

## Zusammenfassung.

Es wurde 2-Nitro-5-bromthiazol synthetisiert und die Eigenschaften und Reaktionen dieses Körpers wurden mit denjenigen des isomeren 2-Brom-5-nitrothiazols verglichen. Ferner wurde 2-Methyl-5-nitrothiazol dargestellt und andererseits durch Abbau der 2-Methylthiazol-5-carbonsäure 2-Methyl-5-acetylaminothiazol gewonnen.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

**48. Die Konstitution der Sennoside.**

6. Mitteilung über Anthraglykoside

von **A. Stoll, B. Becker** und **A. Helfenstein** †.

(31. I. 50.)

**A. Einleitung.**

In unserer 3. Mitteilung über Anthraglykoside<sup>1)</sup> beschrieben wir die Isolierung und die Eigenschaften der Sennoside A und B, der Hauptwirkstoffe der Folia Sennae. In einer weiteren Mitteilung<sup>2)</sup> berichteten wir über die Bestimmung des Molekulargewichtes der Sennoside. Da diese und ihre Aglykone, die Sennidine A und B, sich als solche für eine Molekulargewichtsbestimmung nicht eigneten, ermittelten wir die Molekulargewichte an Hand von Derivaten, von Estern und Äthern der Glucoside und der Aglykone, wobei uns die Methode der isothermen Destillation nach *Barger-Signer* gute Dienste leistete. Die damit gewonnenen Resultate lieferten den Beweis für die bimolekulare Struktur der Sennoside und ihrer Aglykone und gestatteten uns die Aufstellung der Bruttoformeln  $C_{42}H_{38}O_{20}$  für die beiden isomeren Sennoside und von  $C_{30}H_{18}O_{10}$  für die beiden Sennidine.

Vor kurzem berichteten wir in der 5. Mitteilung dieser Reihe<sup>3)</sup> über die Stellung des Zuckers in den Sennosiden. Durch Vergleich der Acetylierungs- und Methylierungsprodukte der Sennoside A und B und ihrer Aglykone stellten wir zunächst fest, dass in den Glucosiden die D-Glucose mit einem  $\alpha$ -Hydroxyl des Anthracengerüstes verknüpft sein muss. Das bei der Oxydation der Dimethyläther-diester der Sennoside A und B erhaltene Anthrachinonderivat war identisch mit dem totalsynthetisch hergestellten 1-Methoxy-8-oxy-anthrachinon-3-car-

<sup>1)</sup> A. Stoll, B. Becker & W. Kussmaul, Helv. **32**, 1892 (1949).

<sup>2)</sup> A. Stoll & B. Becker (4. Mitteilung), Festschrift Prof. P. Casparis, Bern, S. 221, Schw. Apoth.-Verein, Zürich 1949.

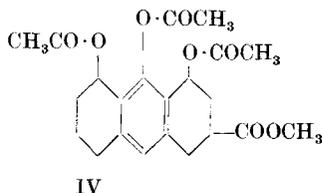
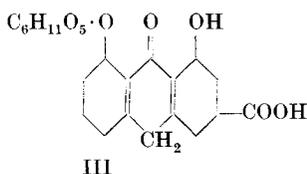
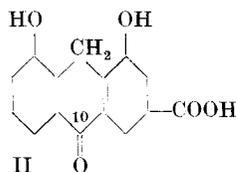
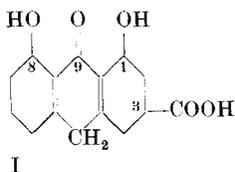
<sup>3)</sup> A. Stoll & B. Becker, Festschrift Prof. J. R. Wibaut, Amsterdam, R. **69** (1950), im Druck; vgl. auch A. Stoll, Suppl. Bl. Soc. Chim. Biol. Nr. 11–12, p. 41–62 (1948).

bonsäure-methylester. Damit war der Beweis erbracht, dass in beiden Sennosiden der Zuckerrest mit der 8-Oxygruppe des Anthracengerüstes verbunden ist.

Durch die vorliegende Arbeit ist es möglich geworden, die Strukturformel der Sennoside aufzustellen und diese durch Synthese zu bestätigen.

### B. Die reduktive Spaltung der Sennoside und der Sennidine.

In früheren Mitteilungen dieser Reihe zeigten wir, dass die Sennoside sich von einem im Anthrachinonkern reduzierten Rhein ableiten, über dessen Oxydationsgrad wir aber keine genaueren Angaben machen konnten. Versuche, die qualitativ leicht durchführbare Oxydation zur Anthrachinonstufe quantitativ zu gestalten, führten nicht zu reproduzierbaren Resultaten, weshalb wir das Verhalten der Sennoside bei der Einwirkung von Reduktionsmitteln untersuchten und dabei hofften, den Verbrauch an Reduktionsmitteln bis zur Anthracenstufe erfassen zu können. Das Ergebnis war überraschend: selbst unter sehr milden Bedingungen, z. B. bei katalytischer Hydrierung mit Palladium bei Zimmertemperatur, zerfällt die Sennosidmolekel unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in zwei gleiche Hälften; das entstehende neue Glucosid mit halbem Molekulargewicht, das sich unter bestimmten Bedingungen kristallisieren lässt, musste auf Grund seiner Eigenschaften und seiner Entstehungsweise ein 8-Glucosido-rheinanthron (III) sein. Auch sein ebenfalls kristallisierbares Aglykon zeigte alle Eigenschaften eines Anthrons; so färbte sich seine Lösung in Alkali bei Luftzutritt rasch rot, im Gegensatz zu den Sennidinen, die ja erst beim Erhitzen mit einem Oxydationsmittel die *Bornträger*-Reaktion zeigen. Beim üblichen Acetylieren mit Essigsäureanhydrid in Pyridin und Verestern der Carboxylgruppe mit Diazomethan erhielt man einen gut kristallisierenden Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV), dessen Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung, zusammen mit der grellen Fluoreszenz im Ultraviolett,



den Beweis für die Anthranolstruktur der erhaltenen Verbindung erbrachten.

Die Frage, ob die durch reduktive Spaltung der Sennoside erhaltenen Rheinanthronderivate sich vom 9- oder 10-Anthron, (I) oder (II), ableiten, konnte, wie in Abschnitt D gezeigt wird, eindeutig im Sinne von Formel I entschieden werden.

Ein weiteres wichtiges Resultat lieferte die reduktive Spaltung durch die Feststellung der Identität der Spaltstücke aus Sennosid A und B; so zeigten die durch Reduktion aus beiden Sennosiden gewonnenen Anthronglucosidpräparate z. B. auch die gleiche optische Drehung.

Da bei der katalytischen Hydrierung neben der reduktiven Spaltung noch wasserstoffverbrauchende Nebenreaktionen liefen, betrug die Gasaufnahme gewöhnlich 1,2—1,5 Mol. Durch Verwendung von Natriumdithionit als Reduktionsmittel gelangten wir nicht nur zu einer bequemen präparativen Reduktionsmethode, sondern es gelang uns auch, die Wasserstoffaufnahme schärfer quantitativ zu verfolgen, indem wir in Anlehnung an die Versuche von *O. Warburg*<sup>1)</sup> die CO<sub>2</sub>-Menge massen, die sich aus Natriumhydrogencarbonat durch das bei der Reduktion entstehende Natriumhydrogensulfit entwickelte. Der Wasserstoffverbrauch lag zwischen 0,9—1,05 Mol pro Mol Sennosid, bei einer Ausbeute von 75—85% kristallisiertem Anthron-glucosid.

Zur Bestätigung dieser Befunde unterwarfen wir auch die Methylester der Sennoside A und B, die wir durch Entacetylieren der entsprechenden Deca-acetyl-ester<sup>2)</sup> gewonnen hatten, der Reduktion mit Natriumdithionit. Die erhaltenen monomolekularen 8-Glucosidorheinanthron-methylester waren in allen ihren Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Löslichkeit, Drehwert und Molekulargewicht identisch. Durch saure Hydrolyse entstand daraus der Rheinanthron-methylester, der beim Acetylieren in Essigsäureanhydrid/Pyridin den schon erwähnten Triacetoxy-anthracen-carbonsäure-methylester (IV) lieferte.

Auch die Einwirkung von Natriumdithionit auf eine wässrige Lösung der Sennidinsalze führte in glatter Reaktion zum Rheinanthron, das wiederum als Triacetylverbindung (IV) identifiziert wurde.

Nach diesen Versuchen können in den Sennidinen die beiden Rheinanthronmolekeln (I) entweder direkt, d. h. durch eine —C—C— Bindung, oder über eine —O— oder —O—O—Brücke miteinander verbunden sein<sup>3)</sup>. Andere Möglichkeiten kommen nicht in Frage, da von

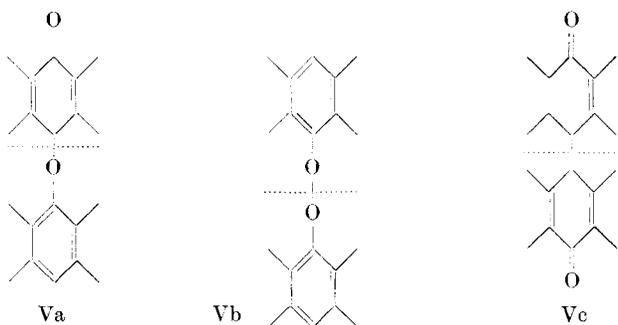
<sup>1)</sup> *O. Warburg, W. Christian & A. Griese, Bioch. Z.* **282**, 191 (1935); vgl. *P. Karrer und Mitarbeiter, Helv.* **20**, 57 (1937).

<sup>2)</sup> 4. Mitteilung, l. c.

<sup>3)</sup> Vgl. *A. Stoll, Suppl. Bl. Soc. Chim. Biol. No. 11—12, S. 41—62 (1948).*

den beiden sonst noch denkbaren Verknüpfungsstellen bei den Sennosiden das Hydroxyl am C1 nachweisbar frei liegt, während dasjenige am C 8 durch den Zucker besetzt ist.

Bei der Annahme einer —O—Brücke (Va), d. h. einer einfachen Ätherbindung, würde die Molekel unsymmetrisch, könnte aber bei einer reduktiven Aufspaltung trotzdem zwei identische Hälften liefern, da ja Anthron und Anthranol tautomer reagieren. Es ist bekannt<sup>1)</sup>, dass Aryläther des Benzylalkohols, im einfachsten Fall also Phenyl-benzyläther, bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Palladium katalytisch unter Aufnahme eines Mols Wasserstoff glatt in Phenol und Toluol gespalten werden, also unter Bedingungen, bei denen auch die Sennoside zerfallen. Gegen die Annahme einer einfachen Ätherbrücke spricht aber die Resistenz der Sennidine beim Erhitzen mit starken Säuren, z. B. konz. Salzsäure. Auch ist es uns nie gelungen, irgendein „unsymmetrisches“ Derivat, bei dem der durch die Brücke nicht beanspruchte zweite Anthronsauerstoff bzw. dessen Enol in Reaktion getreten wäre, zu fassen.



