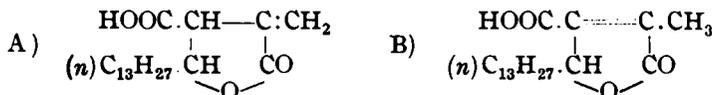


**18. Yasuhiko Asahina und Masaiti Yanagita':  
Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXII. Mitteil.: Über  
die Bestandteile von Cetraria islandica A. ch.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]  
(Eingegangen am 23. November 1935.)

Nach Zopf<sup>1)</sup> ist die Lichesterinsäure der älteren Forscher<sup>2)</sup> kein ursprünglicher Bestandteil von *Cetraria islandica* A. ch., sondern erst durch die energische Behandlung der daraus unversehrt erhaltenen Proto-lichesterinsäure,  $C_{19}H_{32}O_4$ , durch Umlagerung entstanden. Dagegen behauptet Hesse<sup>3)</sup>, daß die native Fettsäure derselben Flechte nicht die Zusammensetzung  $C_{19}H_{32}O_4$ , sondern  $C_{18}H_{30}O_5$  besitzt, die er Proto- $\alpha$ -lichesterinsäure nannte. Analog wie die Proto-lichesterinsäure, soll die Proto- $\alpha$ -lichesterinsäure durch Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid eine Umlagerung in die  $\alpha$ -Lichesterinsäure erleiden. Während seiner langjährigen *Cetraria*-Untersuchungen stieß Hesse<sup>4)</sup> auf zwei Proben, aus denen er eine Fettsäure von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{30}O_4$  isolieren konnte. Beim Erwärmen dieser Säure mit Essigsäure-anhydrid erhielt Hesse zwar anfangs ein Umwandlungsprodukt  $C_{18}H_{30}O_4$ , welches aber, über das Ammoniumsalz gereinigt, in die sog.  $\alpha$ -Lichesterinsäure,  $C_{18}H_{30}O_5$ , überging. Merkwürdig ist die Tatsache, daß Schmelzpunkt und Drehwert der Proto- $\alpha$ -lichesterinsäure bzw. der  $\alpha$ -Lichesterinsäure und der Zopfschen Proto-lichesterinsäure bzw. der Lichesterinsäure fast gleich sind.

Vor einiger Zeit hat M. Asano<sup>5)</sup> im japanischen isländischen Moos eine linksdrehende Fettsäure, die den optischen Antipoden zur Zopfschen Proto-lichesterinsäure bildet, entdeckt. Es ist das Verdienst von M. Asano, daß er uns die richtige Konstitution sowohl der Proto-lichesterinsäure (A) als auch der Lichesterinsäure (B) kennen gelehrt hat.



Da das Material, aus dem Asano die *l*-Proto-lichesterinsäure isoliert hat, genau genommen, keine *Cetraria islandica* A. ch. war, sondern zur Abart *tenuifolia* gehörte, die man heutzutage lieber als eine selbständige Species *Cetraria tenuifolia* (Retz.) Howe zu betrachten pflegt, so haben wir uns mit der chemischen Untersuchung der echten japanischen *Cetraria islandica* A. ch. beschäftigt. Diese morphologisch in jeder Hinsicht mit der europäischen *Cetraria islandica* übereinstimmende Flechte, die wir auf dem Berg Asibetu (etwa 1500 m hoch) in Hokkaido gesammelt haben, enthält etwa 4% eines Fettsäure-Gemisches, das ziemlich stark links dreht. Beim Umlösen aus Eisessig konnten wir daraus leicht *d*-Proto-lichesterinsäure isolieren. Aus der Mutterlauge ließ sich dann eine stark linksdrehende isomere Säure abtrennen, die wir *l*-Allo-protolichesterinsäure nennen.

<sup>1)</sup> A. 824, 52 [1902], 827, 353 [1903].

<sup>2)</sup> A. 55, 144 [1845]; Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 286, 504 [1898], 241, 1 [1903].

<sup>3)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 68, 26 [1903], 70, 455 [1904], 73, 141 [1906].

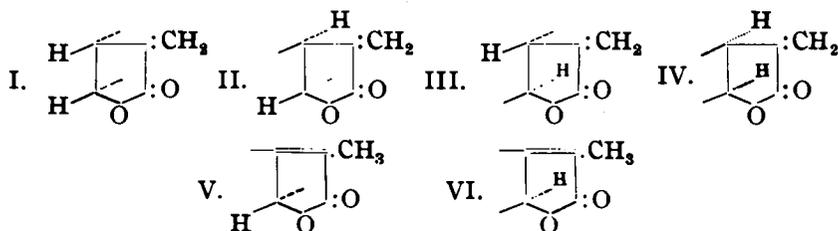
<sup>4)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 94, 255 [1916].

