

113. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XI. Mitteil.: Über die Konstitution der Obtusatsäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 22. Februar 1932.)

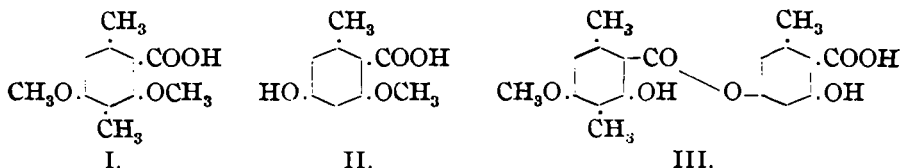
Zopf¹⁾ hatte seinerzeit die Flechte *Ramalina obtusata* (Arnold) chemisch untersucht und darin *d*-Usninsäure, Obtusatsäure (Schmp. 191°) und Ramalinellsäure (Schmp. 169°) aufgefunden. Zwar hat Zopf die beiden letzteren Säuren nicht analysiert, man kann aber aus seiner Beschreibung die Depsid-Natur derselben sicher entnehmen. Auch betonte Zopf, daß seine Ramalinellsäure eine gewisse Ähnlichkeit mit Eversäure zeigt.

1923 publizierte Nakao²⁾ dann eine Untersuchung über die Bestandteile einer mandschurischen Droge „Shi-hoa“. Unter diesem Namen, der wörtlich: „Stein-Blüten“ bedeutet, verstehen die Chinesen alle stein-bewohnenden Flechten, doch werden in der Mandschurei heutzutage hauptsächlich die *Ramalina*-Arten als Arzneimittel gesammelt. Nakao identifizierte die von ihm untersuchte Pflanze mit *Ramalina dilacerata* Ach. var. *obtusata* Wain. (synonym mit *R. obtusata*). Leider scheint jedoch seine botanische Identifikation nicht richtig zu sein, weil *R. obtusata* zu den rinden-bewohnenden (nicht stein-bewohnenden) Flechten gehört. Bei der morphologischen Untersuchung der Nakaoschen Flechten haben wir gefunden, daß seine Pflanze gewisse Ähnlichkeit mit *R. Pollinaria* Ach. oder *R. polymorpha* Ach. aufweist. Ausgeschlossen ist aber nicht, daß die Droge aus einem Gemisch der oben genannten, nahe verwandten *Ramalina*-Arten bestand.

Nakao hat aus der Droge, neben *d*-Usninsäure, zwei Depside $C_{18}H_{18}O_7$ (Schmp. 191°) und $C_{22}H_{26}O_8$ (Schmp. 137°) isoliert. Wegen des nahe liegenden Schmelzpunktes und der gleichen Farbenreaktionen identifizierte er die Substanz $C_{18}H_{18}O_7$ mit der Zopfschen Obtusatsäure, während er die Verbindung $C_{22}H_{26}O_8$ für in der Literatur neu erklärte und mit dem Namen „Sekikasäure“ belegte. Bei der Einwirkung von Alkali spaltet sich die Obtusatsäure in Rhizoninsäure³⁾, Orcin und Kohlensäure, wonach Nakao sie als ein Depsid aus der Rhizoninsäure und der Orsellinsäure betrachtete; die Stellung der Depsid-Bindung hat er aber nicht festgestellt.

Wir haben nun eine in Japan weit verbreitete Flechte *Ramalina calicaris* Röhl. chemisch untersucht und darin *d*-Usninsäure, Obtusatsäure und Eversäure nachgewiesen. Wahrscheinlich ist die Ramalinellsäure von Zopf ebenfalls Eversäure gewesen.

Bei der Methylierung liefert Obtusatsäure ein Trimethylderivat, welches durch Hydrolyse in Methyläther-rhizoninsäure (I) und



¹⁾ A. 352, 23. ²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 1923, Nr. 496 (C. 1925, II 1768).

³⁾ Die ursprüngliche Bezeichnung „Iso-rhizoninsäure“ von Nakao wurde von Pfau, Helv. chim. Acta 11, 865, widerlegt.

Iso-everninsäure (II) gespalten wird. Mithin kommt der Obtusatsäure die Konstitution III zu; sie bildet also ein Zwischenglied zwischen der Everninsäure (resp. Lecanorsäure) und Barbatinsäure.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion der *Ramalina calicaris*⁴⁾.

1 kg Flechte wird mit Aceton mehrere Tage bei Zimmer-Temperatur maceriert; der Aceton-Auszug wird bis zur dicken Flüssigkeit eingengt und stehen gelassen. Die hierbei entstandenen Krystalle (A) werden scharf abgesaugt und von dunkelbraunem Sirup (B) getrennt.

d-Usninsäure: Der Sirup (B) wird eingedampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Beim Verdampfen der Chloroform-Lösung hinterbleibt eine gelbe Substanz, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol gelbe Prismen vom Schmp. 200° bildet. Au beute 0.5 g.

