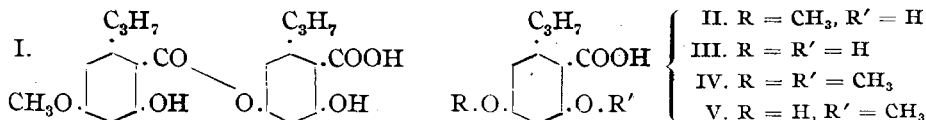


# 328. Yasuhiko Asahina und Teruo Hirakata: Untersuchungen über Flechtenstoffe, XV. Mitteil.: Über Divaricatsäure.

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

(Eingegangen am 7. Oktober 1932.)

Nach Untersuchungen von Zopf<sup>1)</sup> und Hesse<sup>2)</sup> kommt die Divaricatsäure in *Evernia divaricata*, *Evernia thamnoides*, *Evernia illyrica* und auch in *Haematomma ventosum* vor. Durch Einwirkung von kaltem verd. Alkali wird die Säure nach Hesse<sup>3)</sup> in Divaricatinsäure und Divarsäure gespalten. Das den letzteren Verbindungen zugrunde liegende Phenol, Divarin, wurde von Mauthner<sup>4)</sup>, sowie von Sonn und Scheffler<sup>5)</sup> synthetisch dargestellt und erwies sich als 3,5-Dioxy-*n*-propyl-benzol. Vor kurzem hat Sonn<sup>6)</sup> sowohl den Äthylester der Divarsäure (III) als auch die Divaricatinsäure (II) synthetisiert, so daß für die Divaricatsäure vor allem die Konstitution (I) in Betracht kommt.



Wir haben nun aus einer in Japan häufig vorkommenden Flechte, *Evernia mesomorpha* f. *esoredioso* Müll. Arg.<sup>7)</sup> eine Säure  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$  isoliert, die, wie zu erwarten war, sich als identisch mit Divaricatsäure erwies. Hesse<sup>3)</sup> hat seinerzeit beim Behandeln der Divaricatsäure mit Essigsäureanhydrid bei 80° ein Anhydrid erhalten, das jedoch keine einheitliche Substanz zu sein scheint, während wir durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure ein gut definiertes Diacetylderivat gewinnen konnten. Als weitere Derivate der Divaricatsäure haben wir den Methylester und den Dimethyläther-methylester dargestellt. Bei der Verseifung des letzteren wurden die Methyläther-divaricatinsäure (IV) und Iso-divaricatinsäure (V) erhalten, wodurch die Konstitution (I) der Divaricatsäure endgültig bewiesen ist.

## Beschreibung der Versuche.

### Divaricatsäure (I).

Beim Einengen des ätherischen Extrakts aus der oben genannten japanischen Flechte erhält man farblose Krystalle, die, aus Äther oder Aceton umgelöst, feine Nadeln vom Schmp. 137° bilden. Die Ausbeute betrug ca. 2.5%. Die Substanz ist in Äther, Alkohol und Aceton auch in der Kälte leicht löslich, in Chloroform, Benzol und Eisessig in der Wärme leicht, in der Kälte weniger löslich, in Petroläther fast unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett, mit Chlorkalk nicht. Beim Kochen mit

<sup>1)</sup> A. 297, 298, 303, 300, 352, 355, 336, 54.

<sup>2)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 57, 364, 62, 468, 65, 550.

<sup>3)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 83, 25.

<sup>4)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 107, 103.

<sup>5)</sup> B. 57, 959 [1924].

<sup>6)</sup> B. 64, 1851 [1931].

<sup>7)</sup> Nach Zahlbruckner *Evernia mesomorpha* = *E. thamnoides*.

verd. Alkalilauge erhält man eine rötliche Lösung, die nach Zusatz eines Tropfens Chloroform grün fluoresciert.

0.0500 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.1196 g CO<sub>2</sub>, 0.0268 g H<sub>2</sub>O. — 0.0499 g Sbst.: 0.1184 g CO<sub>2</sub>, 0.0263 g H<sub>2</sub>O. — 0.0530 g Sbst.: 0.1264 g CO<sub>2</sub>, 0.0286 g H<sub>2</sub>O. — 0.0669 g Sbst.: 0.0395 g AgJ (nach Zeisel). — 0.1441 g Sbst. neutralisiert. 3.64 ccm 0.1-n. KOH. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 64.95, H 6.18, CH<sub>3</sub>O 7.99, Molgew. 388.19.  
Gef. „ 65.23, 64.71, 65.04, „ 5.99, 6.03, 6.04, „ 7.80, „ 395.

