

LUDWIG HÖRHAMMER, HILDEBERT WAGNER und EDITH MÜLLER

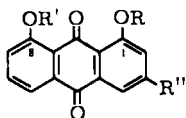
**Endgültiger Strukturbeweis des Chrysophanol-  
1-mono- $\beta$ -D-glucosids (Chrysophanein) aus  
*Rheum palmatum* var. *tangut*.**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

(Eingegangen am 4. März 1965)

Für das Chrysophanolglucosid aus *Rheum palmatum* var. *tangut*. konnte die Struktur eines 1.8-Dihydroxy-3-methyl-anthrachinon-mono- $\beta$ -D-glucosids-(1) bewiesen werden. Damit ist gesichert, daß die Glucose nicht in 8- sondern in 1-Stellung verknüpft ist.

Bei dem ersten, schon früher von *Gilson*<sup>1)</sup> isolierten genuinen Anthrachinonglucosid der Rhabarberwurzel handelte es sich um ein Chrysophanolglucosid (Chrysophanein) vom Schmp. 246–247°. Die Synthese dieses Glucosids wurde bereits von *Takahashi*<sup>2)</sup>, *Foster* und *Gardner*<sup>3)</sup> sowie *Mühlemann*<sup>4)</sup> durchgeführt. Nicht geklärt war bis heute, ob der Zucker die 1- oder 8-Stellung einnimmt.



1: R, R' = H; R'' = CH<sub>3</sub>

2: R = H; R' = CH<sub>3</sub>; R'' = CO<sub>2</sub>H

3: R = CH<sub>3</sub>; R' = H; R'' = CO<sub>2</sub>H

4: R = Glucosyl; R' = H; R'' = CH<sub>3</sub>

5: R = H; R' = CH<sub>3</sub>; R'' = CH<sub>3</sub>

Zur exakten Beweisführung synthetisierten wir das Chrysophanolglucosid aus Chrysophanol (1) und 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\alpha$ -glucopyranosylbromid in Gegenwart von Silberoxyd und Pyridin. Das dargestellte Chrysophanolglucosid war in jeder Hinsicht mit dem von uns aus *Rhizoma Rhei* nach einem vereinfachten Verfahren isolierten Glykosid identisch.

Zur Klärung der Zuckerstellung methylierten wir das Chrysophanolglucosid mit Dimethylsulfat in der Kälte. Nach der Hydrolyse wurde das Monomethylchrysophanol 5 durch präparative Dünnschichtchromatographie rein erhalten. Oxydation mit Chromsäure lieferte die 1-Hydroxy-8-methoxy-anthrachinon-carbonsäure-(3) (2). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum stimmt sie mit dem von *Bellaart* und *Koningsberger*<sup>5)</sup> synthetisierten 8-Methyl-rhein (2) überein. Das von *Stoll* und *Becker*<sup>6)</sup> hergestellte 1-Methyl-rhein (3) gibt demgegenüber mit unserem Methyläther eine De-

1) *E. Gilson*, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **14**, 453 (1905).

2) *R. Takahashi*, J. pharmac. Soc. Japan **525**, 969 (1925).

3) *H. Foster* und *J. H. Gardner*, J. Amer. chem. Soc. **58**, 597 (1936).

4) *H. Mühlemann*, Pharmac. Acta Helvetiae **24**, 315 (1949).

5) *A. C. Bellaart* und *C. Koningsberger*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **79**, 285 (1960).

6) *A. Stoll* und *B. Becker*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 558 (1950).

pression von 34°. Demnach kann der Zucker nicht, wie von *Bellaart*<sup>7)</sup> angegeben wird, die 8-Stellung einnehmen. Dem Glucosid kommt somit die Konstitution 4 eines 1.8-Dihydroxy-3-methyl-anthrachinon-mono- $\beta$ -D-glucosids-(1) zu.

Wir danken Herrn Professor *A. C. Bellaart*, Eindhoven, für die freundliche Überlassung des 8-Methyl-rheins. — Die Untersuchungen wurden durch Mittel der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und des *Fonds der Chemischen Industrie* gefördert, wofür an dieser Stelle herzlichst gedankt sei.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>8)</sup>

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium *A. Bernhardt*, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, durchgeführt.

