

Untersuchungen über Flechtenstoffe, XCVIII. Mitteil.: Über Lichexanthon, ein neues Stoffwechselprodukt der Flechte.

Von Yasuhiko ASAHINA und Hisasi NOGAMI.

(Eingegangen am 22. Januar 1942.)

Die Flechte *Parmelia formosana* Zahlbruckner, die nicht nur in Formosa, sondern auch in Kiusiu und Mittel-Hondo hie und da auftaucht, zeichnet sich durch die Eigenschaft aus, dass ihr Markgewebe beim Zutropfen von Alkalilauge weinrot gefärbt wird.

Beim Extrahieren der genannten Flechte mit Aether erhielten wir ein Produkt, welches sich als ein kompliziertes Gemisch von Stoffwechselprodukten erwies. Zur Trennung der einzelnen Bestandteile wurde der ätherische Auszug zunächst mit Bicarbonatlösung dann mit Alkalilauge ausgeschüttelt, und jede Fraktion für sich verarbeitet.

Der bicarbonatlösliche Bestandteil ist eine Phenolcarbonsäure vom Schmp. 200°, indem er in alkoholischer Lösung durch Eisenchlorid rotviolett gefärbt wird. Er wird aber durch Kalilauge nicht gefärbt.

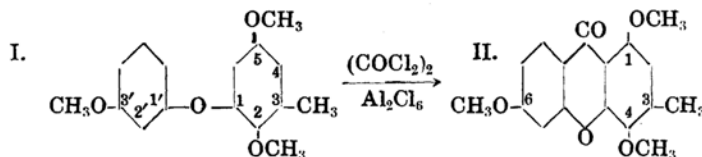
Der zweite, phenolische Bestandteil löst sich in Alkalilauge mit weinroter Farbe. Leider können wir ihn noch nicht in krystallinischem Zustand isolieren.

Die dritte, neutrale Bestandteil bildet gelbliche Prismen vom Schmp. 187°, deren Analysen-Werte der Formel $C_{16}H_{14}O_5$ entsprechen. Die Substanz ist in wässriger Alkalilauge unlöslich, wohl aber in alkoholischer Lauge. Die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid purpurrot. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid liefert sie Monoacetat (Schmp. 192°). Mittels Diazomethans geht die Methylierung nicht glatt vor sich. Erst durch Behandeln mit Jodmethyl und Kaliumcarbonat in Aceton wird Monomethyläther (Schmp. 156°) erhalten. Beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure spaltet das Naturprodukt zwei Mole Jodmethyl und geht in Desmethyl-verbindung $C_{14}H_{10}O_5$ vom Schmp. 278° über. Da eine Auflösung des Monomethyläthers in konz. Schwefelsäure beim Belichten mit Quecksilber-Lamp blaugrün fluoresciert und eine salzsaure Lösung des Monomethyläthers durch Eisenchlorid ein Komplexsalz $C_{17}H_{17}O_5 \cdot FeCl_4$ liefert, so ist die Annahme berechtigt, den Naturstoff als ein Xanthon-Derivat und zwar ein Methyl-dimethoxy-oxy-xanthon anzusprechen. Da dasselbe ein in der Flechte zum erstenmal entdeckte Xanthon-Derivat ist, so nennen wir es „Lichexanthon“.