Aus der letzten Mutterlauge der Divaricatsäure läßt sich eine Spur Usninsäure isolieren. Wenn man aber die mit Äther extrahierte Flechte mit 2-proz. Sodalösung 24 Stdn. in der Kälte maceriert und den Auszug ansäuert, so erhält man eine weißliche Trübung, die in Äther leicht löslich ist. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung wird eine in gelben Nadeln krystallisierende Substanz gewonnen, die, aus Benzol umgelöst, bei 200° schmilzt und das Drehungsvermögen  $[\alpha]_D^{25} = +500.5^0$  besitzt. Sie ist also *d*-Usninsäure. Die Ausbeute beträgt 0.15%.

Diacetyl-divaricatsäure: 1 g Divaricatsäure wird in 10 ccm Essigsäure-anhydrid suspendiert und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die so erhaltene grünliche, klare Lösung läßt beim Zusatz von Wasser ein gelblich gefärbtes Öl ausfallen, das beim Stehen krystallinisch erstarrt. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wird es aus Essigester umkrystallisiert, wobei farblose, lange Nadeln vom Schmp. 145–146° erhalten werden. Ausbeute 0.9 g. Die Substanz ist in den meisten organischen Solvenzien und in Soda löslich. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt.

0.1950 g Sbst. neutralisierten 2.04 ccm 0.2-n. KOH (Bromthymolblau). — Acetylbestimmung nach Freudenberg: Die aus 0.3070 g Sbst. abdestillierte Essigsäure neutralisierte 13.63 ccm 0.1-n. KOH.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>(O.CO.CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Ber. Molgew. 472.2, Acetyl 18.22.  
Gef. „ 460, „ 19.10.

Divaricatsäure-methylester: 3 g Divaricatsäure werden in trockenem Äther gelöst und unter Eiskühlung mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung (aus 2.5 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt. Man zerstört den Überschuß an Diazo-methan sofort durch Zusatz von Eisessig und schüttelt mit Bicarbonat-Lösung. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung wird ein krystallinischer Rückstand erhalten, der beim Umlösen aus Methanol farblose Nadeln (1 g) vom Schmp. 76° bildet. Aus der Mutterlauge werden noch 0.3 g weniger reiner Substanz gewonnen. Der Ester ist in Äther, Aceton, Alkohol, Methanol, Benzol und Chloroform ziemlich löslich, in Petroläther in der Wärme löslich. Die alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid braunstichig violett gefärbt.

0.0504 g Sbst.: 0.1208 g CO<sub>2</sub>, 0.0287 g H<sub>2</sub>O. — 0.0467 g Sbst.: 0.0531 g AgJ (nach Zeisel).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Ber. C 65.65, H 6.51, CH<sub>3</sub>O 15.50.  
Gef. „ 65.37, „ 6.37, „ 15.04.

#### Dimethyläther-divaricatsäure-methylester.

4 g Divaricatsäure werden in Äther oder Aceton gelöst und mit einem Überschuß an Diazo-methan (aus 30 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt. Nach 3-tägigem Stehen zeigt die Substanz die Eisenchlorid-Reaktion

nicht mehr. Dann wird die Lösung verdampft und der Rückstand aus Methanol wiederholt umkrystallisiert. Die so gereinigte Substanz (3,5 g) bildet farblose Prismen vom Schmp.  $85^{\circ}$ . Sie ist in Aceton, Äther, Benzol und Chloroform leicht löslich, in Methanol, sowie in Petroläther in der Kälte schwer, in der Wärme ziemlich gut löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich nicht mit Eisenchlorid.

0.0573 g Subst.: 0.1405 g  $\text{CO}_2$ , 0.0353 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0555 g Subst.: 0.1358 g  $\text{CO}_2$ , 0.0340 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0214 g Subst.: 0.0461 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_7$ . Ber. C 66.94, H 7.03, 4  $\text{CH}_3\text{O}$  28.84.  
Gef. „ 66.87, 65.73, „ 6.89, 6.84, „ 28.46.

Spaltung: 1 Tl. Dimethyläther-divaricatsäure-methylester wird mit 15 Tln. 3-proz. methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. gekocht. Beim Verdünnen mit viel Wasser fällt das unangegriffene Ausgangsmaterial aus, welches durch Schütteln mit Äther beseitigt wird. Die wäßrig-alkalische Lösung wird dann angesäuert und die ätherische Lösung nacheinander mit Soda (A) und verd. Kalilauge (B) geschüttelt.

#### Methyläther-divaricatsäure (IV).

Die Soda-Lösung (A) wird nun angesäuert und mit Äther geschüttelt. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung bleibt eine sirupöse Substanz zurück, die man mit heißem Petroläther wiederholt extrahiert. Der Verdampfungs-Rückstand des Petroläther-Extrakts krystallisiert beim Stehen in Nadeln von Schmp.  $64^{\circ}$ . Die alkohol. Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Färbung. Die Säure ist in den meisten organischen Solvenzien leicht löslich, aber schwer krystallisierbar.

