

87. R. Eder und F. Hauser:

Neue Untersuchungen über das Chrysarobin.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.)

Eingegangen am 29. April 1925.

II. Untersuchungen über die Chrysarobinbestandteile.

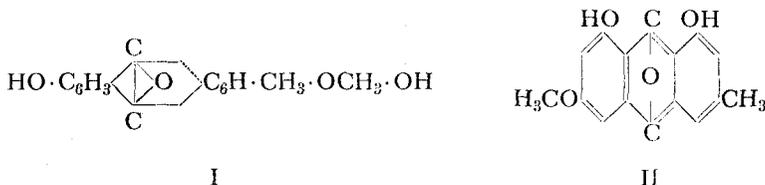
In einer vorangehenden Publikation¹⁾ sind von uns als Bestandteile des Chrysarobins folgende Stoffe nachgewiesen worden: Chrysophansäure, Emodin, Emodinmonomethyläther, Chrysophansäureanthron, Emodinanthronmonomethyläther, Dehydroemodinanthranolmonomethyläther und Ararobinol. Die autoxydablen Reduktionsprodukte der Chrysophansäure und des Emodinmonomethyläthers, die früher als Anthranole aufgefaßt wurden, konnten als Anthrone erwiesen werden.

Die Konstitution der Chrysophansäure, des Emodins und des Emodinmonomethyläthers ist aufgeklärt und von Eder u. Widmer durch die Synthese bestätigt worden²⁾.

Noch nicht sicher bekannt ist hingegen die Natur der nichtautoxydablen, dimolekularen Reduktionsprodukte von Oxymethylanthrachinonen, nämlich des Dehydroanthranolmonomethyläthers und des Ararobinols. Nachfolgende Arbeit beschäftigt sich einläßlicher mit diesen Chrysarobinbestandteilen.

I. Untersuchung des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers.

Der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther wurde zuerst von Tutin und Clewer³⁾ im Chrysarobin aufgefunden und seine Anwesenheit in demselben von Eder⁴⁾ in einer späteren Publikation bestätigt. Erstere gaben ihm auf Grund der Elementaranalyse die Formel $C_{16}H_{12}O_4$ und schrieben ihm die folgende Konstitution (I) zu.



Dehydroemodinanthranolmonomethyläther nannten sie diesen Körper, weil er sich durch einen Mindergehalt von zwei Atomen Wasserstoff vom Emodinanthronmonomethyläther unterscheidet.

¹⁾ Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. II, 1925, Heft 5.

²⁾ Helvetica Chimica Acta V, 3 (1922); VI, 419 (1923); VI, 966 (1923); VIII, 126, 140 (1925).

³⁾ Journ. of the chem. soc. London 101, 290 (1912).

⁴⁾ Archiv d. Pharm. 253, 1 (1915).

Auch die Analysendaten von Eder⁵⁾ stimmen auf dieselbe Bruttoformel. Durch Reduktion entsteht Emodinanthronmonomethyläther und durch Oxydation Emodinmonomethyläther. Ein Acetylderivat darzustellen gelang genannten Forschern nicht. Hingegen wurde von Eder ein Dibenzoylderivat erhalten, das das Vorhandensein von nur zwei freien Hydroxylgruppen bewies. Der Körper verhielt sich also anders als der Emodinanthronmonomethyläther, der beim Acetylieren sowie Benzoylieren das entsprechende Triacetyl- resp. Tribenzoylderivat der tautomeren Anthranolform liefert.

Durch unsere neuen Untersuchungen des Chrysarobins wurde das regelmäßige Vorkommen des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers neuerdings bestätigt.

Zur Reinigung wurde der Körper mehrmals aus Eisessig umkristallisiert, aus dem er in langgestreckten, rechteckigen, hellgelben Kristallen erhalten wird. Der auf diese Weise gereinigte Dehydroemodinanthranolmonomethyläther zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt, da Zersetzung schon unterhalb der Schmelztemperatur eintritt. Er beginnt bei ca. 265°⁶⁾ zu dunkeln und bildet bei ca. 270° unter Zersetzung eine glänzende, schwarzgrüne Schmelze, die sich in Chloroform mit grüner Farbe löst. Nach kurzer Zeit tritt in der grünen Lösung rote Fluoreszenz auf, die bei längerem Stehen stärker wird; nach zirka einem Tag ist die Lösung orangerot gefärbt und zeigt immer noch rote Fluoreszenz.

Gelegentlich einer Aufarbeitung von Dehydroemodinanthranolmonomethyläther konnte festgestellt werden, daß aus Eisessig kristallisierte Dehydroemodinanthranolmonomethyläther vom Fp. 263° bzw. 270° nach dem Umkristallisieren aus Chloroform bei gleicher Versuchsanordnung tiefer schmolz, nämlich bei 258° bzw. 265°. Nicht nur durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln tritt eine Änderung des Schmelzpunktes ein, sondern auch beim Lagern der festen Substanz. Die Substanz vom Fp. ca. 270° zeigte z. B. nach einem Monat noch einen solchen von 256°. Beide Körper zeigten, trotz der Schmelzpunktsänderung, weder makroskopisch noch mikroskopisch eine wahrnehmbare Veränderung. Der Mischschmelzpunkt bestätigt die Identität beider Substanzen.

21.525 mg Sbst. gaben 56.600 mg CO₂ und 9.445 mg H₂O; entsprechend 71.71% C und 4.91% H (I). Vergleichen wir diese Werte mit den Analysendaten aus der Arbeit von Eder (2 und 3) und denjenigen von Tutin und Clewer (4 und 5), so ergibt sich folgende Zusammenstellung:

C ₁₆ H ₁₂ O ₄	Ber.:	C 71.62,	H 4.51
C ₃₂ H ₂₆ O ₈	Ber.:	C 71.35,	H 4.87
	1. Gef.:	C 71.71,	H 4.91
	2. Gef.:	C 71.3,	H 4.5
	3. Gef.:	C 71.4,	H 4.6
	4. Gef.:	C 71.6,	H 4.8
	5. Gef.:	C 71.6,	H 4.8

⁵⁾ Auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und besonders derjenigen von Oesterle und O. Fischer schrieb Eder dem Dehydroemodinanthranolmonomethyläther die Formel II zu.

