

### 396. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LX. Mitteil.: Über Mikrophyllinsäure und deren Spaltungsprodukte.

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

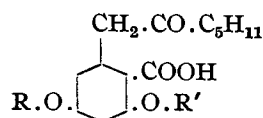
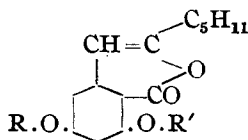
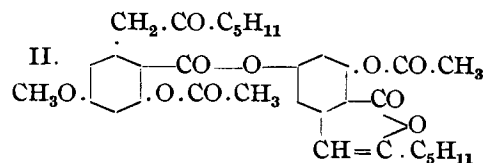
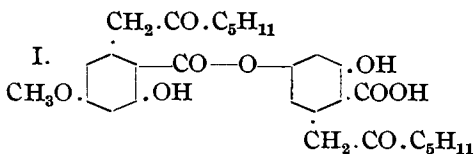
(Eingegangen am 7. Oktober 1935.)

Vor kurzem haben wir<sup>1)</sup> aus der Flechte *Cetraria collata* Müll. Arg. forma *microphyllina* A. Zahlbruckner (= *Cetraria japonica* A. Zahlbruckner) ein Depsid, die „Mikrophyllinsäure“,  $C_{29}H_{36}O_9$ , isoliert, dem die Konstitution I zukommt. Damals war die Menge der rein dargestellten Substanz so gering, daß wir auf weitere Untersuchung der Säure verzichten mußten. In der letzten Zeit ist es uns gelungen, eine größere Menge der Flechte zu sammeln und daraus genügend Mikrophyllinsäure zu extrahieren, mit der wir einige ihrer Derivate darstellen konnten. Beim Behandeln mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von konz. Schwefelsäure erhielten wir ein Anhydro-Derivat vom Schmp.  $98^\circ$ , dessen Konstitution zweifellos der Formel II entspricht.

Wie wir<sup>1)</sup> schon gezeigt haben, wird die Mikrophyllinsäure beim Behandeln mit überschüssigem Diazo-methan zersetzt. Um das Permethyl-Derivat darzustellen, haben wir deshalb als Methylierungsmittel Jodmethyl und Silberoxyd in Äther-Lösung angewendet und sind dadurch zum Ziele gelangt.

Beim Verseifen der Mikrophyllinsäure mit kalter verd. Kalilauge erhielten wir *p*-Methyläther-olivetonid (III)<sup>2)</sup> und Olivetonsäure (IV), die bisher nur in Form ihres Enol-lactons, des Olivetonids<sup>3)</sup>, bekannt war. Durch Verseifen mit heißer Kalilauge und darauffolgendes Ansäuern läßt sich auch das *p*-Methyläther-olivetonid in *p*-Methyläther-olivetonsäure umwandeln.

Wird das permethylierte Derivat der Mikrophyllinsäure mit Ameisensäure gekocht, so liefert es Dimethyläther-olivetonid (VI)<sup>3)</sup> und *o*-Methyläther-olivetonid (VII). Die beiden letzteren Lactone lassen sich auch zu den zugehörigen Keto-säuren: Dimethyläther-oliveton-säure (VIII)<sup>3)</sup> und *o*-Methyläther-olivetonsäure (IX), verseifen. Ferner haben wir bei dieser Gelegenheit auch die Derivate des Olivetonids und der Olivetonsäure so weit untersucht, als es das Material uns ermöglichte.



<sup>1)</sup> B. 68, 81 [1935].

<sup>2)</sup> B. 65, 584 [1932].

<sup>3)</sup> B. 65, 475 [1932].

