

MASATERU MIYANO, TOSHIHIKO NISHIKUBO  
und MASANAO MATSUI

Synthesen und Konfigurationsermittlung in der Rotenoid-Reihe, XV<sup>1)</sup>

**Partialsynthese des Deguelins, Untersuchung über Rotenonharz**

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium des Agrikulturchemischen Departments  
der Universität Tokyo, Japan

(Eingegangen am 25. Februar 1960)

Dehydrodeguelin (IIa) wurde über *d,l*-Deguelol (IVa) in *d,l*-Deguelin (Ia) übergeführt. Da IIa schon aus Deguelinsäure (IIIa) dargestellt worden ist<sup>3)</sup>, liegt nunmehr die erste Partialsynthese des Deguelins aus IIIa vor. Ferner liefert das durch Natriumborhydrid-Reduktion aus Deguelinol-I (Va) zugängliche Deguelidol (VIIa bzw. IXa) beim Behandeln mit Mineralsäure unter Pinakolin-Umlagerung *d,l*-Deguelin. Die Zusammensetzung der im „Rotenonharz“ enthaltenen Rotenoide wurde untersucht, alle in ihm vorkommenden inaktiven Rotenoide konnten in physiologisch aktives Rotenon oder Deguelin umgewandelt werden.

Das von E. P. CLARK<sup>2)</sup> erstmals beschriebene Deguelin wurde aus Derris-, Tephrosia- und Cubewurzel in optisch inaktiver Form isoliert<sup>2,3)</sup>; es wirkt auf Fische und Insekten sehr giftig und ist ein Isomeres des Rotenons (Ib). Die Konstitution des Deguelins unterscheidet sich von Ib dadurch<sup>4-6)</sup>, daß der Furanring des Rotonons unter gleichzeitiger Umlagerung der Doppelbindung durch den Pyranring ersetzt ist.

Das durch Dehydrierung des Deguelins auf verschiedenen Wegen zugängliche Dehydrodeguelin (IIa) geht bei alkalischer Verseifung in Deguelinsäure (IIIa) über<sup>3)</sup>, die mit Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat IIa zurückliefert<sup>3)</sup>. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Umwandlung des Dehydrodeguelins (IIa) in Deguelin (Ia), die somit die Partialsynthese des Deguelins aus Deguelinsäure einschließt. Aus Analogiegründen zum isomeren Rotenon (Ib) scheint uns an C-12 und C-13 des Deguelins die der *trans*-Verknüpfung entsprechende Konfiguration vorzuliegen. Daher ist der Weg zum Deguelin über die katalytische Hydrierung der C-12, C-13-Doppelbindung des Dehydrodeguelins aussichtslos. Außerdem läßt sich die Doppelbindung des Pyranrings vor der C-12, C-13-Bindung bevorzugt zu Dihydrodehydrodeguelin hydrieren<sup>4)</sup>.

Zur *trans*-Hydrierung der genannten Doppelbindung haben wir zunächst Natriumborhydrid herangezogen, das wir früher bei der Partialsynthese des Rotenons erfolgreich benützt hatten<sup>7)</sup>. Behandelte man IIa mit Natriumborhydrid in Dioxan, so

1) XIV. Mitteil.: M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 93, 1194 [1960].

2) J. Amer. chem. Soc. 52, 2461 [1930].

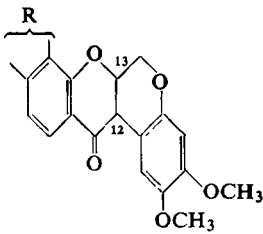
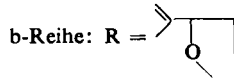
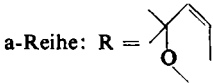
3) E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 53, 313 [1931].

4) E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 53, 2369 [1931].

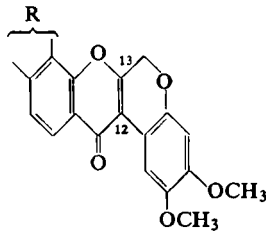
5) E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 53, 3431 [1931].

6) E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 54, 3000 [1932].