Die wenigen in der Literatur beschriebenen Substanzen mit einer Brückenbindung aus zwei Sauerstoffatomen (Vb)<sup>2)</sup> zeigen keinerlei Peroxydcharakter und verhalten sich fast wie normale Äther; durch Reduktionsmittel werden sie unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff in symmetrische Hälften gespalten. Gegen Säuren sind solche Verbindungen jedoch sehr empfindlich, so dass die Annahme einer —O—O—Brücke im Formelbild der Sennidine unwahrscheinlich ist.

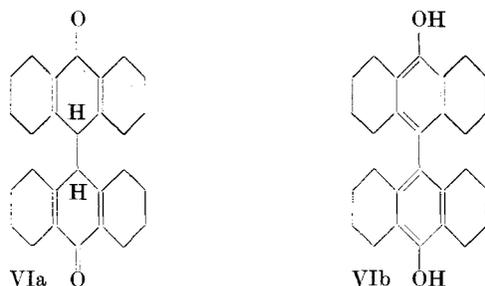
Stabilität gegenüber Säureeinwirkung ist hingegen bei einer —C—C—Bindung (Vc) sicher zu erwarten, ihre Aufspaltung durch Wasserstoff aber auf den ersten Blick schwierig zu erklären. Schon Eder<sup>3)</sup> hat für den „Dehydro-emodin-anthranol-monomethyläther“

<sup>1)</sup> Vgl. A. Lüttringhaus, Z. angew. Chem. **51**, 915 (1938).

<sup>2)</sup> A. v. Baeyer, B. **33**, 3387 (1900); R. Pummerer & A. Rieche, B. **59**, 2161 (1926); St. Goldschmidt, B. **55**, 3194 (1922).

<sup>3)</sup> R. Eder & F. Hauser, Arch. Pharm. **263**, 436 (1925).

aus Chrysarobin eine Formel vom Typ des Dihydro-dianthrone (VIa) bzw. Dianthranols (VIb) diskutiert<sup>1)</sup>, doch war er der Ansicht, wohl auf Grund der irrtümlichen Angaben von *Eckert*<sup>2)</sup>, dass solche Verbindungen durch Wasserstoff nicht spaltbar seien.



*Barnett*<sup>3)</sup> beschrieb hingegen eine gute Darstellungsmethode des (monomolekularen) Anthrons durch Reduktion des Dihydro-dianthrone mit Zinn in Eisessig, Salzsäure und Platinchlorid als Katalysator. Wir wandten eine von *Perkin*<sup>4)</sup> für die Reduktion von Anthraquinonen zu Anthronen ausgearbeitete Methode (mit Zinnchlorür in Eisessig/Salzsäure, ohne Katalysator) auch auf Dihydro-dianthron an und erhielten ebenfalls Anthron. Sogar mit Zink in Eisessig gelang uns die Sprengung der  $—C—C—$  Bindung des Dihydro-dianthrone, wobei wir aus dem erhaltenen Gemisch von Reduktionsprodukten mit Hilfe eines Aluminiumoxyd-Chromatogramms ca. 30% Anthracen isolieren konnten.

Grundsätzlich war somit die Aufspaltbarkeit der  $—C—C—$  Bindung durch Reduktionsmittel bewiesen, aber es galt noch zu erklären, weshalb die Spaltung der Sennidine mit ausgesprochen milden Reduktionsmitteln gelingt, während für die Spaltung von Dihydro-dianthron viel energiereichere Bedingungen notwendig sind. Die vergleichende reduktive Spaltung einer Reihe von Senninderivaten gab darüber Aufschluss.

1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylester, mit einem freien  $\alpha$ -Hydroxyl pro Anthronrest, liess sich wie das unsubstituierte Sennidin mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd-Katalysator reduktiv zum 1-Methyl-rheinanthronester aufspalten; 1,1',8,8'-Tetramethyl-sennidin-

<sup>1)</sup> Es sei hier daran erinnert, dass nach *K. H. Meyer*, A. **379**, 39 (1911) Anthron und Anthranol tautomer reagieren, Dianthron (heute als Dihydro-dianthron bezeichnet, während die Bezeichnung Dianthron für die früher unter dem Namen „Bianthron“ beschriebene Substanz verwendet wird) und Dianthranol dagegen nicht, da sie sich nur durch stärkere chemische Eingriffe ineinander überführen lassen. Für Dihydro-dianthron wird auch die Bezeichnung 10,10'-Bianthronyl verwendet, vgl. Elsevier's Encyclop. Vol. **13**, 766.

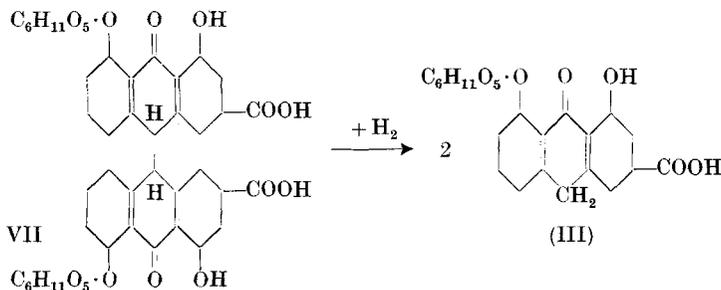
<sup>2)</sup> *A. Eckert & A. Hofmann*, M. **36**, 497 (1915).

<sup>3)</sup> *E. de B. Barnett & M. A. Matthews*, Soc. **123**, 380 (1923).

<sup>4)</sup> *E. J. Cross & A. G. Perkin*, Soc., **1930**, 292.

dimethylester<sup>1)</sup> hingegen blieb unter ähnlichen Bedingungen, wie auch bei der üblichen Einwirkung von Natriumdithionit, unverändert. Selbst bei dreifacher Reaktionszeit und Steigerung der Temperatur wurden noch gegen 80% Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Erst bei der Einwirkung von Zink in siedendem Eisessig, unter Bedingungen also, bei denen auch das unsubstituierte Dihydro-dianthron gespalten wird, erfolgte reduktive Spaltung unter Bildung von 1,8-Dimethyl-rheinanthron-methylester. Auch der 1,1',8,8'-Tetra-acetylsennidin-dimethylester<sup>2)</sup> blieb bei der katalytischen Hydrierung mit Pd in Eisessig unverändert; er wurde auch durch Natriumdithionit in essigsaurer Lösung bei 65°<sup>3)</sup> nicht reduziert, dagegen gelang auch bei dieser bimolekularen Verbindung die reduktive Spaltung mit Zink in siedendem Eisessig.

Voraussetzung für eine Spaltung unter milden Bedingungen bildet somit das Vorhandensein von mindestens einer freien Hydroxylgruppe in  $\alpha$ -Stellung des Anthronkerns; sind beide  $\alpha$ -Hydroxyle blockiert und die Molekel damit dem Dihydro-dianthron-Modell ähnlich, so erfolgt eine Sprengung der —C—C—Bindung nur unter schärferen Reduktionsbedingungen. Die Lücke in der Beweiskette der reduktiven Spaltung liess sich also weitgehend schliessen, und damit war für die Sennoside die Formel (VII) vom Typ des Dihydro-dianthrons (10,10'-Bianthronyl) und die reduktive Spaltung nach folgendem Schema sehr wahrscheinlich gemacht.



### C. Die Meso-Verbindungen.

Der endgültige Beweis für die —C—C—Bindung war erbracht, als es gelang, kristallisierte Derivate herzustellen, bei denen beide meso-Sauerstoffe Acetylgruppen tragen. Damit war jede Möglichkeit einer Ätherbindung zwischen den beiden Hälften der Sennosidmolekel ausgeschlossen.

Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von etwas Schwefelsäure gewonnene Tetra-acetyl-Produkte der Sennidine sind bereits in der 5. Mitteilung (loc. cit.) beschrieben worden; die vier Acetylgruppen

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, l. c.

<sup>2)</sup> 5. Mitteilung, l. c.

<sup>3)</sup> K. Zahn, B. 67, 2063 (1934).

besetzen die vier  $\alpha$ -Stellungen, während die meso-Sauerstoffatome nicht reagiert haben. Beim Umsatz der Sennidine und ebenso auch der Tetra-acetyl-sennidine mit Essigsäureanhydrid in Pyridin dagegen bildete sich eine Hexa-acetyl-Verbindung, indem offenbar unter der Einwirkung des Pyridins eine Enolisierung und damit die Acetylierung der entstandenen meso-Hydroxyle eintrat. Auch in diesem Fall konnte Analogie zum Verhalten von Dihydro-dianthron festgestellt werden, denn dieses lässt sich in Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure ebenfalls nicht acetylieren, dagegen gelingt die Acetylierung zum Dianthranol-diacetat beim Umsatz mit Essigsäureanhydrid in siedendem Pyridin.

Die Bildung der Hexa-acetyl-Verbindung der Sennidine ist also mit einer Umwandlung des chinoiden in das benzoide Ringsystem verknüpft, was mit einer stark gesteigerten Fluoreszenz und vermehrter Sauerstoffempfindlichkeit einhergeht. Durch Verestern der Carboxylgruppen kann die Stabilität allerdings beträchtlich erhöht werden.

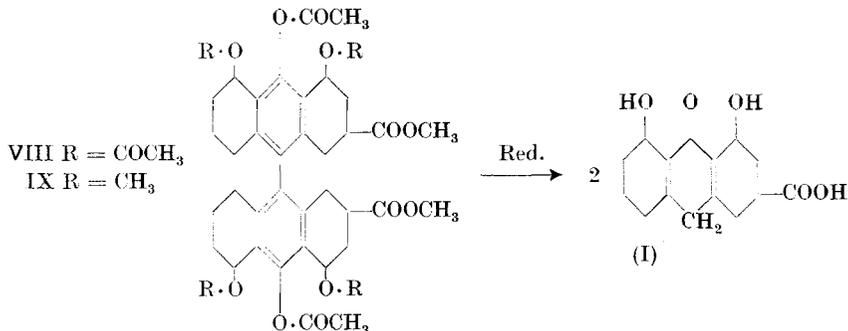
Die Hexa-acetyl-Verbindungen aus Sennidin A und aus Sennidin B erwiesen sich übrigens als identisch. Diese für die Konstitutionsaufklärung wichtige Feststellung versuchten wir noch an einem weiteren Sennidinderivat zu erhärten, indem wir die meso-Diacetylverbindung der Tetra-methyl-sennidin-dimethylester<sup>1)</sup> herstellten. Unter üblichen Bedingungen trat keine Reaktion ein, ganz in Übereinstimmung mit vergeblichen Acetylierungsversuchen, die *Perkin*<sup>2)</sup> mit Tetramethoxy-dihydro-dianthron unternahm. Erst durch vielstündiges Erhitzen der Substanz in einem Pyridin-Essigsäureanhydrid-Gemisch gelang es uns schliesslich, die durch die  $\alpha$ -Methoxygruppen offenbar stark erschwerte Enolisierung zu erzwingen und damit wenigstens einen Teil des Ausgangsmaterials in die meso-Diacetylverbindung zu verwandeln. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester aus Sennidin A, wie auch die entsprechende Verbindung aus Sennidin B, die im ultravioletten Licht wiederum grelle Fluoreszenz zeigten, erwiesen sich in allen ihren Eigenschaften als identisch.