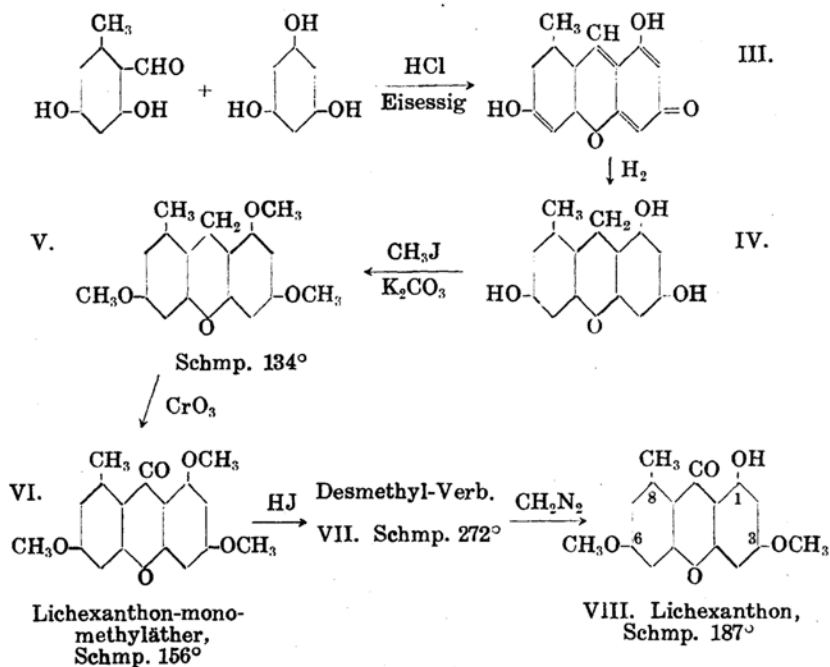
Früher haben Raistrick, Robinson und White⁽¹⁾ im Stoffwechselprodukte von einem Pilz, *Helminthosporium Ravenelii*, Ravenelin (3-Methyl-1,4,8-trioxy-xanthon) entdeckt. Beim Konstitutionsbeweis desselben haben sie 3-Methyl-1,4,6-trimethoxy-xanthon (Schmp. 157°) synthetisiert, dessen Entmethylierungsprodukt ein Isomeres des Ravenelins ist. Da der Schmp. des 3-Methyl-1,4,6-trimethoxy-xanthons mit dem des oben erwähnten Monomethyläthers fast übereinstimmt, so haben wir jenes

(1) Biochem., J., **30** (1936), 1903.

Xanthon synthetisiert. Hierzu wurde 2.5.3'-Trimethoxy-3-methyl-di-phenyläther (I)⁽²⁾ nach Asahina und Tanase⁽³⁾ in Schwefelkohlenstoff unter Zusatz von Aluminiumchlorid mit Oxalylchlorid behandelt, wodurch das 3-Methyl-1,4,6-trimethoxy-xanthon (II) vom Schmp. 157° leicht erhalten wurde. Bei der Mischschmp.-Bestimmung mit unserem Monomethyläther wurde eine bedeutende Depression beobachtet, sodass von der Identität der beiden keine Rede ist.



Da aber unser Naturstoff bei der Kalischmelze, ausgeführt mit der kaum 200 mg. betragenden Substanz-Menge, eine Phenol gab, welches alle Farbenreaktionen von Orcin aufwies, so wird wohl der eine Kern des Naturstoffs Orcin sein. Unter dieser Annahme müssen die zwei restlichen Hydroxyle in anderen Kern sitzen derart, dass das eine dem Carbonyl benachbart ist, was aus positiver Fe-Reaktion und schwerer Methylierbarkeit mittels Diazomethans ersichtlich ist. Da andererseits die Desmethylverbindung des Naturstoffs in alkoholischer Lösung durch Zusatz von Chloropentaammincobaltichlorid gar nicht gefärbt wird, so stehen die zwei Hydroxyle im zweiten Kern weder in ortho- noch para, sondern in meta-Stellung zu einander. Also muss der zweite Kern Phloroglucin sein.



(2) Biochem. J., **30** (1936), 1310.

(3) Proc. Imp. Acad. (Tokyo), **16** (1940), 297.

Um dies synthetisch zu sichern, haben wir nach obigen Weise zunächst 8-Methyl-1,3,6-trimethoxy-xanthon (VI) dargestellt, welches sich als identisch mit dem Monomethyläther des Naturstoffs erwies. Durch dessen Entmethylierung entstand die Desmethylverbindung (VII), die durch Einwirkung von Diazomethan in den Naturstoff Lichexanthon, 1-Oxy-3,6-dimethoxy-8-methyl-xanthon (VIII) selbst überging.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion von *Parmelia formosana* Zahlbr. 25 g. Flechtenthalli werden mit Aether erschöpfend extrahiert und der Aetherauszug mit 5 proz. Bicarbonatlösung geschüttelt, wobei sich zwischen Aether- und wasseriger Schicht eine ölige Substanz ausscheidet. Die letztere sammt der wässrigen Lösung wird vom Aether abgetrennt, angesäuert und ausgeäthert. Beim Verdampfen des letzteren verbleibt eine krystallinische Substanz (Säure A).

Der ursprüngliche, entsäuerte Aetherauszug wird dann mit 5 proz. Natronlauge geschüttelt, die letztere angesäuert und ausgeäthert (phenolische Substanz B).

