Nebenerscheinungen und sind mitunter sogar ganz unwirksam; daher ist die Einhaltung der angegebenen Dosen sehr wichtig.

Methyltetraoxyanthrachinon = Oxyemodin ist bisher nur von mir aus der Aloe dargestellt und geprüft worden; es wirkt merkwürdigerweise etwas schwächer als das Emodin, so daß oft Dosen bis zu 0,5 g zur Erzielung der Abführwirkung angewandt werden mußten; es kann auch wie das Emodin subkutan appliziert werden.

Die übrigen Oxydationsprodukte wurden nicht pharmakologisch geprüft, da sie teils in zu geringer Ausbeute erhalten werden, teils mit den Puraloinen identisch sind, über deren pharmakologische Untersuchung in der ersten Mitteilung Seite 228 schon berichtet ist.

**Arbeiten aus den chemischen Laboratorien
der Technischen Hochschule und dem pharmakologischen
Institut der früheren Tierärztlichen Hochschule in Stuttgart
aus der Zeit 1900–1906.**

Beiträge zur Kenntnis der Chemie und Pharmakologie der Aloe.

Von Eugen Seel.

(3. Mitteilung.)

Ueber Oxydationsprodukte der Aloebestandteile mit Natriumsuperoxydhydrat.

(Eingegangen am 13. März 1919.)

Die zur Orientierung notwendige Zusammenstellung der Ergebnisse bisheriger Oxydationsversuche der Aloe mit den verschiedenartigsten Oxydationsmitteln ist in meiner ersten Mitteilung¹⁾ niedergelegt, so daß auf diese und meine zweite Mitteilung²⁾ wohl verwiesen werden darf.

Zur Verwendung von Natriumsuperoxydhydrat von der Formel $\text{Na}_2\text{O}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ wurde ich schon im Jahre 1900 durch den Vorschlag meines Kollegen Dr. Hermann Bauer veranlaßt, der mir damals die von ihm dargestellten und erst später publizierten³⁾ Präparate und zwar Perkarbonate, Perborate und Natriumsuperoxydhydrat zur Anwendung empfahl; das erstere habe ich bereits in meiner vorläufigen Mitteilung⁴⁾ über „die Oxydation des Aloins mit Kaliumpersulfat und mit Caro'scher Säure erwähnt. Obwohl ich mir damals diese Mittel nicht ausdrücklich zum Studium ihrer Einwirkung auf Aloin vorbehielt,

¹⁾ Arch. d. Pharm. **257**, S. 214.

²⁾ Arch. d. Pharm. **257**, S. 229.

³⁾ Verhandlungen der Naturforscherversammlung 1906.

⁴⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 3212 (1900).

nahm ich doch das Natriumsuperoxydhydrat für meine Untersuchungen auf, da es mir damals zur erfolgreichen Fortsetzung derselben sehr wertvoll erschien; denn 1. glaubte ich durch Modifikation der Versuchsbedingungen das Aloin mittels Natriumsuperoxydhydrat quantitativ zu Emodin abbauen und so das Vorhandensein eines Anthrachinonkerns im Aloin nachweisen zu können, 2. wollte ich dieses schwach wirkende Oxydationsmittel zur Gewinnung von Zwischenprodukten zwischen Aloin und Emodin verwenden, um dadurch weitere Anhaltspunkte für die Ermittlung der Konstitution des Aloins zu erhalten, und 3. sollte das Natriumsuperoxydhydrat zum weiteren Abbau der Puraloine Verwendung finden, da diese wegen ihrer Löslichkeit in Alkali leichter durch ein in alkalischer Lösung schwach wirkendes Oxydationsmittel weiterverarbeitet werden können; besonders hoffte ich die hydrierten Puraloine, die ich damals irrtümlicherweise für Abkömmlinge des Anthrachinons hielt, zu einem reinen und krystallisierbaren Anthrachinonderivat abbauen zu können.

Während dieser Untersuchungen kam mir ein Referat der interessanten Abhandlung von Léger¹⁾ zu Gesicht, der aus Aloin mit Natriumsuperoxyd auch Emodin gewonnen hatte, ohne dabei aber Angaben über seine Ausbeuten zu machen. Daraufhin wollte ich sofort meine bis dahin gemachten Beobachtungen über die Einwirkung von Natriumsuperoxydhydrat auf Aloin veröffentlichen, unterließ es aber auf Wunsch einer großen angesehenen Fabrik, da diese damals teilweise nach meinen Angaben Versuche zur billigen Darstellung des als Abführmittel so sehr geschätzten Emodins angestellt hatte.

