

LUDWIG HÖRHAMMER, LÓRÁND FARKAS, HILDEBERT WAGNER
und EDITH MÜLLER

**Synthese und Strukturbeweis des Aloe-emodin-8-mono- β -D-
glucosids aus *Rheum palmatum* var. *tangut*.**

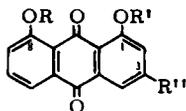
Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München
und dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Budapest

(Eingegangen am 11. Dezember 1963)

Aus dem Rhizom von *Rheum palmatum* var. *tangut*, wurde ein bisher unbekanntes Aloe-emodin-glucosid isoliert. Durch Synthese und Überführung von 1.3-Dimethyl-aloe-emodin in 1-Methyl-rhein konnte für das neue Glucosid die Struktur eines 1.8-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-mono- β -D-glucosids-(8) bewiesen werden.

In einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Isolierung von fünf genuinen, bisher nicht beschriebenen Anthrachinonglykosiden aus dem Rhizom von *Rheum palmatum* var. *tangut*. Eines der Glucoside liefert bei der Säurehydrolyse 1 Mol. Aloe-emodin (I) und 1 Mol. Glucose. Das UV-Spektrum deutet auf eine Glucosidierung in α -Stellung hin²⁾.

Zum Strukturbeweis und zur Klärung der Zuckerstellung synthetisierten wir das Glucosid aus Aloe-emodin und Acetobromglucose in Gegenwart von Silberoxyd und Chinolin.



I: R, R' = H; R'' = CH₂OH

II: R = H; R' = CH₃; R'' = CO₂H

III: R = Glucosyl; R' = H; R'' = CH₂OH

Das bei der Umsetzung entstehende Aloe-emodin-glucosid-tetraacetat kann leicht in ein kristallines Hexaacetat übergeführt werden. Aus diesem oder dem Tetraacetat erhält man durch Verseifen ein Aloe-emodin-glucosid, das in jeder Hinsicht mit dem natürlichen Produkt identisch ist.

Von dem synthetischen Glucosid ist, ebenso wie vom natürlichen, nur ein Pentaacetat erhältlich.

Um die Zuckerhaftstelle zu klären, methylierten wir das Glykosid mit Dimethylsulfat und erhielten nach Hydrolyse einen Dimethyläther und außerdem einen 1-Monomethyläther des Aloe-emodins, deren Trennung auf die im Versuchsteil beschriebene Weise erfolgte.

Aus der Chromsäure-Oxydation der beiden Methyläther resultierte die 8-Hydroxy-1-methoxy-anthraquinon-carbonsäure-(3) (II). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum stimmt sie mit dem von A. STOLL³⁾ synthetisierten 1-Methyl-rhein (II) überein. Das

¹⁾ H. WAGNER, L. HÖRHAMMER und L. FARKAS, Z. Naturforsch. 18b, 89 [1963].

²⁾ L. H. BRIGGS, G. A. NICHOLLS und R. M. L. PATERSON, J. chem. Soc. [London] 1952, 1718.

³⁾ A. STOLL und B. BECKER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 68, 558 [1950].

von A. C. BELLAART⁴⁾ hergestellte 8-Methyl-rhein gibt demgegenüber mit unserem Methyläther eine Depression von 25°. Demnach weist das Aloe-emodin-glucosid dieselbe Zuckerhaftstelle auf, wie sie von A. STOLL und Mitarbb.⁵⁾ für die Rheinanthron-glucoside Sennosid A und B ermittelt wurde. Dem Glucosid kommt somit die Konstitution III eines 1.8-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-anthrachinon-mono- β -D-glucosides-(8) zu.

Nach unserer vorläufigen Mitteilung¹⁾ erschien eine Arbeit von W. AWE und H. KÜMMELL⁶⁾, in der unter anderem über die Darstellung des gleichen Glucosids ohne Strukturbeweis berichtet wurde.

Herrn Prof. Dr. A. STOLL (Basel) danken wir für die freundliche Übersendung von 1-Methyl-rhein.

Die Untersuchungen wurden durch Mittel der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE gefördert, wofür an dieser Stelle gedankt sei.

