

H. Auterhoff und S. Gedeon*)

Ketimine aus Hydroxyanthrachinonen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 25. Juni 1970)

Bei der Durchführung der Bornträger-Reaktion mit ammoniakalischer Natronlauge entstehen Ketimine. Es wurden die Ketimine des 1,8-Dihydroxyanthrachinons, Chrysophanols, Frangula- und Aloe-Emodins und des Rheins dargestellt.

Bei Bestimmungen des Gesamtanthrachinongehaltes von Drogen erhält man mit und ohne Ammoniakzusatz zur Lauge vergleichbare Werte, wenn entsprechend hergestellte Eichkurven verwendet werden. Die Werte sind aber besser reproduzierbar, wenn man die Ketiminbildung vermeidet.

Ketimines from Hydroxyanthraquinones

In the Bornträger reaction realized with an ammoniacal solution of sodium hydroxide ketimines are formed. Ketimines were prepared from 1,8-dihydroxyanthraquinones, chrysophanol, frangula- and aloe-emodin and rhein.

By determination of the total anthraquinone content in vegetable drugs comparable values are obtained with and without ammonia, if suitable standard curves are used. The values are, however, better reproducible when the formation of ketimines is avoided.

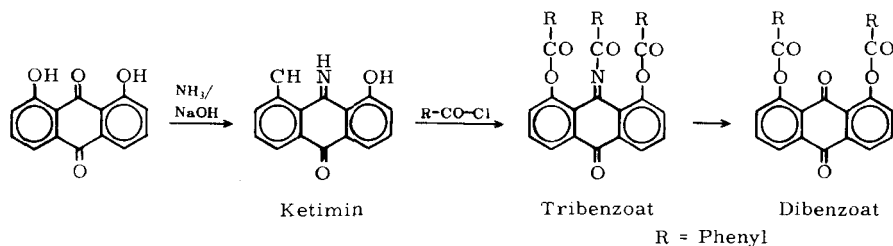
Die Beobachtung¹⁾, daß aus Frangula-Emodin beim Erhitzen mit ammoniakhaltiger Natronlauge unter den Bedingungen der Bornträger-Reaktion des DAB 7 eine auch im sauren Milieu stabile rote Verbindung gebildet wird, wurde systematisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Reaktion nicht an Frangula-Emodin gebunden ist, sondern mit allen gebräuchlichen Hydroxyanthrachinonderivaten positiv verläuft. Erhitzt man ein Hydroxyanthrachinon mit ammoniakalischer Natronlauge und säuert die rote Lösung mit verdünnter Schwefelsäure an, so fällt ein Niederschlag aus, der zur Entfernung nicht umgesetzten Anthrachinons mit Äther gereinigt wird. Eine weitere Reinigung ist durch Umlösen mit einer großen Menge Methanol oder Äthanol in der Siedehitze möglich. Die Reinheit der Substanzen kann geprüft werden,

*) Aus der Dissertation von Sigrid Gedeon, Tübingen 1970.

1) K. Boehme und H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. 302, 801 (1970).

denn die Rf-Werte sind von denen der Hydroxyanthrachinone sehr verschieden. Die dunkelroten Substanzen schmelzen alle erst über 330°. Die Lichtabsorption im sichtbaren Bereich ist von 430–440 nm nach 525–530 nm verschoben. Da die Bildung von Polychinonen und Dimeren des Skyrintyps²⁾ ausgeschlossen werden konnte, erkannten wir bald, daß die neuen Substanzen *Ketimine* darstellen, wie sie erstmals von Glaser und Kahler von den Glucosiden des Alizarins und Istizins³⁾ dargestellt und von A. Müller⁴⁾ in der Struktur charakterisiert worden sind.

Da die Ketimine schwer lösliche Substanzen sind, ist ihre Untersuchung erschwert. Eingehender beschäftigten wir uns mit dem Ketimin des 1,8-Dihydroxyanthrachinons. Nachdem vollständige Acetylierungen und Methylierungen nicht gelangen, glückte die Darstellung des Tribenzoates, das durch partielle Hydrolyse mit konzentrierter Ameisensäure in das Dibenzoat des 1,8-Dihydroxyanthrachinons verwandelt werden konnte.



