

254. Yasuhiko Asahina, Masaiti Yanagita und Itiro Yosioka: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXVII. Mitteil.: Über Stictinsäure (III. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 2. Mai 1936.)

Die Stictinsäure wurde bisher in *Lobaria pulmonaria*¹⁾, *Stereocaulon nabewariense*, *Stereocaulon japonicum*, *Parmelia pertusa* (aus Japan²⁾) und *Baeomyces placophyllus*³⁾ (aus Formosa) nachgewiesen. Nun haben wir die Säure noch in 2 Sorten aus Nordamerika (Oregon) *Lobaria pulmonaria* und *Lobaria oregana*⁴⁾ aufgefunden. Zufällig haben wir am Mikroskop beobachtet, daß die Proben der Stictinsäure aus *Lobaria*- und *Stereocaulon*-Arten, nach Kaliumhydroxyd-Zusatz rote Nadelchen zurücklassen, während die Hauptmasse (Stictinsäure) mit gelber Farbe aufgelöst wird. Die Menge der roten Krystalle ist aber so klein, daß die Analysen-Zahlen der betreffenden Präparate durch die Beimengung des Fremdkörpers gar nicht beeinflußt werden. Zwar können wir die Verunreinigung nicht isolieren; aber aus dem Habitus der roten Krystalle⁵⁾ schließen wir, daß es sich hier um Nor-stictinsäure handelt. Unsere Vermutung wird noch durch den Befund von Asahina und Yanagita⁶⁾ bekräftigt, daß sich aus einem Exemplar der Lungenflechte aus Sachalin statt Stictinsäure ausschließlich Nor-stictinsäure isolieren ließ. Diese scheinbar anomale Eigenschaft der Flechte erklären wir so, daß die Lungen-Flechte im allgemeinen neben viel Stictinsäure auch eine kleine Menge Nor-stictinsäure enthält, und bei der Flechte aus Sachalin, wahrscheinlich infolge klimatischer Umstände, die Produktion der Nor-stictinsäure in den Vordergrund tritt. Frei von Nor-stictinsäure erwiesen sich die Präparate aus *Parmelia pertusa* und *Baeomyces placophyllus*.

Vor einiger Zeit ist es Asahina und Yanagita⁷⁾ gelungen, mit Hilfe der Reaktion von Freund und Becker⁸⁾ die Stictinsäure aus japanischer Lungen-Flechte in die Nor-stictinsäure überzuführen. Nachdem wir jetzt im selben Ausgangsmaterial Nor-stictinsäure, wenn auch spurenweise, nachgewiesen haben, ist dieses Ergebnis nicht einwandfrei. Daher haben wir mit norstictinsäure-freier Stictinsäure die Umwandlung wiederholt und die Bildung der Nor-stictinsäure bestätigt.

Unlängst haben Curd und Robertson⁹⁾ die Scopulorsäure von Zopf mit der Stictinsäure identifiziert, wobei sie durch Behandlung mit Silbercarbonat und Jodmethyl einen Monomethyläther-stictinsäure-methylester vom Schmp. 176⁰, mit Silberoxyd und Jodmethyl einen Methyläther-methylester vom Schmp. 243⁰ erhielten. Bei der Nachprüfung ihrer Versuche haben wir konstatiert, daß in allen Fällen die beiden Dimethyl-Derivate entstehen, aber in ganz verschiedenen Mengen-Verhältnissen. Diese Isomerie läßt sich durch die der Phthalaldehydsäure erklären. Der Methyläther-stictinsäure-methylester vom Schmp. 176⁰ (nach Curd und Robertson 174⁰) ist von der echten Aldehydsäure (I) abgeleitet, da er ein Di-*p*-nitrophenylhydrazon liefert. Bei weiterer Hydrierung wird er in den Hyposalazinolid-dimethyläther (Schmp. 283⁰) übergeführt. Dagegen liefert

¹⁾ B. 66, 943 [1933].

