

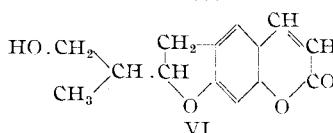
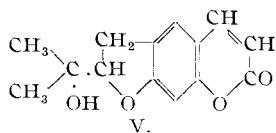
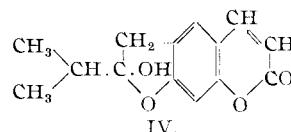
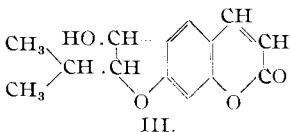
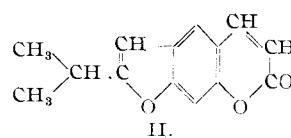
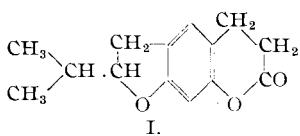
354. Ernst Späth und Elisabeth Tyray: Über die Konstitution des Nodakenins aus Peucedanum decursivum Maxim. (L. Mitteil. über natürliche Cumarine*).

Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 13. November 1939.)

Bei seinen interessanten Arbeiten über die Inhaltsstoffe von Peucedanum decursivum Maxim. (japanisch: Nodake) fand J. Arima¹⁾ unter anderem das Glucosid Nodakenin von der Bruttoformel C₂₀H₂₄O₉. Es ließ sich durch Hydrolyse in Glucose und das Aglucon Nodakenetin, C₁₄H₁₄O₄, spalten. Die Versuche von Arima ergaben, daß das Nodakenetin in seinem Verhalten gegenüber Alkalien und bei verschiedenen anderen Reaktionen die Eigenschaften eines Cumars aufweist. Durch Oxydation erhielt er die Umbelliferon-carbonsäure-(6) und konnte so wenigstens eine Teilformel des Nodakenetins aufstellen.

Vor einigen Jahren haben E. Späth und P. Kainrath²⁾ die Weiterbearbeitung dieses natürlichen Cumars in Angriff genommen. Zunächst konnten sie die Ergebnisse von J. Arima vollauf bestätigen. Von Wichtigkeit für den erfolgreichen Fortgang der Arbeit von E. Späth und P. Kainrath war, daß das Nodakenetin bei der Destillation mit P₂O₅ bei 1 mm Wasser abspaltete und in eine Verbindung C₁₄H₁₂O₃, Anhydro-nodakenetin, überging. Dieser Stoff ließ sich mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Pd-Mohr glatt hydrieren und lieferte hierbei eine bei 115—117° schmelzende Tetrahydroverbindung, welche mit dem seinerzeit aus dem Peucedanin hergestellten Desoxy-dihydro-oreoselon³⁾ identisch war. Da wir die Struktur der letzteren Verbindung entsprechend der Formel I ermittelt hatten, mußte auch dem Tetrahydro-anhydro-nodakenetin dieselbe Konstitution zukommen. Im Anhydro-nodakenetin, das optisch inaktiv ist, liegt wahrscheinlich die eine Doppelbindung im Furanring, wie es durch Formel II ausgedrückt wird. Nach diesem Ergebnis kamen für das Nodakenetin, das durch Wasserabspaltung in die Verbindung II übergeht, nur mehr die Strukturformeln III, IV, V und VI in Betracht. Die Formel III konnte für das Nodakenetin deshalb nicht in die

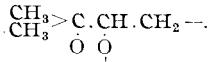


* XLV. Mitteil.: B. **72**, 821 [1939]; XLVI. Mitteil.: B. **72**, 963 [1939]; XLVII. Mitteil.: B. **72**, 1450 [1939]; XLVIII. Mitteil.: B. **72**, 1577 [1939]; XLIX. Mitteil.: B. **72**, 1580 [1939].

