

Über die Konstitution der Cetrarsäure*

Von

Georg Koller und Erich Krakauer

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juli 1929)

Einer der am längsten bekannten Flechtenstoffe ist der bereits von Herberger¹ im isländischen Moose aufgefundene, bitter schmeckende Körper, der später von G. Schnedermann und W. Knop² Cetrarsäure benannt wurde. Letztere Forscher isolierten diesen Flechtenstoff mit zwei anderen Verbindungen aus *Cetraria islandica*, erkannten seinen Säurecharakter und schrieben ihm die Formel $C_{24}H_{16}O_{15}$ zu. A. Hilger und O. Buchner³ verbesserten das Extraktionsverfahren, konnten jedoch im Gegensatz zu Schnedermann und Knop die Säure nur in Form eines weißen, bitter schmeckenden Pulvers isolieren. Sie gaben der Verbindung die Bruttoformel $C_{30}H_{30}O_{12}$. Kurze Zeit darauf gelang es W. Zopf⁴, die Cetrarsäure neben Atranorin aus *Cladina rangiferina* (L.) in kristallisierter Form zu isolieren und die Bildung von Orzin bei längerem Kochen der Verbindung mit verdünnter Lauge durch Farbenreaktionen höchst wahrscheinlich zu machen. In einer 1898 veröffentlichten Arbeit über verschiedene Flechtenstoffe trat O. Hesse⁵ mit der Behauptung hervor, daß die Cetrarsäure in der Flechte als solche überhaupt nicht vorkomme, sondern bei der Extraktion mit Alkohol bei Gegenwart von alkalischen Stoffen, wie Pottasche, gebildet werde. Hesse extrahierte die Flechte mit Äther und Azeton und gewann so eine alkoxylfreie Verbindung, welcher er den Namen Fumarprotocetrarsäure beilegte. Diese geht nach seinen Angaben beim Behandeln mit Alkalien unter Abspaltung von Fumarsäure in einen Stoff der Bruttoformel $C_{54}H_{42}O_{27}$ — die Protocetrarsäure — über, welche durch Behandeln mit Alkohol und Alkalien Cetrarsäure ergeben soll. In teilweisem Gegensatz zu Hesses Angaben stehen die Untersuchungsergebnisse O. Simons⁶, der sich im Laufe zweier schöner Abhandlungen eingehender mit der Konstitution der Cetrarsäure beschäftigt hat.

* Diese Untersuchung wurde mit Unterstützung aus den Erträgnissen der Scholz-Stiftung der Akademie der Wissenschaften in Wien durchgeführt.

¹ Herberger, Buchners Repert. f. Pharm. 36, S. 226, und 58, S. 271; Ann. Chem. und Pharmaz. 21, 1837, S. 137.

² G. Schnedermann und W. Knop, Ann. Chem. und Pharmaz. 54, 1854-S. 143, und 55, 1845, S. 144 ff.

³ A. Hilger und O. Buchner, Ber. D. ch. G. 23, 1390, S. 462.

⁴ W. Zopf, Liebigs Ann. 300, 1898, S. 323.

⁵ O. Hesse, J. prakt. Chem. 57, 1898, S. 295 ff.; 62, 1900, S. 344 ff.; 70, 1904, S. 457 ff.

⁶ O. Simon, Arch. Pharmaz. 240, 1902, S. 521 ff., und 244, 1906, S. 459.

Zwar konnte durch Extraktion der Flechte mit Alkohol kein Stoff von den Eigenschaften der Cetrarsäure gewonnen werden, doch resultierte die Säure bei kurzem Digerieren der Extraktionsstoffe mit verdünnter Sodalösung. Wichtig für unsere Untersuchung war die Simon'sche Feststellung der Bruttoformel, welche er zu $C_{20}H_{18}O_9$ ermittelte. Simon wies weiterhin eine Methoxylgruppe nach und stellte ein Anilid, ein Toluidid und eine Methylaminverbindung her. Durch Kochen des Natriumsalzes mit Jodmethyl gewann er einen Äther der Cetrarsäure — die Frage, ob der Stoff Karboxylgruppen enthält, läßt er unentschieden —, durch Einwirken von Phenylhydrazin und Semikarbazid auf die Flechtensäure, ein Phenylhydrazon und ein Semikarbazon. Weiterhin unternahm Simon etliche Spaltungsversuche der Säure mit Zinkstaub und verdünnter Natronlauge und konnte aus dem Gemisch von Abbaukörpern Orzin (I) und 1,2-Dimethyl-3,5-dioxybenzol (II) isolieren.

Am Beginne unserer Untersuchungen erschien es uns von Wichtigkeit, zu entscheiden, ob die von Simon geäußerte Ansicht über den Methoxylgehalt der Cetrarsäure oder die von Hesse ausgesprochene Vermutung, daß die Cetrarsäure durch Einwirkung von Alkohol und Alkali auf einen in der Flechte primär vorhandenen Stoff gebildet würde und demnach Äthoxyl enthalte, Geltung habe. Durch Untersuchung des bei der Behandlung der Cetrarsäure mit Jodwasserstoff abgespaltenen Jodalkyls gelang es uns leicht, den Nachweis zu führen, daß die Flechtensäure tatsächlich Jodäthyl abspaltet. Von weiterem Interesse war es für uns, ob diese Äthoxylgruppe phenolätherartig oder in Esterform gebunden sei. Durch Behandeln der Cetrarsäure mit milde verseifenden Agenzien — wie Soda — bei 50° sank bereits der Äthoxylgehalt langsam, aber stetig. Da eine phenolätherartige Bindung in keinem der uns bekannten Fälle unter solchen gelinden Bedingungen gelöst wird, betrachten wir die Cetrarsäure als den Äthylester einer Karbonsäure.

Da die Vermutung nahelag, daß in der Cetrarsäure eine Karbonsäure eines mehrwertigen Phenols vorliege und solche Stoffe bekanntlich beim Erhitzen Kohlendioxyd abspalten, erhitzen wir unsere Säure mit Jodwasserstoffsäure im Wasserstoffstrom auf 150° und schickten die entweichenden Gase durch eine Vorlage mit Barytwasser. Wir konnten so eine Gewichtsmenge an Bariumkarbonat gewinnen, die mit genügender Genauigkeit zwei leicht abspaltbaren Karboxylgruppen entsprach. Das Cetrarin ist demnach eine zweibasische Säure, die an einer Karboxylgruppe mit Äthylalkohol verestert ist.

Um die Funktionen der übrigen fünf Sauerstoffatome zu ermitteln, stellten wir eine Reihe von Azylierungs- und Methylierungsversuchen an.

Beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid und Pyridin lieferte die Cetrarsäure eine Diazetylverbindung.

Für die Methylierung der Cetrarsäure erwies sich Diazomethan als ungeeignet. Zu besseren Ergebnissen führte Dimethylsulfat in soda- oder laugenalkalischer Lösung. Läßt man Dimethylsulfat in sodaalkalischer Lösung auf Cetrarsäure einwirken, so entstehen zwei Verbindungen.

Der höher, bei 191—192°, schmelzende Körper gab Analysenwerte, die scharf auf einen Stoff der Bruttoformel $C_{22}H_{22}O_9$, einen Cetrarsäure-monomethyläther-methylester, stimmten. Er ist in Soda nicht, in verdünnter Lauge leicht löslich.

Die zweite, bei 151—152° schmelzende Verbindung, die sich auf Grund der Analysenwerte als Cetrarsäure-dimethyläther-methylester erwies, konnte durch die Methylierung der Cetrarsäure mit Dimethylsulfat und Lauge, bei der sie sich neben einem tiefer schmelzenden Stoff bildet, leichter rein erhalten werden. Die absolute Unlöslichkeit in Lauge war uns ein ziemlich sicherer Hinweis auf das vollständige Fehlen saurer, salzbildender Gruppen. Wir untersuchten weiterhin die Fähigkeit dieses Cetrarsäureesters, sich mit Reagenzien auf die Karbonylgruppe umzusetzen. Denn da Simo'n diese Gruppe an der Flechtensäure selbst nachzuweisen suchte, einer Verbindung also, die freie phenolische Hydroxyle enthält, und sich bekanntlich mehrwertige Phenole — wie Phlorogluzin usw. — mit derartigen Karbonylreagenzien umzusetzen pflegen, erschien uns der Nachweis einer Karbonylgruppe in der Cetrarsäure nicht ganz eindeutig erbracht. Als geeignetes Reagens kam besonders Hydroxylamin in Betracht. Wir gewannen aus unserem Cetrarsäure-dimethyläther-methylester und obiger Base glatt unter Wasserabspaltung eine stickstoffhaltige Verbindung, die nur ein Oxim unseres Esters vorstellen konnte.

