

Wissenschaftlicher Teil.

619. K. W. Merz und G. Schmidt:

Über die giftigen Inhaltsstoffe der Samen von *Tephrosia Vogelii*¹⁾.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 30. Oktober 1934.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft.)

Es ist bekannt, daß Substanzen, die als Fischgifte wirken, mitunter als Arzneimittel, besonders als Anthelmintika, Verwendung finden. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend wurde schon vor längerer Zeit eine Untersuchung der Samen von *Tephrosia Vogelii*, einer tropischen Papilionazee, begonnen, über deren Ergebnisse nunmehr berichtet werden soll.

Die Droge lieferten deutsche Pflanzer aus Angola durch Vermittlung des Kolonialwirtschaftlichen Komitees, dem wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

Wenn auch die besonders für Fische, aber auch für Regenwürmer giftigen Inhaltsstoffe der Samen mit den gebräuchlichen Wurmmitteln nicht in Wettbewerb treten können, so ergaben sich bei ihrer chemischen Bearbeitung doch eine Reihe nicht uninteressanter Tatsachen und Zusammenhänge.

Über die Giftstoffe der Blätter von *Tephrosia* und ihre konstitutionellen Beziehungen zum Rotenon, dem Giftstoff der Derriswurzel, liegen eine Reihe von Arbeiten vor (Clark, Butenandt, La Forge, Takei, Kariyone, Haller, Smith²⁾), während die Samen dieser Pflanze noch nicht untersucht sind.

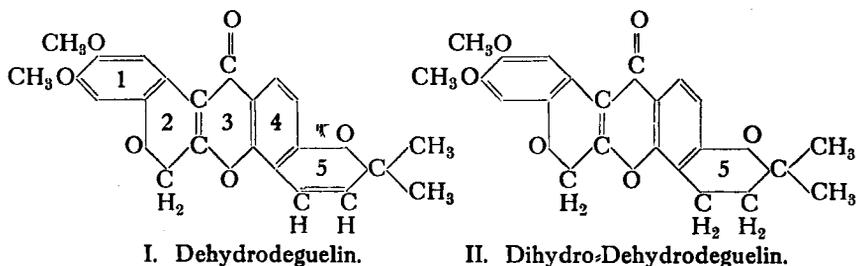
Die linsengroßen, nierenförmigen, schwarzbraunen Samen enthielten 39% Protein, 10,5% fettes Öl und 5% Asche. Vorversuche mit Fischen als Testobjekt hatten ergeben, daß mit Petroläther die Fettstoffe, durch nachfolgende Azetonextraktion die giftigen Bestandteile ausgezogen werden können. Mit dem in Versuchsteil näher beschriebenen Verfahren wurde ein Kristallgemisch erhalten, dessen Trennung in die einzelnen Bestandteile schwierig war, da diese sich Lösungsmitteln gegenüber fast völlig gleich verhielten. Durch langwieriges fraktioniertes Kristallisieren wurden schließlich drei einheitliche Substanzen mit konstanten Schmelzpunkten isoliert, für welche die Namen Dehydrodeguelin (Schmp. 232 bis 233°) $C_{23}H_{26}O_6$, allo-Tephrosin (Schmp. 194 bis 195°) $C_{23}H_{22}O_7$, iso-Deguelin (Schmp. 168°) $C_{23}H_{22}O_6$ gebraucht werden sollen.

¹⁾ Vergl. K. W. Merz, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 270, 362 (1932).

²⁾ Literatur bei Butenandt und Mitarbeitern, LIEBIGS Ann. 464, 235 (1928); 494, 17; 495, 172 (1932); 506, 158 (1933). E. P. Clark, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2461 (1930); 53, 313, 729, 2007, 3431 (1931); 54, 3000, 4454 (1932); 55, 759 (1933).

