

35. Yasuhiko Asahina und Fukuziro Fuzikawa:
 Untersuchungen über Flechtenstoffe, XXXIV. Mitteil.: Über die
 Konstitution der Alectoron- und α -Collatolsäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]
 (Eingegangen am 28. Dezember 1933.)

Vor einiger Zeit haben Asahina und Hashimoto¹⁾ gezeigt, daß die Alectoronsäure, $C_{29}H_{34}O_9$, zwei durch Alkali leicht abspaltbare n -Caproyl-Gruppen, $-CO.C_5H_{11}$, ein freies Carboxyl und einen Lactonring enthält. Bei der endgültigen Methylierung wies sie 3 Phenol-Hydroxyle auf, von denen das eine sich erst bei energischerer Behandlung methylierten ließ. Bei der Kalischmelze wurden, außer Capronsäure (31%), noch Orcin, 5-Oxy-1,3-dimethyl-benzol (symm. Xylenol) und 5-Oxy-1-methyl-benzol-3-carbonsäure (symm. Kresotinsäure) erhalten. Dann haben wir²⁾ gezeigt, daß die α -Collatolsäure eine Mono-methyläther-alectoronsäure ist und bei der Oxydation³⁾ mittels Permanganats Monomethyläther-olivetoniid⁴⁾ liefert. Auf Grund dieser Resultate haben wir eine Konstitutionsformel für α -Collatolsäure entworfen, die sich vom Diphenylmethan ableitet. Etwas sonderbar erscheint aber das Auftreten des genannten Xylenols und der Kresotinsäure, die zum Orcin oder β -Orcin, den häufigsten Bausteinen der Flechtenstoffe, in keinerlei Beziehung stehen. Umso bedenklicher mußte es erscheinen, die fraglichen Substanzen als normale Spaltstücke aufzufassen, da die Ausbeute an Xylenol und Kresotinsäure im Vergleich zu der an Capronsäure und Orcin äußerst gering ist. Durch die vorliegende Untersuchung wurde dann auch festgestellt, daß die in Rede stehenden beiden Stoffe als Fremdlinge vernachlässigt werden müssen; hierbei läßt sich allerdings nicht entscheiden, ob sie aus einer Verunreinigung herstammen oder sich während der Kalischmelze sekundär gebildet haben. Jedenfalls ist die früher von uns für die Collatolsäure aufgestellte Konstitutionsformel zu verwerfen.

Beim Erhitzen mit starkem alkohol. Kali spaltet der Dimethyläther-collatolsäure-methylester (Schmp. 114°) 2 Mole Capronsäure ab, wobei auch die Carboxyl-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wird. Um die letztere vollständig zu entfernen, ist es nötig, das Produkt noch mit Ameisensäure zu kochen. Die so erhaltene Substanz $C_{17}H_{20}O_4$ (Schmp. 96°) bildet den Trimethyläther eines 3-wertigen Phenols, das wir Alectol nennen, und das zweifellos das Grundskelett der Collatolsäure (bzw. Alectoronsäure) darstellt.

Das Alectol scheint ein Diphenyläther-Derivat zu sein, denn es enthält ein indifferentes Sauerstoffatom. Außerdem liefert es bei der Kalischmelze Orcin und α -Resorcylsäure und beim Oxydieren seines Trimethyläthers Methoxy-toluchinon. Da sich bei weiteren Abbau-Versuchen kein brauchbares Resultat erzielen ließ, sind wir darangegangen, die Struktur-Frage auf synthetischem Wege zu lösen. Wir kuppelten nämlich Mono-methyläther-orcin-kalium mit Brom-orcin-dimethyläther nach der Ullmannschen Methode, wobei ein Diphenyläther-Derivat (I) erhalten wurde, das sich als identisch mit dem Alectol-trimethyläther erwies.

¹⁾ B. 66, 646 [1933].