Mit diesen Mitteilungen, die ja teilweise persönlicher Natur sind, will ich nur etwaigen absichtlichen oder unabsichtlichen Verdächtigungen, als ob ich die Reaktion Léger's durch Anwendung von Natriumsuperoxydhydrat an Stelle von Natriumsuperoxyd nur modifiziert hätte, vorweg die Spitze abbrechen. (Vergl. auch Südd. Apoth.-Ztg. 1906, S. 624, oder Verhandlungen der Naturforscherversammlung 1906.)

Außer in den obengenannten drei Richtungen habe ich das Natriumsuperoxydhydrat später noch vielfach bei meinen Untersuchungen der Aloe benutzt, besonders schien es mir auch geeignet zu vergleichenden Prüfungen der drei Hauptbestandteile der Aloe; des Aloins, Aloetins und Rohharzes, um die engen Beziehungen der Aloebestandteile untereinander nicht nur durch die in saurer Lösung wirkenden Oxydationsmittel, wie Alkalipersulfat und Caro'sche Säure, sondern auch durch ein in alkalischer Lösung wirkendes Mittel feststellen zu können. Inwieweit dieser Nachweis mit Natriumsuperoxydhydrat gelingt, soll nachstehend geschildert und hierzu der Analogie und Uebersichtlichkeit wegen dieselbe Einteilung beibehalten werden, wie in den beiden ersten Mitteilungen.

I. Aloin.

Die Reaktion zwischen Aloin und Natriumsuperoxydhydrat geht schon bei gewöhnlicher Temperatur, jedoch sehr langsam und unvollständig vor sich; am besten gelingt sie bei mäßiger Erwärmung der Lösung auf dem Wasserbade, da sich das Natriumsuperoxydhydrat schon bei etwa 35° vollständig zersetzt und dabei Sauerstoff unter Bildung von Natronlauge abgibt nach der Gleichung:

¹⁾ Compt. rend. de l'Acad. d. sciences **134**, 1111. Weitere Mitteilungen Léger's, s. Dissert. Hoffbauer u. Chem. C.-Blatt.

Da die Anwesenheit von viel Alkali in dem Oxydationsgemisch dem Verlauf der Reaktion nicht förderlich ist, wie durch zahlreiche Versuche festgestellt wurde, so gibt man zweckmäßig das Natrium-superoxydhydrat in kleinen Portionen unter vorheriger Kühlung der Mischung dieser zu und neutralisiert nach dem jedesmaligen Verbrauch des Sauerstoffs die Mischung mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure (je nach der weiteren Absicht hinsichtlich der Untersuchung des später beschriebenen Filtrates). Dieses Verfahren des allmählichen Zugabens von Natriumsuperoxydhydrat wird solange fortgesetzt, bis das Oxydationsprodukt aus der angesäuerten Lösung als ein gelbes bis gelbrotes Pulver ausfällt. (Andernfalls erhält man gelbgrüne oder rotbraune Produkte, die ein Gemisch von Emodin und wahrscheinlich mehreren Zwischenprodukten der Reaktion darstellen; die Isolierung und Reindarstellung solcher Zwischenprodukte in krystallisierbarer Form ist bis jetzt noch nicht in zufriedenstellender Weise gelungen; die Untersuchung der amorphen Produkte und deren Ueberführung in krystallisierbare Verbindungen lieferte keine brauchbaren Resultate, obwohl zahlreiche Versuche, besonders auch Herstellung von Bromsubstitutionsprodukten und Acylderivaten in dieser Hinsicht angestellt wurden; es konnten nur schwer zu trennende Gemische nicht krystallisierbarer Verbindungen gewonnen werden, deren Untersuchung erst wieder aufgenommen werden soll, wenn die in der zweiten Mitteilung Seite 251 angegebene Oxydation des Emodins mit Caro'scher Säure in größerem Maßstabe wiederholt wird, da hierzu die Herstellung sehr großer Mengen Emodin nötig ist.)

Das gelbe bis gelbrote Reaktionsprodukt erwies sich bei der weiteren Untersuchung in der Hauptsache als identisch mit dem von Oesterle¹⁾ aus Aloin mit alkoholischer Salzsäure hergestellten und beschriebenen Emodin; es wurde mit Toluol extrahiert und durch abwechselndes Umkrystallisieren aus Toluol und Eisessig, anfangs unter Verwendung von Tierkohle gereinigt, bis die gelbroten bis gelborangen Nadelchen den Schmelzpunkt von 223—224° hatten.

Bei der Analyse lieferten

0,1398 g 0,3397 g CO₂ und 0,0463 g H₂O.

Berechnet für C ₁₅ H ₁₀ O ₅ :	Gefunden:
C = 66,6	66,7%
H = 3,7	3,8%

Zur weiteren Identifizierung wurde noch die Benzoylverbindung dargestellt = Tribenzoylmodin vom Schmelzpunkt 235° und dem charakteristischen Aussehen der hellgelben Nadelchen mit grünlichem Stich.