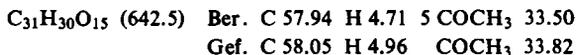
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁷⁾

Isolierung von Aloe-emodin-glucosid (III) aus Rhizoma Rhei palmat.: 500 g Handelsdroge wurden zweimal mit je 1.5 l Äthylacetat erschöpfend im Soxhlet über einen Zeitraum von 5 Tagen extrahiert. Den Auszug ließen wir einige Tage stehen, filtrierten vom ausgeschiedenen Gerbstoff ab, dampften i. Vak. zur Trockene ein und nahmen den Rückstand von ca. 10 g mit 100 ccm 30-proz. Methanol unter Erwärmen auf. Die Auftrennung des mindestens sechs verschiedene Glykoside enthaltenden Konzentrates erfolgte an einer Polyamidsäule (45 \times 6.5 cm). Das Adsorptionsmittel, Ultramid K 228 BM 2 der Fa. Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, wurde 24 Stdn. vorher mit 30-proz. Methanol angeschlämmt und mehrmals gewaschen. Nach dem Aufbringen des Extraktes auf die Säule bildete sich eine 5 cm breite Zone, die wir zunächst mit 30-proz. Methanol eluierten. Den Verlauf der Trennung verfolgten wir im UV-Licht. Bei einer Abtropfgeschwindigkeit von 30–40 Tropfen/Min. wurden die Eluate in Fraktionen zu je 500 ccm unterteilt. Die beiden ersten blau bzw. türkis fluoreszierenden Zonen (Frakt. 1–5) wurden verworfen.

Die Hauptmenge an *Aloe-emodin-glucosid* war in den mit 40-proz. Methanol erhaltenen Eluaten (Frakt. 5–10 bzw. 12) enthalten. Diese wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand dreimal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 145 mg (0.019%). Schmp. 237–238°. UV-Spektrum in Methanol: λ_{\max} 223 (log ϵ = 4.42), 255 (4.32), 410 m μ (3.87). IR-Spektrum in KBr: C=O (frei) 1661, C=O (chel.) 1624, C=C 1580/cm. Papierchromatographie: n-Propanol/Äthylacetat/Wasser (4:3:3), R_F = 0.75. Getrocknet bei Raumtemperatur.



Die Acetylierung mit Na-Acetat und *Acetanhydrid* während 1 Stde. auf dem Dampfbad lieferte ein *Pentaacetat* vom Schmp. 187°.



⁴⁾ A. C. BELLAART und C. KONINGSBERGER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **79**, 285 [1960].

⁵⁾ A. STOLL, B. BECKER und W. KUSSMAUL, Helv. chim. Acta **32**, 1892 [1949].

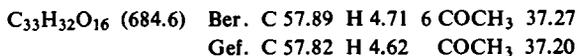
⁶⁾ Sci. Pharm. **31**, 148 [1963].

⁷⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

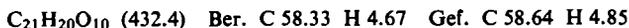
Die Hydrolyse mit Salzsäure ergab *Aloe-emodin* vom Schmp. 223—224°. Der Misch-Schmp. mit authent. *Aloe-emodin* war ohne Depression (Lit.⁸⁾: Schmp. 223—224°).

Synthet. 1-Acetoxy-3-acetoxymethyl-8-hydroxy-anthrachinon-mono-β-D-glucosid-(8)-tetraacetat: 14 g *Aloe-emodin*, hergestellt aus Aloin durch Eisen(III)-chlorid-Oxydation nach R. S. CAHN und J. L. SIMONSEN⁹⁾, löst man in 84 ccm frisch dest. Chinolin und gibt 30 g *Acetobromglucose* in 140 ccm Benzol zu. Man mischt mit einem Magnetrührer, versetzt in Anteilen mit 9 g *Silberoxyd*, fügt nach 18stdg. Rühren nochmals 6 g *Acetobromglucose* und 1.8 g *Silberoxyd* zu und rührt weitere 5 Stdn. Man filtriert von ausgeschiedenem Silberbromid ab, schüttelt die Benzollösung zur Entfernung des Chinolins mit 5-proz. Schwefelsäure, bis die Schwefelsäurelösung nur noch schwach gelb gefärbt ist, wäscht die Benzollösung mit Wasser säurefrei und trocknet mit Natriumsulfat. Beim Einengen entsteht ein grünlichbrauner, sirupöser Rückstand.

0.5 g davon werden mit Pyridin/Acetanhydrid (6:4) 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt und 24 Stdn. später in Wasser gegeben. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol, dem etwas Eisessig zugesetzt wurde, erhält man grünelbe Nadeln vom Schmp. 203—204°. $[\alpha]_D^{20}$: —59.44° ($c = 0.868$, in Aceton).



Synthet. 1.8-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-anthrachinon-mono-β-D-glucosid-(8) (III): Die Lösung von 0.5 g *Hexaacetat* in 300 ccm Methanol erhitzt man zum Sieden, versetzt mit 20 ccm 30-proz. *Natronlauge* und hält noch 3 Min. im Sieden. Anschließend wird mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und nach dem Ansäuern mit HCl 6mal mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Man trocknet mit Na₂SO₄, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol um. Schmp. 239—240° (Lit.⁶⁾: 235°). Ausb. 260 mg (50.7%). Der Misch-Schmp. mit natürlichem Glucosid ist ohne Depression. Bei 20 Torr und Raumtemperatur verliert das Glucosid sein Kristallwasser.



