

Bedingungen wurde nach fraktionierter Umkristallisation des Reaktionsproduktes aus 70-proz. Methanol das Menthoxyl-acetat in farblosen Blättchen vom Schmp. 96—97° gewonnen. Ausbeute etwa $\frac{1}{6}$ des benutzten Flavanons; $[\alpha]_D^{14.5} : -30.0^\circ$.

3.056 mg Sbst.: 8.350 mg CO₂, 2.031 mg H₂O.

C₁₇H₂₄O₄. Ber. C 74.27, H 7.39. Gef. C 74.52, H 7.43.

Bei Verseifung des 7-Oxy-flavanon-1-menthoxyl-acetats vom Schmp. 96—97° erhielten wir die d-Komponenten. Nach Umlösen aus 60-proz. Alkohol schmolzen die Krystalle bei 181—182°; $[\alpha]_D^{14} : +33.3^\circ$.

**343. Yasuhiko Asahina und Tunaharu Kusaka:
Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXX. Mitteil.: Synthese der
Ramalinolsäure.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 2. Juli 1936.)

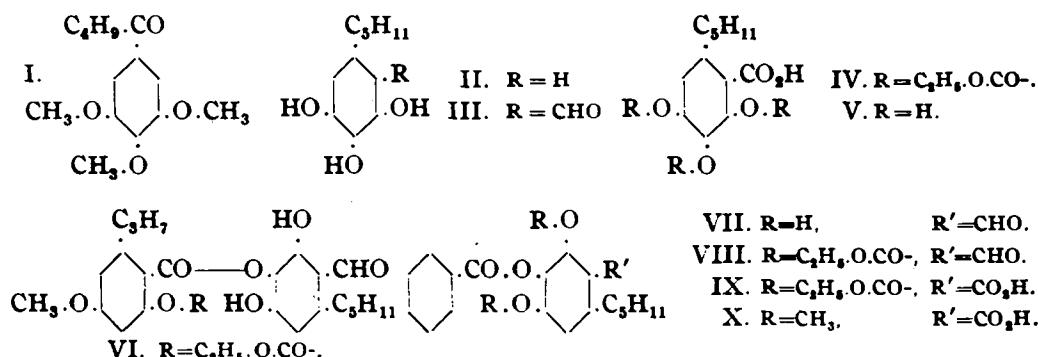
Zur Synthese der Ramalinolsäure¹⁾ haben wir zunächst 3.4.5-Tri-methoxy-valerophenon¹⁾ (I) nach Clemmensen in 5-(n)-Amyl-pyro-gallol-trimethyläther übergeführt. Dieser wurde dann entmethyliert und das so gebildete Amyl-pyrogallol (II) nach Gattermann-Adams in den 6-(n)-Amyl-pyrogallol-1-aldehyd (III) übergeführt. Durch Behandlung von III mit Chlorkohlensäure-äthylester und nachfolgende Oxydation erhielt man Tricarbäthoxy-amyl-pyrogallol-carbonsäure (IV), die beim Entfernen der Carbäthoxyl-Gruppen 6-(n)-Amyl-pyrogallol-1-carbonsäure (V) lieferte. Die letztere erwies sich nun als identisch mit einer Komponente der Ramalinolsäure.

Beim Zusammenbringen von Aldehyd III mit Carbäthoxy-divari-catinsäurechlorid wurde der Depsid-aldehyd VI erhalten, der, nachdem man die freien Hydroxyle durch Carbäthoxylieren geschützt hatte, zu der zugehörigen Säure oxydiert wurde. Das entcarbäthoxilierte Depsid erwies sich als identisch mit der natürlichen Ramalinolsäure.

