

Diffractasäure-äthylester: 0.5 g diffractasaures Natrium wird mit 6 g Jodäthyl im Rohr 3.5 Stdn. auf 140° erhitzt, das Produkt in Äther aufgenommen, mit Kaliumbicarbonat-Lösung gewaschen und verdampft. Der Rückstand (0.3 g) lieferte beim Umlösen aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 141–142°. Die alkohol. Lösung wurde von Eisenchlorid violett gefärbt.

0.0517 g Sbst.: 0.1249 g CO₂, 0.0322 g H₂O.

C₂₂H₂₆O₇. Ber. C 65.65, H 6.51. Gef. C 65.91, H 6.97.

132. Yasuhiko Asahina, Yoshinari Kanaoka und Fukuziro Fuzikawa: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XX. Mittel.: Über Collatolsäure, eine Monomethyläther-alectoronsäure.

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

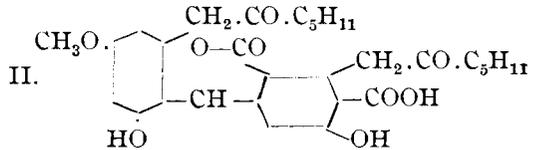
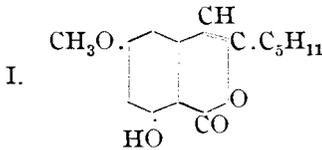
(Eingegangen am 28. März 1933.)

Bei der Extraktion der Flechte *Cetraria* (sec. *Platysma*) *collata* Nyl. erhielten wir als Hauptbestandteil eine farblose Säure C₃₀H₃₆O₉, die wir α -Collatolsäure nennen, daneben Spuren einer isomeren Verbindung, der β -Collatolsäure, und Atranorin. Die α -Collatolsäure enthält ein Methoxyl; bei der vollständigen Methylierung lieferte sie einen Dimethyläther-methylester, der sich als identisch mit dem Trimethyläther-alectoronsäure-methylester¹⁾ erwies. Somit ist die α -Collatolsäure als eine Monomethyläther-alectoronsäure zu betrachten. Infolge dessen stehen die partiell methylierten Derivate der α -Collatolsäure auch in der gleichen Beziehung zu denen der Alectoronsäure. Gegen verschiedene Reagenzien verhält sich die α -Collatolsäure ganz analog wie die Alectoronsäure. Durch Kochen mit Ameisensäure wird nämlich ein Enol-lacton C₃₀H₃₄O₈, Collatolon genannt, erhalten, das sich mit Chlorkalk rot färbt. Gegen Essigsäure-anhydrid verhält sich die α -Collatolsäure etwas anders als die Alectoronsäure. Wird die α -Collatolsäure mit Essigsäure-anhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure in der Kälte behandelt, so wird zunächst nur ein Acetyl eingeführt, und unter gleichzeitiger Lactonisierung entsteht Monoacetyl-collatolon, welches dann bei längerer Berührung mit demselben Reagens in Diacetyl-collatolon übergeführt wird. Verseift man den α -Collatolsäure-methylester (= Monomethyläther-alectoronsäure-methylester) mit verd. alkohol. Lauge und säuert an, so wird α -Collatolsäure nicht zurückgebildet, sondern eine isomere Verbindung, β -Collatolsäure, erhalten, die aber beim Kochen mit Ameisensäure ebenfalls Collatolon liefert. Ohne Zweifel wird hierbei der ursprüngliche Lacton-Ring geöffnet und beim Ansäuern ein neuer gebildet. Wie oben erwähnt, findet sich die β -Collatolsäure auch in der Flechte fertig gebildet vor. Auf diesem Wege kann man also die Überführung der Alectoronsäure in die Collatolsäure nicht bewerkstelligen; vielleicht würde sich dies eher mit Hilfe einer Esterase erreichen lassen. Beim Lösen in Pyridin wird α -Collatolsäure in ein

