

1-Antipyryl-(4)-2-amino-propanol-(1)

10 g des Antipyryl-isonitrosoäthylketons wurden in 40 ccm 50%igem Alkohol nach Zugabe von 8 ccm 30%iger NaOH durch Erwärmen in Lösung gebracht und die stark gelb gefärbte Lösung mit 1 g *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur und 3 Atm. hydriert. Die Substanz nahm im Verlauf von etwa 7 Stunden 2100 ccm Wasserstoff auf (berechnet 2500 ccm). Eine weitere Katalysatorzugabe bewirkte keine erneute Wasserstoffaufnahme. Die Farbe der Lösung hellte sich während der Hydrierung deutlich auf. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit etwas Alkohol ausgewaschen. Das fast wasserklare Filtrat wurde mit Wasser verdünnt, mit Kaliumcarbonat nahezu gesättigt und mit n-Butanol ausgeschüttelt. Die Butanollösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand erstarrte noch während der Destillation kristallin; er wurde mit etwas Äther angerieben und abgenutscht. Die Kristallmasse war farblos und in Alkohol, Chloroform und Säuren leicht, in Wasser und Essigester schwerer löslich. Aus viel Benzin kristallisierten Nadeln vom Schmp. 141°.

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261,3) Ber.: C 64,34 H 7,35 N 16,10
Gef.: > 64,43 > 7,43 > 15,95

Nitrat wurde aus der Lösung der Base in Essigester und Alkohol mit einer Lösung von wasserfreier Salpetersäure in Essigester gefällt. Schmp. 144°.

1-Antipyryl-(4)-1-methylamino-propan

15 g fein pulverisiertes antipyryläthylketon wurden in 100 ccm Äthanol und 25 ccm 20%iger Methylaminlösung suspendiert. Die Suspension wurde im Autoklav bei 60° und 70 Atm. 6 Stunden lang mit 5 g *Raney*-Nickel hydriert. Die hydrierte Lösung war klar und farblos. Nach Filtration und Vakuumdestillation hinterließ ein dickflüssiger Rückstand, der nicht kristallisierte. Er wurde in verdünnter HCl aufgenommen und durch Ausschütteln mit Benzol von Verunreinigungen befreit. Darauf wurde stark alkalisch gemacht, wobei sich ein dickes farbloses Öl abschied. Es wurde unter Zuhilfenahme von Benzol isoliert. Die Benzollösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterblieben 10 g Sirup, der in Isopropanol und Essigester aufgenommen und mit ätherischer HCl neutralisiert wurde. Dabei schied sich das Hydrochlorid kristallin ab. Es war hygroskopisch und anscheinend zersetzlich. Machte man daraus die Base frei, so kristallisierte sie sofort durch. Aus Benzin umkristallisiert ergab sie schöne Nadeln, die sich leicht in Benzol und Alkohol, etwas schwerer in Benzin und Wasser lösten.

Schmp. 105°.

$C_{16}H_{21}N_3O$ (259,3) Ber.: C 69,46 H 8,15 N 16,30
Gef.: > 69,82 > 8,03 > 16,15

1433. Horst Böhme und Jürgen Bertram

Zur Kenntnis des Aloins aus Kap-Aloe

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

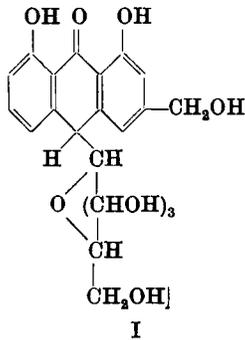
(Eingegangen am 6. April 1955)

Der anscheinend wichtigste Bestandteil der officinellen Kap-Aloe ist Aloin, das erstmals 1851 von *T. u. H. Smith*¹⁾ isoliert wurde; die Reindarstellung und endgültige Ermittlung seiner Bruttoformel gelang aber erst 1945 *R. Eder* und *W. Zinn*²⁾.

¹⁾ *Pharmac. J.* 11, 23 (1851).

²⁾ *Pharmac. Acta Helvetiae* 20, 410 (1945); vgl. auch Dissertation *W. Zinn*, Zürich 1945.

Kürzlich hat dann *H. Mühlemann*³⁾ die Konstitution des Aloins durch Partial-synthese im Sinne der Formel (I) ermittelt, worauf noch zurückgekommen wird.