<sup>5)</sup> Journ. Pharmac. Soc. Japan Nr. 539, 1 [1927]; B. 65, 1175 [1932].

Da die letztere beim Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid die *l*-Lichesterinsäure und mit Diazo-methan ein Pyrazolin-Derivat liefert, so muß sie strukturell mit der Proto-lichesterinsäure identisch sein. Beim Erwärmen des Fettsäure-Gemisches aus japanischer *Cetraria islandica* mit Essigsäure-anhydrid erhielten wir, wie zu erwarten, die *rac.* Lichesterinsäure, die noch nicht beschrieben ist. Da wir aus der tiefer schmelzenden Fraktion der *d*-Proto-lichesterinsäure, die man früher für unrein hielt und deshalb nicht beachtet hat, ein Stereoisomeres der Proto-lichesterinsäure isoliert haben, ist das Vorkommen einer Säure  $C_{18}H_{30}O_5$  ausgeschlossen. Zum Vergleich haben wir auch *Cetraria tenuifolia* aus Hokkaido chemisch untersucht und das Vorhandensein der *l*-Proto-lichesterinsäure festgestellt. Die Fumar-protocetrarsäure, die man sowohl in europäischer *Cetraria islandica*, als auch in japanischer *Cetraria tenuifolia* stets vorfindet, konnten wir aber in der *Cetraria islandica* aus Japan nicht nachweisen. Hiermit ist bewiesen, daß sich die *l*-Proto-lichesterinsäure in *Cetraria tenuifolia*, die *d*-Proto-lichesterinsäure dagegen neben *l*-Allo-protolichesterinsäure in der japanischen *Cetraria islandica* vorfindet.

Die theoretisch möglichen Konfigurationen der Proto-lichesterinsäure lassen sich durch die Formeln I—IV ausdrücken, von denen I und IV, II und III zwei Paare von optischen Antipoden bilden. Es ist kein Grund für die Annahme vorhanden, daß beim Übergang der Proto-lichesterinsäure in die Lichesterinsäure V bzw. VI ein Konfigurationswechsel am Kohlenstoffatom 4 stattfindet. Nimmt man also II für die *l*-Proto-lichesterinsäure an, so muß I die *l*-Allo-protolichesterinsäure sein und umgekehrt. Jedenfalls unterscheidet sich die *l*-Proto-lichesterinsäure von der *l*-Allo-protolichesterinsäure durch die verschiedene Konfiguration am Kohlenstoffatom 3.

Aus diesen Proto-lichesterinsäuren entstehen beim Hydrieren theoretisch je zwei Dihydro-Derivate. Diese 8 Dihydro-Derivate bilden ihrerseits 4 Paare von optischen Antipoden. Bei der katalytischen Hydrierung liefert *l*-Proto-lichesterinsäure ( $[\alpha]_D = \text{rund } -12^\circ$ ) ein Dihydro-Derivat von  $[\alpha]_D = -30^\circ$  und *d*-Proto-lichesterinsäure ( $[\alpha]_D = \text{rund } +12^\circ$ ) ein Dihydro-Derivat von  $[\alpha]_D = +34^\circ$ , während *l*-Allo-protolichesterinsäure dabei ein Dihydro-Derivat von  $[\alpha]_D = -7^\circ$  ergibt. Ob diese Dihydro-Derivate einheitlich oder Gemische von zwei Diastereomeren sind, können wir noch nicht feststellen. Wir sind auch der Meinung, daß die unlängst von M. Asano und Azumi, erhaltene Nephromopsinsäure einer Form der Dihydro-allo- oder Dihydro-proto-lichesterinsäure entspricht. Die Angabe von Asano und Kanematsu<sup>9)</sup>, daß die *Cetraria islandica* aus Tateyama *l*-Lichesterinsäure enthält, scheint uns zweifelhaft und bedarf einer Nachprüfung.



<sup>9)</sup> Journ. Pharmac. Soc. Japan 51, 35 [1931].

### Beschreibung der Versuche.

Extraktion von *Cetraria islandica* Ach. aus Hokkaido.