⁶⁾ Tutin und Clewer geben Fp. 265°, Eder 256° an.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Mikromethode mit Campher nach K. R a s t⁷⁾ ergab:

0.0086 g Sbst. in 0.0987 g Campher $\Delta = 6.7^{\circ}, 6.8^{\circ}$.

$C_{16}H_{12}O_4$ Ber.: 268

$C_{32}H_{26}O_8$ Ber.: 538

Gef.: 520

Gef.: 512

Die Molekulargewichtsbestimmung spricht also für eine dimolekulare Struktur des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers. Ob es sich um ein Dihydroanthron- bzw. Dianthranolderivat handelt, sollte die weitere Untersuchung ergeben.

Verhalten des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers gegenüber Lösungsmitteln.

In 1—2%iger kalter Lauge löste sich der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther nicht. Beim Durchleiten von Luft nach einigen Tagen färbt sich die Lauge nur eine Spur rötlich. In stärkeren Laugen, schon in 5%iger, löst sich der Körper mit gelber Farbe, die bei längerem Stehen dunkelbraunrot wird. Beim Ansäuern fällt aus der noch gelben Lösung unveränderter Dehydroemodinanthranolmonomethyläther aus, dagegen werden aus der dunkel verfärbten Lösung nur undefinierbare, amorphe Produkte erhalten.

In konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz je nach Konzentration mit gelber bis oranger Farbe, die bei längerem Stehenlassen, rascher beim Erwärmen, in ein intensives Grün übergeht, das beständig ist. Bei stärkerem Erhitzen erfolgt SO_2 -Entwicklung und Abscheidung grauer Flocken.

In organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Benzol, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Aceton, Chloroform, ist der Körper schwer löslich. Die blaßgelben Lösungen sind ziemlich beständig. Bei längerem Kochen oder Stehenlassen dunkeln die Lösungen, unter Abscheidung geringer Mengen dunkel gefärbter Substanzen, die in den betreffenden Lösungsmitteln nicht mehr löslich sind.

Anilin, Nitrobenzol, Pyridin lösen den Dehydroemodinanthranolmonomethyläther mit gelber Farbe, die über Grün, Braun, zuletzt in ein schönes Kirschrot übergeht. Diese Farbreaktion ist nur deutlich in ziemlich konzentrierten Lösungen, die durch Erwärmen hergestellt werden; in verdünnten Lösungen ist die grüne Phase undeutlich, kaum sichtbar, die braune nur kurze Zeit, indem die Lösung rasch kirschrot wird.

Auffallend ist bei diesen Lösungen die grüne Phase und das rote Endprodukt. Die braune Farbe dürfte eine Mischfarbe des grünen und roten Umwandlungsproduktes darstellen.

Der rotfärbende Körper kann aus der Pyridinlösung durch verdünnte Säuren, nicht aber durch Wasser, abgeschieden werden. Getrocknet stellt derselbe ein amorphes, violettschwarzes Pulver dar, das sich nicht mehr löst in Pyridin, Laugen und den gebräuchlichen

⁷⁾ B. 55, 1051 (1922).

organischen Lösungsmitteln. Durch konz. Schwefelsäure wird der Körper unter Aufschäumen zersetzt und hinterläßt einen ungelösten Rückstand.

Um das grüne Zwischenprodukt zu fassen, wurde die anfangs gelbe, gesättigte Lösung in Pyridin bis zur starken Grünfärbung erhitzt und sofort in 5%ige Schwefelsäure von -5° gegossen. Das hellgrüne, amorphe Präcipitat wurde sofort abgenutscht, säurefrei gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Den Körper zu kristallisieren, gelang trotz vieler Versuche nicht. Er ist in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich und darin einer Zersetzung, Verharzung unterworfen. Mit 1%iger Lauge an der Luft geschüttelt, nimmt er begierig Sauerstoff auf und geht mit roter Farbe in Lösung. Durch verdünnte Salzsäure wird das Oxydationsprodukt in braunen Flocken ausgeschieden, nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus einer Alkoholchloroformmischung konnten schöne, dunkelbraune Nadeln vom Schmp. 201° erhalten werden. Durch Sublimation konnte der Schmelzpunkt auf 205° erhöht werden. In Lauge löst sich das Oxydationsprodukt mit roter Farbe, in kalter Sodalösung ist es unlöslich, wohl aber löst es sich in heißer, aus der es sich beim Erkalten wieder abscheidet. Die Substanz konnte als Emodinmonomethyläther identifiziert werden. Der gleiche „grüne“ autoxydable Körper entsteht auch in Anilin und Nitrobenzol und ist ebenfalls in der grünen Schmelze des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers vorhanden.

Daß es sich bei dem autoxydablen Umwandlungsprodukt nicht um Emodinanthronmonomethyläther handeln kann, dafür spricht die Schwerlöslichkeit des grünen Produktes in heißem Eisessig und die Tatsache, daß weder in der Pyridinlösung, noch in der alkoholischen Lösung auf Zusatz von alkoholischer Lauge die geringste Spur einer Fluorescenz beobachtet werden konnte.

Vielleicht entsteht bei dieser Behandlung und bei der Schmelze ein Dianthranolderivat, das nach den Angaben von H. Meyer über das einfache Dianthranol auch autoxydabel sein könnte⁸⁾.

Oxydation des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers.

50 g Dehydroemodinanthranolmonomethyläther werden mit 600 g Eisessig zum Sieden erhitzt; dabei geht nicht alles in Lösung. Dessenungeachtet gibt man 75 g Chromsäure, in wenig Wasser gelöst und mit 150 ccm Eisessig verdünnt, während $2\frac{1}{2}$ Stunden in kleinen Portionen durch den Rückflußkühler hinzu und läßt dann noch $\frac{1}{2}$ Stunde kochen. Dann gießt man die noch heiße, dunkelgrüne Lösung, zwecks Abscheidung des Oxydationsproduktes, in Wasser. Das auf diese Weise erhaltene dunkle, braungrüne Oxydationsprodukt wird am besten aus Benzol, unter Verwendung von Tierkohle, umkristallisiert.

