

## Umsetzung geschwefelter Kaseine mit Formaldehyd

Zur weiteren Bekräftigung über den Ort des Angriffes an den Proteinmolekülen zogen wir schließlich noch die Formaldehyd-Behandlung geschwefelter Kaseine heran. Bekanntlich spielt die Formaldehyd-Gerbung in der Kasein verarbeitenden Industrie eine bedeutsame Rolle. Bei der Deutung der Gerbwirkung handelt es sich gleichfalls um die Aufklärung der dabei reagierenden funktionellen Gruppen. Die Thioglykolylkaseine mußten wie Desaminokasein und Acetylkasein<sup>21)</sup> geeignete Substanzen darstellen, um die Angriffsstellen für Formaldehyd zu studieren.

Auch geschwefelte Kaseine setzen sich bei gewöhnlicher und höherer Temperatur mit Formaldehyd um. Jedoch liegt gegenüber unverändertem Kasein eine Verringerung der Umsatzfähigkeit vor<sup>22)</sup>. Aus Präparaten, die bei Zimmertemperatur bzw. 70° erhalten wurden, ließen sich 0,38 m-Mole (1,15%) bzw. 0,92 m-Mole (2,76%) Formaldehyd pro g abspalten. Wichtig dabei ist, daß die Gerbung keine Abspaltung des eingeführten Schwefels bewirkt.

Die Versuche zeigen, daß Formaldehyd auch nicht bei tiefer Temperatur nur mit den freien Lysin-amino-Gruppen im Protein reagiert, da in Thioglykolylkaseinen der größte Teil dieser Gruppen bereits besetzt ist. Erinnert man sich an die kürzlich von

<sup>21)</sup> Nitschmann u. Lauener, Helv. Chim. Acta 29, 184 [1946].

<sup>22)</sup> Die Formaldehyd-Behandlungen führten wir an den Lösungen der Kaseinpräparate, nicht an den festen Substanzen durch. Vergleichsweise wurde unter diesen Bedingungen auch die Gerbung von unverändertem Kasein eingehender studiert.

Nitschmann bei der Formaldehyd-Einwirkung auf Desaminokasein erzielten Ergebnisse, so ist es fraglich, ob auch hier eine eigentliche Gerbwirkung, d. h. eine hauptvalenzmäßige Verknüpfung von Peptid-Ketten durch Methylen-Brücken vorliegt.

Jedoch braucht man nicht anzunehmen, daß unsere geschwefelten Kaseine garnicht mit Formaldehyd reagieren dürfen. Nach Nitschmann sollen sich u. a. auch substituierte, z. B. acetylierte Amino-Gruppen und die NH-Gruppen der Peptid-Ketten mit Formaldehyd umsetzen können. Außerdem besteht bei den Thioglykolylkaseinen noch die Möglichkeit, daß ihre SH-Gruppen mit dem Formaldehyd in Reaktion treten. Versuche an Cystein machen dies wahrscheinlich<sup>23)</sup>.

Die vorgelegten Untersuchungen bedürfen in Bezug auf den neuen Reaktionstyp und die Eigenschaften der neuen Protein-Derivate der Ergänzung und Erweiterung. Dabei werden sich dann auch die Beziehungen zu den eingangs erwähnten speziellen Problemstellungen der Eiweißchemie ergeben. Abgesehen von der mit dem neuen Reaktionstyp gegebenen Möglichkeit der Schwefel-Einführung in schwefel-arme Proteine kann man bei all den Fragen Anknüpfungspunkte erwarten, bei denen die immer noch beschränkten Reaktionsmöglichkeiten der Eiweißstoffe Fortschritte unserer Erkenntnisse erhoffen lassen<sup>24)</sup>.

Eingeg. am 1. Oktober 1947. [A 76].

<sup>23)</sup> Ratner u. Clark, J. Amer. Chem. Soc. 59, 200 [1937].

<sup>24)</sup> Die experimentellen Einzelheiten unserer Untersuchungsreihe werden an anderer Stelle mitgeteilt. Bei der Niederschrift dieser Zusammenfassung half Fr. Dipl.-Chem. Annemarie Wagner.

## Derris- und Pyrethrum-Inhaltsstoffe

### Übersicht über Versuche zur Synthese von Rotenoiden und Pyrethrinen

Dr. rer. nat. habil. H. A. OFFE, Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, jetzt Tübingen

#### Vorkommen und Verwendung

Das Rotenon wird aus Wurzeln und Rinden einer Anzahl tropischer Pflanzen isoliert, die vornehmlich der Familie der Papilionaceen angehören. Unter diesen sind es besonders Arten der Gattung Derris, die zur Rotenon-Gewinnung in Südostasien angebaut werden. Aus ihren Wurzeln, den Tubawurzeln, wird entweder Rotenon extrahiert und als solches angewendet, oder aber die Wurzeln werden gemahlen und als Derris, Derrismehl und unter ähnlichen Bezeichnungen in den Handel gebracht.

Neben den Derrisarten sind es noch Angehörige einer Reihe weiterer Papilionaceen, die Rotenon enthalten (Tab. I). Nachdem man zuerst geglaubt hatte, das Rotenon sei der einzige wirksame Stoff aus Derriswurzeln, fand man bald, daß die bei der Darstellung des Rotenons hinterbleibenden Harze noch eine gewisse fisch- und insektentötende Wirkung besaßen. Bei eingehender Untersuchung lieferten sie noch eine Reihe von Stoffen, die dem Rotenon sowohl hinsichtlich seiner Wirkung wie auch seiner Konstitution nahestehen. Solchen Stoffen ist man wiederum auch bei der Untersuchung weiterer tropischer Papilionaceen-Gattungen begegnet<sup>1)</sup>.

Vorkommen der Rotenoide								
Spezies	Heimat	Rotenon	Deguelin	Tephrosin	Toxicarol	Malacol	Sumathol	Ellipton
Derris elliptica (Wurzel)	Trop. Asien, Java, Philippinen	+	+	+	+			
Derris uliginosa (Rinde)	Philippinen	+	-	-	-			
Milletia taiwaniana (Wurzel)	Formosa	+	-	-	-			
Lonchocarpus nicou (Wurzel)	Brit. Guyana, Südamerika	+	+	+	-			
Tephrosia toxicarla (Wurzel)	Brit. Guyana, Südamerika	+	+	-	+			
Tephrosia vogelii (Blätter)	Afrika, Java, Sumatra	-	+	+	-			
Tephrosia piscatoria (Cubé-Gifte)	Peru							
Tephrosia virginiana (Cracca)	USA	+						
Derris malaccensis	SO-Asien	+	+		+	+	+	+
Pachyrhizus erosus	USA	+		weitere neue Rotenoide, <sup>1a)</sup>				

Tab. I

<sup>1)</sup> Butenandt u. Hilgetag, Liebigs Ann. Chem., 495, 172 [1932]. Vgl. auch: Wehmer: Die Pflanzenstoffe I, 554, 1309. 2. Aufl. Jena 1929 — Erg. Band 71, 200. Jena 1935.