Das Ketimin des 1,8-Dihydroxyanthrachinons verändert sich beim Kochen weder mit Lauge noch mit Säure. Aus dem Tribenzoat wurde mit 0,5 n KOH ein Gemisch von 1,8-Dihydroxyanthrachinon und Ketimin gewonnen. Abb. 1 zeigt die UV-Absorptionskurven für 1,8-Dihydroxyanthrachinon und das entsprechende Ketimin; die Spektren des Chrysophanols, Aloe-Emodins, Frangula-Emodins und Rheins und ihrer Ketimine sind ähnlich.

In den IR-Spektren sind die Banden für die freie und die chelatisierte Carbonylgruppe und die C = N-Gruppe charakteristisch (Tab. 1).

2) T. Ikekawa, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 11, 749 (1963).

3) E. Glaser und O. Kahler, Chem. Ber. 60, 349 (1927).

4) A. Müller, Chem. Ber. 64 1410 (1931); A. Müller, K. Körmendy und F. Ruff, Acta chim. hung. 58, 453 (1968); 59, 109 (1969).

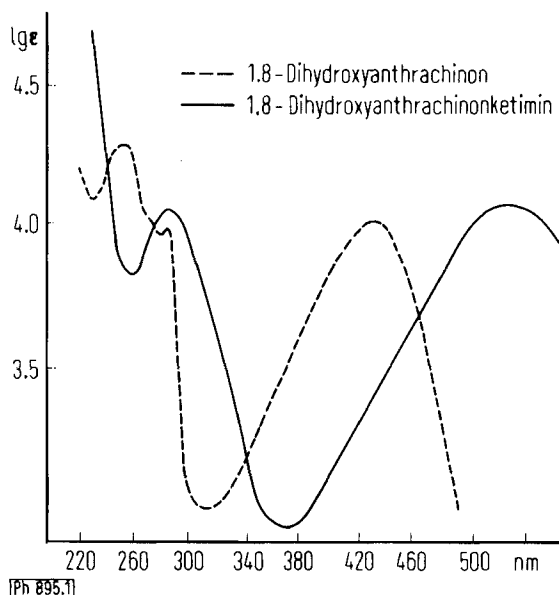


Abb. 1 UV-Spektrum von
1,8-Dihydroxyanthrachinon
und seinem Ketimin.

Tabelle 1: IR-Spektren einiger Hydroxyanthrachinone und ihrer Ketimine in KBr (Beckman IR 8)

	Freie CO	Chel. CO	$>C=N-$
1,8-Dihydroxyanthrachinon	1675	1622	—
1,8-Dihydroxyanthrachinon-Ketimin	1670	—	1615
Chrysophanol	1675	1625	—
Chrysophanol-Ketimin	1670	—	1615
Aloe-Emodin	1675	1630	—
Aloe-Emodin-Ketimin	1665	—	1615
Rhein	1680	1635	—
Rhein-Ketimin	1670	—	1610

Bei Zugabe von Natronlauge zu Hydroxyanthrachinonen verschiebt sich das Maximum der Absorption im sichtbaren Bereich von 430 nm um 75 bis 80 nm nach 505 bis 510 nm. Bei Zugabe von ammoniakalischer Natronlauge bei Raumtemperatur ist die Verschiebung um etwa 5 nm unwesentlich stärker, erhitzt man aber den Ansatz so tritt eine Verschiebung um weitere 10 bis 15 nm nach 525 bis 530 nm auf. Gleichzeitig erhöht sich die Extinktion, wenn man Ansätze mit Natronlauge und

ammoniakalischer Natronlauge nach dem Erhitzen bei 525 nm entsprechend DAB 7 mißt, um 40 bis 50 %. — Etwas anders verhält sich nur Frangula-Emodin, wo bereits mit Natronlauge ohne Ammoniak ein Maximum von 525 nm erreicht wird, das auch beim Erhitzen in ammoniakalischer Natronlauge sich nur unwesentlich nach 530 nm verschiebt; auch der Extinktionsanstieg beträgt nur 10 %. Trotzdem sind Auswirkungen der Ketiminbildung auf die Anthrachinongehaltsbestimmungen nach der Vorschrift des DAB 7 anzunehmen. Wir haben daher Faulbaumrinde, Rhabarber und Rhabarberextrakt nach der DAB 7 Vorschrift untersucht, dieselben Bestimmungen aber auch ohne den Ammoniakzusatz durchgeführt. Es zeigte sich, daß man vergleichbare Werte erhält, wenn man die entsprechenden Eichkurven — mit und ohne Ammoniakzusatz hergestellt — verwendet. Es wurde aber gefunden, daß beim Weglassen des Ammoniaks — also Ausbleiben der Ketiminbildung — die Werte bedeutend weniger schwanken (Tab. 2).