Die Karbonylgruppe äußerte sich auch bei der katalytischen Hydrierung der Cetrarsäure, die beim Schütteln mit Palladiumtierkohle in der Wärme zwei Atome Wasserstoff aufnahm. Der hydrierte Körper gab mit Phenylhydrazin im Gegensatz zur Cetrarsäure kein Hydrazon mehr.

Von Interesse und von Bedeutung für die Bindungsart der Karbonylgruppe war das Verhalten des Cetrarsäure-dimethyläther-methylesters bei der Oxydation. Wir konnten nämlich mit guter Ausbeute eine Säure $C_{23}H_{24}O_{10}$ — also von gleicher Kohlenstoffanzahl — gewinnen, ein eindeutiger Beweis dafür, daß die Karbonylgruppe der Cetrarsäure in Form einer Aldehydgruppe vorliegt.

Die Versuche, den in Salzsäure etwas löslichen Cetrarsäure-dimethyläther-methylester in der Kälte oder in der Hitze mit Säureanhydrid zu azylieren, blieben ergebnislos.

Von den neun Sauerstoffatomen hatten wir nun sieben in ihren Bindungsverhältnissen erkannt und waren längere Zeit geneigt, die beiden letzten als Laktonsauerstoffatome anzusehen.

Da jedoch die Möglichkeit bestand, daß in unserem Cetrarsäure-dimethyläther-methylester eine sterisch behinderte Hydroxylgruppe vorhanden sei, ließen wir Methylmagnesiumjodid auf den Stoff einwirken. Diese elegante, von Zerevitinoff⁷ ausgearbeitete Methode, aktiven Wasserstoff als Methan zu messen, führt bekanntlich auch in Fällen, wo alle übrigen Möglichkeiten und Methoden versagen — wie beim Hexamethylphlorogluzin⁸ —, zu einem quantitativen Nachweis der Hydroxylgruppen. Unsere Verbindung entwickelte beim gelinden Erwärmen eine Methanmenge, welche einem Hydroxyl annähernd entsprach. Es enthält demnach die Cetrarsäure außer den beiden phenolischen noch ein drittes Hydroxyl, welches nicht azylierbar und durch Dimethylsulfat nicht methylierbar ist. Besonders letztere Erscheinung spricht nach unserer Meinung für eine stark sterisch behinderte alkoholische Hydroxylgruppe.

Die Frage nach der Bindungsart des letzten Sauerstoffatoms konnten wir in folgender Weise beantworten. Wie wir oben erwähnten, gewannen wir bei der Methylierung der Cetrarsäure mit Dimethylsulfat und Lauge zwei Stoffe, den schon behandelten Cetrarsäure-dimethyläther-methylester vom Schmelzpunkt 151 bis 152° und eine bei 99° schmelzende Verbindung, welcher wir bei flüchtiger Untersuchung die Zusammensetzung eines höher methylierten Cetrarsäureesters zuzuschreiben geneigt waren. Die Analysen der exzessiv gereinigten Verbindung wiesen jedoch darauf hin, daß nicht bloß eine weitere Methylierung eingetreten sei, sondern das Gefüge der Cetrarsäure eine tiefgreifende Veränderung erlitten habe. Der Stoff, welchem wir nach wiederholt sorgfältigst durchgeführter Elementaranalyse die Bruttoformel $C_{25}H_{30}O_{10}$ zuerkennen, enthält ein Sauerstoffatom und zwei Methoxylgruppen mehr als die bei 151—152° schmelzende Verbindung, ist also aus ihr durch Sprengung einer Ätherbindung und folgende Methylierung der beiden neu entstandenen Hydroxylgruppen hervorgegangen. Wir konnten diesen Körper auch durch methylierende Spaltung aus dem Cetrarsäure-monomethyläther-methylester und aus dem Cetrarsäure-dimethyläther-methylester erhalten, ein Beweis dafür, daß diesen Stoffen ein einheitliches Substrat, die Cetrarsäure, zugrunde liege. Da bei dieser Sprengung der Sauerstoffbrücke das Molekül, wie wir durch Molekelgewichtsbestimmungen feststellen konnten, als solches erhalten bleibt, ist es als sicher anzunehmen, daß die beiden Komplexe in der Cetrarsäure, welche durch das Sauerstoffatom verbunden werden, noch eine zweite Haftstelle — eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung — aufzuweisen haben.

Der bei 99° schmelzende Körper gab weiterhin ein Oxim und nach Zerevitinoff eine Methanmenge, welche für ein

⁷ Th. Zerevitinoff, Ber. D. ch. G. 40, 1907, S. 2023; 41, 1908, S. 2233; 43, 1910, S. 3590; 47, 1914, S. 1659.

⁸ J. Herzig und Br. Erthal, Monatsh. Chem. 32, 1911, S. 505, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 120, 1911, S. 505.

aktives Wasserstoffatom hinreichend war. Die Aldehydgruppe und die alkoholische Hydroxylgruppe waren demnach bei der Sprengung der Ätherbindung nicht in Mitleidenschaft gezogen worden. Bemerkenswert ist ferner die Löslichkeit des Stoffes in konzentrierter Salzsäure und die Fällbarkeit aus dieser gelblichen Lösung durch Ferrichlorid in Salzsäure. Das so gewonnene Eisenchloriddoppelsalz, welches wir leider bisher nicht kristallisiert erhalten konnten, enthielt ungefähr zwei Moleküle der Substanz auf ein Eisenchlorid. Diese Salzbildung, welche an die Komplexsalzbildung von Oxoniumverbindungen erinnert, ist wahrscheinlich auf die freie alkoholische Hydroxylgruppe zurückzuführen.

Nach Erledigung dieser feineren Strukturangelegenheiten wandten wir uns der Frage nach dem Gesamtbilde des Cetrarsäuremoleküls zu. Während die Mehrzahl der bekannten Flechtensubstanzen phenolische Komplexe und deren Karbonsäuren vorstellt, welche durch depsidartige Bindungen zusammengehalten werden, und wegen der leichten Spaltbarkeit dieser Verknüpfung relativ befriedigend in einfachere, durch Synthese leicht identifizierbare Spaltstücke zu zerlegen ist, sahen wir unsere Erwartungen, welche in der Spaltung der Cetrarsäure durch Lauge zu Orzin und Dimethylphendiol ihre Berechtigung fanden, einen depsidartigen Stoff vor uns zu haben, in Bälde enttäuscht. Die Spaltungsversuche, welche wir, um die Karboxylgruppen zu stabilisieren, mit den Estern der Cetrarsäure vornahmen, führten bisher zu keinem Resultat. Das methylierte Cetrarsäuremolekül erwies sich bei oxydativer und reduktiver Kalischmelze äußerst beständig. Erst bei 300° trat eine weitergehende Zersetzung auf, welche jedoch zu einer vollständigen Zerstörung der Substanz führte. In etlichen Fällen konnten wir kleinere Mengen Orzin feststellen, ein Befund, der für die Konstitution ohne weiteren Belang war.

Ebenso führte die Ozonisation der Säure und ihrer Ester zu keinem Erfolg. Es resultierten hochmolekulare, klebrige Stoffgemenge, aus welchen sich trotz aller Bemühungen außer Oxalsäure keine kristallisierte, einheitliche Substanz gewinnen ließ. Die Versuche, durch Reduktion der Cetrarsäureester mit metallischem Natrium und Alkohol in siedender Lösung eine reduktive Spaltung des sauerstoffhaltigen Ringes herbeizuführen, ein Verfahren, welches z. B. beim Katechin zu guten Resultaten führte⁹, brachten uns keinen Schritt nach vorwärts. Da trotz größter Beharrlichkeit auf diesem Wege ein weiterer Einblick in den Aufbau der Cetrarsäure nicht zu gewinnen war, wandten wir uns der Anwendung von oxydierenden Agenzien zu, in der Hoffnung, durch vollständige oxydative Zerstörung eines der beiden durch den Äthersauerstoff und die Kohlenstoffbrücke verknüpften Reste den anderen in Form einer Karbonsäure isolieren zu können. Wir führten wohl an 30 Oxydationsversuche mit den verschiedenen von uns gewonnenen Cetrarsäurederivaten

⁹ St. v. Kostanecki und V. Lampe, Ber. D. ch. G. 40, 1907, S. 720—722.

durch, ohne den kleinsten Erfolg aufweisen zu können. In einem einzigen Falle, als wir ein Gemisch der bei 151—152° und der bei 99° schmelzenden Verbindung, wie es bei der Methylierung der Cetrarsäure mit Dimethylsulfat und Lauge erhalten wurde, in absolut-azetonischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydierten, gewannen wir in minimaler Ausbeute eine in weißen Nadeln anschließende Substanz, welche sich als Karbonsäure erwies und, aus Alkohol umgelöst, bei 167—168° schmolz. Die Analyse der Verbindung, die wir anfangs auf Grund ihres Schmelzpunktes für Everninsäure hielten, wies auf zwei Methoxylreste und eine Bruttoformel $C_{11}H_{12}O_6$ hin.

