Methylgruppe nicht in 2, sondern in 3 stehen. Die dritte Hydroxylgruppe des Emodins ist nach den Untersuchungen von *Oesterle* und *Sypkens-Toxopéus* β -ständig anzunehmen; sie kann nicht in Orthostellung zu einem α -ständigen Hydroxyl stehen, weil sonst die Verbindung ein homologes 1,2,8-Trioxo-anthrachinon darstellen würde, was nach der Lösungsfarbe in Alkali nicht anzunehmen ist. Es bleibt daher für die dritte Hydroxylgruppe nur die Stelle 6 übrig.

Die wahrscheinlichste Formel für die Konstitution des Emodins ist daher die folgende:



Dass im Emodin im Gegensatz zur Chrysophansäure eine β -ständiges Hydroxyl anzunehmen ist, wird weiter noch wahrscheinlich gemacht durch die Untersuchungen von *Oesterle* und *Haugseth*⁶⁾, nach welchen nur das Emodin, nicht aber die Chrysophansäure, ein Pyridinsalz bildet. Nach den Beobachtungen von *Pfeiffer*⁷⁾ sind zu solcher Salzbildung nur Oxy-anthrachinone mit β -ständigen Hydroxylgruppen befähigt.

Fassen wir die Ergebnisse der mühsamen bisherigen Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Emodins zusammen, so ergibt sich folgendes:

Als *sicher erwiesen* können gelten: die Anthrachinonnatur des Frangula-Emodins, die β -Stellung der Methylgruppe, und die Anwesenheit von drei kernständigen Hydroxylgruppen. Als *sehr wahrscheinlich* können gelten:

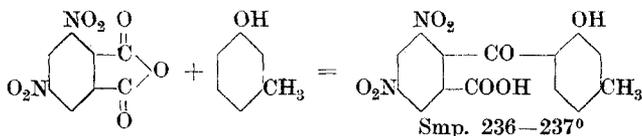
- 1) Arch. d. Pharm. **249**, 448 (1911).
- 2) C. R. **153**, 114 (1911); **154**, 281 (1912).
- 3) Arch. d. Pharm. **250**, 301 (1912).
- 4) Arch. d. Pharm. **250**, 305 (1912).
- 5) J. pr. [2] **84**, 369 (1911).
- 6) Arch d. Pharm. **253**, 327 (1915).
- 7) B. **47**, 1570 (1914).

1. dass zwei Hydroxyle in Chrysazinstellung (1,8) und die Methylgruppe in 3 stehen, wie in der Chrysophansäure;
2. dass das dritte Hydroxyl in β , und zwar nicht benachbart zu einem α -ständigen Hydroxyl steht.

Gestützt auf diese Arbeiten über die wahrscheinlichste Konstitutionsformel des Frangula-Emodins, haben wir nun die Synthese des Körpers versucht, um damit zugleich die Frage der Konstitution endgültig aufzuklären.

Verschiedene Versuche Frangula-Emodin künstlich herzustellen sind bereits in der Literatur beschrieben. Während *Jowett* und *Potter*, wie oben erwähnt, eine Totalsynthese des Körpers erstrebten, versuchten verschiedene andere Forscher (*Liebermann*¹⁾, *Tschirch* und *Heuberger*²⁾, *Oesterle* und *Johann*³⁾ denselben durch Oxydation von Chrysophansäure unter verschiedenen Bedingungen zu gewinnen. *Oesterle* und *Johann* erhielten bei derartigen Versuchen mehrmals Produkte, die um 250° schmolzen und in Soda löslich waren, doch in so geringen Mengen, dass eine eventuelle Identifizierung mit Emodin nicht möglich war.

