

Über eine wasserdampfflüchtige Verbindung aus der Faulbaumrinde

Von

M. Pailer, K. Jentzsch, W. Kump und L. Fuhs

Aus dem pharmakognostischen Institut der Universität Wien
und dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. August 1958)

Es wird über die Isolierung, Charakterisierung und Konstitutionsermittlung eines wasserdampfflüchtigen Stoffes aus Cortex Frangulae (Faulbaumrinde), des 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I) berichtet. Die mögliche Biogenese dieses Körpers im Rahmen der Acetattheorie wird diskutiert.

Der Faulbaum (*Rhamnus frangula* L.) ist ein in Europa, Westasien und Nordafrika heimisches Rhamnaceengewächs. Seine Rinde enthält beträchtliche Mengen glykosidisch gebundener und freier Hydroxymethylanthrachinone und Anthranolderivate. Extrakte der Rinde werden als Abführmittel verwendet. Über einen wasserdampf-flüchtigen Inhaltsstoff der Faulbaumrinde berichtete zuerst *Oesterle*¹. Er extrahierte nach langdauernder Wasserdampfdestillation der zerkleinerten Faulbaumrinde aus dem Destillat mit Äther einen gelben, gut kristallisierten Stoff vom Schmp. 100—101°. Seine Analysen ergaben die Bruttoformel $C_{15}H_{12}O_4$; *Oesterle* hielt daher den Stoff für nahe verwandt mit den Hydroxyanthrachinonen der Faulbaumrinde.

Einige Zeit später beschäftigte sich *Rosenthaler*² mit den Bestandteilen von Anthrachinondrogen und isolierte aus Faulbaumrinde ebenfalls einen gelben, flüchtigen Stoff. Da dieser nur nach vorhergehender hydrolysender Behandlung der Rinde gewonnen werden konnte, vermutete *Rosenthaler*, daß er in der Pflanze glykosidisch gebunden ist. Die Bildung

¹ O. A. *Oesterle*, Schweiz. Apoth.-Ztg. **59**, 341 (1921); Chem. Zbl. **1921**, III, 734.

² L. *Rosenthaler*, Pharm. Acta Helv. **14**, 122 (1939).

eines Acetates und das Kupplungsvermögen des Stoffes mit Diazobenzolsulfosäure deuteten auf einen aromatischen Körper mit Phenolnatur.

Zur Gewinnung der gelben Substanz gingen wir zunächst nach den Angaben von *Oesterle* und *Rosenthaler* vor. Da aber die Ausbeuten selbst nach erheblichem Aufwand an Material und Zeit gering waren, arbeiteten wir statt der Rinde ihren alkoholischen Extrakt auf. Dadurch wurde die Ausbeute wesentlich erhöht. Außerdem erhielten wir infolge der kürzeren Destillationszeit ein nur wenig verunreinigtes Produkt.

Da die Verbindung im ursprünglichen, alkoholischen Extrakt papierchromatographisch nicht nachweisbar und erst nach entsprechender hydrolysender Behandlung abzutrennen war, erscheint die Vermutung *Rosenthalers*, daß sie in der Pflanze glykosidisch gebunden sei, weitgehend bestätigt.

Die rohe Verbindung ließ sich rasch und leicht reinigen. Als empfindliches Reinheitskriterium diente die Papierchromatographie. Hauptsächliche Verunreinigung war neben öligen und harzigen Bestandteilen eine beträchtliche Menge Chrysophanol (1,8-Dihydroxy-3-methylantrachinon). Die flüchtige Substanz bildet in reinem Zustand hell zitronengelbe Tafeln vom Schmelzpunkt 102—103° (korr.) und lieferte bei der CH-Analyse Werte, die der Formel $C_{12}H_{10}O_3$ entsprechen. Da die Molegewichtsbestimmung nach *Rast* mit Campher als Lösungsmittel Werte um 200 ergab ($C_{12}H_{10}O_3$: Molgew. = 202), war die Formel $C_{12}H_{10}O_3$ gesichert. Die Verbindung zeigt mit *Meckes* Reagens (1,5 g SeO_2 gelöst in 100 g H_2SO_4) positive Reaktion.

Bei der Zinkstaubschmelze der Verbindung nach *Clar*³ entstand als Hauptprodukt Naphthalin, das mit entsprechendem Vorbehalt als Grundgerüst anzunehmen war. Daher mußte die Bestimmung der Sauerstofffunktionen weiteren Aufschluß über die Konstitution des Körpers geben.

