

Zeichenerklärung:

Fliegentest:
 xx Tiere normal
 x Tiere zeigen Rückenlage
 o Alle Tiere tot

Mottentest:
 xx Von den angesetzten Versuchstieren überleben die Hälfte oder mehr.
 x Von den angesetzten Versuchstieren sind mehr als die Hälfte eingegangen (Zahlen = Tote).
 o Alle angesetzten Versuchstiere sind eingegangen.

Beurteilung.

Fliegenstest:
 Wirkung bei 1 mg: sehr gut
 Wirkung bei 5 mg: gut
 Wirkung bei 10 mg: mässig

Mottentest:
 Wirkung unter 1 g/l: sehr gut
 Wirkung bei 1–5 g/l: gut
 Wirkung bei 5–10 g/l: mässig
 Wirkung über 10 g/l: ungenügend.

Ein Mittel, das nach 10 Stunden noch keine Wirkung zeigt, wird als ungenügend bezeichnet.

Bei dieser Prüfungsmethodik wird weder die Wirkungsbreite, noch die wirksame Grenzkonzentration der einzelnen Verbindungen erfasst. So ist, wie in zahlreichen Versuchen festgestellt wurde, die Wirkungsbreite des DDT auf verschiedene Insektenarten bedeutend grösser als die der andern Verbindungen. Ferner wirkt das DDT auch, wie neuere Untersuchungen ergaben, auf *Calliphora* und andere Fliegen (*Musca domestica*, *Stomoxys calcitrans*, *Lucilia caesar*) noch in Konzentrationen von 0,01 γ pro cm² Fläche tödlich.

J. R. Geigy A.-G.

59. Über das Glucofrangulin

von O. Schindler.

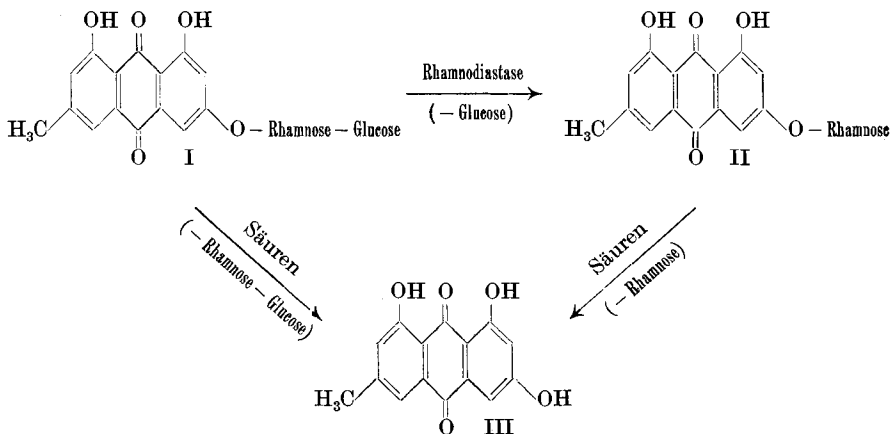
(11. II. 46.)

Wir berichteten vor kurzem¹⁾ über die Isolierung eines Emodinbiosides aus der Rinde von *Rhamnus Frangula*, das als Acetat kristallisiert erhalten werden konnte. Im folgenden möchten wir über einige Versuche berichten, die der Aufklärung der Konstitution des Glucosides dienen sollten.

Durch Hydrolyse mit Mineralsäuren wird das Glucosid in das Aglucon Emodin III und den Zuckerteil gespalten. Letzterer zerfällt dabei in Glucose und Rhamnose. Die Glucose wiesen wir als Phenylglucosazon und als saures Zuckersaures Kaliumsalz nach. Die Rhamnose identifizierten wir nach Vergärung der Glucose als p-Nitro-

¹⁾ *E. Seebach, O. Schindler, Helv. 29, 317 (1946).*

phenylhydrazon. Es gelang uns auch bei schonender Hydrolyse, z. B. mit Essigsäure, nicht, die Biose unverändert vom Aglucon abzuspalten. Dass aber das Glucofrangulin ein Monobiosid und nicht ein Diglucosid ist, was die drei Hydroxylgruppen am Aglucon möglich machen, geht schon aus der Bildung eines Di-natriumsalzes hervor¹⁾. Dies liess sich aber auch durch fermentativen Abbau des Glucosides zeigen: Durch Einwirkung der aus den Früchten von *Rhamnus catharticae* oder *Rhamnus utilis* darstellbaren Rhamnodiastase²⁾ liess sich Glucose abspalten. Das daneben gebildete Rhamnosid war identisch mit dem von zahlreichen Autoren (Literatur siehe bei³⁾) beschriebenen Frangulin II, das seinerseits durch Säuren in Emodin III und Rhamnose spaltbar ist⁴⁾. Während bei Scoparin⁵⁾ (Rhamnosid eines Methyläthers des Quercetins) und Rutin^{2) 6)} (Rutinosid des Quercetins) der Zuckerteil durch Rhamnodiastase direkt am Aglucon abgespalten wird, bleibt beim Glucofrangulin die fermentative Spaltung, wie es die untenstehende schematische Zusammenstellung zeigt, bei der Abspaltung einer Glucose stehen unter Bildung des Rhamnosides Frangulin. Gegen Emulsin war das Glucosid beständig.