²⁾ B. 66, 1080 [1933].

³⁾ B. 69, 125 [1936].

⁴⁾ Wir verdanken Hrn. Sipe die Zusendung der Exemplare, wofür wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

⁵⁾ B. 68, 946 [1935].

⁶⁾ B. 67, 799 [1934].

⁷⁾ B. 67, 1965 [1934].

⁸⁾ B. 36, 1537 [1903].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 1379.

der Methyläther-methylester vom Schmp. 243⁰ ein Mono-*p*-nitro-phenylhydrazon, so daß ihm eine Oxylacton-Formel (II) zukommt. Bei der Hydrierung geht der Ester vom Schmp. 243⁰ in den Methyläther-hypostictinsäure-methylester (Schmp. 230⁰) über, welcher auch aus Hypostictinsäure mittels Silberoxyds und Jodmethyls entsteht. Wird nun die Salazinsäure in gleicher Weise methyliert, so wird der Trimethyläther-methylester vom Schmp. 246⁰ gebildet, welcher bei der katalytischen Hydrierung unter Verlust eines Äther-Methyls denselben Methyläther-hypostictinsäure-methylester (Schmp. 230⁰) liefert. Bei der Methylierung der Salazinsäure ist es also gleichgültig, ob man Silberoxyd oder Silbercarbonat anwendet. Es entsteht immer das Methyl-Derivat der Oxylacton-Struktur.

Ferner haben Curd und Robertson⁹⁾ die Stictinsäure mittels Alkalis zur Stictininsäure verseift, die ihrerseits durch Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin die Diacetyl-stictinsäure liefert. Wir konnten auch dieses wichtige Ergebnis — Rückbildung eines Depsidon-Rings aus seinem Verseifungsprodukt — bestätigen.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion von *Lobaria Pulmonaria* aus Oregon.

Stictinsäure: 50 g Thalli der Flechte werden im Soxhletschen Apparat zunächst mit Äther und dann mit Aceton erschöpft. Aus den beiden Auszügen scheidet sich beim Einengen eine krystalline Substanz aus, die bei wiederholtem Umlösen aus Aceton ein farbloses, krystallinisches Pulver darstellt, das sich gegen 230⁰ verfärbt und bei 262⁰ unt. Zers. schmilzt; Ausbeute 0.8 g. Es löst sich in Alkalilauge mit gelber Farbe; die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett. Beim Mikroskopieren unter Zusatz von Alkali bemerkt man die Bildung einer Spur roter Nadelchen (Nor-stictinsäure).

3.505 mg Stst. (umgelöst aus wasserhaltigem Aceton): 6.955 mg CO₂, 1.385 mg H₂O.
C₁₉H₁₁O₉ + 2 H₂O. Ber. C 54.03, H 4.26. Gef. C 54.12, H 4.42.

Extraktion von *Lobaria oregana* (aus Oregon).

50 g Thalli der Flechte werden zunächst mit Äther und dann mit Aceton erschöpfend extrahiert. Aus dem Äther-Auszug scheidet sich eine farblose Substanz (A) (0.5 g) aus und aus der Mutterlauge beim Einengen gelbe Nadeln (B) (0.1 g). Aus dem Aceton-Auszug fallen beim Einengen 0.5 g farblose Krystalle aus, die sich als identisch mit (A) erweisen.

l-Usninsäure: Die Substanz B bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 198⁰; die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid braunrot.

0.0223 g Sbst. in Chloroform zu 1 ccm gelöst (1 dm, 20⁰): α = -11.10⁰.
Mithin [α]_D²⁰: -497.8⁰.

Stictinsäure: Die vereinigten A-Fractionen bilden beim Umlösen aus Aceton farblose Krystalle, die sich gegen 230⁰ verfärbten und bei 263⁰ unt. Zers. schmelzen. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett. Beim Mikroskopieren unter Zusatz von Alkali bemerkt man die Bildung einer Spur roter Nadelchen (Nor-stictinsäure).

