

197. Yasuhiko Asahina, Masaiti Yanagita und Tatu o Omaki: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XXV. Mitteil.: Über Stictinsäure.

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

(Eingegangen am 3. Juni 1933.)

Die Stictinsäure wurde von Knop und Schnedermann¹⁾ in der europäischen Lungenflechte (*Sticta pulmonaria* L. = *Lobaria pulmonaria* Hoffm.) entdeckt. Obwohl die Säure ähnliche Eigenschaften und einen bitteren Geschmack wie Cetrarsäure aufwies, erkannten sie doch schon die Verschiedenheit von der letzteren. Hesse²⁾, der dieselbe Flechte näher untersucht hat, hielt anfänglich den Bitterstoff für Proto-cetrarsäure, später erkannte er dessen Selbständigkeit und nannte ihn Stictasäure. Er schrieb der Säure die Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_9$, einschließlich 1 Methoxyl, zu. In seiner zusammenfassenden Arbeit³⁾ hat er aber die Formel in $C_{19}H_{14}O_9$ umgeändert, die sich ebensogut mit seinen früheren Analysen-Zahlen in Einklang bringen läßt. Über die Konstitution der Säure ist sonst nichts bekannt.

Obwohl die Lungenflechte aus Japan morphologisch von Exemplaren anderer Herkunft kaum verschieden ist, so färbt sich das Markgewebe doch nicht nur mit Alkali gelb bis rötlichbraun, sondern auch mit Chlorkalk rot. Am stärksten zeigt die *Forma papillaris* die Chlorkalk-Reaktion. Alle Exemplare der betreffenden Flechte aus Europa, die uns zur Verfügung gestellt wurden, zeigen die Chlorkalk-Reaktion absolut nicht. In der Tat enthält die japanische Flechte neben Stictinsäure gewisse Mengen Gyrophorsäure⁴⁾, die sich mit Chlorkalk rot färbt. Merkwürdigerweise enthält dieselbe Flechte aus Süd-Sachalin neben Gyrophorsäure eine farblose Säure $C_{23}H_{34}O_5$, aber keine Spur Stictinsäure. Falls die lichenologische Bestimmung des einen von uns (Asahina) richtig ist, bildet diese Tatsache von dem Zopfschen Prinzip⁵⁾, daß „weder Substrat, noch geographische Lage, noch Jahreszeit auf die Qualität der Flechtensäuren einen Einfluß auszuüben imstande sind“, eine nicht unwesentliche Ausnahme.

Wir konnten die Hessesche Angabe über die Zusammensetzung $C_{19}H_{14}O_9$ der Stictinsäure bestätigen. Sie enthält zwei Mole Krystallwasser und ein Methoxyl. Sie liefert ein Dianil und bei der trocknen Destillation Atranolmonomethyläther. Beim Behandeln mit Essigsäure-anhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure wird ein Tetraacetat erhalten, in welchem zwei Acetylgruppen in Acetal-Form an die Aldehydgruppe gebunden sind. Bei der katalytischen Hydrierung absorbiert die Stictinsäure zunächst 2 Mole Wasserstoff unter Verlust von 1 Atom Sauerstoff, und das so gebildete Produkt $C_{19}H_{16}O_8$ (II) liefert ein Dimethylderivat vom Schmp. 163⁰, das sich als identisch mit dem Trimethylderivat des ersten Reduktionsproduktes der Salazinsäure⁶⁾ erwies. Wird das Produkt $C_{19}H_{16}O_8$ weiter mit Zink und Essigsäure reduziert, so verliert es wieder ein Atom Sauerstoff und geht in die Verbindung $C_{19}H_{16}O_7$ (III) über, die beim Methylieren das Dimethylderivat (Schmp. 283⁰) des zweiten Reduk-

¹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **39**, 367 [1846].