Der beim Auskochen des Rohemodins mit Toluol in diesem unlösliche Rückstand wurde in Eisessig gelöst, mit Tierkohle gekocht und zur Krystallisation zu bringen versucht, was jedoch selbst nach wochenlangem Stehen, Konzentrieren und Verdünnen der Lösung nicht gelang. Letztere wurde daher mit überschüssigem Brom versetzt und schwach er-

¹⁾ Arch. d. Pharm. 237, 81 (1899).

wärmt, um so zu einem krystallisierbaren Bromsubstitutionsprodukt zu gelangen. Ein solches schied sich beim Verdünnen der Lösung mit Wasser als gelbe Flocken aus, welche auf einem Filter gesammelt und mit Wasser wiederholt gewaschen wurden. Zur weiteren Reinigung wurde das Bromprodukt mehrere Male in Aceton gelöst und mit salzsäurehaltigem Wasser wieder zur Abscheidung gebracht. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbte sich das hellrotbraune Bromprodukt bei etwa 145° dunkel und schmolz unter Zersetzung bei $160\text{--}162^{\circ}$.

Da es nicht in krystallinischer Form zu erhalten war, wurden nur zwei Halogenbestimmungen ausgeführt; dabei lieferten

0,0898 g 0,0820 g AgBr und
0,1610 g 0,1498 g AgBr.

Gefunden:

Br = 38,86 und 39,60%

Mit diesen Analysen könnte annähernd ein Dibromid des Puraloin I in Einklang gebracht werden; denn für $C_{12}H_8O_6Br_2$ berechnet sich der Bromgehalt auf 39,21% Br.

Das Bromsubstitutionsprodukt ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Aceton, wenig löslich in Aether und Benzol, unlöslich in Ligroin. Die Lösungen in Soda und Natronlauge sind braunrot, in Ammoniak kirschrot, ähnlich wie Emodin; in konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit braunroter Farbe.

Nach der Analyse dieses Bromderivates, soweit dieselbe Anspruch auf Richtigkeit machen kann, scheint die neben Emodin aus dem Oxydationsgemisch ausgefallte Verbindung kein Zwischenprodukt von Aloin und Emodin zu sein, sondern eine den Puraloinen ähnliche Verbindung.

Zur Erzielung besserer Ausbeuten sowohl an Emodin als auch an obigem roten puraloinähnlichem Produkt wurde die Reaktion zwischen Aloin und Natriumsuperoxydhydrat in der verschiedensten Weise modifiziert, z. B. wurde das Aloin erst mit den verschiedensten Säuren oder Alkalien in wässrigen und alkoholischen Lösungen vorbehandelt, jedoch ohne wesentlichen Erfolg hinsichtlich der später bei der eigentlichen Oxydation erhaltenen Ausbeuten.

Das Filtrat der durch Säuren abgeschiedenen Oxydationsprodukte wurde auf die verschiedenartigste Weise untersucht, da nach dem Verlauf der Reaktion nicht alle Oxydationsprodukte aus der sauren Lösung ausgefallen sein konnten und daher in derselben gelöst gehalten werden mußten. Da durch Verdünnen der Lösung mit Alkohol, Aussalzen u. dgl. keine Reaktionsprodukte zur Abscheidung gebracht werden konnten, wurde das Filtrat möglichst neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf umständliche und mühevollen Weise von den anorganischen Salzen befreit und das so erhaltene rotbraune bis dunkelrotbraune Pulver durch Kochen mit Tierkohle in Eisessig und anderen Lösungsmitteln zu reinigen und krystallisieren versucht; letzteres gelang nicht, weshalb ein Bromprodukt hergestellt wurde, dessen Analysen aber keine brauchbaren Resultate lieferten; auch Acylderivate brachten nicht den gewünschten Erfolg.

Anscheinend bessere Resultate wurden erzielt beim direkten Erwärmen des salzsauren Filtrates mit überschüssigem Brom; dabei entstand ein ockergelber Niederschlag, der aber auch nicht in krystallinische Form gebracht werden konnte. Er wurde daher nicht weiter untersucht, zumal auch angenommen werden konnte, daß bei der Bromierung gleichzeitig noch eine weitere Oxydation, die sich durch starke Erwärmung der Mischung bemerkbar gemacht hatte, stattfindet.

Obwohl kein unverändertes Aloin mehr nach obigen Untersuchungen des Filtrates in demselben vorhanden sein konnte, wurde doch bei einer Oxydation des Aloins mit Natriumsuperoxydhydrat die Abscheidung der Reaktionsprodukte mit Schwefelsäure statt wie gewöhnlich mit Salzsäure vorgenommen, das dabei erhaltene Filtrat möglichst neutralisiert und mit Alkalipersulfat in der in der ersten Mitteilung¹⁾ angegebenen Weise behandelt. Dadurch kam zutage, daß die in dem sauren Filtrate noch gelösten Oxydationsprodukte noch nicht viel verändertes Aloin sein konnten, da sie noch ähnlich wie Aloin, Aloëtin und Rohharz mit Alkalipersulfat in Puraloine bzw. in diesen ähnliche Verbindungen übergeführt werden können, wenn auch nicht mehr mit denselben guten Ausbeuten.