Wir prüften nun das Verhalten dieser meso-Acetylverbindungen gegenüber Reduktionsmitteln und fanden sie erwartungsgemäss völlig stabil gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff, Natriumdithionit und auch gegenüber Zink in Eisessig. Erst unter den scharfen Bedingungen der Reduktion nach *Perkin* (loc. cit.) zerfielen diese benzoide Verbindungen unter gleichzeitiger Spaltung aller Ester- und Äthergruppen, d. h! sowohl aus dem Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester (VIII) als auch aus dem Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester (IX) entstand unsubstituiertes Rheinanthron. Die Parallelität mit dem Verhalten der Modellsubstanz ist auch bei dieser

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, l. c.

<sup>2)</sup> *G. F. Attree & A. G. Perkin, Soc. 1931, 144.*

Reaktion eine vollständige, wird doch Dianthranol-diacetat durch Zink in Eisessig ebenfalls nicht angegriffen, wohl aber bei der Reduktion nach *Perkin*, bei der sich unter entsprechender Eliminierung der meso-Acetylgruppen das einfache Anthron bildet.



#### D. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

Unseres Wissens sind bisher weder 9- noch 10-Anthrone des Rheins in der Literatur beschrieben worden. Die Reduktion eines Oxyanthrachinons zum Anthron wird wohl am häufigsten mit Zink in Eisessig vorgenommen, lässt sich aber auch mit einer Reihe anderer Reduktionsmittel durchführen. Ob dabei der Sauerstoff jeweils in 9- oder in 10-Stellung entfernt wird, muss von Fall zu Fall zu entscheiden versucht werden.

Nun haben *A. G. Perkin* und Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten<sup>1)</sup> gezeigt, dass sich bei der Reduktion von  $\alpha$ -Oxy-anthrachinonen unter bestimmten Bedingungen die Reduktion so steuern lässt, dass wahlweise 9- oder 10-Anthrone erhalten werden. Nach *Perkin* bildet jede freie  $\alpha$ -Oxygruppe mit dem benachbarten Keto-Sauerstoff einen Chelatring und schützt ihn dadurch vor der Einwirkung des Reduktionsmittels, d. h. es wird das der  $\alpha$ -Oxygruppe entferntere liegende Sauerstoffatom herausreduziert. Wird nun aber das  $\alpha$ -Hydroxyl durch Acetylierung verschlossen und damit die Chelatbildung verunmöglicht, so fällt der Reduktionsschutz weg. In diesem Falle wird der Sauerstoff, welcher der acetylierten Hydroxylgruppe benachbart ist, herausreduziert, unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe, wobei das isomere unsubstituierte Anthron entsteht. Die Reduktion von Rhein, d. h. 1,8-Dioxy-anthrachinon-3-carbonsäure musste also unter den von *Perkin* angegebenen Bedingungen ein 9-Anthron (I), die Reduktion von Diacetylrhein ein 10-Anthron (II) liefern. Es wurden tatsächlich zwei verschiedene Anthrone erhalten, die wir als Triacetyl-methylester charakterisierten. Das 9-Anthron sowie der daraus hergestellte 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methyl-

<sup>1)</sup> z. B. Soc. 1930, 292.

ester (IV) erwiesen sich mit den aus den Sennosiden erhaltenen entsprechenden Verbindungen identisch, womit die Formel (VII) der Sennoside und aller davon abgeleiteten Verbindungen bestätigt ist.

Es schien uns angezeigt, die Konstitution der beiden erhaltenen Rhein-anthrone noch auf einem andern Wege zu überprüfen. Bekanntlich lassen sich  $\alpha$ -Oxyanthrachinone nur schwer alkylieren. *C. Graebe*<sup>1)</sup> hat gezeigt, dass diese Erschwerung durch die benachbarte meso-Ketogruppe bedingt ist; wird durch Reduktion zum Anthron ein meso-Sauerstoff entfernt, so lassen sich die  $\alpha$ -Hydroxyle, sofern sie nicht dem zweiten meso-Sauerstoff benachbart sind, mit Dimethylsulfat und Alkali glatt methylieren. Wir haben bereits früher gezeigt<sup>2)</sup>, dass sich die Sennidine in Dioxanlösung mit einem grossen Überschuss von Diazomethan trotz der benachbarten Ketogruppe in  $\alpha$ -Stellung methylieren lassen, doch war anzunehmen, dass unter gleichen Bedingungen bei den einfachen Anthronen des Rheins die von *Graebe* festgestellte Erschwerung der Alkylierung durch die benachbarte Ketogruppe stärker in Erscheinung treten werde. Das 9-Anthron (I) sollte sich also schwerer methylieren lassen als das entsprechende 10-Anthron (II). Die unter gleichen Bedingungen durchgeführte Alkylierung der beiden Anthrone mit Diazomethan in Dioxan lieferte in beiden Fällen ein Gemisch verschiedener Alkylierungsstufen, aus denen sich nach der mit Chromsäure in Eisessig durchgeführten Oxydation mit Hilfe der chromatographischen Adsorptionsanalyse sowohl 1,8-Dimethyl-rhein-methylester als auch 1-Methyl-rhein-methylester isolieren liessen. Aus 10-Anthron wurde in wiederholten Versuchen regelmässig drei- bis viermal mehr Dimethylverbindung isoliert als aus 9-Anthron, was mit unserer Annahme im Einklang steht.

#### E. Die Beziehung zwischen Sennosid A und Sennosid B.

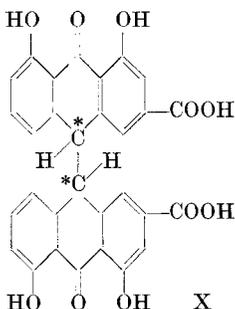
Noch ungeklärt blieb schliesslich die Frage, inwiefern sich Sennosid A und Sennosid B voneinander unterscheiden. Ein Vergleich von Derivaten der beiden Glucoside zeigt, dass sie in ihren Eigenschaften, z. B. im Aussehen, in der Löslichkeit, in der Lage des Schmelzpunktes, in der Haltbarkeit usw. sehr ähnlich sind. Ein exakter Vergleich aber lässt doch unverkennbare Unterschiede hervortreten, indem die B-Verbindungen z. B. etwas höher schmelzen, schwerer löslich sind und besser kristallisieren als die entsprechenden A-Derivate. Schmelzpunktvergleiche sind bei den Sennosiden und ihren Derivaten allerdings nicht sehr aufschlussreich, da es sich nicht um eigentliche Schmelzpunkte, sondern durchwegs um Zersetzungspunkte handelt, deren Höhe von der Geschwindigkeit des Erhitzens beeinflusst wird.

Die Formel X zeigt, dass die Sennidine in 10- und in 10'-Stellung je ein asymmetrisches C-Atom aufweisen und sich somit aus zwei

1) A. 349, 223 (1906).

2) 4. Mitteilung, l. c.

strukturidentischen asymmetrischen Systemen zusammensetzen. Es sind also theoretisch vier Isomere möglich: eine (+)- und eine (—)-Form, ein Racemat und eine Mesoform.



Eine Untersuchung der Sennidine und ihrer Derivate im polarisierten Licht, die früher nur an einigen Vertretern der besser kristallisierenden B-Reihe vorgenommen worden war, ergab tatsächlich eine stark positive Drehung von Sennidin A und seinen Derivaten, während Sennidin B und seine Abkömmlinge keinerlei Drehung des polarisierten Lichtes aufweisen.

In der chemischen Literatur sind mehrere aus Drogen isolierte Verbindungen, bei denen man Dihydrodianthron-Struktur vermutete, beschrieben, deren Konstitution ebenfalls optische Aktivität erwarten liesse. Als Beispiel sei das Ararobinol genannt, dem *Eder*<sup>1)</sup> die Konstitution eines 3,3'-Dimethyl-1,8,1',8'-tetraoxy-10,10'-bianthronyls zuschreibt. Als weiteres Beispiel erwähnen wir den ebenfalls von *Eder*<sup>1)</sup> untersuchten „Dehydro-emodin-anthranol-monomethyläther“, die 6,6'-Dimethoxy-Verbindung des Ararobinols. Eine optische Aktivität wurde bei diesen Verbindungen bis jetzt nie festgestellt, wofür folgende Beobachtung vielleicht eine Erklärung liefert: Optische Aktivität wurde von uns erstmals an einem amorphen Sennidin-A-Präparat festgestellt; bei wiederholtem Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Eisessig oder Äther, sinkt der Drehwert rasch, so dass schliesslich optisch inaktive Präparate entstehen. Bei den in der Literatur beschriebenen Derivaten des 10,10'-Bianthronyls handelt es sich um kristallisierte Stoffe; die Möglichkeit ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass eben durch das Umkristallisieren ursprünglich optisch aktive Verbindungen racemisiert worden sind.

Unter Berücksichtigung all dieser Überlegungen ist der Unterschied zwischen Sennidin A und Sennidin B rein stereochemisch bedingt; Sennidin A stellt dann die optisch aktive rechtsdrehende Form, Sennidin B die intramolekular kompensierte Mesoform dar. Wäre Sennidin B ein Racemat, so müsste

<sup>1)</sup> R. Eder & F. Hauser, Arch. Pharm. **263**, 436 (1925).

Sennosid B als Verbindung eines Racemates mit D-Glucose in D-Glucosido-(+)-sennidin (d. h. Sennosid A) und D-Glucosido-(–)-sennidin zerlegbar sein. Sennosid B erwies sich aber unter allen bisher geprüften Versuchsbedingungen als einheitlich<sup>1)</sup>.

In voller Übereinstimmung mit dieser Formulierung steht das Verschwinden der optischen Aktivität bei der reduktiven Spaltung von Sennidin A sowie die Identität der monomolekularen Spaltstücke aus Sennosid A und aus Sennosid B, da mit dem Wegfall der optischen Asymmetrie am C10-Atom nur noch die durch den Zucker bedingte Drehung in Erscheinung tritt. Auch die Identität der Hexa-acetylsennidine A und B (VIII) und diejenige der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidine A und B (IX) lässt sich nun zwanglos erklären, indem bei der Umwandlung des chinoiden in das benzoide Ringsystem die Asymmetriezentren verschwinden, so dass A- und B-Derivate identisch werden.

Damit ist es u. W. zum ersten Mal gelungen, in der für Pharmazie und Medizin wichtigen Körperklasse der Anthraglykoside ein optisch aktives Aglykon aufzufinden. Wir halten es wohl für möglich, dass Sennidin A nicht einen Einzelfall, sondern einen Prototyp optisch aktiver Verbindungen mit Dihydro-dianthron-Struktur darstellt.

