

Zur Kenntnis der Flechtenbestandteile III ¹⁾. Synthese der Hämatommsäure

von Alexander St. Pfau.

(14. II. 33.)

In zwei sorgfältigen Experimentalarbeiten hat sich *O. Simon*²⁾ mit der Cetrarsäure (aus der Flechte *Cetraria islandica* (*L.*) *Ach.*) befasst. Einen Einblick in die Konstitution gab ihm allein die reduktive Spaltung mit Zink und Alkali, wobei er neben Orcin und Methylorcin zwei nicht näher aufgeklärte Spaltprodukte erhielt; letztere zeigten Carbonylreaktionen, und *Simon* schrieb ihnen die Formeln von Ketonen zu.

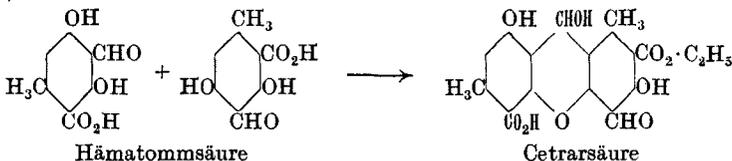
Aus dem experimentellen Teil liess sich ersehen, dass das eine Spaltprodukt vom Smp. 119—121° mit dem von mir in seiner Konstitution aufgeklärten Atranol IV³⁾ (Smp. 124°) in den Eigenschaften nahezu übereinstimmte.

$C_9H_8O_3$	Ber. C 63,13	H 5,30%	Mol.-Gew. 152
Von <i>Simon</i> im Mittel	gef. „ 63,43	„ 5,79%	„ 164

Wie dieses bildete es gelbe Nadeln, und seine Aldehydnatur ergab sich aus der unter Wasseraustritt erfolgenden Bildung eines Anils.

Um diese Vermutung nachzuprüfen, wurde Cetrarsäure nach den Angaben *Simon's* einer reduzierenden Alkalischemelze unterworfen, und es konnte in der Tat eine Substanz vom Smp. 119—120° isoliert werden, deren Gemisch mit Atranol aus Atranorin vom Smp. 124° bei 120—121° schmolz.

Längere Zeit nach Feststellung dieses Resultats⁴⁾ erschienen zwei Abhandlungen von *G. Koller* und Mitarbeitern⁵⁾ über die Konstitution der Cetrarsäure, der sie untenstehende Formel eines Äthyl-esters erteilen. Die anderen inzwischen von mir aufgefundenen Tatsachen decken sich grösstenteils mit den Befunden von *Koller*, weshalb keine experimentellen Angaben zur Konstitution der Cetrarsäure mehr gemacht werden. Es wäre jedoch hervorzuheben, dass man sich die Entstehung der Cetrarsäure durch Kondensation zweier Molekeln Hämatommsäure (Atranol-carbonsäure) denken kann; der Zusammenschluss erfolgt in diesem Falle nicht durch die gewöhnliche Depsid-Verknüpfung, sondern durch eine aldolartige Kondensation unter gleichzeitiger Anhydrierung⁶⁾.



¹⁾ II. Mitteilung, *Helv.* **11**, 864 (1928).

²⁾ *Arch. Pharm.* **240**, 521 (1902); **244**, 459 (1906).

³⁾ *Helv.* **9**, 656 (1926).

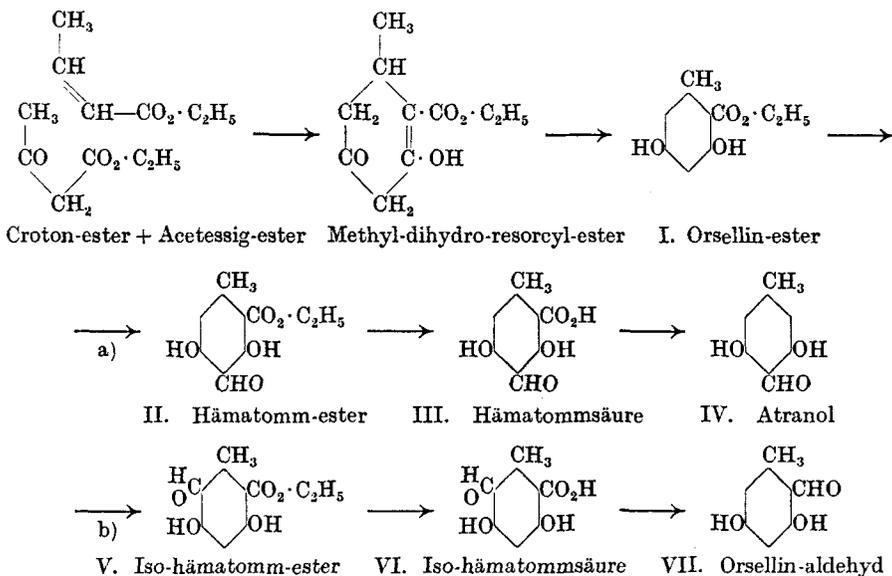
⁵⁾ *M.* **53/54**, 931 (1929); **56**, 234 (1930).