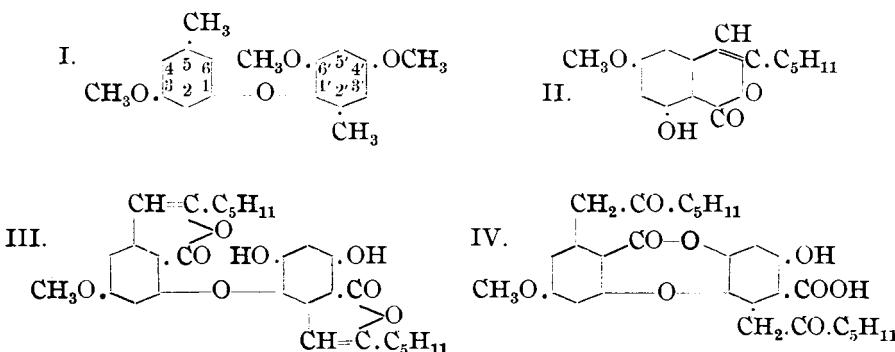
²⁾ B. 66, 649 [1933].

³⁾ B. 66, 655 [1933]; die Oxydation wurde mit α -Collatolsäure ausgeführt, dort ist aber infolge eines Druckfehlers γ -Collatolsäure angegeben.

⁴⁾ B. 65, 584 [1932].

Trotz des fast bei gleicher Temperatur liegenden Schmelzpunktes ist der Alectol-trimethyläther vom Desoxy-hyposalazinol-trimethyläther⁵⁾ zwar verschieden, doch sind die beiden Substanzen, wie zu erwarten, sehr nahe verwandt.

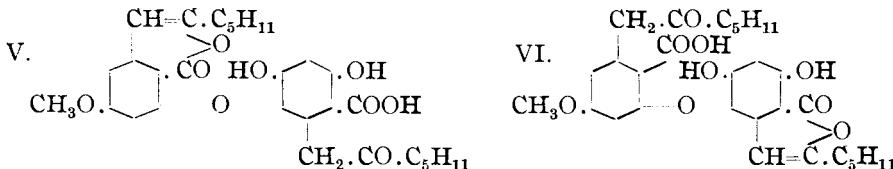
Um nun die Konstitution der Collatolsäure (bzw. Alectoronsäure) hierauf aufzubauen, bleibt nur noch übrig, die Haftstellen der beiden Caproyl-Gruppen und der beiden Carboxyl-Gruppen zu finden. Aus der leichten Bildung des Mono-methyläther-olivetonids (II) aus der α -Collatolsäure ist ersichtlich, daß eine Caproyl-Gruppe an der 5-Methyl-Seitenkette und eine Carboxyl-Gruppe an Stellung 6 haftet. Aus der Bildung von Collatolon, einem Enol-Lacton, ist dann weiter zu schließen, daß die zweite Caproyl-Gruppe in der 2'-Methyl-Seitenkette und die andere Carboxyl-Gruppe in 3 steht, wodurch die Bildung des zweiten Enol-Lactons verständlich gemacht wird. Demnach kommt dem Collatolon die Konstitution III zu; seine positive Chlorkalk-Reaktion läßt sich durch das Auftreten zweier *meta*-ständiger Hydroxyl-Gruppen erklären. Da aber die α -Collatolsäure sich mit Chlorkalk nicht färbt, muß wenigstens eine der beiden *meta*-ständigen Hydroxyl-Gruppen in irgendeiner Weise verschleiert gewesen sein. Bei der Einwirkung von Diazo-methan auf α -Collatolsäure geht die Methylierung bis zum Mono-methyläther-methylester ziemlich rasch; um aus ihm den Dimethyläther-methylester darzustellen, muß man aber einen großen Diazo-methan-Überschuß längere Zeit einwirken lassen. Offenbar wird dabei die lose Bindung des verschleierten Hydroxyls aufgelöst und dann methyliert⁶⁾. Ein Beispiel derartig schwacher Bindung eines Hydroxyls liegt in der Olivetorsäure vor, der Asahina und Asano⁷⁾ früher eine Konstitution mit einer Lactol-Bindung zuerteilt haben. Wird diese durch eine gewöhnliche Depsid-Formel ersetzt, so lassen sich alle ihre Umwandlungen ebensogut erklären, und auch die optische Inaktivität der Säure spricht für eine solche Formulierung. Nimmt man also an, daß ein Depsid aus 2 Molen Olivetorsäure⁷⁾ unter Diphenyläther-Bildung eine Kondensation erfahren hat, so entsteht eine Verbindung IV, mit der man fast sämtliche Umwandlungen der α -Collatolsäure zwanglos erklären kann. Bei der Sprengung des ursprünglichen Lactonringes und der Neubildung eines anderen sind zwei Fälle (V und