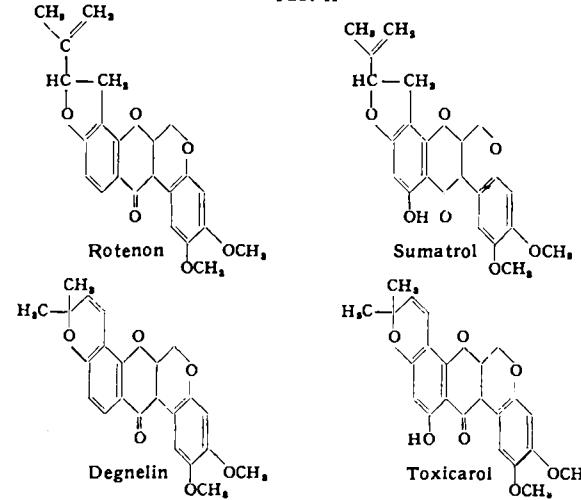
<sup>1a)</sup> Norton u. Hansberry, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1609 [1945].

Bekanntlich wurde man auf die Derriswurzel zuerst aufmerksam, als man erfuhr, daß ein Extrakt aus ihr von den Einwohnern des Malaiischen Archipels zum Fischfangen benutzt wurde. Es zeigte sich bald, daß die Derrisextraktivstoffe und unter ihnen besonders das Rotenon nicht nur auf Fische, sondern auch auf Insekten sehr stark giftig wirken, während es für warmblütige Tiere solange relativ ungefährlich bleibt, als es nicht in die Blutbahn gelangt. Dieser Umstand ließ solche Stoffe als besonders beachtliche Insekticide erscheinen. Rotenon ist z. B. für Seidenraupen als Fraßgift 30mal so giftig wie Bleiarsenat, für Bohnenläuse als Kontaktgift 15mal so giftig wie Nikotin und für den Goldfisch 25mal so giftig wie KCN.

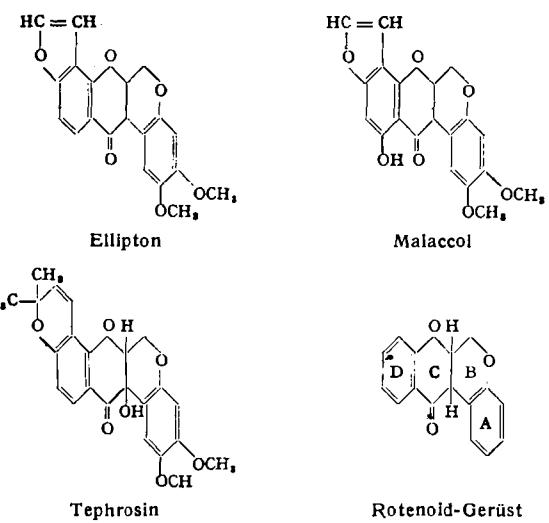
#### Struktur der Rotenoide

Nachdem im Jahre 1902 Nagai<sup>2)</sup> als erster das Rotenon rein dargestellt hatte, wurde es in Deutschland, Japan, Amerika und England eingehend untersucht; 1932 wurde von Butenandt<sup>3)</sup> die heute allgemein anerkannte Konstitutionsformel vorgeschlagen. Bei der gleichzeitigen und anschließenden Untersuchung der Begleitstoffe fand man, daß sie eine weitgehende Verwandtschaft im Bau der Molekülen aufwiesen. Man hat daher den Vorschlag gemacht, diese ganze Gruppe ähnlicher Stoffe als Rotenoide zu bezeichnen. Tab. II zeigt die bis jetzt in ihrer Konstitution näher bekannten Vertreter.

Tab. II



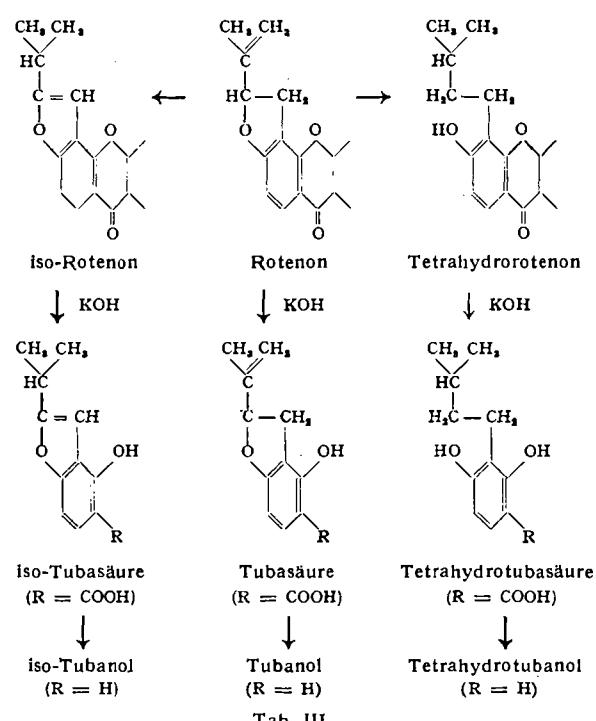
<sup>2)</sup> Nagai, J. Chem. Soc. Japan, 23, 740 [1902]. <sup>3)</sup> Butenandt u. Mc Cartney, Liebigs Ann. Chem. 494, 17 [1932]; vgl. Robertson J. Chem. Soc. [London] 1932, 1380; La Forge, Haller, J. Amer. Chem. Soc. 54, 810 [1932].



Da allen diesen Rotenoiden bei ähnlicher physiologischer Wirkung das gleiche Chromano-chromanon-Gerüst zu Grunde liegt, darf man annehmen, daß es als wesentlich für die insektentötende Wirksamkeit gelten kann. Die hauptsächliche Aufgabe synthetischer Arbeit auf diesem Gebiet liegt daher nicht so sehr in der eigentlichen Rotenon-Synthese, sondern im Aufbau des Rotenoid-Gerüsts. Wenn diese Aufgabe einmal gelöst sein wird, kann man durch Variation der Seitenketten und der ankondensierten Ringe nach dem wirksamsten Vertreter der ganzen Gruppe suchen.

Die ersten synthetischen Versuche auf dem Rotenon-Gebiet befassen sich mit dem Aufbau solcher Substanzen, die bei der Konstitutionsermittlung gefaßt waren, und dienten zunächst dem Beweis des 1932 aufgestellten Formelbildes. Erst später wurden einige dieser Stoffe als Ausgangsmaterialien zu Syntheseversuchen benutzt.