⁸⁾ Vide H. Meyer, Überführung des Dianthrone (Dihydroanthron) in Dianthranol, M., 30, 165 (1909). Diese Überführung wurde mit Normalalkalilauge ausgeführt. Dabei entstanden z. B. aus 2 g Dihydroanthron 0.4 g Anthrachinon als Nebenprodukt.

Bei dieser energischen Oxydation schied sich immer etwas Kohle und ein dunkelbraunes Harz ab, sonst ließ sich aus den Oxydationsprodukten außer Emodinmonomethyläther nichts isolieren. Ausbeute an letzterem 63—66%.

Reduktion des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers.

1 g Dehydroemodinanthranolmonomethyläther werden in 250 ccm Eisessig gelöst und in die siedende Lösung Zinkspäne gegeben. Die anfangs gelbe Lösung färbt sich etwas dunkler, wird dann wieder heller und zuletzt blaßgelb. Nach drei Stunden verdünnt man mit etwas heißem Wasser und filtriert ab. Aus der verdünnten Eisessiglösung kristallisiert das Reduktionsprodukt in blaßgelben, fast weißen Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Eisessig schmilzt das reine Produkt bei 186—187°. Das Reduktionsprodukt erwies sich als identisch mit Emodinanthronmonomethyläther, dessen Schmelzpunkt von Eder zu 186—187°, von Oesterle zu 187—188° angegeben wird.

Acetylierung des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers.

Sowohl Tutin und Clewer als auch Eder war es nicht gelungen, ein Acetylderivat des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers darzustellen. Versuche mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid allein verliefen ebenfalls negativ, — es konnte reines Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Nach der Methode von Liebermann und Hörmann, unter Verwendung von geschmolzenem Natriumacetat, erhält man ein nicht kristallisierbares Reaktionsprodukt. Auch Variation der Acetylierungsdauer führte zu keinem Erfolg.

Nach folgender Methode gelang es schließlich ein kristallinisches Acetylderivat zu erhalten:

5 g Dehydroemodinanthranolmonomethyläther werden in 150 ccm Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Dabei geht nicht alles in Lösung. Dessenungeachtet gibt man einen Tropfen konz. Schwefelsäure vermischt mit 1 ccm Essigsäureanhydrid durch den Rückflußkühler hinzu. Es tritt sofort lebhaftere Reaktion ein und die Lösung färbt sich dunkelgrün. Die ungelösten Anteile gehen rasch in Lösung. Ist vollständige Lösung erreicht, läßt man noch eine halbe Minute⁹⁾ kochen und gießt dann sofort auf Eis. Nach einigen Stunden erstarrt das anfangs braungrüne, rot fluoreszierende, ölige Produkt zu einer pulverisierbaren Masse. Man nutschts von der überstehenden blau fluoreszierenden Lösung ab und trocknet das Reaktionsprodukt bei ca. 110°. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt ca. 7 g.

⁹⁾ Kocht man länger, zum Beispiel 5 Minuten, so wird kein kristallisierbares Acetylderivat erhalten.

Um das reine Acetylprodukt zu erhalten, digeriert man das dunkle Rohprodukt mit wenig Alkohol von 60° und gießt die rotbraune, alkoholische Lösung vom Ungelösten ab. Diese Operation wiederholt man so oft, bis der Alkohol nur noch hellgelb gefärbt ist, resp. der Rückstand schön grauweiß erscheint.

In den Alkohol geht ungefähr die Hälfte des Rohproduktes. Durch Konzentrieren der vereinigten, alkoholischen Auszüge wurde noch wenig kristallinische Substanz, die sich mit dem grauweißen Anteil identisch erwies, erhalten. Bei weiterem Einengen der alkoholischen Lösung schied sich nur noch eine harzartige, dunkle Substanz ab, aus der Kristallisierbares nicht gewonnen werden konnte.

Den beim Ausziehen mit Alkohol zurückgebliebenen Rückstand löst man in viel siedendem Alkohol, aus dem beim Abkühlen schöne, farblose, quadratische Blättchen vom Fp. 226—228° auskristallisieren. Bei wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 233—234°. Aus ca. 50%iger Essigsäure kristallisiert das Acetylderivat in langgestreckten, hexagonalen, farblosen Blättchen von demselben Schmelzpunkt.

Das Acetylderivat zeigt mit konz. Schwefelsäure dieselbe Farbreaktion wie das Ausgangsmaterial, der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther. Verdünnte Lösungen in Alkohol, Eisessig, Aceton usw. fluorescieren nicht. Durch bis 10%ige Laugen wird das Acetylderivat weder in der Kälte noch in der Hitze bei kurzem Aufkochen gelöst oder verseift. Längeres Kochen mit 10%iger Lauge bewirkt Zerstörung des gelösten Acetylproduktes. Auch durch 10%ige Schwefelsäure tritt keine Verseifung ein, selbst nach vierstündigem Kochen nicht. Das Acetylderivat mit 5%iger alkoholischer Lauge zu verseifen, mißlingt, da der entstehende Dehydroemodinanthranolmonomethyläther durch alkoholische Lauge zerstört wird.

Wird bei der Acetylierung genau nach der gegebenen Vorschrift verfahren, so entsteht immer dasselbe Acetylderivat. Wir erhielten es aus Chrysarobinmuster B (Analyse 1 und 2) sowie aus dem Dehydroemodinanthranolmonomethyläther von Eder (Analyse 3):

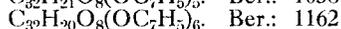
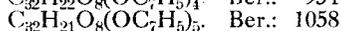
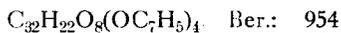
1. Aus 19.960 mg Sbst. 49.370 mg CO ₂ und 8.805 mg H ₂ O	
2. Aus 21.500 mg Sbst. 53.110 mg CO ₂ und 9.130 mg H ₂ O	
3. Aus 20.245 mg Sbst. 49.820 mg CO ₂ und 8.290 mg H ₂ O	
	$C_{32}H_{22}O_8(OCCH_3)_4$ Ber.: C 67.98, H 4.85
	$C_{32}H_{21}O_8(OCCH_3)_5$ Ber.: C 67.35, H 4.85
	$C_{32}H_{20}O_8(OCCH_3)_6$ Ber.: C 66.81, H 4.85
	1. Gef.: C 67.40, H 4.93
	2. Gef.: C 67.23, H 4.86
	3. Gef.: C 67.13, H 4.55