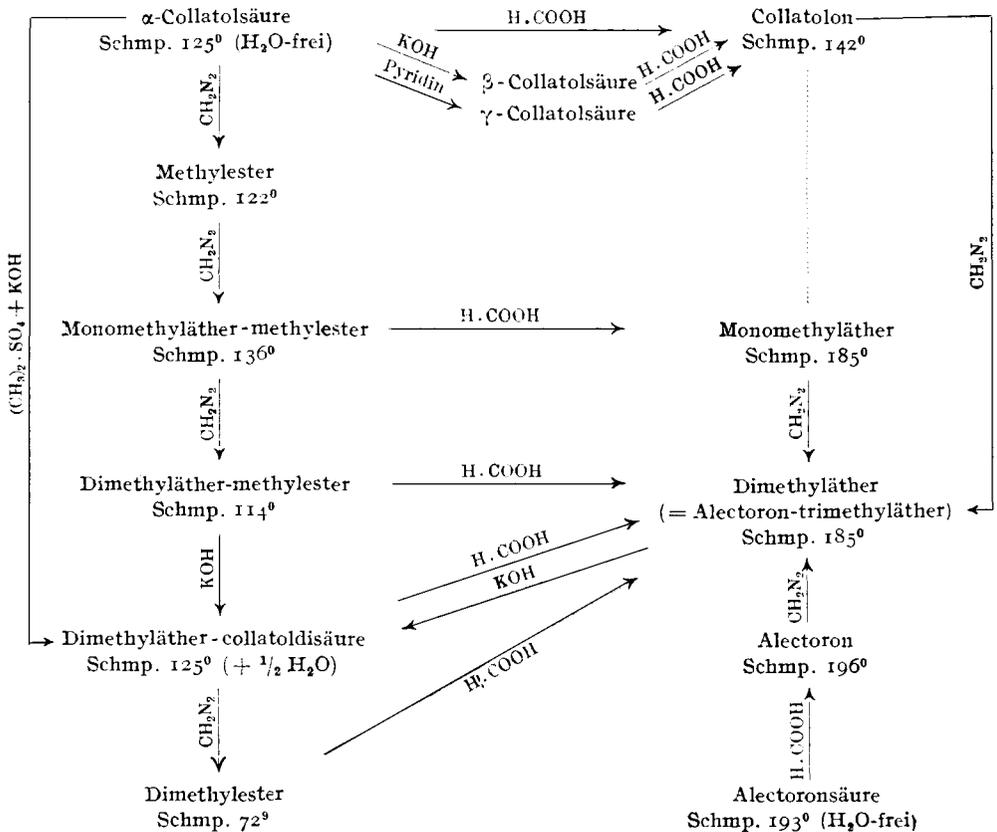
¹⁾ vergl. voranstehende Abhandlung von Asahina u. Hashimoto.

zweites Isomeres, die γ -Collatolsäure, umgewandelt, die beim Erhitzen mit Ameisensäure wiederum Collatolon liefert.

Ein weiterer Einblick in die Konstitution der Collatolsäure (bzw. Alectoronsäure)¹⁾ wurde durch Oxydation gewonnen. Wenn man nämlich die Collatolsäure mittels Permanganats in Aceton-Lösung oxydiert, so erhält man Monomethyläther-olivetonid (I)²⁾, woraus man entnehmen darf, daß der Rest der Seitenketten (ein Caproyl, ein Carboxyl und ein Lacton-Carboxyl) ausschließlich an dem Kresol-Kern haftet. Vorläufig wollen wir die Konstitution der Collatolsäure durch Formel II ausdrücken.



Umwandlungen der Collatol- bzw. Alectoronsäure-Derivate.



²⁾ B. 65, 584 [1932].

Beschreibung der Versuche.

Extraktion der Flechte *Cetraria collata* Nyl.

Die zerkleinerten Thalli werden mehrere Tage mit Äther kalt maceriert; der ätherische Extrakt wird eingengt und mit 5-proz. Bicarbonat-Lösung (A) wiederholt geschüttelt.

Atranorin: Der vom sauren Bestandteil befreite, ätherische Extrakt hinterläßt beim Verdampfen farblose Prismen, die, aus Aceton umkrystallisiert, bei 196° schmelzen. Ausbeute 0.15 % der Flechten-Thalli. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid weinrot gefärbt. In Alkalilauge, wie auch in konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz mit intensiv gelber Farbe. Beim Erhitzen mit Alkalilauge und Chloroform wird die Lösung rot gefärbt und fluoresciert nach Wasser-Zusatz grün. Eine Mischprobe mit Atranorin von anderer Provenienz schmolz ebenfalls bei 196°.