Bei der Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure geht Rotenon in eine Verbindung der gleichen Bruttozusammensetzung über, das Isorotenon<sup>4)</sup>. Es unterscheidet sich nur dadurch vom Rotenon, daß eine Doppelbindung aus der Isopropenyl-Seitenkette in den hydrierten Furanring gewandert ist. — Wenn man andererseits Rotenon in ammoniakalischer Lösung hydriert, entsteht ein Stoff, in dem der Tetrahydrofuran-Ring aufgesprengt und zu einer Isoamyl-Seitenkette hydriert ist, das Tetrahydrototenon (= Dihydro-rotenonsäure)<sup>5)</sup>. — Rotenon, Isorotenon und Tetrahydrototenon erleiden nun unter dem Einfluß von alkoholischer KOH eine gleichartige Spaltung. Als Produkt dieser



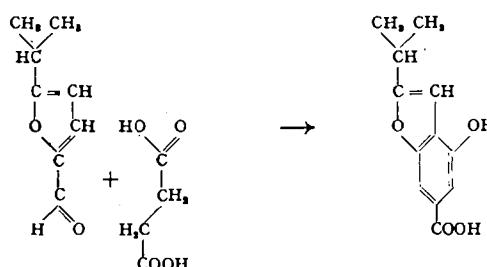
<sup>4)</sup> Takei, Biochem. Z., 157, 1 [1925]; Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1003 [1928].  
<sup>5)</sup> Büttenhardt u. Hildebrandt, Liebigs Ann. Chem. 464, 253 [1928]; vgl. La Forge u. Haller, J. Amer. Chem. Soc. 54, 810 [1932].

Reaktion wurde beim Rotenon eine Säure isoliert, die Tubasäure, die durch Decarboxylierung in das Tubanol übergeht. Ebenso liefert das Isorotenon die Isotubasäure (Rotensäure) und das Isotubanol, das Tetrahydrototenon die Tetrahydrotubasäure und das Tetrahydrotubanol<sup>6),7),8),9)</sup>. (Tab. III).

Von diesen Abbauprodukten nun sind die Isotubasäure, das Isotubanol und das Tetrahydrotubanol synthetisiert und letzteres, als das einfachste Modell, auch zu weiteren Synthesen verwendet worden. Es sei bemerkt, daß die physiologische Wirksamkeit des Rotenons zwar durch Hydrierung und Isomerisierung in diesem Molekülteil sich etwas vermindert, jedoch nicht aufgehoben wird; ein Hinweis darauf, daß in dieser Gruppierung an der Molekül nicht die eigentliche Ursache der Gifigkeit für Insekten zu suchen ist<sup>10),11)</sup>.

### Synthesen von Abbauprodukten der Rotenoide

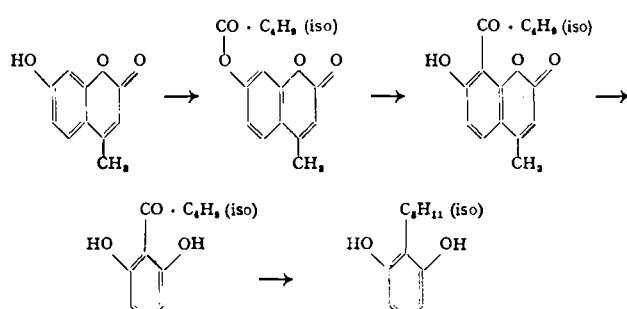
Um Isotubanol zu erhalten, erhitzte Reichstein<sup>12)</sup> Isopropyl-furfurol und bernsteinsaures Natrium in Gegenwart von Essigsäureanhydrid miteinander. (Tab. IV). Durch Carboxylierung dieses Phenols ließ sich dann die Isotubasäure gewinnen<sup>13)</sup>.



Tab. IV

Wie schon gezeigt wurde, finden sich unter den Rotenoiden auch Stoffe, denen die Isopropenyl-Seitenkette am sauerstoffhaltigen 5-Ring fehlt. Ein solcher Stoff z. B. ist das Ellipton. Seine dem Tubanol entsprechenden Abbauprodukte, die 4-Oxy-Cumaron-carbonsäure bzw. das 4-Oxy-cumaron, sind auf demselben Wege wie Isotubanol und Isotubasäure, und zwar noch leichter erhältlich. Reichstein<sup>12)</sup> verwendet ferner an Stelle des Isopropyl-furfurols Furfurol selbst und erhielt so 4-Oxy-cumaron, das analog in die Carbonsäure übergeführt werden konnte.

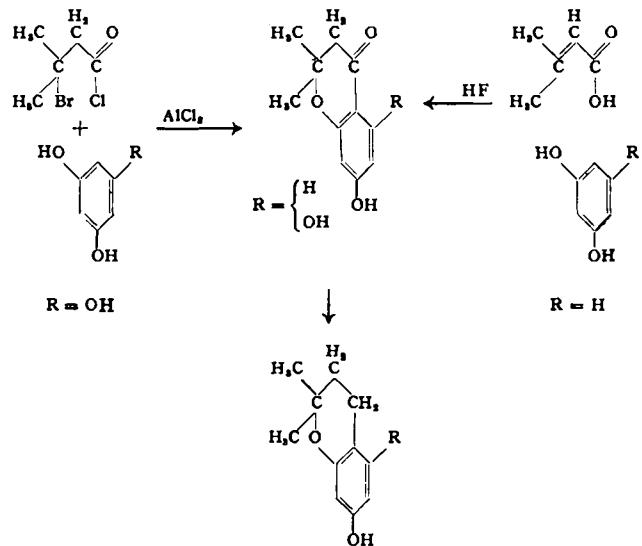
Das bei energischer Hydrierung des Rotenons in ammoniakalischer Lösung unter Aufspaltung des Furanrings entstehende Tetrahydro-rotenon liefert bei der Alkalispaltung das Tetrahydrotubanol. Neben einer langwierigen Herstellungsmethode von Haller<sup>13)</sup> gibt es hierfür eine Synthese von Robertson<sup>14)</sup>, nach der das leicht zugängliche 4-Methyl-7-oxycumarin mit Isovaleroylchlorid umgesetzt wird. Es entsteht so ein Ester, der der Friedlschen Verschiebung und anschließend der Alkalispaltung und Reduktion unterworfen wird. (Tab. V). Diesem Tetrahydrotubanol werden wir nachher noch als dem Material weiterer synthetischer Versuche begegnen, ebenso einem analogen Isoamylphloroglucin.



Tab. V

<sup>6)</sup> Karyone, J. pharmac. Soc. Japan 1923, 491; 1924, 514; 1925, 519.  
<sup>7)</sup> A. Robertson c. s., J. chem. Soc. [London] 1935, 1371.  
<sup>8)</sup> Büttenhardt u. Hildebrandt, Liebigs Ann. Chem. 477, 245 [1930].  
<sup>9)</sup> Haller u. La Forge, J. Amer. chem. Soc. 53, 4460 [1931].  
<sup>10)</sup> Danneel, Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 170, 59 [1933].  
<sup>11)</sup> E. May, unveröffentlicht.  
<sup>12)</sup> Reichstein c. s., Helv. Chim. Acta, 15, 1118 [1932]; 16, 121 [1933]. Vgl. auch Harper, J. chem. Soc. [London] 1939, 1424.  
<sup>13)</sup> Haller, J. Amer. chem. Soc. 55, 3032 [1932].  
<sup>14)</sup> A. Robertson c. s., J. chem. Soc. [London] 1933, 1164.