⁴⁾ *Vgl. Helv.* **9**, 659 (1926).

⁶⁾ *Vgl. Schöpf, Heuck und Duntze, A.* **491**, 230 (1931).

Die Formel von *Koller* lässt sich mit allen beobachteten Tatsachen gut vereinbaren. Bemerkenswert ist die Inaktivität der Cetrarsäure; die mehrmals aufgefundene rac. Usninsäure scheint nach den Angaben von *Widman* durch Extraktion von verschiedenen Varietäten der Flechten, die die beiden Antipoden enthalten, entstanden zu sein¹⁾, oder aber sie verdankt ihr Entstehen einer leicht vor sich gehenden Racemisierung bei der Aufarbeitung²⁾.

Angesichts der wenn auch geringen Schmelzpunktsdifferenzen war es nur noch wünschenswert, die der Cetrarsäure zugrunde liegende Hämatommssäure resp. das Atranol synthetisch herzustellen. *A. Robertson* und *R. Robinson*³⁾ sowie *G. Koller* und Mitarbeiter⁴⁾ erwähnen negative Versuche zur Synthese des Atranols. Auch von mir unternommene Reduktionsversuche der p-Orsellinsäure verliefen ergebnislos, dagegen führte neuerdings folgende Totalsynthese zum Ziele:



Orsellinsäure-äthylester I wurde nach dem Verfahren von *R. v. Schilling* und *D. Vorländer*⁵⁾ sowie *A. Sonn*⁶⁾ synthetisch dargestellt. Bei der Einwirkung von Zinkcyanid und Salzsäure trat die Aldehydgruppe nicht nur in normaler Weise in die freie p-Stellung zur OH-Gruppe ein, sondern auch — zu ungefähr 40% — zwischen die beiden OH-Gruppen, unter Bildung von Hämatommssäure-äthylester II⁷⁾. Die Trennung beider Ester gelang durch Behandlung mit Bicarbonat unter Ausnützung der stärker sauren Eigenschaften des

¹⁾ A. 310, 242 (1900).

⁴⁾ M. 56, 216, 236 (1930).

²⁾ loc. cit. S. 239, 244, 287.

⁵⁾ A. 308, 195 (1899).

³⁾ Soc. 1927, 2196.

⁶⁾ B. 61, 926 (1928).

⁷⁾ Es ist dies somit eine weitere Ausnahme gegenüber der *Gattermann'schen* Regel; vgl. Helv. 11, 866—869 (1928). Spätere Beobachtungen gleicher Art: Soc. 1931, 84, 2543; 1932, 1691.

Iso-hämatommsäure-äthylesters V als eines p-Oxy-aldehyds. Der Hämatomm-ester schmolz bei 113—113,5°, und eine Mischprobe mit Hämatomm-ester aus Atranorin vom Smp. 111—112° ergab Identität. Der Schmelzpunkt des neuen Iso-hämatomm-esters lag bei 94—94,5°.

Seit dem Erscheinen der ersten Arbeit über Atranorin war die früher unzugängliche freie β -Orcincarbonsäure von *A. Sonn*¹⁾ durch Verseifung ihres Esters mittels konz. Schwefelsäure, von *A. Robertson* und *R. J. Stephenson*²⁾ mittels Alkali erhalten worden. Auch die „hypothetische“ Hämatommsäure III liess sich nach ersterem Verfahren leicht gewinnen: sie bildete Nadeln vom Smp. 172—173° u. Z. und war gar nicht so unbeständig; erst längeres Erhitzen auf 100° führte teilweise Kohlendioxyd-enspaltung unter Bildung von Atranol IV herbei. Letzteres wurde in Form von gelben Nadeln mit dem Smp. 120—121° erhalten.