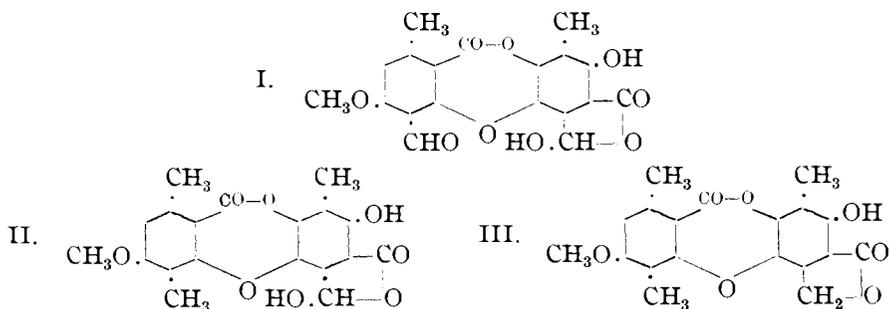
²⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **57**, 441, **70**, 491.

³⁾ Die Flechtenstoffe, Abderhalden, Biochemisches Handlexikon, Bd. 7, S. 103.

⁴⁾ vergl. Asahina u. Kutani, Journ. Pharmac. Soc. Jap. No. 519 [1925].

⁵⁾ Flechtenstoffe, S. 358. ⁶⁾ XXIII. Mitteil.: B. **66**, 893 [1933].

tionsproduktes der Salazinsäure⁷⁾ gibt. Hieraus folgt, daß die Stictinsäure (I) eine Monomethyläther-desoxy-salazinsäure ist.



Beschreibung der Versuche.

Extraktion von *Lobaria pulmonaria* aus Mittel-Japan.

Extrahiert man die zerkleinerten Thalli 7–8 Stdn. in der Wärme mit Äther und verdampft den Auszug, so erhält man einen bräunlich gefärbten Rückstand (Roh-Gyrophorsäure). Dann wird die Flechte 10–15 Stdn. mit heißem Aceton extrahiert, wobei sich schon während des Ausziehens die Roh-Stictinsäure größtenteils krystallinisch ausscheidet. Aus 2.3 kg Flechte wurden 23 g (1%) äther-lösliche und 67 g (2.9%) aceton-lösliche Substanz erhalten.

Gyrophorsäure⁸⁾.

Der in Äther lösliche Bestandteil wird zur Reinigung wiederholt aus Aceton umkrystallisiert, wobei man ein rein weißes, krystallinisches Pulver vom Schmp. 220° erhält. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violettrot, mit Chlorkalk blutrot. Die farblose Lösung der Substanz in Alkalilauge rötet sich beim Erwärmen unter Zusatz von Chloroform und fluoresciert grün.

0.0499 g Sbst.: 0.1090 g CO₂, 0.0201 g H₂O.

C₂₄H₂₀O₁₀. Ber. C 59.35, H 4.22. Gef. C 59.45, H 4.52.

Stictinsäure.

Zur Reinigung wird die Roh-Stictinsäure aus wasserhaltigem Aceton unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert. Sie bildet dann ein farbloses, krystallinisches Pulver, das bei 268–269° unt. Zers. schmilzt und in Äther, Alkohol, Aceton, Chloroform und Benzol sehr schwer löslich, in 80-proz. Aceton etwas leichter löslich ist. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid purpurn gefärbt. In kalter Kaliumcarbonat-Lösung ist die Säure schwer löslich, die intensiv gelbe Lösung in Alkalilauge bräunt sich allmählich. Konz. Schwefelsäure löst zunächst mit gelber, dann mit roter Farbe; aus der Lösung fallen beim Wasser-Zusatz braunrote Flocken aus.

0.0614 g Sbst. (wasser-frei): 0.1328 g CO₂, 0.0208 g H₂O. — 0.0501 g Sbst.: 0.1080 g CO₂, 0.0162 g H₂O. — 0.0340 g Sbst.: 0.0199 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₉H₁₄O₈. Ber. C 59.06, H 3.63, CH₃O 8.03.

Gef. „ 58.98, 58.79, „ 3.79, 3.62, „ 7.72.

0.0955 g Sbst. (luft-trocken): 0.0081 g H₂O (im Toluol-Bade).

C₁₉H₁₄O₈ + 2H₂O. Ber. H₂O 8.45. Gef. H₂O 8.48.

⁷⁾ XXIII. Mittel.: B. 66, 893 [1933].

⁸⁾ B. 63, 3044 [1930].

