

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 52–58 (1978)

Klaus Rehse, Susanne Schnädelbach<sup>1)</sup>, Norbert Rietbrock und Franz Gruber

## Calophyllolidanalogue Cumarinderivate

Aus dem Institut für Pharmazie, dem Institut für Klinische Pharmakologie und dem Institut für Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten der Freien Universität Berlin.  
(Eingegangen am 22. Februar 1977)

---

Calophyllolid (**1**) ist als starkes orales Anticoagulans beschrieben worden. 10 Cumarin- bzw. Naphthopyronderivate wurden als dem Calophyllolid analoge Teilstrukturen synthetisiert. Keine der Substanzen war in der Lage, die plasmatische Blutgerinnung zu hemmen.

### Cumarin Derivatives Related to Calophyllolid

Calophyllolid (**1**) has been reported to be a strong oral anticoagulant. Ten coumarins related to **1** have now been synthesized. None of them showed anticoagulant activity.

---

Unter den indirekten Antikoagulantien, die Naphthochinone, 4-Hydroxycumarine oder 1,3-Indandione sind, nimmt das Calophyllolid (**1**) strukturell eine Sonderstellung ein. Es läßt sich bisher nicht in Struktur-Wirkungs-Schemata einordnen<sup>2)</sup>. Gleichwohl fanden *Arora* und *Mathur*<sup>1)</sup>, daß dieser Naturstoff den Plasmaprothrombinspiegel in äquivalenten Dosen stärker senkt als die Handelspräparate Sintrom<sup>®</sup> und Tromexan<sup>®</sup>. Da **1** weder käuflich noch totalsynthetisch zugänglich ist, existieren nur wenige Arbeiten über diese außergewöhnliche Substanz. Es erschien daher interessant, Partialstrukturen zu synthetisieren und tierexperimentell auf gerinnungshemmende Eigenschaften zu prüfen. Bei der Auswahl der Teilstrukturen war die Feststellung maßgebend, daß ein Abstand von etwa 4,5 Å, wie er für die essentiellen Sauerstofffunktionen in 2- und 4-Stellung der 4-Hydroxycumarine gegeben ist, auch für **1** aufzeigbar ist (s. Abb. 1). Ferner sollte geprüft werden, wie sich das Ausmaß der Enolisierbarkeit der Sauerstofffunktion in 8-Stellung des Cumarinteils auf die Aktivität der Synthetika auswirkt.

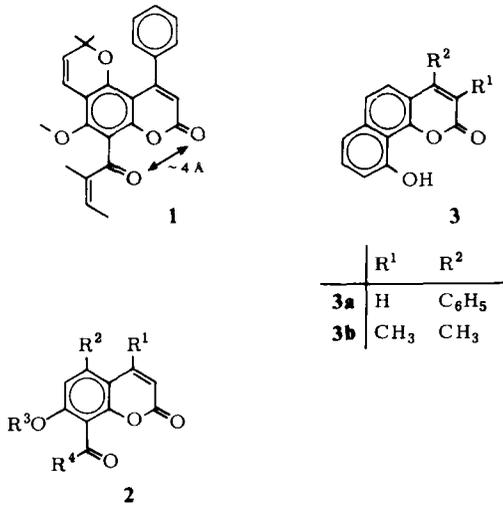
Unter diesen Aspekten wurden eine Reihe von 8-Acylcumarinen (**2a–h**), sowie zwei 2H-Naphthol[1,2-b]pyran-2-one (**3a, b**) synthetisiert (Abb. 1).

---

+ Auszug aus der Dissertation *S. Schnädelbach*, FU Berlin 1976.

1 R. B. Arora und C. N. Mathur, *Br. J. Pharmacol.* 20, 29 (1963).

2 R. S. Overmann, M. A. Stahmann, C. F. Huebner, W. R. Sullivan, L. Spero, D. G. Doherty, M. Ikawa, L. Graf, S. Rosemann und K. P. Link, *J. Biol. Chem.* 153, 5 (1944).