0.1927 g Sbst., gelöst in 10 ccm Chloroform: $\alpha = +4.81^\circ$ (18°, $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr); mithin $[\alpha]_D^{20} = +499^\circ$.

Evernsäure.

Die in Chloroform unlösliche Substanz bildet nach dem Umkrystallisieren aus Aceton farblose Nadeln von Schmp. 169°. Ausbeute 3.5 g. Sie ist in Aceton, Alkohol und Äther löslich, schwer löslich in kaltem Benzol und Chloroform. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violettrot. Die Säure löst sich in Soda farblos, aus der Kaliumcarbonat-Lösung scheidet sie sich teilweise als Kaliumsalz aus. Homo-fluorescein-Reaktion positiv.

0.0576 g Sbst.: 0.1290 g CO₂, 0.0245 g H₂O. — 0.0449 g Sbst.: 0.0307 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0507 g Sbst. neutralisiert. 1.52 ccm 0.1-n. KOH (Bromthymolblau).

C₁₆H₁₃O₆(OCH₃). Ber. C 61.43, H 4.85, CH₂O 9.34, Molgew. 332.

Gef. „ 61.10, „ 4.76, „ 9.02, „ 333.5.

Methylierungsprodukt: 0.5 g Sbst. werden in 30 ccm Aceton gelöst und mit dem Diazo-methan aus 10 ccm Nitroso-methylurethan behandelt. Das auf Ton mit Alkohol gewaschene Produkt bildete farblose Nadeln vom Schmp. 147°; eine Mischprobe mit dem Trimethyläther-lecanorsäure-methylester (=Dimethyläther-evernsäure-methylester) zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Obtusatsäure.

Die Krystalle (A) werden 2—3-mal aus Aceton umgelöst, wonach die Substanz rein weiße, feine Nadeln bildet, die bei 203° unt. Zers. schmelzen. Nach Nakao fängt die Obtusatsäure bei raschem Erhitzen unter Kohlen-säure-Abspaltung bei 195° zu schmelzen an und verflüssigt sich vollständig bei 205°. Bei langsamem Erhitzen soll aber der Schmp. auf 185° erniedrigt werden. Durch Vergleich mit dem Originalpräparat von Nakao haben wir uns jedoch überzeugt, daß die beiden Substanzen identisch sind. Mit Natriumbicarbonat- und Natriumcarbonat-Lösung bildet die Obtusatsäure ein ziemlich schwer lösliches Natriumsalz. In Natronlauge löst sich sie farblos, und die Lösung färbt sich beim Erwärmen unter Zusatz eines Tropfens Chloro-

⁴⁾ Man trifft in Japan selten den Typus *Ramalina calicaris* Röhl. an, häufiger sind die Formen *papillosa* Hue, var. *subampliata* Nyl. und var. *subfastigiata* Nyl. Zur Extraktion wurden auch die Formen *papillosa* und var. *subfastigiata* verwendet.

Y. Asahina.

form rot und fluoresciert grün. Sie ist in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol schwer löslich, ziemlich löslich in Aceton. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Spuren Eisenchlorid purpurrot, mit Chlorkalk hellgelb; durch einen Überschuß an Chlorkalk wird die gelbe Färbung zerstört.

0.0608 g Sbst.: 0.1385 g CO₂, 0.030 g H₂O. — 0.0743 g Sbst.: 0.0484 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0546 g Sbst. neutralisiert. 1.6 ccm 0.1-n. KOH.

C₁₇H₁₈O₈(OCH₃). Ber. C 62.40, H 5.24, CH₃O 8.96, Molgew. 346.

Gef. „ 62.13, „ 5.52, „ 8.59, „ 341.

Dimethyläther-obtusatsäure-methylester: Diazo-methan-Lösung wirkt auf Obtusatsäure, namentlich im Winter, nicht sofort methylierend ein; man muß wiederholt einen Überschuß an Diazo-methan hinzufügen, bis das Produkt mit Eisenchlorid keine Färbung mehr gibt. Die so erhaltene Substanz bildet, aus Methanol umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 126–127°.

0.0486 g Sbst.: 0.1147 g CO₂, 0.0265 g H₂O. — 0.031 g Sbst.: 0.0749 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₇H₁₈O₈(OCH₃)₄. Ber. C 64.91, H 6.23, CH₃O 31.96. Gef. C 64.38, H 6.10, CH₃O 31.89.

Alkali-Spaltung des Dimethyläther-obtusatsäure-methylesters: 0.7 g Methylierungsprodukt der Obtusatsäure werden in 10-proz. alkohol. Kalilauge gelöst und auf dem Wasserbade 1 Stde. gekocht. Dann wird der Alkohol unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird zunächst mit 10-proz. Kaliumbicarbonat-Lösung (C) und dann mit 5-proz. Kalilauge (D) geschüttelt.