3.903 mg Sbst. (umgelöst aus wasserhaltigem Aceton): 7.715 mg CO₂, 1.460 mg H₂O.
C₁₉H₁₁O₉ + 2 H₂O. Ber. C 54.03, H 4.26. Gef. C 53.91, H 4.19.

Stictinsäure (norstictinsäure-frei).

Da sich bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung die Präparate aus *Parmelia pertusa*²⁾ sowie aus *Baeomyces placophyllus*³⁾ als norstictinsäure-frei erwiesen, so haben wir die Thalli von *Parmelia pertusa* (aus Fuji-Berg) von neuem extrahiert und daraus 0.2% chlorhaltiges Atranorin und 1.4% vollkommen norstictinsäure-freie Stictinsäure gewonnen. Zur Identifizierung wurden das Diacetat (Schmp. 235⁰) und das Tetracetat (Schmp. 222⁰) bereitet. Früher konnten wir⁷⁾ kein wohl charakterisiertes Dianil darstellen. Jetzt ist es uns gelungen, nach der Methode von Curd und Robertson das Dianil vom Schmp. 234⁰ zu erhalten.

Überführung der Stictinsäure in die Nor-stictinsäure.

1) Man erhitzt 1 g Stictinsäure-monoanil⁷⁾ mit 5 ccm Jodmethyl 8 Stdn. unter Rückfluß auf dem Dampfbade, destilliert den Überschuß an Jodmethyl ab und verrührt den Rückstand mit wenig Aceton, wobei ein gelbes Pulver zurückbleibt. Dieses wird in 20 ccm Aceton suspendiert und unter Zusatz von einigen Tropfen konz. Salzsäure stehengelassen. Nach einiger Zeit filtriert man die Lösung ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser, suspendiert den Niederschlag wieder in wenig Aceton, fügt dazu einige Tropfen Anilin und filtriert. Aus dem Filtrat scheiden sich beim Stehenlassen gelbe Krystalle vom Schmp. 265⁰ (Nor-stictinsäure-dianil) ab; Ausbeute 30 mg.

2) Man erhitzt ein Gemisch von 1 g Stictinsäure-monoanil, 0.5 g Anilin-Hydrojodid und 5 ccm Chloroform 7 Stdn. auf dem Dampfbade, dampft das Chloroform ab, suspendiert den Rückstand in wenig Aceton, säuert mit konz. Salzsäure an und läßt stehen. Der hierbei gebildete gelbe Niederschlag (20 mg) schmilzt bei 260⁰ und erweist sich als etwas unreines Norstictinsäure-dianil. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag in Aceton suspendiert, mit einigen Tropfen Anilin versetzt und filtriert. Aus dem Filtrat scheiden sich gelbe Krystalle vom Schmp. 265⁰ ab. Ausbeute 25 mg.

4.930 mg Sbst.: 0.223 ccm N (18⁰, 764 mm).

$C_{30}H_{21}O_7N_2$. Ber. N 5.36. Gef. N 5.33.

Methyläther-stictinsäure-methylester.

1) 2 g Stictinsäure werden in 50 ccm Aceton suspendiert und unter Zusatz von 5 ccm Jodmethyl und 4 g Silbercarbonat 1 Stde. gekocht. Das vom Silber-Schlamm befreite Filtrat wird verdampft und der Rückstand aus Essigester umgelöst, wobei sich zunächst 0.3 g farblose Nadeln vom Schmp. 243⁰ ausscheiden.

Aus der Mutterlauge werden beim Einengen 0.9 g farblose Krystalle erhalten. Aus verdünntem Aceton umgelöst, bilden sie farblose Nadeln vom Schmp. 176⁰.

3.690 mg Sbst. (Schmp. 176⁰): 8.240 mg CO₂, 1.360 mg H₂O.