Die Molekulargewichtsbestimmung mit Campher ergab:

1. Für 0.01085 g Sbst. in 0.07720 g Campher Δ 7.9°	
2. Für 0.01200 g Sbst. in 0.11717 g Campher Δ 5.7°.	
	$C_{32}H_{22}O_8(OCCH_3)_4$ Ber.: 706
	$C_{32}H_{21}O_8(OCCH_3)_5$ Ber.: 748
	$C_{32}H_{20}O_8(OCCH_3)_6$ Ber.: 790
	Gef.: 712 und 719

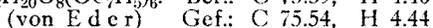
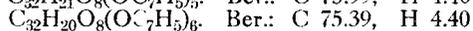
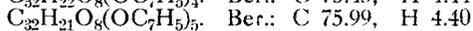
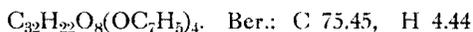
Die Elementaranalysen sprechen eher für ein Pentaacetylderivat, die Molekulargewichtsbestimmungen hingegen eher für ein Tetraacetylderivat. Wir führten daher noch die Molekulargewichtsbestimmung aus mit dem von Eder dargestellten Benzoylderivat:

1. Für 0.00877 g Sbst. in 0.09342 g Campher Δ 4.3⁰
2. Für 0.00762 g Sbst. in 0.09971 g Campher Δ 3.4⁰.



Gef.: 873 und 899

Die gefundenen Werte sprechen unbedingt auch bei diesem Körper für eine dimolekulare Struktur (Eder hatte die Substanz früher als ein monomolekulares Dibenzoylderivat aufgefaßt, aber ohne Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt zu haben.) Die gefundenen Werte stehen hier dem Tetrabenzoylderivat am nächsten, ebenso die von Eder ausgeführte Elementaranalyse des Benzoylderivates:



Diese Ergebnisse der Analysen und der Molekulargewichtsbestimmungen beim Acetyl- und Benzoylderivat des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers gestatten jedoch noch keine sichere Entscheidung, ob es sich um ein Tetra- oder Pentaacetylderivat handelt.

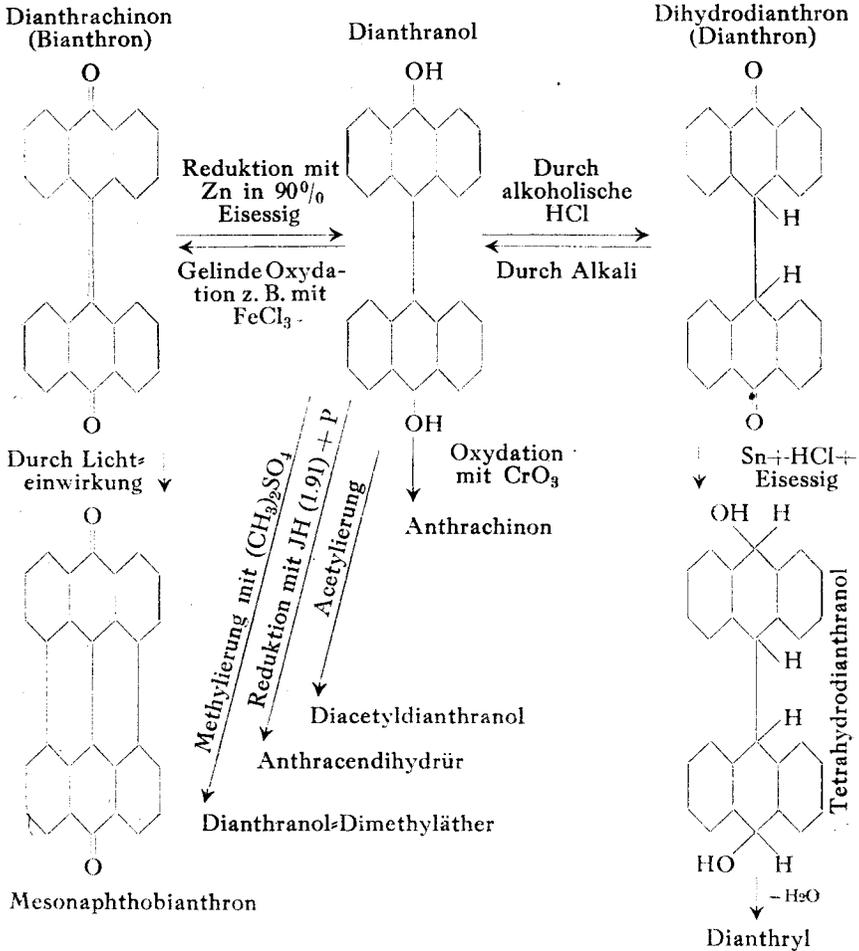
Reduktion des Acetylderivates.

1 g des Acetylderivates wird in 100 ccm Eisessig gelöst. Zur siedenden Lösung gibt man Zinkspäne. Nach 1¹/₂stündigem Kochen wird mit Wasser verdünnt und filtriert. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich ein amorphes gelbes Pulver ab, das beim Trocknen dunkler wird. Das getrocknete Reduktionsprodukt, wahrscheinlich Diacetylemodinanthranolmonomethyläther, ließ sich nicht kristallisieren. Seine Gegenwart konnte bewiesen werden durch seine leichte Oxydierbarkeit in 1%iger Lauge und Identifizierung des Oxydationsproduktes durch Verseifen als Emodinmonomethyläther und weiter durch Überführung in den fluorescierenden Triacetylemodinanthranolmonomethyläther.

Zusammenfassung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse.

Durch die Molekulargewichtsbestimmung des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers und seines Acetylderivates wird eine dimolekulare Struktur sehr wahrscheinlich. Solcher Zweikernchinone sind verschiedene bekannt. Aber einzig das Dianthranol ist eingehen-

der untersucht worden¹⁰⁾. Der Einfachheit halber seien die Resultate dieser Untersuchung in einem Schema dargestellt:



Das Dianthranol wird erhalten durch Behandeln des Anthranols in alkalischer Lösung mit Zinkstaub unter Druck bei 160° (H. Meyer¹¹⁾).