Auf analogem Wege aus Atranorin hergestellte Hämatommsäure schmolz bei 179—180° u. Z.³⁾ Diese Unterschiede veranlassten eine nähere Untersuchung des Atranols aus Atranorin, die fortgesetzt wird; es hat sich herausgestellt, dass dem Atranol ein Aldehyd von äusserst ähnlichen Eigenschaften (Smp. 141°) beigemischt ist.

Auch der Iso-hämatomm-ester liess sich auf gleiche Weise zur Iso-hämatommsäure VI vom Smp. 224—225° u. Z. verseifen. Bei der Kohlendioxyd-enspaltung entstand daraus der bekannte Orsellinaldehyd VII vom Smp. 179—180°.

Experimenteller Teil.

Orsellinsäure-äthylester (I).

Die Überführung des Methyl-dihydroresorcyllsäure-äthylesters in den Orsellin-ester kann nach den Angaben von *Sonn* durch Bromierung und katalytische Hydrierung des Dibrom-orsellin-esters erfolgen, noch bequemer ist die direkte Dehydrierung mittels Ferrichlorid.

10 g Dihydro-ester, 20 g sublimiertes Ferrichlorid, 100 g 20-proz. Essigsäure wurden eine Stunde zum Sieden erhitzt, mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, mit Soda gewaschen. Es wurden so 5 g sodan unlöslicher Orsellin-ester gewonnen, der nach Umkrystallisieren aus viel Wasser oder aus verdünnter Essigsäure den Smp. 131—132° aufwies.

Hämatommsäure-äthylester (II) und *Iso-hämatommsäure-äthylester* (V).

10 g Orsellinsäure-äthylester wurden in 100 cm³ abs. Äther gelöst, 20 g Zinkcyanid zugefügt und die Lösung unter Rühren und Kühlung innerhalb 1½ Stunden mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Am

¹⁾ B. 62, 3015 (1929).

²⁾ Soc. 1930, 314.

³⁾ Ebenso die inzwischen von *Schöpf*, *Heuck* und *Duntze* (loc. cit. S. 249) dargestellte Säure (179—181°).

nächsten Tag wurde nach Zugabe von 200 g Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, die Schichten getrennt, die wässrige nochmals ausgezogen und die ätherische Lösung mehrmals mit Soda ausgeschüttelt, wobei die gebildeten Ester in Lösung gingen, während der unveränderte Orsellin-ester (3,3 g) aus der ätherischen Lösung zurückgewonnen wurde. Aus der Sodalösung wurden 6,7 g des Ester-gemisches vom unscharfen Smp. 70—72° erhalten.

Zur Isolierung der beiden Ester wurde vorerst fraktionierte Wasserdampfdestillation versucht, die aber nicht zum Ziele führte, da der Iso-ester von Anfang an mit überging. Auch mehrmaliges Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln ergab keine reinen Produkte, ebenso Trennungsversuche mittels Bisulfit. Eine glatte Trennung liess sich erst auf Grund des verschiedenen Verhaltens gegenüber Bicarbonat bewerkstelligen. 5 g eines mit Wasserdampf destillierten Gemisches wurden in ätherischer Lösung mit der zehnfachen Menge einer frisch mit Kohlendioxyd gesättigten 8-proz. Natriumbicarbonatlösung geschüttelt und diese Behandlung ein paarmal mit beiden Portionen wiederholt. Es resultierten schliesslich 1,6 g bicarbonat-unlösliches Produkt vom Smp. 104—107° und 0,3 g vom Smp. 100—102°; bicarbonat-löslich waren 2,0 g vom Smp. 91—92° und 1,0 g vom Smp. 78—80°.

Nach einmaligem Umkrystallisieren der 1,6 g aus Alkohol lag der Smp. bei 113—113,5°; ein Gemisch mit einem aus Atranorin stammenden Präparat von Hämatommsäure-äthylester (Smp. 111 bis 112°) schmolz bei 112—113°.