So wie Isotubanol, 4-Oxycumaron und Tetrahydrotubanol Abbauprodukte des Isorotenons, Elliptons und Tetrahydrorotenons darstellen, entspricht das 2,2-Dimethyl-5,7-dioxy-chroman dem Dihydrotoxicarol. Dieses Dimethyl-dioxy-chroman ist von Robertson<sup>16)</sup> dargestellt worden, indem er Phloroglucin mit Brom-isovaleroylchlorid in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  erhitzte und das entstandene Chromanon nach Clemmensen oder katalytisch hydrierte. (Tab. VI). Ähnliche Stoffe lassen sich nach unseren Erfahrungen<sup>18)</sup> leicht in guter Ausbeute dadurch gewinnen, daß man Phenole und Dimethyl-acrylsäure in Gegenwart von wasserfreier Flußsäure miteinander kondensiert und die entstandenen Chromanone einer Reduktion unterwirft.

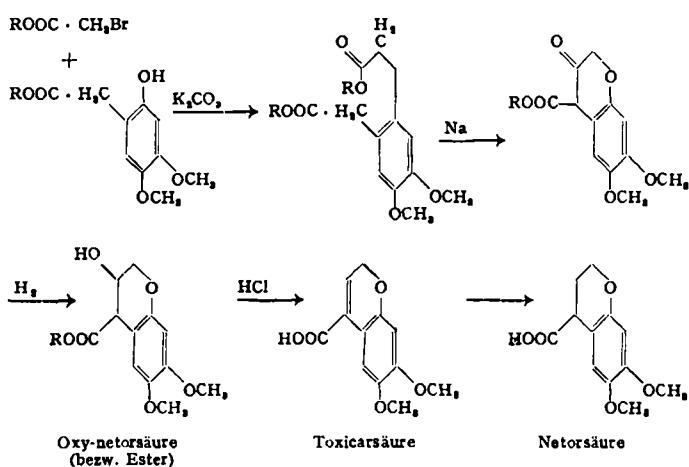


Tab. VI

Während sich die bekannten natürlichen Rotenoide im Bau dieses besprochenen Teiles ihrer Moleköl unterscheiden, stimmen sie mit einer Ausnahme in der Struktur des übrigen Grundgerüstes überein. Die eine Ausnahme bildet das Tephrosin<sup>1)</sup>, ein ohnehin nicht sehr wirksamer Vertreter der Gruppe, der an der Verknüpfung der Ringe B und C in Nachbarschaft zum Carbonylsauerstoff eine Hydroxyl-Gruppe trägt. (Tab. II). Für die Abbauprodukte die der rechten Molekölhälfte entstammen, stehen ebenfalls Synthesen zur Verfügung<sup>17)</sup>. Es sind dies besonders drei Carbonsäuren vom Chromantypus, die sogenannte Netorsäure, die Oxynetorsäure und die Toxicarsäure.

Die Toxicarsäure entsteht durch Behandlung des Toxicarols oder des Rotenons mit Alkali und Wasserstoffperoxyd, die Netorsäure aus einem Derivat des Rotenons, dem Rotenol, auf die gleiche Weise, während die Oxynetorsäure beim Abbau des Apotoxicarols (vgl. Tab. XIII) gefäßt wurde.

Die Synthesen dieser drei Säuren gehen gemeinsam aus von substituierten o-Oxy-phenyl-essigsäureestern, die mit Bromessigester umgesetzt werden. (Tab. VII). Aus dem entstandenen Di-



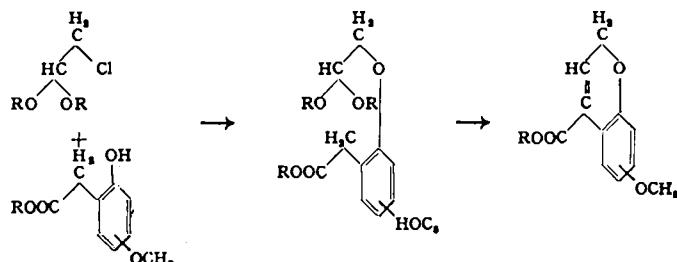
Tab. VII

<sup>16)</sup> A. Robertson, c. s., J. chem. Soc. [London] 1937, 279.  
<sup>17)</sup> Hans A. Offe u. W. Barkow, Chem. Ber. 1947, im Druck.

carbonester läßt sich durch Esterkondensation mittels Natrium ein Ketoester gewinnen, in dem der Pyran-Ring schon gebildet ist. Durch Reduktion liefert er den Ester der Oxynetorsäure, aus der sowohl Toxicarsäure wie Netorsäure durch Wasserabspaltung und Hydrierung hervorgehen.

Diese Synthese der Toxicarsäure schließt eine Esterkondensation mittels Natrium ein. Es schien wünschenswert, eine Synthese zu kennen, bei der die Benutzung metallischen Natriums vermieden wird. Wir haben deshalb eine andere Synthese für Stoffe vom Toxicarsäuretyp entwickelt<sup>18)</sup>. (Tab. VIII).

Sie geht ebenfalls von substituierten oder unsubstituierten o-Oxyphenylessigsäuren aus, die dann jedoch mit Chloracetaldehyd bzw. seinem Acetal umgesetzt werden. Der entstandene Stoff setzt sich unter dem Einfluß von Kondensationsmitteln direkt zu Stoffen vom Toxicarsäuretyp um.



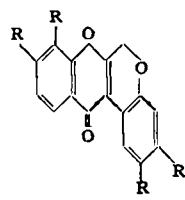
Tab. VIII

Durch die Ergebnisse der Abbaureaktionen und die Synthesen der Spaltstücke ist die Struktur des Rotenons und anderer Rotenoide praktisch bewiesen. Eine Synthese der Naturstoffe selbst mit den offenbar für die Wirkung un wesentlichen Gruppierungen hat deshalb hauptsächlich ein wissenschaftliches Interesse. Von praktischem Wert dagegen dürfte es sein, das Rotenoid-Gerüst zu synthetisieren und durch Variation zu erfahren, wie weit und welche Substituenten für die Wirkung erforderlich sind. Aus dem Vergleich der Naturstoffe und der Abbauprodukte ist bekannt daß die Variation des einen heterocyclischen Ringes in Bezug auf Sättigung, Ringgliederzahl, ja selbst Aufspaltung des Ringes die Wirksamkeit wohl herabsetzt, aber nicht aufhebt<sup>10,11)</sup>. Es ist weiter bekannt, daß die phenolische OH-Gruppe, die Sumatrol, Toxicarol und Malaccol einerseits von Rotenon, Deguelin und Ellipton andererseits unterscheidet, eine deutliche Wirksamkeitsminderung bewirkt. Das gleiche gilt für die anguläre OH-Gruppe, die das Tephrosin mehr führt als das Deguelin. Darüber, wie die zwei Methoxyl-Gruppen die Wirksamkeit beeinflussen, haben wir noch keine Kenntnis. Hingegen wissen wir noch, daß die oxydative Hinwegnahme der beiden Wasserstoffatome, die an der Ringverknüpfung der Ringe B und C stehen, einen sehr starken Schwund der Wirksamkeit zur Folge hat.

### Versuche zur Synthese des Rotenoid-Gerüstes

Die Versuche, die den Aufbau des ganzen Rotenoid-Gerüstes zum Ziel hatten, können wir in zwei Gruppen einteilen: einmal in solche, die möglichst unabhängig von den vorher beschriebenen Bruchstücken arbeiten, und dann solche, die von diesen ausgehend das Rotenoidgerüst aufbauen sollen.