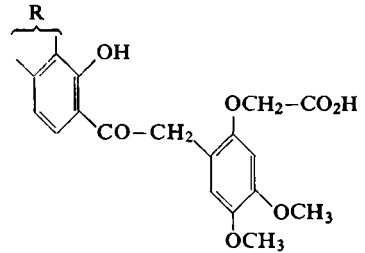
7) M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 91, 2044 [1958].



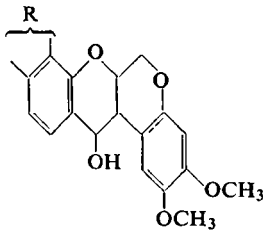
Ia: Deguelin  
Ib: Rotenon



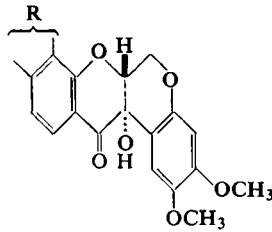
IIa: Dehydrodeguelin  
IIb: Dehydrorotenon



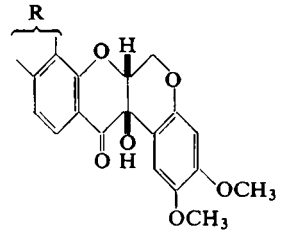
IIIa: Deguelinsäure  
IIIb: Derrissäure



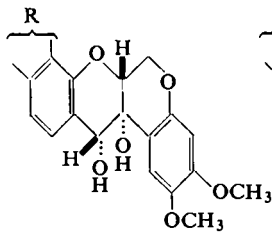
IVa: Deguelol  
IVb: Rotenol



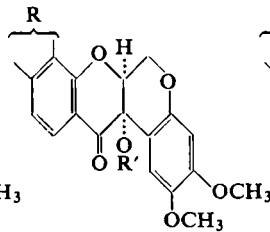
Va: Deguelinol-I  
Vb: Rotenolon-I



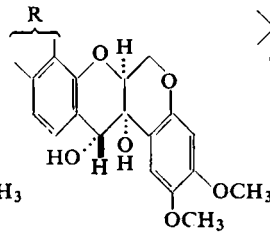
VIa: Deguelinol-II  
VIb: Rotenolon-II



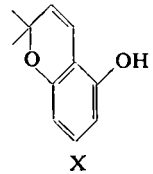
VIIa: Deguelidiol  
VIIb: Rotenolol-I $\alpha$



VIII b: (R' = H) Rotenolon-III  
VIII b: (R' = CH<sub>3</sub>)



IX a: Deguelidiol  
IX b: Rotenolol-I $\beta$



wurde die gewünschte Doppelbindung sowie die Ketogruppe reduziert unter Bildung eines kristallisierten Alkohols IVa, den wir als Deguelol bezeichnen. Durch Oppenauer-Oxydation des Deguelols konnten wir in ausgezeichneter Ausbeute *d,l*-Deguelin erhalten, nach Schmp., Mischprobe und IR-Spektrum in Nujol-Paste mit dem natürlichen Präparat identisch.

Den vom kristallisierten Rotenon befreiten Rückstand des Derris-Extrakts, der noch bemerkenswerte insektizide Aktivität entfaltet, nennt man „Rotenonharz“. Deguelin 2,<sup>8)</sup> (Ia), Deguelinol-I (Tephrosin) (Va)<sup>9,10)</sup> und Deguelinol-II (iso-Tephro-

<sup>8)</sup> S. TAKEI, S. MIYAJIMA und M. OHNO, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1826 [1933].

<sup>9)</sup> E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. 53, 729 [1931].

<sup>10)</sup> Über die Stereochemie s. M. MIYANO und M. MATSUI, Chem. Ber. 92, 1438 [1959].

sin) (VIa)<sup>11, 10</sup> sind bisher aus Rotenonharz isoliert worden, das Vorliegen von Rotenolon-I (Vb) bzw. -II (VIb) gilt als wahrscheinlich<sup>12</sup>, denn bei Säurebehandlung des Harzes wird Dehydrorotenon (IIb) erhalten. Von diesen Bestandteilen ist Deguelin<sup>13</sup> stark und Rotenolon-I mittelstark insektizid, während Deguelinol-I, -II, Rotenolon-II, Dehydrorotenon und Dehydrodeguelin keine bzw. sehr wenig Aktivität aufweisen. Es ist daher von praktischer Bedeutung, diese inaktiven Rotenoide in ein physiologisch aktives Rotenoid umzuwandeln.

Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd<sup>16</sup> konnten wir aus Rotenonharz Deguelin, Deguelinol-I und Dehydrodeguelin kristallin isolieren; ferner gewannen wir aus der das Rotenolon-I (Vb) enthaltenden Fraktion durch Natriumborhydrid-Reduktion kristallisiertes Rotenolol-I $\alpha$  (VIIb)<sup>10</sup>, obwohl Vb selbst nicht isoliert werden konnte. Das aus Rotenonharz chromatographisch abgetrennte Deguelin ist ebenfalls das Racemat, vermutlich am Aluminiumoxyd racemisiert. Rotenolol-I $\alpha$  (VIIb) haben wir früher aus reinem Rotenolon-I (Vb) durch Natriumborhydrid-Reduktion neben Rotenolol-I $\beta$  (IXb) dargestellt<sup>10</sup> und weiter unter Einwirkung von Mineralsäure in das natürliche Rotenon umgewandelt<sup>10</sup>. Auf Grund dieser Ergebnisse schließen wir, daß im Rotenonharz mit hoher Wahrscheinlichkeit Rotenolon-I (Vb) enthalten ist.

Jedoch kann nicht nur Rotenolon-I, sondern auch das noch nicht bekannte hypothetische Rotenolon-III (VIIIb, R' = H) durch Natriumborhydrid-Reduktion Rotenolol-I $\alpha$  liefern; denn unter der Einwirkung des Hydrids erfolgt leicht eine C-13-Epimerisierung<sup>10</sup>. In diesem Zusammenhang haben wir das Rotenolon-III synthetisiert; Rotenolol-I $\beta$  (IXb)<sup>10</sup> geht nämlich durch Rückoxydation mit Chromsäure/Pyridin in ein neues Rotenolon, d. h. also in Rotenolon-III, über, das als kristallisierte Methyläther rein abgetrennt wurde. Nun überführten wir die Rotenolon-Fraktion des Harzes mit Methyljodid und Silberoxyd in die entspr. Methyläther-Fraktion und impften mit Rotenolon-I- bzw. -III-methyläther, vermochten jedoch keine identifizierbare Substanz zu isolieren.

Das aus dem Rotenonharz gewonnene Dehydrodeguelin ist von einer geringen Menge Dehydrorotenon begleitet, das nicht leicht abgetrennt werden kann, sich aber spektroskopisch leicht nachweisen läßt. Während das IR-Spektrum des Dehydrodeguelins in Chloroform eine charakteristische Bande bei 1114/cm (8.98  $\mu$ ) aufweist, absorbiert Dehydrorotenon in diesem Bereich nicht, wohl aber stark bei 1279/cm (7.82  $\mu$ ), kaum beeinflusst durch das erstere. Die Absorptionsintensität ist zwischen 1.5 und 4.5% (bei der Schichtdicke 0.1 mm) der Konzentration proportional. Das aus

<sup>11</sup> E. P. CLARK, J. Amer. chem. Soc. **54**, 4454 [1932].

<sup>12</sup> S. MIYAJIMA, Derris, Asakura Verlag, 188, 1944.

<sup>13</sup> Von H. L. HALLER und F. B. LA FORGE<sup>14</sup>) wurde gezeigt, daß Deguelin eigentlich als optisch aktive Vorstufe in der Wurzel vorliegt und bei der Isolierung, besonders bei der Alkalibehandlung, in das Racemat umgewandelt wird. 80-proz. optisch aktives, sirupöses Deguelin wurde von den genannten Autoren dargestellt<sup>15</sup>).

<sup>14</sup> J. Amer. chem. Soc. **56**, 2415 [1934].

<sup>15</sup> W. N. SULLIVAN, L. D. GOODHUE und H. L. HALLER, Soap Sanit. Chemicals **15**, No. 7, 107, 109, 111, 113 [1939]; C. A. **33**, 7431 [1939].

<sup>16</sup> Aktiviertes Aluminiumoxyd wurde schon von E. P. CLARK zur Abtrennung des Deguelins von Deguelinol-I angewandt (J. Amer. chem. Soc. **65**, 27 [1943]).