Bei unseren synthetischen Versuche, der zum erwünschten Ergebnis geführt hat, gingen wir im Prinzip analog vor wie bei der von uns bereits beschriebenen Synthese der Chrysophansäure⁴⁾. Wir kondensierten in erster Stufe 3,5-Dinitrophthalsäure und m-Kresol mittels Aluminiumchlorid. Die Reaktion wird ebenso vorteilhaft wie bei der Chrysophansäure mit einem grossen Überschuss von m-Kresol ohne weiteres Verdünnungsmittel ausgeführt⁵⁾. Man erhält neben geringen Mengen harziger Produkte die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoesäure:



Dass das erhaltene Kondensationsprodukt vorstehender Konstitution entspricht, schliessen wir einerseits aus den bei der Chrysophansäuresynthese⁶⁾ bereits erwähnten Erfahrungen von *Ullmann* und *Schmidt* und von uns selbst, nach welchen bei der Kondensation von Phenolen und Phthalsäure mit Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel der Eingriff in Orthostellung zum phenolischen Hydroxyl erfolgt,

¹⁾ A. 183, 173 (1876).

²⁾ Arch. d. Pharm. 240, 607 (1902).

³⁾ Diss. Bern 1910.

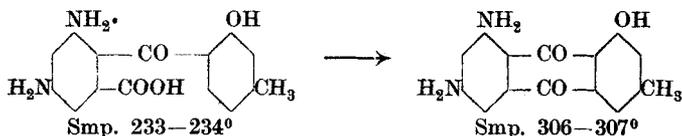
⁴⁾ Helv. 5, 3 (1922).

⁵⁾ Helv. 6, 420 (1923).

⁶⁾ Helv. 5, 8 (1922).

und andererseits aus der Tatsache, dass die entstandene Benzoylbenzoëssäure durch Ringschluss und Ersatz der Nitrogruppen durch Hydroxyle Frangula-Emodin liefert, für welches die 1,6,8-Stellung der Hydroxyle nachstehend endgültig bewiesen wird.

Ebensowenig, wie es nun früher¹⁾ gelungen war, die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-6-nitrobenzoëssäure und die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3-nitrobenzoëssäure nach den gebräuchlichen Methoden direkt zu einem Nitro-oxy-methylanthrachinon zu kondensieren, war der direkte Ringschluss zum Anthrachinon bei der oben erhaltenen Benzoyl-dinitrobenzoëssäure durchzuführen. Hingegen konnte die durch Reduktion erhaltene 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-diaminobenzoëssäure nun in zweiter Stufe mit Schwefelsäure zum 1-Oxy-3-methyl-6,8-diamino-anthrachinon kondensiert werden.



Die Metastellung der Aminogruppen in der Benzoyl-diaminobenzoëssäure verunmöglichte die Überführung dieser Säure in die Benzoyl-dioxybenzoëssäure. Versuche, durch partielle Reduktion der Benzoyl-dinitrobenzoëssäure und Diazotierung und Verkochung zu einer Benzoyl-nitrooxybenzoëssäure und durch Wiederholung dieser Reaktionen zur Benzoyl-dioxybenzoëssäure zu gelangen, scheiterten an dem Umstande der ausserordentlichen Alkaliempfindlichkeit der 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoëssäure.

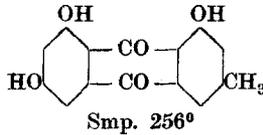
Wir erwähnten früher²⁾ bei der 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3-nitrobenzoëssäure die Erscheinung, dass durch Kochen mit Soda- oder Alkalilösungen ein stickstoff-freier, Alkalisalze bildender, aber nicht acetylierbarer und nicht zu einem Anthrachinon kondensierbarer, weisser Körper entsteht, über dessen Konstitution wir vorläufig noch nicht näher orientiert sind. Ganz analoge Verhältnisse treffen wir auch hier an, nur ist die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoëssäure noch viel alkaliempfindlicher als das Mononitroderivat, indem sogar Ammoniak eine Zersetzung hervorruft. Dabei wird sicher *eine* Nitrogruppe (offenbar die zum Carbonyl benachbarte) abgespalten, und nebenbei erfolgen wohl noch andere Veränderungen in der Molekel. Es entsteht ein in gelblich-weissen Nadeln krystallisierender Körper unbekannter Konsti-

¹⁾ Helv. 5, 9 (1922).

²⁾ Helv. 5, 11 (1922) und Helv. 6, 419 (1923).