$C_{21}H_{14}O_6$. Ber. C 60.87, H 4.34. Gef. C 60.90, H 4.12.

Di-*p*-nitro-phenylhydrazon: Dargestellt durch Einwirkung von *p*-Nitro-phenylhydrazin in Methanol. Tiefgelbe Prismen vom Schmp. 245⁰ unt. Zers.

3.530 mg Sbst.: 0.362 ccm N (11⁰, 761 mm); — 4.420 mg Sbst.: 4.455 mg AgJ.

$C_{33}H_{28}O_{11}N_6$. Ber. N 12.28, (CH₃O)₃ 13.59. Gef. N 12.36, CH₃O 13.31.

Katalytische Reduktion (Bildung des Hypo-salazinolid-dimethylesters): Die Substanz (Schmp. 176°) wird in Eisessig gelöst und in Gegenwart von Palladium-Kohle mit Wasserstoff gesättigt. Das an der Kohle adsorbierte Reduktionsprodukt wird mit Aceton extrahiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 283° (aus Aceton). Eine Mischprobe mit dem Hypo-salazinolid-dimethyläther aus Salazinsäure¹⁰⁾ zeigt keine Schmp.-Depression.

3.730 mg Sbst.: 8.860 mg CO₂, 1.590 mg H₂O.

C₃₀H₁₈O₇. Ber. C 64.84, H 4.90. Gef. C 64.78, H 4.77.

2) Man kocht 2 g Stictinsäure in 50 ccm Aceton mit 5 ccm Jodmethyl und 4 g Silberoxyd 1½ Stdn. auf dem Dampfbade und bringt die Lösung zur Trockne. Beim Umlösen des Rückstandes aus Essigester erhält man 1.2 g farblose Krystalle vom Schmp. 243° und aus der Mutterlauge eine Spur Krystalle (Schmp. 176°). Aus Aceton umgelöst, bilden die ersteren farblose Nadeln vom Schmp. 243°.

3.505 mg Sbst. (Schmp. 243°): 7.790 mg CO₂, 1.465 mg H₂O.

C₃₁H₁₈O₈. Ber. C 60.87, H 4.34. Gef. C 60.61, H 4.68.

Mono-*p*-nitro-phenylhydrazon: Dargestellt durch Einwirkung von *p*-Nitro-phenylhydrazin in Methanol. Gelbe Nadeln vom Schmp. 259°.

4.575 mg Sbst.: 0.291 ccm N (12°, 760 mm). — 4.905 mg Sbst.: 6.130 mg AgJ.

C₂₇H₂₂O₁₀N₂. Ber. N 7.65, (CH₃O)₈ 16.93. Gef. N 7.61, CH₃O 16.50.

Katalytische Reduktion (Bildung des Methyläther-hypo-stictinsäure-methylesters): Die Substanz (Schmp. 243°) wird in Eisessig gelöst und in Gegenwart von Palladium-Kohle mit Wasserstoff gesättigt. Das an der Kohle adsorbierte Reduktionsprodukt wird mit Aceton extrahiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 230°.

3.750 mg Sbst.: 8.670 mg CO₂, 1.750 mg H₂O.

C₃₁H₁₈O₈. Ber. C 62.97, H 5.04. Gef. C 63.05, H 5.22.

Dieselbe Substanz läßt sich auch aus Hypo-stictinsäure oder aus deren Methylester durch Behandeln mit Jodmethyl und Silberoxyd in Aceton erhalten.

Trimethyläther-salazinsäure-methylester.

2 g Salazinsäure werden in 50 ccm Aceton suspendiert und unter Zusatz von 5 g Silbercarbonat und 7 ccm Jodmethyl 2½ Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt und noch heiß filtriert. Der Silber-Schlamm wird mit heißem Aceton extrahiert, und die vereinigten Aceton-Lösungen werden verdampft. Der Rückstand bildet, aus Essigester umgelöst, ein farbloses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 246°. Es ist in Alkohol und Aceton leicht, in Äther schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Ausbeute 0.7 g. In der Mutterlauge bleibt eine nicht krystallisierende Substanz.

