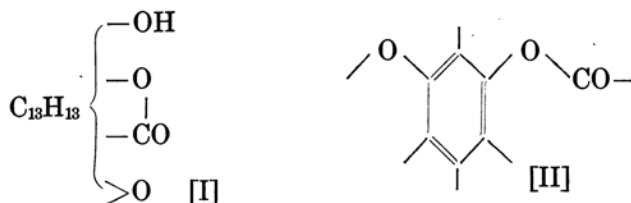


UEBER DIE KONSTITUTION DES NODAKENINS, EINES
NEUEN GLUCOSIDS VON PEUCEDANUM
DECURSIVUM MAXIM. II.⁽¹⁾

Von Junzo ARIMA.

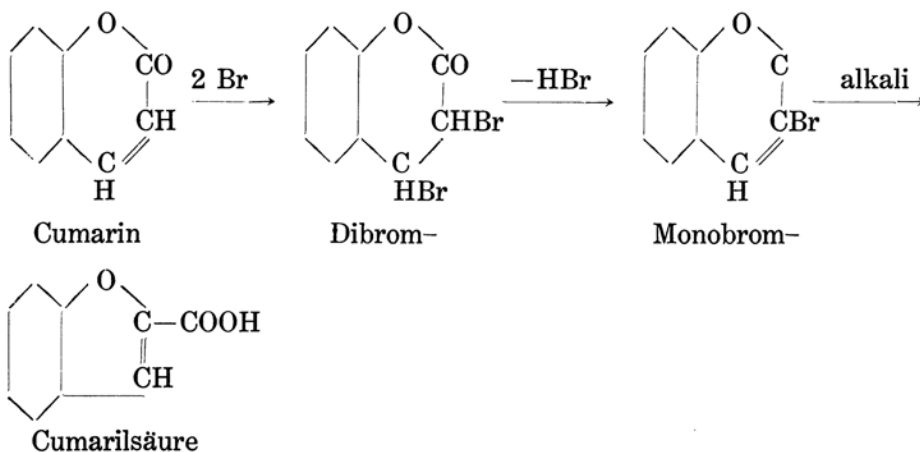
Eingegangen am 20, April 1929. Ausgegeben am 28, Mai 1929.

In der vorigen Mitteilung⁽²⁾ ist gezeigt worden, dass das Nodakenetin, das Aglykon des Nodakenins, das Formelbild (I) besitzt und in seinem Moleküle den Kern (II) enthält, und dass sein Verhalten gegen Alkalien dem der Cumarinreihen sehr ähnlich ist.



In dieser Mitteilung kann der Verfasser die weiteren Aehnlichkeiten des Nodakenetins mit den Cumarin-reihen beweisen.

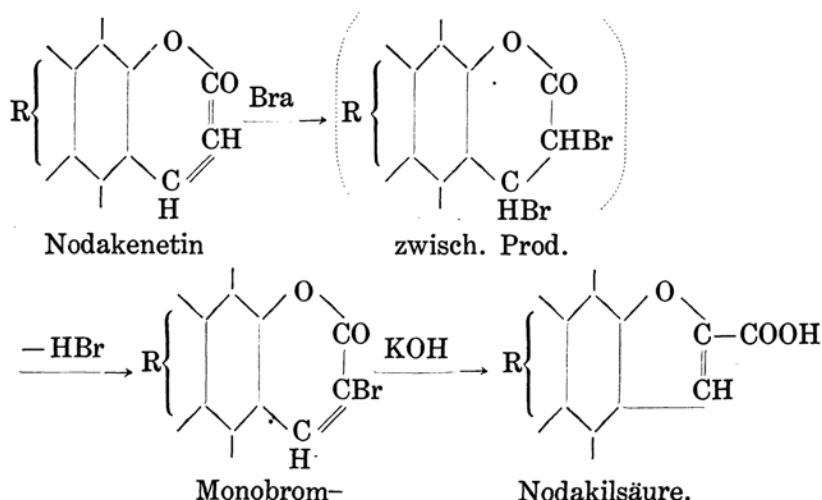
Das Nodakenetin absorbiert 1 Mol. Brom unter Bildung einer Monobromverbindung, und diese Bromverbindung wird durch Erwärmen mit alkoholischem Alkali in eine einbasische Säure, die die Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ hat und ein Atom Sauerstoff mehr als das Nodakenetin enthält, die aber keine Lacton- oder Phenolhydroxyl-gruppe besitzt. Diese Reaktions-reihen sind den folgenden Reaktionen-reihen des Cumarins analog :