UV- und IR-Spektrum des synthet. Glucosids stimmen mit dem des natürlichen völlig überein. Die Acetylierung liefert ein *Pentaacetat*, das im Schmp. (187°) und in der optischen Drehung, $[\alpha]_D^{20}$: —91.61° ($c = 0.78$, in Aceton), mit dem des natürlichen Glucosids übereinstimmt.

8-Hydroxy-1-methoxy-3-methoxymethyl-anthrachinon (1.3-Dimethyl-aloe-emodin) und 8-Hydroxy-1-methoxy-3-hydroxymethyl-anthrachinon (1-Methyl-aloe-emodin): 0.5 g *Aloe-emodin-glucosid* wird in eine Lösung von 0.5 g Natriumhydroxyd in 5.5 ccm Wasser gegeben und unter kräftigem Schütteln bei 45° mit 2.5 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Bei Eintritt saurer Reaktion werden noch ca. 2 ccm 40-proz. *Natronlauge* zugefügt. Die Reaktion ist nach ca. 5 Min. beendet.

Man versetzt die Reaktionsmischung mit 10 ccm 9-proz. Salzsäure, erhitzt 1 Stde. auf dem Dampfbad, extrahiert mit Äthylacetat, dampft die Lösung zur Trockene ein und nimmt den Rückstand in 1-proz. *Natronlauge* auf. Zur Trennung von Mono- und Dimethyläther schüttelt man vorsichtig mit Toluol aus.

Die Toluolphase, die den 1.3-Dimethyläther enthält, wird an einer Kieselgelsäule mit Benzol/Methanol (9:1) chromatographiert. Der *1.3-Dimethyläther* erscheint als erste orange-

⁸⁾ O. A. OESTERLE, Arch. Pharmaz. 249, 445 [1911].

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1932, 2573.

rot fluoreszierende Zone und setzt sich scharf von den anderen Zonen ab. Aus Methanol Schmp. 153–153.5°. Ausb. 68 mg.

$C_{17}H_{14}O_5$ (298.3) Ber. C 68.40 H 4.73 2 OCH₃ 20.71
Gef. C 68.35 H 4.89 OCH₃ 20.02

Der *1-Methyläther des Aloe-emodins* wird aus der alkalischen Unterphase ebenfalls durch Chromatographie an Kieselgel gewonnen. Gelbe Nadeln vom Schmp. 223.5–224.5°. Ausb. 32 mg.

$C_{16}H_{12}O_5$ (284.2) Ber. C 67.60 H 4.25 1 OCH₃ 10.91 Gef. C 66.50 H 4.40 OCH₃ 10.73

8-Hydroxy-1-methoxy-anthrachinon-carbonsäure-(3) (1-Methyl-rhein) (II): 50 mg *Aloe-emodin-1.3-dimethyläther* und 30 mg *Aloe-emodin-1-methyläther* wurden getrennt mit *Acetanhydrid* und Natriumacetat in üblicher Weise acetyliert, die gewaschenen und getrockneten Rohacetate sodann direkt mit Chromsäure oxydiert. Hierzu löst man die Substanzen in 4 ccm Acetanhydrid/Eisessig (1:1) und gibt innerhalb von 20 Min. bei 55° eine Lösung von 0.2 g *Chromtrioxyd* in dem obigen Gemisch tropfenweise zu. Man erhitzt weiter 1 Stde. auf dem Dampfbad, verdünnt mit Wasser und schüttelt mit Äthylacetat aus. Den durch Eindampfen erhaltenen Rückstand löst man in 8-proz. Natronlauge, verseift das Acetat des 1-Methyl-rheins durch 2stdg. Erwärmen bei 55°, säuert mit Eisessig an und schüttelt mit Äthylacetat erneut aus. Man reinigt nochmals durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule mit Benzol/Methanol (9:1) und erhält in beiden Fällen 1-Methyl-rhein aus essigsauerm Äthylacetat in orangeroten, spitzen Prismen vom Schmp. 292 bzw. 295° (Lit.³⁾-Schmp. 300°). Bei Mischprobe der beiden Produkte miteinander und mit authent. *1-Methyl-rhein* trat keine Depression auf, im Gemisch mit 8-Methyl-rhein dagegen eine solche von 25°¹⁰⁾.

$C_{16}H_{10}O_6$ (298.2) Ber. C 64.43 H 3.38 1 OCH₃ 10.41 Gef. C 63.98 H 3.44 OCH₃ 10.00

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. A. C. BELLAART, Eindhoven, für die freundliche Überlassung des 8-Methyl-rheins.