Methyläther-rhizoninsäure: Die Kaliumbicarbonat-Lösung (C) wird angesäuert, mit Äther geschüttelt und der ätherische Auszug verdampft. Der krystallinische Rückstand hinterläßt beim Waschen mit wenig Äther eine in Äther schwerer lösliche Substanz (0.05 g), die sich als identisch mit Iso-everninsäure erwies (s. unten). Die in Äther leicht lösliche Substanz bildet nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin farblose Prismen vom Schmp. 105° und ist identisch mit Methyläther-rhizoninsäure (Misch-Schmp. 105°). Ausbeute 0.2 g.

Iso-everninsäure (β-Methyläther-orsellinsäure): Die Ätzkali-Lösung (D) wird angesäuert, mit Äther geschüttelt und die ätherische Lösung verdampft. Der in Kügelchen krystallisierende Rückstand (0.25 g) bildet, aus Ligroin umgelöst, farblose, lange Nadeln vom Schmp. 114°; eine Mischprobe mit dem Iso-everninsäure-methylester aus Trimethyläther-lecanorsäure-methylester zeigt keine Depression des Schmelzpunktes.

0.0394 g Sbst.: 0.0887 g CO₂, 0.0225 g H₂O.

C₁₀H₁₂O₄. Ber. C 61.19, H 6.17. Gef. C 61.40, H 6.39.

Dieser o-Methoxy-carbonsäure-ester ist in Gegensatz zum o-Hydroxy-carbonsäure-ester bedeutend schwerer verseifbar. 0.15 g der Ester werden in 3 ccm 20-proz. Kalilauge gelöst und auf dem Wasserbade 2 Stdn. erhitzt. Dann wird die Lösung angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit 10-proz. Kaliumbicarbonat-Lösung geschüttelt, die Bicarbonat-Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung scheiden sich nadelförmige Krystalle (0.1 g) aus, die in heißem Essigester gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit Ligroin versetzt werden.

Beim Erkalten scheidet die Lösung farblose Nadeln vom Schmp. 175° ab. Diese sind in den meisten Lösungsmitteln schwerer löslich als Everminsäure, und ihre alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht violettrot, sondern gelblich. Diese Eigenschaften stimmen vollständig mit denen der Fischer-Hoeschschen β -Methyläther-orsellinsäure⁶⁾ überein.

0.0499 g Sbst.: 0.1087 g CO_2 , 0.0244 g H_2O :

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 59.31, H 5.53. Gef. C 59.41, H 5.47.

114. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XII. Mitteil.: Synthese der Difractasäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 3. März 1932.)

Läßt man Dimethyläther- β -orcin-carbonsäure-chlorid (Methyläther-rhizoninsäure-chlorid) auf β -Orcin-carbonsäure-methylester (Atrarsäure) in alkalischer Lösung einwirken, so erhält man ein Depsid, das sich als identisch mit dem Difractasäure-methylester erweist. Beim partiellen Verseifen des letzteren läßt sich die Difractasäure selbst gewinnen, wodurch die von uns aufgestellte Konstitutionsformel¹⁾ endgültig bewiesen wird.

Difractasäure-methylester: 1 g Difractasäure (aus *Usnea diffracta*) wird in 100 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung mit ätherischem Diazo-methan (aus 0.5 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt. Wenn die sofort eingetretene Stickstoff-Entwicklung nachläßt und die Lösung eine bleibende gelbe Farbe annimmt, wird der Überschuß an Diazo-methan durch Zusatz von Eisessig zersetzt, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat-Lösung geschüttelt und verdampft. Beim Umkrystallisieren des Rückstandes aus Alkohol werden farblose Nadeln vom Schmp. $127-128^{\circ}$ erhalten. Sie lösen sich leicht in Chloroform, Benzol, Aceton und Äther, ziemlich schwer in kaltem Methanol und Alkohol. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Spuren Eisenchlorid rotviolett.

0.0615 g Sbst.: 0.1456 g CO_2 , 0.0326 g H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Ber. C 64.91, H 6.23. Gef. C 64.59, H 5.93.

Synthese der Difractasäure: 4.6 g β -Orcin-carbonsäure-methylester (aus Atranorin) werden in 27 ccm (1 Mol.) *n*-Natronlauge gelöst und mit 27 ccm Aceton versetzt; bei -5° wird dann eine Lösung von Dimethyläther- β -orcin-carbonsäure-chlorid (aus 5 g Dimeihyläther- β -orcin-carbonsäure und Thionylchlorid) in 27 ccm Aceton unter starkem Turbinieren tropfenweise hinzugefügt. Hiernach wird das Umrühren bei Zimmer-Temperatur noch etwa 1 Stde. fortgesetzt. Dann wird die Lösung angesäuert und mit 50 ccm Wasser verdünnt, wobei sich eine klebrige Substanz ausscheidet, die durch Schütteln unter Zusatz von etwa 100 ccm Alkohol aufgelöst wird. Bald scheiden sich aus der Lösung farblose Krystalle ab, die, aus Alkohol umgelöst, farblose Nadeln vom Schmp. $127-128^{\circ}$

⁶⁾ A. 391, 347.

¹⁾ B. 65, 175 [1932].