#### F. Synthesen.

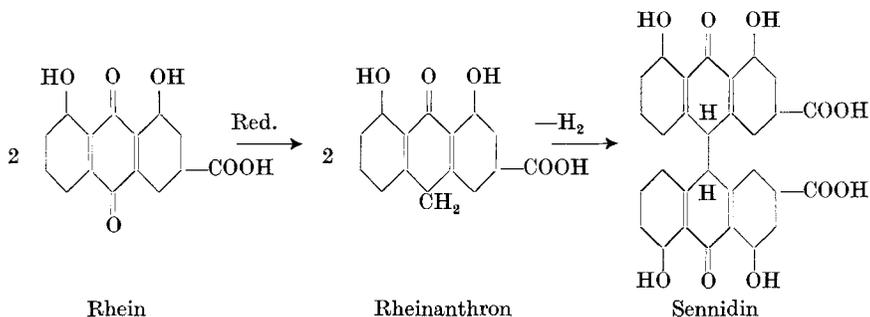
In den vorhergehenden Abschnitten ist der Beweis für die Dihydro-dianthron-Struktur der Sennidine erbracht worden. Es lag deshalb nahe, nach den bekannten Methoden der Dihydro-dianthron-Synthese die Darstellung der Sennidine zu versuchen. Nach der klassischen Vorschrift von *Dimroth*<sup>2)</sup> gewinnt man Dihydro-dianthron durch milde Oxydation von Anthron mit Eisen(III)-chlorid in Eisessig. Diese Methode versagt häufig<sup>3)</sup> bei substituierten Anthronen, sei es, dass diese nicht angegriffen werden, sei es, dass die Oxydation bis zu Chinonen fortschreitet. Die Oxydation des 9-Rheinanthrons mit Eisenchlorid gelang wohl, doch lag die Ausbeute an dem als Tetraacetyl-dimethylester isolierten Sennidin unter 10%. Bei der Oxydation des stabileren 1,8-Dimethyl-rheinanthron-methylesters dagegen konnten wir Tetramethyl-sennidin-dimethylester in einer Ausbeute von 50–60% der Theorie gewinnen.

<sup>1)</sup> Bei der Aufarbeitung grösserer Mengen von Fabrikations-Mutterlaugen gelang es einmal, eine kleine Menge eines schwach drehenden Glucosids zu isolieren, das bei der Spaltung ein stark linksdrehendes Aglykon lieferte, dessen Tetra-acetyl-dimethylester (Smp. 210–215°) den Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = \text{ca. } -210^\circ$  (in Chloroform) aufwies. Diesem Sennosid lag daher vermutlich das optisch aktive linksdrehende Sennidin zugrunde. Ob das Glucosid schon in der Droge enthalten war oder erst im Laufe der Aufarbeitung durch partielle Racemisierung entstanden ist, kann auf Grund dieser einmaligen Beobachtung nicht entschieden werden.

<sup>2)</sup> *O. Dimroth*, B. **34**, 219 (1901).

<sup>3)</sup> Siehe z. B. *Attree & Perkin*, l. c.

Im Bestreben, weitergehende Oxydationen zu verhindern und so die Ausbeute an Dehydrierungsprodukt durch ein genau begrenztes Angebot von Sauerstoff zu steigern, verwendeten wir zur Dehydrierung gasförmigen Sauerstoff in Gegenwart von Palladiumkatalysator. In der gleichen Apparatur, in der wir die reduktive Spaltung der Sennidine mit Wasserstoff und Palladium zum Anthron vorgenommen hatten, führten wir nun die Synthese des unsubstituierten Sennidins aus 9-Rheinanthron mit Sauerstoff in Gegenwart von Palladium durch. Die Lösung des Anthrons in der berechneten Menge Natronlauge nahm dabei begierig Sauerstoff auf; nach Verbrauch von genau einem halben Atom Sauerstoff pro Anthronmolekel trat in der Gasaufnahme ein fast völliger Stillstand ein. Als einziges Dehydrierungsprodukt liess sich alsdann Sennidin als solches oder als Tetra-acetyldimethylester in einer Ausbeute von 60—70% gewinnen. Rhein ist bekanntlich synthetisch zugänglich; somit ist also die Totalsynthese eines Sennidins, natürlich in optisch inaktiver Form, gelungen.



Die katalytische Dehydrierung in überschüssigem Alkali bewirkte den Verbrauch von  $m$  bis  $n$  Mol Sauerstoff, und als einziges Reaktionsprodukt konnte etwas Rhein nachgewiesen werden. Mit dem Dimethyl-rheinanthron-methylester gelang die katalytische Dehydrierung auch in Eisessiglösung; der Sauerstoffverbrauch betrug 100%, die Ausbeute an kristallisiertem Tetramethyl-sennidin-dimethylester etwa 80% der Theorie.

Auch bei diesen Synthesen liess sich wiederum die völlige Analogie zwischen der Bildung von Dihydro-dianthron und unseren Sennidin-Derivaten feststellen; das unsubstituierte Anthron liefert bei der katalytischen Dehydrierung sowohl in alkalisch-wässriger Lösung als auch in Eisessig in guter Ausbeute Dihydro-dianthron.

Für die Partialsynthese der Sennoside selbst kam eine Dehydrierung mit Eisenchlorid in heissem Eisessig wegen der Gefahr einer Abspaltung des Zuckers nicht in Frage, doch zeigten schon orientierende Versuche mit Kaliumferricyanid in wässrig-alkalischer Lösung oder mit frisch gefälltem Silberoxyd in Dioxan die prinzipielle

Durchführbarkeit einer Rückbildung der Sennoside aus den monomolekularen Spaltstücken. Da die optisch aktive Zuckerkomponente die Möglichkeit einer asymmetrischen Synthese schuf, durfte mit dem Auftreten von optischen Isomeren gerechnet werden.

Die bei den Sennidinen erfolgreiche katalytische Dehydrierung führte auch bei den Glucosiden zum Ziel: unter rascher Aufnahme der berechneten Menge Sauerstoff entstand aus einer alkalischen Lösung von 8-Glucosido-rheinanthron in kurzer Zeit ein Sennosidgemisch, aus dem beim Ansäuern zunächst Sennosid A, später Sennosid B kristallisierte. Diese synthetischen Sennoside stimmten in allen ihren Eigenschaften, also auch im Drehwert, mit den natürlichen, aus Sennadrogen isolierten Sennosiden überein. Das theoretisch ebenfalls zu erwartende D-Glucosido-(–)-sennidin konnte in den Mutterlaugen bis jetzt nicht gefunden werden.

Selbst beim blossen Hindurchsaugen von Luft durch eine alkalische Lösung des Glucosido-rheinanthrons bildeten sich in etwa einer Stunde — leichter in Gegenwart von Pd-Katalysator — Sennosid A und Sennosid B.

Die Möglichkeit, dass die Sennoside in der Pflanze sich im Sinne eines Redox-Systems, d. h. durch Übergang der Dihydro-dianthronglykoside in Anthronglykoside und umgekehrt am Zellstoffwechsel beteiligen, ist daher wohl in Betracht zu ziehen.

## Experimenteller Teil.

### Übersicht.

#### I. Die reduktive Spaltung.

1. Die Reduktion der Sennoside.
  - a) mit Natrium-dithionit (präparativ und quantitativ);
  - b) mit Wasserstoff + Palladium;
  - c) Hydrolyse des Spaltproduktes.
2. Die Reduktion der Sennosid-dimethylester.  
Darstellung, Reduktive Spaltung, Hydrolyse.
3. Die Reduktion der Sennidine.
4. Die Reduktion von Dihydro-dianthron.
  - a) nach *Perkin*;
  - b) mit Zink/Eisessig.
5. Die Reduktion des 1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylesters.  
Darstellung, reduktive Spaltung ( $H_2/Pd$ ).
6. Die Reduktion des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.  
Mit Zink/Eisessig, Acetylierung und Reduktion mit Essigsäure-anhydrid/Zn.
7. Die Reduktion des Tetra-acetyl-sennidin-dimethylesters.

#### II. Die Meso-Verbindungen.

1. Der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester.
2. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester.
3. Die Reduktion der Meso-Verbindungen nach *Perkin*.
  - a) Diacetyl-dianthranol;
  - b) Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester;
  - c) Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester.

### III. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

1. Die Darstellung von 9-Rheinanthron (I).
2. Die Darstellung von 10-Rheinanthron (II).
3. Die vergleichende Methylierung der Rheinanthrone.

### IV. Die optische Aktivität.

#### V. Die Synthesen.

1. des Sennidins;
2. des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters;
3. der Sennoside A und B.
  - a) mit Sauerstoff/Pd;
  - b) mit Luft/Pd;
  - c) mit Luft allein.

#### I. Die reduktive Spaltung.

##### 1. Die Reduktion der Sennoside.

a) mit Natrium-dithionit: 1,0 g Sennosid A wurde in 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natriumhydrogencarbonat gelöst, mit 1,0 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> versetzt und auf dem Dampfbad erhitzt. Zur rot-orangen Lösung gab man nach 10 Minuten erneut 1,0 g Natrium-dithionit, worauf gewöhnlich Kristallisation einsetzte. Man erwärmte weitere 20 Minuten auf dem Dampfbad, kühlte, saugte nach einigen Stunden ab und wusch mit Wasser nach. Das kristallisierte braun-orange 8-Glucosido-rheinanthron (III) wog nach dem Trocknen über Phosphor-pentoxyd 0,8 g.

Die Substanz ist besonders in Lösung gegen Luftsauerstoff empfindlich. Eine befriedigende Umkristallisation gelingt bei genauer Befolgung der nachstehenden Vorschrift. Man löst 0,1 g in 25—30 cm<sup>3</sup> Aceton-Wasser (2:1) in der Wärme und destilliert die Hauptmenge des Acetons aus einem Bad von mindestens 80° ohne Vakuum ab, bis spontan Kristallisation eintritt. In kurzer Zeit ist dann das ganze Gefäß mit einem Brei gelbbrauner Nadeln erfüllt. Gelegentlich treten auch dunkelbraune, metallisch glänzende, klotzige hexagonale Prismen auf.

Die Substanz zersetzt sich zwischen 220—250°; sie ist unlöslich in Wasser, Chloroform und Benzol, löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Glykol-monoäthyläther, Dioxan, gut löslich in 70-proz. Aceton, spielend löslich in 70-proz. Dioxan. In neutraler und in saurer Lösung zeigt sie im UV.-Licht grünliche, in Alkali intensive gelbe Fluoreszenz. Die zunächst hellgelbe alkalische Lösung färbt sich an der Luft schon bei Zimmertemperatur im Verlauf mehrerer Stunden rot.