⁵⁾ B. 66, 1215 [1933]. ⁶⁾ vergl. auch¹⁾ die Methylierung der Alectoronsäure.

⁷⁾ B. 65, 475, 584 [1932].

VI) möglich, was dem Auftreten von β - und γ -Collatolsäure entspricht. Früher haben wir die Bruttoformel $C_{30}H_{36}O_9$ für die Collatolsäure und $C_{29}H_{34}O_9$ für die Alectornäure ermittelt, die jetzt auf Grund der oben aufgestellten Konstitutionsformel um CH_2 vermindert werden müssen. Dabei decken sich alle frühere Analysen-Zahlen der Derivate mit denen der neuen Formeln.



Beschreibung der Versuche.

Caproyl-Gehalt des Dimethyläther-collatolsäure-methylesters.

2 g der Substanz (Schmp. 114⁰) wurden mit 10 g Kaliumhydroxyd unter Zusatz von 10 ccm Alkohol im Paraffin-Bade (160⁰) 3 Stdn. gekocht. Dann wurde das Produkt, nach dem Ansäuern mit einem Überschuß an Phosphorsäure, mit Wasserdampf destilliert und das Destillat mit $1/10$ -n. Lauge titriert, wobei 60.12 ccm der Lauge verbraucht wurden.

$C_{32}H_{40}O_9$. Ber. für $2C_5H_{11}\cdot CO$ 34.84, gef. 29.76.

Einwirkung von Alkali auf den Dimethyläther-collatolsäure-methylester: Bildung von Alectol-trimethyläther.

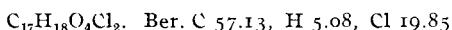
1 Tl. Substanz (Schmp. 114⁰) wird mit je 5 Tln. Alkohol und Ätzkali im Paraffin-Bade 3 Stdn. auf 160⁰ erhitzt. Dann wird der Alkohol unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Die von Capronsäure befreite Lösung wird erschöpfend mit Äther extrahiert, der Äther verdampft und der Rückstand mit der 20-fachen Menge Ameisensäure (95-proz.) 3 Stdn. gekocht. Dann wird die Ameisensäure abdestilliert, der Rückstand unter Zusatz von Alkalilauge mit Äther extrahiert und der Äther verdampft. Dieser Rückstand wird nochmals mit alkohol. Kali 20 Min. gekocht, der Alkohol verdampft, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die beim Verdampfen der ätherischen Lösung verbleibende Substanz erstarrt beim Verreiben mit einigen Tropfen Methanol zu Krystallen, die, zuerst aus Methanol, dann aus Ligroin umgelöst, farblose Prismen vom Schmp. 96⁰ bilden. Ausbeute bis 30% des Ausgangsmaterials. Das Produkt ist in Äther, Aceton, Essigester und Benzol leicht, in Methyl- und Äthylalkohol und Ligroin kalt schwer, heiß ebenfalls leicht löslich. Die alkohol. Lösung wird weder durch Eisenchlorid, noch durch Chlorkalk gefärbt. Konz. Schwefelsäure löst beim Erwärmen mit gräsgrüner Farbe. Eine Mischprobe mit dem Trimethyläther-desoxy-hyposalazinol (Schmp. 95⁰) schmolz schon gegen 75⁰.