Daraus geht hervor, daß Aloin durch Natriumsuperoxyd in alkalischer Lösung nur teilweise zu Emodin abgebaut wird, und daß der größere Teil einschließlich des Zuckerrestes des Moleküls erst durch Persulfat angegriffen wird. Diese Reaktionen bestätigen auch die glykosidische Struktur des Aloins, auf die zuerst L é g e r²⁾ hingewiesen hat. Der Ansicht trat ich erst bei, als ich³⁾ gemeinsam mit C. K e l b e r durch zahlreiche Molekulargewichtsbestimmungen zur Annahme einer größeren Formel für Aloin neigte und den früheren Angaben über die Formel $C_{16}H_{16}O_7$ keinen Glauben mehr schenken konnte.

II. Aloëtin.

Das Aloëtin verhält sich gegen Natriumsuperoxydhydrat im allgemeinen ebenso wie das Aloin; die Ausbeute an Emodin ist jedoch sehr gering. Je nach der Herkunft des Roh-Aloëtins bzw. der Aloeart (Barbados-, Cap-, Curaçao-, Natal- usw. Aloe) schwankt die Ausbeute an Emodin zwischen 0,2—2,0%. Der weitaus größte Teil des Aloëtins kann demnach nicht in ein Anthrachinonderivat durch Natriumsuperoxydhydrat übergeführt werden, gibt aber nach Abscheidung des Rohemodins im Filtrate mit Alkalipersulfat noch die den Puraloinen sehr ähnlichen oder identischen Verbindungen.

Die experimentelle Durchführung der Untersuchungen deckt sich im allgemeinen mit denjenigen des Aloins, ebenso wie die diesbezüglichen Resultate; diese konnten auch hier trotz zahlreicher Versuche hinsichtlich der Abänderung der Reaktionsbedingungen nicht verbessert werden.

¹⁾ Arch. d. Pharm. **257**, 216 (1919).

²⁾ Compt. rend. de l'Acad. d. science **134**, 1584; **150**, 983 u. 1695. Bull. d. sc. pharm. 1904, 65. Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, 145.

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **49**, 2366 (1916).

III. Rohharz.

Auch beim Rohharze war die Ausbeute an Emodin sehr schlecht, wenn sie auch bei manchen Aloearten verhältnismäßig besser war als beim Aloëtin; es scheint demnach, daß diejenigen Anteile der Aloe, in welchen der Anthrachinonkern enthalten oder vorgebildet ist, leichter verharzen und dadurch wasserunlöslich werden als die übrigen Bestandteile der Aloe. Neben- und Zwischenprodukte wurden nach den bei Aloin und Aloëtin gemachten Erfahrungen nicht zu isolieren versucht. Im übrigen tritt auch hinsichtlich der allgemeinen Zusammensetzung des Rohharzes durch die Prüfung mit Natriumsuperoxydhydrat dasselbe Ergebnis zutage, wie bei der ersten und zweiten Mitteilung durch die Untersuchungen mit Kaliumpersulfat und Caro'scher Säure, so daß wohl darauf verwiesen werden darf.

IV. Emodin.

Die Behandlung des Emodins selbst, wie es in der Aloe enthalten ist und aus den drei genannten Hauptanteilen der Aloe hergestellt wird, mit Natriumsuperoxydhydrat erscheint im ersten Moment widersinnig; sie wurde ausgeführt zur Ermittlung und Feststellung, ob das Emodin von Natriumsuperoxydhydrat weiter oxydiert und eventuell zu einem Naphtochinonderivat abgebaut werden kann. Wie erwartet, war letzteres nicht der Fall; es wurde aber gefunden, daß Rohemodin durch Behandlung mit Natriumsuperoxydhydrat teilweise gereinigt werden kann, so daß nur das Anthrachinonderivat unverändert bleibt. Dadurch wurde in dem Natriumsuperoxydhydrat zugleich ein Mittel gefunden, um Gemische von Anthrachinonderivaten und anderen Verbindungen, wie sie z. B. bei der Einwirkung der Caro'schen Säure auf die drei genannten Hauptbestandteile der Aloe entstehen, zu trennen.

Ueber die pharmakologische Prüfung des Emodins, das hier allein in Betracht käme und größtenteils nach dem oben angegebenen Verfahren aus Aloin dargestellt war, sei auf die diesbezüglichen Angaben der zweiten Mitteilung¹⁾ verwiesen.

---

¹⁾ Arch. d. Pharm. 257, S. 253 (1919).