Wird Sennosid B reduziert, so verläuft die Reaktion analog, und das Endprodukt stimmt in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Sennosid A gewonnenen Reduktionsprodukt überein.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> (432,16)	Ber. C 58,31	H 4,67%
	Gef. ,, 58,27; 58,26	,, 5,08; 5,06%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in } 70\text{-proz. Dioxan})$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120^{\circ} \quad (c = 0,1 \text{ in } 70\text{-proz. Aceton})$$

Quantitative Methode: Wir verwendeten eine Schüttelapparatur mit zwei schwenkbaren Birnen und einer Vorrichtung zur Gasmessung. Da die Reduktion mit Natrium-dithionit für präparative Zwecke bei 100° vorgenommen worden war, musste zunächst festgestellt werden, ob die Reaktion auch bei tieferer Temperatur glatt und rasch genug verlaufe. Es zeigte sich, dass die Reduktion bei 55° schon in 20 Minuten beendet war, so dass sich bei dieser Temperatur in unserer Apparatur bequem arbeiten liess.

In der einen Schüttelbirne wurde überschüssiges Natrium-dithionit in 5-proz. Hydrogencarbonat gelöst, in der anderen die zu reduzierende Substanz, d. h. Sennosid A

oder B, ebenfalls in 5-proz. Hydrogencarbonat. Hierauf wurde die Luft durch Kohlendioxyd verdrängt und die beiden Lösungen bis zur Sättigung mit Kohlendioxyd geschüttelt. Nach der Prüfung der Apparatur auf Gasdichtigkeit bei Zimmertemperatur und 55° wurde der Inhalt der Birnen zusammengegossen und während 20 Minuten bei 55° geschüttelt. Entsprechend der sofort einsetzenden Reaktion entwickelte sich Kohlendioxyd, dessen Volumen nach Ablauf einer Stunde bei Zimmertemperatur gemessen wurde. Dann säuerte man die Reaktionslösung mit Eisessig an und saugte nach einigen Stunden das auskristallisierte Reduktionsprodukt ab, wusch mit Wasser und trocknete über Phosphor-pentoxyd.

Die in 4 Versuchen gewonnenen Ergebnisse sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt; es ist zu beachten, dass auf ein Mol verbrauchten Wasserstoffs zwei Mol Kohlendioxyd freigesetzt werden.

Substanz	Gemessenes CO <sub>2</sub> cm <sup>3</sup> (0°)	H <sub>2</sub> -Verbrauch Mol	Krist. Red. Prod.	
			mg	% d. Th.
100 mg Sennosid A	5,39	1,04	85	85
200 mg Sennosid A	9,40	0,91	170	85
100 mg Sennosid B	4,77	0,92	80	80
200 mg Sennosid B	9,36	0,90	150	75

Die Sennoside werden somit unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in das monomolekulare Anthronglucosid gespalten.

b) mit Wasserstoff + Palladium: In einer Hydrierapparatur wurden 150 cm<sup>3</sup> eines Gemisches von Glykol-monoäthyläther und Wasser (1:1) und 200 mg Palladiummoor mit Wasserstoff gesättigt und darauf mit 862 mg (1/1000 Mol) Sennosid A versetzt. Mit fortschreitender Wasserstoffaufnahme ging die Substanz allmählich in Lösung; nach zwei Stunden zeigte die nun völlig klare Lösung eine grünelbe Fluoreszenz und nach drei Stunden begann die Kristallisation des Reduktionsproduktes. Von da an verlangsamte sich die Gasaufnahme, ohne je ganz zum Stillstand zu kommen. Nach total vier Stunden wurde die Hydrierung unterbrochen, die Kristallsuspension vom Palladium durch Dekantieren abgetrennt und die Kristallisation durch Zugabe von 200 cm<sup>3</sup> Wasser vervollständigt. Man erhielt 600 mg goldbraune, kurze hexagonale Prismen; der Wasserstoffverbrauch betrug 1,38 Mol.

Führte man die Hydrierung in 70-proz. Dioxan, in dem sich das Sennosid A von Anfang an klar löste, durch, so erfolgte die Wasserstoffaufnahme viel rascher, doch wurden unter diesen Bedingungen die Nebenreaktionen begünstigt; der Wasserstoffverbrauch stieg bis gegen zwei Mol an, während die Ausbeute an kristallisiertem Spaltprodukt auf 300 bis 400 mg zurückging.

Glatte verlief die Hydrierung beim Sennosid B. Im Versuchsansatz mit 862 mg Sennosid B in 100 cm<sup>3</sup> Glykol-monoäthyläther-Wasser (1:1) und 200 mg Palladium nahm die klare Lösung rasch Wasserstoff auf. Schon nach 45 Minuten begann die Kristallisation des Spaltproduktes; nach einer Stunde waren bereits 21 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> verbraucht. Der Versuch wurde nach drei Stunden bei einem totalen Wasserstoffverbrauch von 22,5 cm<sup>3</sup> = 1,01 Mol. unterbrochen; die Ausbeute betrug 560 mg.

Noch rascher erfolgte die Wasserstoffaufnahme in 70-proz. Dioxan. Schon nach 5 Minuten waren über 80% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen, die restlichen 20% nach weiteren 5 Minuten. Wurde der Versuch in diesem Zeitpunkt unterbrochen, so konnte aus der vom Katalysator dekantierten und stark konzentrierten Lösung das kristallisierte Spaltprodukt in einer Ausbeute von 75% gewonnen werden.

c) Hydrolyse des Spaltproduktes: Man löste 200 mg kristallisiertes 8-Glucosido-rheinanthron (III) in 40 cm<sup>3</sup> heissem Eisessig, gab 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure hinzu und hielt die Lösung 30 Minuten im Sieden. Beim Abkühlen kristallisierten 80 mg 1,8-Dioxy-9-oxo-

dihydro-anthracen-3-carbonsäure (I) in braungelben, schief abgeschnittenen Platten. Zersetzung zwischen 250—280°.

Die Substanz löst sich in verdünnter Lauge mit gelber Farbe, die an der Luft schon in der Kälte bald von orange nach rot übergeht, noch rascher in der Hitze.

Acetylierung und Veresterung: Eine Aufschlämmung dieses 9-Rheinanthrons (I) in Essigsäureanhydrid ging beim Eintauchen eines mit konz. Schwefelsäure benetzten Glasstabes rasch in Lösung. Nach 12 Stunden wurde mit Wasser versetzt, der ausfallende Niederschlag abgutscht und gründlich mit Wasser gewaschen. Die Triacetylverbindung zeigte im UV.-Licht die den Anthranolderivaten eigene starke Fluoreszenz.

Zum Verestern löste man den getrockneten Niederschlag in Aceton und versetzte mit ätherischem Diazomethan, dampfte nach 12 Stunden zur Trockne ein, nahm in wenig Chloroform auf, verdünnte mit Methanol und engte vorsichtig bis zur beginnenden Kristallisation ein. Die schweren, gelben Polyeder fluoreszieren in Lösung grell blau und schmelzen bei 220—222° unter Zersetzung.

Der 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV) wurde zur Analyse bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{18}O_8$	Ber. C 64,38	H 4,42	$CH_3CO$ 31,46	$CH_3O$ 7,56%
(410,14)	Gef. „ 64,74	„ 4,48	„ 31,20	„ 7,66%

Molekulargewicht gef. 405 (in Chloroform, vgl. 4. Mitt., l.c.)

## 2. Die Reduktion der Sennosid-dimethylester.

Darstellung des Sennosid-A-dimethylesters: 1,0 g Decaacetyl-sennosid-A-dimethylester (s. 4. Mitt.) in 10 cm<sup>3</sup> Methanol aufgeschlämmt und mit 9 cm<sup>3</sup> (ber. 7,6 cm<sup>3</sup>) methanolischer n.KOH in Lösung gebracht, blieben über Nacht stehen. Nach Zusatz von 9 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure schied sich das entacetylierte Produkt kristallin ab. Es wurde abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Chloroform gewaschen (645 mg, ber. 685 mg), in Aceton-Wasser (2:1) heiss gelöst und mit Wasser bis zum Mischungsverhältnis 1:1 versetzt, worauf der Sennosid-A-dimethylester in leuchtend gelben Platten vom Smp. 206 bis 208° kristallisierte.

$$[\alpha]_D^{20} = -90^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in } 70\text{-proz. Dioxan})$$

$C_{44}H_{42}O_{20}$  (890)  $CH_3O$  Ber. 6,96% Gef. 6,51%

Darstellung des Sennosid-B-dimethylesters: Durch Entacetylierung des Deca-acetyl-sennosid-B-dimethylesters konnte diese Verbindung in analoger Weise gewonnen werden. Das aus Aceton-Wasser in flachen Prismen kristallisierende Produkt zeigte einen Smp. von 196—198°.

$$[\alpha]_D^{20} = -48^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in } 70\text{-proz. Dioxan})$$

$C_{44}H_{42}O_{20}$  (890)  $CH_3O$  Ber. 6,95% Gef. 7,21%

Reduktive Spaltung: Eine Lösung von 200 mg Sennosid-A-dimethylester in 6 cm<sup>3</sup> 70-proz. Dioxan wurde mit 200 mg Natrium-dithionit in 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach wenigen Minuten begann die Kristallisation des Spaltproduktes. Man fügte nochmals 200 mg Natrium-dithionit hinzu und hielt die Mischung im ganzen 10 Minuten bei 70°, kühlte dann ab und wusch die ausgeschiedenen goldbraunen Kristalle mit Wasser und anschließend mit Aceton. Ausbeute 90% der Theorie. Der Schmelzpunkt der frisch aus wässrigem Aceton umkristallisierten Substanz lag bei 208—210°; die Molekulargewichtsbestimmung in 90-proz. Dioxan ergab einen Wert von 468 (ber. 446; vgl. 4. Mitt., l.c.).

$$[\alpha]_D^{20} = -170^\circ \quad (c = 0,1 \text{ in } 70\text{-proz. Aceton})$$

$$[\alpha]_D^{20} = -104^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in } 70\text{-proz. Dioxan})$$

Die Reduktion des Sennosid-B-dimethylesters lieferte unter gleichen Bedingungen in ähnlicher Ausbeute ein Kristallisat, das in allen seinen Eigenschaften, z. B. Schmelzpunkt, Löslichkeit, Drehwert und Molekulargewicht mit dem aus dem A-Derivat gewonnenen 8-Glucosido-rheinanthron-methylester übereinstimmte.

Hydrolyse des Spaltproduktes: Wir lösten 200 mg des Methylesters in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und etwas Natronlauge, gaben 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure hinzu und erhitzen zur Abspaltung des Zuckers 20 Minuten auf dem Dampfbad. Das ausgeschiedene Aglykon, der 1,8-Dioxy-9-oxo-dihydro-anthracen-3-carbonsäuremethylester, kristallisierte aus Chloroform-Methanol in hellgelben, flachen, parallel schief abgeschnittenen Prismen vom Smp. 188—191°.