Rotenonharz abgetrennte Dehydrodeguelin enthält demnach etwa 10% Dehydrorotenon und wurde ohne weitere Reinigung mit Natriumborhydrid in das Gemisch Deguelol (IVa)/Rotenol (IVb) umgewandelt. Hieraus ließ sich das erstere leicht kristallisiert abtrennen, während das letztere nicht kristallin ist<sup>7)</sup>. Das so aus dem Harz zugängliche Deguelol wurde schließlich durch Oppenauer-Oxydation in Deguelin übergeführt. Da Deguelinol-I und -II durch saure Behandlung in Dehydrodeguelin übergehen, können wir zusammen mit früheren Arbeiten<sup>7, 10)</sup> nunmehr alle inaktiven Rotenoide in physiologisch aktive, d. h. in Rotenon bzw. Deguelin umwandeln.

Ferner wurde Deguelinol-I (Va) in Deguelin (Ia) übergeführt: das durch Natriumborhydrid-Reduktion des ersteren zugängliche Deguelidiol (VIIa oder IXa)<sup>10)</sup> lieferte im Zuge einer Pinakolin-Umlagerung in guter Ausbeute *d,l*-Deguelin.

Herrn Prof. Dr. M. NAKAJIMA und Herrn H. FUKAMI, Universität Kyoto, die neuerdings die Synthese des  $\beta$ -Tubanols (X) erreicht<sup>17)</sup> und damit die Totalsynthese des Deguelins nur auf den Aufbau der Deguelinsäure (IIIa) aus X konzentriert haben, danken wir herzlich für eine freundliche Diskussion. Die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unseres Departments durchgeführt, das IR-Spektrum von Herrn K. AIZAWA aufgenommen; für diese Hilfe sprechen wir unseren verbindlichsten Dank aus.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. sind unkorrigiert

### *Deguelol (IVa)*

a) Aus *Dehydrodeguelin (IIa)*: 2.4 g *IIa* wurden in 60–65° warmem Dioxan gelöst (zum Teil Suspension) und mit 0.3 g *Natriumborhydrid* in 30 ccm 95-proz. Äthanol versetzt. Die Mischung wurde weitere 30 Min. bei 60–65° gehalten und die klare Lösung dann 20 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Nach Zugabe von 10 ccm Aceton blieb die Lösung 4 Stdn. stehen, wonach das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert wurde. Die Chloroformlösung des verbliebenen Rückstandes wusch man mit Wasser, trocknete über Kaliumcarbonat, engte i. Vak. ein und löste den Rückstand in 50 ccm heißem Äthanol. Hieraus erhielt man 0.9 g *d,l*-*Deguelol (IVa)* vom Schmp. 179–180°, das sich nach Schmp. und Misch-Schmp. sowie IR-Spektrum in Nujol-Paste mit dem aus Deguelin nach c) bereiteten Präparat als identisch erwies.

$C_{23}H_{24}O_6$  (396.4) Ber. C 69.68 H 6.10 Gef. C 69.54 H 6.60

b) Aus *Rotenonharz*: 9.0 g aus Rotenonharz abgetrenntes unreines Dehydrodeguelin (s. unten) ergaben durch Reduktion mit 0.9 g *Natriumborhydrid* wie oben 3.0 g *d,l*-*Deguelol (IVa)* vom Schmp. 176.5–177.5°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum in Nujol-Paste identisch mit dem nach c) dargestellten Präparat.

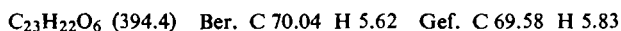
c) Aus *Deguelin (Ia)*: Die Suspension von 2.0 g *Ia* in 250 ccm Äthanol wurde mit 0.4 g *Natriumborhydrid* versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Man ließ 24 Stdn. stehen, zersetzte überschüss. Borhydrid mit Aceton und isolierte wie oben 1.1 g reine Kristalle vom Schmp. 178–179°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 179–180°.

$C_{23}H_{24}O_6$  (396.4) Ber. C 69.68 H 6.10 Gef. C 69.39 H 6.35

<sup>17)</sup> Privatmitteilung.