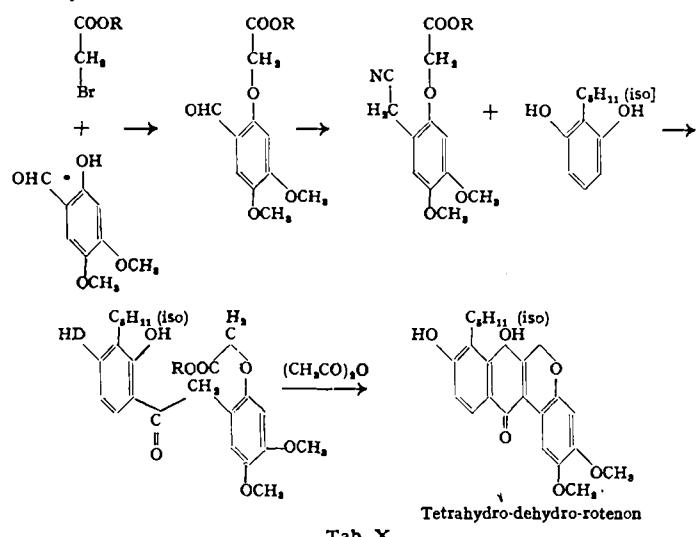
Zur ersten Gruppe gehört eine sehr elegante Synthese von Robertson<sup>19)</sup>, die dem Ziel am nächsten gekommen ist. Es gelang hierdurch unter anderem, bis zu Stoffen vom Dehydro-tetrahydro-rotenoid-Typ zu kommen: (Tab. IX) d. h. den gemeinsamen Kern



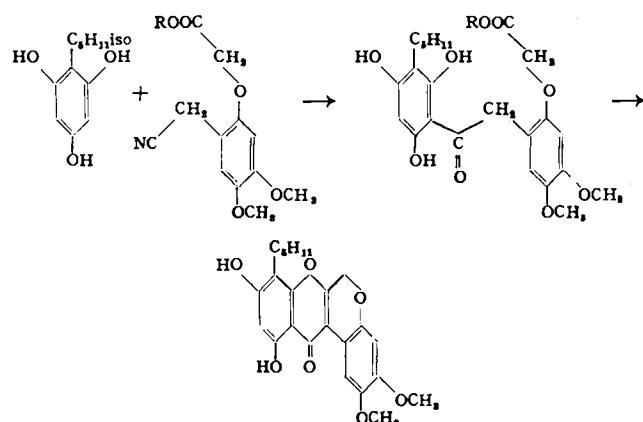
Tab. IX

<sup>18)</sup> H. A. Offe u. H. Jatzkewitz, Chem. Ber. 1947 im Druck. — Vgl. Dissertation H. Jatzkewitz T. H. Berlin, 1941.  
<sup>19)</sup> A. Robertson, J. Chem. Soc. [London] 1932, 490; vgl. La Forge u. Haller, J. Amer. Chem. Soc. 64, 811 [1932].

der Rotenoide bis auf zwei Wasserstoffatome zu gewinnen. Die Methode geht aus von einem methoxyl-substituierten o-Oxy-benzaldehyd.

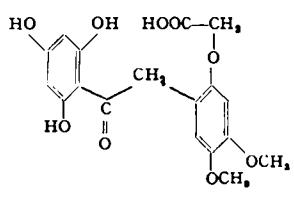


Durch Umsetzung mit Bromessigester wird die OH-Gruppe verschlossen. Daraufhin kann die Aldehyd-Gruppe auf verschiedenen Wegen<sup>20)</sup> in eine  $\text{CH}_2\text{CN}$ -Gruppe übergeführt werden. Dieses Nitrit nun wird durch die Houben-Hoesch-Reaktion mit einem Phenol verbunden. Dadurch entsteht ein mehrfach in beiden Kernen substituiertes Phenyl-benzyl-keton, z. B. die bei Abbauprogramen am Rotenon erhaltenen Tetrahydro-derrissäure<sup>21)</sup>. Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat endlich gewann Robertson<sup>22)</sup> bei Verwendung von Tetrahydrotubanol ( $\gamma$ -Isoamyl-resorcin) als Phenol und von 2-Oxy-4,5-dimethoxybenzaldehyd als Ausgangsmaterial für die Herstellung des substituierten Benzylcyanids das Tetrahydro-dehydro-rotenon (Tab. X). Wurde statt Isoamylresorcin das Isoamyl-phloroglucin verwendet, so entstand das Tetrahydro-dehydro-sumatrol<sup>23)</sup>:

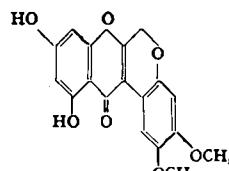


Mit  $\gamma$ -Äthyl-resorcin bzw.  $\gamma$ -Äthyl-phloroglucin gelang Harper<sup>24)</sup> die Synthese des Tetrahydro-dehydro-elliptons bzw. des Tetrahydro-dehydro-malaccols.

In analoger Weise konnte jedoch aus Phloroglucin oder Phloroglucin-dimethyläther und dem gleichen Nitril nur die Ketosäure:

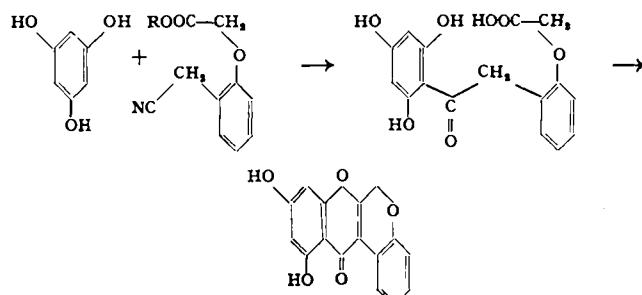


gewonnen werden. Der Ringschluß zum Vierringgerüst des Dehydroapotoxicarols:

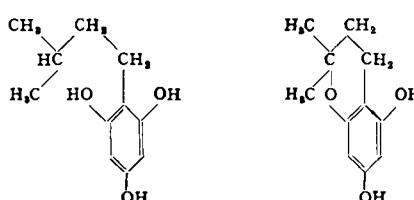


Tab. XIII

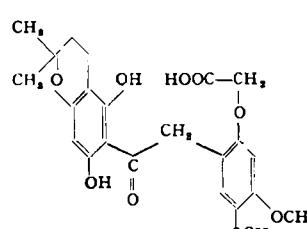
das aus dem Toxicarol unter Verlust des isoprenartigen  $\text{C}_5$ -Restes hervorgeht, war nicht zu bewerkstelligen<sup>25)</sup>. Um so bemerkenswerter ist es, daß die Umsetzung des Phloroglucins mit einem methoxylfreien, substituierten Benzylcyanid zu einer Ketosäure führte, die sich cyclisierte ließ<sup>26)</sup>:



Verwendet man das dem Isoamyl-phloroglucin ähnliche 2,2-Dimethyl-5,7-dioxy-chroman:

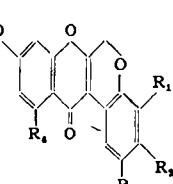


und das methoxylierte substituierte Benzylcyanid, so bleibt die Synthese wiederum auf der Stufe der Allo-dihydro-toxicarolsäure



stehen<sup>26)</sup>, ohne daß ein Ringschluß zu erzwingen ist.