Bei einer in anderem Zusammenhang durchgeführte Untersuchung über die Zusammensetzung von Aloe-Drogen hatten wir eine größere Menge Aloin in der Hand und benutzten diese Gelegenheit zur Ergänzung der bisherigen Kenntnisse von dieser Substanz. Das nach der Azeton-Isobutanol-Methode von *R. Eder* und *W. Zinn*²⁾ gewonnene Produkt wurde, um ein alkoxylfreies Präparat zu erhalten, zunächst dreimal aus Azeton umkristallisiert und anschließend noch einige Male aus askorbinsäure-haltigem Wasser, aus dem Aloin in besonders schönen Nadeln auskristallisierte, die im Hochvakuum bei 130° getrocknet auf der *Kofler*-Bank zwischen 148—150° schmolzen und in bester Übereinstimmung mit den Angaben von *Eder* und *Zinn*²⁾ stehende Analysenwerte lieferten.

Die Einheitlichkeit des auf diesem Wege gewonnenen Aloins wurde zunächst papierchromatographisch geprüft. Verwendet wurde die Sorte SS 2043b von *Schleicher & Schüll*, als Lösungsmittel die obere Phase eines Gemisches von 40 Teilen Butanol, 50 Teilen Wasser und 10 Teilen Eisessig; die Entwicklung erfolgte mit weingeistiger Natron- oder Kalilauge, wobei unter der Quarzlampe deutlich fluoreszierende Flecke erhalten wurden. Aloin gab unter diesen Bedingungen R_F -Werte von 0,69—0,71; *H. Mühlemann*³⁾ fand mit wasserhaltigem Amylalkohol auf Whatmann-Papier Nr. 4 R_F -Werte von 0,556—0,564 und *H. Auterhoff* und *B. Ball*⁴⁾ in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung mit wassergesättigtem Butanol und demselben Papier wie wir einen R_F -Wert von 0,65.

Nach der papierchromatographischen Untersuchung schien das von uns geprüfte Aloin einheitlich zu sein. Um alle Zweifel zu beheben, führten wir anschließend eine *Craig*-Verteilung⁵⁾ durch. Für die hierzu erforderliche quantitative Ermittlung des Aloins war aber keine der bisher angegebenen Methoden geeignet und zwar sowohl im Hinblick auf Genauigkeit und Empfindlichkeit wie Schnelligkeit der Durchführung. Da Aloin aber, wie wir feststellen konnten und wie Abb. 1 zeigt, durch eine sehr starke und zugleich charakteristische Absorption im Ultravioletten

³⁾ *Pharmac. Acta Helvetiae* 27, 17 (1952).

⁴⁾ *Arzneimittel-Forsch.* 4, 725 (1954).

⁵⁾ Vgl. *E. Hecker* und *K. Allemann*, *Angew. Chem.* 66, 557 (1954).

ausgezeichnet ist, machten wir von dieser Eigenschaft zu seiner quantitativen Bestimmung Gebrauch. Zur Messung diente das Spektralphotometer von Zeiß. Zunächst mußten wir feststellen, daß Aloin keinesfalls so beständig ist, wie dies vielfach geglaubt und behauptet wird⁶⁾. Dies ist übrigens auch im sichtbaren Gebiet nicht nur mit entsprechenden Geräten, z. B. dem *Pulfrich*-Photometer festzustellen, sondern auch schon visuell dadurch, daß die zunächst rein gelben Lösungen sich allmählich rötlich verfärben. Die Untersuchung im Photometer lehrt, daß beim Stehenlassen der Lösungen ein deutlicher Anstieg der Extinktion im Sichtbaren erfolgt, während die Änderungen im Ultravioletten geringer sind. Diese begrenzte Beständigkeit des Aloins bedeutete aber nicht nur für seine quantitative Bestimmung eine Erschwerung, sondern besonders auch für die *Craig*-Verteilung. Da wir sie auf Oxydationsprozesse zurückführten, haben wir als Lösungsmittel zur Aufnahme der Spektren bidestilliertes, stickstoffgesättigtes Wasser verwendet. Hier war die Beständigkeit zwar besser, im Verlauf von mehreren Tagen traten aber auch Veränderungen im genannten Sinne auf