¹⁾ Journ. chem. Soc. Japan **48**, 88, 457 [1927]; Brit. chem. Abstr. **1927**, 599; Bull. chem. Soc. Japan **4**, 16 [1929]; C. **1929** I, 1698; Bull. chem. Soc. Japan **4**, 113 [1929]; C. **1929** II, 752. ²⁾ B. **69**, 2062 [1936]. ³⁾ E. Späth u. K. Klager, B. **66**, 752 [1933].

engere Wahl gezogen werden, weil die β -Oxyhydrofuranabkömmlinge besonders leicht, zumeist schon bei Temperaturen unterhalb 100°, Wasser abgeben unter Bildung nichthydrierter Furanderivate. Nodakenetin läßt sich aber bei 200° Luftbadtemperatur im Hochvakuum ohne Zersetzung destillieren. Die Formel IV stellt ein Halbacetal eines Ketons vor, müßte jedenfalls leicht Ringöffnung erleiden oder Wasserabspaltung unter Ausbildung eines echten Furanringes. Da das Nodakenetin diese Reaktionen nicht aufweist, blieb nur noch zwischen den Konstitutionen V und VI zu entscheiden. Nach der Formel V wäre das Nodakenetin ein tertiärer, nach VI ein primärer Alkohol. Die tertiären Alkohole zerfallen meist schon beim Siedepunkt des Naphthalins (218°) in Olefin und Wasser, während die primären erst bei viel höherer Temperatur Oleinbildung aufweisen. Da nun das Nodakenetin bei 280° und 14 mm ohne wesentliche Zersetzung überging und Erhitzen auf 260° bei Anwesenheit von Al_2O_3 vertrug, neigten wir zur Annahme, daß dem Nodakenetin die Formel VI zukommt.

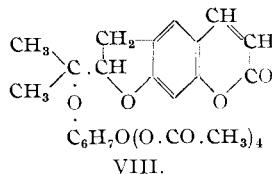
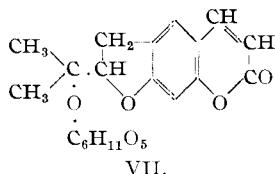
Eine exakte Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten V und VI war indes damit nicht erreicht, und wir haben in der vorliegenden Mitteilung diese Lücke ausgefüllt. Es war nämlich zu erwarten, daß eine Verbindung von der Formel V bei einer besonders vorsichtig durchgeführten Oxydation Aceton geben könnte, das auch in kleiner Menge leicht nachweisbar ist, während beim Vorliegen der Konstitution VI die Acetonbildung ausgeschlossen erscheint. Es wurde in einer Schliffapparatur eine sehr verdünnte Lösung von Nodakenetin in wäßriger Kalilauge bei 20° mit soviel einer wäßrigen Lösung von KMnO_4 tropfenweise versetzt, bis der Mol. des Aglucons gerade zwei Sauerstoffatome zugeführt worden waren. Nun wurde durch Übertreiben von etwas Flüssigkeit das u. U. gebildete Aceton aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Dann wurde wieder abkühlen gelassen und die Oxydation in derselben Weise fortgesetzt. Das ständige Entfernen des u. U. gebildeten Acetons war deshalb von Wichtigkeit, weil es in der wäßrigen Lösung der weiteren Oxydation mit KMnO_4 anheimgefallen wäre. Die Destillate wurden mit *p*-Nitrophenylhydrazin versetzt und eine reichliche Fällung eines Hydrazons erzielt. Die Verbindung ließ sich im Hochvakuum leicht sublimieren und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 151—152° ohne Zersetzung. Das Gemisch mit dem *p*-Nitrophenylhydrazon des Acetons schmolz wie diese Verbindung selbst bei 151—152°. Auf diese Weise wurden bei der Oxydation des Nodakenetins 35.7% des nach der Formel V möglichen Acetons erhalten. Dieser Befund spricht also eindeutig dafür, daß dem Nodakenetin die Konstitution V zukommt. Diese Formel steht gut in Einklang mit der Tatsache, daß einige natürliche Cumarine, z. B. das von E. Späth, B. B. Dey und E. Tyray⁴⁾ untersuchte Toddalolacton, ebenso wie das Nodakenetin an der Stelle 6 des Cumarinkomplexes eine Seitenkette mit 5 Kohlenstoffatomen haben, welche die folgende Anordnung zeigen:



Die Sauerstoffatome stehen in allen diesen Fällen, was besonders beachtenswert ist, an den Stellen 2 und 3 der Kette, sind also ebenso angeordnet wie bei der von uns ermittelten Formel V des Nodakenetins. Es ist wahrscheinlich, daß noch eine Anzahl Cumarine ähnlicher Bauart als Naturstoffe aufgefunden werden.