Die luft-trocknen Flechten-Thalli wurden mit Äther erschöpft, die ätherische Lösung mit Sodalösung geschüttelt, die letztere angesäuert und ausgeäthert. Beim Verdampfen der durch Kohle entfärbten Äther-Lösung verblieb eine farblose, fett-artig erstarrende Substanz, die gegen 90° unscharf schmolz. Ausbeute 4%.

0.7810 g Roh-Substanz, in Chloroform zu 15 ccm gelöst (1 dm, 20°):  $\alpha_D = -2.37^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -45.62^\circ$ .

Dann wurden 10 g Roh-Substanz mit je 200 ccm Petroläther in der Wärme ausgelaut und jedesmal die Drehung und der Schmp. des ungelöst gebliebenen Teils bestimmt. Dabei stieg der Schmp. allmählich bis auf 105°, während die Drehung bis auf  $\pm 0^\circ$  abnahm.

|                    | Rückstand nach<br>der 1. Auslaugung | Zwischen-Fraktion |          | Rückstand nach<br>der 8. Auslaugung |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------------------------------------|
| $[\alpha]_D$ ..... | -40.07°                             | -31.28°           | -6.65°   | $\pm 0$                             |
| Schmp. ....        | 95—97°                              | 100—101°          | 100—103° | 104—105°                            |

Beim Umlösen des letzten Rückstands aus Eisessig konnten wir leicht *d*-Proto-lichesterinsäure isolieren. Die einzelnen Petroläther-Extrakte lieferten im Eis-Schrank farblose Krystalle, die zwischen 80° und 90° schmolzen und ausnahmslos ziemlich stark nach links drehten.

#### *d*-Proto-lichesterinsäure.

Das Fettsäure-Gemisch wurde zunächst 2-mal mit genügenden Mengen Petroläther (A) heiß extrahiert und das Ungelöste aus Eisessig wiederholt umkrystallisiert, bis der Schmp. 106° erreicht war. Diese Substanz bildete farblose, glänzende Schuppen. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 2%.

0.1661 g Sbst. neutralisiert. 4.92 ccm 0.1-*n*. KOH.

$C_{19}H_{32}O_4$ . Mol.-Gew. ber. 324, gef. 338.

1.0065 g Sbst., in Chloroform zu 15 ccm gelöst (1 dm, 20°):  $\alpha_D = +0.85^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +12.07^\circ$ .

Durch Erwärmen mit Essigsäure wurde aus diesem Präparat die *d*-Lichesterinsäure vom Schmp. 126° und  $[\alpha]_D^{20} = +30.58^\circ$  erhalten.

#### *l*-Allo-protolichesterinsäure.

Die aus der Eisessig-Mutterlauge der *d*-Proto-lichesterinsäure erhaltene, unterhalb 90° schmelzende Substanz wurde mit Petroläther heiß extrahiert, und die beim Abkühlen ausgeschiedene Substanz mit der ursprünglich aus Petroläther (A) erhaltenen vereinigt. Bei wiederholtem Umlösen aus Eisessig wurde ein bei 88° schmelzender Anteil mit einer Ausbeute von 0.5% isoliert, der am stärksten nach links drehte und wohl am reinsten sein dürfte. Er bildete reinweiße, glänzende Schüppchen, die in Alkohol, Äther, Aceton und warmem Eisessig sehr leicht löslich, in kaltem Chloroform und Petroläther

schwer löslich waren. Die acetonische Lösung entfärbte Permanganat momentan.

0.0568 g Sbst., in absol. Alkohol zu 1 ccm gelöst (1 dm, 23°):  $\alpha_D = -3.2^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -56.34^\circ$ . — 0.1924 g Sbst., in Chloroform zu 15 ccm gelöst (1 dm, 20°):  $\alpha_D = -0.65^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -49.53^\circ$ .

3.525 mg Sbst.: 8.810 mg CO<sub>2</sub>, 3.060 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 70.37, H 9.88. Gef. C 70.14, H 10.05.

0.0771 g Sbst. neutralisiert. in der Kälte 2.21 ccm und in der Wärme noch 2.18 ccm 0.1-n. KOH.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (Monocarbonsäure mit einem Lacton-Ring). Ber. Mol.-Gew. 324, gef. 335.9.

Einwirkung von Diazo-methan auf *l*-Allo-protolichesterinsäure.

1 g *l*-Allo-protolichesterinsäure wurde in 20 ccm Äther gelöst, unter Eis-Kühlung mit äther. Diazo-methan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und dann einige Stunden bei 15—20° stehen gelassen. Der bald erstarrende Äther-Rückstand bildete nach dem Umlösen aus Petroläther farblose, winzige Blättchen vom Schmp. 68—69°. Die Substanz ist in den meisten Solvenzien leicht löslich, in Petroläther in der Wärme sehr leicht, in der Kälte schwer. Die Lösung in Aceton ist gegen Permanganat beständig.