Vergleicht man die Eigenschaften des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers soweit sie uns bis jetzt bekannt sind mit den Resultaten

¹⁰⁾ H. Meyer, M., 30, 165 (1909); O. Dimroth, B., 34, 223 (1901); H. Meyer, M., 33, 1447 (1912); A. Eckert, M., 36, 497 (1915); K. H. Meyer, A., 379, 37 (1911); E. Börnstein, B., 15, 1823 (1882).

¹¹⁾ H. Meyer, B., 42, 143.

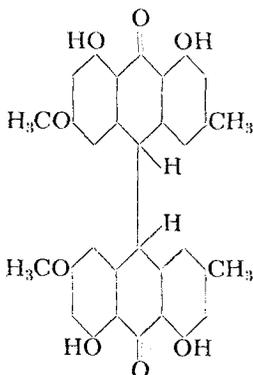
taten der vorerwähnten Untersuchungen, so ergibt sich keine vollständige Analogie, aus der die Stellung dieses Körpers unter den dimolekularen Reduktionsprodukten der Anthrachinonkörper sicher abgeleitet werden könnte.

Gegen die Annahme, daß der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther ein substituiertes Dianthranol sei, sprechen verschiedene Gründe.

1. **Acetylierung:** Bei der Acetylierung hätte ein Hexaacetylderivat erhalten werden müssen.
2. **Methylierung:** Dianthranol läßt sich leicht mit Dimethylsulfat in einen Dimethyläther verwandeln. Beim Dehydroemodinanthranolmonomethyläther versagte die Methylierung.
3. **Oxydation:** Anthranole sind sehr leicht oxydierbar. Der fragliche Körper oxydiert sich schwer.
4. **Fluorescenz:** In der Literatur finden sich keine Angaben darüber ob Dianthranol fluoresciert oder nicht. Doch wissen wir aus den Untersuchungen von K. H. Meyer, daß die einfachen Anthranole allgemein durch starke Fluorescenz ausgezeichnet sind. Es ist wohl nicht ganz unwahrscheinlich, daß auch das Dianthranol und seine Derivate fluorescieren. Die Lösungen des fraglichen Körpers in indifferenten Lösungsmitteln (Eisessig, Benzol, Aceton) fluorescieren nicht. Ebenso wenig die Lösungen in Lauge.
5. **Alkalilöslichkeit:** Die Anthranole sind ausgezeichnet durch leichte Löslichkeit in Alkali. Der fragliche Körper löst sich trotz des Vorhandenseins von vier freien OH-Gruppen in 1—2%iger Natronlauge noch kaum, in stärkeren Laugen löst sich der Körper mit gelber Farbe.

Die Eigenschaften des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers machen es wahrscheinlich, daß es sich um ein Ketoderivat handle. Das Dianthrachinon verändert sich unter Einwirkung von Licht und Luftsauerstoff rasch unter Bildung höher kondensierter Produkte (Mesonaphthobianthron). Die Lösungen des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers verändern sich beim Stehen zwar auch allmählich, aber relativ langsam.

Nach all dem Gesagten besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther ein Derivat des Dihydrodianthrons (Dianthrons) ist. Man könnte an einen Körper von folgendem Typus denken:

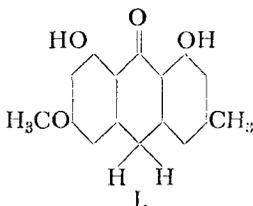


Das Verhalten des Körpers in konz. Schwefelsäure ist ganz analog wie beim Emodinanthronmonomethyläther.

Säuert man frisch hergestellte Lösungen des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers in Alkalien an, so erhält man wieder den ursprünglichen Körper, kein Dianthranol. Vielleicht ist die Enolform wie beim Emodinanthronmonomethyläther nicht existenzfähig.

Aus den merkwürdigen Umwandlungen des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers beim Schmelzen und bei der Behandlung mit Lösungsmitteln wie Pyridin, Nitrobenzol und Anilin kann für die Konstitution nichts Sicheres gefolgert werden, da diese Umwandlungen noch nicht näher aufgeklärt und Analogiefälle beim Dianthron nicht bekannt sind.

Will man den Dehydroemodinanthranolmonomethyläther als ein Dianthronderivat auffassen, so muß allerdings konstatiert werden, daß ein analoges Verhalten des einfachen Dianthrons und des fraglichen Körpers bei der Reduktion noch nicht bekannt ist. Das einfache Dianthron gibt bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure in Eisessiglösung Tetrahydrodianthranol und durch Wasserabspaltung Dianthryl. Der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther liefert bei der Reduktion mit Zink in Eisessig glatt Emodinanthronmonomethyläther, I:



II. Untersuchung des gelben, nichtautoxydablen Bestandteiles des Chrysarobins (Ararobinol).

Bereits bei der Verarbeitung der nichtautoxydablen Bestandteile des Chrysarobins wurde darauf hingewiesen, daß die in gelben Blättchen erhaltene Substanz sehr labil, das heißt in allen Lösungsmitteln deutlichen Veränderungen unterworfen ist. Es ist daher sehr schwer, den Körper rein darzustellen, da z. B. schon nach dreimaligem Umkristallisieren aus Eisessig eine Reinigung des Körpers mit Tierkohle notwendig wird. Die anfangs gelben Eisessiglösungen dunkeln beim Stehenlassen, rascher noch beim Kochen, ziemlich stark. Bei längerem Stehenlassen scheidet sich an den Glaswandungen eine amorphe, dunkelviolette Substanz aus, die nicht mehr löslich ist.

Um den Körper „rein“ zu erhalten, empfiehlt es sich, die heiße, gesättigte Eisessiglösung mit Tierkohle zu behandeln, abkühlen zu lassen und die nur noch warme Lösung von der Kohle abzufiltrieren. Man stellt an einen kühlen, vor Licht geschützten Ort und nützt möglichst bald von den abgeschiedenen Kristallen ab. Die so gewonnenen, breiten, lanzettförmigen, gelben Blättchen beginnen bei ca. 218° zu dunkeln, sintern und schmelzen ziemlich scharf bei 224 bis 225° unter Bildung einer grünen Schmelze. Diese zeigt dieselbe Farb-

reaktion in Chloroformlösung wie diejenige des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers.

Aus 20.440 mg Sbst. 55.530 mg CO₂ und 8.670 mg H.