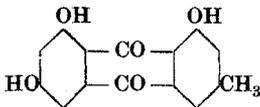
tution, der bei 251^o—252^o schmilzt. Die Analyse stimmt auf eine Oxy-methyl-benzoyl-mononitrobenzoësäure, aber der Körper konnte nicht mit einer durch Kondensation von α - oder β -Nitrophthalsäure-anhydrid mit m-Kresol erhaltenen Benzoyl-nitrobenzoësäure indentifiziert werden.

Das durch die zweite Kondensation erhaltene 1-Oxy-3-methyl-6,8-diamino-anthrachinon wurde durch Diazotieren und Verkochen übergeführt in das 1,6,8-Trioxy-3-methylanthrachinon:

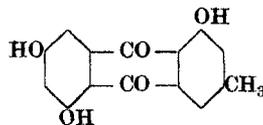


Es wäre interessant gewesen, analoge Variationen wie bei der Chryso-phansäuresynthese auszuführen und die Kondensation des m-Kresols mit Diamino- und Dioxyphthalsäure vorzunehmen. Die 3,5-Dinitrophthalsäure spaltet jedoch bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure Kohlendioxyd ab, um in 3,5-Diaminobenzoësäure überzugehen. Somit waren Diamino- und Dioxyphthalsäure auf diesem Wege nicht zugänglich. Es sind jedoch Untersuchungen im Gange, die bezwecken, diese Körper auf andere Weise darzustellen.

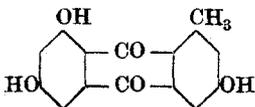
An dieser Stelle seien nun noch kurz die Schlüsse erörtert, die sich aus der beschriebenen Synthese des Frangula-Emodins für die Konstitution des Körpers ziehen lassen. Wenn m-Kresol mit 3,5-Dinitrophthalsäure kondensiert und das Reaktionsprodukt unter Ersatz der beiden Nitrogruppen durch Hydroxyle in ein Trioxy-methylanthrachinon verwandelt wird, so sind theoretisch vier Reaktionsprodukte möglich, welche durch nachstehende Formeln veranschaulicht werden:



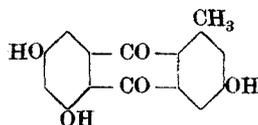
I



II



III



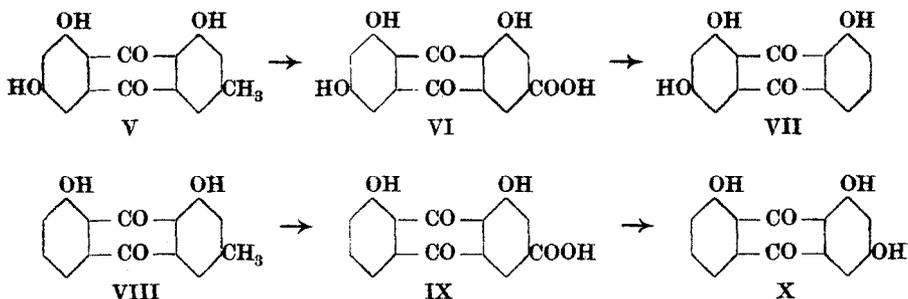
IV

Die Formeln III und IV fallen für das einzige, bei der vorstehend beschriebenen Kondensation erhaltene Trioxy-methylanthrachinon ausser Betracht, und zwar aus zwei Gründen:

1. weil das erhaltene Trioxy-methylantrachinon identisch ist mit dem natürlichen Frangula-Emodin, welches mit Sicherheit als ein Derivat des β -Methylantrachinons erwiesen wurde;

2. weil nach den Erfahrungen von *Ullmann* und *Schmidt* und unseren eigenen bei der Aluminiumchlorid-Kondensation von Phthalsäure mit Phenolen der Angriff in der Hauptsache resp. ausschliesslich in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl erfolgt.