Ferner haben wir eine Benzoylgruppe mit dem Aldehyd (III) gekuppelt und das Produkt VII nach vorherigem Carbäthoxylieren (VIII) zur Säure IX oxydiert. Diese lieferte beim Entcarbäthoxylieren 6-(n)-Amyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure, die auf Alkali-Zusatz purpurrote Färbung zeigte. Hiermit ist die frühere Vermutung, daß die rote Färbung der Ramalinolsäure durch Alkali von 2 *meta*-ständigen, freien Hydroxylen im Pyrogallol-Kern bedingt ist, weiter gesichert.

Durch Permethylierung und darauffolgendes Entfernen der Benzoyl-Gruppe lieferte die 6-(n)-Amyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure den 6-(n)-Amyl-2.4-dimethyläther-pyrogallol-1-carbonsäure-methylester, der nichts anderes ist als das eine der Verseifungsprodukte der permethylierten Ramalinolsäure.

¹⁾ B. 69, 450 [1936].



Beschreibung der Versuche.

5-(n)-Amyl-pyrogallol (II).

24 g 3.4.5-Trimethoxy-valerophenon werden unter Zusatz von 160 g amalgamiertem Zink in 200 ccm 5-n. Salzsäure eingetragen und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das so entstandene, hell gelb-grünliche Öl wird ausgeäthert, die ätherische Lösung verdampft und der Rückstand im Vakuum rektifiziert, wobei ein farbloses Öl (Sdp. 166°) erhalten wird. Ausbeute 13.8 g.

10.3 g des Reduktionsproduktes, welches wohl 5-(n)-Amyl-pyrogallol-trimethyläther ist, werden mit 100 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1.7) unter Zusatz von wenig rotem Phosphor 2 Stdn. gekocht, mit der 3-fachen Menge Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird zunächst mit Bicarbonat-, dann mit Bisulfit-Lösung geschüttelt, entwässert und verdampft. Der Rückstand bildet beim Rektifizieren ein Öl (Sdp. 179—182°), das bald erstarrt und farblose Prismen vom Schmp. 67° bildet. Ausbeute 6.3 g. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schwarzblau, mit Chlorkalk blauviolett.

3.215 mg Sbst.: 7.895 mg CO₂, 2.375 mg H₂O.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 67.03, H 8.22. Gef. C 66.97, H 8.27.

6-(*n*)-Amyl-pyrogallol-1-aldehyd (III).

Man löst 6.3 g 5-(n)-Amyl-pyrogallol (II) unter Zusatz von 20 g Zinkcyanid in 100 ccm absol. Äther und leitet trocknen Chlorwasserstoff während 3 Stdn. ein, wobei sich ein rotbraunes Öl ausscheidet. Man löst das Öl in 1 l kochendem Wasser, filtriert und lässt im Eisschrank stehen, wobei sich eine bräunlich gefärbte, krystalline Substanz ausscheidet. Aus Benzol umgelöst, bildet sie gelbe Blättchen vom Schmp. 116—117°. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schwarzbraun, mit Chlorkalk rotviolett, mit Barytlösung grünlich. Ausbeute 4.9 g.

3.410 mg Sbst.: 8.010 mg CO₂, 2.170 mg H₂O.

$C_{12}H_{18}O_4$. Ber. C 64.24, H 7.19. Gef. C 64.06, H 7.12.

Tricarbäthoxy-6-(n)-amyl-pyrogallol-1-carbonsäure (IV).

1 g 6-(*n*)-Amyl-pyrogallol-1-aldehyd wird in 3 ccm Pyridin gelöst, auf -15° gekühlt, mit 3.6 g Chlorkohlensäure-äthylester versetzt und nach 30 Min. in eiskalte, verdünnte Salzsäure eingetragen. Der so carb-

äthoxylierte Aldehyd bildet beim Extrahieren mit Äther ein Öl, dessen alkohol. Lösung sich mit Eisenchlorid nicht färbt. Dann wird das Produkt in 30 ccm Aceton gelöst, bei 40—50° mit 1.3 g Kaliumpermanganat (in wenig Wasser gelöst) versetzt, im Vakuum von Aceton befreit und durch Zusatz von schwefligsäurehaltigem Wasser entfärbt, wobei eine ölige Fällung entsteht. Diese wird mit Äther extrahiert und so ein langsam erstarrendes Öl erhalten, das beim Umlösen aus Benzol unter Zusatz von Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 81° bildet. Ausbeute 0.8 g.