Tabelle 2: Gesamtanthraglykosidgehalt von Drogen bei Bestimmungen in ammoniakalischer und reiner Natronlauge.

Bestimmung nach DAB 7	Faulbaumrinde	Rhabarber	Rhabarberextrakt
mit NH ₃ /NaOH Eichkurve: NH ₃ /NaOH E 525	4,5 % ± 0,3	6,1 % ± 0,1	7,4 % ± 0,5
mit NaOH Eichkurve: NaOH E 510	5,0 % ± 0,0	6,0 % ± 0,0	8,0 % ± 0,1

Der Ammoniakzusatz bei der Bornträger-Reaktion erfolgte seinerzeit zur Erhöhung der Stabilität der alkalischen Lösung⁵⁾. Wie die Abb. 2 am Beispiel der Gehaltsbestimmung der Faulbaumrinde aber zeigt, sind innerhalb des Zeitraumes der photometrischen Messungen Lösungen in ammoniakalischer und reiner Natronlauge gleich stabil.

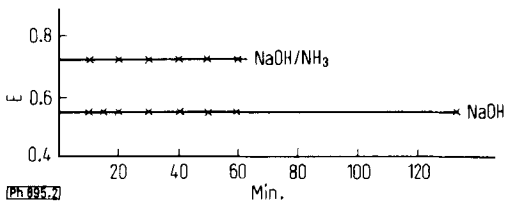


Abb. 2 Stabilität der alkalischen Lösungen bei Gehaltsbestimmungen von Frangularinde nach dem DAB 7 bei 525 nm

Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit.

5) R. Fischer und R. Buchegger, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 89, 261 (1952).

Beschreibung der Versuche

Beispiele der Ketimindarstellung

- a) 230 mg 1,8-Dihydroxyanthrachinon wurden mit 30 ml 5 proz. Natronlauge, die 2 % NH_3 enthielt, 30 Min. im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 6n H_2SO_4 angesäuert, der Niederschlag auf eine Glasfritte mit 500 ml Wasser und 1,5 l Äther gewaschen. Das Ketimin wurde aus der 1000fachen Menge Methanol umkristallisiert. Ausbeute 183 mg (79,8 % d. Th.). Schmp. 330° .

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$ (239,2)	Ber.: C 70,22	H 3,76	N 5,86	O 20,16
	Gef.: C 70,48	H 3,81	N 5,70	O 20,10

- b) 360 mg 1,8-Dihydroxyanthrachinon wurden mit 36 ml 20 proz. (Vol/Vol) ammoniakal. Methanollösung in einem zugeschmolzenen Glasrohr 12 Std. auf 100° erhitzt. Der Ansatz wurde zur Trockne gebracht und aus viel Methanol umkristallisiert. Ausbeute 247 mg (69 % d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$ (239,2)	Ber.: N 5,86	Gef.: 6,3
--	--------------	-----------

Tabelle 3: Dargestellte Ketimine der natürlichen Hydroxyanthrachinon-Derivate

Ketimin des	Ausbeute % d. Th.	Ber.: N	Gef.: N
Frangula-Emodins	60	5,20	5,17
Aloe-Emodins	90	5,20	5,23
Chrysophanols	75	5,53	5,92
Rheins	70	4,94	4,86

DC: Kieselgel G Merck, Fließmittel: Benzol + Methanol 4 + 1.