Zur Festlegung der Stellung des Zuckers versuchten wir, das Glucosid zu methylieren, um nach saurer Abspaltung des Zuckers ein Dimethoxy-oxy-methylantrachinon zu erhalten. Wir methylierten das Glucofrangulin-acetat nach *Haworth*⁷⁾ mit Dimethylsulfat

¹⁾ *E. Seebeck, O. Schindler, Helv. 29, 317 (1946).*

²⁾ *C. Charaux, Bl. Soc. Chim. biol. 6, 631 (1924); C. r. 178, 1312 (1924).*

³⁾ *Diss. R. Mäder, Basel 1925.*

⁴⁾ *M. Bridel, C. Charaux, Bl. Soc. Chim. biol. 15, 648 (1933).*

⁵⁾ *M. Mascré, P. Paris, Bl. Sci. pharmacol. 44, 401 (1937).*

⁶⁾ *G. Zemplén, A. Gerecs, B. 68, 1318 (1935).*

⁷⁾ *W. N. Haworth, E. Hirst, H. A. Thomas, Soc. 1931, 821; vgl. auch B. Helferich, R. Streech, B. 69, 1311 (1936).*

und Alkali und anschliessend noch mit Methyljodid und Silbercarbonat. Es gelang uns aber nach saurer Spaltung des amorphen Methylierungsproduktes nur, Trimethylemodin zu fassen.

Nachdem so die Methylierungsversuche keinen Aufschluss über die Stellung des Zuckers gaben, bestimmten wir die Verseifungsgeschwindigkeit durch Alkalien. *Gardner* u. Mitarb.¹⁾ hatten nämlich die alkalische Spaltung verschiedener α - und β -Oxy-anthrachinon-glucoside untersucht und dabei gefunden, dass sowohl die Spaltung mit Lauge als auch mit Boraxlösung von Glucosiden, die sich vom α -Oxy-anthrachinon ableiten, bedeutend rascher verläuft als diejenige von β -Oxy-anthrachinon-glucosiden. Wir haben deshalb das Glucofrangulin mit 0,05-n. Kalilauge und mit 10-proz. Boraxlösung hydrolysiert. Mit Kalilauge waren nach 80 Minuten 12%, mit Boraxlösung nach 7 Stunden 15% des Glucosides gespalten. Bei α -Hydroxy-anthrachinon- β -*d*-glucosid waren nach *Gardner* zu einer 25-proz. Spaltung mit KOH 5 Minuten, mit Borax 110 Minuten nötig. Der Unterschied dieser Hydrolysenzeiten gegenüber denjenigen des Glucofrangulins spricht dafür, dass im Glucofrangulin der Zuckerrest in β -Stellung am Aglucon haftet.

Wenn sich auch möglicherweise die Resultate von *Gardner*¹⁾ mit unsubstituierten Oxyanthrachinonen nicht ohne weiteres auf Emodinglucoside übertragen lassen, so kann der Zucker auch noch aus andern Gründen der β -ständigen Hydroxylgruppe zugewiesen werden: Die grössere Reaktionsfähigkeit der β -ständigen Hydroxylgruppe, die schon von zahlreichen Autoren beschrieben wurde²⁾, war der Grund dafür, dass bei Synthesen von Oxy-anthrachinon-glucosiden, die sowohl α - als β -ständige Hydroxyle enthielten, mit wenigen Ausnahmen (Anthragallol) β -Oxyglucoside erhalten wurden³⁾. Dies wurde auch bei einem synthetischen Emodinglucosid bestätigt⁴⁾. In der Rubierythrin säure, dem Alizarinbiosid der Krappwurzel, konnte der Beweis erbracht werden, dass auch bei natürlichen Anthrachinon-glucosiden die β -ständige Hydroxylgruppe vorgezogen wird⁵⁾. Wir glauben uns deshalb aus den angeführten Gründen berechtigt, dem Glucofrangulin die Formel I zuzuschreiben.