Eine Regel, wann die Cyclisierung zum Dehydrorotenoid-Gerüst eintritt und wann nicht, ist daraus nicht abzuleiten, auch dann nicht, wenn man die weiterhin dargestellten Dehydro-Rotenoide in Betracht zieht:



$R = \text{H}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OCH}_3; R_4 = \text{H}$   
 $R = \text{H}; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{H}$   
 $R = \text{CH}_3; R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{OCH}_3$

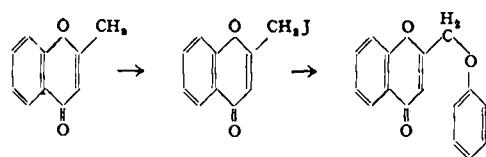
Tab. XVII

Es wäre nun naheliegend, diesen unwirksamen Stoffen vom Dehydrytyp durch Hydrierung die beiden fehlenden angulären Wasserstoffatome anzufügen. Leider ist das bisher noch nicht gelungen – wenigstens nicht so, daß die Hydrierung auf dieser Stufe stehenblieb und nicht andere Bezirke der Moleköl weiter verändert wurden.

Eine prinzipiell andere Reaktionsfolge<sup>27)</sup> führte ebenfalls nicht zum Ziel, der Synthese des Rotenoidgerüstes:

<sup>20)</sup> A. Robertson c. s., J. Chem. Soc. [London] 1933, 1163; 1935, 995.  
<sup>21)</sup> Haller u. La Forge, J. Amer. Chem. Soc. 54, 811 [1932].  
<sup>22)</sup> A. Robertson, J. Chem. Soc. [London] 1933, 1163.  
<sup>23)</sup> A. Robertson, J. Chem. Soc. [London] 1939, 1602.  
<sup>24)</sup> Harper, J. Chem. Soc. [London] 1942, 593.

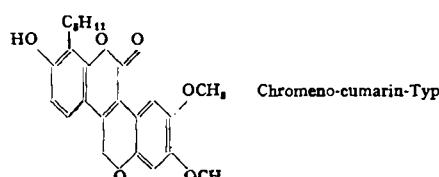
<sup>25)</sup> Heyes u. Robertson, J. Chem. Soc. [London] 1935, 682.  
<sup>26)</sup> George u. Robertson, J. Chem. Soc. [London] 1937, 1538.  
<sup>27)</sup> H. A. Offe, unveröffentlicht.



Tab. XVIII

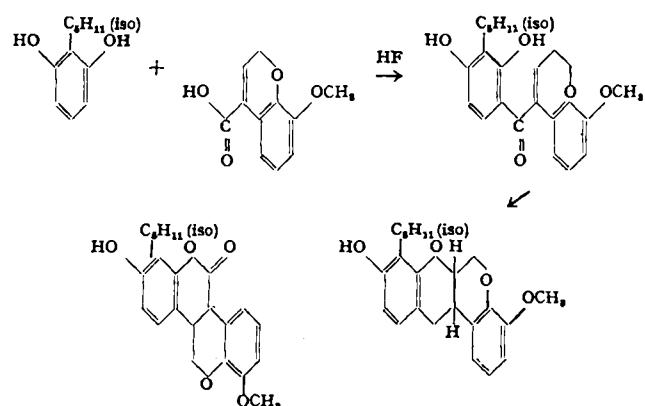
Die Jodierung von 2-Methyl-chromon liefert ein 2-Monoiod-methylchromon, aus dem leicht in guter Ausbeute durch Verschmelzen mit Phenol unter Pottaschezusatz der 2-Oxy-Methylchromon-phenyläther entstand<sup>20)</sup>. Es war beabsichtigt, diesen Äther nach Art der *Bardhan-Sengupta*-schen Kohlenwasserstoffsynthesen zu cyclisieren. Aber weder der Äther selbst noch solche Derivate, die zur Aktivierung des entsprechenden H-Atoms mit OH- oder Nitro-Gruppen substituiert waren, ließen sich zum Ringschluß bringen.

Die Kondensation eines methoxilierten 3-Keto-chroman-4-carbonsäureesters, dem wir schon bei der Toxicarsäuresynthese begegneten, mit Isotubanol unter dem Einfluß von Salzsäure oder Schwefelsäure führte ebenso nicht zu Chromenochromonen vom Dehydrorotenoidtyp, sondern zu Chromenocumarinen<sup>21)</sup>. Dies entspricht einer *Pechmannschen* Cumarsynthese aus Phenol und Acetessigester.



Tab. XIX

Weiterhin wurde noch versucht, auf eine dritte Weise ein Rotenoid vom Tetrahydro-rotenoid-Typ herzustellen<sup>18)</sup>. Wir gingen aus vom Tetrahydrotubanol und einer Chromencarbonsäure, die sich von der Toxicarsäure durch den Mindergehalt einer Methoxyl-Gruppe unterscheidet. Wir hofften durch Überführung der Säure in das Säurechlorid und Friedel-Crafts-Kondensation zu einem Chalkon zu kommen, das sich nach Art der Butin-Buteinumlagerung in das gewünschte Rotenoid umwandeln sollte. Leider erwies es sich, daß aus der Chromencarbonsäure kein Säurechlorid zu erhalten war. Als wir dann jedoch Isotubanol mit 8-Methoxy-chromen-carbonsäure in wasserfreier Flußsäure kondensierten, gelang uns die gewünschte Synthese (Tab. XX). Unter den entstan-



Tab. XX

denen Reaktionsprodukten der richtigen Bruttozusammensetzung befand sich eins, das sich durch Diacetat-Bildung als das Chalkon erwies. Von den beiden anderen Reaktionsprodukten bleibt noch festzustellen, welchem man die Rotenoid- und welcher die ferner mögliche Dihydrocumarin-Struktur zuzuordnen ist.

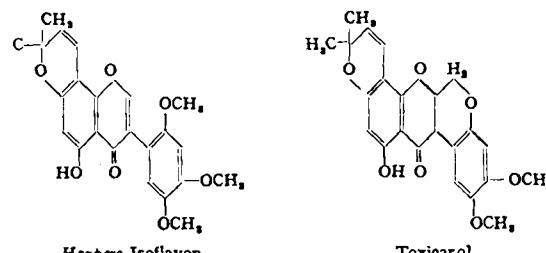
Wir halten es jedoch für den erfolgversprechendsten Weg zur praktischen Synthese von Rotenoiden, nach diesem letztgenannten Prinzip zu verfahren. Während das in die Synthese eingehende Phenol weitgehend variiert werden kann, und somit wahrscheinlich auch ein leichter zugänglicher Vertreter für die Syn-

<sup>20)</sup> H. A. Offe, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1837 [1938].