0.0554 g Sbst.: 0.1241 g CO₂, 0.0246 g H₂O.

C₁₉H₁₈O₈. Ber. C 60.95, H 4.85. Gef. C 61.09, H 4.97.

α-Collatolsäure.

Aus der Bicarbonat-Lösung (A) scheidet sich beim Ansäuern ein weißlicher Niederschlag ab, der beim Lösen in Äther eine kleine Menge schwerlöslicher Substanz (B) zurückläßt. Die ätherische Lösung gibt beim Verdampfen einen langsam krystallinisch erstarrenden Rückstand. Aus Alkohol umgelöst, bildet die Substanz farblose Blättchen, die zwischen 90° und 95° schmelzen und wasser-haltig sind. Aus Benzol kommt die Säure in bei 124—125° schmelzenden, wasser-freien Nadeln, die beim Umkrystallisieren aus verd. Alkohol wieder in die wasser-haltigen Blättchen übergehen. Die Substanz ist in Äther, Alkohol, Aceton und Benzol leicht löslich, in Petroläther unlöslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid violett, von Chlorkalk nicht gefärbt. Einmal geschmolzen, färbt sich die Substanz mit Chlorkalk blutrot. In konz. Schwefelsäure löst sie sich farblos. In Alkalibicarbonat, Alkalicarbonat und Alkalilauge löst sie sich farblos, und die Lösung schäumt stark beim Schütteln. Die Säure ist optisch inaktiv. Ausbeute durchschnittlich 3 %.

0.0563 g Sbst. (Schmp. 124—125°): 0.1373 g CO₂, 0.0332 g H₂O. — 0.0512 g Sbst.: 0.0226 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0448 g Sbst. neutralisiert. 0.82 ccm 0.1-n. KOH.

C₃₀H₃₆O₉. Ber. C 66.63, H 6.71, CH₃O 5.74, Mol.-Gew. 540.

Gef. „ 66.51, „ 6.60, „ 5.83, „ 546.

Nachweis eines Lacton-Rings in der α-Collatolsäure: 58.5 mg Sbst. wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und unter Zusatz von 5 ccm 0.1-n. KOH 1/2 Sde. auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Zurücktitrieren wurden 2.86 ccm 0.1-n. HCl verbraucht.

C₃₀H₃₆O₉ (als Lacton-säure). Ber. Mol.-Gew. 540. Gef. Mol.-Gew. 529.

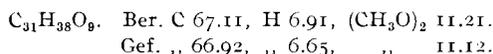
Disemicarbazon: Wird nach der üblichen Methode aus Semicarbazid-Hydrochlorid und Natriumacetat in Alkohol dargestellt. Es bildet farblose Nadeln, die bei 212° unt. Zers. schmelzen; löslich in Methanol und Alkohol, schwer löslich in Äther, Aceton, Chloroform und Benzol. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid violett, von Chlorkalk nicht gefärbt.

C₃₂H₄₂O₆N₆. Ber. N 12.84. Gef. N 12.51.

Methylester: Wird durch vorsichtiges Hinzufügen von Diazomethan zu einer eiskalten, ätherischen Lösung von α-Collatolsäure dargestellt. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet er farblose, glänzende Blättchen

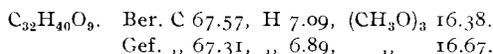
vom Schmp. 122°. Eine Mischprobe mit Monomethyläther-alectoronsäure-methylester zeigt keine Depression des Schmelzpunktes.

0.0540 g Sbst.: 0.1325 g CO₂, 0.0321 g H₂O. — 0.0217 g Sbst.: 0.0187 g AgJ (nach Zeisel).



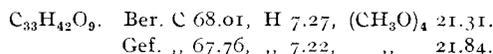
Monomethyläther-methylester: Wenn man bei der Darstellung des oben erwähnten Methylesters die zuerst ausgeschiedenen Blättchen noch längere Zeit mit Diazo-methan in Berührung läßt, wandeln sie sich in federförmige Nadeln um. Aus Alkohol umkrystallisiert, bilden die letzteren farblose, lange Nadeln vom Schmp. 136°. Eine Mischprobe mit Dimethyläther-alectoronsäure-methylester zeigt keine Schmelzpunkts-Depression. Auch beim Digerieren von α -Collatolsäure mit Jodmethyl und Silberoxyd in Äther-Lösung wird dieselbe Substanz erhalten.