*Isolierung von Chrysophanol-mono- $\beta$ -D-glucosid-(1) (4) aus Rhizoma Rhei palmat. durch Polyamid-Chromatographie:* 500 g *Rhizoma Rhei palmat.* wurden zweimal mit je 1.5 l Äthylacetat über einen Zeitraum von 5 Tagen erschöpfend im Soxhlet extrahiert. Den Auszug ließen wir einige Tage stehen, filtrierten vom ausgeschiedenen Gerbstoff ab, dampften i. Vak. zur Trockne ein und nahmen den Rückstand von ca. 10 g in 100 ccm 30-proz. Methanol unter Erwärmen auf. Auftrennung des Konzentrates erfolgte auf einer 45  $\times$  6.5 cm-Polyamidsäule: Ultramid K 228 BM 2 der Fa. Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, das 24 Stdn. vorher mit Wasser angeschlämmt und mehrmals gewaschen wurde. Man eluierte zunächst mit Wasser. Bei einer Abtropfgeschwindigkeit von 30–40 Tropfen/Min. wurden die Wasser-Eluate in Fraktionen zu je 60 ccm und später in 100 ccm unterteilt. Ab der 10. Fraktion ersetzen wir das Wasser durch 30-proz. Methanol und ab der 13. Fraktion durch 50-proz. Methanol. Die Hauptmenge an *Chrysophanol-glucosid* war in den Fraktionen 15–17 enthalten, die vereinigt bei 60° unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft wurden. Der Rückstand wurde 3mal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 5 g (0.1 %), Schmp. 245 bis 246° (Lit. 1, 2, 4): Schmp. 247–249°).

$C_{21}H_{20}O_9 \cdot 1 H_2O$  (434.4) Ber. C 58.07 H 5.11 Gef. C 58.31 H 5.14

UV-Spektrum:  $\lambda_{max}$  220, 257, 410 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 4.2974, 4.123, 3.703.

*8-Acetyl-chrysophanol-mono- $\beta$ -D-glucosid-(1)-tetraacetat:* 50 mg *Chrysophanol-glucosid* wurden mit 0.5 g Natriumacetat und 5 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt und das Gemisch anschließend in Eiswasser gegeben. Umkristallisation aus Methanol lieferte eine Substanz vom Schmp. 186–187°.  $[\alpha]_D^{20}$ : –80.7° ( $c$  = 0.5, in Aceton).

$C_{31}H_{30}O_{14}$  (626.6) Ber. C 59.43 H 4.83  $CH_3CO$  34.35 Gef. C 59.18 H 4.92  $CH_3CO$  34.22

*Synthet. 1.8-Dihydroxy-3-methyl-anthrachinon-mono- $\beta$ -D-glucosid-(1) (4):* 1.5 g *Chrysophanol* (1) wurden in 15 ccm frisch dest. Pyridin aufgeschlämmt und 0.9 g Silberoxyd zugesetzt. Man versetzte die tiefrote Lösung mit 0.8 g geglühtem Magnesiumsulfat und 3.0 g 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\alpha$ -glucopyranosylbromid und rührte 2 Stdn. Anschließend wurden nochmals 0.4 g Magnesiumsulfat und 0.6 g Bromzucker zugegeben. Man wiederholte diesen Zusatz noch 2 mal und ließ dann über Nacht stehen. Die entstandene Masse rührte man in 200 ccm mit Eisstückchen gekühlte 10-proz. Essigsäure und ließ absitzen. Der Niederschlag wurde abgenutscht, zunächst mit 10-proz. Essigsäure und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen, filtriert, etwas eingengt und mit Äther ausgefällt. Man erhielt 1.6 g eines gelben, im wesentlichen aus *Chrysophanol-glucosid-tetraacetat* bestehenden Kristallgemisches, das sofort weiter verarbeitet wurde.

<sup>7)</sup> *A. C. Bellaart*, *Pharmac. Weekbl.* 97, 105 (1962).