Die Verbindung lieferte je nach den Bedingungen der Acetylierung ein Mono- und ein Diacetat. Sie enthält also zwei verschieden reaktionsfähige, wahrscheinlich phenolische Hydroxylgruppen in der Molekel. Da bei der Verätherung nach *Williamson* mit Methyljodid im Bombenrohr nur ein Monomethyläther erhalten wurde, mußte man annehmen, daß eine Hydroxylgruppe, wohl infolge Behinderung, kryptophenolischen Charakter hat. Das dritte Sauerstoffatom ist in einer Carbonylgruppe enthalten, da die flüchtige Verbindung ein gut kristallisiertes Semicarbazon und ein p-Nitrophenylhydrazon bildet. Die zweite Hydroxylgruppe wird demnach offenbar durch Chelatbildung mit der Carbonylgruppe in ihrer Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt. Ein deutlicher Hinweis auf eine derartige Gruppierung war neben der Wasserdampfflüchtigkeit die Fähigkeit der Verbindung zur Bildung eines tiefgefärbten Boracetatkomplexes mit starker grüner Fluoreszenz⁴.

³ *E. Clar*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1645 (1939).

⁴ *O. Dimroth*, Ann. Chem. **446**, 96 (1925).

Die Stellung der einen, nichtbehinderten Hydroxylgruppe am Naphthalinkern ließ sich durch oxydativen Abbau des Monomethyläthers mit Kaliumpermanganat ermitteln. Dabei wurde 3-Methoxyphthalsäure erhalten. Daher mußten sich die andere Hydroxylgruppe und die Carbonylgruppierung am zweiten Ring des Naphthalins befinden. Wegen des bereits erwähnten kryptophenolischen Verhaltens der einen Hydroxylgruppe mußte diese in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe angenommen werden. Da das UV-Absorptionsspektrum unserer Verbindung bis auf eine (dem Mindergehalt an einem OH-Chromophor entsprechende) leichte Blauverschiebung eine weitgehende Übereinstimmung mit dem UV-Spektrum des 8,9,10-Trihydroxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydroanthracens zeigte, sich aber andererseits zum Teil wesentlich von den beschriebenen⁵ Spektren anderer in Frage kommender Dihydroxy-acetylnaphthaline unterschied, vermuteten wir für den flüchtigen Stoff die Konstitution eines 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I). Wir synthetisierten daher diese bereits von *Lange*⁶ und *Dimroth*⁷ beschriebene Verbindung und fanden, daß sie mit der von uns aus Faulbaumrinde isolierten Substanz im Schmelzpunkt und UV-Spektrum identisch ist. Der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen gab keine Erniedrigung. Ebenso waren die Monoacetate aus synthetischem und natürlichem 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalin in UV-Spektrum und Mischschmelzpunkt identisch.

Das Auftreten eines Naphthalinderivates als pflanzlicher Inhaltsstoff ist deshalb überraschend, weil hier nicht eines der häufig auftretenden Derivate des Naphthochinons vorliegt, sondern ein echtes Naphthalinderivat. Während Naphthochinone und hydrierte Naphthaline in Pflanzen ziemlich verbreitet vorkommen, sind echte Naphthalinderivate bisher nur selten aufgefunden worden.

So wurde Naphthalin in einigen ätherischen Ölen^{8, 9, 10} und im Eichenmoos (*Evernia prunastri*)¹¹ nachgewiesen. In den grünen Schalen der Walnuß (*Juglans regia*) kommt das 1,4,5-Trihydroxynaphthalin als Glykosid vor^{12, 13}. Die Wurzelknollen der auf Java heimischen Pflanze

⁵ *E. D. Bergmann, Y. Hirshberg und S. Pinchas*, J. Chem. Soc. [London] **1950**, 2355.

⁶ *M. Lange*, D. R. P. 126 199, Frdl. **6**, 452.

⁷ *O. Dimroth und H. Bernzott*, Ann. Chem. **446**, 118 (1925).

⁸ *H. v. Soden und W. Rojahn*, Pharmaz.-Ztg. **47**, 779 (1902); Chem. Zbl. **1902**, II, 1117.

⁹ *W. Treibs*, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 612 (1938).

¹⁰ *M. Mousseron, R. Granger und M. Ronayroux*, C. r. acad. sci. Paris **208**, 1411 (1939).

¹¹ *M. Stoll und W. Scherrer*, Congr. Chim. ind. Paris **17**, I, 205 (1937); Chem. Zbl. **1938**, II, 2512.