Formel II fällt für das erhaltene Trioxy-methylantrachinon und damit für das Frangula-Emodin ebenfalls ausser Betracht. Schon S. 972 wurde auf Grund der bisherigen Arbeiten über die Konstitution des Emodins der Schluss gezogen, dass in diesem Körper sehr wahrscheinlich zwei Hydroxyle in Chrysazinstellung (1,8) stehen müssten wie in der Chrysophansäure. Um jedoch diese Frage sicher zu entscheiden, hat der eine von uns in Gemeinschaft mit *F. Hauser* in einer noch zu veröffentlichenden Arbeit die Methylgruppe des Emodins eliminiert durch Umwandlung in die Carboxylgruppe und *Hoffmann'schen* Abbau (Formeln V, VI, VII). Dabei wurde das nämliche 1,3,8-Trioxy-antrachinon erhalten, das *Oesterle*¹⁾ aus Chrysophansäure durch Überführung in Rhein und Ersatz der Carboxylgruppe durch Hydroxyl gewonnen hat (Formeln VIII, IX, X):



Damit ist erwiesen: 1. dass im Frangula-Emodin zwei Hydroxylgruppen in Chrysazinstellung stehen und 2. dass die dritte Hydroxylgruppe des Frangula-Emodins in Metastellung zu einem dieser Hydroxyle steht wie die Methylgruppe in der Chrysophansäure.

Da das eine Ausgangsmaterial bei der Synthese des Frangula-Emodins m-Kresol ist, ergibt sich ferner eindeutig, dass die Methylgruppe des Emodins ebenfalls in m-Stellung zu einer α -ständigen Hydroxylgruppe und zwar im anderen Kern steht wie das β -ständige Hydroxyl.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 250, 301 (1912).

Damit ist die Konstitution des Frangula-Emodins entsprechend obiger Formel V sicher erwiesen und durch die Synthese des Körpers bestätigt.

Experimenteller Teil.

Darstellung von 3,5-Dinitrophthalsäure.

Es sind verschiedene Darstellungsmethoden für 3,5-Dinitrophthalsäure bekannt. Durch Oxydation der 4,6-Dinitro-*o*-toluylsäure erhielten wir die gewünschte Phthalsäure rein und in guter Ausbeute.



Da wir bei der *Darstellung der 4,6-Dinitro-*o*-toluylsäure* von den Angaben von *Jakobsen* und *Wiers*¹⁾, die den Körper durch Nitrieren von 4- oder 6-Nitro-*o*-toluylsäure erhielten, abwichen, möge unsere Methode angegeben werden.

In ein unter 0° abgekühltes Gemisch von 250 cm³ konz. Schwefelsäure und 250 cm³ konz. Salpetersäure (d = 1,52) werden 50 gr *o*-Toluylsäure in kleinen Portionen so eingetragen, dass die Temperatur nicht über 30° steigt, da sonst die Reaktion leicht zu weit geht. Man lässt die Temperatur immer wieder unter 0° sinken, bevor man weitere Portionen zugibt. Nachdem alles eingetragen ist, wird noch eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, die Mineralsäure mit wenig Wasser ausgewaschen und das Produkt getrocknet. Es stellt reine 4,6-Dinitro-*o*-toluylsäure dar. Die Ausbeute beträgt 95% der Theorie.

Die *Überführung der 4,6-Dinitro-*o*-toluylsäure in 3,5-Dinitrophthalsäure* erfolgt nach den Angaben von *Racine*²⁾ durch fünfständiges Erhitzen mit Salpetersäure (1,15) auf 170°. Beim Arbeiten nach dieser Vorschrift erhielten wir in den Bombenröhren sehr hohe Drucke. Die Aufarbeitung des Röhreninhaltes zeigte, dass neben Pikrinsäure kleine Mengen Dinitrophthalsäure gebildet waren; die Hauptmenge des Reaktionsproduktes bestand aber aus 3,5-Dinitrobenzoesäure, welche sich aus der Dinitrophthalsäure durch Kohlendioxyd-Abspaltung bildet. Diese Tatsache erklärt auch den hohen Druck, der in den Röhren entstand. Um diese Zersetzung zu vermeiden, verfahren wir wie folgt.

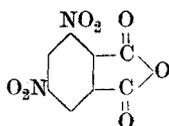
¹⁾ B. 16, 1957 (1883).