<sup>8)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Man löste in 50 ccm heißem Methanol, fügte in der Siedehitze 8 ccm einer 20-proz. Natronlauge hinzu, kühlte nach 1 Min., neutralisierte mit Essigsäure und nutschte das dabei teilweise ausgefallene Glucosid ab. Die Lösung wurde abgedampft, der Rückstand in heißem Wasser aufgenommen, mit Äthylacetat ausgeschüttelt und der hieraus beim Abdampfen erhaltene 2. Glucosidanteil mit dem ersten vereinigt. Man kristallisierte aus Methanol und erhielt 1.1 g (46%) Glucosid in Form gelber Nadeln. Zur weiteren Reinigung chromatographierte man an einer  $45 \times 7.5$  cm-Polyamid-Säule (Ultramid K 228 BM 2) mit reinem Methanol als Eluiermittel. Die zuerst aufgefangenen, dünnsschichtchromatographisch geprüften, reinen Fraktionen enthielten das *Chrysophanol-glucosid*. Man kristallisierte den Abdampfrückstand zweimal aus Methanol um, Ausb. 0.35 g vom Schmp.  $246-247^\circ$ . Der Misch-Schmp. mit natürlichem Glucosid ist ohne Depression.

$C_{21}H_{20}O_9 \cdot 1 H_2O$  (434.4) Ber. C 58.07 H 5.11 Gef. C 58.90 H 5.22

*1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-anthrachinon (8-Methyl-chrysophanol) (5)*: 0.30 g *Chrysophanol-glucosid* wurden fein verrieben, in 4 ccm Wasser und 1.2 ccm einer 10-proz. Kalilauge aufgeschlämmt und unter Rühren bei  $15-20^\circ$  mit 1.67 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Sobald eine Farbänderung von Rot nach Rotgelb eintrat (erstmal nach ca. 20 Min.), wurde 1 Tropfen einer 40-proz. Kalilauge zugegeben. Diesen Vorgang wiederholte man innerhalb der 2.5 Stdn. dauernden Reaktion mehrmals. Man gab anschließend 13.4 ccm 2.5 *n* HCl zu, erhitze kurz zum Sieden, kühlte ab und schüttelte mit Äthylacetat aus. Nach dem Abdampfen wurde der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Das Mischkristallisat wurde auf Kieselgel-G-Merck-Dickschichtplatten im System Benzol/Methanol (9:1) chromatographiert, die intensiv orangefarbene fluoreszierende Zone bei  $R_F$  0.88 (nicht umgesetztes Chrysophanol) ockerfarbene Zone bei  $R_F$  0.96) aus der Platte entfernt und mit Methanol eluiert. 75 mg orangefarbene Nadeln (39.6%) vom Schmp.  $198^\circ$  (Lit.<sup>9)</sup>: Schmp.  $202-204^\circ$ ).

*1-Hydroxy-8-methoxy-anthrachinon-carbonsäure-(3) (8-Methyl-rhein) (2)*: 70 mg *8-Methyl-chrysophanol* wurden mit 3 ccm Acetanhydrid und 2 Tropfen Schwefelsäure 4 Stdn. stehen gelassen. Die Aufarbeitung des Acetates erfolgte in üblicher Weise. 75 mg Rohacetat wurden in 3 ccm Acetanhydrid/Eisessig (1:1) innerhalb von 20 Min. bei  $55^\circ$  tropfenweise mit einer Lösung von 0.16 g *Chromtrioxyd* in dem obigen Gemisch versetzt. Man erhitze 1 Stde. auf dem Dampfbad, verdünnte mit Wasser und schüttelte mit Äthylacetat aus. Den durch Eindampfen erhaltenen Rückstand löste man in 8-proz. Natronlauge, verseifte das Acetat durch 2stdg. Erwärmen bei  $55^\circ$ , säuerte mit Eisessig an und kristallisierte aus essigsaurem Äthylacetat. 9.5 mg rote Nadeln vom Schmp.  $313^\circ$  (Lit.<sup>5)</sup>: Schmp.  $315-317^\circ$ ). Bei der Mischprobe mit authent. *8-Methyl-rhein*<sup>5)</sup> trat keine Depression auf, im Gemisch mit *1-Methyl-rhein*<sup>6)</sup> dagegen eine solche von  $34^\circ$ .

$C_{16}H_{10}O_6$  (298.2) Ber. C 64.43 H 3.38  $OCH_3$  10.41 Gef. C 64.00 H 3.50  $OCH_3$  9.80

9) Ch. A. Naylor jr. und J. H. Gardner, J. Amer. chem. Soc. **53**, 4117 (1931).