In Natronlauge zeigte der Ester infolge Enolisierung der 9-Oxogruppe die Eigenschaften eines Anthranols, indem die im ersten Moment hellgelbe Lösung bei ruhigem Stehen durch den Luftsauerstoff von der Oberfläche her oxidiert und damit rot gefärbt wurde; beim Umschütteln oder Erhitzen trat die Rotfärbung sofort auf. In neutraler Lösung wies die Verbindung im Lichte der Quarzlampe kaum Fluoreszenz auf; es lag also, wie erwartet, ein Anthron vor. Bei der Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur entstand der bereits beschriebene, stark fluoreszierende 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester (IV).

### 3. Die Reduktion der Sennidine.

200 mg Sennidin A oder B wurden in Wasser suspendiert und mit möglichst wenig n.Natronlauge in Lösung gebracht. Zu der gelbbraunen Lösung trug man unter gleichzeitiger Erwärmung auf dem Dampfbad innert 30 Minuten 400 mg Natrium-dithionit in mehreren Portionen ein. Nach dem Erkalten wurde der entstandene gelbbraune Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen, in 60 cm<sup>3</sup> siedendem 90-proz. Aceton gelöst und die filtrierte Lösung bei geringem Unterdruck auf 10 cm<sup>3</sup> konzentriert. Das Reduktionsprodukt kristallisierte in braungelben, schief abgeschnittenen Platten in einer Ausbeute von 130 mg. Aus Essigester oder Eisessig wurden Kristalle gleicher Art vom Zersetzungsbereich 250—280° erhalten.

Die Identität mit 9-Rheinanthron (I) wurde in üblicher Weise durch Überführung in den 1,8,9-Triacetoxyanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV) bewiesen.

### 4. Die Reduktion des Dihydro-dianthrons.

a) Nach Perkin<sup>1)</sup>: Zu 200 mg fein gepulvertem Dihydro-dianthron in 15 cm<sup>3</sup> siedendem Eisessig gab man 5 cm<sup>3</sup> einer 40-proz. Lösung von Zinnchlorür in Salzsäure und hielt das Gemisch während einer Stunde in gelindem Sieden (Steigrohr, Ölbad 145°). Das Dihydro-dianthron ging dabei bis auf einen kleinen Rest in Lösung. Nun fügte man 20 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und kühlte ab, worauf Kristallisation eintrat. Die abfiltrierten Kristalle wurden in Chloroform aufgenommen, diese schwach trübe Lösung durch Filtration geklärt, eingengt und mit Methanol versetzt, worauf das monomolekulare Anthron vom Smp. 151—153° in einer Ausbeute von 60—70% auskristallisierte. Zur weiteren Charakterisierung führten wir das Anthron in üblicher Weise mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure in das bekannte Acetylanthranol vom Smp. 131—132° über.

b) Mit Zink/Eisessig: Setzte man Dihydro-dianthron während kurzer Zeit der Einwirkung von Zink in siedendem Eisessig aus, so wurde das Dihydro-dianthron teilweise verändert und es entstand ein Gemisch verschiedener Substanzen, aus dem sich, abgesehen von etwas Ausgangsmaterial, kein einheitliches Produkt gewinnen liess. Bei längerer Versuchsdauer dagegen wurde Anthracen gebildet.

Wir erhitzen nun 500 mg reinstes Dihydro-dianthron in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 200 mg Zinkpulver und hielten das Gemisch während 3—4 Stunden in gelindem Sieden, wobei wir stündlich frisches Zink zusetzten. Nach dem Eindampfen der Lösung zur Trockne nahm man den Rückstand in Chloroform auf und chromatographierte die mit Wasser gewaschene Lösung an einer Aluminiumoxydsäule. Aus der im UV.-Licht grell blau fluoreszierenden Spitzenfraktion liess sich reines Anthracen in einer Ausbeute von ca. 30% der Theorie kristallisieren. Die bei 120° und 12 mm sublimierte Substanz zeigte im Misch-Schmelzpunkt mit frisch sublimiertem Anthracen keinerlei Depression (Smp. 213—214°).

<sup>1)</sup> E. J. Cross & A. G. Perkin, Soc. 1930, 292.

## 5. Die Reduktion des 1,1'-Dimethyl-sennidin-dimethylesters.

Darstellung des Sennidin-Derivates: Aus dem bereits früher<sup>1)</sup> beschriebenen Dimethyl-sennosid-B-dimethylester liess sich das Aglykon in gut kristallisierter Form wie folgt gewinnen: Man löste 1,0 g des kristallisierten Sennosid-Derivates in 10 cm<sup>3</sup> Wasser, gab 10 cm<sup>3</sup> 8-n. Schwefelsäure hinzu und erhitzte die Lösung auf dem Dampfbad. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung des orange gefärbten Aglykons, das nach einer Stunde abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen wurde. Den Niederschlag löste man in 100 cm<sup>3</sup> siedendem Aceton, filtrierte von einem schwer löslichen Nebenprodukt ab und engte das klare Filtrat auf ca. 10 cm<sup>3</sup> ein, worauf der 1,1'-Dimethyl-sennidin-B-dimethylester in leuchtend gelben Prismen kristallisierte. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton schmolz er bei 183—185°.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	Ber. C 68,68	H 4,41	CH <sub>3</sub> O 20,86%
(594,2)	Gef. ,, 68,74; 68,96	„ 4,99; 4,81	„ 19,70; 19,50%

Die Oxydation dieses Aglykons mit Chromsäure in Eisessig führte, analog der bereits früher beschriebenen Oxydation des entsprechenden Glucosids (vgl. 5. Mitt.) zum 1-Methoxy-8-oxy-anthrachinon-3-carbonsäuremethylester, die Oxydation mit Chromsäure in Essigsäureanhydrid zum entsprechenden 8-Acetylderivat.

Reduktive Spaltung: In Vorversuchen wurde der Dimethyl-sennidin-dimethylester in verschiedenen Lösungsmitteln der katalytischen Reduktion mit Palladium unterworfen. Der Wasserstoffverbrauch sank jedesmal nach Aufnahme von 1 Mol beträchtlich ab, was sich in einem deutlichen Knick in der Hydrierungskurve zeigte. Zum Stillstand kam die Hydrierung indessen erst nach Aufnahme von 2 bis 3 Mol Wasserstoff. Neben der reduktiven Spaltung, für die 1 Mol H<sub>2</sub> verbraucht wurde, liefen somit noch andere Reduktionsvorgänge, was sich bei der Isolierung des Spaltproduktes erschwerend auswirkte; wir haben daher im folgenden Versuch die Reduktion nach der Aufnahme von 1 Mol H<sub>2</sub> unterbrochen.

200 mg Dimethyl-sennidin-B-dimethylester löste man in 15 cm<sup>3</sup> reinem, mit Wasserstoff und 100 mg Palladium vorbehandeltem Dioxan und schüttelte bis zur Aufnahme von genau 1 Mol Wasserstoff. Die vom Katalysator abgeessene Lösung dampfte man zur Trockne und acetylierte den Rückstand in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin mit 2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid, da das Spaltprodukt als solches sich nur schwer kristallisieren liess. Nach 12 Stunden nahm man das zur Trockne eingedampfte Acetylierungsprodukt in Chloroform auf und kristallisierte es aus Chloroform-Methanol. Wir erhielten auf diesem Wege den monomolekularen 1-Methoxy-8,9-diacetoxy-anthracen-3-carbonsäuremethylester in gelben Prismen vom Smp. 214—216°. Die in Chloroform gelöste Substanz zeigte im UV.-Licht grell blaue Fluoreszenz.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>	Ber. C 65,94	H 4,74	CH <sub>3</sub> O 16,23	CH <sub>3</sub> CO 22,51%
(382)	Gef. ,, 66,03; 65,82	„ 4,56; 4,90	„ 16,12	„ 21,71%

Die Oxydation mit Chromsäure in Eisessig lieferte den bereits in der 5. Mitteilung dieser Reihe beschriebenen 1-Methoxy-8-acetoxy-anthrachinon-3-carbonsäure-methylester.

## 6. Die Reduktion des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.

Mit Zink/Eisessig: Eine Lösung von 500 mg Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester (vgl. 4. Mitt.) in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig hielten wir mit etwas Zinkpulver während 40 Minuten in einem Ölbad von 135—140° im Sieden. Die klare, gelbe Lösung wurde nun im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser digeriert und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen der Lösung mit CaCl<sub>2</sub> wurde sie stark eingengt und mit Methanol versetzt, worauf in 70-proz. Ausbeute der monomolekulare 1,8-Dimethoxy-9-oxo-dihydro-

<sup>1)</sup> 4. Mitt., l. c. S. 227.

anthracen-3-carbonsäure-methylester in langen, goldgelben Prismen kristallisierte. Gelegentlich erhielten wir die Substanz auch in ockergelben Blättchen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 201—202°.

Entsprechend verlief die reduktive Spaltung des Tetramethyl-sennidin-A-dimethylesters; es entstand das identische Spaltprodukt vom Smp. 201—202°.

Zur Analyse trockneten wir die Substanz im Hochvakuum bei 80°.

$C_{18}H_{16}O_5$  (312) Ber. C 69,21 H 5,16% Gef. C 69,00 H 5,31%

Zum Beweis der Konstitution dieser Verbindung wurden folgende Versuche durchgeführt:

Oxydation: Erhitzte man die Substanz in üblicher Weise mit Chromsäure in Eisessig und reinigte das in Chloroform übergeführte Oxydationsprodukt mit Hilfe einer kurzen Säule von Aluminiumoxyd, so erhielt man in guter Ausbeute 1,8-Dimethyl-rhein-methylester (vgl. 5. Mitt.) vom Smp. 206—207°.

Acetylierung: 200 mg der vorstehend beschriebenen Anthronverbindung wurden in einer Mischung von 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid während zwei Stunden bei 70° und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur gehalten, völlig zur Trockne verdampft, in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Aus der getrockneten und stark eingeeengten Chloroformlösung kristallisierten auf Zugabe von Methanol 200 mg 1,8-Dimethoxy-9-acetoxy-anthracen-3-carbonsäure-methylester in gelben Polyedern, aus Aceton in hexagonalen Platten, vom Smp. 205—206° aus.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{20}H_{18}O_6$  Ber. C 67,78 H 5,11  $CH_3CO$  12,15  $CH_3O$  26,27%  
Gef. „ 67,50 „ 5,47 „ 11,50 „ 26,64%

Acetylierung und Reduktion mit Essigsäureanhydrid/Zn. Die 9-Acetylverbindung konnte auch direkt bei der mit einer Reduktion einhergehenden Acetylierung der bimolekularen Verbindung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart vom Zink erhalten werden. Zu diesem Zwecke wurden 100 mg Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester in 3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid mit Zink in einem Ölbad bei 155° in gelindem Sieden gehalten, wobei die Substanz langsam in Lösung ging. Nach einer Stunde dampfte man zur Trockne, behandelte den Rückstand mit Chloroform und Wasser und dampfte die gewaschene und getrocknete Chloroformlösung auf ein kleines Volumen ein. Auf Zugabe von Methanol kristallisierte die 9-Acetylverbindung vom Smp. 205—206° aus.