1,8-Dihydroxyanthrachinon	Rf 0,95
1,8-Dihydroxyanthrachinon-Ketimin	0,20
Frangula-Emodin	0,70
Frangula-Emodin-Ketimin	0,20
Aloe-Emodin	0,65
Aloe-Emodin-Ketimin	0,10
Rhein und Rheinketimin	0
Chrysophanol	0,90
Chrysophanol-Ketimin	0,30

Tribenzoylketimin des 1,8-Dihydroxyanthrachinons

0,25 g Ketimin des 1,8-Dihydroxyanthrachinons wurden in 20 ml Pyridin mit 2 ml Benzoylchlorid umgesetzt. Nach 3 Tagen wurde die Lösung in 200 ml Wasser gegeben, der Niederschlag mit Methanol und Äther gewaschen, in heißem Chloroform gelöst und mit Äther gefällt. Ausbeute 0,24 g (41,5 % d. Th.). Schmp. 196° (Zers.)

$\text{C}_{35}\text{H}_{21}\text{NO}_6$	Ber.: C 76,14	H 3,82	N 2,53	O 17,40	Mol.-Gew. 551,6
	Gef.: C 75,40	H 3,80	N 2,80	O 18,00	Mol.-Gew. 548 (osm)

Zur *Hydrolyse* wurden 0,1 g des Tribenzoats mit 7 ml 98 proz. Ameisensäure 20 Min. erhitzt. Beim Abkühlen fielen Kristalle aus, die aus 96 proz. Aethanol umkristallisiert wurden. Schmp. des 1,8-Dihydroxyanthrachinon-dibenzoates 208°. Ausbeute: 30 mg (= 37 % d. Th.)

$C_{28}H_{16}O_8$	Ber.: C 74,93	H 3,56	O 21,51	Mol.-Gew. 448,4
	Gef.: C 75,05	H 3,45	O 21,50	Mol.-Gew. 454 (osm)
				448 (ms)

Tabelle 4: Vergleich der Maxima im sichtbaren Bereich der Elektronenspektren von Hydroxyanthrachinonen und ihrer Ketimine

Substanz	CH ₃ OH	2n NaOH	NH ₃ /NaOH	NH ₃ /NaOH erhitzt
Chrysophanol	430	505	515	525
Chrysophanol-Ketimin	530	530	—	—
1,8-Dihydroxyanthrachinon	430	505	510	525
1,8-Dihydroxyanthrachinon-Ketimin	525	525	—	—
Rhein	430	510	515	525
Rhein-Ketimin	535	535	—	—
Aloe-Emodin	430	510	515	530
Aloe-Emodin-Ketimin	530	530	—	—
Frangula-Emodin	440	525	525	530
Frangula-Emodin-Ketimin	530	540	—	—

Gehaltsbestimmung von Frangularinde

DAB 7-Methode E 525	mit NH ₃ /NaOH Gehalt	mit NaOH E 525	Gehalt a) nach NH ₃ /NaOH Eich- kurve b) nach NaOH Kurve*)	
1. Best. 0,726	4,8 %	0,532	a) 3,5 %	b) 5,3 %
2. Best. 0,620	4,0 %	0,532	a) 3,5 %	b) 5,3 %
3. Best. 0,710	4,7 %	0,559	a) 3,7 %	b) 5,6 %
4. Best. 0,720	4,7 %	0,550	a) 3,6 %	b) 5,4 %

*) bei 510 nm gemessen: Mittelwert 5,0 %

Gehaltsbestimmung von Rhabarber

DAB 7-Methode E 525	mit NH ₃ /NaOH Gehalt	mit NaOH E 525	Gehalt a) mit NH ₃ /NaOH-Eich- kurve b) mit NaOH-Eichkurve*)	
1. Best. 0,960	6,6 %	0,635	a) 4,1 %	b) 6,3 %
2. Best. 0,902	5,9 %	0,650	a) 4,2 %	b) 6,5 %
3. Best. 0,865	5,7 %	0,641	a) 4,15 %	b) 6,4 %

*) bei 510 nm gemessen: Mittelwert 6,0 %

Gehaltsbestimmung von Rhabarberextrakt

DAB 7-Methode E 525	mit NH ₃ /NaOH Gehalt	mit NaOH E 525	Gehalt a) mit NH ₃ /NaOH-Eich- kurve b) mit NaOH-Eichkurve*)	
1. Best. 0,405	6,7 %	0,325	a) 5,4 %	b) 8,3 %
2. Best. 0,450	7,3 %	0,320	a) 5,3 %	b) 8,1 %
3. Best. 0,515	8,3 %	0,345	a) 5,7 %	b) 8,6 %

*) bei 510 nm gemessen: Mittelwert 8,0 %