¹² *C. Dagliesh*, Biochem. J. **47**, 452 (1950).

¹³ *H. W. Ruelius und A. Gauhe*, Ann. Chem. **571**, 69 (1951).

Eleutherine bulbosa enthalten neben Naphthochinonen die dem flüchtigen Stoff aus Faulbaumrinde sehr ähnlichen Naphthalinderivate Eleutherol¹⁴ (II) und Eleutherinol¹⁵ (III). Dem Eleutherol nahe verwandt sind die Aglykone des aus der Rinde von *Rhamnus japonica* isolierten α -Sorinins und β -Sorinins¹⁶ (IV).

Obwohl danach Derivate des Naphthalins in Pflanzen nur selten aufgefunden wurden, faßt man doch Naphthole als biogenetische Vorläufer von natürlich vorkommenden Naphthochinonen auf^{17, 18}. Das gleichzeitige Auftreten von Juglon und 1,4,5-Trihydroxy-naphthalin in Walnußschalen scheint diese Ansicht zu bestätigen.

Da unser wasserdampfflüchtiger Stoff in einer typischen Anthrachinondroge vorkommt, dürfte er wahrscheinlich zu den Anthrachinonen der Faulbaumrinde in genetischer Beziehung stehen.

Über die Biogenese der Anthrachinonverbindungen ist bisher kaum experimentelles Material gesammelt worden. Man vermutet aber, daß diese Verbindungen aus C₂-Bruchstücken im Sinne des von *Collie* vorgeschlagenen Polyketomethylenaufbaues entstehen^{19–24}. So sind zum Beispiel m-ständige Hydroxylgruppen an aromatischen Systemen nach *Robinson*¹⁹ ein deutlicher Hinweis auf eine Biogenese solcher Stoffe aus β -Carbonylverbindungen. Die Umwandlung solcher Carbonylvorstufen in aromatische Körper erfordert lediglich Kondensation, die in einem für uns besonders interessanten in vitro-Versuch aus 2 Molen Diacetylaceton glatt zum 1,8-Dihydroxy-2-acetyl-3,6-dimethylnaphthalin (V) führt^{25, 26}. Diese Verbindung stimmt nun bis auf die beiden Methylgruppen in Anordnung und Zahl der Substituenten mit unserer Verbindung (I) im Auf-

¹⁴ *H. Schmid, Th. M. Meijer und A. Ebnöther*, *Helv. chim. Acta* **33**, 595 (1950); *H. Schmid, A. Ebnöther und M. Burger*, *Helv. chim. Acta* **33**, 609 (1950).

¹⁵ *A. Ebnöther, Th. M. Meijer und H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* **35**, 910 (1952); *H. Frei und H. Schmid*, *Ann. Chem.* **603**, 169 (1957).

¹⁶ *Z. Nikuni und H. Hitsumoto*, *J. Agr. Chem. Soc. Japan* **20**, 283 (1944); *Chem. Abstr.* **45**, 5141 f. (1951). *R. G. Haber, Z. Nikuni, H. Schmid und R. K. Yagi*, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1654 (1956).

¹⁷ *A. J. Birch und F. W. Donovan*, *Chem. & Ind.* **1954**, 1047.

¹⁸ *H. Schmid*, *Fortschritte Chem. organ. Naturstoffe* **11**, 124 (1954).

¹⁹ *R. Robinson*, *Structural Relations of Natural Products*, Oxford, Clarendon Press, 1955.

²⁰ *R. B. Woodward*, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956).

²¹ *A. J. Birch*, *Austr. Journ. Chem.* **6**, 360 (1953); **8**, 529 (1955).

²² *A. J. Birch* in: *A. Todd*, *Perspectives Organ. Chem.*, New York **1956**, 138.