Einen tieferen Einblick in die Konstitution dieser Säure gewannen wir durch Erhitzen im Vakuum. Unter Kohlendioxidabspaltung, welche wir durch Barytwasser nachweisen konnten, sublimierte ein sofort in strahligen Kristallaggregaten erstarrendes Öl. Die so erhaltene Verbindung wurde durch Sublimation im Vakuum und rasches Waschen mit Alkohol auf einem Uhrglase auf den Schmelzpunkt 64—66° gebracht. Die Kristallform und besonders der eigentümliche Geruch des Stoffes erinnerten einen von uns lebhaft an das von E. Späth und K. Jeschki¹⁰ in unserem Institute aufgebaute Sparassol, welches von Richard Falck¹¹ aus einer Reinkultur des Pilzes *Sparassis ramosa* isoliert wurde und dessen Aufklärung zum Großteil E. Wedekind und K. Fleischer¹² zu verdanken ist. Wir verglichen unsere Verbindung durch Mischschmelzpunkt mit synthetischem, uns von Herrn Professor Späth in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestelltem Sparassol und konnten sicher die Identität beider Stoffe nachweisen. Da das Sparassol den Methylester der 1-Methyl-3-oxy-5-methoxy-benzol-karbonsäure (2), also den Halbätherester der Orsellinsäure vom Formelbilde (III) vorstellt, waren für unsere Säure, welcher eindeutig die Struktur einer Sparassol-karbonsäure zukommen mußte, infolge verschiedener Stellung der freien Karboxylgruppe zwei Konstitutionsformeln möglich (IV, V).

Da wir von Produkten ausgingen, welche keine freien phenolischen Hydroxylgruppen enthielten, und es als höchst wahrscheinlich anzusehen ist, daß das in unserer Abbausäure vorkommende freie Hydroxyl seiner Lage nach dem ursprünglichen Äthersauerstoff entspricht, und daß die in unserer Abbausäure enthaltene freie Karboxylgruppe ihre Entstehung der Oxydation einer Seitenkette verdankt, folgerten wir, daß diese beiden Gruppen dem durch Oxydation aufgesprengten sauerstoffhaltigen Ring entstammen und sich daher — außer man wollte diesem Gebilde eine höhere Gliederzahl als sechs zuschreiben — in Orthostellung zueinander befinden mußten. Diese Annahme wurde noch weiterhin durch die leichte Abspaltbarkeit des Karboxylrestes als

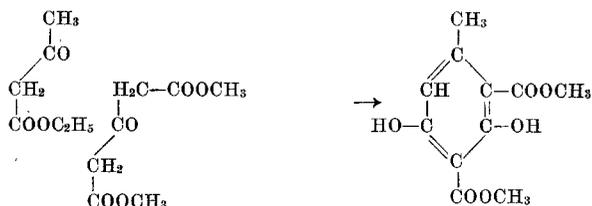
¹⁰ E. Späth und K. Jeschki, Ber. D. ch. G. 57, 1924, S. 471.

¹¹ R. Falck, Ber. D. ch. G. 56, 1923, S. 2555.

¹² E. Wedekind und K. Fleischer, Ber. D. ch. G. 56, 1923, S. 2556.

Kohlendioxyd bestärkt. Allerdings war auch eine andere Entstehungsmöglichkeit der Karboxylgruppe in Erwägung zu ziehen, nämlich die durch Oxydation der in der Cetrarsäure ermittelten Aldehydgruppe. Da diese Annahme jedoch zwangsläufig nur eine Ätherbrücke zwischen dem Orzinrest und dem anderen Komplex der Cetrarsäure zuläßt, was mit dem Ergebnis der alkylierenden Spaltung in Widerspruch steht, ließen wir sie fallen.

Die Synthese dieser Sparassol-karbonsäure stieß auf große Schwierigkeiten. Die Versuche, durch Einwirken von Bikarbonat auf Orzin eine Orzin-dikarbonsäure zu gewinnen, scheiterten vollständig. Ebenso erfolglos erwiesen sich die Bemühungen, von den entsprechenden Orzindialdehyden zu den zugehörigen Dikarbonsäuren und partiell methylierten Halbestern zu gelangen. Ergebnislos endlich waren die Versuche, vom Sparassol selbst ausgehend, mit Blausäure eine weitere Aldehydgruppe einzuführen und so zu unserer Säure zu kommen. Da alle diese von Benzolderivaten ausgehenden Wege nicht zum Ziele führten, bauten wir durch Kondensation von Azetondikarbonsäure-dimethylester mit Azetessigester einen Orzin-dikarbonsäure-dimethylester auf, dem nach dem Reaktionsschema mit großer Wahrscheinlichkeit eine 1-Methyl-3, 5-dioxy-benzol-dikarbonsäure (2, 4) zugrunde liegen mußte, da im Falle des Eintrittes der zweiten Kondensationsmöglichkeit der beiden in Reaktion gesetzten Ester ein Methyläthylester der symmetrisch gebauten Orzindikarbonsäure zu erwarten war. Daß tatsächlich ein Orzinderivat vorliegt, konnte durch alkalische Verseifung des Kondensationsproduktes, bei der sich Orzin bildete, nachgewiesen werden.



Es gelang uns nun zwar weiterhin, diesen Ester durch Behandeln mit Diazomethan in einen Halbäther überzuführen, dem nach den Gesetzmäßigkeiten bei der Methylierung von Phenolkarbonsäuren mit Diazomethan mit größter Wahrscheinlichkeit Formel (VI) zuzuschreiben war; die Versuche aber, diesen Dimethylester der 1-Methyl-3-oxy-5-methoxy-benzol-dikarbonsäure (2, 4) durch partielle Verseifung in eine Estersäure überzuführen, waren bisher leider nicht von Erfolg. Wir konnten zwar die entsprechende Orzin-halbäther-dikarbonsäure, aber in keinem Falle die teilweise verseifte Verbindung aus dem Verseifungsgemische isolieren.

Um aber trotzdem die Stellung der Karboxylgruppe in unserer Abbausäure mit Sicherheit zu bestimmen, führten wir letztere mit Diazomethan in die entsprechende total methylierte Ver-

bindung über und verglichen diese mit dem aus unserem synthetisch gewonnenen Orzin-dikarbonsäure-dimethylester durch totale Methylierung erhaltenen Orzin-dimethyläther-dikarbonsäure-dimethylester. Die beiden Stoffe erwiesen sich als identisch. Der Abbausäure entspricht demnach Formelbild (V).