Ihre Oxydation führte zum bereits früher beschriebenen Dimethyl-rhein-methylester vom Smp. 206—207°. Ein Misch-Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials (206°) mit dem Oxydationsprodukt (207°) ergab eine Depression von 20°.

## 7. Die Reduktion des Tetra-acetyl-sennidin-dimethylesters.

Man löste 500 mg Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester (A oder B) in 15 cm<sup>3</sup> siedendem Eisessig am Rückfluss, gab 200 mg Zinkpulver hinzu und hielt die Mischung im Ölbad bei 140—150° während 40 Minuten im Sieden. Die heisse Eisessiglösung wurde von Zink abfiltriert, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und der beim Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Chloroformlösung im Vakuum erhaltene Rückstand aus Chloroform-Methanol kristallisiert; Ausbeute 250 mg. Nach wiederholtem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt des in glänzenden, maisgelben Blättchen kristallisierenden 1,8-Diacetyl-rheinanthron-methylesters (1,8-Diacetoxy-9-oxq-dihydro-anthracen-3-carbonsäuremethylester) etwas unscharf bei 194—197°.

Seine Konstitution wurde bewiesen einerseits durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig, die zum 1,8-Diacetyl-rhein-methylester führte, andererseits durch schonende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, die den bereits beschriebenen 1,8,9-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäuremethylester vom Smp. 220—222° lieferte.

## II. Die Meso-Verbindungen.

### 1. Der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester.

1,0 g Sennidin A liess man mit 6 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und dampfte hierauf die Lösung im Vakuum völlig zur Trockne. Beim Aufnehmen des Rückstandes in 5 cm<sup>3</sup> Dioxan trat spontan Kristallisation ein. Die grüngelben Kristalle wurden abgentscht, mit wenig Dioxan und Äther gewaschen und aus wenig Dioxan umkristallisiert. So erhielt man in einer Ausbeute von etwa 70% Hexa-acetyl-sennidin in schweren kanariengelben Platten, die auch in fester Form im UV.-Licht gelbgrüne Fluoreszenz zeigten. Aus den Mutterlaugen liess sich auch etwas Tetra-acetyl-sennidin gewinnen. Die Substanz ist sauerstoff-empfindlich und wurde deshalb in evakuierten Ampullen aufbewahrt.

Zur Erhöhung ihrer Stabilität veresterten wir sie, indem wir sie in Dioxan lösten und mit einer Lösung von Diazomethan in Dioxan versetzten. Schon nach wenigen Minuten begann die Kristallisation des Esters. Man dampfte nach einer halben Stunde zur Trockne, nahm den Rückstand in Chloroform auf, filtrierte mit etwas Tierkohle und versetzte die eingeeengte Lösung mit Methanol, worauf der Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester in kanariengelben, hexagonalen Platten kristallisierte. Die Kristalle bräunten sich beim Erhitzen von 255° an, wurden bei etwa 280° schwarz und flossen bei 302—303° zusammen.

Verwendeten wir als Ausgangsmaterial Sennidin B, so stimmte der daraus erhaltene Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Sennidin A gewonnenen Präparat überein. Damit war erstmals ein identisches bimolekulares Derivat aus den beiden Sennidinen gewonnen.

Die in Chloroform durchgeführte Molekulargewichtsbestimmung (vgl. 4. Mitt.) ergab einen Wert von 827 (ber. 818).

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

C <sub>44</sub> H <sub>34</sub> O <sub>16</sub>	Ber. C 64,50	H 4,19	CH <sub>3</sub> CO 31,52	CH <sub>3</sub> O 7,93%
	Gef. „ 64,43	„ 4,41	„ 31,43	„ 8,22%

Der gleiche Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester entstand in glatter Reaktion beim Erhitzen von Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, wobei das zunächst dunkel gefärbte rohe Acetylierungsprodukt zur Reinigung in Chloroformlösung durch eine 1 cm hohe Schicht Aluminiumoxyd filtriert wurde.

### 2. Der Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester.

1,0 g fein gepulverter Tetramethyl-sennidin-A-dimethylester wurde in einer Mischung von 20 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid während 6 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss im Sieden gehalten, wobei der grösste Teil der Substanz langsam in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde von einer geringen Menge ungelöstem Ausgangsmaterial abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit alkoholfreiem Chloroform, das Nebenprodukte herauslöste, behandelt. Die aus der 9,9'-Diacetylverbindung bestehende Hauptmenge (60—70%) der Substanz blieb ungelöst. In einem siedenden Gemisch von 90 Vol.-Proz. Chloroform und 10 Vol.-Proz. Methanol liess sich die meso-Diacetylverbindung in Lösung bringen und kristallisierte daraus beim Einengen und nach Zugabe von Methanol in grell gelb leuchtenden, schief abgeschnittenen Prismen, die sich ab 310° verfärbten, gegen 335° sinterten und bei 338—340° schwarz zusammenflossen.

Tetramethyl-sennidin-B-dimethylester löste sich in Pyridin-Essigsäureanhydrid noch viel schwerer und lieferte dementsprechend geringere Ausbeuten an meso-Diacetylverbindung. So wurden nach sechsstündigem Erhitzen aus dem Acetylierungsansatz noch gegen 60% unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen, während aus dem zur Trockne eingedampften Filtrat in einer Ausbeute von etwa 20% der Tetramethyl-meso-diacetyl-sennidin-dimethylester gewonnen werden konnte. Er stimmte in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Tetramethyl-sennidin-A-dimethylester erhaltenen Produkt überein.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{40}H_{34}O_{12}$  (706,3) Ber.  $CH_3CO$  12,18  $CH_3O$  26,33% Gef.  $CH_3CO$  11,28  $CH_3O$  26,07%

Die Bestimmung des Molekulargewichtes in einem Lösungsmittelgemisch von 90 Vol.-Proz. Chloroform + 10 Vol.-Proz. Methanol (vgl. 4. Mitt.) ergab einen Wert von 703 (ber. 706).

### 3. Die Reduktion der Meso-Verbindungen nach *Perkin*.

a) Diacetyl-dianthranol: 100 mg Diacetyl-dianthranol vom Smp. 270° löste man in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und versetzte mit 2 cm<sup>3</sup> einer 40-proz. Zinnchlorürlösung in konz. Salzsäure. Der zunächst ausfallende Kristallbrei ging innert 15 Minuten wieder in Lösung. Nach einstündigem Sieden am Rückfluss wurde mit 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, worauf monomolekulares Anthron vom Smp. 152–154° auskristallisierte. Die reduktive Spaltung erfolgte somit unter Eliminierung der meso-Acetylgruppen.

b) Hexa-acetyl-sennidin-dimethylester: In gleicher Weise liess man auf 200 mg Hexa-acetyl-ester in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 cm<sup>3</sup> Zinnchlorür-Salzsäure einwirken. Die beim Abkühlen ausfallende Substanz löste sich recht schwer in Chloroform, leichter dagegen in Aceton, Essigester oder Eisessig. Offenbar war unter den angewandten Bedingungen nicht nur reduktive Spaltung, sondern auch noch Entacetylierung und Verseifung eingetreten. Wir dampften deshalb die Reaktionslösung gesamthaft zur Trockne ein, acetylierten den Rückstand erneut mit Pyridin-Essigsäureanhydrid und veresterten mit Diazomethan in Dioxan. Auf Zusatz von Methanol zu einer konz. Lösung in Chloroform kristallisierte in guter Ausbeute der 1,8,9-Triacetoxanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV).

c) Tetramethyl-9,9'-diacetyl-sennidin-dimethylester: Bei der Reduktion von 200 mg dieses meso-Acetates in 6 cm<sup>3</sup> Eisessig + 4 cm<sup>3</sup> Zinnchlorürlösung während einer Stunde bei 150° trat gleichzeitig Spaltung aller Äther- und Estergruppen ein. Das beim Abkühlen ausfallende Reduktionsprodukt war somit identisch mit dem aus Hexa-acetat-ester erhaltenen Rheinanthron (I), was auch in diesem Fall durch Überführung in den Triacetox-ester IV gezeigt wurde.

## III. Die Stellung des Anthronsauerstoffs.

### 1. Die Darstellung des 9-Rheinanthrons (I).

Man löste 1,0 g Rhein in 200 cm<sup>3</sup> siedendem Eisessig, versetzte mit 35 cm<sup>3</sup> einer 40-proz. Lösung von  $SnCl_2$  in konz. Salzsäure und hielt die Mischung während zwei Stunden am Rückfluss im Sieden. Im Verlauf einiger Stunden kristallisierte das Anthron in grossen glänzenden Blättchen (700 mg) von tief weinroter Farbe aus. Durch Umkristallisieren aus Eisessig, Aceton oder aus Essigester unter Zusatz von Tierkohle konnte die offenbar vom Reduktionsmittel herrührende rote Färbung beseitigt werden, und man erhielt das 9-Rheinanthron in parallel schieb abgeschnittenen Prismen von ockergelber Farbe. Die Substanz zersetzte sich unter teilweisem Zerfliessen zwischen 260 und 280°.

Zur Identifizierung stellten wir auf bereits beschriebenem Wege den 1,8,9-Triacetoxanthracen-3-carbonsäuremethylester (IV) her.

Recht bequem lässt sich das 9-Rheinanthron aus den Sennosiden direkt herstellen, indem unter den Versuchsbedingungen sowohl die Molekel reduktiv gespalten als auch der Zucker entfernt wird: 1,0 g Sennosid erhitzt man in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig zum Sieden und gibt 17 cm<sup>3</sup> 40-proz. Zinnchlorür-Salzsäure hinzu, worauf die Substanz bis auf eine geringe Trübung in Lösung geht. Nach 10 Minuten Sieden filtriert man die heisse Lösung durch eine Sinternutsche und kann aus dem abgekühlten Filtrat nach 4 Stunden 430 mg (70% der Theorie) kristallisiertes 9-Rheinanthron absaugen.

### 2. Die Darstellung des 10-Rheinanthrons (II).

1,0 g Diacetyl-rhein erhitzten wir mit 30 cm<sup>3</sup> Eisessig zum Sieden und fügten 15 cm<sup>3</sup> einer heissen 40-proz. Lösung von Zinnchlorür in konz. Salzsäure hinzu, worauf innert 2 Minuten vollständige Lösung eintrat. Nach 5 Minuten langem Sieden kühlte man ab und

konnte nach 12 Stunden von 710 mg braunen Kristallen abnutschen, die sich beim Erhitzen zwischen 240 und 260° zersetzten. Zur Charakterisierung acetylierten wir in Pyridin mit Essigsäureanhydrid und veresterten das erhaltene Triacetat in Dioxan mit Diazomethan. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhielten wir den 1,8,10-Triacetoxy-anthracen-3-carbonsäuremethylester in blass gelblichen, flachen Prismen vom Smp. 215—217°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem entsprechenden Produkt aus 9-Rheinanthron (Smp. 220—222°) lag bei 190—195° und zeigte somit die erwartete Depression.