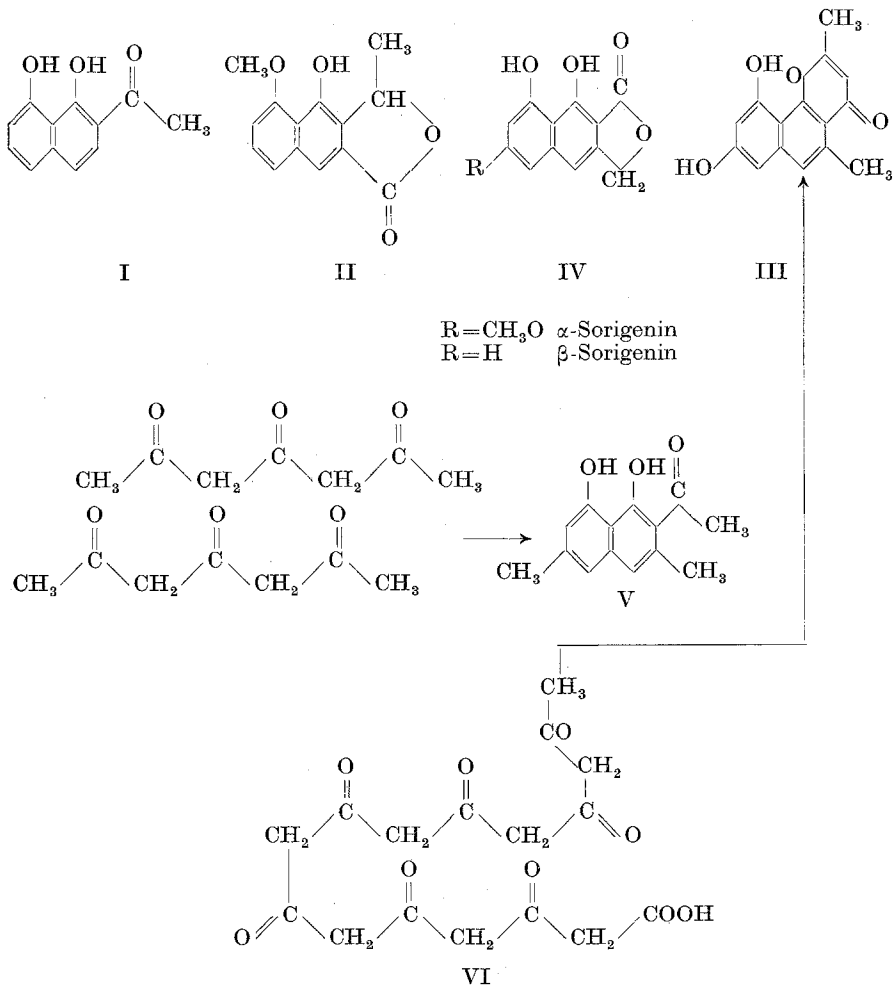
²³ *A. J. Birch*, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **14**, 187 (1957).

²⁴ *G. K. Hughes und E. Ritchie*, *Rev. Pure Appl. Chem. (Australia)* **2**, 125 (1953).

²⁵ *J. N. Collie*, *J. Chem. Soc. [London]* **63**, 329 (1893).

²⁶ *R. Kaushal*, *J. Indian Chem. Soc.* **23**, 16 (1946).

bau vollkommen überein. Daher verläuft vielleicht auch die Bildung unserer Verbindung in der Pflanze ähnlich. Derzeit ist wohl kaum zu sagen, ob dieses Dihydroxy-acetylnaphthalin eine Zwischenstufe im Anthrachinonaufbau oder die Endstufe einer Seitenreaktion ist, will man nicht vollkommen unbewiesene Spekulationen anstellen. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Biogeneseüberlegungen, die *Woodward*²⁰ für das Eleutherinol (III) anstellte. Diese oben bereits erwähnte¹⁵ natürlich vorkommende Naphthalinverbindung zeigt sehr nahe konstitutionelle Verwandtschaft zu unserer wasserdampfflüchtigen Substanz. Nach Ansicht von *Woodward* könnte sich das Eleutherinol aus einer Vorstufe vom Typ der Verbindung (VI) bilden.



Experimenteller Teil

Gewinnung und Reindarstellung der „Wasserdampf-flüchtigen Substanz“, des 1,8-Dihydroxy-2-acetylnaphthalins (I).

A. Die feingepulverte Faulbaumrinde wurde mit schwefelsäurehaltigem Wasser zu einem Brei angerührt, der einige Tage stehenblieb. Hierauf wurde er verdünnt und mehrere Tage lang der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im abgekühlten Destillat schieden sich schmutzgelbe Kristalle ab. Dem filtrierten Destillat ließ sich durch Ausschütteln mit Äther, Chloroform oder Benzol ein Öl entziehen, das nur in geringer Menge stark verunreinigte gelbe Substanz enthielt. Wir trennten daher das beim Abkühlen des Destillates auskristallisierende Rohprodukt durch Filtration ab und verwarfen die wäßrige Lösung.