Methylester: Entsteht bei kurzer Einwirkung von Diazo-methan auf Stictinsäure. Aus 80-proz. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 167—168°. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid kaum gefärbt.

0.0282 g Sbst.: 0.0318 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{20}H_{18}O_9$. Ber. $(CH_3O)_2$ 15.5. Gef. $(CH_3O)_2$ 14.9.

Bei längerem Stehenlassen mit Diazo-methan verwandelt sich der Ester in ein amorphes Produkt.

Dianil: 0.5 g Stictinsäure werden mit 0.3 g Anilin verrührt; das Produkt wird in 10 ccm Aceton gelöst, filtriert und verdampft. Der Rückstand bildet nach dem Waschen mit Äther ein gelbes, krystallinisches Pulver, das bei 130° sintert und sich gegen 165° unter Aufschäumen zersetzt. In Alkohol, Aceton und Essigester ist es leicht, in Äther und Benzol schwer löslich. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid rotbraun gefärbt.

0.1319 g Sbst.: 5.6 ccm N (14°, 763 mm).

$C_{19}H_{14}O_7$ (:N.C₆H₅)₂. Ber. N 5.22. Gef. N 4.98.

Tetraacetat: 1 g Stictinsäure wird in 10 ccm Essigsäure-anhydrid suspendiert und unter Zusatz von einem Tropfen konz. Schwefelsäure geschüttelt, bis völlige Auflösung eingetreten ist. Nach 3—4 Stdn. wird heißes Wasser hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus wasser-haltigem Aceton umkrystallisiert, wobei sich farblose Blättchen vom Schmp. 221—222° erhalten lassen. Sie sind in Alkohol und Aceton leicht, in kaltem Eisessig ziemlich, in Äther schwer löslich. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt.

0.0485 g Sbst.: 0.0998 g CO₂, 0.0174 g H₂O.

$C_{27}H_{24}O_{14}$. Ber. C 56.65, H 4.19. Gef. C 56.35, H 4.03.

Acetyl-Bestimmung: 0.1618 g Sbst. werden in 5 ccm konz. Schwefelsäure in der Kälte gelöst und nach Verdünnen mit viel Wasser mit Wasserdampf destilliert. Zum Neutralisieren des Destillats wurden 12.42 ccm 0.1-n. KOH verbraucht.

$C_{19}H_{12}O_9$ $(CH_3.CO)_2.O$ $(CH_3.CO)_2$. Ber. CH_{3.CO} 30.5. Gef. CH_{3.CO} 32.9.

Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid unter Zusatz von Natriumacetat liefert die Stictinsäure ein bei 235° schmelzendes Produkt, worauf wir in einer späteren Abhandlung näher eingehen werden.

Trockne Destillation der Stictinsäure.

Je 0.1 g Stictinsäure wird im Probierrohr über freier Flamme vorsichtig erhitzt, wobei sich an der oberen Wand ein Öl verdichtet, das bald erstarrt. Es wird in Äther gelöst, mit 2-n. Bicarbonat gewaschen und verdampft. Der Rückstand bildet aus verd. Methanol (eventuell unter Zusatz von Kohle) schwach gelbliche, glänzende, leicht sublimierbare Blättchen vom Schmp. 78°. Ausbeute 10% des Ausgangsmaterials. Die Blättchen sind in Äther, Alkohol, Aceton, Benzol leicht löslich, in heißem Wasser ziemlich löslich; ihre alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid braunrot gefärbt. In Alkalicarbonat und Alkalilauge löst sich die Substanz gelb. Eine Mischprobe mit dem synthetischen Atranol-monomethyläther (s. u.) zeigt keine Schmelzpunkts-Depression.

0.0284 g Sbst.: 0.0404 g AgJ (nach Zeisel). — $C_8H_7O_2(OCH_3)$. Ber. CH₃O 18.67, Mol.-Gew. 166. Gef. CH₃O 18.75, Mol.-Gew. 162.2.

0.0047 g Sbst. in 0.0515 g Campher: $\Delta = 22.5^\circ$.