0.0534 g Subst.: 0.1252 g  $\text{CO}_2$ , 0.0350 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0306 g Subst.: 0.0604 g AgJ (nach Zeisel). — 0.1071 g Subst. neutralisiert. 4.53 ccm 0.1-n. KOH.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ . Ber. C 64.25, H 7.19, 2  $\text{CH}_3\text{O}$  27.67, Molgew. 224.  
Gef. „ 63.95, „ 7.33, „ 27.60, „ 226.4.

#### Iso-divaricatsäure (V).

Die oben erhaltene KOH-Lösung (B) wird angesäuert und mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung ergeben sich farblose Blättchen, die nach dem Umlösen aus Methanol bei  $121^{\circ}$  schmelzen. In den meisten Solvenzien ist der hierbei entstandene Ester leicht löslich, in kaltem Petroläther und Ligroin schwer löslich. Er enthält kein Krystallwasser; seine alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt.

0.0574 g Subst.: 0.1346 g  $\text{CO}_2$ , 0.0361 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0588 g Subst.: 0.1393 g  $\text{CO}_2$ , 0.0375 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0216 g Subst.: 0.0452 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ . Ber. C 64.25, H 7.19, 2  $\text{CH}_3\text{O}$  27.67.  
Gef. „ 63.94, 64.61, „ 7.03, 7.13, „ 27.64.

Zur Verseifung wird der Ester  $\frac{1}{2}$  Stde. mit der 10-fachen Menge 10-proz. wäßriger Kalilauge gekocht; nach dem Erkalten wird angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther wird dann mit Bicarbonat-Lösung geschüttelt, der Extrakt angesäuert und abermals mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung erhält man einen sirupösen Rückstand, der beim Stehen im Eisschrank allmählich krystallinisch erstarrt. Die so erhaltene Iso-divaricatsäure enthält  $\frac{1}{2}$  Mol. Krystallwasser, das sie

beim Trocknen im Exsiccator und Umkrystallisieren aus trockenem Benzol abgibt. Der Schmp. liegt dann bei  $93^{\circ}$ .

0.0420 g Sbst. (Schmp.  $60^{\circ}$ ) verloren im Exsiccator 0.0017 g an Gewicht.

$C_{11}H_{14}O_4 + \frac{1}{2}H_2O$ . Ber.  $H_2O$  4.25. Gef.  $H_2O$  4.03.

0.0545 g Sbst. (Schmp.  $93^{\circ}$ ): 0.1258 g  $CO_2$ , 0.0326 g  $H_2O$ . — 0.0320 g Sbst.: 0.0371 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0462 g Sbst. neutralisiert. 2.1 ccm 0.1-n. KOH.

$C_{11}H_{14}O_4$ . Ber. C 62.82, H 6.71,  $CH_3O$  14.76, Molgew. 210.

Gef. „ 62.95, „ 6.69, „ 15.15, „ 213.3.

Die Iso-divaricatinsäure ist in wasser-freiem Zustande in Äther, Aceton, Alkohol, Methanol, heißem Benzol und Chloroform leicht, in Petroläther und Ligroin schwer löslich.

### 329. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa: Über die Identität der Diffractasäure mit der Hesseschen Dirhizoninsäure.

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

(Eingegangen am 7. Oktober 1932.)

Vor kurzem haben wir<sup>1)</sup> aus *Usnea diffracta*, Wain. eine Monomethyläther-barbatinsäure, die wir Diffractasäure nannten, isoliert. Schon damals hielten wir unsere Säure zwar für identisch mit der Hesseschen Dirhizoninsäure, es war uns aber mangels eines Vergleichspräparats nicht möglich, den endgültigen Beweis zu führen. Durch freundliches Entgegenkommen von Hrn. Dr. A. St. Pfau<sup>2)</sup>, der uns eine Probe vom Hesseschen Originalpräparat der Dirhizoninsäure überließ, waren wir nunmehr imstande, einen direkten Vergleich der beiden Präparate auszuführen.

Der Schmelzpunkt und die Eisenchlorid-Reaktion stimmen bei beiden Säuren überein. Ferner erhielten wir beim kurzen Behandeln einer Probe (10 mg) mit Diazo-methan einen Methylester, der für sich, wie auch gemischt mit Diffractasäure-methylester, bei  $127-128^{\circ}$  schmolz. Bei längerem Stehenlassen einer anderen Probe (10 mg) mit Diazo-methan wurde ein gegen Eisenchlorid indifferentes Derivat erhalten, das für sich oder auch gemischt mit Methyläther-diffractasäure-methylester bei  $105-106^{\circ}$  schmolz. Es unterliegt mithin keinem Zweifel mehr, daß die Diffractasäure als identisch mit der Hesseschen Dirhizoninsäure anzusprechen ist.

Unseren Vorschlag, die Benennung Diffractasäure dem Namen Dirhizoninsäure vorzuziehen, halten wir aufrecht.

<sup>1)</sup> B. 65, 175, 583 [1932].

<sup>2)</sup> Dafür sprechen wir auch an dieser Stelle Hrn. Dr. Pfau unseren besten Dank aus.