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| III. R = CH <sub>3</sub> , R' = H.                    | IV. R = R' = H.                   |
| VI. R = R' = CH <sub>3</sub> .                        | V. R = CH <sub>3</sub> , R' = H.  |
| VII. R = H, R' = CH <sub>3</sub> .                    | VIII. R = R' = CH <sub>3</sub> .  |
| X. R = CH <sub>3</sub> .CO, R' = H.                   | IX. R = H, R' = CH <sub>3</sub> . |
| XI. R = CH <sub>3</sub> .CO, R' = CH <sub>3</sub> .   |                                   |
| XII. R = R' = CH <sub>3</sub> .CO.                    |                                   |
| XIII. R = CH <sub>3</sub> , R' = CH <sub>3</sub> .CO. |                                   |

### Beschreibung der Versuche.

#### Mikrophyllinsäure (I).

Beim Extrahieren von 400 g der Flechten-Thalli mit Äther erhielten wir neben kleinen Mengen chlor-haltigen Atranorins rund 16 g Mikrophyllinsäure, die, wie früher gereinigt, farblose Nadeln vom Schmp. 116° bildete und dieselbe Reaktion zeigte. Bei 3-stdg. Kochen mit Ameisensäure (95-proz.) lieferten 2 g der Säure je 0.9 g *p*-Methyläther-olivetonid (Schmp. 57°) und Olivetonid (Schmp. 110°).

3.742 mg Sbst.: 9.070 mg CO<sub>2</sub>, 2.325 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 65.87, H 6.87. Gef. C 66.11, H 6.95.

#### Anhydro-diacetyl-mikrophyllinsäure (II).

0.2 g Mikrophyllinsäure werden in 10 ccm Acetanhydrid suspendiert und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich dann das Acetat aus, das beim Umlösen aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 98° bildet. Es ist in den meisten Solvenzien leicht löslich, in Bicarbonat-, Soda- und kalter Ätzkali-Lösung unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.760 mg Sbst.: 9.168 mg CO<sub>2</sub>, 2.100 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0852 g Sbst.: 2.8 ccm 0.1-n. KOH (Acetyl-Bestimmung durch Verseifen mit alkohol. Kali und Destillieren unter Phosphorsäure-Zusatz).

C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>. Ber. C 66.63, H 6.44, (CH<sub>3</sub>.CO)<sub>2</sub> 14.48.

Gef. „ 66.50, „ 6.25, „ 14.14.

#### Verseifen der Mikrophyllinsäure.

*p*-Methyläther-olivetonid (III): Trägt man 0.5 g Mikrophyllinsäure unter Umschütteln in 10 ccm 1-proz. Natronlauge ein, so bemerkt man bald aus der anfangs klaren Lösung eine Krystall-Ausscheidung, die etwa nach 4 Stdn. abgesaugt und auf Ton getrocknet wird. Aus Alkohol umgelöst, bildet sie farblose Prismen vom Schmp. 57°. Ausbeute 0.2 g. Der Identitäts-Beweis mit *p*-Methyläther-olivetonid (aus Olivetorsäure)<sup>3)</sup> wurde sowohl durch Analyse als auch durch die Misch-Probe geführt.

3.925 mg Sbst.: 9.860 mg CO<sub>2</sub>, 2.400 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 68.68, H 6.92. Gef. C 68.34, H 6.83.

Olivetonsäure (IV): Das Filtrat vom *p*-Methyläther-olivetonid wird unter Eis-Kühlung mit verd. Salzsäure angesäuert, dann ausgeäthert, der Äther-Auszug mit Bicarbonat-Lösung geschüttelt und diese wieder unter Eis-Zusatz angesäuert und mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen der entwässerten Äther-Lösung verbleibt ein sirupöser Rückstand (0.2 g), der beim Reiben krystallinisch erstarrt. Aus warmem Wasser umgelöst, bildet die Substanz farblose Nadeln vom Schmp. 159—160°. Sie ist in Äther, Alkohol, Aceton und warmem Wasser leicht löslich, in Benzol und Ligroin schwer

löslich. Bicarbonat-, Soda-, sowie Ätzalkali-Lösung nehmen sie farblos auf. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett, mit Chlorkalk rot.