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>2a</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>2b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>2c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>2d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>2e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl
<b>2f</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CN
<b>2g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -CO- $\alpha$ -Naphthyl
<b>2h</b>	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>

Abb. 1: Calophyllolidanalogue Cumarin- und Naphthopyronderivate

Dabei wird in allen Fällen zunächst eine geeignete phenolische Komponente der *Pechmann*-Kondensation mit den erforderlichen  $\beta$ -Ketoestern unterworfen. Dabei wurde analog dem Verfahren von *Appel*<sup>3)</sup> bzw. *Buu-Hoi* und *Lavit*<sup>4)</sup> trockenes Chlorwasserstoffgas verwendet.

Beim Einsatz von 1,8-Dihydroxynaphthalin wird mit Benzoylessigester **3a**, mit 2-Methylacetessigester **3b** erhalten. Durch Umsetzung von Resorcin mit Acetessigester bzw. Benzoylessigester wird 4-Methyl- bzw. 4-Phenyl-7-hydroxycumarin erhalten. Durch Acylierung<sup>5,6)</sup>, *Fries*'sche Verschiebung und anschließende Methylierung

3 H. Appel, J. Chem. Soc. 148, 1031 (1935).

4 N. P. Buu-Hoi und D. Lavit, J. Chem. Soc. 1956, 2412.

5 S. Kumar, L. Ram und I. N. Ray, J. Indian Chem. Soc. 23, 365 (1946).

6 A. A. Shamshurin und Y. M. Revenko, Izv. Akad. Nauk Mold. SSR 1962, 86, ref.: C. A. 62, 16102 f (1965).

der 7-Hydroxygruppe nach der *Claisen*'schen Carbonatmethode<sup>7)</sup> wurden **2a–c** erhalten. Zur Darstellung von **2d** wurde das analog hergestellte 7-Methoxy-4-phenyl-8-isovaleroylcumarin nach *Rosenmund*<sup>8)</sup> bromiert und analog *Oediger*<sup>9)</sup> dehydrobromiert. **2e** wurde durch Umsetzung von **2b** mit p-Chlorbenzaldehyd erhalten. **2f** fiel nach Bromierung von **2a** und anschließender Umsetzung mit Natriumcyanid nach *Friedmann* und *Shechter*<sup>10)</sup> an. In Chloroform ist **2f** nicht enolisiert, wie im Protonenresonanzspektrum ein Singulett bei 3,97 ppm (2 H) für die 8-Cyanoacetylgruppe anzeigt.

Die Darstellung von **2g**, das im Hinblick auf das Struktur-Wirkungs-Postulat von *Chmielewska* und *Cieslak*<sup>11)</sup> interessierte, ist bekannt<sup>12)</sup>. Für das ebenfalls bekannte **2h**<sup>13)</sup> wurde eine günstigere Synthesemethode entwickelt, die vom käuflichen 2,4,5-Trihydroxyacetophenon ausgeht. Nach der üblichen Kondensation mit Acetessigestern wurde **2h** erhalten.

**2a–h** und **3a–b** wurden unter bereits beschriebenen Bedingungen<sup>14)</sup> auf ihre Beeinflussung der plasmatischen Blutgerinnung durch Messung der Quick-Werte an Ratten geprüft.

Die Dosen betragen 500 mg/kg (**2d**: 250 mg/kg). Überraschenderweise zeigte keine der geprüften Substanzen eine signifikante Verlängerung der Quick-Zeit. Die Empfindlichkeit der verwendeten Tiere wurde durch Parallelversuche mit Tromexan<sup>®</sup> (60 mg/kg) gesichert.