B. Da nach dieser Arbeitsweise die Ausbeuten an wasserdampf-flüchtiger Substanz sehr gering waren, extrahierten wir die Rinde erschöpfend mit Alkohol. Der erhaltene Extrakt wurde auf dem Wasserbad im Vak. zur Trockne verdampft. Als Rückstand blieb eine dunkel gefärbte, zähe Masse, die nach dem Erkalten erstarrte, sich jedoch größtenteils in schwefelsäurehaltigem Wasser aufschlänmen ließ. Nach mehrtägigem Stehen destillierten wir diese Aufschlammung mit Wasserdampf, bis sich aus dem Destillat keine nennenswerten Mengen an flüchtiger Substanz mehr abschieden. Das so erhaltene Rohprodukt war infolge der kurzen Destillationszeit bereits ziemlich rein.

a) Zur Darstellung von reiner Substanz befreiten wir zunächst das Rohprodukt von öligen Verunreinigungen durch Umkristallisieren aus Petroläther. Die so erhaltenen Kristalle waren noch nicht rein und orangegelb gefärbt. Oft wiederholte, fraktionierte Sublimation im Hochvakuum lieferte reine, zitronengelbe Verbindung.

b) Eine weniger umständliche Reinigungsmöglichkeit bot die Chromatographie. Das Rohprodukt wurde auf sehr kurze Säulen aus Zellulosepulver aufgebracht. Als Entwickler diente konz. Ammoniak. Die unterste, gelbgrüne Zone wurde rasch ausgewaschen, in eiskalte Salzsäure getropft und die ausgefallenen gelben Flocken mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vak. destilliert.

c) Am vorteilhaftesten erwies sich eine dritte Reinigungsmethode. Dabei unterwarfen wir das Rohprodukt mehrmals einer raschen Wasserdampfdestillation, wobei jedesmal nur die rasch und leicht flüchtigen Anteile aufgefangen wurden. Das Destillat ließ sich wie oben aufarbeiten. Auf diese Weise konnten wir in kurzer Zeit ohne Verluste reinste Substanz gewinnen. Die reine Verbindung ist in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und bildet aus Petroläther hell zitronengelbe Tafeln vom Schmp. 102—103° (korr.). Sdp. 0,05 mm: 95—105° (Temp. des Luftbades).

$C_{12}H_{10}O_3$. Ber. MG 202,20. C 71,27, H 4,98.

Gef. (Rast, Campher) 200. C 71,17, H 5,20.

UV-Spektrum (Lösungsmittel Alkohol): Lage der Maxima bzw. Wendepunkte in λ (log ϵ), 221 (4,27); 262 (4,54); Wp 292 (3,56); Wp 303 (3,48); 317 (3,47); 394—397 (3,98).

Semicarbazon der Verbindung (I)

Aus methanolischer Lösung in üblicher Weise als derbe, braunrote Kristalle erhalten. Umgelöst aus Methanol, Schmp. 233° (Zers.) (korr.)



p-Nitrophenylhydrazon

Dunkelrote Kristalle, gereinigt durch Fällen aus Dioxanlösung mit Äther. Schmp. 264° (Zers.) (korr.).



Chromatographisches Verhalten

1. *Papierchromatographie*: Die Papierchromatographie war ein geeignetes Hilfsmittel zur Untersuchung des Reinheitsgrades gewonnener Substanzproben. Die Chromatogramme wurden auf S & S-Papier 2043 b aufsteigend entwickelt. Angegebene R_F -Werte sind Mittelwerte. Als Sprühreagens verwendeten wir *Paulys* Reagens oder 5%ige Sodalösung, als Entwickler A.) Isopropanol-Ammoniak (konz.) 6:20 oder B.) Isopropanol-HCl-(konz.)-Wasser 2:1:4.

Substanz	R_F -Wert im Lösungs- mittel A	R_F -Wert im Lösungs- mittel B	Färbg. mit <i>Pauly</i> -Rg.	Färbg. mit Sodalösg.
1-Hydroxy-2-acetyl- naphthalin	0,78	0,80	orange	gelb
1,8-Dihydroxy-2-acetyl- naphthalin (I)	0,81	0,76	purpur	gelb
1,5-Dihydroxy-2-acetyl- naphthalin	0,77	0,76	purpur	gelb
1,8-Dihydroxy-3,6-dimethyl- 2-acetylnaphthalin (V)	0,85	0,00	gelb	gelb
Frangulaemodin	0,64	0,00	—	purpur
Chrysophanol	0,00	—	—	purpur

2. *Präparative Chromatographie*: An Säulen aus Magnesiumoxyd wurde eine Lösung der rohen Substanz in Aceton aufgetragen und mit Aceton entwickelt. Die verunreinigenden Anthrachinone blieben als rote Kopfzone hängen.