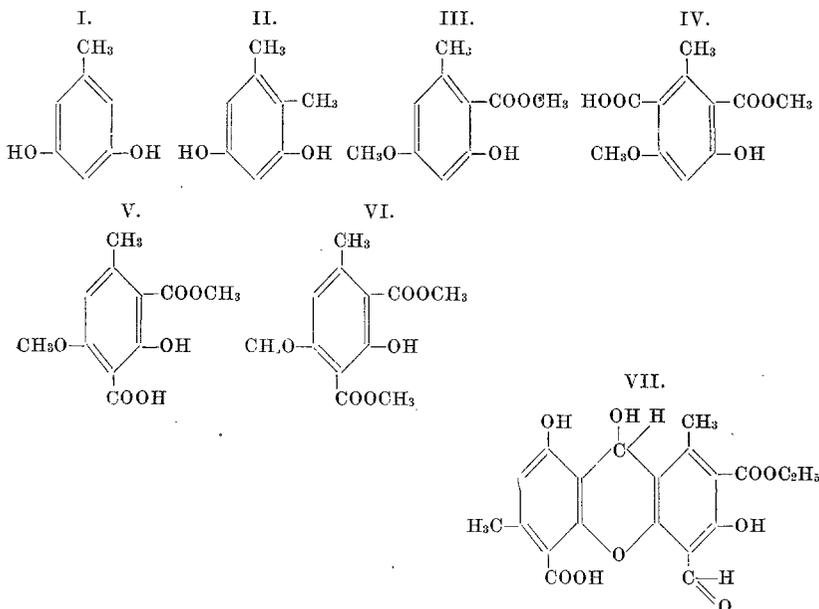
Durch die Erkenntnisse der Konstitution unserer Abbausäure war die Verteilung der von uns oben festgestellten Gruppen in der Cetrarsäure teilweise klar geworden. Da der Orzinrest obigen Stoffes nur der ursprüngliche Träger einer Karboxylgruppe und einer phenolischen Hydroxylgruppe war, mußten sich die Karbäthoxygruppe, der Aldehydrest und ein phenolisches Hydroxyl im anderen Spaltstück der Flechtensäure finden. Es hat sich uns nun naturgemäß die Frage nach der Art des noch unbekanntes Komplexes aufgedrängt. Bei dem geringen Sättigungsgrade mit Wasserstoff — nach Abzug aller von uns sichergestellten Gruppen vom Cetrarsäuremolekül bleibt ein Rest C_7H_4 — war es mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß sich in der Cetrarsäure ein zweiter aromatischer Kern vorfinden müsse. Der Annahme eines aliphatischen, mit Doppelbindungen behafteten Komplexes oder eines einseitig kondensierten Furan- oder Pyronringes widerspricht die Oxydationsbeständigkeit des methylierten Cetrarsäuremoleküls. Wir konnten nun durch sorgfältige Zinkstaubdestillation der Cetrarsäure ein Kohlenwasserstoffgemenge in einer Ausbeute erhalten, welche — proportional auf die Ausgangsmenge umgerechnet — der Menge aromatischer Kohlenwasserstoffe, welche bei einer unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführten Zinkstaubdestillation aus Resazetophenon erhalten worden war, in angenäherten Werten auf einen Benzolring bezogen, entsprechend war. Wenn diesem Ergebnisse auch das Gewicht eines apodiktischen Beweises ermangelt, so ist es doch, da weiterhin dieser fragliche Komplex einer Hydroxylgruppe phenolischen Charakter verleiht, als sicher anzunehmen, daß die Cetrarsäure zwei Benzolringe enthält. Die Spaltung der Cetrarsäure, welche bereits von Simon durchgeführt wurde und — wie oben erwähnt — zu Orzin und 1,2-Dimethylphenol (3, 5) führte, dürfte in der Tatsache ihre Erklärung finden, daß Diphenylmethanderivate, deren Benzolreste mit Hydroxylgruppen oder anderen negativen Resten beladen sind, beim Erwärmen mit Zinkstaub und Lauge eine reduktive Spaltung am Methankohlenstoffatom erleiden, u. zw. nach beiden Möglichkeiten, so daß bei gleicher Anordnung der Substituenten an den Benzolringen zwei Spaltstücke zu erwarten sind. Wir sind aus diesen Gründen der Meinung, daß die Cetrarsäure ein Diphenylmethanskelett zur Grundlage hat. Die aromatischen Kerne sind Orzinreste, welche außer durch die Kohlenstoffbrücke, für welche zwangsläufig nach Abzug aller in ihrer Bindungsweise erkannten Kohlenstoffatome von der Bruttoformel nur ein Kohlenstoffatom verfügbar bleibt, durch eine Sauerstoffbrücke miteinander in Verbindung stehen. Da es uns bisher nicht geglückt

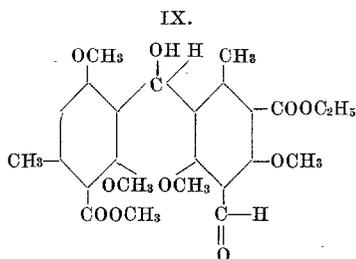
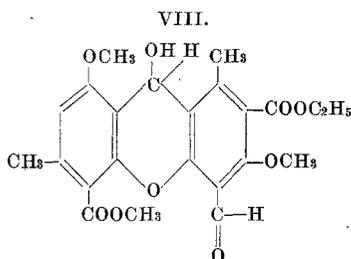
ist, den zweiten Orzinrest samt seinen Substituenten unverseht zu isolieren, ist die Stellung der Aldehydgruppe und der Karbäthoxygruppe unsicher geblieben.

Die Lage der reaktionsträgen, nur mit Hilfe von Methylmagnesiumjodid nachweisbaren, nicht phenolischen Hydroxylgruppe war in eine Seitenkette zu verlegen, u. zw. entweder in einen Methylrest des zweiten Orzinkomplexes oder an das beide aromatische Reste verknüpfende Brückenkohlenstoffatom. Die leichte Verharzung der Cetrarsäure und ihrer Derivate, die leichte Salzbildung des bei 99° schmelzenden Körpers mit Mineralsäuren, welche nur an dieser Hydroxylgruppe erfolgen kann, endlich die Reaktionsträgheit der fraglichen Gruppe gegen Azylierung und Methylierung machen ihre Stellung am Methankohlenstoffatom wahrscheinlich.

Wir schreiben auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse der Cetrarsäure mit Vorbehalt die Formel eines hochsubstituierten Xanthydrols zu (VII). Weiterhin entsprechen demnach dem Cetrarsäureester vom Schmelzpunkt 151—152° und der Verbindung mit bereits offenem Mittelring die Formelbilder (VIII und IX).

Es wird nun Ziel unserer weiteren Untersuchungen sein, die Stellung der fraglichen Gruppen durch Spaltungsversuche der methylierten Cetrarsäure sicherzustellen und durch einen gelinden Abbau zu einem leicht identifizierbaren Derivat des Diphenylmethans zu gelangen. Synthetische Versuche halten wir noch für etwas verfrüht; wir werden jedoch nicht zögern, dieses sicher schwierige Problem auch in dieser Hinsicht in Angriff zu nehmen.





Experimenteller Teil.

Die für unsere Untersuchungen benötigte Cetrarsäure stammte zum Teil von der Firma Merck, zum Teil wurde sie aus *Cetraria islandica* durch Extraktion gewonnen.

10 kg Flechte wurden in einem großen Extraktor mit 60 l Alkohol mehrere Tage extrahiert. Nach dem Verdampfen des Alkohols blieb ein olivengrüner, mit Schmierem stark verunreinigter Rückstand, der in der Kälte mit Benzol verrieben, auf eine Nutsche gebracht und mit Benzol gewaschen wurde. Durch diese Behandlung wurde ein Großteil der öligen und färbenden Bestandteile entfernt. Ausbeute an roher Säure 275 g. Die weitere Reinigung erfolgte in Chargen von 60 g. Diese Menge wurde in einer Reibschale zerrieben und in 3 l Wasser suspendiert. Dann wurde starke Sodalösung bis zur fast völligen Lösung hinzugefügt, nach kurzem Stehen rasch zur Entfernung nicht saurer Bestandteile durch Watte gegossen, die so erhaltene, noch trübe, gelb gefärbte Flüssigkeit möglichst rasch filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Der gelbliche, flockige Niederschlag wurde auf eine Nutsche gebracht und mit Wasser gewaschen. Nun wurde die Substanz etliche Male aus Alkohol umgelöst und lag schließlich in einer Menge von 14—15 g vor. Sie glich in ihrem Äußeren dem von Merck bezogenen Präparat und stellte ein weißes, bitter schmeckendes Pulver vor, welches aus mikroskopischen Kriställchen bestand. Die Analysenwerte wiesen in bester Übereinstimmung mit den Angaben Simons auf die Formel $C_{20}H_{15}O_9$ hin.

Um den Nachweis zu führen, daß die Cetrarsäure keine Methoxylgruppe enthält, untersuchten wir methoxylhaltige Substanzen auf ihre Fähigkeit, beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 150° aus einer Lösung von Dimethylanilin in 10 cm³ Äther, die in den Vorlagen eines Zeiselschen Apparates zur Alkoxybestimmung von den Jodalkyldämpfen durchstrichen wurde, das bei 211—212° schmelzende Trimethylphenyl-ammoniumjodid¹³ abzuscheiden. Während Oxalsäure-dimethylester, Dioxynaphtyridin-karbonsäure-methylester und Dioxychinolin-karbonsäure-methylester bereits nach kurzer Zeit eine charakteristische, aus feinen Blättchen bestehende Fällung des quaternären Jodides gaben.