*d,l-Deguelin (Ia)*

a) *Durch Oppenauer-Oxydation von d,l-Deguelol (IVa)*: 4.8 g aus Deguelin gewonnenes IVa wurden unter trockenem Stickstoff in einer Mischung von 40 g Aluminiumisopropylat, 250 ccm Aceton und 400 ccm Benzol gelöst und 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde in 100 ccm konz. Salzsäure gegossen und mit zusätzlichen 500 ccm Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde mit Wasser, dann mit Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingengt. Begleitendes Mesityloxyd wurde durch Einblasen von Stickstoff vertrieben. Nach dem Waschen der hinterbleibenden Kristalle mit Methanol erhält man 3.6 g *d,l-Deguelin (Ia)* vom Schmp. 164°, weitere 0.6 g vom Schmp. 161–163° aus der Mutterlauge. Aus Äthanol Schmp. 164–166°. Das synthetische *d,l-Deguelin* erwies sich nach Schmp., Misch-Schmp. sowie IR-Spektrum in Nujol-Paste als identisch mit einer authent. Probe natürlicher Herkunft.



b) *Durch Pinakolin-Umlagerung von d,l-Deguelidol (VIIa oder IXa)*: Die durch Natriumborhydrid-Reduktion von Deguelinol-I dargestellten 0.2 g *d,l-Deguelidol*<sup>10)</sup> wurden in einer aus 13.6 ccm Dioxan, 4 ccm Äthanol und 2.4 ccm konz. Salzsäure bestehenden Lösung 20 Min. gekocht. Man goß die Mischung sodann in 300 ccm kaltes Wasser, nahm mit Chloroform auf, dampfte ein und löste aus 2 ccm 95-proz. Äthanol um. Ausb. 0.15 g *d,l-Deguelin* vom Schmp. 166–168°, das im Gemisch mit natürlichem Deguelin vom Schmp. 164° bei 164–166° schmolz.

*Chromatographische Fraktionierung des Rotenonharzes*: Käufliches Derriswurzel-Pulver extrahierte man mit Chloroform, dampfte den Extrakt ein, befreite den Rückstand mit Kohlenstofftetrachlorid von Rotenon und dampfte zur Trockne (Rotenonharz) ein. 30 g Rotenonharz wurden in 150 ccm Benzol gelöst, mit 5% Natriumchlorid und 2% Natriumhydroxyd enthaltendem Wasser 3 mal gewaschen, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und an 300 g aktiviertem Aluminiumoxyd (WAKÖ CHEMICAL Co. LTD.) chromatographiert. Man eluierte zuerst mit 2 l Benzol (Frakt. 1), dann mit 1.2 l Chloroform (Frakt. 2) und schließlich mit 5-proz. essigsäurem Chloroform (Frakt. 3). Aus Frakt. 1 erhielt man nach Einengen auf 25 ccm und Stehenlassen bei Raumtemperatur 0.2 g gelbe Kristalle, in der Mischprobe identisch mit authent. *Dehydrodeguelin (IIa)*. Frakt. 2 lieferte nach Eindampfen, Umlösen aus 25 ccm Äthanol und Stehenlassen bei Raumtemperatur 2.1 g vom Schmp. 163–167°, nach dem Misch-Schmp. (165°) identisch mit dem authent. *Deguelin (Ia)*. Der Misch-Schmp. mit Rotenon (162–163°) lag bei 140–145°. Frakt. 3 dampfte man ein, löste den Rückstand in 30 ccm Chloroform, filtrierte ab, engte ein, löste den Rückstand in 25 ccm Äthanol, behandelte mit Aktivkohle und ließ bei Raumtemperatur stehen. Nach einigen Tagen schieden sich 0.8 g *Deguelinol-I (Va)* in Kristallen vom Schmp. 186–188° ab (Mischprobe!). Die Mutterlauge von Va wurde in 300 ccm Äthanol gelöst, mit 10 g Kaliumcarbonat bis zur Neutralreaktion stark geschüttelt, abfiltriert, mit 0.3 g *Natriumborhydrid* versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Das Gemisch goß man in 2-proz. Natriumchloridlösung, nahm mit Chloroform auf, wusch mit Natriumchloridlösung, engte ein und löste den Rückstand in 7 ccm Methanol. Durch Impfen mit Rotenolol-Ix und Stehenlassen bei Raumtemperatur gewann man 0.75 g Kristalle vom Schmp. 115–117° (Zers.), die chromatographisch gereinigt wurden. 0.3 g Rohkristalle wurden an 15 g Aluminiumoxyd adsorbiert und mit je 30 ccm Chloroform eluiert. Eine geringe Menge einer Begleitsubstanz fand sich in Frakt. 3. Die Frakt. 6–10 hinterließen *Rotenolol-Ia (VIIb)*. Nach Umlösen aus Methanol Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat<sup>10)</sup> 125–126°.