⁴⁾ B. 71, 1825 [1938]; 72, 53 [1939].

Bei dieser Gelegenheit haben wir auch eine Partialsynthese des Nodakenins (VII) durchgeführt, indem wir das natürliche Nodakenetin mit der Zucker-



komponente vereinigten. Einige der gebräuchlichen Glucosid-Synthesen führten hier nicht zum Ziele, so z. B. das Schütteln einer ätherischen Lösung von Nodakenetin mit Acetobrom-glucose bei Anwesenheit von Ag_2CO_3 , ferner die Umsetzung von Nodakenetin mit Acetobromglucose in organ. Basen. Indes bekamen wir wenigstens eine geringe Menge des erwarteten Reaktionsproduktes, des Tetraacetyl-nodakenins (Formel VIII), als wir nach dem schönen allgemeinen Verfahren von B. Helperich und E. Schmitz-Hillebrecht⁵⁾ Nodakenetin mit β -Pentaacetyl-d-glucose bei Anwesenheit von einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure erhitzten. Aus dem Reaktionsgemisch konnte Tetraacetyl-nodakenin vom Schmp. 193—194° in einer Ausbeute von 5.7% erhalten werden. Die Verbindung war identisch mit Tetraacetyl-nodakenin, das wir aus natürlichem Nodakenin gewonnen hatten. Wenn man das Tetraacetyl-nodakenin mit methylalkohol. Ammoniak verseift, wird mit guter Ausbeute Nodakenin erhalten, womit die Partialsynthese dieses Glucosids durchgeführt ist.

Beschreibung der Versuche.

Acetonbildung durch Oxydation des Nodakenetins.

0.20 g reines Nodakenetin wurden mit 10 ccm 2-proz. wäsr. KOH auf dem Wasserbade erwärmt, bis völlige Lösung eingetreten war. Nun wurde die Flüssigkeit in eine Schliffapparatur eingefüllt und mit 100 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Durch den Tropftrichter ließen wir bei 20° unter ständigem Umschwenken 20 ccm einer 0.8562-proz. wäsr. KMnO_4 -Lösung (=2 O-Atome) zutropfen, wobei stets sofortiges Verschwinden der KMnO_4 -Färbung erfolgte. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt und 5 ccm Flüssigkeit überdestilliert. Dem Destillat wurden 5 ccm einer 1-proz. Lösung von *p*-Nitrophenylhydrazin in 10-proz. wäsr. Essigsäure zugefügt, wodurch sogleich eine krystallinische Fällung eintrat. Die im Reaktionskolben zurückgebliebene Lösung wurde hierauf auf 20° abgekühlt und dann wieder die gleiche Menge KMnO_4 in derselben Weise eingetragen. Das zweite Destillat gab wieder eine Fällung mit *p*-Nitrophenylhydrazin. So wurde die Oxydation fortgesetzt, bis ein Destillat aufrat, das mit *p*-Nitrophenylhydrazin keine Ausscheidung mehr lieferte. Dieser Punkt war etwa bei der 7. Oxydation erreicht. Es ist übrigens bemerkenswert, daß die stärksten Fällungen beim ersten und zweiten Destillat zu beobachten waren. Die Fällungen wurden vereinigt, abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und sodann bei 0.01 mm und 120—130° (Luftbad) sublimiert. Die erhaltenen rötlichgelben Krystalle schmolzen bei 151—152°. Bei der gleichen Temperatur schmolz auch das *p*-Nitrophenylhydrazen des Acetons. Da das Gemisch dieses Stoffes mit dem *p*-Nitrophenylhydrazen der

⁵⁾ B. 66, 378 [1933].