Der von phenolischer Substanz B befreite Aetherauszug lässt beim Verdampfen eine krystallinische Substanz (Roh-Lichexanthon) zurück.

Säure A. Beim Umlösen aus verd. Alkohol bildet die „Säure A“ farblose Prismen vom Schmp. 200° u. Zers. Ausb. 200 mg. Sie ist in Alkohol, Aether und Aceton leichtlöslich. Ammoniakwasser und Alkalilauge lösen sie farblos. In warmer konz. Schwefelsäure löst sie sich mit grüner Farbe. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violettrot, mit Chlorkalk nicht. 3.375 mg. Subst.: 8.020 mg. CO₂, 1.990 mg. H₂O. 3.355 mg. Subst.: 2.410 mg. AgJ. 3.130 mg. Subst.: 0.61 ccm. 0.01-n-KOH (Indikator Bromthymolblau). C₂₇H₃₂O₉. Ber. C 64.77, H 6.45, CH₃O, 6.20, Mol. Gew. 500. Gef. C 64.81, H 6.60, CH₃O, 5.95, Mol. Gew. 513.

Methylester: Dargestellt durch Einwirkung von Diazomethan auf Säure A. Farblose Blättchen vom Schmp. 179°. Er löst sich in Alkalilauge farblos. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. 4.480 mg. Subst.: 10.740 mg. CO₂, 2.690 mg. H₂O. 2.925 mg. Subst.: 2.680 mg. AgJ. C₂₈H₃₄O₉. Ber. C 65.34, H 6.66, 2CH₃O, 12.07. Gef. C 65.38, H 6.72, CH₃O, 12.11.

Phenolische Substanz B. Die Phenolische Substanz bildet ein dicker Syrup. Sie löst sich in Alkalilauge mit weinroter Farbe. Wegen Mangel an Material konnten wir sie nicht weiter untersuchen.

Lichexanthon. Beim Umlösen aus Aceton bildet Lichexanthon gelbliche, lange Prismen oder feine, faserige Nadeln vom Schmp. 187°. Ausb. 0.45 g. Es ist in Alkohol und Aether ziemlich schwerlöslich, in Benzol und Aceton in der Wärme leichtlöslich. Es löst sich in wässriger Kalilauge nicht, wohl aber in alkoholischer Lauge. Beim Belichten mit Quecksilber-Lampe fluoresciert die alkoholische Lösung schwach orange-gelb; dieselbe Lösung färbt sich mit Eisenchlorid purpurrot. Eine Auflösung des Lichexanthons in Eisessig fluoresciert durch Zusatz von einem

Tropfen konz. Schwefelsäure grün. 3.820 mg. Sbst.: 9.370 mg. CO_2 , 1.800 mg. H_2O . 2.960 mg. Sbst.: 4.620 mg. AgJ. 0.200 mg. Sbst. gelöst in 2.770 mg. Campher, $\Delta=10.5^\circ$ (nach Rast). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Ber. C 67.11, H 4.93, $2\text{CH}_3\text{O}$, 21.69, Mol. Gew. 286. Gef. C 66.90, H 5.27, CH_3O , 20.62, Mol. Gew. 276.

Mono-acetat: Dargestellt durch dreistündiges Kochen von 50 mg. Lichexanthon in 1 ccm. Acetanhydrid. Farblose Prismen vom Schmp. 192° (aus Aceton). 4.140 mg. Sbst.: 9.970 mg. CO_2 , 1.900 mg. H_2O . 6.980 mg. Sbst. neutralisieren 2.17 ccm. 0.01-n-KOH (Acetyl-Bestim. nach Wenzel). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Ber. C 65.83, H 4.91, CH_3CO , 13.11. Gef. C 65.68, H 5.14, CH_3CO , 13.35.

Mono-methyläther: Dargestellt durch Kochen vom Lichexanthon in Aceton unter Zusatz von Jodmethyl und Kaliumcarbonat. Farblose Blättchen vom Schmp. 156° (aus Alkohol). Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Konz. Schwefelsäure löst ihn mit gelbgrüner Farbe; beim Belichten mit Quecksilberlampe fluoresciert die Lösung blaugrün. 3.915 mg. Sbst.: 9.790 mg. CO_2 , 1.800 mg. H_2O . $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 67.98, H 5.37, Gef. C 68.20, H 5.14.