3.703 mg Sbst.: 7.522 mg CO₂, 1.967 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₁₁. Ber. C 55.23, H 6.18. Gef. C 55.40, H 5.94.

6-(n)-Amyl-pyrogallol-1-carbonsäure (V).

0.5 g der Säure IV werden in 12 ccm *n*-Ammoniak gelöst, 2 Stdn. in Wasserstoff-Atmosphäre gehalten und angesäuert. Die so entcarbäthoxylierte Roh-Säure (0.2 g) liefert beim Umlösen aus verd. Alkohol (3 Vol. Alkohol + 1 Vol. Wasser) farblose Nadeln vom Schmp. 163°. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid blauviolett, mit Chlorkalk rotviolett und mit Barytwasser blau. Eine Mischprobe mit der aus Ramalinolsäure erhaltenen Amyl-pyrogallol-carbonsäure zeigte keine Schmp.-Depression.

3.810 mg Sbst.: 8.365 mg CO₂, 2.290 mg H₂O.

C₁₁H₁₈O₄. Ber. C 59.91, H 6.66. Gef. C 59.88, H 6.73.

Synthese der Ramalinolsäure.

Tricarbäthoxy-ramalinol-aldehyd: Man löst 1 g 5-(n)-Amyl-pyrogallol-1-aldehyd in 3 ccm Pyridin, kühlt auf —15° ab und fügt dazu aus 1.7 g Carbäthoxy-divaricatinsäure dargestelltes und in 5 ccm Pyridin gelöstes Carbäthoxy-divaricatinsäurechlorid hinzu. Nach ein-tägigem Stehenlassen trägt man das Gemisch in eiskalte, verd. Salzsäure ein, äthert aus und verdampft die vorher mit Bicarbonat-Lösung gewaschene, ätherische Lösung. Dann löst man den ölichen Rückstand [Monocarbäthoxy-ramalinol-aldehyd (VI)] in 10 ccm Pyridin, versetzt bei —15° mit 1.5 g Chlorkohlensäure-äthylester, trägt nach 1/2 Stde. in verd. Salzsäure ein und nimmt das Ausgeschiedene in Äther auf.

Ramalinolsäure: Der oben erhaltene, ölige Tricarbäthoxy-ramalinol-aldehyd wird in 40 ccm Aceton gelöst und bei 40—50° mit 3 g Kaliumpermanganat (gelöst in 24 ccm Wasser) versetzt. Nach 1/2-stdg. Digerieren wird das Aceton im Vakuum verdampft, mit schwefligsaurem Wasser entfärbt und das Gemisch mit Äther geschüttelt. Die so erhaltene Säure wird in 45 ccm Alkohol gelöst, mit 40 ccm 10-proz. Kalilauge versetzt und bei 18° 2 Stdn. stehen gelassen. Extrahiert man die angesäuerte Lösung mit Äther, so erhält man das entcarbäthoxylierte Depsid, das, aus Benzol umkristallisiert, farblose Prismen vom Schmp. 164° bildet. Eine Mischprobe mit der natürlichen Ramalinolsäure zeigt keine Schmp.-Depression. Ausbeute 0.2 g.

3.810 mg Sbst.: 8.925 mg CO₂, 2.135 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₈. Ber. C 63.91, H 6.48. Gef. C 63.89, H 6.27.

Permethyl-Derivat: Beim Methylieren mittels überschüssigen Diazomethans liefert das synthetische Depsid ein Permethyl-Derivat, welches, aus Methanol umgelöst,

farblose Prismen vom Schmp. 75° bildet und, mit dem Trimethyläther-ramalinolsäure-methylester gemischt, auch bei derselben Temperatur schmilzt.