3.885 mg Sbst.: 8.490 mg CO₂, 1.585 mg H₂O. — 4.060 mg Sbst.: 8.485 mg AgJ.

C₃₂H₂₀O₁₀. Ber. C 59.45, H 4.50, (CH₃O)₄ 27.92.

Gef. „ 59.60, „ 4.56, „ 27.61.

Beim Ersetzen des Silbercarbonats im obigen Versuch durch Silberoxyd erhält man denselben Trimethyläther-methylester in fast gleicher Ausbeute.

¹⁰⁾ B. 66, 1215 [1933].

Mono-*p*-nitro-phenylhydrazon: Dargestellt durch Einwirkung von *p*-Nitro-phenylhydrazin in Methanol. Orangefelbe Krystalle vom Schmp. 158° unt. Zers.

3.530 mg Sbst.: 0.235 ccm N (17.5°, 748 mm).

$C_{11}H_{11}O_{11}N_2$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.70.

Katalytische Reduktion des Trimethyläther-salazinsäure-methylesters.

Der Trimethyläther-methylester wird in Eisessig gelöst und in Gegenwart von Palladium-Kohle in der Wärme mit Wasserstoff gesättigt. Das so erhaltene Reduktionsprodukt bildet beim Umlösen aus Aceton farblose, kurze Prismen vom Schmp. 230°. Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Reduktionsprodukt (Schmp. 230°) des Methyläther-stictinsäure-methylesters vom Schmp. 243° zeigt keine Schmp.-Depression.

3.755 mg Sbst.: 8.680 mg CO_2 , 1.820 mg H_2O .

$C_{21}H_{30}O_8$. Ber. C 62.97, H 5.04. Gef. C 63.04, H 5.42.

Früher haben Asahina und Mitarbeiter¹¹⁾ gezeigt, daß die Hypo-salazinsäure (erstes Reduktionsprodukt der Salazinsäure), sowie deren Monomethyläther (Hypo-stictinsäure) beim Behandeln mit Diazomethan ein Permethyl-Derivat vom Schmp. 165° geben. Da der Substanz vom Schmp. 230° eine Oxylacton-Formel zukommt, so leitet sich die Substanz vom Schmp. 165° wohl von der echten Aldehyd-Formel ab.

Stictininsäure.

2.2 g Stictinsäure werden in 50 ccm 10-proz. Kalilauge gelöst, nach $\frac{3}{4}$ -stdg. Stehenlassen mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand bildet nach Lösen in Essigester beim Versetzen mit Petroläther farblose Krystalle vom Schmp. 221°.

Di-*p*-nitro-phenylhydrazon: Die Stictininsäure bildet mit *p*-Nitro-phenylhydrazin in methanolischer Lösung gelbe Prismen, die sich gegen 160° verfärben und bei 200° zersetzen.

3.770 mg Sbst. (im Vakuum bei 80° getrocknet): 7.320 mg CO_2 , 1.395 mg H_2O . —
3.305 mg Sbst. (im Vakuum bei 80° getrocknet): 0.329 ccm N (17°, 771 mm).

$C_{21}H_{26}O_{12}N_6 + 1\frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 53.06, H 4.13, N 11.98.

Gef. „ 52.95, „ 4.14, „ 11.88.

Werden 0.2 g Stictininsäure mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid und 1 ccm Pyridin vermischt und nach 16-stdg. Aufbewahren bei 37° in Wasser eingetragen, so scheiden sich Krystalle aus, die, aus Essigsäure umgelöst, farblose Nadeln vom Schmp. 233° bilden. Eine Mischprobe mit dem Stictininsäure-diacetat zeigt keine Schmp.-Depression.

¹¹⁾ B. 66, 692, 946 [1933].