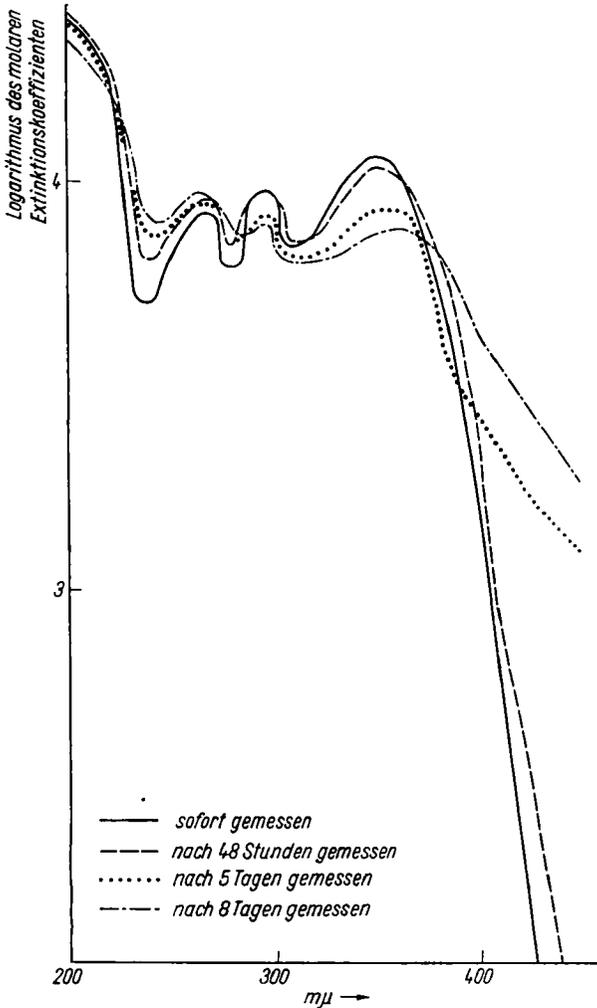


Abb. 1. Farbkurve von Aloin in bidestilliertem, stickstoffgesättigtem Wasser.

(Abb. 1). Besser war die Beständigkeit im bidestilliertem, stickstoffgesättigtem Wasser bei Gegenwart von Ascorbinsäure sowie in Essigester, besonders wenn dieser nach der Destillation mit bidestilliertem, stickstoffgesättigtem, askorbin-

⁶⁾ z. B. *W. Lang*, Mitt. dtsh. pharmaz. Ges. 24, 108 (1954).

säurehaltigem Wasser durch Schütteln gesättigt worden war. In beiden Lösungsmitteln erhielt man praktisch die gleiche, in Abb. 2 wiedergegebene Farbkurve, die über 36 bzw. 72 Stunden unverändert blieb. Für die quantitative Bestimmung geringer Mengen Aloins eignet sich besonders das langwellige Maximum im Ultravioletten zwischen 350 $m\mu$ und 360 $m\mu$, da die Eigenabsorption von Ascorbinsäure und Essigester im Bereich der zwei anderen Maxima (265 $m\mu$ und 300 $m\mu$) nicht vernachlässigt werden kann.

Die genannten Lösungsmittel waren bereits im Hinblick auf die *Craig*-Verteilung ausgesucht, da der Verteilungskoeffizient des Aloins im System Essigester/wäßrige Ascorbinsäure-Lösung bei 18° den relativ günstigen Wert 0,62 zeigte. Um die Beständigkeit des Aloins bei der Verteilung zu sichern, wurde der ganze Prozeß unter Stickstoff durchgeführt, was sich bei der zur Verwendung kommenden, vollautomatischen Apparatur nach *F. A. v. Metzsch*⁷⁾ sehr gut durchführen ließ, indem die Luft nach Beschickung der einzelnen Elemente mit wäßriger Phase durch Stickstoff verdrängt und am Ende der Apparatur ein Quecksilberschluß angebracht wurde. Zunächst wurde eine Verteilung über 30 Stufen durchgeführt und das Aloin in den Essigester-Phasen der einzelnen Elemente mit Hilfe des Spektralphotometers quantitativ bestimmt. Da die experimentelle Kurve (vgl. Abb. 3) am aufsteigenden Ast eine schwache Ausbuchtung zeigte, wurde in einem zweiten Versuch über 70 Stufen verteilt; da die Ausbuchtung hier nicht mehr zu erkennen war, dürfte ihr Auftreten bei der ersten Verteilung auf einen Versuchsfehler zurückzuführen sein. In beiden Fällen wurden die zugehörigen theoretischen Kurven berechnet und jeweils den experimentellen gegenübergestellt. Im Idealfall — wenn der *Nernstsche* Verteilungssatz streng gilt — sollten sich theoretische und ex-