¹³ F. Feist, Ber. D. ch. G. 33, 1900, S. 2094.

blieb diese Abscheidung beim Zersetzen einer äquivalenten Menge Jodalkyl liefernden Cetrarsäureeinwaage auch nach mehreren Stunden vollständig aus.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Äthoxylgruppe der Cetrarsäure phenolätherartig oder esterartig gebunden sei, erwärmten wir die Säure mehrere Stunden mit 30%iger Kalilauge oder 10%iger Sodalösung im Wasserstoffstrom auf 50°. Nach fünf Stunden zeigte das amorphe Reaktionsprodukt einen Äthoxylgehalt von 4%, während sich für Cetrarsäure 11% errechnen lassen. Durch längere Einwirkung der milde verseifenden Agenzien sank der Äthoxylgehalt noch weiter. Wir glauben, aus diesem Verhalten auf eine Karbäthoxygruppe schließen zu dürfen.

Um die Anzahl der leicht abspaltbaren — freier wie auch veresterten — Karboxylgruppen zu bestimmen, erhitzen wir Cetrarsäure mit Jodwasserstoffsäure und Phenol in einem Zeiselschen Apparat zur Alkoxybestimmung auf 140—150°, schickten die entweichenden Gase mit reinem Wasserstoff durch Barytwasser und brachten das sich abscheidende Bariumkarbonat zur Wägung.

0·3183 g Substanz gaben 0·3322 g BaCO₃.

C₂₀H₁₈O₉. Ber. für 2 CO₂ (entsprechend 2 Carboxylgruppen) 21·88%.

Gef. 23·27%.

Zum Vergleiche untersuchten wir eine größere Anzahl von Phenolkarbonsäuren auf ihre Fähigkeit, beim Erhitzen mit Jodwasserstoff auf 140—150° ihre Karboxylgruppen als Kohlendioxyd abzuspalten. Während β -Resorzylsäure bereits nach mehreren Stunden ihr gesamtes Kohlendioxyd abgibt, verliert Gallussäure bei zweitägigem Erhitzen erst die Hälfte der Kohlendioxydmenge, die sich auf die Abspaltung einer Karboxylgruppe berechnet. Aus diesen Ergebnissen konnte geschlossen werden, daß die Karboxylgruppen der Cetrarsäure wahrscheinlich an Benzolringen sitzen, die ihre phenolischen Hydroxylgruppen in Meta-stellung zueinander enthalten, da derart gebaute Phenolkarbonsäuren — namentlich bei Orthostellung der Karboxylgruppe zu wenigstens einem der phenolischen Hydroxyle — besonders leicht Kohlendioxyd abspalten.

Azetylierung der Cetrarsäure.

2 g Cetrarsäure wurden mit 8 g Pyridin in Lösung gebracht und 5 g Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach 24 Stunden wurden neuerlich 4 g Pyridin und 5 g Essigsäureanhydrid und nach abermals 24 Stunden die obigen Reagenzien in gleicher Menge nochmals hinzugefügt. Tags darauf wurde das Reaktionsprodukt unter Kühlung langsam in 150 cm³ Wasser gegossen und vorsichtig so lange mit verdünnter Salzsäure versetzt, als ein weiterer Niederschlag entstand. Die weißliche, flockige Fällung wurde abgesaugt und über Schwefelsäure getrocknet. Der amorphe Körper wurde durch Lösen in Benzol und Fällen mit Petroläther

gereinigt, dann bei 40° im Vakuum getrocknet und so zur Analyse gebracht.

0·2828 g Substanz gaben (nach Wenzel) 0·0672 g Essigsäure.

$C_{20}H_{16}O_9(COCH_3)_2$. Ber. $COCH_3$ 17·69%.
Gef. $COCH_3$ 16·72%.

Methylierungsversuche.

Die Versuche, Cetrarsäure mit Diazomethan zu methylieren, führten zu stickstoffhaltigen, amorphen Gemengen, was auf die Anwesenheit einer Carbonylgruppe zurückzuführen ist. Bessere Erfolge brachte uns die Einwirkung von Dimethylsulfat.

Cetrarsäure-monomethyläther-methylester.

2·67 g Cetrarin wurden bei 60—70° abwechselnd mit einer verdünnten Sodalösung und Dimethylsulfat (insgesamt 47 g) versetzt. Die Reaktion wurde so geleitet, daß die Lösung nach Möglichkeit alkalisch blieb und dauerte eine halbe Stunde. Es schieden sich während der Operation bräunliche Aggregate ab. Schließlich wurde noch 20 Minuten auf 60—65° erhitzt, dann erkalten gelassen und mit 500 cm^3 Äther in Portionen ausgeschüttelt. Die gelb gefärbte, mit Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterließ nach dem Abdestillieren des Äthers 1·37 g einer schmutzigweißen Substanz, die auch durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol nicht auf konstanten Schmelzpunkt gebracht werden konnte. Sie schmolz unscharf bei 133—140° und bestand, wie sich später zeigte, aus zwei verschiedenen Stoffen, dem Cetrarsäure-monomethyläthermethylester und dem Cetrarsäure-dimethylätherester.

Die wässrige Phase enthielt nach dem Ausschütteln mit Äther einen bräunlichen Körper suspendiert, welcher abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 0·65 g. Durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 191 bis 192° (Sinterung bei 189°). Der Stoff ist in Sodalösung nicht, in Lauge leicht mit gelber Farbe löslich, ein Zeichen, daß keine freien Karboxylgruppen, sondern nur noch phenolische Hydroxyle vorliegen. Er stellt weiße, glänzende Nadeln vor, deren Analyse scharf auf einen Cetrarsäure-monomethyläther-methylester stimmt. Die Verbindung unterscheidet sich demnach von der Cetrarsäure durch Veresterung der Karboxylgruppe und Verätherung einer phenolischen Hydroxylgruppe.

4·757 mg Substanz gaben 10·682 mg CO_2 , 2·271 mg H_2O

0·0442 g " " (Zeisel) 0·0724 g AgJ.

$C_{22}H_{22}O_9$. Ber. C 61·36%, H 5·15%, AgJ 0·0724 g.
Gef. C 61·24%, H 5·34%, AgJ 9·0724 g.

Methylierung mit Lauge und Dimethylsulfat.

3 g Cetrarsäure wurden in 40 cm^3 Kaliumbikarbonatlösung (1:10) suspendiert, mit etwas Dimethylsulfat versetzt und auf 45° erhitzt. Nun wurden abwechselnd Kalilauge (1:3) und Di-

methylsulfat (insgesamt 50 g) bei meist alkalischer Reaktion ein-
getragen. Die Temperatur wurde anfangs auf 45—55° gehalten
und gegen Ende auf 65° gesteigert. Nachdem alles Methylierungs-
mittel zugegeben war — nach 40 Minuten —, wurde noch
20 Minuten auf 70° erhitzt. Die alkalische Flüssigkeit wurde nach
dem Erkalten ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Natrium-
sulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels hinter-
blieb ein gelbliches Öl, das beim rücksichtslosen Entfernen des
Äthers auch nach Wochen keinen Ansatz zur Kristallisation
zeigte. Wurde jedoch mit wenig Äther stehen gelassen, so schie-
den sich nach kurzer Zeit grünlich gefärbte, rhombische Täfel-
chen ab, welche abgesaugt in einer Menge von 0.35 g vorlagen
und durch Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 151 bis
152° erreichten. Aus Alkohol fast farblose Nadeln. Der Stoff löst
sich nicht in Lauge, etwas in konzentrierter Salzsäure. Er scheidet
sich mitunter amorph aus seinen Lösungen ab. Die Analyse
wies auf einen Cetrarsäure-dimethyläther-methylester hin. Mit
Methylmagnesiumjodid reagiert die Verbindung unter Entwick-
lung von Methan. Die Unlöslichkeit in Lauge spricht für die
Abwesenheit freier phenolischer Hydroxylgruppen. Es sind dem-
nach der Cetrarsäure insgesamt zwei phenolische Hydroxyl-
gruppen zuzuschreiben.

4.876 mg Substanz gaben 11.170 mg CO₂, 2.400 mg H₂O

3.922 mg „ „ 9.002 mg CO₂, 1.941 mg H₂O

0.0511 g „ „ (Zeisel) 0.1080 g AgJ

0.1774 g „ „ (Zerewitinoff) 8.5 cm³ Methan (23°, 749 mm)

0.1428 g „ in 15.29 g Benzol gaben 0.11° Depression.

C₂₃H₂₄O₉. Ber. C 62.13%, H 5.44%. AgJ 0.1080 g, OH 3.83%, M 444.

Gef. C 62.48%, H 5.51%, AgJ 0.1080 g, OH 3.32%, M 433.

C 62.60%, H 5.54%.