<sup>21)</sup> Harper, J. Chem. Soc. [London] 1940, 1181. W. Hilton, R. W. H. O'Donnell, F. P. Reed, A. Robertson, G. L. Rusby, J. Chem. Soc. [London] 1936, 423.

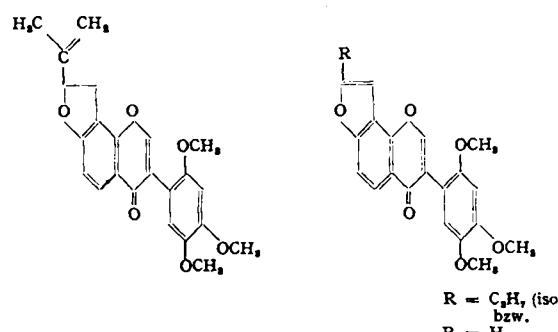
these Verwendung finden darf, ist die Chromencarbonsäure vorerst nicht zu ersetzen. Einzig Zahl und Stellung ihrer Methoxyl-Gruppen sind hier variabel. Es wäre interessant, zu untersuchen, ob nicht eines der einfachsten Rotenoide, wie es aus Resorcin und Chromencarbonsäure selbst unter dem Einfluß von HF entstehen würde, eine insektizide Wirkung zeigt.

Wenn man sich überlegt, wie die Pflanze wohl derartige komplizierte Moleküle aufbauen mag, ergibt sich eine weitere noch rein hypothetische Möglichkeit, zu Rotenoiden zu gelangen. Man darf vielleicht annehmen, daß die Pflanze zunächst ein Isoflavanon-Derivat aufbaut, in das sie nachher Formaldehyd oder eine dem Formaldehyd entsprechende zellmögliche Verbindung einfügt. Diese Möglichkeit wird dadurch nahegelegt, daß Harper<sup>20, 21)</sup> unter den Inhaltsstoffen von *Derris malaccensis* einen Stoff fand, dem



Tab. XXI

er Isoflavonstruktur zuschrieb. Durch weitere Untersuchungen Harper konnte diese Annahme gestützt werden<sup>20, 21)</sup>. Gleichzeitig wurde eine Reihe derartiger Isoflavone synthetisiert, die dem Rotenon, Isorotenon bzw. Ellipton entsprechen (Tab. XXII):



Tab. XXII

Sie zeigen keine insektizide Wirksamkeit.

Alle Rotenoidsynthesen indes führen unvermeidlich zu Racematen. Sämtliche Rotenoide (Tab. II) besitzen an der Verknüpfung der Ringe B und C zwei asymmetrische C-Atome, einige wie das Rotenon, darüber hinaus noch ein weiteres. Es ist nun bekannt, daß die optischen Antipoden von Naturstoffen oft quantitativ verschiedene Wirkungen zeigen. Wieweit dies bei den Rotenoiden der Fall ist wissen wir noch nicht.

Wie man sieht, ist die Aufgabe der Rotenoidsynthese zwar schon erheblich ihrer Lösung entgegengeschritten, aber noch keineswegs endgültig gelöst.

### Pyrethrum-Wirkstoffe

Noch schwieriger liegen die Verhältnisse bei den Pyrethrum-Stoffen. Während man über die Konstitution der Rotenoide weitgehend unterrichtet ist, haben wir über einen Teil des Molekels der Pyrethrine noch keine genaue Kenntnis.

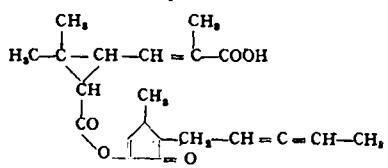
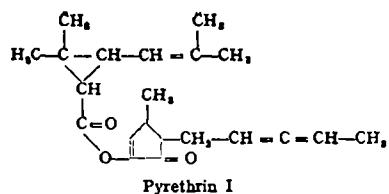
Nach den Arbeiten von *Staudinger* und *Ruzicka*<sup>22)</sup> sowie *Haller* und *La Forge*<sup>23)</sup> kennen wir im wesentlichen zwei Stoffe mit Pyrethrum Wirkksamkeit aus den Blüten von *Chrysanthemum cinerariifolium*. Es sind dies das sogenannte Pyrethrin I und Pyrethrin II. Beide wurden ursprünglich angesehen als Ester des gleichen Alkohols mit zwei verschiedenen, einander nahestehenden Säuren, der *Chrysanthemum-monocarbonsäure* und der *Chrysanthemum-dicarbonsäure*:

<sup>22)</sup> Harper, J. Chem. Soc. [London] 1940, 1178.

<sup>23)</sup> Harper, J. Chem. Soc. [London] 1942, 595.

<sup>24)</sup> Staudinger u. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 7, 442, 448, 177, 201, 212, 236, 245, 377, 390, 406 [1924].

<sup>25)</sup> Haller u. La Forge, J. org. Chem. 3, 543 [1939]. Vgl. auch La Forge u. Acree, J. org. Chem. 6, 208 [1941]. — Vgl. <sup>24, 25)</sup>.

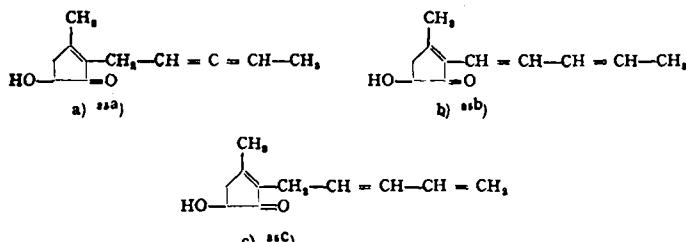


Tab. XXIII

Während man überraschender Weise die Konstitution der beiden Cyclopropancarbonsäuren sehr bald erkannt hatte und dann auch die Chrysanthemum-monocarbonsäure synthetisierte, ist man bis heute noch nicht ganz genau über die Natur des ungesättigten Alkohols, mit dem diese Säuren verestert sind, unterrichtet. Die widersprüchsvollen Ergebnisse bei den Untersuchungen führten erst in der neuesten Zeit zu dem Schluß, daß der Alkoholanteil der Pyrethrine ebenfalls nicht einheitlich sei<sup>34)</sup>. Nach West sollen nicht weniger als sechs sehr ähnliche Verbindungen den Komplex des ehemals als einheitlich angesehenen „Pyrethrolons“ ausmachen und zwar die d- und die d,l-Form des Pyrethrolons, die d- und die d-l-Form eines geometrischen Isomeren des Pyrethrolons und die d- und d,l-Form eines um ein C-Atom in der Seitenkette ärmeren Stoffes, des Cinerolons (vgl. Tab. XXV).

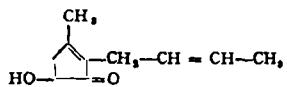
Allen diesen Stoffen gemeinsam ist ein Cyclopenten-Ring, der die mit der Chrysanthemum-carbonsäure veresterbare Hydroxyl-Gruppe, eine Keto-Gruppe, eine Methyl-Gruppe und eine Seitenkette mit 4 bzw. 5 C-Atomen trägt. Die Stellung der Methyl-Gruppe zur ungesättigten Seitenkette ist sicher erwiesen durch die Synthese des Tetrahydropyrethrins, eines aus dem Pyrethron durch energische Hydrierung hervorgehenden Cyclopentanon-Derivats<sup>35)</sup>. Durch dieselbe Synthese u. a. wird auch belegt, daß die Seitenkette des Pyrethrolons unverzweigt ist.

