

143. Yasuhiko Asahina und Yai-ti-ro Tanase: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XXII. Mitteil.: Über Cetrarsäure.

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

(Eingegangen am 6. April 1933.)

Gestützt auf ihre mühsamen Abbauersuche und eine schöne Synthese des Abbauproduktes haben Koller und Krakauer¹⁾ eine provisorische Konstitutionsformel (I) der Cetrarsäure aufgestellt, mit der man alle bis dahin bekannten Umwandlungen erklären kann. Danach ist die Cetrarsäure eine kondensierte Phenol-carbonsäure, und zwar der Aldehydicarbonsäure-monoäthylester eines Dimethyl-dioxy-xanthydrols. Aus der Bildung von Monomethyläther-orcin-dicarbonsäure bei der Oxydation des Methylderivates wurde das Vorhandensein eines Atranol-Kerns sehr wahrscheinlich gemacht. Später haben Koller und Kandler²⁾ durch reduktive Spaltung der Cetrarsäure mittels Zinks und Natronlauge tatsächlich Atranol erhalten. Demgegenüber sind bezüglich der Struktur des zweiten Kerns ihre Schlußfolgerungen noch nicht überzeugend. Da die Cetrarsäure ziemlich beständig ist, so erscheint auch die Xanthydrol-Struktur noch fraglich, denn bei Verbindungen letzterer Art pflegt das Hydroxyd im allgemeinen sehr veränderlich zu sein.

Bei der thermischen Zersetzung der Fumar-protocetrarsäure³⁾ haben wir ebenfalls Atranol erhalten. Bei der Kalischmelze wurden Orcin und α -Resorcyssäure nachgewiesen. Seinerzeit haben die oben genannten Forscher bei der katalytischen Hydrierung die Cetrarsäure nur bis zum Carbinol reduziert. Wir haben nun gefunden, daß die Cetrarsäure dabei unter Eliminierung einer Äthoxylgruppe 3 Mole Wasserstoff absorbiert. Die so leichte Abspaltbarkeit der Äthoxylgruppe berechtigt zur Annahme, daß sie nicht in Ester-, sondern eher in Acetal-Form anzunehmen ist. Das Reduktionsprodukt $C_{18}H_{16}O_7$ liefert ein Trimethylderivat, das keinen aktiven Wasserstoff mehr enthält und beim Schmelzen mit Kali in β -Orcin, 3,5-Dioxy-*p*-toluylsäure⁴⁾ und kleine Mengen einer phenolischen Verbindung $C_{16}H_{18}O_4$ übergeführt wird. Diese Resultate zeigen uns, daß die Cetrarsäure aus denselben Kernen wie die Salazinsäure⁵⁾ aufgebaut ist und wie die letztere ein Diphenyläther-Derivat darstellt. Dementsprechend möchten wir der Cetrarsäure die Konstitution II oder II' und dem Reduktionsprodukt $C_{18}H_{16}O_7$ die Formel III oder III' zusprechen, die sich mit den meisten Umwandlungen in Einklang bringen lassen. Nur die Angabe von Koller und Krakauer⁶⁾, daß der Dimethyläther-methylester der Cetrarsäure aktiven Wasserstoff enthalten soll, steht mit dieser Formel in Widerspruch. Daß das Äthoxyl nicht etwa an die Aldehydgruppe des Atranol-Kerns als Äthylat gebunden ist, ist dadurch bewiesen, daß das Anil immer noch ein Äthoxyl enthält. Wir glauben, daß das Äthoxyl sich wahrscheinlich in (I)-Stellung als Carbinol-äther befindet, wodurch die Bildung der α -Resorcyssäure bei der Kalischmelze und die der 3,5-Dioxy-*p*-toluylsäure nach dem

¹⁾ Monatsh. Chem. **53/54**, 931.

²⁾ Monatsh. Chem. **56**, 212—233; C. **1931**, I 93.