0.0532 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 18°):  $\alpha_D = -3.92^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18} = -73.69^\circ$ .

3.705 mg Sbst.: 8.967 mg CO<sub>2</sub>, 3.175 mg H<sub>2</sub>O. — 4.690 mg Sbst.: 0.302 ccm N (21°, 760 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 66.30, H 9.47, N 7.36.

Gef. „ 66.01, „ 9.58, „ 7.48.

Oxydation von *l*-Allo-protolichesterinsäure.

0.5 g Substanz wurden in 10 ccm 10-proz. Kalilauge gelöst, mit 3-proz. Chamäleon-Lösung bis zur Rotfärbung versetzt, dann durch Zusatz von Bisulfit vom Mangan-Schlamm befreit, angesäuert und ausgeäthert. Beim Erhitzen dieses Oxydationsproduktes mit Anilin im Rohr auf 200° entstand ein Anilid vom Schmp. 84° (aus verd. Alkohol), das, mit reinem Myristinsäure-anilid gemischt, keine Schmp.-Depression zeigte.

*l*-Lichesterinsäure aus *l*-Allo-protolichesterinsäure.

3.5 g *l*-Allo-protolichesterinsäure wurden mit 30 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt und dann in Wasser eingegossen. Die hierbei ausgeschiedene Substanz bildete beim Umlösen zunächst aus Eisessig, dann einige Male aus Alkohol, farblose, kleine Blättchen vom Schmp. 123°. Ausbeute 1.5 g. Eine Mischprobe mit der *l*-Lichesterinsäure aus *l*-Proto-lichesterinsäure zeigte keine Schmp.-Depression.

0.0539 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 20°):  $\alpha_D = -1.35^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -25.06^\circ$ .

Die aus der Mutterlauge erhaltene Substanz schmolz zwischen 115° und 120°, lieferte aber beim Erhitzen mit 10-proz. Kalilauge im Dampfbad fast quantitativ die bei 85° schmelzende Lichesterylsäure.

*(d + l)*-Lichesterinsäure aus dem Fettsäure-Gemisch.

2 g des Fettsäure-Gemisches aus *Cetraria islandica* wurden mit 20 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Std. auf 100° erhitzt und dann wie oben verarbeitet. Zweimal aus Methanol umgelöst, bildete das Produkt farblose, warzenförmig gruppierte Blättchen vom Schmp. 115° und  $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$ . Ein Gemisch von gleichen Mengen *d*- und *l*-Lichesterinsäure gab beim Umlösen aus Eisessig farblose Blättchen vom Schmp. 115°.

Dihydro-*l*-allo-protolichesterinsäure.

1.5 g *l*-Allo-protolichesterinsäure wurden in Eisessig mit Palladium als Katalysator reduziert, wobei etwa 100 ccm Wasserstoff absorbiert wurden (ber. für 1 Mol. H 103.4 ccm). Dieses Produkt bildete beim Umlösen aus Eisessig farblose, glänzende, in den meisten Solvenzien leicht lösliche Blättchen vom Schmp. 92—93°. Die Lösung in Aceton war gegen Permanganat beständig.

0.0658 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 20°):  $\alpha_D = -0.5^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -7.41^\circ$ .

3.643 mg Sbst.: 9.333 mg CO<sub>2</sub>, 3.310 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 69.94, H 10.43. Gef. C 69.87, H 10.16.

*l*-Proto-lichesterinsäure.

200 g Thalli der Flechte *Cetraria tenuifolia* (Retz.) Howe aus Hokkaido wurden mit Äther erschöpfend extrahiert, die ätherische Lösung mit Soda-lösung geschüttelt, der Auszug angesäuert und ausgeäthert. Der beim Verdampfen des Äther-Extraktes verbleibende Rückstand ergab beim Umlösen aus Eisessig farblose Blättchen vom Schmp. 106°. Ausbeute 0.9 g.

0.1362 g Sbst., in Chloroform zu 1.5 ccm gelöst (1 dm, 18°):  $\alpha_D = -1.1^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18} = -12.12^\circ$ .

Dihydro-*l*-proto-lichesterinsäure: Wird die *l*-Proto-lichesterinsäure in Eisessig mit Palladium als Katalysator hydriert, so wird das Dihydro-Derivat in Form von farblosen Blättchen vom Schmp. 106° (aus Eisessig) erhalten. Die Lösung in Aceton ist gegen Permanganat beständig.