An Zellulosepulversäulen wurde mit konz. Ammoniak entwickelt. Die Anthrachinone werden langsamer eluiert, so daß eine gute Abtrennung der rascher laufenden Verbindung (I) möglich war.

Monoacetat von (I)

Beim kurzen Aufkochen einer Lösung von 0,1 g des gelben Stoffes in 5 ml Essigsäureanhydrid mit 0,05 g geschmolzenem Natriumacetat trat deutliche Aufhellung der anfangs stark gelben Lösung ein. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde hierauf mit Wasser zersetzt und das ausgeschiedene

Monoacetat abgesaugt. Es sublimierte bei 0,01 Torr bei ungefähr 140° in langen, schwach gelblichen Nadeln. Schmp. 168° (korr.).

$C_{14}H_{12}O_4$. Ber. C 68,84, H 4,95, CH_3CO 17,62.
Gef. C 68,93, H 5,05, CH_3CO 17,70.

Diacetat von (I)

Eine Lösung von 0,1 g des vlüchtigen Stoffes in wenigen Tropfen Pyridin wurde mit 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Nach dem Eindampfen der fast farblosen Lösung im Vak. wurde der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Destillation der Kristalle bei 150° (Luftbad) und 0,02 Torr lieferte ein vollkommen farbloses Produkt vom Schmp. 147° (korr.).

$C_{16}H_{14}O_5$. Ber. C 67,13, H 4,93, CH_3CO 30,07.
Gef. C 67,13, H 5,08, CH_3CO 30,86.

Monomethyläther von (I)

0,1 g gelbe Substanz, 0,1 g fein gepulvertes Kaliumcarbonat, 0,5 ml Methyljodid und 3 ml Aceton erhitzen wir einige Stdn. im Bombenrohr auf 100—120°. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf in Wasser gegossen und dieses mehrmals mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des mit Na_2SO_4 getrockneten Äthers hinterblieb ein bräunlicher Rückstand. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin bildete der Monomethyläther gelbe Nadeln vom Schmp. 118° (korr.).

$C_{13}H_{12}O_3$. Ber. C 72,20, H 5,59, OCH_3 14,35.
Gef. C 72,12, H 5,31, OCH_3 14,3.

Zinkstaubschmelze³

In einem mit Steigrohr und Rührer versehenen Kölbchen von 50 ml Inhalt wurden 0,3 g Substanz (I), 0,3 g Kochsalz, 1,5 g Zinkchlorid und 0,3 g Zinkstaub zum Schmelzen erhitzt (Metallbad, 230°). Nun steigerten wir die Temperatur unter Rühren und hielten sie schließlich einige Min. auf 300°. Bei leichter Blasenbildung der Schmelze kondensierte sich an den kälteren Teilen der Apparatur ein gelbes Öl. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze zerkleinert und die löslichen Anteile zusammen mit dem Kondensat in ein Kugelrohr gewaschen. Bei der Destillation im Vak. erhielten wir neben geringen Mengen höher vlüchtiger Kristalle als Hauptmenge ein farbloses Öl, das mit äther. Pikrinsäurelösung zum Pikrat umgesetzt wurde. Nach chromatographischer Zersetzung des Pikrates an Al_2O_3 wurde ein reiner Kohlenwasserstoff erhalten, der sich durch den Schmp. (79°), den Mischschmelzpunkt und das UV-Absorptionsspektrum als Naphthalin identifizieren ließ.

Oxydativer Abbau des Monomethyläthers

0,09 g Monomethyläther lösten wir in 300 ml reinstem Aceton. Unter Rühren wurden in die siedende Lösung nach und nach 0,3 g Kaliumpermanganat eingetragen. Hierauf wurde abgedampft und der Braunstein in wäBriger Aufschlammung durch Einleiten von SO_2 gelöst. Der wäBrigen Lösung ließ sich durch Ausschütteln mit Äther ein farbloser, saurer Stoff entziehen. Zur Abtrennung nichtsaurer, öliger Anteile wurde die Bicarbonatlösung dieses Stoffes mit Äther ausgeschüttelt, die Bicarbonatlösung angesäuert und ausgeäthert. Die nach dem Verdampfen des getrockneten Äthers gewonnene Säure schmolz nach zweimaliger Sublimation bei 160°. Der Mischschmelzpunkt mit 3-Methoxy-phthalsäureanhydrid (aus 1-Hydroxy-5-methoxynaphthalin durch Permanganatabbau hergestellt) zeigte keine Erniedrigung.