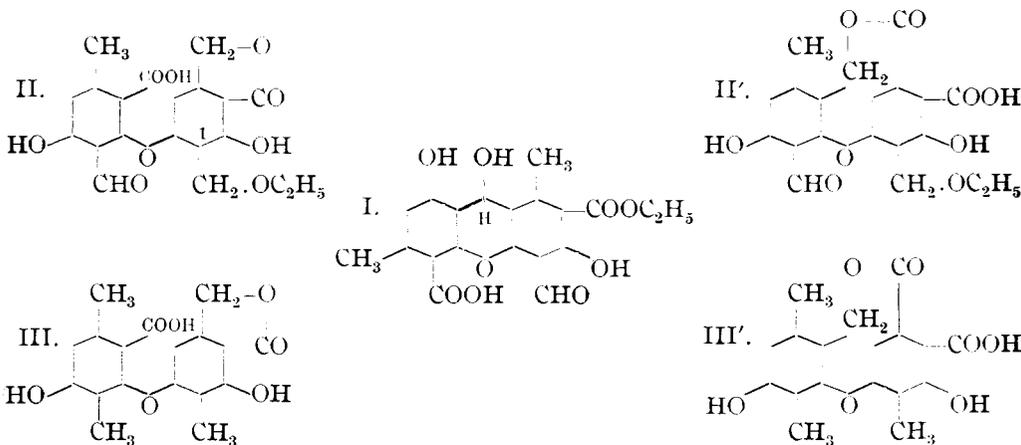
³⁾ Um die schwer zu reinigende Cetrarsäure zu schonen, haben wir die Fumar-protocetrarsäure angewendet, was im wesentlichen von gleicher Bedeutung ist.

⁴⁾ vergl. die Untersuchung auf S. 687 dieses Heftes.

⁵⁾ vergl. die voranstehende XXI. Mitteil.

⁶⁾ loc. cit.

Reduzieren zu Methyl verständlich gemacht wird. Die Bildung von 1,2-Dimethyl-3,5-dioxy-benzol nach Simon⁷⁾ ist mit Hilfe der Konstitution



II' leichter verständlich; sie kann aber auch auf Grund der Konstitution II unter der Annahme gedeutet werden, daß die beiden Kerne zunächst zu einem Xanthon-Derivat kondensiert werden, welches dann einer reduktiven Spaltung unterliegt. Die von uns bei der Kalischmelze des Reduktionsproduktes erhaltene Verbindung C₁₆H₁₈O₄ ist wahrscheinlich dadurch entstanden, daß sich dabei die beiden Kerne unter Decarboxylierung und Sprengung des Brücken-Sauerstoffs kondensierten.

Beschreibung der Versuche.

Thermische Zersetzung der Fumar-protocetrarsäure.

Erhitzt man je 1.5 g Substanz in kleinen Kölbchen im Metallbade, so erhält man schon gegen 220° ein weißes und bei weiterem 1-stdg. Erhitzen ein schwerer flüchtiges, bräunlich rotes Sublimat. Das erstere bildet beim Resublimieren weiße Nadeln, die sich, ohne zu schmelzen, verflüchtigen. Sie lösen sich in Soda unter Kohlensäure-Entwicklung; die Lösung entfärbt Permanganat momentan.

13.8 mg neutralisiert. 1.84 ccm 0.1-n. KOH.

C₄H₄O₄ (Fumarsäure). Ber. Mol.-Gew. 116. Gef. Mol.-Gew. 120.

Atranol: Das zweite Sublimat wird gesammelt, mit Bisulfit in der Wärme extrahiert und die Lösung nach dem Ansäuern mit Salzsäure ausgeäthert. Beim Umkrystallisieren der in Äther gelösten Substanz aus Wasser bilden sich gelbliche Nadeln vom Schmp. 117°. Kalilauge löst sie mit gelber Farbe. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid bräunlich grün gefärbt. Ausbeute 0.05% der angewandten Fumar-protocetrarsäure.

21.1 mg Sbst. (luft-trocken): 46.4 mg CO₂, 11.2 mg H₂O. — 22.3 mg Sbst. hatten im Vakuum über Schwefelsäure nach 7 Tagen 1.2 mg an Gewicht verloren.