0.0564 g Sbst.: 0.1392 g CO₂, 0.0347 g H₂O. — 0.0198 g Sbst.: 0.0250 g AgJ (nach Zeisel).



Dimethyläther-methylester: 12 g α -Collatolsäure werden in 100 ccm Äther gelöst, mit überschüssigem Diazo-methan (aus 60 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt und dann stehen gelassen. Zunächst bemerkt man die Abscheidung von blättrigen Krystallen (α -Collatolsäure-methylester!), die sich bald in federförmige (Monomethyläther-methylester!) umwandeln und im Laufe von 4—5 Stdn. wieder verschwinden. Nach 2 Tagen wird der Äther verdampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Die so gereinigte Substanz schmolz bei 114° und erwies sich durch den Misch-Schmelzpunkt als identisch mit dem Trimethyläther-alectoronsäure-methylester aus *Alectoria japonica*.

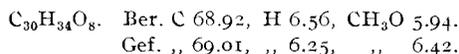
0.0677 g Sbst.: 0.1682 g CO₂, 0.0437 g H₂O. — 0.0544 g Sbst.: 0.0900 g AgJ (nach Zeisel).



Collatolon (*Collatolsäure-lacton*).

5 g α -Collatolsäure werden in 30 ccm Ameisensäure (95-proz.) gelöst und 3 Stdn. im Paraffinbade (130°) erhitzt. Das durch Wasser-Zusatz ausgefallte Produkt wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit Bicarbonat geschüttelt und verdampft. Der Rückstand (4 g) bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 142°. Sie sind in Äther, Aceton, Benzol und heißem Alkohol leicht löslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid violett, von Chlorkalk blutrot gefärbt. Mit Alkalilauge bildet sie schwerlösliche Phenolate.

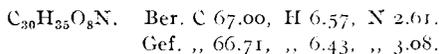
0.0528 g Sbst.: 0.1336 g CO₂, 0.0295 g H₂O. — 0.0415 g Sbst.: 0.0202 g AgJ (nach Zeisel).



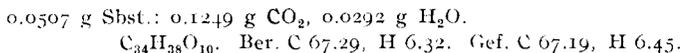
Auch der α -Collatolsäure-methylester wird beim Kochen mit Ameisensäure in Collatolon übergeführt.

Monoxim: Wird nach der üblichen Methode aus Collatolon, Hydroxylamin-Hydrochlorid und Natriumacetat in verd. Alkohol dargestellt.

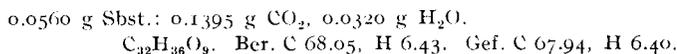
Aus Benzol umgelöst, bildet es farblose Prismen vom Schmp. 175°. Es ist in Chloroform schon in der Kälte, in Aceton, Essigester und Benzol in der Wärme leicht, in Äther und Alkohol schwer löslich.



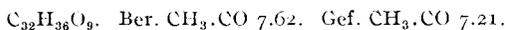
Diacetat: Wird Collatolon in überschüssigem Essigsäure-anhydrid suspendiert und unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 3 Stdn. stehen gelassen, so erhält man beim Wasser-Zusatz ein harz-artiges Produkt. Aus Alkohol umgelöst, bildet es farblose Nadeln vom Schmp. 105°. Es ist in den meisten Solvenzien leicht löslich, in Alkalilauge aber unlöslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid nicht gefärbt.



Monoacetat: Wenn man statt Collatolon α -Collatolsäure in gleicher Weise behandelt und nach vollständigem Auflösen (etwa nach 2 Stdn.) sofort mit Wasser versetzt, so erhält man das Monoacetat des Collatolons, welches nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 151° bildet.

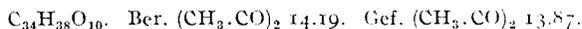


Zur Acetyl-Bestimmung wurden 0.1156 g Sbst. mit alkohol. Kali verseift und unter Zusatz von Phosphorsäure destilliert. Zum Neutralisieren des Destillats wurden 1.6 ccm 0.1-n. KOH verbraucht.