4.75 mg Sbst.: 12.32 mg CO_2 , 2.95 mg H_2O . — 0.0169 g Sbst.: 0.0413 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0040 g Sbst., vermischt mit 0.0720 g Campher: $\Delta = 7.5^0$ (nach Rast).

$C_{17}H_{20}O_4$. Ber. C 70.79, H 6.99, $3CH_3O$ 32.29, Mol.-Gew. 288.
Gef. , , 70.74, , 6.95, , 32.26, , 296.

Dichlor-alectol-trimethyläther: 0.2 g Alectol-trimethyläther werden in 5 ccm Nitro-benzol gelöst und unter Zusatz von 0.7 g Phosphor-pentachlorid 3 Stdn. auf 160° erhitzt. Um das Nitro-benzol wegzuschaffen, wird das Produkt mit Wasserdampf destilliert und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die so erhaltene Substanz bildet beim Umlösen aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 125°. Sie ist in Aceton, Äther, Benzol, heißem Methyl- und Äthylalkohol leicht löslich.

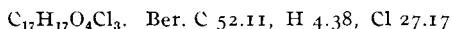
4.27 mg Sbst.: 8.92 mg CO₂, 1.87 mg H₂O. — 0.0354 g Sbst.: 0.0280 g AgCl (nach Carius).



Gef. ., 56.97, ., 4.90, ., 19.57.

Trichlor-alectol-trimethyläther: 0.5 g Alectol-trimethyläther werden in 7 ccm Chloroform gelöst und unter Zusatz von 1.5 g Phosphor-pentachlorid 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Das vom Chloroform befreite Produkt wird mit Wasser verrührt und das Ausgeschiedene mit Äther extrahiert. Die beim Verdampfen des Äthers verbleibende Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 185—188° (aus Ligroin). Sie ist in heißem Benzol und Ligroin löslich, in Alkohol und Methanol schwer löslich.

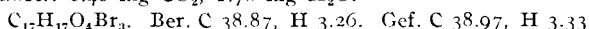
4.21 mg Sbst.: 8.06 mg CO₂, 1.63 mg H₂O. — 0.0353 g Sbst.: 0.0392 g AgCl (nach Carius).



Gef. ., 52.21, ., 4.33, ., 27.47.

Tribrom-alectol-trimethyläther: 0.2 g Alectol-trimethyläther werden in wenig Eisessig gelöst und unter Zusatz von ein paar Tropfen Brom über Nacht stehen gelassen. Die hierbei ausgeschiedene Substanz bildet nach dem Umlösen aus Alkohol farblose Täfelchen vom Schmp. 170°. Sie ist in Äther, Aceton, Benzol, sowie in warmem Eisessig und Alkohol leicht löslich.

5.92 mg Sbst.: 8.46 mg CO₂, 1.76 mg H₂O.



Spaltung des Alectol-trimethyläthers mittels Jodwasserstoffsäure: 1.5 g des Äthers werden in 30 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$) eingetragen und unter Zusatz von 3 g Phenol 5 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf 150° erhitzt. Dann wird die Lösung in eine Bisulfit-Lösung eingegossen und ausgeäthert. Der beim Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird durch Dampf-Destillation von Phenol befreit und die wäßrige Lösung mit Äther extrahiert. Der Extrakt siedet gegen 196° (60 mm) und schnellt süß; seine wäßrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid blau, mit Chlorkalk bräunlich-rot. Die aus Wasser umkristallisierte Substanz bildet prismatische Krystalle vom Schmp. 58°. Eine Mischprobe mit krystallwasser-haltigem Orcin zeigte keine Schmelzpunkts-Depression.

Kalischmelze des Alectol-trimethyläthers: Der Äther ist mit schmelzendem Kali sehr schwer mischbar. Um ihn darin löslich zu machen, muß man vorher wenigstens teilweise entmethylieren. Hierzu wird 1 g des Äthers mit 20 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$) 40 Min. auf 150° erhitzt, die Lösung mit Bisulfit entfärbt und ausgeäthert. Der Extrakt wird nun mit 20 g Kaliumhydroxyd und 2 ccm Wasser vermischt und 25 Min. bei 250° verschmolzen. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Wasser gelöst, angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Lösung (A) wird dann mit Bicarbonat-Lösung (B) geschüttelt.