Eisenchlorid-Komplexsalz des Monomethyläthers: Man löst 30 mg. Monomethyläther in 5 ccm. konz. Salzsäure und fügt dazu Eisenchlorid (gelöst in konz. Salzsäure) hinzu. Der so erhaltene, gelbe Niederschlag bildet, beim Umlösen aus eisenchlorid- und salzsäurehaltigem Eisessig, gelbe Prismen vom Schmp. 195° (u. Zers.). 4.000 mg. Sbst.: 6.000 mg. CO_2 , 1.300 mg. H_2O u. 0.630 mg. Fe_2O_3 . $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5 \cdot \text{FeCl}_4$:Ber. C 40.90, H 3.44, Fe 11.20. Gef. C 40.91, H 3.64, Fe 11.02.

Desmethyl-lichexanthon. Kocht man 50 mg. Lichexanthon in einem Gemisch von 3 ccm. Jodwasserstoffsäure ($d=1.7$) und 1 ccm. Acetanhydrid 3 Stunden, so wird es zunächst aufgelöst. Dann scheidet sich das entmethylierte Produkte aus, welches beim Umlösen aus verd. Alkohol und Sublimieren unter 3 mm. Druck (Bade-Temperatur $250-260^\circ$) gelbe Prismen vom Schmp. 272° bildet. Die Substanz ist in Alkohol und Aceton leicht löslich und die alkoholische Lösung färbt sich durch Zusatz vom Chloropentammincobaltichlorid nicht. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$:Ber. C 65.10, H 3.91, Gef. C 64.67, H 3.90.

Kalischmelze des Lichexanthons. Man schmilzt 3 g. Kaliumhydroxyd unter Zusatz von 3 Tropfen Wasser bei 200° , fügt dazu 200 mg. Lichexanthon und erhitzt unter Umrühren bis gegen 330° . Man säuert die wässrige Lösung der Schmelze an, äthert aus und schüttelt die Ätherlösung nach einander mit 5 proz. Sodalösung und Natronlauge. Durch Ansäuern der letzteren Natronlauge und darauffolgendes Ausäthern wurde eine phenolische Substanz erhalten, die wir in krystallisiertem Zustand nicht überführen konnten. Die wässrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett, färbt Vanillin-Salzsäure tiefrot. Die alkalische Lösung färbt sich beim Kochen mit Chloroform rot und fluoresciert grün (Homofluorescein-Reaktion).

Synthese des 3-Methyl-1.4.6-trimethoxy-xanthons (II). 1 g. 2.5.3'-Trimethoxy-3-methyl-diphenyläther (I)⁽²⁾ wird mit 0.5 g. Oxalylchlorid

in 5 ccm. Schwefelkohlenstoff gelöst und unter Eiskühlung mit 1 g. Aluminiumchlorid in kleinen Portionen versetzt. Dann erhitzt man das Gemisch auf dem Wasserbad, bis das Salzsäure-Gas nicht mehr entweicht. Nun giesst man Schwefelkohlenstoff ab, rührt den schwarzen Rückstand mit Eiswasser um. Die so festgewordene Masse liefert bei wiederholtem Umlösen aus Alkohol zwei Produkte. Das in Alkohol schwerer lösliche bildet sandiges Krystallpulver vom Schmp. 178–179°, dessen Konstitution noch unbekannt ist. Das in Alkohol leichter lösliche bildet farblose Prismen vom Schmp. 157°, die sich durch Vergleich als identisch mit dem nach Raistrick u. a. ⁽¹⁾⁽²⁾ dargestellten 3-Methyl-1.4.6-trimethoxy-xanthon erwies. Eine Mischprobe mit dem Lichexanthonmethyläther vom Schmp. 156° zeigt eine Schmp.-Depression von ca 20°. 4.195 mg. Sbst.: 10.455 mg. CO₂, 2.025 mg. H₂O. C₁₇H₁₆O₅. Ber. C 67.98, H 5.37. Gef. C 67.97, H 5.40.

Synthese des Lichexanthon (8-Methyl-1-oxy-3.6-dimethoxy-xanthon) (VIII).