²⁾ A. 239, 77 (1887).

10 gr 4,6-Dinitro-o-toluylsäure und 50 cm³ Salpetersäure (1,15) wurden im Rohr während 5 Stunden auf nur 160° erhitzt. Der entstehende Druck war unbedeutend. Der Röhreninhalt und das Waschwasser wurden durch Glaswolle von geringen Mengen auskrystallisierter Pikrinsäure und Spuren unveränderter Dinitrotoluylsäure abfiltriert. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung konnte dann ohne Gefahr zur Trockne verdampft werden. Der Verdampfungsrückstand bestand aus 3,5-Dinitrophthalsäure, die noch durch kleine Mengen Pikrinsäure verunreinigt war und bei 224 bis 226° schmolz. Ausbeute 63 gr, entsprechend 93% der Theorie.

Will man die Nitrosäure ganz rein darstellen, so versetzt man zweckmässig die konz. ätherische Lösung mit Benzol, wobei die Säure nach kurzer Zeit in weissen Nadeln auskrystallisiert.

Darstellung von 3,5-Dinitrophthalsäure-anhydrid.



Da bei der Kondensation nach *Friedel-Crafts* die Phthalsäureanhydride bessere Ausbeuten¹⁾ ergeben als die Säuren, wurde auch von Dinitrophthalsäure das Anhydrid dargestellt. Wir versuchten zunächst dasselbe durch Erhitzen der Säure bis nahe zum Schmelzpunkt zu gewinnen. Bei 200—215° erfolgte starke Wasserdampfentwicklung, die Substanz wurde immer dunkler und bildete eine braune harzige Masse, bevor die Wasserabspaltung beendet war. Das Produkt konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Zur Darstellung des Dinitrophthalsäure-anhydrides haben wir die nicht ganz reine Säure (Verdampfungsrückstand der oben erwähnten ätherischen Lösung) mit 5 Teilen Essigsäure-anhydrid während 10 Minuten gekocht, wobei noch etwas verunreinigende nitrose Gase ausgetrieben wurden. Man konzentriert möglichst stark und versetzt mit Benzol, bis keine weitere Fällung mehr entsteht. Die ausgeschiedene Krystallmasse wird abgenutscht und getrocknet und stellt reines Dinitrophthalsäure-anhydrid dar. Smp. 163—164°.

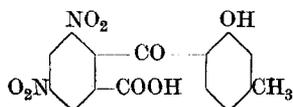
5,279 mgr Subst. gaben 0,568 cm³ N₂ (18°, 720 mm)
 C₈H₂O₇N₂ Ber. N 11,77% Gef. N 11,97%

¹⁾ Helv. 6, 421 (1923).

Das 3,5-Dinitrophthalsäure-anhydrid krystallisiert in weissen derben Nadeln, die hygroskopisch sind. Es ist löslich in Eisessig und in Alkohol, schwerer in Äther, fast unlöslich in Benzol, unlöslich in Ligroin. In Wasser löst es sich allmählich unter Umwandlung in Dinitrophthalsäure.

Kondensation von 3,5-Dinitrophthalsäure-anhydrid und m-Kresol.

30 gr 3,5-Dinitrophthalsäure-anhydrid werden in 300 cm³ m-Kresol in der Wärme gelöst. Bei 110—120° setzt man unter Rühren allmählich 60 gr pulverisiertes Aluminiumchlorid zu. Man belässt drei Stunden bei 120—130°, nach welcher Zeit die Chlorwasserstoffentwicklung aufhört. Der Kolbeninhalt erscheint dann als gelbbraune breiige Masse. Man fügt noch warm ca. 10-proz. Salzsäure zu, zersetzt die Aluminiumchlorid-Doppelverbindung durch Erwärmen und treibt das überschüssige m-Kresol durch Wasserdampf ab. Der Kolben enthält dann eine gelbe Lösung, schöne gelbbraune Krystalle und einen harzartigen Kuchen, der alsbald krümelig wird. Nach dem Erkalten wird filtriert und der Filtrerrückstand wiederholt mit Benzol ausgekocht. Durch Konzentration der getrockneten Benzollösung erhält man die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoësäure



in derben gelben Krystallen vom Smp. 234—236°. Ausbeute 39 gr entsprechend 90% der Theorie. Durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle wird die Säure rein erhalten in derben grünlich-gelben Blättchen vom Smp. 236—237°.