C ₃₀ H ₂₂ O ₆ .	Ber.: C 75.28, H 4.64
C ₂₃ H ₁₆ O ₅ ¹²⁾ .	Ber.: C 74.17, H 4.33
	Gef.: C 74.09, H 4.75
	Gef. ¹²⁾ : C 74.15, H 4.70

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab:

0.0102 g Sbst. in 0.10253 g Campher Δ 9.50.

C ₃₀ H ₂₂ O ₆ .	Ber.: 478
C ₂₃ H ₁₆ O ₅ .	Ber.: 372
(C ₂₃ H ₁₆ O ₅) ₂ .	Ber.: 744
	Gef.: 419

Die Molekulargewichtsbestimmung liefert infolge der leichten Zersetzlichkeit der Substanz zu niedrige Werte, da bei der langen Dauer des Erhitzens (auf ca. 165°) schon früh eine Zersetzung der Substanz eintritt, die den Endpunkt des Schmelzens nicht mehr erkennen läßt. Immerhin tritt dieselbe weit über der der monomolekularen Substanz (C₁₆H₁₀O₃) und der von Tutin und Clewer angenommenen Molekulargröße (C₂₃H₁₆O₅) zukommenden Schmelztemperatur ein, so daß die dimolekulare Struktur außer Zweifel gesetzt ist.

In den gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln ist der gelbe Körper etwas besser löslich als der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther. In Eisessig ist er gut löslich. Die Lösungen sind nicht beständig und dunkeln bei längerem Stehenlassen oder Kochen.

In Pyridin, Anilin und Nitrobenzol ist die Substanz ziemlich gut, mit gelber Farbe löslich. Die Lösungen sind wenig beständig; die Farbe geht über Braun rasch in ein beständiges Rotviolett über. Eine grüne Phase wie beim Dehydroemodinanthranolmonomethyläther konnte nicht beobachtet werden. Bevor die Lösungen braun werden, scheint eine leise Andeutung von grüner Farbe vorhanden zu sein. Die grüne Phase ist wohl hier noch viel unbeständiger als beim Dehydroemodinanthranolmonomethyläther, der Übergang in den rotvioletten Körper erfolgt sehr rasch. Letzterer zeigt dieselben Eigenschaften wie das analoge Umwandlungsprodukt des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers. Das vermutete grün färbende Zwischenprodukt zu fassen, gelang nicht.

In konz. Schwefelsäure löst sich der Körper gelb bis orange, je nach Konzentration. Nach längerem Stehenlassen, rascher beim Erwärmen, geht die Farbe über Olivbraun in Braun und zuletzt in ein beständiges Violettbraun über. Auch hier scheint die zu erwartende grüne Phase sehr unbeständig zu sein.

Wie bereits bemerkt, gibt der Körper eine grüne Schmelze, welche sich gleich verhält wie diejenige des Dehydroemodinanthranolmonomethyläthers. Sie löst sich grün in Chloroform. Nach kurzer Zeit tritt rote Fluoreszenz auf, und nach ca. 24 Stunden ist die Lösung

¹²⁾ Formel und Analysendaten von Tutin und Clewer.

rotorange gefärbt und zeigt noch rote Fluorescenz. — Die Schmelze erweist sich beim Schütteln mit Alkalien und Luft als autoxydabel.

In 1—2%iger Lauge ist der gelbe Körper etwas besser löslich als der Dehydroemodinanthranolmonomethyläther. Die Lösung ist hellcitronengelb und wird bei längerem Stehen an der Luft violettrot, unter Abscheidung dunkler amorpher Produkte. Die Lösung in konzentrierter Lauge ist intensiv gelb gefärbt und dunkelt rascher als diejenige in verdünntem Alkali. Sie scheidet viel amorphe, dunkle Substanz aus und wird rotbraun. Aus den amorph abgeschiedenen Produkten konnte nichts Kristallisierbares erhalten werden.

Oxydation des gelben Körpers.

3 g der gelben Substanz wurden in 100 ccm Eisessig gelöst. Da auch hier die Beobachtung gemacht wurde, daß bei 90—100° keine merkliche Oxydation eintritt, wurde die dunkelgelbe Lösung zum Sieden erhitzt und im Verlaufe einer Stunde 4.5 g Chromsäure, gelöst in wenig Wasser, und 50 ccm Eisessig zugegeben. Nach beendeter Oxydation wurde in Wasser gegossen, abgenutscht, säurefrei gewaschen und getrocknet. Das braungrüne Pulver wird zweckmäßig zuerst aus Benzol unter Verwendung von Tierkohle, und nachher aus Alkohol umkristallisiert, aus letzterem scheidet es sich in schönen, gelben Blättchen ab. Das reine Produkt schmilzt bei 193°. Der Mischschmelzpunkt mit reiner Chrysophansäure gab keine Depression. Das erhaltene Oxydationsprodukt erwies sich somit als reine Chrysophansäure.

Dieser Oxydationsversuch kann zugleich als ein Beweis für die Reinheit (resp. Abwesenheit von Dehydroemodinanthranolmonomethyläther in der gelben Substanz) gelten, da im Oxydationsprodukt kein Emodinmonomethyläther nachgewiesen werden konnte. Dieser verrät sich beim Umkristallisieren aus Alkohol selbst in Spuren durch die rotbraunen, schwer löslichen Nadelchen, er bildet mit Chrysophansäure keine Mischkristalle, setzt aber deren Schmelzpunkt stark herab.

Reduktion des gelben Körpers.

3 g der gelben Substanz wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und in die siedende Lösung ein Überschuß an Zinkspänen eingetragen. Nach drei Stunden wird die Lösung mit heißem Wasser verdünnt und filtriert. Aus der verdünnten Lösung kristallisieren reine, blaßgelbe Blättchen vom Fp. 198°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Eisessig war der Schmp. 203°.

Das Reduktionsprodukt löst sich in verdünnten Laugen schwer, etwas besser in 5—10%igen, mit gelber Farbe. Die gelben Lösungen zeigen schwach grüne Fluorescenz und färben sich rasch rot unter Bildung von Chrysophansäure. Die Vermutung lag nahe, daß es sich um Chrysophansäureanthron handle. Der Mischschmelzpunkt ergab denn auch keine Depression. Damit dürfte bewiesen sein, daß das Reduktionsprodukt Chrysophansäureanthron darstellt.