(1) Vorläufige Mitteilung in *J. Chem. Soc. Japan*, **49** (1928), 110 u. 415.

(2) Dieses Bulletin, **4** (1929), 16.

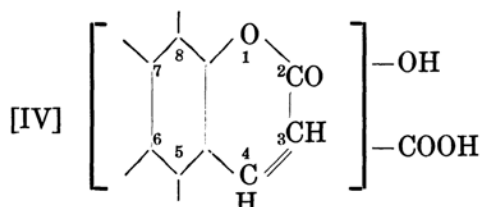
Daher kann man die Reaktions-reihen vom Nodakenetin sehr wahrscheinlich in folgender Weise erläutern:



Das Monobrom-nodakenetin schmilzt bei 230-231°. Diese der Cumarilsäure entsprechende Säure wird "Nodakilsäure" bezeichnet und schmilzt bei 214-215°, es gibt durch Diazomethan eine Monomethyl-verbindung vom Schmp. 133-134°, die durch Alkali verseift werden kann.

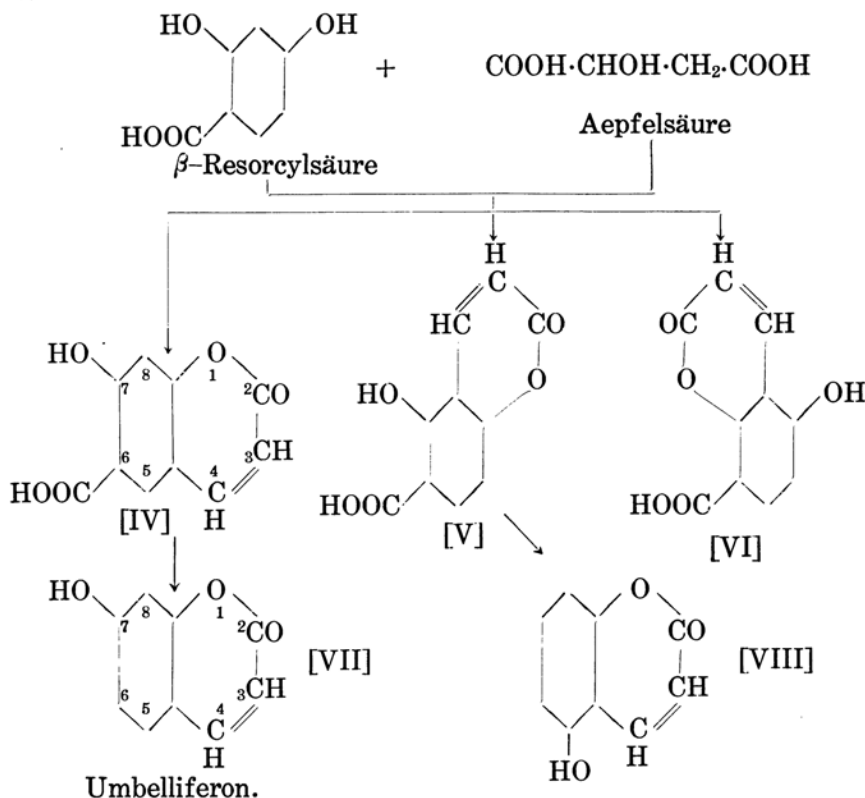
Wegen oben erwähnter Resultate kann man also das Nodakenetin mit guten Grunde als ein Derivat der Cumarin-reihen auffassen; ja diese Ansicht kann man durch unter beschriebene Untersuchungen endgültig beweisen und auch die Konstitution des Nodakenetins grössten Teils erklären.