5,953 mgr Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (18°, 724 mm)
 C₁₅H₁₀O₈N₂ Ber. N 8,09% Gef. N 8,28%

Die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoësäure löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelblich-grüner Farbe. Sie ist leicht löslich in Alkohol und Eisessig, löslich in Äther, schwer löslich in Benzol und Wasser.

Umwandlungsprodukt der 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoësäure durch Einwirkung von Alkalien.

Die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoësäure löst sich in Alkalien und in Ammoniak mit dunkelgelber Farbe. Die Lösungen werden beim Kochen und Konzentrieren immer heller unter Abscheidung

weisser Flocken, welche nach dem Erkalten abfiltriert werden. Der Filterinhalt wird mit konzentrierter Alkalilösung gewaschen, in Wasser gelöst und durch Ansäuern ausgefällt. Durch Umkrystallisieren des Niederschlages aus verdünntem Alkohol oder aus Essigsäure erhält man weisse Nadeln, die unter Zersetzung bei 251—252° schmelzen.

4,036 mgr Subst. gaben 0,1686 cm³ N₂ (20°, 724 mm)
 C₁₅H₁₁O₆N Ber. N 4,65% Gef. N 4,64%

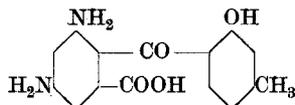
Die Analyse stimmt sehr gut auf eine Oxy-methyl-benzoyl-mononitrobenzoësäure. Molekulargewichtsbestimmungen wurde noch nicht ausgeführt. Mischproben des Körpers mit Oxy-methyl-benzoyl-nitrobenzoësäuren, erhalten durch Kondensation von α - und von β -Nitrophthalsäure mit m-Kresol, zeigten aber starke Schmelzpunktserniedrigung.

Der Körper ist ziemlich leicht löslich in Alkohol und in Eisessig und kann durch Versetzen dieser Lösungen mit Wasser krystallinisch erhalten werden, während die eben erwähnten Oxy-methyl-benzoyl-nitrobenzoësäuren aus mit Wasser verdünnten Lösungsmitteln immer ölig ausfallen. In konz. Schwefelsäure löst sich der Körper mit gelber Farbe, in konz. Alkalien ist er unlöslich, verdünnte Alkalien lösen ihn farblos. Der Körper hat sauren Charakter, seine Salze sind in konz. Alkalien schwer, in Wasser leicht löslich. Versuche, die Substanz zu einem Anthrachinon zu kondensieren, verliefen negativ.

Die Substanz verhält sich also ganz analog wie der früher bei der Chrysophansäuresynthese beschriebene weisse Körper; in beiden Fällen ist eine Nitrogruppe (offenbar die dem Carbonyl benachbarte) ausgetreten.

Bei der Reduktion mit Ferrosulfat und Ammoniak ergibt die Substanz einen Aminokörper, der unter Zersetzung bei 305—306° schmilzt. Er krystallisiert in schönen gelben Nadeln. — Auch der Aminokörper lässt sich nach den gebräuchlichen Methoden nicht zu einem Anthrachinonderivat kondensieren.

2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-diaminobenzoësäure.



70 gr kryst. Ferrosulfat werden in 500 cm³ Wasser gelöst und in der Siedehitze mit 120 cm³ konz. Ammoniaklösung versetzt. Dazu fügt man

eine alkoholische Lösung von 5 gr 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-dinitrobenzoësäure, wobei sofort Reduktion eintritt. Man kocht 15 Minuten und filtriert. Das Eisenhydroxyd wird noch mehrmals mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden nach dem Vertreiben des überschüssigen Ammoniaks mit Essigsäure angesäuert, wobei die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-diaminobenzoësäure krystallinisch ausfällt. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man sie in schwach gelblich gefärbten Nadeln, die bei 233—234° schmelzen.