α -Resorcylsäure: Die Bicarbonat-Lösung (B) wird angesäuert und ausgeäthert. Der Extrakt bildet, aus Wasser umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 232° und färbt sich mit Chlorkalk blutrot. Eine Mischprobe mit reiner α -Resorcylsäure schmolz bei derselben Temperatur.

Orcin: Die Äther-Lösung (A) hinterläßt beim Verdampfen einen Rückstand, der, aus Wasser umgelöst, bei 58° schmelzende, süßschmeckende Prismen bildet und sich durch den Misch-Schmp. als identisch mit Orcin erweist.

Oxydationsprodukt des Alectol-trimethyläthers: 6-Methoxy-2-methyl-1,4-benzochinon.

0.5 g des Äthers werden in wenig Eisessig gelöst und unter Erwärmung auf dem Wasserbade mit einigen Tropfen konz. Natriumbichromat-Lösung versetzt. Nach einigen Minuten nimmt man eine kleine Probe heraus, neutralisiert mit Soda und äthert aus. Sobald aus dem Äther-Extrakt gelbe Nadeln zum Vorschein kommen, wird das Ganze mit Soda neutralisiert, ausgeäthert und der Äther verdampft. Dieser Rückstand (0.07 g) bildet beim Umlösen aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 151°, die in Alkohol, Äther und Aceton leicht löslich, auch in Ligroin und Wasser in der Wärme löslich sind. In warmer Alkalicarbonat-Lösung und kalter Alkalilauge lösen sie sich mit schön roter Farbe. Mit festem Ätzkali verrieben, färbt sich das Produkt grün, dann braun. Konz. Schwefelsäure löst mit grüner, beim Erwärmten zunächst blau und dann violett werdender Farbe. Eine Mischprobe mit synthetisch dargestelltem 6-Methoxy-2-methyl-1,4-benzochinon zeigt keine Schmelzpunkts-Depression.

5.19 mg Sbst.: 12.00 mg CO_2 , 2.58 mg H_2O . — 0.0075 g Sbst., vermischt mit 0.0678 g Campher: $\Delta = 26^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3$. Ber. C 63.12, H 5.30, Mol.-Gew. 152.
Gef. „, 63.06, „, 5.56, „, 170.

Dasselbe Chinon läßt sich auch erhalten, wenn man 0.1 g Alectol-trimethyläther in wenig Eisessig löst, mit 4 ccm 50-proz. Salpetersäure versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. stehen läßt.

Synthese des 6-Methoxy-2-methyl-1,4-benzochinons: Henrich und Nachtigall⁸⁾ haben dieses Methoxy-toluchinon seinerzeit durch Oxydieren von Amino-orcin-monomethyläther (1-Amino-2-methyl-4-oxy-6-methoxy-benzol) mit Bichromat und Schwefelsäure erhalten; sie gaben den Schmp. zu 147° an. — 1) Wir wählten als Ausgangsmaterial den Orcin-monomethyläther: Zu einer bei 7–8° gehaltenen Auflösung von 2 g dieses Äthers, 0.4 g Kaliumhydroxyd und 0.78 g Natriumnitrit in 30 ccm Wasser werden 50 ccm 4.5-proz. Schwefelsäure unter starkem Umschütteln tropfenweise zugefügt und das dabei als Öl ausgeschiedene Nitroso-Derivat ausgeäthert. Der gelbbraune, sirupöse Extrakt wird in 20-proz. Schwefelsäure suspendiert, mit Zinkstaub versetzt und auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Die nunmehr farblos gewordene Flüssigkeit, die den Amino-orcin-monomethyläther enthält, wird abgesaugt, abgekühlt, mit 9 g Natriumbichromat allmählich versetzt und nach einigen Stdn. mit Äther extrahiert. Der nach Verdampfen des letzteren verbleibende Rückstand

⁸⁾ B. 36, 894 [1903].

bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 151^0 (aus Ligroin) und ist mit dem aus Alectol-trimethyläther erhaltenen gelben Oxydationsprodukt identisch.