Das ätherische Filtrat wurde weiter bis auf ungefähr 50 cm³
eingengt und längere Zeit in einem verschlossenen Kölbchen
stehen gelassen. So wurden neuerlich 0.4 g der nur wenig ver-
unreinigten Verbindung erhalten. Beim weiteren langsamen Ein-
dunsten der ätherischen Mutterlauge kristallisierten allmählich
0.74 g einer Substanz, die unscharf bei 85—90° schmolz. Sie wurde
zur Reinigung mit tiefsiedendem Petroläther so lange extrahiert,
als noch merkliche Mengen in Lösung gingen. Der Rückstand
schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 151—152°. Die Petrol-
ätherauszüge schieden bei längerem Stehen im verschlossenen
Kölbchen 0.5 g weißer, warzenförmiger Kristalle ab, welche bei
95—97° schmolzen. Nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol lag
der Schmelzpunkt dieses Stoffes, dessen Reinheit für unsere wei-
tere Arbeit von großer Bedeutung war, bei 99°. Die Verbindung
scheidet sich noch leichter als der vorhin beschriebene Ester vom
Schmelzpunkt 151—152° aus ihren Lösungen amorph ab und kri-
stallisiert dann auch nach monatelangem Stehen nicht. Wider
Erwarten stimmten die Analysenwerte nicht auf eine Tetra-
methylcetrarsäure, sondern auf eine Verbindung C₂₅H₃₀O₁₀. Bei

der Behandlung mit Methylmagnesiumjodid läßt der Stoff einen aktiven Wasserstoff erkennen.

5·717 mg Substanz gaben 12·879 mg CO₂, 3·053 mg H₂O
 0·0868 g " " (Zeisel) 0·2472 g AgJ
 0·1997 g " " (Zerewitinoff) 7·1 cm³ Methan (22°, 745 mm)
 0·5466 g " in 15·3146 g Benzol gaben 0·40° Depression,
 C₂₅H₃₀O₁₀. Ber. C 61·19%, H 6·16%, AgJ 0·2494 g, OH 3·67%, M 490.
 Gef. C 61·44%, H 5·97%, AgJ 0·2472 g, OH 2·45%, M 455.

Der Körper löst sich leicht in Äther, Benzol, Alkohol, schwer in Petroläther; konzentrierte Salzsäure nimmt ihn unter Gelbfärbung auf. Aus dieser Lösung wird er durch eine salzsaure Lösung von Ferrichlorid als amorphe, bräunliche Masse gefällt, die, kurz an der Luft getrocknet, zur Analyse gebracht wurde.

0·2204 g Substanz gaben 0·0202 g Fe₂O₃.
 (C₂₅H₂₉O₉Cl)₂FeCl₃. Ber. Fe 4·73%.
 Gef. Fe 6·41%.

Wird die Cetrarsäure bei höherer Temperatur mit Dimethylsulfat und Lauge methyliert, so verschieben sich die Ausbeuten zugunsten der bei 99° schmelzenden Verbindung.

Überführung des Cetrarsäure-monomethyläther-methylesters in den Cetrarsäure-dimethyläther-methylester und die bei 99° schmelzende Verbindung.

0·15 g des Cetrarsäure-monomethyläther-methylesters wurden bei 60—70° abwechselnd mit Lauge und Dimethylsulfat (insgesamt 10 cm³) versetzt, so daß das Reaktionsgemenge meist alkalisch reagierte. Die Methylierung dauerte eine halbe Stunde. Die abgeschiedenen, klebrigen Massen wurden mit Äther aufgenommen. Die mit Pottasche getrocknete ätherische Lösung hinterließ nach dem Verjagen der Hauptmenge des Äthers ein Öl, welches nach einiger Zeit Kristalle abschied. Diese erwiesen sich als verunreinigter Cetrarsäure-dimethyläther-methylester.

Nach weiterem Eindunsten des ätherischen Filtrates kristallisierte eine Substanz vom Schmelzpunkt 93—96°, die zur Reinigung mit tiefsiedendem Petroläther extrahiert wurde. Beim Verdunsten der Petrolätherlösung schieden sich warzenförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 95—97° ab, die, mit reiner Verbindung gemengt, keine Depression ergaben.

Überführung des Cetrarsäure-dimethyläther-methylesters in die bei 99° schmelzende Verbindung.

0·1 g des Esters wurde mit 5 cm³ Wasser bedeckt und im Laufe einer halben Stunde 15 cm³ Dimethylsulfat und entsprechende Mengen Lauge so hinzugefügt, daß bei alkalischer Reaktion die Temperatur 70—80° betrug. Es schieden sich bereits

beim Erkalten der alkalischen Flüssigkeit Kristalle ab, die mit Äther aufgenommen wurden. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ ein Öl, welches nach kurzem Stehen mit wenig Äther Kristalle abschied. Diese schmolzen nach dem Waschen mit Äther bei 151—152°, stellten also unveränderten Cetrarsäure-dimethyläther-methylester vor.

Beim langsamen Eindunsten der ätherischen Mutterlauge konnte eine Substanz gewonnen werden, welche, aus Petroläther umgelöst, bei 95—97° schmolz und, mit der reinen Verbindung gemengt, keine Depression zeigte.

Oxim des Cetrarsäure-dimethyläther-methylesters.

0.204 g des Esters wurden in 30 cm³ warmem Alkohol gelöst und zu der abgekühlten Lösung 0.0306 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0.0612 g Soda in je 2 cm³ Wasser hinzugefügt. Nach zweitägigem Stehen wurde der Alkohol im Vakuum entfernt und die sich abscheidenden weißlichen Krusten mit wenig Wasser auf eine Nutsche gebracht und mit Wasser gewaschen. Der rohe Stoff lag in einer Menge von 0.18 g vor. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol schmolz er unter Gasentwicklung konstant bei 189 bis 190°. Farblose, glänzende Blättchen.

4.060 mg Substanz gaben 8.889 mg CO₂, 2.023 mg H₂O

7.635 mg " " (Pregl-Dumas) 0.2352 cm³ N (21.8°, 750 mm).

C₂₃H₂₅O₅N. Ber. C 60.10, H 5.48, N 3.04 %.

Gef. C 59.71, H 5.58, N 3.53 %.

Oxim des bei 99° schmelzenden Körpers.

0.2 g der Verbindung wurden in 30 cm³ kaltem Alkohol gelöst, mit einer Auflösung von 0.04 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0.04 g Soda in je 3 cm³ Wasser versetzt und 76 Stunden sich selbst überlassen. Bereits beim Eindampfen im Vakuum schieden sich körnige, stark lichtbrechende Kristalle ab. Die trockenen Massen wurden mit wenig Wasser auf eine Nutsche gebracht und über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 0.2 g. Durch Umlösen aus Alkohol wurde der Schmelzpunkt auf 174—175° gebracht. Mikroskopische, anscheinend rhombische Blättchen.

4.898 mg Substanz gaben 10.630 mg CO₂, 2.578 mg H₂O

6.840 mg " " (Pregl-Dumas) 0.173 cm³ N (22.4°, 749 mm).

C₂₅H₃₁O₁₀N. Ber. C 59.37, H 6.18, N 2.77 %.

Gef. C 59.19, H 5.89, N 2.88 %.

Oxydation des Cetrarsäure-dimethyläther-methylesters.

0.5 g des Esters wurden in wenig Azeton gelöst und im Verlaufe von zwei Tagen eine Lösung von 0.6 g Kaliumpermanganat in 100 cm³ Azeton hinzugefügt. Das Permanganat wurde nur

sehr langsam verbraucht. Nach beendeter Reaktion wurde das Azeton abdestilliert und der Rückstand mit warmem Wasser unter Zusatz von ganz wenig Pottasche ausgezogen. Das alkalische Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert und die sich abscheidende kristallinische Substanz abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0·33 g. Der Schmelzpunkt der Verbindung lag nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol bei 212—213°. Breite Nadeln aus Alkohol. Der Stoff kann auch aus Benzol umgelöst werden. Er löst sich leicht in Sodalösung, ist demnach eine Karbonsäure. Die Analyse zeigt, daß die Säure durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms aus dem Cetrarsäure-dimethyläther-methylester entstanden ist.

0·1272 g Substanz gaben 0·2804 g CO₂, 0·0597 g H₂O

0·0590 g „ „ (Zeisel) 0·1185 g AgJ.

C₂₃H₂₄O₁₀. Ber. C 59·97%, H 5·25%, AgJ 0·1204 g.

Gef. C 60·12%, H 5·25%, AgJ 0·1189 g.

Hydrierung der Cetrarsäure.