0.0575 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 18°):  $\alpha_D = -1.78^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18} = -30.96^\circ$ . Asano und Azumi<sup>7)</sup> geben für Dihydro-*l*-proto-lichesterinsäure  $[\alpha]_D^{18} = +4.5^\circ$  an, was richtig zu stellen ist.

Pyrazolin-Derivat: Das nach Asano und Kamematsu durch Einwirkung von Diazo-methan auf *l*-Proto-lichesterinsäure dargestellte Pyrazolin-Derivat bildet, aus Petroläther umgelöst, farblose, winzige Blättchen vom Schmp. 54—55° (60—61° nach Asano und Kamematsu).

0.0487 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 18°):  $\alpha_D = -8.92^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18} = -183.1^\circ$ .

<sup>7)</sup> vergl. Asano u. Azumi, Journ. Pharmac. Soc. Japan 55, 810 (No. 642) [1935].

*d*-Proto-lichesterinsäure.

Dihydro-Derivat: Wird die *d*-Proto-lichesterinsäure in gleicher Weise wie die *l*-Säure katalytisch hydriert, so wird das Dihydro-Derivat vom Schmp. 106° erhalten.

0.3815 g Sbst., in Chloroform zu 15 ccm gelöst (1 dm, 15°):  $\alpha_D = +0.88^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{15} = +34.60^\circ$ .

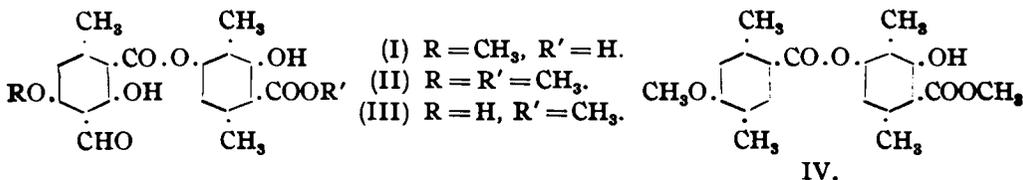
Pyrazolin-Derivat: Wurde durch Einwirkung von Diazo-methan auf *d*-Proto-lichesterinsäure erhalten. Farblose, winzige Blättchen vom Schmp. 54—55°.

0.0796 g Sbst., in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 18°):  $\alpha_D = +15.17^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{18} = +190.60^\circ$ .

### 19. Yasuhiko Asahina, Yaitiro Tanase und Itiro Yosioka: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXIII. Mittel.: Über die Bestandteile der Baeomyces-Arten.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]  
(Eingegangen am 29. November 1935.)

Unlängst haben Koller und Maas<sup>1)</sup> eine Arbeit über den Inhaltsstoff der *Baeomyces roseus* Pers. publiziert. Sie fanden darin ein Depsid, die „Baeomycessäure“ (I), die zum Atranorin in so naher Beziehung steht, daß sie anstatt des Ester-Methyls im Atranorin lediglich ein zur Depsid-Bindung *para*-ständiges Äther-Methyl besitzt. Fast zur gleichen Zeit haben wir uns mit der Untersuchung von *Baeomyces placophyllus* Ach. beschäftigt und darin Stictinsäure aufgefunden. Veranlaßt durch die Arbeit von Koller und Maas, haben wir auch *Baeomyces roseus* Pers. aus Japan chemisch untersucht und das Vorhandensein von Baeomycessäure bestätigt. Unser Präparat der Baeomycessäure schmilzt bei 222° unter Gas-Entwicklung, also etwa 10° tiefer als Koller und Maas angeben. Das Anil schmilzt aber übereinstimmend mit den genannten Forschern bei 211°. Zur Identifizierung ist der Methylester vom Schmp. 207° (II) geeigneter. Analog wie das Atranorin (III) bei der katalytischen Reduktion Nor-barbatinsäure-methylester<sup>2)</sup> gibt, wird auch der Baeomycessäure-methylester in den Barbatinsäure-methylester (IV) übergeführt. Ferner haben wir durch partielle Methylierung das Atranorin (III) in den Baeomycessäure-methylester übergeführt. Hierdurch wurde die von Koller und Maas aufgestellte Konstitutionsformel weiter gesichert.



<sup>1)</sup> Monatsh. Chem. 66, 57 [1935].

<sup>2)</sup> B. 66, 897 [1933].