Das gleiche 10-Anthranderivat erhielten wir auch direkt bei der Reduktion einhergehenden Acetylierung von Rhein-methylester. Wir erhitzen zu diesem Zweck 100 mg Rhein-methylester vom Smp. 178° in 2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid + 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin zum Sieden und gaben portionenweise Zink hinzu. Nach 1stündigem Sieden wurde vom Zink abgossen, die Lösung im Vakuum stark eingeeengt, das überschüssige Essigsäureanhydrid mit Wasser zerlegt und das Reaktionsprodukt in Chloroform aufgenommen. Aus der eingeeengten Chloroformlösung kristallisierte bei Methanolzusatz die 1,8,10-Triacetoxy-anthracenverbindung vom Smp. 215—217°.

Auch aus Diacetyl-rhein-methylester liess sich das 10-Rhein-anthranderivat gewinnen, indem der Ester mit Natrium-dithionit in essigsaurer Lösung (analog den Angaben von Zahn<sup>1)</sup>) zunächst in eine Monoacetylverbindung des 1,8-Dioxy-10-oxo-dihydro-anthracen-3-carbonsäure-methylesters verwandelt wurde, die sich, aus Chlorbenzol umkristallisiert, bei etwa 235° zersetzte. Bei der Acetylierung in Pyridin und der üblichen Aufarbeitung gewannen wir daraus die oben beschriebene Triacetylverbindung vom Smp. 215—217°.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> (410,14) Ber. CH<sub>3</sub>CO 31,46 CH<sub>3</sub>O 7,56% Gef. CH<sub>3</sub>CO 30,09 CH<sub>3</sub>O 7,69%

### 3. Die vergleichende Methylierung der Rheinanthrone.

500 mg 9-Rheinanthron bzw. 10-Rheinanthron wurden in kleinen Portionen in eine konz. Lösung von Diazomethan (hergestellt aus 1,5 g Nitrosomethylharnstoff) in Dioxan eingetragen. Nach 24 Stunden dampfte man die klare Lösung zur Trockne und oxydierte den Rückstand wie üblich mit Chromsäure in Eisessig. Die nach dem Einengen der Oxydationslösung auf Zugabe von Wasser ausfallenden Chinone nahm man in Chloroform auf und chromatographierte die gewaschene und konz. Chloroformlösung an einer Säule von 100 g Aluminiumoxyd. Der hellgelbe Dimethyl-rhein-methylester wurde am wenigsten adsorbiert und konnte mit Chloroform in bereits sehr reinem Zustand eluiert werden. Aus der höhergelegenen ziegelroten Zone liess sich mit methanolhaltigem Chloroform 1-Methyl-rhein-methylester eluieren.

Aus 9-Rheinanthron (I) erhielten wir in wiederholten Versuchen nur 20 bis höchstens 50 mg kristallisierten 1,8-Dimethyl-rheinmethylester, aus 10-Rheinanthron dagegen mindestens 110 bis 150 mg. Umgekehrt waren die Ausbeuten an 1-Methyl-rheinmethylester etwas grösser beim 9-Rheinanthron als beim 10-Rheinanthron.

## IV. Die optische Aktivität.

Die Drehwerte der Sennidine und mehrerer ihrer Derivate, die schon früher beschrieben, z. T. damals aber nicht auf ihre optische Aktivität geprüft wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Wegen der meist starken Färbung dieser Substanzen musste oft mit sehr verdünnten Lösungen gearbeitet werden, was die Genauigkeit der Drehwerte beeinträchtigte.

Es ist auffallend, dass der Drehwert des unsubstituierten Sennidins in organischen Lösungsmitteln abnimmt, so dass z. B. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther keine Drehung mehr zu beobachten ist. Dagegen bleibt der Drehwert von Verbindungen, in denen die vier  $\alpha$ -Hydroxylgruppen substituiert sind, beim Umkristallisieren unverändert. Wegen der leichten Racemisierbarkeit des Sennidins A ist es wohl möglich, dass die bis jetzt untersuchten Präparate in bezug auf ihre optische Drehung noch nicht ganz einheitlich sind.

<sup>1)</sup> K. Zahn, B. 67, 2063 (1934).

Substanz	Konz. %	Lösungs- mittel	$[\alpha]_D^{20}$	
			A-Reihe	B-Reihe
Sennidin	0,1	Dioxan- Wasser 7:3	ca. + 180°	0°
Tetra-methyl- sennidin- dimethylester	0,6	Chloroform- Methanol 9:1	+ 59°	0°
Tetra-acetyl- sennidin- dimethylester	0,6	Chloroform	+ 210°	0°
Tetra-methyl-9,9'- diacetyl-sennidin- dimethylester	0,2	Chloroform- Methanol 9:1	0°	
Hexa-acetyl- sennidin- dimethylester	0,2	Chloroform	0°	

## V. Die Synthesen.

### 1. Die Synthese des Sennidins.

In der im Abschnitt I, 1 beschriebenen Schüttelapparatur beschickte man die eine Schüttelbirne mit 540 mg 9-Rheinanthron in 10 cm<sup>3</sup> Wasser, die andere mit 100 mg Palladiummohr in 10 cm<sup>3</sup> 0,2-n. NaOH und sättigte mit Sauerstoff, wozu wenige Minuten ausreichten. Nach dem Zusammenkippen nahm die gelbbraune Lösung sehr rasch Sauerstoff auf und wurde braunrot; im Verlauf von etwa 20 Minuten war die berechnete Menge Sauerstoff aufgenommen, worauf der Gasverbrauch beinahe zum Stillstand kam. Nach 30 Minuten wurde die Lösung vom Palladium abfiltriert, das gebildete Sennidin durch Ansäuern ausgefällt, abgesaugt, getrocknet, wie üblich mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure acetyliert und das Acetylierungsprodukt in Aceton mit Diazomethan verestert. Der kristallisierte Tetra-acetyl-sennidin-dimethylester wog 475 mg und schmolz unter Zersetzung zwischen 225–230°; Ausbeute 64%.

In einem andern Ansatz wurden aus 430 mg 9-Rheinanthron durch Dehydrierung 310 mg unsubstituiertes Sennidin, d. h. 72% der Theorie isoliert und dessen Reinheit nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther durch kolorimetrischen Vergleich<sup>1)</sup> mit natürlichem Sennidin, dessen Kristallisation inzwischen ebenfalls gelungen war, bestätigt.

### 2. Die Synthese des Tetramethyl-sennidin-dimethylesters.

Entsprechend vorstehenden Versuchen löste man einerseits 210 mg Dimethyl-rheinanthron-methylester in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig, andererseits suspendierte man 100 mg Palladium in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig, sättigte mit Sauerstoff und schüttelte nach dem Zusammenkippen der Flüssigkeiten bis zum Abklingen der Gasaufnahme, was nach etwa 30 Minuten der Fall war. Der Gasverbrauch betrug 3,9 cm<sup>3</sup>, berechnet 3,8 cm<sup>3</sup>.

Die vom Katalysator befreite Lösung dampfte man zur Trockne und kristallisierte den Rückstand unter Verwendung von Tierkohle aus Chloroform-Methanol (9:1) um. Das rohe Kristallisat wog 170 mg, was einer Ausbeute von 81% entspricht. Nach dem Waschen des rohen Tetramethyl-sennidin-dimethylesters mit etwas kaltem Aceton schied sich dieser aus Chloroform-Methanol in typischen, hellbeigefarbigem Kristallen aus, die sich bei ca. 300° zersetzten.

<sup>1)</sup> Vgl. 2. Mitt., Helv. 30, 59 (1946).

## 3. Die Partialsynthese der Sennoside A und B.

a) Mit Sauerstoff/Pd. 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron wurde in einer Schüttelbirne in 10 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert und das zweite Schüttelgefäß mit 200 mg Palladium, 3 cm<sup>3</sup> n.NaOH und 7 cm<sup>3</sup> Wasser beschickt. Beide Suspensionen wurden mit Sauerstoff gesättigt und dann vereinigt. Bei weiterem Schütteln wurde innerhalb 10 Minuten die berechnete Menge (12,9 cm<sup>3</sup>), in den folgenden 20 Minuten nur noch 1,5 cm<sup>3</sup> Sauerstoff aufgenommen; dann kam die Gasaufnahme völlig zum Stillstand. Die vom Katalysator abgessene Lösung wurde nun mit Salzsäure angesäuert, worauf nach kurzer Zeit die Kristallisation von Sennosid A begann und nach etwa 4 Stunden beendet war. Umkristallisieren aus Aceton-Wasser lieferte 390 mg leuchtend gelbes, wohlkristallisiertes Sennosid A, das in allen seinen Eigenschaften, auch in der optischen Drehung, mit natürlichem Sennosid A übereinstimmte.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -145^{\circ}$$

(c = 0,1 in 70-proz. Aceton)

Die salzsaure Mutterlauge von Sennosid A lieferte nach zweitägigem Stehen eine weitere Kristallisation, aus der beim Umkristallisieren aus Aceton-Wasser 200 mg hellgelbes Sennosid B gewonnen wurden, dessen optische Aktivität auf seinem Gehalt an Glucose beruht.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95^{\circ}$$

(c = 0,2 in 70-proz. Aceton)

b) Mit Luft/Pd. In einem Becherglas löste man 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron in 30 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH, gab 200 mg Palladium hinzu und presste unter Rühren während einer Stunde einen kräftigen Luftstrom durch die dunkle Lösung. Die Aufarbeitung erfolgte wie im Versuch a) und ergab wiederum 390 mg umkristallisiertes Sennosid A und 160 mg umkristallisiertes Sennosid B.

c) Mit Luft allein. In einem weiteren Ansatz erfolgte die Dehydrierung von 1,0 g 8-Glucosido-rheinanthron wie im Versuch b), aber ohne jeden Katalysator; die Aufarbeitung lieferte 170 mg Sennosid A und 90 mg Sennosid B.

## Zusammenfassung.

Die Konstitution der Sennoside A und B als Derivate des Dihydro-dianthrone wird bewiesen durch ihre reduktive Spaltung zu 9-Rheinanthron-Derivaten und durch Darstellung von 9,9'-Diacetylverbindungen mit Dianthranol-Struktur.

Es gelingt, die Sennidine als stereoisomere 1,1',8,8'-Tetra-oxy-10,10'-dihydro-dianthron-3,3'-dicarbonsäuren zu charakterisieren und zu zeigen, dass Sennosid A sehr wahrscheinlich das 8,8'-Diglucosid des optisch aktiven (+)-Sennidins, Sennosid B das 8,8'-Diglucosid der entsprechenden optisch inaktiven Mesoform darstellt. Damit wird erstmals ein natürliches optisch aktives Dihydro-dianthron-Derivat nachgewiesen.

Die vorgeschlagenen Konstitutionsformeln werden durch Totalsynthese des Sennidins und Partialsynthese der Sennoside A und B bestätigt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“, Basel.