Um den Befund sicherzustellen, wurde ein Teil des Reduktionsproduktes in alkalischer Lösung der Luftoxydation unterworfen, wobei reine Chrysophansäure erhalten wurde.

Acetylierung des gelben Körpers.

5 g der gelben Substanz werden in 100 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung wurde durch den Rückflußkühler ein Tropfen konz. Schwefelsäure, vermischt mit 10 ccm Essigsäureanhydrid, hinzugegeben und noch eine halbe Minute kochen gelassen. Dann gießt man sofort auf Eis. Nach ca. 3 Stunden ist das dunkelblaugrüne Rohprodukt zu einer pulverigen Masse erstarrt. Man nutsch ab und trocknet scharf bei 100°.

Zwecks Reinigung werden auch hier, wie bei der Acetylierung des Dehydroemodinantranolmonomethyläthers, dem Rohprodukt mit warmem Alkohol (60°) die reichlich entstandenen, harzartigen Nebenprodukte entzogen. Das zurückbleibende hellgraue Pulver wird dann zweckmäßig aus ca. 70—80%iger Essigsäure umkristallisiert. Durch wiederholtes Umkristallisieren erhält man das Acetylprodukt in farblosen, sechseckigen Blättchen. Die Substanz schmilzt, unter leichtem vorhergehendem Dunkeln, scharf bei 235—236°. Aus Alkohol kristallisiert die Substanz in derben, kurzen Nadeln von demselben Schmelzpunkt.

In konz. Schwefelsäure zeigt das Acetylprodukt dieselbe Farb-reaktion wie das Ausgangsprodukt. Eine Verseifung gelang nicht.

Die Analyse ergab:

Aus 20.03 mg Sbst. 51.35 mg CO₂ und 8.50 mg H₂O.

$C_{30}H_{18}O_6(OCCH_3)_4$	Ber.: C 70.60, H 4.64
$C_{30}H_{17}O_6(OCCH_3)_5$	Ber.: C 69.74, H 4.69
$C_{23}H_{13}O_5(OCCH_3)_3^{12)}$	Ber.: C 69.90, H 4.45
	Cef.: C 69.91, H 4.75
	Gef. ¹²⁾ : C 69.60, H 4.80

Die Molekulargewichtsbestimmung in Campher ergab:

0.01263 g Sbst. in 0.07511 g Campher Δ 10.1°.

$C_{30}H_{18}O_6(OCCH_3)_4$	Ber.: 646
$C_{30}H_{17}O_5(OCCH_3)_5$	Ber.: 688
$C_{23}H_{13}O_5(OCCH_3)_3$	Ber.: 546
	Gef.: 666

Die Analysenwerte stimmen eher auf ein Pentaacetylderivat, die Molekulargewichtsbestimmung auf ein Penta- oder Tetraacetylderivat. Es scheinen hier ähnliche Verhältnisse wie beim Dehydroemodinantranolmonomethyläther vorzuliegen.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die gelbe Substanz ein Zweikernchinon ist wie der Dehydroemodinantranolmonomethyläther und zum Chrysophansäureanthron in gleicher Beziehung steht wie der Dehydrokörper zum Emodinmonomethylätheranthron.

Bei der beschriebenen leichten Veränderlichkeit der gelben Substanz ist es erklärlich, daß die Analysendaten des freien Körpers nicht befriedigend sind, während diejenigen des Acetylderivates gut stimmen auf die in Betracht gezogene Konstitution.

Für eine dem Dehydroemodinantranolmonomethyläther analoge Struktur sprechen außer den Molekulargewichtsbestimmungen des gelben Körpers und des Acetylderivates das übereinstimmende Verhalten bei der Oxydation und Reduktion, die Unbeständigkeit in organischen und anorganischen Lösungsmitteln, das Verhalten der autoxydablen Schmelze in Chloroformlösung. Weiter spricht dafür die Farbreaktion in konz. Schwefelsäure, die bei beiden Körpern die gleiche ist wie die der zugrunde liegenden einfachen Anthrone. Da diese Farbreaktionen geeignet sind zur weitgehenden Prüfung der Reinheit der verschiedenen Körper, seien sie hier ausführlich beschrieben.

Man stellt sich hellorange gefärbte Lösungen in konz. Schwefelsäure dar und erhitzt im Reagensglas mäßig rasch über freier Flamme. Dabei verändert sich die Farbe wie folgt:

Temperatur	Emodinanthron- mono- methyläther	Dehydroemodin- anthranol- monomethyläther	Chrysophan- säure- anthron	Gelbe Substanz (Ararobinol)
bis 50°	gelborange	gelborange	gelborange	gelborange
ca. 60—80°	olivgrün	olivgrün	braunoliv	braunoliv
ca. 80—110°	smaragdgrün	smaragdgrün	braun	braun
ca. 110—130°	grün, blaustichig	grün, blaustichig	violettbraun	violettbraun
ca. 140°	grün, blaustichig	grün, blaustichig	violettbraun	violettbraun

Es tritt schon bei ca. 130° SO₂-Entwicklung und bei höherer Temperatur, ca. 150°, Graufärbung unter Abscheidung schwarzer, amorpher Produkte ein.

Diese weitgehende Übereinstimmung beider Körper spricht eindeutig dafür, daß in dem vorliegenden „gelben“ Körper die von Eder bereits vermutete, dem Dehydroemodinantranolmonomethyläther analoge Reduktionsform der Chrysophansäure vorliegt. Auf Grund des übereinstimmenden Verhaltens der gelben Substanz mit dem Dehydroemodinantranolmonomethyläther ist auch erstere wahrscheinlich als ein substituiertes Dihydrodiantron aufzufassen. Im übrigen sei auf die Ausführungen Seite 444 und Seite 443 Formeln III verwiesen.

Nicht ganz verständlich erscheint bei dieser Auffassung die gelbe Farbe des Körpers. Wenn die Substanz wirklich analog konstituiert ist wie der Dehydroemodinantranolmonomethyläther, so wäre zu erwarten, daß bei dem Mindergehalt von zwei Methoxygruppen der Körper eher noch etwas heller gefärbt wäre als der Dehydroemodinantranolmonomethyläther. Die Acetylderivate beider Körper erscheinen farblos und die Übereinstimmung im übrigen chemischen Verhalten ist eine so weitgehende, daß man zu der Vermutung geführt wird, es könnte die gelbe Farbe des fraglichen Chrysophansäure-

derivates durch geringe Mengen einer Verunreinigung, beziehungsweise von Zersetzungsprodukten bedingt sein.