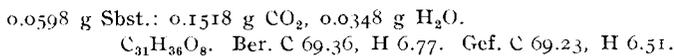
Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat liefert das Monoacetat dasselbe Diacetat vom Schmp. 105°, welches aus Collatolon erhalten worden ist.

Das aus 0.1032 g Sbst. nach dem Verscifen übergegangene Destillat verbrauchte 3.3 ccm 0.1-n. KOH zum Neutralisieren.



Methylderivate des Collatolons.

Monomethyläther-collatolon: 2 g Monomethyläther- α -collatolsäure-methylester werden mit 20 ccm Ameisensäure 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das durch Wasser-Zusatz ausgefallte Produkt bildete nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol oder Aceton farblose Prismen vom Schmp. 185°. Es ist in heißem Alkohol, Aceton, Benzol und in kaltem Chloroform leicht löslich, in Äther ziemlich schwer löslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid hell bräunlich, von Chlorkalk hell gelb gefärbt. In Bicarbonat unlöslich, in Alkalicarbonat und Alkalilauge löslich; aus der letzteren Lösung scheidet sich ein schwer lösliches Phenolat ab.



Dimethyläther-collatolon: Collatolon wird mit einem Überschuß an Diazo-methan in ätherischer Lösung 24 Stdn. stehen gelassen. Dann wird die Lösung verdampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Die so erhaltene Substanz bildet farblose Prismen vom Schmp. 185° und erweist sich durch ihren Misch-Schmp. als identisch mit Trimethyläther-alectoron. Dasselbe Produkt läßt sich aus Collatolon, Jodmethyl

und Silberoxyd in Äther oder durch Behandlung von Monomethyläther-collatolon mit Diazo-methan darstellen. Obwohl Dimethyläther-collatolon bei derselben Temperatur wie Monomethyläther-collatolon schmilzt, unterscheidet es sich doch von letzterem durch den Methoxygehalt und die Unlöslichkeit in Alkalilauge.

0.0752 g Sbst.: 0.1917 g CO₂, 0.0450 g H₂O. — 0.0347 g Sbst.: 0.0440 g AgJ (nach Zeisel).

C₃₂H₃₈O₈. Ber. C 69.78, H 6.96, (CH₃O)₃ 16.91.
Gef. „ 69.52, „ 6.70, „ 16.74.

Dimethyläther-collatoldisäure: 3 g Dimethyläther-collatolon (Schmp. 185⁰) oder Dimethyläther- α -collatolsäure-methylester werden mit 30 ccm 7-proz. alkohol. Kali 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand in Wasser gelöst, angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird dann mit Bicarbonat geschüttelt, der Extrakt angesäuert und ausgeäthert. Das beim Verdampfen des Äthers zurückbleibende Produkt wird zunächst aus verd. Alkohol ungelöst, dann in Essigester aufgenommen und mit heißem Ligroin bis zur bleibenden Trübung versetzt. Die ausgeschiedene Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 125⁰. Sie ist in Alkohol, Aceton, Essigester in der Wärme leicht löslich, in Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin schwer löslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid hell bräunlichrot, von Chlorkalk nicht gefärbt. Die Substanz enthält $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser, das im Vakuum bei 80⁰ entweicht.

0.0579 g Sbst. (exsiccator-trocken): 0.1370 g CO₂, 0.0364 g H₂O. — 0.1892 g Sbst. geben im Vakuum bei 80⁰ 0.0022 g H₂O ab. — 0.0574 g Sbst. (exsiccator-trocken) verbrauchen 1.95 ccm 0.1-n. KOH (Phenol-phthalein).

C₃₂H₄₂O₁₀ + $\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. C 64.50, H 7.28, $\frac{1}{2}$ H₂O 1.51, Mol.-Gew. 595.
Gef. „ 64.53, „ 7.04, „ 1.16, „ 588.

Beim Kochen mit Ameisensäure geht die Dicarbonsäure in das Dimethyläther-collatolon (Schmp. 185⁰) über.