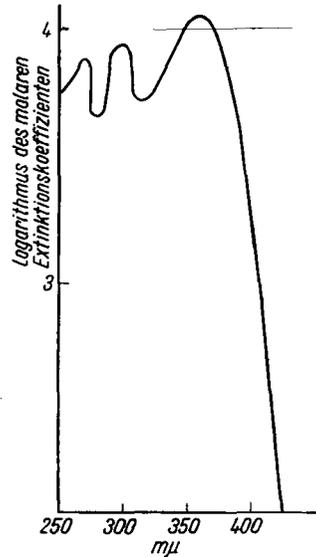


Abb. 2. Farbkurve von Aloin in mit bidestilliertem, stickstoffgesättigtem, askorbinsäurehaltigem Wasser gesättigten Essigester

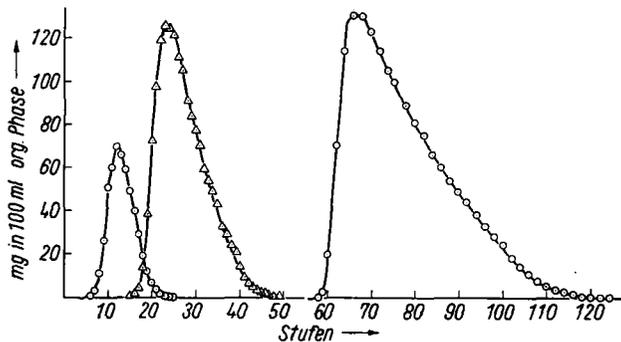


Abb. 3. *Craig*-Verteilung von Aloin zwischen Essigester und 0,03-mol., wäßriger Ascorbinsäurelösung über 30, 70 und 200 Stufen

perimentellen gegenübergestellt. Im Idealfall — wenn der *Nernstsche* Verteilungssatz streng gilt — sollten sich theoretische und ex-

⁷⁾ Chemie-Ing.-Techn. 25, 66 (1953).

perimentelle Kurve decken. Wenn dies hier auch nicht der Fall ist, so gibt der Verlauf der experimentellen Kurve trotzdem bereits einen Hinweis darauf, daß das untersuchte Aloin weitgehend einheitlich ist. Gesichert wurde dieser Befund durch eine Verteilung über 200 Stufen, da das „Verteilungsspektrum“ umso stärker auseinandergezogen wird, je höherstufig eine Verteilung ist. Da auch hier theoretische und experimentelle Kurve ähnlichen Verlauf wie bei den vorhergehenden Versuchen zeigten, dürfte die Einheitlichkeit des Aloins weitgehend sicher gestellt sein. Nach Beendigung dieser 200stufigen Verteilung haben wir noch einmal die gesamte Farbkurve des Aloins in der Essigester-Phase des Elementes mit maximaler Konzentration aufgenommen, um zu prüfen, wie weit das Aloin über die lange Experimentierzeit von 56 Stunden beständig geblieben war. Die Farbkurve zeigte denselben Verlauf wie vor der Verteilung, woraus zu schließen war, daß sich das Aloin auch während des langwierigen Verteilungsvorganges nicht verändert hatte.