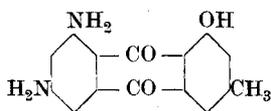
3,594 mgr Subst. gaben 0,299 cm³ N₂ (18°, 711 mm)

C₁₅H₁₄O₄N₂ Ber. N 9,79% Gef. N 9,13%

Die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-diaminobenzoësäure ist leicht löslich in Alkohol und in Essigsäure, schwer löslich in Benzol. In Alkalien und in konz. Schwefelsäure löst sie sich mit gelber Farbe.

Es wurde versucht, die Aminosäure unter verschiedenen Bedingungen in die Benzoyl-dioxybenzoësäure überzuführen; doch erfolgte schon beim Diazotieren Ausscheidung harziger Produkte, was bei der m-Phenylendiamingruppierung zu erwarten war.

6,8-Diamino-1-oxy-3-methylanthrachinon.



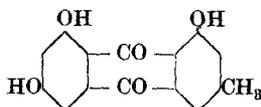
Die 2'-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3,5-diaminobenzoësäure wird bei 160—170° in konz. Schwefelsäure eingetragen und kurze Zeit bei dieser Temperatur belassen. Man giesst auf Eis, filtriert den rotbraunen Niederschlag ab, wäscht ihn säurefrei, trocknet und extrahiert mit Benzol. Die Benzollösungen werden mit verd. Sodalösung geschüttelt zur Entfernung der verunreinigenden Sulfosäuren. Beim Versetzen der konz. Benzollösungen mit Ligroin fällt das 6,8-Diamino-1-oxy-3-methylanthrachinon aus. Der Körper krystallisiert in derben roten Nadeln vom Smp. 306—307°.

3,96 mgr Subst. gaben 3,48 cm³ N₂ (21°, 725 mm)

C₁₅H₁₂O₃N₂ Ber. N 10,4% Gef. N 9,73%

Die Substanz ist leicht löslich in Benzol und in Eisessig, unlöslich in Wasser. In Lauge ist sie in der Hitze löslich, beim Erkalten scheidet sich ein Alkalisalz aus. Konz. Schwefelsäure löst mit gelber Farbe.

1,6,8-Trioxy-3-methylanthrachinon



1 Teil 1-Oxy-3-methyl-6,8-diaminoanthrachinon wird in 10 Teilen konz. Schwefelsäure gelöst. Man versetzt bei gewöhnlicher Temperatur mit Natriumnitrit, bis ein geringer Überschuss von salpetriger Säure nachweisbar ist. Zur Verkochung erhitzt man eine Stunde auf dem Wasserbad und giesst dann auf Eis. Der gewaschene und getrocknete Niederschlag wird mit Benzol aufgenommen. Die Benzollösungen schüttelt man mit verdünnter Sodalösung wiederholt aus und versetzt die rot gefärbten, filtrierten Sodalösungen mit Salzsäure. Der erhaltene Niederschlag wird aus Pyridin und Wasser wiederholt umkrystallisiert, wobei das 1,6,8-Trioxy-3-methylanthrachinon in orangefarbenen Nadeln vom Smp. 256^o erhalten wird.

Der Körper erwies sich in seinem ganzen Verhalten als identisch mit dem natürlichen Frangula-Emodin.

Zur weiteren Identifizierung wurden die Acetyl- und Benzoylderivate hergestellt. Auch diese erwiesen sich als übereinstimmend mit den entsprechenden Produkten aus natürlichem Frangula-Emodin.

Das synthetische Emodin kann ferner nach bereits bekannten Verfahren einerseits durch Oxydation in Emodinsäure (1,6,8-Trioxyanthrachinon-3-carbonsäure), andererseits durch Reduktion in Emodin-anthranol bezw. Emodin-anthron (Bestandteil des natürlichen Chrysarobins) übergeführt werden. Es sind daher durch die oben beschriebene Synthese des Frangula-Emodins auch erste Totalsynthesen dieser beiden Körper realisiert.

Zürich, Pharmazeut. Inst. d. Eidg. Techn. Hochschule.