Durch Oxydation mit verd. Chromsäure gibt das Nodakenetin eine Phenolcarbonsäure, die die Formel $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_5$ mit dem Schmp. 244-246° (Zersetzt.) hat. Diese Phenolsäure ist einbasisch, enthält eine Lacton-gruppe, und zeigt mit Eisenchlorid eine violette Farbenreaktion wie die Salicylsäure. Und mit Diazomethan gibt es eine Dimethyl-verbindung vom Schmp. 165-166°. In Anbetracht der eben erwähnten Eigenschaften dieser Säure liegt die Vermutung sehr nahe, dass sie eine Oxycumarincarbonsäure ist und das Formelbild (IV) besitzt.



Aber sind alle die bisher bekannten Oxy-cumarin-carbonsäuren, —7-Oxy-cumarin-carbonsäure-3⁽¹⁾, 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-4⁽²⁾, 6-Oxy-cumarin-carbonsäure-4⁽³⁾, und 4-Oxy-cumarin-carbonsäure-3⁽⁴⁾, — von dem vom Verfasser erhaltenen Säure entschieden verschieden. Um daher die Konstitution der Säure zu ermitteln wurden synthetische Versuche vorgenommen. Und glücklicherweise konnte der Verfasser dieselbe Oxycumarin-carbonsäure aus β -Resorcylsäure und Aepfelsäure nach Pechmannscher Methode⁽⁵⁾ aufbauen. Die durch die Synthese erhaltene Oxy-cumarin-carbonsäure, die bei 244–246° schmilzt (Zersetzt.), stimmt mit der durch den Abbau erhaltenen vollkommen überein; auch stimmen die beiden Dimethylverbindungen der beider Säuren vollkommen überein, und die Mischprobe zeigt keine Depression. Die Identität beider Säuren liegt ohne Zweifel vor.

Daher muss die Oxycumarincarbonsäure nach dem Aufbau aus β -Resorcylsäure und Aepfelsäure einer der unten bezeichneten drei Formeln, (IV), (V), und (VI) entsprechen.



(1) H. v. Pechmann, *Ber.* **34**, 385.

(2) *Ibid.*, 381.

(3) P. Biginelli, *Ber.* **28**, R, 155; *Gazz. Chim.* **24**, 11, 491.

(4) R. Anschutz, *Ann.* **379**, 335.

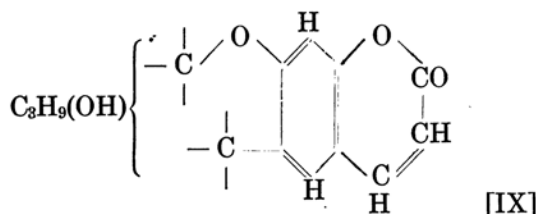
(5) H. v. Pechmann, *Ber.* **17**, 932.

Diese Oxycumarincarbonsäure wird aber durch Erhitzen über ihren Schmp. unter Abspaltung von Kohlendioxyd in eine Oxycumarin übergeführt, das bei 230° schmilzt. Dieses Oxycumarin stimmt mit dem 7-Oxycumarin vom Schmp. 230–231°, das nach Pechmannscher Synthese aus Resorcin und Aepfelsäure erhalten wird, vollkommen überein, und die Mischprobe zeigt keine Depression.

Also dieses durch Decarboxylierung erhaltene Oxycumarin ist nicht anders als 7-Oxycumarin (VII) d.h. Umbelliferon.

Daher muss die Oxycumarincarbonsäure die Konstitution (IV), d. h. 7-Oxycumarin-carbonsäure-6, haben, da die anderen zwei, (V) und (VI), durch Decarboxylierung das 5-Oxy-cumarin (VIII) geben müssen.

Aus diesen Resultaten kann man schliessen, dass das Nodakenetin das Formelbild (IX) besitzen muss:



Beschreibung der Versuche.