Dimethylester: Aus der Dicarbonsäure und Diazo-methan in Äther dargestellt; bildet farblose Krystalle vom Schmp. 72⁰; wird durch 6-stdg. Erhitzen mit Ameisensäure in Dimethyläther-collatolon übergeführt.

0.0533 g Sbst.: 0.1295 g CO₂, 0.0353 g H₂O.

C₃₄H₄₆O₁₀. Ber. C 66.41, H 7.55. Gef. C 66.26, H 7.41.

Die Dimethyläther-collatoldisäure ist identisch mit der Trimethyläther-alektorondisäure. Früher haben aber Asahina und Hashimoto einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt (119—120⁰) gefunden und das Krystallwasser übersehen.

β -Collatolsäure.

Wird α -Collatolsäure-methylester mit verd. alkohol. Kali etwa 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und nach Verjagen des Alkohols angesäuert, so wird eine bräunliche Substanz erhalten, die sich mit Äther extrahieren läßt. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet sie farblose Prismen oder Nadeln vom Schmp. 162⁰, die in Äther ziemlich schwer löslich sind. Die

alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid violett, von Chlorkalk gelb-rötlich gefärbt.

0.0622 g Sbst.: 0.1516 g CO₂, 0.0377 g H₂O. — 0.0240 g Sbst.: 0.0112 g AgJ (nach Zeisel).

C₃₀H₃₆O₉. Ber. C 66.63, H 6.60, CH₃O 5.74.
Gef. „ 66.47, „ 6.70, „ 6.16.

Beim Erhitzen mit Ameisensäure wird die β-Collatolsäure leicht in Collatolon (Schmp. 142°) übergeführt.

Die bei der Isolierung der α-Collatolsäure als Nebenprodukt auftretende, in Äther schwer lösliche Säure (B) bildet beim Umkrystallisieren aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 162°; der Misch-Schmp. mit β-Collatolsäure zeigt keine Depression.

γ-Collatolsäure.

α-Collatolsäure wird in Pyridin gelöst und 2 Tage stehen gelassen. Hiernach wird die Lösung mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag zunächst in Äther aufgenommen und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Die Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 140–141°; sie ist in Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid violett, von Chlorkalk schwach rötlich gefärbt; letztere Färbung verschwindet bei weiterem Zusatz des Reagens.

0.0307 g Sbst. neutralisiert. 0.58 ccm 0.1-n. KOH.

C₃₀H₃₆O₉. Ber. Mol.-Gew. 540. Gef. Mol.-Gew. 530.

Obwohl die γ-Collatolsäure denselben Schmelzpunkt wie Collatolon besitzt, schmilzt eine Mischprobe beider Substanzen erheblich niedriger. Erst beim Kochen mit Ameisensäure wird die γ-Collatolsäure in Collatolon übergeführt.

Oxydation: 4 g γ-Collatolsäure werden in 150 ccm Aceton gelöst und mit einer gesättigten Permanganat-Aceton-Lösung unter heftigem Schütteln versetzt. Nach Zusatz von etwa 15 g Permanganat wird die Lösung abfiltriert und der Mangan-Schlamm mit Aceton gewaschen. Die vereinigten Aceton-Lösungen werden verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nach Waschen mit Sodalösung (A) verdampft, wobei eine hellgelbe, harz-artige Substanz (1 g) erhalten wird. Aus Alkohol umgelöst, bildet sie farblose Nadeln vom Schmp. 57°. In Äther, Aceton, Chloroform und heißem Alkohol ist sie leicht löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett. In kalter Carbonat-Lösung ist die Substanz unlöslich, in kalter Lauge schwer löslich. Der Misch-Schmp. mit Monomethyläther-olivetonid liegt ebenfalls bei 57°.

0.1308 g Sbst.: 0.1308 g CO₂, 0.0312 g H₂O. — 0.0397 g Sbst.: 0.0343 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₅H₁₈O₄. Ber. C 68.68, H 6.92, CH₃O 11.83.
Gef. „ 68.47, „ 6.70, „ 11.40.

Beim Methylieren mit Diazo-methan wurde das Dimethyläther-olivetonid vom Schmp. 94° erhalten.

Ansäuern der Sodalösung (A) ergab eine Spur flüssiger Substanz, die nach Capronsäure roch.