Da α -Phenyl-*d*-glucoside gegen Alkalien beständiger sind als die entsprechenden β -Glucoside⁶⁾, so ist die Bindung zwischen Aglucon und Zuckerteil wahrscheinlich α -glucosidischer Natur.

Ich bin meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, für zahlreiche Ratschläge sehr zu Dank verpflichtet.

¹⁾ *J. H. Gardner, Th. F. McDonnel, C. J. Wiegand*, Am. Soc. **57**, 1074 (1935).
J. H. Gardner, W. H. Deares, Am. Soc. **58**, 757 (1936).

²⁾ *A. G. Perkin*, Soc. **75**, 424 (1899); *R. Eder, F. Hauser*, Helv. **8**, 140 (1925);
E. J. Cross, A. G. Perkin, Soc. **133**, 1297 (1933). ³⁾ *A. Müller*, B. **62**, 2793 (1929).

⁴⁾ *R. Takahashi*, J. Pharm. Soc. Japan, **1925**, Nr. 525, 4; C. **1926**, I, 1646.

⁵⁾ *G. Zemplén, R. Bognár*, B. **72**, 913 (1939).

⁶⁾ *E. M. Montgomery, N. K. Richter, C. S. Hudson*, Am. Soc. **65**, 3 (1943).

Experimenteller Teil.

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

Fermentative Spaltung des Glucofrangulins.

A. Rhamnodiastase: 606 mg Glucosid wurden in 2 cm³ Wasser gelöst und mit der klar zentrifugierten Lösung von 500 mg Rhamnodiastase in 5 cm³ Wasser versetzt. Nachdem der Ansatz während 6 Tagen bei 35° im Thermostaten gestanden hatte, hatte sich ein gelber Niederschlag abgeschieden. Es wurde davon abzentrifugiert und anschliessend das Filtrat mit Alkohol-Chloroform 3:5 ausgeschüttelt. Die im Vakuum eingedampften Alkohol-Chloroform-Auszüge wurden mit dem abzentrifugierten Niederschlag vereinigt. Nach dem Trocknen im Exsikkator betrug die Menge 386 mg (berechnet 425 mg). Aus Eisessig (versetzt mit wenig Wasser) konnte das Frangulin in zu Büscheln angeordneten Nadeln vom Schmelzpunkt 232° erhalten werden. Es krystallisierte mit einer Mol. Krystallwasser.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 60°—70°/11 mm getrocknet.

3,584 mg Subst. gaben 7,945 mg CO₂ und 1,626 mg H₂O

| | | |
|---|--------------|-----------------------|
| C ₂₁ H ₂₀ O ₉ (416,37) | Ber. C 60,57 | H 4,84% |
| | Gef. „ 60,50 | „ 5,02% ¹⁾ |

Die mit Alkohol-Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung wurde im Vakuum bei 25° zur Trockne gebracht und der Rückstand mit wenig warmem Methanol aufgenommen. Es wurde über wenig ausgekochter Kohle filtriert. Durch Abdampfen des Methanols im Vakuum konnten 70 mg Sirup erhalten werden, die mit 200 mg Phenylhydrazin-hydrochlorid und 300 mg Natriumacetat nach üblicher Methode ins Osazon übergeführt wurden. Aus verdünntem Alkohol wurden nach wiederholtem Umkrystallisieren Nadeln vom Smp. 202—204° erhalten, die bei der Mischprobe mit *d*-Phenylglucosazon keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

B. Emulsin: Eine wässrige Lösung von 100 mg Glucofrangulin in 1 cm³ Wasser wurden mit 100 mg Emulsin in 1 cm³ Wasser versetzt und 3 Tage im Thermostaten bei 35° stehen gelassen. Es wurde mit Alkohol-Chloroform 3:5 ausgeschüttelt. Die Alkohol-Chloroform-Lösungen, nachdem sie mit wenig Wasser gewaschen und über Sulfat getrocknet waren, wurden im Vakuum eingedampft. Rückstand 92 mg. Aus Essigsäure konnte kein krystallisiertes Produkt erhalten werden, auch war das Glucosid in Methanol leicht löslich, während Frangulin darin schwer löslich ist. Die Drehung stimmte mit derjenigen von Glucofrangulin überein²⁾.

70,6 mg Subst. zu 10,00 cm³; *l* = 0,9504 dm; $\alpha_D^{20} = -0,31^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = -123,7^\circ \pm 5^\circ$ (*c* = 0,706 in Methanol)

Spaltung durch Säuren.