Synthetischer Atranol-monomethyläther: 2 g Atranol wurden in 15 ccm Aceton gelöst und unter Zusatz von 2 ccm Jodmethyl und 2 g Silbercarbonat 10 Stdn. im Dunkeln verrührt. Dann wurde nochmals dieselbe Menge Jodmethyl und Silbercarbonat zugesetzt und unter gelindem Erwärmen umgerührt, bis sich eine Probe mit Eisenchlorid braunrot färbte. Beim Verdampfen der Aceton-Lösung hinterblieb ein bräunlicher, ölgiger Rückstand; er wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit verd. Kalilauge extrahiert. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und verdampft. Der Äther-Rückstand wurde schließlich in Methanol gelöst und unter Wasserzusatzen stehen gelassen. Das ausgeschiedene Produkt bildet nach dem Umlösen aus verd. Methanol schwach gelbliche, schmale Blättchen vom Schmp. 78° , die in den meisten Mitteln leicht löslich und auch leicht sublimierbar sind. Ihre alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid braunrot gefärbt.

5.14 mg Sbst.: 12.24 mg CO_2 , 2.69 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$. Ber. C 65.05, H 6.02. Gef. C 64.95, H 5.86.

Reduktionsprodukt $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_8$.

2 g Stictinsäure absorbieren in Eisessig-Lösung, mit Palladium-Kohle als Katalysator, innerhalb 3–4 Stdn. 240–250 ccm Wasserstoff (berechnet für 2 Mole 230 ccm). Die Essigsäure-Lösung wird verdampft, das Kohlegemisch mit heißem Aceton extrahiert und die Lösung verdampft. Die vereinigten Rückstände (1.8 g) liefern beim Umkrystallisieren aus Aceton farblose, asbest-artige Nadeln, die sich bei $263\text{--}264^{\circ}$ unter Gasentwicklung zersetzen. In Alkohol und Äther sind sie sehr schwer löslich, in Aceton und Eisessig ziemlich löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid purpurn. Konz. Schwefelsäure löst mit tieferer Farbe. Bicarbonat-Lösung nimmt, wenn auch schwer, die Substanz farblos auf, Carbonat löst in der Kälte mit gelber Farbe, in der Wärme wird die Lösung intensiv gelb. In kalter Lauge löst sich die Substanz mit gelber, allmählich braun werdender Farbe.

0.0524 g Sbst.: 0.1176 g CO_2 , 0.0201 g H_2O . — 0.0552 g Sbst.: 0.0334 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0528 g Sbst. neutralisiert 1.43 ccm 0.1-n. KOH (Bromthymolblau).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_8$. Ber. C 61.29, H 4.30, CH_3O 8.33, Mol.-Gew. 372.

Gef. „ 61.21, „ 4.40, „ 8.16, „ 369.

Dimethylderivat: Entsteht beim Behandeln mit Diazo-methan in Aceton-Lösung. Aus verd. Aceton umkrystallisiert, bildet die Substanz farblose Blättchen vom Schmp. 163° . Eine Mischprobe mit dem Trimethylderivat des ersten Reduktionsproduktes der Salazinsäure zeigte keine Schmelzpunkts-Depression.

0.0300 g Sbst.: 0.0694 g CO_2 , 0.0141 g H_2O . — 0.0275 g Sbst.: 0.0486 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_8$. Ber. C 62.97, H 5.04, $(\text{CH}_3\text{O})_3$ 23.26.

Gef. „ 63.09, „ 5.25, „ 23.30.

Reduktionsprodukt $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7$: 0.5 g der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_8$ werden in heißem Eisessig gelöst, mit Zinkstaub versetzt, 5 Min. zum Sieden erhitzt und rasch filtriert. Beim Verdünnen mit Wasser scheiden sich weiße Flocken aus, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet werden. Aus verd. Essigsäure umkrystallisiert, bildet die Substanz farblose Nadeln, die bei 264° unt. Zers. schmelzen. In Äther ist die Verbindung schwer, in heißem Alkohol, Aceton und Eisessig ziemlich löslich. Die alkohol. Lösung

wird durch Eisenchlorid purpurn gefärbt. Konz. Schwefelsäure löst mit roter Farbe.

0.0470 g Stbst.: 0.1099 g CO₂, 0.0187 g H₂O. — 0.0592 g Stbst.: 0.0366 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₉H₁₆O₇. Ber. C 64.04, H 4.49, CH₃O 8.71.
Gef. ,, 63.79, ,, 4.45, ,, 8.17.