Abbauverbindung des Nodakenetins keine Depression aufwies, war festgestellt, daß bei der Oxydation des Nodakenetins Aceton gebildet worden war. Die Ausbeute an sublimiertem Aceton-*p*-nitrophenylhydrazon betrug 0.056 g, das sind 35.7% der ber. Menge.

Wir haben diesen Oxydationsversuch noch einmal wiederholt und wieder die gleichen Ergebnisse erzielt.

Tetraacetyl-nodakenin.

0.40 g Nodakenin wurden in 4 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und allmählich mit 2 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde mit 30 ccm Wasser versetzt, wobei das Acetylierungsprodukt als dichter, weißer, krystalliner Niederschlag ausfiel. Nach 1/2-stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt und getrocknet. Schmp. 192—193°, nach 2-maligem Umlösen aus Methylalkohol 195—196°. Ausb. 0.556 g, d. i. 98.5% d. Theorie. Die Analyse beweist das Vorliegen des Tetraacetyl-nodakenins.

4.012 mg Sbst.: 8.609 mg CO₂, 1.946 mg H₂O.

C₂₈H₃₂O₁₃. Ber. C 58.31, H 5.60. Gef. C 58.52, H 5.43.

Partialsynthese des Nodakenins.

0.20 g Nodakenetin, das durch Hydrolyse von natürlichem Nodakenin erhalten worden war, wurden mit 0.36 g β-Pentaacetyl-d-glucose und 4 mg *p*-Toluolsulfonsäure in einem Reagensglas gut durchgemischt und dann in einem Bad 1 1/2 Stdn. auf 125—130° erhitzt. Nach ungefähr 20 Min. war das Substanzgemisch durchgeschmolzen. Die Schmelze, die sich allmählich dunkelbraun färbte, war bei 130° dünnflüssig und erstarrte beim Abkühlen zu einer zähflüssigen Masse. Sie wurde in 5 ccm Benzol warm gelöst, die Lösung durch Filtration von dunklen Flocken befreit und sodann mit etwas Benzol nachgewaschen. Nun wurde die Benzollösung mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank schieden sich weiße Krystalle ab, die nach dem Abtrennen der Mutterlauge aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Schmp. 193—194°, der Mischschmp. mit Tetraacetyl-nodakenin, das aus natürlichem Nodakenin durch Acetylieren gewonnen worden war, lag bei der gleichen Temperatur. Ausb. 0.027 g = 5.7% d. Theorie. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial, dem Nodakenetin, trat eine deutliche Schmelzpunkterniedrigung auf.

Verseifung des Tetraacetyl-nodakenins zum Nodakenin.

0.35 g Tetraacetyl-nodakenin wurden in 150 ccm absol. Methylalkohol in der Wärme gelöst, auf 0° abgekühlt und unter Eiskühlung mit NH₃-Gas gesättigt. Nach 16-stdg. Stehenlassen bei 0° wurde der Methylalkohol im Vak. abgedampft und der erhaltene Rückstaub in 10 ccm heißem Wasser gelöst. Beim Kratzen, u. U. Animpfen der abgekühlten Lösung mit Nodakenin, trat sofort reichliche Krystallabscheidung ein. Die Ausbeute war 0.202 g, d. i. 81.3% d. Theorie. Schmp. im Vak.-Röhrchen 221.5—222°. Der Mischschmp. mit natürlichem Nodakenin zeigte keine Depression. Das Drehungsvermögen stimmte auf Nodakenin.

[α]_D¹⁸: + 57.7° (0.0208 g auf 10 ccm mit Wasser aufgefüllt, 1-dm-Rohr, α_D¹⁸: + 0.12°). Arima fand für das natürl. Nodakenin [α]_D³⁰: + 56.6°.