C₈H₈O₃ + 1/2 H₂O. Ber. C 59.63, H 5.59, H₂O 5.30.
Gef. „ 59.98, „ 5.94, „ 5.38.

⁷⁾ Simon, Arch. Pharmaz. **240**, 549, **244**, 459.

Cetrarsäure.

Die Fumar-protocetrarsäure wurde aus *Cetraria islandica* Ach. durch Extraktion mit Aceton gewonnen. Die daraus nach Simon dargestellte Cetrarsäure bildete farblose Prismen, die sich gegen 220° verfärbten und bei etwa 255° verkohlten. Das Verhalten gegen verschiedene Reagenzien stimmte mit den Literatur-Angaben vollständig überein.

0.044 g Sbst.: 0.0982 g CO_2 , 0.0196 g H_2O . — 0.0622 g Sbst.: 0.0346 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_9$. Ber. C 59.70, H 4.48, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 11.19.
Gef. „ 59.65, „ 4.88, „ 10.67.

Anil: 0.5 g Cetrarsäure werden in 100 ccm Alkohol gelöst und mit 0.25 g Anilin versetzt. Wird sofort filtriert, so scheiden sich bald orangefarbene Nadeln aus, die, abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen, sich gegen 250° zersetzen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$. Ber. C 65.41, H 4.82, N 2.92, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 9.43.
Gef. „ 65.53, „ 5.04, „ 3.07, „ 9.43.

Kalischmelze der Cetrarsäure: 2 g Säure werden in schmelzendes Kali (30 g KOH + 3 ccm H_2O) eingetragen und 20 Min. auf 250° , dann 5 Min. auf 310° erhitzt. Die wäßrige Lösung der Schmelze wird angesäuert, filtriert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wird mit Bicarbonat-Lösung angerührt und mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers bleibt ein öliger Rückstand zurück, der beim Destillieren im Vakuum krystallinisch erstarrt. Aus Wasser ungelöst, bildet er farblose Prismen vom Schmp. $57-58^{\circ}$, und eine Mischprobe mit Orcin zeigt keine Depression des Schmelzpunktes. Ausbeute 0.15 g.

Die oben erwähnte Bicarbonat-Lösung wird angesäuert, ausgeäthert und die ätherische Lösung verdampft. Da der rotbraune Rückstand keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde er in 3 ccm 30-proz. Natronlauge gelöst und mit 2 ccm Dimethylsulfat 40 Min. auf $70-80^{\circ}$ erwärmt. Die nunmehr sauer gewordene Lösung wurde ausgeäthert und der Äther verdampft. Der Rückstand bildete beim Umlösen aus warmem Wasser farblose Nadeln vom Schmp. $177-178^{\circ}$. Eine Mischprobe mit synthetischer 3.5-Dimethoxy-benzoesäure (Schmp. 182°) schmolz bei $179-180^{\circ}$. Es unterliegt also keinem Zweifel mehr, daß das saure Spaltprodukt α -Resorcyssäure war.

Katalytische Hydrierung der Cetrarsäure:

Reduktionsprodukt $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$.

Zu einem mit Wasserstoff gesättigten Gemisch von 50 ccm Eisessig, 1 g Kohle und 6 ccm 1-proz. Palladiumchlorür-Lösung fügt man 1 g Cetrarsäure hinzu und schüttelt in einer Wasserstoff-Atmosphäre zunächst 1 Stde. bei Raum-Temperatur, dann 6 Stdn. unter Erwärmen mit Wasserdampf, wobei 180–200 ccm Gas (ca. 3 Mole) verbraucht werden. Man saugt ab, wäscht das Kohle-Gemisch mit Wasser und extrahiert es dann mit heißem Aceton. Beim Verdampfen der Aceton-Lösung bleiben fast farblose Krystalle (0.6 g) zurück. Das essigsäure Filtrat hinterläßt beim Verdampfen im Vakuum 0.1 g derselben Substanz. Dieses Reduktionsprodukt bildet nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig farblose Blättchen, die sich gegen 215° verfärben und bei 242° unt. Zers. schmelzen. Sie lösen sich in Bicarbonat, Soda und Ätzalkali mit gelber, allmählich rötlich werdender

Farbe. Konz. Schwefelsäure löst sie mit gelber Farbe. In Aceton, Äther und Alkohol ist die Substanz leicht löslich, in Benzol und Chloroform fast unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid blauviolett. Nach Zeisel ließ sich keine Alkyloxygruppe nachweisen. Bei $1/2$ -stdg. Erwärmen mit Eisessig und Zinkstaub blieb die Substanz unverändert.