*Rotenolon-III-methyläther* (VIIIb,  $R' = CH_3$ ): 5 g Chromsäure versetzte man unter Eiskühlung mit 100 ccm Pyridin, gab das Gemisch zu 1.5 g *Rotenolol-Iβ*<sup>10</sup> (IXb) und hielt 45 Std. bei 0–5°. Sodann goß man das Gemisch in verd. Salzsäure, nahm mit Chloroform auf, trocknete über Kaliumcarbonat und dampfte ein. Den glasigen Rückstand löste man in 40 ccm *Methyljodid*, ließ bei Raumtemperatur 7 Tage über Silberoxyd stehen, kochte sodann 2 Std. unter Rückfluß, befreite durch Filtrieren von der Silberverbindung und dampfte ein. Das gewonnene Öl (0.5 g) wurde an 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert und mit je 30 ccm Chloroform eluiert. Die Fraktt. 2 und 3 hinterließen ein farbloses Öl, das, in wenig Äthanol gelöst, bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde. Erst nach etwa einem Jahr kristallisierten 0.2 g mit Schmp. 133–134° (aus Methanol).

$C_{24}H_{24}O_7$  (424.4) Ber. C 67.91 H 5.70  $OCH_3$  21.94 Gef. C 67.47 H 5.74  $OCH_3$  19.25  
IR-Spektrum 1685 (C=O), 895 (>C=CH<sub>2</sub>)/cm, keine OH-Absorption.

## GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ und HERMANN ENGELHARD

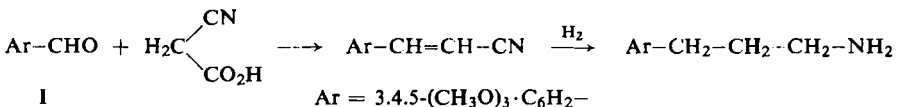
Trimethoxyphenylverbindungen, IV<sup>1)</sup>

### Die Reaktion von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Cyanessigsäure

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen  
(Eingegangen am 25. Februar 1960)

Die piperidinkatalysierte Kondensation von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Cyanessigsäure führt zu den *cis-trans*-isomeren 3.4.5-Trimethoxy- $\alpha$ -cyanzimtsäuren, die entweder durch Decarboxylierung 3.4.5-Trimethoxy-*trans*-zimtsäure-nitril geben oder mit weiterer Cyanessigsäure zu  $\beta$ -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-glutarsäure-dinitril reagieren.

Homomezcalin ( $\gamma$ -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-*n*-propylamin) wurde von F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK JR. aus 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd (I) in einer 5-Stufen-Reaktion hergestellt<sup>2)</sup>. In der basisch katalysierten Reaktion von I mit Cyanessigsäure und katalytischer Hydrierung des zu erwartenden 3.4.5-Trimethoxyzimtsäure-nitrils schien ein erheblich kürzerer Weg vorzuliegen, der zudem die Endstufe



(Lithiumalanat-Hydrierung von  $\beta$ -[3.4.5-Trimethoxyphenyl]-propionsäure-amid) umginge, die wegen der geringen Löslichkeit des Amids in Äther selbst bei Anwendung der Extraktionsmethode<sup>3)</sup> das Verfahren nur zur Gewinnung kleiner Mengen Homomezcalin geeignet macht.

<sup>1)</sup> III. Mittel.: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 92, 1336 [1959].

<sup>2)</sup> J. org. Chemistry 21, 1545 [1956].

<sup>3)</sup> K. BÄNHOLZER, T. W. CAMPBELL und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 35, 1577 [1952].