1.6-Dioxy-8-methyl-fluoron (III): 6 g. Orsellinaldehyd und 5 g. Phloroglucin werden in einem Gemisch von 50 ccm. Eisessig und 16 ccm. konz. Salzsäure kurze Zeit gekocht, wobei sich das Chlorhydrat des Fluoron-Derivats in Form von roten Krystallen ausscheidet. Es bildet tiefrote Prismen, die sich gegen 260° verfärbt und gegen 320° unter Schwarzwerden zersetzt. Ausb. 8.3 g. Beim Schütteln mit Bicarbonatlösung verliert es Chlorwasserstoff und wandelt sich in blutrotem Pulver um. Beim Umlösen aus viel Alkohol bildet das Fluoron-derivat rote Prismen, die sich über 300° unter Verkohlung zersetzt. In meisten Solventien ist es schwer löslich.

1.3.6-Triox-8-methyl-xanthen (IV): 6.3 g. Fluoron (III) gelöst in 70 ccm. Alkohol absorbiert beim Schütteln in der Wasserstoffatmosphäre (Palladiumkohle als Katalisator) innerhalb 40 Minuten 1 Mol. Wasserstoffgas und wird farblos. Beim Verdampfen der Lösung verbleibt das orangegefärbte Xanthen. Wegen seiner Empfindlichkeit gegen Luft-sauerstoff haben wir auf dessen Reinigung verzichtet.

1.3.6-Trimethoxy-8-methyl-xanthen (V): 5.5 g. 1.3.6-Triox-8-methylxanthen werden in 30 ccm. Aceton gelöst und unter Zusatz von je 22 g. Jodmethyl und Kaliumcarbonat 8 Stunden gekocht. Die mit Wasser verdünnte Reaktionsflüssigkeit wird ausgeäthert; der Aetherauszug wird nach Waschen mit verd. Natronlauge verdampft. Der so erhaltene Rückstand bildet beim Umlösen aus Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 134°. Ausb. 3.5 g. 4.500 mg. Sbst.: 11.720 mg. CO₂, 2.520 mg. H₂O. C₁₇H₁₈O₄. Ber. C 71.29, H 6.34. Gef. C 71.03, H 6.27.

1.3.6-Trimethoxy-8-methyl-xanthon (VI) (=Monomethyläther-liche-xanthon): 0.5 g. Xanthen (V) werden in 6 ccm. heissem Eisessig gelöst, mit 0.27 g. Chromsäureanhydrid versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt. Der beim Verdampfen der Essigesterlösung verbleibende Rückstand bildet beim Umlösen aus Alkohol rote Blättchen vom Schmp. 158°, die sich durch Kohle nicht entfärben lässt. Ausb. ca. 50 mg. Erst bei wiederholtem Sublimieren im Hochvakuum (0.01 mm., Badtemperatur 180°) wurde die Substanz farblos und eine Mischprobe mit dem Lichexanthon-monomethyläther (Schmp. 156°)

zeigte keine Schmp.-Depression. 3.950 mg. Subst.: 9.740 mg. CO_2 , 1.840 mg. H_2O . $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 67.98, H 5.37, Gef. C 67.25, H 5.21.

1.3.6-Trioxymethyl-xanthon (VII) (=Desmethyl-lichexanthon): 40 mg. Trimethoxy-methyl-xanthon (VI) werden genau so wie bei natürlichem Lichexanthon mit Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von Acetanhydrid gekocht. Die so gebildete Desmethyl-Verbindung bildet gelbe Prismen vom Schmp. 272° , die sich in jeder Hinsicht mit dem Desmethyl-lichexanthon identisch erwies.

1-Oxy-3.6-dimethoxy-8-methyl-xanthon (VIII) (=Lichexanthon): 20 mg. Trioxymethyl-xanthon (VII) werden in 5 ccm. Aceton gelöst, mit ätherischem Diazomethan bis zum Gelbfärben der Lösung versetzt und übernacht stehen gelassen. Beim Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt das partiell methylierte Produkt, welches beim Umlösen aus Aceton gelbliche, lange Prismen vom Schmp. 187° bildet. Eine Mischprobe mit dem natürlichen Lichexanthon zeigte keine Schmp.-Depression. 3.845 mg. Subst.: 9.440 mg. CO_2 , 1.700 mg. H_2O . $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Ber. C 67.11, H 4.93. Gef. C 66.96, H 4.95.

(Pharmazeutisches Institut der kaiserl. Universität Tokyo.)