3.575 mg Sbst.: 8.310 mg CO<sub>2</sub>, 2.160 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 63.14, H 6.82. Gef. C 63.40, H 6.76.

Dieselbe Säure läßt sich auch aus Olivetonid durch Verseifen mit wäßriger Kalilauge und vorsichtiges Ansäuern gewinnen.

Olivetonsäure-methylester: Dargestellt durch Methylierung mittels Diazo-methans. Farblose Nadeln vom Schmp. 85—86° (abgeschieden aus der Benzol-Lösung durch Petroläther-Zusatz). Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett, mit Chlorkalk rot.

3.535 mg Sbst.: 8.330 mg CO<sub>2</sub>, 2.210 mg H<sub>2</sub>O. — 1.97 mg Sbst.: 1.72 mg AgJ.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 64.24, H 7.19, CH<sub>3</sub>O 11.08.

Gef. „ 64.27, „ 7.00, „ 11.53.

#### Dimethyläther-mikrophyllinsäure-methylester.

0.5 g Mikrophyllinsäure werden in 20 ccm absol. Äther gelöst und unter Zusatz von 1.5 g Silberoxyd und 5 ccm Jodmethyl 4 Stdn. zu gelindem Sieden erwärmt. Der nach Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (0.5 g) liefert beim Umlösen aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 89—90°. Die Substanz ist in Äther, Aceton und warmem Alkohol leicht löslich, in kalter Alkalilauge unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.725 mg Sbst.: 9.180 mg CO<sub>2</sub>, 2.305 mg H<sub>2</sub>O. — 3.420 mg Sbst.: 5.700 mg AgJ

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 67.33, H 7.42, (CH<sub>3</sub>O)<sub>4</sub> 21.76.

Gef. „ 67.21, „ 6.92, CH<sub>3</sub>O 22.02.

Spaltung des Dimethyläther-mikrophyllinsäure-methylesters: 1 g Ester wird mit 15 ccm Ameisensäure (95-proz.) 6 Stdn. im Paraffinbade zum Sieden erhitzt. Dann wird die Ameisensäure im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und der Äther-Auszug zunächst mit Bicarbonat-Lösung und dann mit 5-proz. Kalilauge (B) geschüttelt, wobei das neutrale Spaltungsprodukt in der Äther-Lösung (A) zurückbleibt.

Dimethyläther-olivetonid (VI): Beim Verdampfen der Äther-Lösung (A) verbleibt eine Substanz (0.45 g), die beim Umlösen aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 94° ergibt. Sie ist in Aceton, Äther und warmem Alkohol leicht löslich, in Alkalilauge unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Daß es sich hier um Dimethyläther-olivetonid handelt, ist dadurch bewiesen, daß dieselbe Substanz beim Methylieren von Olivetonid bzw. *p*-Methyläther-olivetonid mit Jodmethyl und Silberoxyd entsteht.

3.532 mg Sbst.: 8.975 mg CO<sub>2</sub>, 2.270 mg H<sub>2</sub>O. — 4.030 mg Sbst.: 6.770 mg AgJ.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 69.52, H 7.30, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> 22.47.

Gef. „ 69.30, „ 7.19, CH<sub>3</sub>O 22.19.

Beim Verseifen mit alkohol. Kalilauge wurde die Substanz in Dimethyläther-olivetonensäure (Schmp. 93°)<sup>3</sup> übergeführt.

*o*-Methyläther-olivetonid (VII): Die Kalilauge (B) wird angesäuert, ausgeäthert und die Äther-Lösung verdampft. Der hierbei verbleibende Rückstand (0.45 g) bildet nach dem Umlösen aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 146—147°. Die Substanz ist in Äther, Alkohol, Chloroform und

heißem Benzol leicht, in Ligroin schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich weder mit Eisenchlorid, noch mit Chlorkalk. Kalilauge löst sie farblos.