Brom-nodakenetin. Zu einer Lösung von 1 gr. Nodakenetin in 4 c.c. Chloroform wurden unter Kühlung 0.7 gr. Brom, das mit 2 c.c. chloroform verdünnt wurde, langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch, das zu einen Krystallbrei erstarrt war, gasst man in eine Schale und lässt freiwillig verdunsten, wobei sich Bromwasserstoffgas entwickelte. Der Rückstand wurde mit wenig Aether umgerührt und freiwillig verdunsten lassen, dies mehrmals wiederholt bis kein Bromwasserstoffgas sich entwickelte. Den Rückstand digeriert man mit etwas Aether, filtriert und trocknet auf der Tonplatte, und krystallisiert aus Chloroform um. Die Ausbeute ist eine fast quantitative. Es bildet farblose, prismatische Krystalle vom Schmp. 230–231°. Es ist löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und Aether.

Best. des Broms. 4.653 mg. Subst.; 2.671 mg. Ag Br. Gef.: 24.41 %. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4 \text{ Br}$: 24.60%.

Nodakilsäure. 1 gr. Brom-nodakenetin wurde in einer Lösung von 2 gr. Kaliumhydroxyd in 20 c.c. absol. Alkohols eingetragen. Nach dem Umschütteln wurde die Reaktionsmasse auf dem Wasserbade bis zum Sieden erhitzt und 15 Minuten im Sieden erhalten. Dabei erstarrte sie zu

einem Krystallbrei. Man verdünnte nun mit demselben Volumen Wasser und dampfte den Alkohol ab. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abfiltriert und auf der Tonplatte getrocknet. Die Ausbeute betrug 0.7 gr. Es krystallisiert aus verd. Alkohol in kleinen farblosen Prismen vom Schmp. 214–215°. Es enthält kein Brom. Es ist löslich in wässerigen Alkalien und Natriumbicarbonat, die Lösungen zeigen keine Fluorescenz.

Anal. 5.332, 5.337 mg. Subst.; 12.472, 12.571 mg. CO_2 ; 2.722, 2.786 mg. H_2O . Gef.: C=64.21, 63.80; H=5.71, 5.84 %. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C=64.09, H=5.38%.

Krystallwasser. 5.706, 5.711 mg. Subst.; 0.374, 0.374 mg. H_2O . Gef.: 6.57, 6.56 %. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O}$: 6.94 %.

Saurezahl. 7.81 mg. Subst. (Krystallwasserhaltige); 1.35 c.c. 0.0208 N. KOH. Gef. (in Alkohol mit Phenolphthalein als Indikator): 199. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3 \cdot \text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O} + 1 \text{ Mol. KOH}$: 200.

Es ist keine Verseifungszahl.

Nodakilsäure-methylester. 0.1 gr. gepulverte Nodakilsäure wurde in wenig Aether suspendiert und in üblicher Weise mit Diazomethan methyliert.

Der aus Aether umkrystallisierte Ester bildet farblose Prismen vom Schmp. 133–134°. Ausbeute 0.085 gr. Es ist unlöslich in kalten wässerigen Alkalien.

Best. der Methoxyls. 2.447, 2.588 mg. Subst.; 2.007, 2.166 mg. AgJ. Gef.: 10.84, 11.06 %. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3 \cdot \text{COOCH}_3$: 11.22%.

Mol.-Gew. 0.407 mg. Subst. in 3.87 mg. Campher: $\Delta=14.4^\circ$. Gef. (Rast): 292. Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 276.

Verseifungszahl. 10.08 mg. Subst.: 1.82 c.c. 0.0191 N. KOH Verbrauch. Gef. (in 2 c.c. Alkohol 1.00 c.c. 1/10 N. KOH gelöst und auf dem Wasserbade 3 Stunden lang erhitzt, und dann mit 1/50 N. KOH rucktitriert.): 195. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3 \cdot \text{COOCH}_3 + 1 \text{ Mol. KOH}$: 203.