5.24 mg Sbst.: 12.11 mg CO_2 , 2.57 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 63.03, H 5.49.

2) 2.5 g Orcin-dimethyläther werden in Eisessig gelöst und unter Erwärmung auf dem Wasserbade solange mit Natriumbichromat in kleinen Portionen versetzt, bis eine neutralisierte Probe beim Extrahieren mit Äther eine gelbe, krystallinische Substanz liefert. Dann wird das Ganze mit Soda neutralisiert und ausgeäthert. Der Äther-Extrakt liefert beim Umlösen aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 151^0 . Ausbeute 1.5 g.

5.09 mg Sbst.: 11.82 mg CO_2 , 2.39 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 63.33, H 5.25.

Brom-orcin-dimethyläther (1-Methyl-2-brom-3,5-dimethoxy-benzol): Werden 5 g Monobrom-orcin in 40 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst, mit 10 g Dimethylsulfat versetzt und nach 20 Min. langem Erhitzen auf dem Wasserbade ausgeäthert, so erhält man beim Verdampfen des Äthers den Monobrom-orcin-dimethyläther, der durch Destillation (Sdp.₁₀ 150^0) gereinigt wird. Aus Alkohol umgelöst, bildet er farblose Blättchen vom Schmp. 57^0 . Ausbeute 4.5 g. Der bromierte Äther ist in Äther, Benzol und Aceton leicht, in Methyl- und Äthylalkohol ziemlich löslich, in Wasser fast unlöslich. Konz. Schwefelsäure löst mit vorübergehend grüner, dann brauner Farbe. Daß dieses Produkt das 1-Methyl-2-brom-3,5-dimethoxy-benzol ist, wurde dadurch bewiesen, daß Monobrom-dimethyläther-*p*-orsellinsäure beim Decarboxylieren dieselbe Substanz liefert.

5.20 mg Sbst.: 8.92 mg CO_2 , 2.21 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$. Ber. C 46.75, H 4.80. Gef. C 46.78, H 4.76.

Synthese des Alectol-trimethyläthers.

2 g Orcin-monomethyläther werden in eine Auflösung von 0.6 g Kalium in 10 ccm Methanol eingetragen und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Dem Rückstand werden 2 g Brom-orcin-dimethyläther und 0.3 g Kupfer-Bronze zugesetzt; dann wird unter Umrühren erhitzt, wobei die Temperatur zunächst innerhalb 3 Stdn. von $180-200^0$ gesteigert und endlich 2 Stdn. auf 210^0 gehalten wird. Hiernach wird das Produkt mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verd. Alkalilauge geschüttelt und verdampft. Um den unangegriffenen Brom-orcin-dimethyläther wegzuschaffen, wird der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert, bis der noch unangegriffene bromierte Äther größtenteils übergegangen ist. Dann wird der schwer flüchtige Rückstand der Wasserdampf-Destillation unterzogen. Der etwa 300 ccm betragende Vorlauf wird verworfen. Dann wird das zweite, 1.5 l betragende Destillat ausgesalzen, ausgeäthert und der Äther verdampft. Der Rückstand erstarrt beim Impfen mit Spuren Alectol-trimethyläther krystallinisch. Die auf Ton gestrichene und aus Methanol umkrystallisierte Substanz (Ausbeute etwa 4.5 mg) bildet farblose Prismen vom Schmp. 96^0 ; sie ist in Äther und Aceton leicht löslich, in Ligroin, Methyl- und Äthylalkohol in der Wärme ziemlich leicht löslich. Konz. Schwefelsäure löst mit grasgrüner Farbe. Eine Mischprobe mit dem Alectol-trimethyläther aus Collatolsäure zeigt keine Depression des Schmelzpunktes.

5.08 mg Sbst.: 13.11 mg CO_2 , 3.04 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 70.79, H 6.99. Gef. C 70.38, H 6.70.