3.700 mg Sbst.: 9.255 mg CO<sub>2</sub>, 2.230 mg H<sub>2</sub>O. — 5.870 mg Sbst.: 5.300 mg AgJ.  
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 68.64, H 6.92, CH<sub>3</sub>O 11.83.  
Gef. „ 68.22, „ 6.74, „ 11.93.

Beim Behandeln mit Diazo-methan geht die Substanz leicht in das Dimethyläther-olivetonid (Schmp. 94°) über.

Einige Derivate des Olivetonids und der Olivetonsäure.

*p*-Acetyl-olivetonid (X): Entsteht bei 1-stdg. Erwärmen von Olivetonid mit Acetanhydrid auf dem Wasserbade. Farblose Nadeln vom Schmp. 55°, leicht löslich in den meisten Solvenzien; in Alkalicarbonat unlöslich, in Alkalilauge schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett, mit Chlorkalk nicht.

3.468 mg Sbst.: 8.402 mg CO<sub>2</sub>, 1.900 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 66.18, H 6.25. Gef. C 66.08, H 6.13.

*p*-Acetyl-*o*-methyläther-olivetonid (XI): Dargestellt durch Erwärmen von *p*-Acetyl-olivetonid mit Jodmethyl und Silberoxyd in Äther. Farblose Nadeln vom Schmp. 84° (abgeschieden aus alkohol. Lösung durch Wasser-Zusatz). Leicht löslich in den meisten Solvenzien. Dieselbe Substanz wird aus *o*-Methyläther-olivetonid (VII) durch Acetylieren erhalten.

Diacetyl-olivetonid (XII): Dargestellt durch Kochen von Olivetonid mit Acetanhydrid im Paraffin-Bade. Farblose Nadeln vom Schmp. 59° (abgeschieden aus der alkohol. Lösung durch Wasser-Zusatz). In den meisten Lösungsmitteln leicht löslich, in Alkalilauge unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.565 mg Sbst.: 8.515 mg CO<sub>2</sub>, 1.835 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 65.02, H 6.07. Gef. C 65.14, H 5.76.

*p*-Methyläther-olivetonid (III): Man stellt den Äther am besten durch Einwirkung von Diazo-methan auf Olivetonid dar. Zum Beispiel löst man 0.1 g Olivetonid in wenig Äther, fügt dazu Diazo-methan bis zur bleibenden Gelbfärbung und entfernt nach etwa 1.5-stdg. Stehen den Überschuß an Diazo-methan durch Essigsäure-Zusatz. Die so erhaltene Substanz schmilzt bei 57° (aus Alkohol); ihre alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid violett gefärbt.

*o*-Acetyl-*p*-methyläther-olivetonid (XIII): Dargestellt durch Kochen von *p*-Methyläther-olivetonid mit Acetanhydrid. Farblose Nadeln vom Schmp. 60—61° (aus Alkohol); die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.668 mg Sbst.: 9.040 mg CO<sub>2</sub>, 2.200 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 67.06, H 6.63. Gef. C 67.22, H 6.71.

*p*-Methyläther-olivetonsäure (V): Dargestellt durch Verseifen von *p*-Methyläther-olivetonid mittels wäßriger Kalilauge. Farblose Prismen vom Schmp. 94—95° (aus Benzol-Ligroin 1:1), leicht löslich in den meisten Solvenzien. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett. Beim Kochen mit Ameisensäure geht die Säure leicht in *p*-Methyläther-olivetonid über.

3.776 mg Sbst.: 8.895 mg CO<sub>2</sub>, 2.420 mg H<sub>2</sub>O. — 3.980 mg Sbst.: 3.260 mg AgJ.  
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 64.24, H 7.19, CH<sub>3</sub>O 11.07.  
Gef. „ 64.25, „ 7.17, „ 10.82.