Da Calophyllolid von *Arora* und *Mathur*<sup>1)</sup> aufgrund von Kaninchenversuchen als wirksam beschrieben worden war, wurden **2d**, **2e** und **3a** ebenfalls am Kaninchen getestet. Auch hier konnte keine Beeinflussung der Quick-Zeit festgestellt werden (Dosis: 100 mg/kg). Die Empfindlichkeit der verwendeten Tiere gegenüber oralen Antikoagulantien wurde wieder durch Kontrollversuche mit Tromexan sichergestellt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung. Den Damen und Herren *D. Ebert*, *G. Grelbig*, *K. Leitzow*, *J. Lindemann* und *R. Rosenow* danken wir für die Anfertigung der Spektren.

7 L. Claisen und O. Eisleb, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **401**, 29 (1913).

8 K. W. Rosenmund und K. Pfroepffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **90**, 1922 (1957).

9 H. Oediger, F. Möller und K. Eiter, *Synthesis* **1972**, 593.

10 L. Friedmann und H. Shechter, *J. Org. Chem.* **25**, 257 (1960).

11 I. Chmielewska und J. Cieslak, *Tetrahedron Lett.* **1958**, 135.

12 K. A. Thakar und N. R. Manjaramkar, *J. Indian Chem. Soc.* **48**, 222 (1971).

13 V. D. N. Sastri, N. Narasimhachari, P. Rajagopalan, T. R. Seshadri, F. A. S. Thirivengadam und T. R. Thirivengadam, *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A.* **37**, 681 (1953).

14 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 979 (1977).

## Experimenteller Teil

Geräte und Versuche an Ratten siehe <sup>14)</sup>.

### Testung am Kaninchen

#### Versuchstiere

Für die Tests wurden Kaninchen der Rasse Japaner und der Kreuzung Japaner/rote Neuseeländer verwendet. Sie waren 6 Wochen alt und wogen 1000–1500 g. Die reinrassigen Tiere waren weiblich, unter den Mischlingen befanden sich männliche und weibliche Tiere. Die Tiere erhielten Altromin-Standarddiät für Kaninchen sowie Wasser ad lib.

#### Applikation der Substanzen

Die zu untersuchenden Substanzen wurden ebenso wie bei den Rattenversuchen suspendiert und oral durch eine Magenschlundsonde appliziert. Die Schlundsonde wurde mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

#### Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus den Ohrvenen (die Kaninchenrasse wurde ihrer besonders großen Ohren wegen ausgewählt) mittels einer innen polierten Kanüle. Das Blut tropfte aus der Kanüle direkt in ein mit 0.1 ml Citrat-/Kochsalz-Lösung (siehe Ratten-Versuche) gefülltes Plastikzentrifugenglas bis zur Markierung bei 0.5 ml. Nach dem Durchmischen und Zentrifugieren wurde mit dem Plasma analog den Rattenversuchen die TPZ bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte alle 12 h bis 60 h nach Applikation.

#### Darstellung der Cumarine

In Anlehnung an Appel<sup>3)</sup> bzw. *Buu-Hoi* und *Lavit*<sup>4)</sup> aus einer Phenolkomponente und einem  $\beta$ -Diketon in Äthanol mit Chlorwasserstoffgas. Es wurde nur soviel Äthanol verwendet, wie zum Lösen des Phenols bei Raumtemp. erforderlich war. Die Diketoverbindung wurde in 5facher Mol.-Menge eingesetzt. Chlorwasserstoffgas wurde anschließend ohne Kühlung eingeleitet, bis sich ein festes Produkt abschied (ca. 15 min). Dann wurde 15 h stehen gelassen, abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und umkristallisiert.

#### 10-Hydroxy-4-phenyl-2H-naphtho[1.2-b]pyran-2-on (3a)

Aus 1,8-Dihydroxynaphthalin und Benzoylessigester. Gelbgrüne Kristallblättchen aus Äthanol. Schmp. 171–173°, Ausb. 60 % d. Th. – IR (KBr): 3490, 1740–1730, 1630, 1610, 1590, 1550, 1465, 1435, 1390, 1360, 1340, 1240, 1185, 1125, 1040, 690  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8,7 (s, 1H, austb., OH), 7,7–7,2 (m, 4H, arom.), 7,02 (m, 1H, C-9), 7,5 (s, 5H, Aromat am Cu), 6,33 (s, 1H, C-3). – MS (70 eV): m/e = 228 (59 %,  $\text{M}^+$ ), 260 (100), 231 (24), 203 (28), 202 (43), 187 (28).