530 mg Glucofrangulin wurden mit 20 cm³ 5-proz. Schwefelsäure 8 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Aglucon abgenutscht. Das Filtrat wurde mit frisch vorbereitetem, neutralem Bariumcarbonat neutralisiert und die vom Bariumsulfat abfiltrierte Lösung im Vakuum bei 30° eingedampft. Es konnten so 263 mg Zuckersirup erhalten werden.

170 mg davon wurden in 7 cm³ Hefekochwasser durch Aufkochen sterilisiert und mit frischer Bierhefe geimpft. Nach kurzer Zeit setzte Kohlendioxyd-Entwicklung ein, welche nach ca. 2 Stunden beendet war. Es wurde gut zentrifugiert, das Filtrat über wenig ausgekochter Kohle klar filtriert und im Vakuum eingedampft. Rückstand 120 mg. Sie wurden mit wenig Methanol verflüssigt und durch vorsichtigen Acetonzusatz Hefe-

¹⁾ Wir verdanken die Ausführung der Mikroanalyse dem Mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H. (Leitung: *W. Manser*).

²⁾ In der früheren Arbeit bestimmten wir die Drehung zu $[\alpha]_D^{15} = -128,7^\circ \pm 6^\circ$, *Helv.* **29**, 317 (1946).

gummi und andere Verunreinigungen ausgefällt. Durch Eindampfen der Methanol-Aceton-Lösung wurden 90 mg Zuckersirup erhalten. Durch Kochen mit 100 mg p-Nitrophenylhydrazin in 8 cm³ absolutem Alkohol wurde das Nitrophenylhydrazon vom Smp. 181—182° erhalten, welches mit authentischem Rhamnose-nitrophenylhydrazon keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Dieses Nitrophenylhydrazon ist für Rhamnose charakteristisch¹⁾.

Nachweis der Glucose: 93 mg des unvergorenen ursprünglichen Zuckersirups wurden mit Salpetersäure, wie sie *van der Haar*²⁾ beschreibt, zur Zuckersäure oxydiert und daraus das saure Kaliumsalz kristallisiert erhalten.

Aglucon: Das aus der sauren Hydrolyse erhaltene Aglucon wurde aus heissem 95-proz. Äthanol umkristallisiert, wobei das Emodin in langen Nadeln vom Smp. 247—249° erhalten wurde, die sich mit authentischem Emodin beim Mischschmelzpunkt als identisch erwiesen.

100 mg davon wurden in Pyridin mit Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Äthanol und Chloroform-Äther wurden hellgelbe Nadeln vom Smp. 193—195° erhalten, die mit Emodin-triacetat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Alkalische Spaltung.

A. Mit Kalilauge: 100 mg Glucofrangulin wurden in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben mit 5 cm³ 0,05-n. Kalilauge 40 Minuten auf dem siedenden Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen in Eis wurde vorsichtig mit n. Schwefelsäure schwach sauer gestellt (Kongo gerade positiv) und sofort wiederholt mit alkoholfreiem Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit wenig Wasser gewaschen und über Sulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen hinterblieben 5 mg Emodin; das entspricht einer Spaltung von 10% des eingesetzten Glucosides.

Der gleiche Versuch wurde während 80 Minuten ausgeführt und lieferte 6 mg Emodin entsprechend einer Spaltung von 12%.

B. Mit Borax: 100 mg Glucofrangulin wurden mit 15 cm³ 10-proz. Boraxlösung während 7 Stunden auf das Dampfbad gestellt. Die Aufarbeitung wie oben lieferte 7 mg Emodin, entsprechend einer 14-proz. Spaltung.

Laboratorium der *Gaba* A.G., Basel.

60. Über den Einfluss des Katalysators bei der Addition von aromatischen Kohlenwasserstoffen an α -Ketosäuren und an cyclische Dicarbonylverbindungen

(Carbonylgruppen und aromatische Kohlenwasserstoffe, 4. Mitteilung³⁾)

von Jacques Wegmann und Hans Dahn.

(11. II. 46.)

Wie wir in früheren Mitteilungen⁴⁾ zeigten, können α -Diketone vom Typus des Diacetyls bei Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator ein Mol eines aromatischen Kohlenwasserstoffes an eine Carbonylgruppe addieren und Arylketole bilden. Wir sind damit beschäftigt, diese Reaktion bei anderen Diketonen zu verfolgen.

¹⁾ A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker, A. Hofmann, *Helv.* **16**, 729 (1933).

²⁾ A. W. van der Haar, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren, Berlin 1920, S. 100.

³⁾ 3. Mitt. P. Ruggli, H. Dahn und J. Wegmann, *Helv.* **29**, 113 (1946).

⁴⁾ *Helv.* **29**, 95, 101 (1946).