4 g 3%ige Palladiumtierkohle wurden mit 35 cm³ reinem Alkohol in einer Hydrierente mit Wasserstoff gesättigt. Hierauf wurden 2 g Cetrarsäure mit 45 cm³ Alkohol in die Ente gespült und bei 40° mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte träge. Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich aufgearbeitet. Die so gewonnene Verbindung wurde durch Umlösen aus Alkohol gereinigt. Sie gleicht der Cetrarsäure, gibt aber im Gegensatz zu dieser kein Phenylhydrazon.

5·260 mg Substanz gaben 11·510 mg CO₂, 2·465 mg H₂O.

C₂₀H₂₀O₉. Ber. C 59·38, H 4·98%.

Gef. C 59·68, H 5·24%.

Oxydationsversuche.

Die energischen Oxydationsversuche mit den verschiedenen Cetrarsäurederivaten führten in der Mehrzahl der Fälle zu harzigen, nicht kristallisierenden, sauer reagierenden Stoffen. Nur bei einem einzigen Oxydationsversuche, welchen wir mit einem Gemisch des Cetrarsäure-dimethyläther-methylesters und der bei 99° schmelzenden Verbindung vornahmen, konnten wir eine wohl definierte Abbausäure gewinnen.

8·5 g der methylierten Verbindungen wurden in trockenem, oxydationsbeständigem Azeton gelöst und im Laufe zweier Tage mit einer Auflösung von 27 g Kaliumpermanganat in 1½ l Azeton unter Schütteln und Kühlen versetzt. Es empfiehlt sich, das angewandte Oxydationsmittel nicht auf einmal, sondern in kleinen Portionen nach jeweiligem Bedarf in Lösung zu bringen, da auch das bestgereinigte Azeton bei längerer Einwirkung des Permanganats langsam oxydiert wird. Nach dem Abdestillieren des Azetons wurde der zurückbleibende Braunstein mehrmals mit warmem Wasser, welches geringe Mengen von Pottasche enthielt, ausge-

zogen und die Filtrate mit Salzsäure angesäuert. Dabei schied sich ein weißer Körper ab, der sich bald zu größeren, bräunlich gefärbten Klumpen zusammenballte. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt. Die in einer Menge von 1.5 g vorliegende Substanz wurde mit wenig Alkohol in Lösung gebracht und der Alkohol langsam verdunstet. Allmählich schieden sich aus der dunkelbraunen Flüssigkeit lange Nadeln ab, welche am nächsten Tage auf eine Nutsche gebracht wurden. Ausbeute 0.1 g. Die Verbindung löst sich in Sodalösung unter Kohlendioxydentwicklung, ist demnach mit größter Wahrscheinlichkeit eine Karbonsäure. Sie wurde zur weiteren Reinigung aus Alkohol umgelöst und stellte dann lange, glänzende, bitter schmeckende Nadeln vor, die bei 167—168° schmolzen. Die mit äußerster Sorgfalt durchgeführte Elementaranalyse der Verbindung ergab die Bruttoformel $C_{11}H_{12}O_6$, die Alkoxybestimmung zwei Methoxygruppen.

4.245 mg Substanz gaben 8.569 mg CO_2 , 1.872 mg H_2O
 3.650 mg „ „ (Zeisel-Pregl) 7.048 mg AgJ .
 $C_{11}H_{12}O_6$. Ber. C 54.97, H 5.03, OCH_3 25.84%.
 Gef. C 55.05, H 4.93, OCH_3 25.51%.

Die freie Karboxylgruppe der Verbindung gab sich auch beim Erhitzen im Vakuum oder auch unter Atmosphärendruck zu erkennen. Unter Kohlendioxydabspaltung, welche durch Trübung von Barytwasser nachgewiesen werden konnte, destillierte ein in eisblumenartigen Aggregaten erstarrendes, farbloses Öl. Um geringe Mengen eventuell mitgerissener Säure zu entfernen, wurde in wenig Petroläther gelöst und filtriert. Beim Abdunsten des Lösungsmittels schied sich der Körper in nadeligen Gebilden an den Wandungen des Gefäßes ab. Er wurde noch im Vakuum sublimiert — die Sublimation begann, wie bei synthetisch gewonnenem Sparassol, bei 80—85° (13 mm) — und schließlich rasch mit verdünntem Alkohol auf einem Uhrglase gewaschen. Der Stoff schmolz nunmehr bei 64—66°. Er löste sich in Sodalösung nicht, leicht in Lauge, enthielt demnach zumindest eine phenolische Hydroxylgruppe. Da uns alle Eigenschaften — besonders der merkwürdige, pilzartige Geruch — an Sparassol, den Methyl-ester der 1-Methyl-3-oxy-5-methoxy-benzol-karbonsäure (2), erinnerten, führten wir einen direkten Vergleich beider Verbindungen durch. Der Mischschmelzpunkt mit Sparassol vom Schmelzpunkt 66—67° lag bei 65—66°. Die beiden Stoffe sind demnach identisch.

Methylierung der Abbausäure.

4 mg der Säure wurden mit einer ätherischen Diazomethanlösung stehen gelassen. Die Substanz ging unter Stickstoffentwicklung in Lösung. Nach zwei Tagen wurde der noch schwach gelb gefärbte Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit Äther aufgenommen und mit kleinen Mengen wässriger Lauge

geschüttelt, um partiell methylierte Substanz zu entfernen. Nach dem Trocknen mit Pottasche wurde der Äther neuerlich verjagt. Das zurückbleibende Öl wurde mit wenig Äther in ein Sublimationsröhrchen gebracht und bei 12 *mm* Druck über freier Flamme vorsichtig destilliert. Es ging ein farbloses Öl vor, das auf Animpfen mit einer Spur des von uns durch totale Methylierung des synthetisch erhaltenen Orzin-dikarbonsäure-dimethylesters gewonnenen Orzin-dimethyläther-dikarbonsäure-dimethylesters kristallinisch erstarrte. Nach Abspülen mit tiefsiedendem Petroläther und neuerlicher Destillation lag der Schmelzpunkt der Verbindung bei 55–56°. Der Mischschmelzpunkt mit dem bei 56–57° schmelzenden synthetischen Orzin-dimethyläther-dikarbonsäure-dimethylester lag bei derselben Temperatur. Die beiden Stoffe sind demnach identisch. Wir schreiben daher unserer Abbau-säure die Konstitution des 1-Methyl-3-oxy-5-methoxy-benzoldikarbonsäure (2,4)-methylesters (2) zu.

Orzin-dikarbonsäure-diäthylester.

In eine Mischung von 4 *g* (1 Molekül) Azetondikarbonsäure-diäthylester — welcher leicht durch Veresterung der aus Zitronensäure erhältlichen Azetondikarbonsäure¹⁴ dargestellt werden konnte — und 2·6 *g* (1 Molekül) Azetessigester wurden unter häufigem Schütteln 0·45 *g* (1 Atom) metallisches Natrium in kleinen Portionen im Laufe von $\frac{3}{4}$ —1 Stunde eingetragen. Während der ersten 10 Minuten wurde mit Eis gekühlt, hierauf 20 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur gearbeitet — die Mischung erwärmte sich von selbst — und schließlich im Ölbad auf 120° erhitzt. Bald schied sich ein weißer Körper ab, der bei höherer Temperatur zum Teil wieder in Lösung ging. Nachdem sich die letzten Reste des Natriums aufgelöst hatten, wurde die gelb gefärbte Flüssigkeit rasch auf 145° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20—25 *cm*° Alkohol hinzugefügt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und das ausgeschiedene Natriumsulfat auf einer Nutsche abgepreßt und mit Alkohol gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Allmählich schied sich ein gelbes Öl ab, das nach einigem Stehen kristallinisch erstarrte. Am nächsten Tage wurde abgesaugt und mit 50%igem Alkohol nachgewaschen. Ausbeute 1 *g*. Nach Umlösen aus wässrigem Alkohol schmolz die Verbindung bei 52—53°. Farblose Tafeln, die sich bereits in Sodalösung auflösen.

4·407 *mg* Substanz gaben 9·393 *mg* CO₂, 2·247 *mg* H₂O
 0·1093 *g* „ „ (Zeisel) 0·1945 *g* AgJ.
 C₁₃H₁₆O₆. Ber. C 58·18, H 6·01, OC₂H₅ 33·60%.
 Gef. C 58·13, H 5·71, OC₂H₅ 34·13%.

¹⁴ H. v. Pechmann, Liebigs Ann., 261, 1891, S. 155 ff., und R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Liebigs Ann. 422, 1921, S. 5—6.

Verseifung des Kondensationsproduktes.

Um den Nachweis zu erbringen, daß tatsächlich ein Orzinderivat vorliegt, haben wir die Verbindung alkalisch verseift.