#### 10-Hydroxy-3,4-dimethyl-2H-naphtho[1.2-b]pyran-2-on (3b)

Aus 1,8-Dihydroxynaphthalin und 2-Methylacetessigester. Gelbe Kristallnadeln aus Benzol. Schmp. 199–202°, Ausb. 50 % d. Th. – IR (KBr): 3170 (breit), 1650, 1580  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9,7 (s, 1H, austb., OH), 7,5–7,1 (m, 4H, arom.), 6,88 (m, 1H, C-9), 2,30 (s, 3H, C-4), 2,03 (s, 3H, C-3). – MS (70 eV): m/e = 240 (100 %,  $\text{M}^+$ ), 212 (94), 197 (49), 139 (26).

*8-Acetyl-5,7-dihydroxy-4-methylcumarin (2h) und 6-Acetyl-5,7-dihydroxy-4-methylcumarin*

Aus 2-Acetylphloroglucin und Acetessigester. Es entstand ein Gemisch aus beiden Produkten. Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol zuerst rosa Kristalle (**2h**), Schmp. 300–306° (Zers.)<sup>13)</sup>, Ausb. 10 % d. Th. Dann gelbe Kristallnadeln, Schmp. 284–287° (Zers.)<sup>15)</sup>, Ausb. 40 % d. Th.  
Nach der allg. Vorschrift ferner die Vorstufen für **2a–g**.

*Acylierung der 7-Hydroxycumarine*

Als Vorstufe für **2a, b, e, f** in einer *Schotten-Baumann*-Reaktion nach *Shamshurin* und *Revenko*<sup>6)</sup>. Als Vorstufe für **2c, d** nach dem *Einhorn*'schen Verfahren zunächst in der von *Kumar*<sup>5)</sup> beschriebenen Variation. Das Pyridin wurde dann weitgehend abgezogen, das feste Produkt oder Öl zum Entfernen der Pyridinreste einige Zeit fein verteilt in HCl-Eiswasser gerührt. Dann lösen in CHCl<sub>3</sub>, schütteln mit 2proz. NaOH, org. Phase mit CaCl<sub>2</sub> trocknen, abziehen. Reinigung über Kohle. Umkrist. aus Methanol oder Äthanol.

*Fries-Verschiebung der 7-Acylooxycumarine*

Als Vorstufen für **2a–f**. Gleiche Mengen Acylooxycumarin und Aluminiumtrichlorid verreiben, in großem Reagenzglas schnell auf 100°, 0,5 h auf 120°, dann 0,5 h auf 140–170°. In Eis abkühlen, Reagenzglas zerschlagen, Produkt fein mörsern, 1 h in HCl-Eiswasser rühren. Umkrist. aus Äthanol.

*Methylierung der 7-Hydroxy- und 5,7-Dihydroxycumarine*

Nach der *Claisen*'schen Carbonatmethode<sup>7)</sup> durch Erwärmen gleicher Mol-Mengen Cumarin, Methyljodid und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton. Reaktionsdauer 24 h. Abfiltrieren, Rückstand mit CHCl<sub>3</sub> schütteln, Filtrate einengen, umkrist.

*8-Acetyl-7-methoxy-4-methylcumarin (2a)*

Farblose Kristallnadeln aus Äthanol/H<sub>2</sub>O (1+1). Schmp.: 136–137°, Ausb.: 50 % d. Th., bezogen auf 7-Hydroxy-4-methylcumarin. – IR (KBr): 1720, 1700, 1610, 1565, 1490, 1380, 1285, 1095, 890, 860, 830, 810, 770 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H, C-5), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H, C-6), 6,13 (q, J = 1 Hz, 1 H, C-3), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 2,41 (d, J = 1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> an C-4). – MS (70 eV): m/e = 232 (23 %, M<sup>+</sup>), 217 (100), 189 (36), 174 (28).