0.0525 g Sbst.: 0.1212 g CO₂, 0.0226 g H₂O. — 0.0487 g Sbst.: 0.1117 g CO₂, 0.212 g H₂O. — 0.0340 g Sbst.: 0.97 ccm 0.1-n. KOH.

C₁₈H₁₆O₇. Ber. C 62.78, H 4.68, Mol.-Gew. 344.
Gef. „ 62.81, 62.55, „ 4.82, 4.87, „ 351.

Methylderivat des Reduktionsproduktes: Wurde aus 0.5 g Reduktionsprodukt und Diazo-methan (aus 5 ccm Nitroso-methylurethan) in Aceton-Lösung dargestellt. Aus Methanol umgelöst, bildet es farblose Nadeln vom Schmp. 170°. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid nicht gefärbt; konz. Schwefelsäure löst farblos.

0.0438 g Sbst.: 0.1044 g CO₂, 0.0232 g H₂O. — 0.0332 g Sbst.: 0.0616 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₁H₂₂O₇. Ber. C 65.29, H 5.70, (CH₃)₃ 24.09.
Gef. „ 65.01, „ 5.93, „ 24.13.

Nach dem Verfahren von Zerewitinoff entwickelte das Methylderivat kein Methan.

Kalischmelze des Reduktionsproduktes: 2 g der Verbindung C₁₈H₁₆O₇ wurden mit 50 g Kali unter Zusatz von 5 ccm Wasser verschmolzen, wobei man die Temperatur bis auf 250° steigerte. Die Schmelze wurde dann in Wasser gelöst und in der üblichen Weise in phenolische und saure Bestandteile aufgeteilt.

Der phenolische Bestandteil besteht aus 2 Substanzen, die durch Benzol von einander getrennt werden. Der in Benzol leichter lösliche Stoff (0.15 g) liefert beim Umlösen aus warmem Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 162°, zeigt alle Farbenreaktionen des β-Orcins und schmilzt beim Mischen mit β-Orcin auch bei derselben Temperatur. Die in Benzol schwerer lösliche Substanz (0.05 g) bildet, aus heißem Wasser umkrystallisiert, hellrötliche Nadeln vom Schmp. 218–219°, die nicht süß schmecken. In heißem Wasser sind sie etwas, in Alkohol leicht löslich. Die Lösung wird von Chlorkalk rot, von Eisenchlorid nicht gefärbt. Die heiße Lösung in Alkali färbt sich auf Zusatz von Chloroform rot und fluoesciert sehr schwach grünlich. Erhitzt man eine Probe kurze Zeit mit Bicarbonat, säuert dann an und äthert aus, so erhält man eine Substanz, die sich mit Eisenchlorid in alkohol. Lösung nicht färbt. Dies bedeutet, daß die Stellen zwischen *meta*-ständigen Hydroxylen besetzt sind.

6.33 mg Sbst.: 16.25 mg CO₂, 3.73 mg H₂O. — 5.0 mg Sbst., gelöst in 50.0 mg Campher: Δ = 15° (nach Rast).

C₁₆H₁₈O₄. Ber. C 70.07, H 6.57, Mol.-Gew. 274.
Gef. „ 70.01, „ 6.59, „ 286.

Der saure Bestandteil (0.1 g) bildet einen mit Krystallen durchsetzten Sirup und ist als solcher schwer zu reinigen. Wir haben ihn deshalb zunächst mit Dimethylsulfat und Alkali und dann mit Diazo-methan behandelt. Die erschöpfend methylierte Substanz krystallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 104°, die, gemischt mit synthetischem 3.5-Dimethoxy-*p*-toluylsäure-methylester, bei derselben Temperatur schmolzen.