Es wurde bereits die Vermutung ausgesprochen, daß in diesem gelben Körper das von Tutin und Clewer aufgefundene Ararobinol vorliege. Vorliegende Untersuchungsergebnisse decken sich jedoch nicht vollkommen mit denen der genannten Forscher.

Übereinstimmend mit diesen wurde die Kristallform, der Schmelzpunkt und als Oxydationsprodukt Chrysophansäure gefunden.

Vorliegende Untersuchung zeigte auch deutlich die Schwierigkeit, den Körper rein zu erhalten, einerseits der leichten Zersetzlichkeit wegen und andererseits deshalb, weil dieser mit Dehydroemodin-anthranolmonomethyläther und auch mit den vorhandenen Anthronen Mischkristalle bildet. Es erscheint deshalb fraglich, ob Tutin und Clewer diesen Körper rein in den Händen hatten, da sie diese eigenartigen Verhältnisse nicht beschreiben. Bei der Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure erhielten sie z. B. als Endfarbe eine grüne Lösung. Wahrscheinlich war ihr Ararobinol mit Emodinanthronmonomethyläther verunreinigt, das mit konz. Schwefelsäure grüne Lösungen gibt, und das sie nur in sehr kleinen Mengen aus dem Chrysarobin isolierten, im Gegensatz zu den Untersuchungen von Hesse, Eder und vorliegender Arbeit.

Die Beobachtung der Lösungen in Laugen verschiedener Konzentration muß auf längere Zeit ausgedehnt werden, da die Veränderungen nur allmählich eintreten. Die Angabe von Tutin und Clewer, daß beim Ararobinol keine Veränderung eintritt, dürfte vielleicht lediglich auf einer kurzen Beobachtungsdauer beruhen.

Abweichend von vorliegenden Untersuchungsergebnissen sind die Angaben von Tutin und Clewer hinsichtlich des Acetylproduktes und des Reduktionsproduktes. Das Acetylderivat stimmt sowohl in der Kristallform als auch der Analyse mit unserem Körper überein. Verschieden wurde einzig der Schmelzpunkt gefunden, der von den genannten Forschern zu 225° angegeben wird. Auch dieser Schmelzpunkt läßt darauf schließen, daß das verwendete Ararobinol nicht ganz rein war.

Auffallend ist das Verhalten des Reduktionsproduktes, das Tutin und Clewer bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel erhielten. Sie nannten dasselbe Dihydroararobinol ($C_{23}H_{18}O_5$); es schmilzt nach ihren Angaben bei 180°. Die Eigenschaften desselben sprechen nicht eindeutig für Chrysophansäureanthron. Nach ihren Angaben ist dasselbe schwer löslich in Laugen jeder Konzentration. Eine Veränderung dieser alkalischen Lösungen wurde nicht beobachtet, resp. nicht angegeben. Betreffs Schwerlöslichkeit des Reduktionsproduktes stimmt die Beobachtung überein mit Chrysophansäureanthron, nur ist es wie bereits bemerkt eigenartig, daß keine Rotfärbung der alkalischen Suspension, resp. Autoxydation beobachtet wurde. Die Kristalle werden als hellgelbgrüne, rektanguläre Blättchen beschrieben, und stimmt diese Form genau auf Chrysophansäureanthron. Auch die Schwefelsäurereaktion, bei der ein Dunkeln der orange gefärbten Lösung beobachtet wurde, stimmt für das vermutliche Anthron.

Da obiges Reduktionsprodukt auf anderem Wege erhalten wurde als durch Reduktion mit Zinkspänen in essigsaurer Lösung, wurde der Versuch nach Zeisel wiederholt. Das erhaltene Reduktionsprodukt erwies sich als identisch mit Chrysophansäureanthron.

Für diesen Reduktionsverlauf spricht auch die von Eder beobachtete, erhöhte Ausbeute an Triacetylchrysophansäureanthranol im reduzierten Chrysarobin, gegenüber dem nicht reduzierten, welche diesen zu der Vermutung führte, daß im Chrysarobin ein dem Dehydroemodinanthranolmonomethyläther entsprechendes Dehydrochrysophansäureanthranol vorkomme.

Abgesehen von dem verschiedenen Verhalten des Reduktionsproduktes und den Schmelzpunktdifferenzen beim Acetylderivat stimmen die Befunde gut überein mit denen von Tutin und Clewer, und es darf mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, daß fragliche, gelbe Substanz identisch ist mit dem Ararobinol der genannten Forscher.

88. H. Zörnig und G. Weiß:

Beiträge zur Anatomie des Laubblattes officineller und pharmazeutisch gebräuchlicher Compositen-Drogen.

(Aus der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel.)

Eingegangen am 29. Mai 1925.

Bei der Untersuchung von Drogen in geschnittenem und gepulvertem Zustand machte man die Erfahrung, wie schwierig und zeitraubend es ist, lediglich an Hand von Vergleichsmaterial eine Identifizierung vornehmen zu müssen. Um auf diesem Gebiete zu einer Erleichterung zu gelangen, erweist es sich vorerst als notwendig, über alle pharmazeutisch verwendeten Drogen, soweit es zugänglich ist, nach morphologischen Gruppen geordnete, auf anatomische, mikroskopisch leicht feststellbare Merkmale aufgebaute Tabellen auszuarbeiten, die ein leichteres Bestimmen der in Frage kommenden Drogen ermöglichen.

Trotz der bereits bestehenden Literatur über den Blattbau der Compositen im allgemeinen, entschlossen wir uns, das Laubblatt von 53 Arten dieser Familie einer eingehenden anatomischen Untersuchung zwecks Aufstellung eines derartigen Bestimmungsschlüssels zu unterziehen, wir beschränkten uns auf solche Pflanzen, die entweder als Folia bzw. Herbae in den Arzneibüchern geführt werden oder in der Volksmedizin Verwendung fanden bzw. heute noch