*8-Acetyl-7-methoxy-4-phenylcumarin (2b)*

Farblose Kristallnadeln aus Äthanol/H<sub>2</sub>O (1 + 1). Schmp.: 143°, Ausb.: 50 % d. Th., bezogen auf 7-Hydroxy-4-phenylcumarin. – IR (KBr): 1730, 1710, 1605, 1365, 1285, 1115, 1080, 765, 705, 695 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,48 (s, 5H, arom.), 7,44 (d, J = 9 Hz, 1H, C-5), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H, C-6), 6,20 (s, 1H, C-3), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO). – MS (70 eV): m/e = 294 (27 %, M<sup>+</sup>), 280 (20), 279 (100), 236 (22), 165 (38), 152 (49).

15 N. M. Shah und R. C. Shah, J. Chem. Soc. 154, 1424 (1938).

**8-Benzoyl-7-methoxy-4-phenylcumarin (2c)**

Farblose Kristalle aus Äthanol. Schmp.: 190–194°, Ausb. 20 % d. Th., bezogen auf 7-Hydroxy-4-phenylcumarin. – IR (KBr): 1715, 1665, 1580, 1360, 1285, 1250, 1150, 1080, 910, 760, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,90 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 2$  Hz, 2H, arom.), 7,5 (m, 8H, arom.), 7,55 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, C-5), 6,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, C-6), 6,19 (s, 1H, C-3), 3,80 (2, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 356$  (80 %,  $\text{M}^+$ ), 279 (100), 265 (47), 165 (20), 152 (24), 105 (47), 77 (53).

Ferner wurde auf diese Weise 7-Methoxy-4-phenyl-8-isovaleroylcumarin als Vorstufe für 2d dargestellt.

**Bromierung der 8-Acylcumarine**

Die Bromierung erfolgte nach *Rosenmund*<sup>8)</sup>. Es wurden nicht mehr als 3 g Acylverbindung eingesetzt, da bei größeren Ansätzen, insbesondere bei der Darstellung von 2f aus 2a, die Ausbeuten schlechter wurden. Brom wurde in geringem Unterschuß eingesetzt. Zur Vertreibung des Bromwasserstoffs wurde im Stickstoffstrom gearbeitet. Nach beendeter Reaktion wurden die letzten Bromreste durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zum Waschwasser entfernt.

**Dehydrobromierung der 8-Bromacylcumarine**

Der Auswahl der Reaktionsbedingungen lag eine Arbeit von *Oediger*<sup>9)</sup> zugrunde. 4,5 mmol Bromacylverbindung in trockenem Benzol lösen, dazu 6,5 mmol DBN, 2 h im Stickstoffstrom am Rückfluß erhitzen. Nach dem Abkühlen in eiskalte verd. Schwefelsäure, mit Chloroform ausschütteln, neutral waschen. Dunkles Öl nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abziehen des Chloroforms. Krist. nach Zugabe von Methanol. Reinigung über eine kurze Kieselgel-H-Säule (Korngröße: 0,063–0,2 mm). Elutionsmittel Chloroform. Jetzt Umkrist. aus Äthanol möglich.

**7-Methoxy-8-(3-methylcrotonyl)-4-phenylcumarin (2d)**

Weißes Kristallpulver. Schmp. 180–181°, Ausb. 10 % d. Th., bezogen auf 7-Methoxy-4-phenyl-8-isovaleroylcumarin. – IR (KBr): 1705, 1660, 1590, 1545, 1430, 1360, 1280, 1080, 840, 800, 760, 740, 700, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,50 (m, 5H, arom.), 7,42 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, C-5), 6,88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, C-6), 6,40 (m,  $J = 1$  Hz, 1H, olefin.), 6,20 (s, 1H, C-3), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,30 (d,  $J = 1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,00 (d,  $J = 1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 334$  (30 %,  $\text{M}^+$ ), 303 (100), 289 (53), 279 (77), 275 (33), 251 (13), 247 (10), 165 (32), 152 (33), 83 (42), 55 (39).