Der Iso-hämatommsäure-äthylester war in Alkohol bedeutend leichter löslich als der isomere Ester. Am besten eignete sich zum Umkrystallisieren der 2,0 g (Smp. 91—92°) die hundertfache Menge 30-proz. Alkohols, woraus das Produkt in Form von Nadeln vom Smp. 93—93,5° erhalten wurde; nach Sublimation im Vakuum stieg der Smp. auf 94—94,5°. Mit Ferrichlorid gaben in einem Parallelversuch in konz. alkoholischer Lösung beide Ester genau die gleiche purpurviolette, in wässriger Lösung rotbraune Färbung.

4,050 mg Subst. gaben 8,730 mg CO₂ und 2,015 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₂ O ₅	Ber. C 58,90	H 5,40%
	Gef. „ 58,79	„ 5,57%

Hämatommsäure (III) und Atranol (IV).

1 g Hämatommsäure-äthylester wurde unter Kühlung in 20 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst, am nächsten Tag Eiswasser zugefügt und die Lösung ausgeäthert; beim Schütteln mit Bicarbonatlösung blieben 0,3 g ungelöst, die nochmals auf gleiche Weise verseift wurden, wobei schliesslich 0,8 g Hämatommsäure erhalten wurden. Umkrystallisieren aus 40-proz. Alkohol oder aus 80-proz. Essigsäure ergab Nadeln vom Smp. 172—173° (*Beri-Block*, korr.; Substanz erst

bei 155° eingefügt), der sich nicht mehr erhöhte. Die Farbenreaktion mit Ferrichlorid war die gleiche wie beim Äthyl-ester.

4,470 mg Subst. gaben 8,960 mg CO₂ und 1,810 mg H₂O
 $C_9H_8O_5$ Ber. C 55,08 H 4,11%
 Gef. „ 54,67 „ 4,53%

Sogar bei längerem Kochen mit Wasser blieb die Säure grösstentheils unverändert, während beim Schmelzen der Säure lebhaftere Kohlendioxydentwicklung erfolgte; noch besser geeignet zur Darstellung des Atranols war längeres Erhitzen bei gew. Druck auf 100—120°, wobei die Reinheit des absublimierten Atranols durch dessen rein olivgrüne Färbung mit Ferrichlorid kontrolliert werden konnte. Im Vakuum sublimierte die Säure auch bei Zusatz von Kupferpulver unzersetzt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz das Atranol bei 120—121°, also 3—4° tiefer als ein sonst genau gleich aussehendes Produkt aus Atranorin; der Mischschmelzpunkt damit lag bei 122—123°.

Iso-hämatommsäure (VI) und Orsellin-aldehyd (VII).

Die Verseifung des Esters erfolgte auf gleiche Weise wie beim Hämatomm-ester und war schon nach einmaliger Behandlung vollständig. Nach Umkrystallisieren aus 40-proz. Alkohol wurde die Säure in Form von Nadeln vom Smp. 224—225° u. Z. (*Berl*-Block, korr.; Substanz erst bei 210° eingefügt) erhalten.

3,990 mg Subst. gaben 8,090 mg CO₂ und 1,505 mg H₂O
 $C_9H_8O_5$ Ber. C 55,08 H 4,11%
 Gef. „ 55,30 „ 4,22%

Zur Überführung in Orsellin-aldehyd wurde ein Gemisch gleicher Teile Säure und Kupferpulver $\frac{1}{4}$ Stunde im Ölbad auf 250° erhitzt, das ausgeätherte Produkt aus Wasser umkrystallisiert und schliesslich im Vakuum sublimiert. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Substanz lag bei 179—180° (Lit. im Mittel ebenfalls 179—180°).

Zusammenfassung.

1. Eines der Spaltprodukte der Cetrarsäure wurde in Übereinstimmung mit *Koller* und *Kandler* als Atranol identifiziert.
2. Aus Orsellin-ester wurden unter Anwendung der *Gattermann*-schen Synthese Hämatomm-ester und Iso-hämatomm-ester erhalten, die bei der Verseifung die freien Säuren ergaben; Hämatommsäure wurde früher für nicht isolierbar gehalten.
3. Durch Kohlendioxyd-enspaltung ging die synthetische Hämatommsäure in Atranol, die Iso-hämatommsäure in Orsellin-aldehyd über.

Genf-Vernier, Laboratorium der Firma *L. Givaudan & Cie.*