0·3 g des Kondensationsproduktes wurden mit 0·25 g Kalilauge in 4 *cm*³ Wasser im Leuchtgasstrome auf dem siedenden Wasserbade vier Stunden erhitzt. Das etwas gebräunte Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure angesäuert und der ausfallende kristallinische Niederschlag mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde, um Karbonsäuren zu entfernen, mehrmals mit verdünnter Sodalösung geschüttelt und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers bleibende ölige Rückstand wurde mit Äther in ein Röhrchen gespült und im Vakuum destilliert. Es ging ein farbloses, süß schmeckendes Öl vor, das in wenig Wasser gelöst wurde. Nach dem Filtrieren wurde das Wasser im Vakuum verdunstet. Der kristallinische Rückstand schmolz bei 55—57°. Der Mischschmelzpunkt mit wasserhaltigem Orzin ergab keine Depression.

Orzin-dikarbonsäure-dimethylester.

In eine Mischung von 17 g (1 Molekül) Azetondikarbonsäure-dimethylester und 12·7 g (1 Molekül) Azetessigeste wurden 2·2 g (1 Atom) Natrium unter den bei der Darstellung des Äthylesters angegebenen Bedingungen eingetragen und, wie dort beschrieben, weiter verfahren. So wurden 5 g einer kristallisierten Substanz erhalten, die sich als nicht einheitlich erwies. Sie wurde zunächst, um ölige Beimengungen zu entfernen, aus möglichst wenig Alkohol umgelöst. Hierauf wurde mit tiefsiedendem Petroläther, der etwas Benzol enthielt, so lange ausgekocht, bis der nach dem Erkalten der Flüssigkeit bleibende Rückstand einen Schmelzpunkt von 135—139° zeigte. Durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt dieser Verbindung auf 144—145°. Lange, weiße, verfilzte Nadeln, die sich mit dem von Dootson¹⁵ erhaltenen 4, 6-Dioxy-benzol-dikarbonsäure (1, 5)-essigsäure (2)-trimethylester als identisch erwiesen.

Die Petroläther-Benzollösung wurde vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand kristallisierte langsam. Durch Umlösen aus Alkohol wurde der Schmelzpunkt 107—108° erreicht. Der Schmelzpunkt ist nicht leicht in die Höhe zu bringen. Der Stoff kristallisiert aus Alkohol in Tafeln oder Nadeln, aus Petroläther-Benzol scheiden sich gedrungene Kristalle ab. Wie der Äthylester löst sich auch diese Verbindung bereits in Sodalösung und gibt bei der Verseifung mit Lauge Orzin. Die Analysen stimmten auf einen Orzin-dikarbonsäure-dimethylester.

5·686 mg Substanz gaben 11·558 mg CO₂, 2·399 mg H₂O
0·0729 g " " (Zeisel) 0·1422 g AgJ.

C₁₁H₁₂O₆. Ber. C 54·97, H 5·03, OCH₃ 25·83 %.
Gef. C 55·44, H 4·72, OCH₃ 25·77 %.

¹⁵ F. W. Dootson, Journ. Chem. Soc. London 77, 1900, S. 1196 ff.

Wie bereits im theoretischen Teil erwähnt, schreiben wir dem Stoff die Konstitution eines 1-Methyl-3,5-dioxy-benzol-dikarbonsäure (2,4)-dimethylesters zu.

1-Methyl-3-oxy-5-methoxy-benzol-dikarbonsäure (2,4)-dimethylester und 1-Methyl-3,5-dimethoxy-benzol-dikarbonsäure (2,4)-dimethylester.

4 g des 1-Methyl-3,5-dioxy-benzol-dikarbonsäure (2,4)-dimethylesters wurden in 150 cm^3 absolutem Äther fast ganz gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung aus 8 cm^3 Nitrosomethylurethan über Nacht stehen gelassen. Unter Stickstoffentwicklung ging die noch ungelöste Substanz in Lösung. Am nächsten Tage wurde die gelbe Lösung filtriert, der Äther abdestilliert, der ölige Rückstand in Äther gelöst und mit 7%iger Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und die ausfallenden weißen Kristalle mit Äther aufgenommen. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ nach dem Abdestillieren des Äthers 1.5 g einer weißen Substanz, deren Schmelzpunkt nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol bei 124–125° konstant blieb. Körnige Aggregate, die sich in Sodalösung auflösen. Die Analyse stimmte gut auf die Bruttoformel $C_{12}H_{14}O_6$; der Körper ist also ein Halbäther der unmittelbar vorher beschriebenen Verbindung.

5.346 mg Substanz gaben 11.071 mg CO_2 , 2.686 mg H_2O
 0.0589 g „ „ (Zeisel) 0.1630 g AgJ.
 $C_{12}H_{14}O_6$. Ber. C 56.66, H 5.55, OCH_3 36.61%.
 Gef. C 56.48, H 5.62, OCH_3 36.56%.

Die mit Lauge ausgeschüttelte Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und hinterließ nach dem Verjagen des Lösungsmittels 3.3 g eines gelblichen Öles, das beim längeren Stehen allmählich kristallisierte. Der Stoff wurde aus tiefsiedendem Petroläther umgelöst. Weiße Tafeln, die bei 56–57° schmelzen, in Lauge unlöslich sind und sich im Vakuum unzersetzt destillieren lassen. Die Analyse stimmte auf einen Orzin-dimethyläther-dimethylester.

0.0530 g Substanz gaben (Zeisel) 0.1845 g AgJ.
 $C_{13}H_{16}O_6$. Ber. OCH_3 46.28%.
 Gef. OCH_3 45.99%.

Der Stoff konnte auch durch Methylierung des Orzin-dikarbonsäure-dimethylesters mit Dimethylsulfat gewonnen werden.

Die Versuche, welche wir anstellten, um den partiell methylierten Körper zu einer Estersäure zu verseifen, schlugen bisher fehl und führten nur zu einer Verbindung, die ihrem Methoxygehalte nach die entsprechende Orzin-halbäther-dikarbonsäure vorstellen konnte. Ihr Zersetzungsprodukt lag bei 180°. Wir haben den Stoff nicht weiter untersucht.

Zinkstaubdestillation der Cetrarsäure.

4 g Cetrarsäure wurden mit 1000 g Zinkstaub in einem schwer schmelzbaren Glasrohr im Wasserstoffstrom in einem Verbrennungssofen vorsichtig erhitzt. Schon unter 300° begann sich an den kälteren Teilen des Rohres ein gelbliches Öl zu kondensieren, dessen Hauptmenge bei zirka 350° vorging und dessen letzte Reste gegen 500° destillierten. Dieses Öl wurde mit Äther herausgespült und die gelb-grün fluoreszierende Ätherlösung einige Male mit konzentrierter Kalilauge geschüttelt und dann mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 0.6 g eines Öles zurück, das nach längerem Stehen geringe Ansätze zur Kristallisation zeigte. Die Laugenauszüge wurden angesäuert und ausgeäthert. Es wurde so 0.1 g phenolischer Verbindungen gewonnen.

Um einen Vergleichswert für die Menge von Kohlenwasserstoffen, die bei der Zinkstaubdestillation von phenolischen Substanzen, bezogen und auf aromatische Komplexe, gebildet werden, zu erhalten, unterwarfen wir Resazetophenon unter ähnlichen Bedingungen der Zinkstaubdestillation.

4 g Resazetophenon wurden mit 1000 g Zinkstaub wie oben erhitzt. Das gelbe Öl erschien in diesem Falle erst bei etwas höherer Temperatur. Es wurde wie oben aufgearbeitet. Wir erhielten 0.15 g phenolischer Substanzen und 0.4 g indifferenten Stoffe.

Die so erhaltenen Kohlenwasserstoffe erwiesen sich — zumindest zum Großteil — durch die Eigenschaft, mit starker Salpetersäure ein Gemisch von Nitrokörpern zu geben, als aromatisch.

Wir legten der Berechnung die Überlegung zugrunde, daß bei der Zinkstaubdestillation die Hydroxylgruppen und der Carbonylsauerstoff durch Wasserstoff ersetzt werden, das Brückensauerstoffatom verschwindet, die Karboxylgruppen als Kohlendioxyd abgespalten und die Seitenketten zum Großteil abgesprengt werden. Unter der Annahme, daß die Cetrarsäure zwei Benzolringe enthält, lassen sich aus 1 g der Flechtensäure 0.52 g Kohlenwasserstoffe errechnen, während Resazetophenon 0.58 g indifferenten Stoffe erwarten läßt. Das Verhältnis sollte demnach wie 1 : 1.12 liegen, während wir 1 : 0.79 fanden.