Oxydation des Nodakenetins mit Chromsaure. 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-6. Zu einer Lösung von 1 gr. Nodakenetin in 200 c.c. siedender 2% iger Schwefelsäure wurde die Lösung von 2.4 gr. Kaliumbichromat in 40 c.c. Wasser portions-weise zugefügt, und noch auf dem Sandbade 3 Stunden lang gekocht. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene, unangegriffene Nodakenetin abfiltriert. Das Filtrat wurde dreimal mit Aether geschüttelt. Die wässerige Lösung wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und einige Stunden stehen gelassen. Dann wurde es nochmal mit verd. Schwefelsäure angesäuert und einige Tage stehen gelassen. Dann schieden sich gelbliche Krystalle aus. Die Ausbeute betrug 0.08 gr. Beim Konzentrieren des Filtrats erhielt man nochmals 0.13 gr. Krystalle. Die aus 50% igem Alkohol umkrystallisierte Säure bildet weisse Nadeln. Die Ausbeute an reiner Säure betrug 0.15 gr.,

Schmp. 244-246° (Zersetzt), beim langsamen Erhitzen stieg der Schmp. auf 260-261° (Zersetzt). Es ist löslich in Alkohol, verd. Alkalien und Natriumbicarbonat-lösung, wenig in Wasser und Chloroform, und schwer in Aether. Die wässrige Lösung reagiert sauer und zeigt mit Eisenchlorid eine violette Farbenreaktion wie die Salicylsäure. In verd. Alkalien gibt es eine blaue Fluoreszenz wie die Cumarin-reihen.

Anal. 3.826, 5.375 mg. Sbst.; 8.142, 11.507 mg. CO₂; 1.137, 1.529 mg. H₂O. Gef.: C=58.06, 58.53; H=3.33, 3.19 %. Ber. für C₁₀H₆O₅: C=58.27; H=2.94 %.

Krystallwasser. 4.222, 5.857 mg. Sbst.; 0.346, 0.484 mg. H₂O. Gef.: 8.20, 8.25 %. Ber. für C₁₀H₆O₅·H₂O: 8.04 %.

Saurezahl. 5.74 mg. Sbst. (krystallwasserhaltige); 1.26 c.c. 0.0208 N. KOH Verbrauch. Gef.: 256. Ber. für C₉H₅O₃·COOH·H₂O+1 Mol. KOH.: 251.

Diese Säure enthält ein Phenolhydroxyl, aber es scheint fast keinen Einfluss auf die Titration zu haben.

Verseifungszahl. 6.03 mg. Sbst. (krystallwasserhaltige): 295 c.c. 0.0191 N. KOH

Verbrauch. Gef. (wie oben): Saurezahl+Verseifungszahl=526. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3\cdot\text{O}(\text{CO})\cdot\text{COOH}\cdot\text{H}_2\text{O}+2 \text{ Mol. KOH}$: S.-Z.+V.-Z.=502. Also: Verseifungszahl=524-256=268 (Ber.: 251).

Dimethyl-7-oxy-cumarin-carbonsäure-6. (Abbauprod.) 40 mg. 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-6 wurde mit überschüssiger, ätherischer Lösung vom Diazomethan in üblicher Weise methyliert. Das Rohprodukt wurde aus Aether-Methylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 25 mg. Blassgelbe Nadeln vom Schmp. 165-166°. Es ist unlöslich in verd. kalten Alkalien.

Best. der Methoxyl. 1.799 mg. Sbst.; 3.653 mg. AgJ. Gef.: 27.07 %. Ber. für C₁₀H₄O₃·(OCH₃)₂: 26.50 %.

Mol.-Gew. 0.451 mg. Sbst. in 4.45 mg. Campher.: Δ=18.5°. Gef. (Rast.): 222. Ber. für C₁₂H₁₀O₅: 234.