Wir haben schließlich auch versucht, auf dem von *H. Mühlemann*⁸⁾ angegebenen Weg Aloin synthetisch aus Aloeemodin-9-anthron(II) durch Umsetzung mit Azetobromglukose und anschließende Entazetylierung zu gewinnen. Schwierigkeiten machte allerdings zunächst die Gewinnung des Anthrons, die uns nach den Angaben *Mühlemanns* mit nur sehr geringer Ausbeute gelang. Bessere Ergebnisse erzielten wir, wenn Aloin der Boraxspaltung unterworfen wurde in Anlehnung an die ältere Vorschrift von *F. Hauser*⁹⁾ sowie *L. Rosenthaler*⁹⁾ und zur Vermeidung von Oxydationen in Gegenwart von Ascorbinsäure sowie unter Stickstoff. Das Absorptionsspektrum des erhaltenen Aloe-emodin-9-anthrons(II) ähnelt, wie Abb. 4 zeigt, sehr dem des Aloins; seine Einheitlichkeit wurde

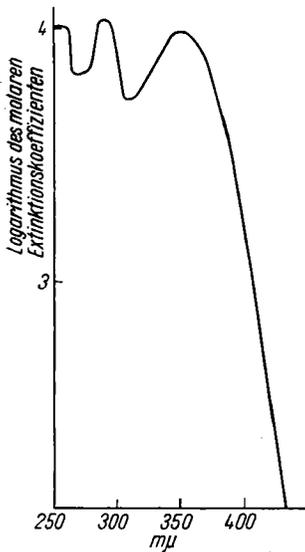


Abb. 4. Farbkurve von Aloe-emodin-9-anthron in 70%iger Essigsäure.

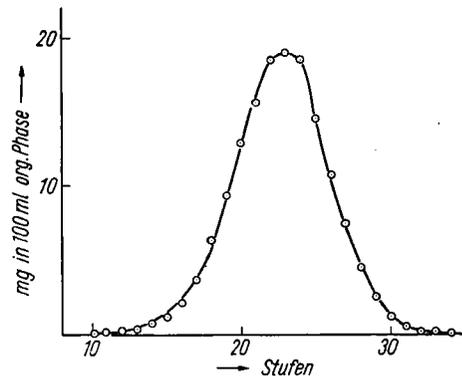
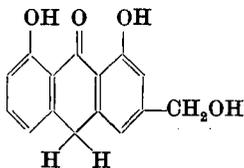


Abb. 5. Craig-Verteilung von Aloe-emodin-9-anthron zwischen Benzol und 70%iger Essigsäure über 40 Stufen.

⁸⁾ *Pharmac. Acta Helvetiae* 6, 79 (1931).

⁹⁾ *Pharmac. Acta Helvetiae* 7, 19 (1932).

durch *Craig*-Verteilung über 40 Stufen geprüft in dem Lösungsmittelpaar 70proz. Essigsäure/Benzol (vgl. Abb. 5).



II

Anschließend wurde Aloe-emodin-9-anthron(II) nach den Angaben von *H. Mühlmann*³⁾ mit Aceto-brom-glukose umgesetzt zum Tetraacetyl-aloemodin-glykosid, das bei der Entazetylierung ein Produkt lieferte, das nach Schmelzpunkt, Elementaranalyse, Lichtabsorption und Verhalten bei der *Craig*-Verteilung mit Aloin identisch war. Die Angaben von *Mühlmann*³⁾ können damit bestätigt werden und die Identität des halbsynthetischen und natürlichen Aloin dürfte weitgehend gesichert sein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir ergebenst für die Bewilligung eines Zeiß-Spektralphotometers sowie einer vollautomatischen Verteilungsapparatur nach *F. A. v. Metzsch* als Leihgaben.

Beschreibung der Versuche

Aloin

Das aus 200 g Kap-Aloe nach der Aceton-Isobutanol-Methode von *W. Zinn*²⁾ gewonnene Rohaloin wurde dreimal aus Azeton und sodann aus 1%iger Ascorbinsäure, Lösung umkristallisiert, aus der es beim erschütterungsfreien Stehenlassen in gelben büschelförmig angeordneten Nadeln erhalten wurde. Nach mehrstündigem Trocknen über Phosphorpentoxyd in der Trockenpistole bei 115° und 0,1 Torr Smp. 148—150° (*Kofler*-Bank)



Ber.: C 60,27 H 5,30

Gef.: » 59,98 » 5,30

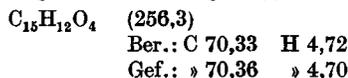
Nach der Methode von *Zeisel-Vieböck* war Alkoxyd nicht nachweisbar.