Monomethylderivat: Aus der Verbindung C₁₉H₁₆O₇ und Diazomethan in Aceton-Lösung dargestellt. Farblose, lange Nadeln vom Schmp. 283⁰. Eine Mischprobe mit dem Dimethylderivat des zweiten Reduktionsproduktes der Salazinsäure zeigt keine Schmelzpunkts-Depression.

0.0491 g Stbst.: 0.1170 g CO₂, 0.0210 g H₂O. — 0.0402 g Stbst.: 0.0518 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₀H₁₈O₇. Ber. C 64.70, H 4.90, (CH₃O)₂ 17.39.
Gef. ,, 64.99, ,, 4.78, ,, 17.03.

Extraktion von Lungenflechte aus Süd-Sachalin.

Die zerkleinerten Thalli wurden zunächst 10 Stdn. mit heißem Äther und dann mehrere Stdn. mit Aceton extrahiert. Der Aceton-Auszug hinterließ beim Verdampfen keinen nennenswerten Rückstand. Beim Verdampfen des Äther-Auszuges erhielten wir einen graugrünlischen Rückstand, der durch Waschen mit Benzol und dann mit Aceton vom Harz befreit, in heißem Aceton gelöst und unter Zusatz von Benzol stehen gelassen wurde. Das hierbei ausgeschiedene, krystallinische Pulver bildete nach dem Umlösen aus Aceton farblose, mikroskopische Krystalle vom Schmp. 220⁰ und zeigte alle Reaktionen der Gyrophorsäure (Ausbeute: 0.5 %).

Säure C₂₃H₃₄O₅: Beim Verdampfen der Aceton-Benzol-Mutterlauge wurde ein graues Produkt erhalten, das sich beim Umkrystallisieren aus Aceton unter Zusatz von Kohle in farblose Nadeln vom Schmp. 298⁰ verwandelte. Diese lösten sich in Bicarbonat schwer, in Soda leicht unter Kohlensäure-Entwicklung. Kalilauge nahm sie farblos auf; die Lösung wurde beim Kochen mit Chloroform weder gefärbt, noch fluoresciert sie. Durch längeres Kochen mit salzsäure-haltigem Alkohol wurde sie nicht verändert. Die Soda-lösung reduzierte Permanganat momentan. Konz. Schwefelsäure löste die Säure zunächst mit gelber, dann mit roter Farbe.

0.0491 g Stbst.: 0.1275 g CO₂, 0.0390 g H₂O. — 0.0690 g Stbst.: 0.1783 g CO₂, 0.0553 g H₂O. — 0.0468 g Stbst.: 0.1212 g CO₂, 0.0371 g H₂O. — 0.0392 g Stbst.: 0.1013 g CO₂, 0.0328 g H₂O. — 0.0688 g Stbst. neutralisiert. 1.47 ccm 0.1-n. KOH (Bromthymolblau).

C₂₃H₃₄O₅. Ber. C 70.71, H 8.78, Mol.-Gew. 403.
Gef. ,, 70.82, 70.49, 70.55, 70.49, ,, 8.88, 8.96, 8.86, 9.03, ,, 390.

Methylester: 0.5 g Substanz werden in Aceton gelöst, mit ätherischem Diazomethan versetzt und nach kurzer Zeit abgedampft. Aus Methanol oder Aceton umgelöst, bildet das Produkt ein farbloses Pulver vom Schmp. 144⁰.

0.0624 g Stbst.: 0.0343 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₄H₃₆O₅. Ber. CH₃O 7.67. Gef. CH₃O 7.27.

Methyläther-methylester: 0.3 g Methylester werden in 10 ccm Jodmethyl gelöst und unter Zusatz von 0.3 g Silberoxyd 2 Stdn. gekocht. Beim Verdampfen der Lösung hinterbleibt ein weißes, amorphes Produkt, das gegen 110⁰ schmilzt.

0.0408 g Stbst.: 0.0429 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₅H₃₈O₅. Ber. (CH₃O)₂ 14.83. Gef. (CH₃O)₂ 13.91.