**7-Methoxy-4-phenyl-8-(4-chlorocinnamoyl)-cumarin (2e)**

2 g 2b und 1 g p-Chlorbenzaldehyd wurden in 10 ml 4proz. äthanol. KOH gelöst und 25 min gerührt. Dann wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkrist. Weißes Pulver, Schmp. 208°, Ausb. 60 % d. Th. – IR (KBr): 1710, 1640, 1580, 1475, 1360, 1280, 1080, 965, 810, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,7–7,2 (m, 11H, arom. und olefin.), 6,97 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, C-2'), 6,88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, C-6), 6,20 (s, 1H, C-3), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 416$  (78 %,  $\text{M}^+$ ), 401 (26), 388 (100), 381 (18), 279 (56), 251 (18), 236 (36), 165 (100), 152 (72), 137 (50), 102 (78), 101 (78), 76 (17), 75 (36).

*8-Cyanacetyl-7-methoxy-4-methylcumarin (2f)*

Von dem aus **2a** nach der oben angegebenen Bromierungsvorschrift erhaltenen 8-Bromacetyl-7-methoxy-4-methylcumarin wurde 1 g mit 200 mg Natriumcyanid (getrocknet) in 10 ml wasserfreiem DMSO (Calciumhydrid) gelöst und 4 h bei 40° belassen. Nachdem die vollständige Umsetzung gesehen wurde, gab man langsam unter Rühren in die 5fache Menge 10proz. HCl. Gelbe Flocken, mit Wasser und Äther gut waschen. **2f** ist thermolabil. Schmp. 163° (Zers.). – IR (KBr): 3020, 2840, 2260 (schwach), 1720, 1595, 1490, 1380, 1290, 1175, 1090, 885  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,74 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H, C-5), 7,00 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H, C-6), 6,20 (q,  $J = 1\text{Hz}$ , 1H, C-3), 4,00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,97 (s, 2H, austb.,  $\text{CH}_2$ ), 2,43 (d,  $J = 1\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 257$  (19 %,  $\text{M}^+$ ), 217 (100), 189 (21), 174 (21).

Anschrift: Prof. Dr. K. Rehse, Königin-Luise-Straße 2–4, 1 Berlin 33.

[Ph 819]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 58–72 (1978)

Egon Stahl und Joachim Brombeer

## Thermofraktographie zur Kennzeichnung von Anthracen-Derivaten und der entsprechenden Drogen

Aus dem Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 22. Februar 1977)

Wie die Thermofraktographie (TFG) zeigt, sind zahlreiche pflanzliche Anthrachinonderivate unzersetzt flüchtig. Sie lassen sich somit direkt auf die DC-Schicht transferieren. Die monomeren Anthrachinon-O-glykoside spalten sich in definierter Weise. Die nichtflüchtigen Dimerisierungsprodukte und die Glykosylderivate können mittels einer sauren oder basischen Oxidation mit Wasserstoffperoxid gespalten werden. Auf diesem Wege lassen sich auch die Anthron- und Anthranolderivate in die entsprechenden Anthrachinone überführen. Es wird gezeigt, daß dieses Verfahren auch direkt auf pflanzliche Drogen übertragbar ist. Die Thermofraktogramme von nicht-oxidierten und oxidierten Drogen von *Frangulae* und *Rhamni pursh. Cort.*, *Rhei Rad.*, *Sennae Fol.* und *Fruct.* sowie von *Aloe* werden erläutert.

### Thermofractography of Anthraquinone Derivatives and Related Natural Drugs

As thermofractography shows, numerous vegetable anthraquinone derivatives are volatile without being decomposed and can be transferred directly onto the TLC layer. The monomeric anthra-