Über die Stellung der Doppelbindungen im Cyclopenten-Ring und in der Seitenkette der Stoffe des „Pyrethron-Komplexes“ herrscht dagegen noch keine Übereinstimmung. Im wesentlichen standen für Pyrethron zur Diskussion die Formeln mit einem kumulierten und einem konjuguierten Doppelbindungssystem in der Seitenkette:



Tab. XXIV

Für den Bestandteil des „Pyrethron-Komplexes“ mit 4 C-Atomen in der Seitenkette, das Cinerolon<sup>36)</sup>, gilt folgende Formulierung (Tab. XXV) als wahrscheinlich:



Tab. XXV

Der Versuch, seine Konstitution durch Synthese eines entsprechenden Cinerons zu erweisen, hat zu einem Isomeren geführt<sup>37)</sup>.

Weder die beiden Chrysanthemumsäuren noch das Pyrethron allein sind imstande, Insekten zu töten. Verestert man jedoch

<sup>34)</sup> La Forge c. s., J. org. Chem. 9, 242 [1944]; 10, 106, 114, 222 [1945].  
West, J. Chem. Soc. [London] 1946, 463.

<sup>35)</sup> Staudinger u. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 7, 258 [1922].

<sup>36a)</sup> Staudinger u. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 7, 177 [1924]; La Forge u. Acree, J. org. Chem. 7, 416 [1942]; La Forge u. Barthel, J. org. Chem. 9, 242 [1941].

<sup>36b)</sup> Gillam u. West, J. Chem. Soc. [London] 1942, 671.

<sup>36c)</sup> R. B. Woodward nach La Forge u. Barthel, J. org. Chem. 9, 244 [1944];

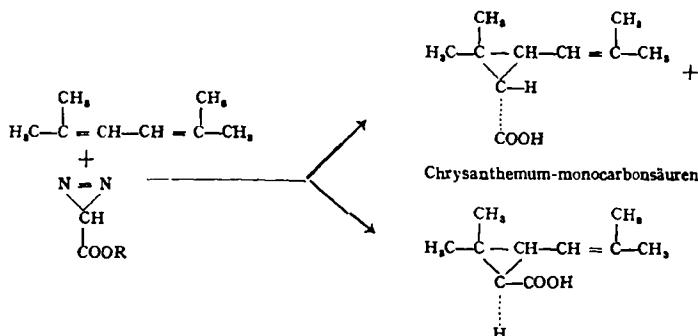
West, J. Chem. Soc. [London] 1945, 412.

<sup>37)</sup> La Forge u. Barthel, J. org. Chem. 9, 244 [1944]; 10, 106, 114 [1945].

<sup>38)</sup> Harper, J. Chem. Soc. [London] 1946, 892.

die Spaltstücke, so erhält man die Wirksamkeit zurück. Von beiden Pyrethrinen ist das Pyrethrin I das aktiver.

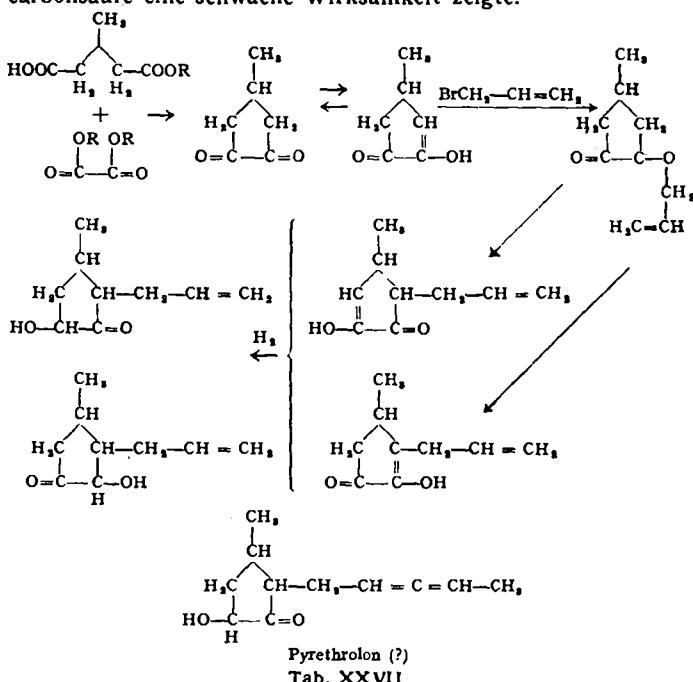
Die erwähnte Synthese der Chrysanthemum-mono-carbonsäure geht aus vom 2,5-Dimethyl-2,5-hexadien. Dieser Stoff wird mit Diazoessigester kondensiert, um so ein Gemisch von cis- und trans-Chrysanthemum-monocarbonsäureester zu liefern.



Tab. XXVI

Die Hauptaufgabe künftiger synthetischer Versuche auf diesem Gebiet liegt in einer guten Synthese des Pyrethrolons oder eines Stoffes, der Pyrethrolon bei der Veresterung mit Chrysanthemum-monocarboxylic acid voll ersetzen kann.

Unter den vielen Versuchen, die zur Auffindung eines Alcohols angestellt wurden, der, mit einer Chrysanthemumsäure verestert, insektizid wirksam gewesen wäre, sei nur einer als Beispiel erwähnt (Tab. XXVII). Staudinger und Ruzicka<sup>38)</sup> kondensierten Methylglutarsäureester mit Oxalester zu einem Diketon. Vom Enol dieses Ketons stellten sie den Allylather dar, der bei der Claisenschen Verschiebung in ein untrennbares Isomerengemisch überging. Bei anschließender Hydrierung der Isomeren entstand ein ebenfalls nicht getrenntes Gemisch von Allyl-cyclopentanketooalkoholen, das nach seiner Veresterung mit Chrysanthemum-monocarboxylic acid eine schwache Wirksamkeit zeigte.



Tab. XXVII

Es ist eine große Anzahl ähnlicher ungesättigter Ketoalkohole dargestellt und nach Veresterung ohne ein besonderes Ergebnis auf Wirksamkeit geprüft worden. Selbst auf ganz andersartige Alkohole wie Zimtalkohol sind diese Versuche ausgedehnt. Ebenso hat man die aus dem Naturprodukt gewonnenen Pyrethrolone mit sehr vielen anderen Säuren, besonders Cyclopropan-carbonsäuren verestert. Auch hier hat man nur bei zwei Säuren, die der Chrysanthemum-monocarboxylic acid sehr ähneln, einen Erfolg gesehen.

Die Hauptaufgabe in der Chemie der Pyrethrum-Stoffe besteht somit zunächst noch in einer ganz sicheren Konstitutionsaufklärung für den Pyrethron-Teil der Moleköl und sodann in der Synthese eines solchen Cyclopentanons.

Eingeg. am 1. Juni 1947 [A 53].

<sup>38)</sup> Staudinger u. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 7, 406 [1924].