3.632 mg Sbst.: 8.830 mg CO₂, 2.345 mg H₂O.

C₂₇H₃₆O₅. Ber. C 66.39, H 7.37. Gef. C 66.30, H 7.22.

Synthese der 6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure.

6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-aldehyd (VII): Man löst 1 g 6-(n)-Aethyl-pyrogallol-1-aldehyd (III) in 7 ccm Aceton und versetzt bei 0° in Wasserstoff-Atmosphäre mit 10 ccm n-Kalilauge und dann mit 0.8 g Benzoylchlorid (in 3 ccm Aceton gelöst). Die Lösung, aus der sich beim Schütteln ein Öl abscheidet, wird mit 15 ccm Wasser verdünnt, angesäuert und ausgeäthert. Man schüttelt die Äther-Lösung mit Bicarbonat-Lösung, verdampft und löst den Rückstand aus Benzol um. Die so gereinigte Benzoyl-Verbindung bildet farblose Prismen vom Schmp. 123°. Ausbeute 1 g. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid weinrot.

4.120 mg Sbst.: 10.510 mg CO₂, 2.176 mg H₂O.

C₁₉H₂₆O₅. Ber. C 69.47, H 6.14. Gef. C 69.57, H 5.91.

6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrogallol-1-aldehyd (VIII): Man löst 1 g des Aldehyds VII in 5 ccm Pyridin, kühlt auf —15° ab, versetzt mit 1 g Chlorkohlensäure-äthylester und lässt 1/2 Stde. stehen. Dann wird die Lösung angesäuert und ausgeäthert, wobei ein hellgelbes Öl erhalten wird. Die alkohol. Lösung färbt sich nicht mit Eisenchlorid. Ausbeute 1 g.

6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrogallol-1-carbonsäure (IX): Genau so wie bei der Darstellung der Verbindung IV oxydiert, liefert 1 g Benzoyl-aldehyd VIII etwa 0.9 g der zugehörigen Säure, die wie üblich mit Kalilauge entcarbäthoxiert wird.

Die so erhaltene 6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure bildet farblose Prismen vom Schmp. 173° (aus alkohol. Lösung durch vorsichtigen Wasser-Zusatz gefällt). Sie ist in Alkohol, Äther und Aceton leicht, in Benzol schwer, in Petroläther unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid rotviolett, mit Kalilauge bleibend rot, mit Chlorkalk nicht. Mit Barytwasser färbt sie sich nicht, wohl aber nach dem Schmelzen blau (unter Bildung von Amyl-pyrogallol-carbonsäure!).

3.810 mg Sbst.: 9.285 mg CO₂, 2.095 mg H₂O.

C₁₉H₂₆O₅. Ber. C 66.24, H 5.85. Gef. C 66.46, H 6.15.

6-(n)-Aethyl-3-benzoyl-2,4-dimethyläther-pyrogallol-1-carbonsäure (X): Wird der Aldehyd VII in Aceton mit Jodmethyl und trocknem Kaliumcarbonat behandelt, so entsteht ein sich mit Eisenchlorid nicht mehr färbendes Öl, das beim Oxydieren in Aceton mit Permanganat farblose Prismen vom Schmp. 162—163° (aus Benzol + Petroläther) bildet. Aus der Bildungsweise sind die letzteren als X anzusprechen.

3.660 mg Sbst.: 9.070 mg CO₂, 2.130 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₅. Ber. C 67.70, H 6.49. Gef. C 67.59, H 6.51.

Wird die Säure X mit Diazomethan behandelt, so liefert sie einen ölichen Methylester, der bei 1/2-stdg. Kochen mit alkohol. Kalilauge die Benzoylgruppe verliert und eine bei 73—74° schmelzende, phenolische Substanz liefert. Die letztere ist identisch mit dem Verseifungsprodukt C₁₅H₂₂O₅ der permethylierten Ramalinolsäure.