*p*-Methyläther-olivetonensäure-methylester: Dargestellt durch Einwirkung von Diazo-methan auf die Säure. Farblose Nadeln vom Schmp. 80° (aus Ligroin).

3.465 mg Sbst.: 8.286 mg CO<sub>2</sub>, 2.400 mg H<sub>2</sub>O. — 7.47 mg Sbst.: 11.700 mg AgJ.  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 65.26, H 7.55, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> 21.09.  
 Gef. „ 65.26, „ 7.55, CH<sub>3</sub>O 20.69.

*o*-Methyläther-olivetonensäure (IX): Dargestellt durch Verseifen von *o*-Methyläther-olivetonid mittels wäßriger Kalilauge. Farblose Prismen vom Schmp. 119—120° (aus heißem Wasser). Die alkohol. Lösung färbt sich weder mit Eisenchlorid, noch mit Chlorkalk.

3.635 mg Sbst.: 8.550 mg CO<sub>2</sub>, 2.317 mg H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 64.24, H 7.19. Gef. C 64.15, H 7.13.

### 397. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXI. Mitteil.: Über Olivetorsäure (III).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]  
 (Eingegangen am 7. Oktober 1935.)

Vor einigen Jahren haben Asahina und J. Asano<sup>1)</sup> aus einer in Japan einheimischen *Alectoria*-Art<sup>2)</sup> ein Depsid extrahiert, das durch Analyse und Eigenschaften mit der Olivetorsäure identifiziert wurde. In der letzten Zeit konnten wir etwas größere Mengen *Parmelia olivetorum* Nyl. (= *Parmalia cetrarioides* Del. var. *rubescens* (Th. Fr.) Du Rietz) sammeln, aus der Zopf<sup>3)</sup> die Olivetorsäure isoliert hat. Die aus der japanischen *Parmelia olivetorum* dargestellte Olivetorsäure ist in jeder Hinsicht mit der aus der *Alectoria*-Art erhaltenen identisch. Die charakteristische Grünfärbung der Olivetorsäure durch Barytwasser ist auf die leichte Bildung des Olivetonids<sup>4)</sup> zurückzuführen. Kein ähnlich konstituierter Flechtenstoff: Physodsäure,  $\alpha$ -Collatolsäure, Mikrophyllinsäure, wird durch Barytlösung grün gefärbt. Als neue Derivate haben wir den Methylester und Trimethyläther-methylester dargestellt. Früher haben Asahina und J. Asano vergebens versucht, die Olivetorsäure mittels Diazo-methans zu permethylieren, da die Depsid-Bindung durch das Reagens aufgespalten wird. Jetzt ist es uns aber gelungen, durch Behandlung mit Jodmethyl und Silberoxyd in Äther-Lösung die Permethylierung herbeizuführen. Beim Verseifen mit alkohol. Kali wird der Trimethyläther-oliveton-säure-methylester in Dimethyläther-olivetonensäure und *o*-Methyläther-oliveton-carbonsäure gespalten.

#### Beschreibung der Versuche.

Extraktion von *Parmelia olivetorum* Nyl.

20 g Flechten-Thalli werden im Soxhlet-Apparat mit Äther erschöpfend extrahiert, die ätherische Lösung mit 7-proz. Bicarbonat-Lösung geschüttelt und die abgetrennte Bicarbonat-Lösung sofort angesäuert. Beim Verdampfen

<sup>1)</sup> B. 65, 475, 584 [1932]; über die Konstitution vergl. auch B. 68, 77 [1935].

<sup>2)</sup> Statt des früher angegebenen Namens *Alectoria divergens* Nyl. muß es *Alectoria Satoana* GyeInik heißen (Journ. Jap. Bot. 10, 18 [1934]). <sup>3)</sup> A. 313, 341 [1900].

<sup>4)</sup> Daß sich das Olivetonid mit Barytwasser grün färbt, ist bisher übersehen worden.