Verseifungszahl. 4.44 mg. Sbst.; 1.95 c.c. KOH (0.0191 N.) Verbrauch. Gef. (wie oben): 471. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\cdot\text{O}(\text{CO})\cdot\text{COOCH}_3+2 \text{ Mol. KOH}$: 479.

Synthese der 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-6. Eine innige Mischung von 10 gr. β-Resorcyssäure und 8.4 gr. Äpfelsäure in einem Rundkolben wurde mit 20 c.c. konz. Schwefelsäure übergossen und auf dem Drahtnetz rasch bis zum beginnenden Schäumen erhitzt. Entfernt man die Flamme, so vollzieht sich die Reaktion unter lebhaftem Aufschäumen und reichlicher Gasentwicklung binnen wenigen Minuten von selbst. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze in fünffacher Menge Eiswasser gegossen und die nach dem eintägigen Stehenlassen abgeschiedene Krystallmasse abfiltriert. Zur Entfernung von beigemengter β-Resorcyssäure wurde die auf den Tonplatten getrocknete Masse wiederholt mit etwas Aether gut gewaschen.

Das getrocknete Rohprodukt betrug 3.1 gr. Es wurde aus 50% igem Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinen Krystallen betrug 1.8 gr. Farblose Nadeln vom Schmp. 244–246 unter Zerz., beim langsamen Erhitzen stieg der Schmp. bis auf 260–261°. Alle anderen Eigenschaften stimmen mit den der oben erwähnten Abbauprodukte überein.

Anal. 4.780 mg. Sbst.; 10.156 mg. CO₂; 1.326 mg. H₂O. Gef.: C=57.93; H=3.10 %. Ber. für C₁₀H₆O₅: C=58.27; H=2.94 %.

Krystallwasser. 5.200 mg. Sbst.; 0.420 mg. H₂O. Gef.: 8.08 %. Ber. für C₁₀H₆O₅·H₂O: 8.03 %.

Dimethyl-7-oxy-cumarin-carbonsäure-6 (synth.) 0.10 gr. synthetische Säure wurden mit Diazomethan methyliert. Aus Aether-Methylalkohol umkrystallisiert wurde die Substanz in farblosen Nadeln vom Schmp. 165–166° gewonnen.

Ausbeute 70 mg. Alle Eigenschaften der Substanz stimmen mit der durch Abbau erhaltenen Dimethyl-oxy-cumarin-carbonsäure überein, und die Mischprobe beider Verbindungen ergab keine Depression.

Best. der Methoxyl. 2.470 mg. Sbst.; 4.985 mg. AgJ. Gef.: 26.66 %. Ber. für C₁₀H₄O₅·(OCH₃)₂: 26.50 %.

Decarboxylierung der 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-6. 100 mg. Oxy-cumarin-carbonsäure wurden in einem kleinen Reagenzglas 20 Minuten lang auf 260–270° erhitzt, wobei lebhafte Kohlendioxydentwicklung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze mit Alkohol extrahiert. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit Aether extrahiert. Der Aether des Filtrats wurde verdampft und die zurückgebliebenen Krystalle wurden aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute 25 mg. Der Schmp. 230°.

Anal. 5.253 mg. Sbst.; 12.757 mg. CO₂; 1.919 mg. H₂O. Gef.: C=66.23; H=4.09 %. Ber. für C₉H₆O₃: C=66.64; H=3.74 %.

Diese Substanz stimmt mit dem Umbelliferon ganz überein, das nach der Pechmannschen Synthese⁽¹⁾ aus Resorcin und Aepfelsäure gewonnen wurde und den Schmp. 231°⁽²⁾ hat. Und die Mischprobe der beiden Substanzen zeigt keine Erniedrigung.

Pharmakologisches Institut der Keiogijiku Universität
und Kitasato-Institut für Infektionskrankheiten
zu Tokyo.

(1) Ber. 17, 932.

(2) Nach der Literatur ist der Schmp. des Umbelliferons 225°, aber mein Substanz, dreimal aus Alkohol, nacher noch einigemal aus Wasser umkrystallisiert, schmilzt bei 231° (unkor.).