Die Löslichkeit des Aloins wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durch mehrstündiges Schütteln im Schliffkolben ermittelt und beträgt bei 18° (± 1) in Gewichtsprozenten Pyridin (57,0), Eisessig (7,3), Methanol (5,4), Azeton (3,2), Methylazetat (2,8), Äthanol (1,9), Wasser (1,8), n-Propanol (1,6), Essigester (0,78), i-Propanol (0,27). In Isobutanol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Äther ist Aloin sehr wenig löslich.

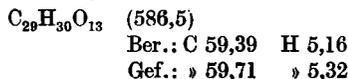
Aloeemodin-9-anthron.

Eine wäßrige Lösung von 50 g Aloin, 100 g Borax und 10 g Ascorbinsäure wurde unter ständigem Durchleiten von Stickstoff 2 $\frac{1}{2}$ Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich die klare, dunkelrotbraune Lösung aufhellte und trübte. Der nach 12stündigem Stehenlassen im Kühlschränk ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über Phosphor-pentoxyd getrocknet, pulverisiert und mehrmals in der Siedehitze mit Benzol extrahiert. Aus den Benzollösungen fiel beim Abkühlen das gelbe Anthron aus, das zur Reinigung an-

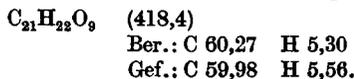
schließend aus einem Luftbad von 170° bei 0,1 Torr sublimiert wurde. Smp.: 193° (unter Zersetzung). Ausbeute 3,2 g (11% d. Th.).



Die Umsetzung von 5,4 g Aloeemodin-9-anthron mit 9,6 g Acetobrom-glukose nach der Vorschrift von *H. Mühlemann*³⁾ lieferte 3,1 g (25% d. Th.) Tetraacetyl-aloeemodin-glukosid vom Zers. P. 110—115° (aus Isopropanol).



2,6 g des Tetraacetyl-produktes gaben bei der Entazetylierung³⁾ 0,51 g (28% d. Th.) analysenreines Aloin (aus Azeton) Smp. 148—150°



1434. Walther Awe und Otto Hertel

Berbinderivate mit sauerstoffhaltiger Seitenkette am C₉*)

(XI. Mitteilung über Derivate des Berbins**)

Aus dem Institut für Angewandte Pharmazie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 9. April 1955)

Berbinderivate mit Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-Seitenketten am C₉ (I) sind durch die Arbeiten von *M. Freund*¹⁾, *J. Gadamer*²⁾, *W. Awe*³⁾ und ihren Mitarbeitern seit langer Zeit bekannt. Die Einführung eines ungesättigten aliphatischen Restes gelang kürzlich durch Darstellung des 9-Allyl-desoxy-berberins *W. Awe* und *H. Ketels*⁴⁾.

Derartige „homologe“ Berbine erhält man ausgehend von den gelben Salzen des quartären Berberins (II) durch Umsatz mit R-Magnesiumhalogeniden nach *Grignard* und Hydrierung der entstandenen 9-R-desoxy-berberine zu 9-R-Berbinen (9-R-16,17-dihydro-desoxy-berberinen) (II → I).

Für die Einführung sauerstoffhaltiger Seitenketten werden, abgesehen von Äthergruppen enthaltenden Resten, andere Wege erforderlich sein.

Als einziges eine sauerstoffhaltige Seitenkette am C₉ aufweisendes Berbin-derivat war bisher das aus den quartären Berberinsalzen (II) und Azeton in stark alkalischer Lösung leicht gewinnbare 9-(2'-Oxo-propyl)-desoxy-berberin (III) bekannt. Es ist als 9-Azetonyl-desoxy-berberin oder in der älteren Literatur auch

*) Entnommen aus der Dissertation von Dipl.-Chem. *O. Hertel*, Braunschweig 1951.

***) X. Mitteilung siehe Anmerkung 4.

1) Ber. dtsh. Chem. Ges. 37, 4677 (1904); Liebigs Ann. Chem. 397, 1ff. (1913); 409, 188ff. (1915).

2) Arch. d. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 248, 686 (1910).

3) Ber. dtsh. Chem. Ges. 67, 836 (1934); 70, 472 (1937); Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. s. u. Anm. 4 und 6.

4) X. Mittlg. Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 574 (1954).