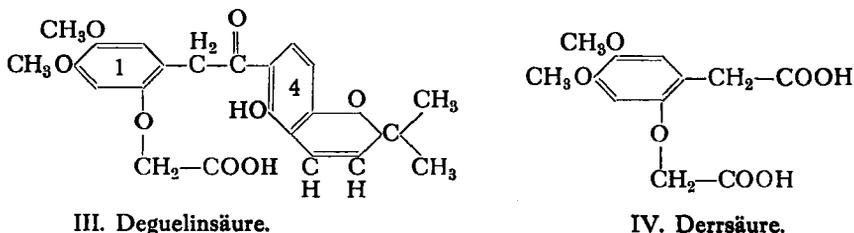
Das Dehydrodeguelin ist schon von Clark (a. a. O.) beschrieben. Es ist in den Blättern der *Tephrosia Vogelii* nicht aufgefunden worden, sondern wurde aus Deguelin³⁾ und Tephrosin⁴⁾ mit chemischen Methoden erhalten. Aus den Samen dieser Pflanze wurde es nunmehr direkt in größerer Menge isoliert.

Die Befunde Clarks über diese Substanz, der er und Bute-
nandt (a. a. O.) die Formel I zuerteilen, konnten auch bezüglich des aus dem Samen dargestellten Dehydrodeguelins voll bestätigt werden. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinosyd wurde nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff Dihydro-Dehydro-
deguelin (Formel II) erhalten, welches die von Clark angegebenen Eigenschaften⁵⁾ aufwies.



Wie später gezeigt wird, hat die Hydrierung an der Doppel-
bindung des dimethylierten Pyranringes (Ring 5) eingesetzt.

Durch die Einwirkung von Zinkstaub in alkoholischer Kalilauge entstand aus Dehydrodeguelin unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser und unter Sprengung der Ringe 2 und 3 Deguelinsäure (Formel III), die mit der von Clark⁶⁾ beschriebenen Säure völlig übereinstimmte.



Die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe wurde schon von Clark (a. a. O.) gezeigt. Darüber hinaus konnte nun in der Deguelinsäure die Carbonylgruppe direkt nachgewiesen

³⁾ E. P. Clark, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 315 (1931).

⁴⁾ E. P. Clark, ebenda 53, 731 (1931).

⁵⁾ E. P. Clark, ebenda 53, 2370 (1931).

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 53, 316 (1931).

werden: bei genügend langer Einwirkung von Hydroxylamin erhält man ein schön kristallisiertes Oxim.

Bei der Methylierung der Deguelinsäure mit Diazomethan fielen blaßgelbe feine Blättchen in theoretischer Ausbeute an, die sich durch eine violettrote Eisenchloridreaktion und ihre Unlöslichkeit in wässriger Sodalösung (in Natronlauge sind sie bei gelindem Erwärmen löslich) als Methylester erwiesen⁷⁾. Das diorthosubstituierte Phenolhydroxyl der Deguelinsäure reagierte nicht mehr mit Diazomethan.

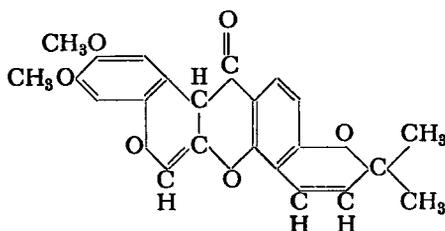
Bei der Methoxylbestimmung wurde ein auf drei Methoxylgruppen stimmender Wert erhalten. Durch die konzentrierte Jodwasserstoffsäure hat eine Esterspaltung unter quantitativer Bildung von Methyljodid stattgefunden, wie das z. B. für den Salizylsäuremethylester bekannt ist⁸⁾.

Durch Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung wurde die Deguelinsäure zu Derrsäure (Formel IV) abgebaut.

allo-Tephrosin.

Die Hauptmenge des aus den Samen gewonnenen Kristallgemisches bestand aus allo-Tephrosin. Die Substanz kristallisierte in farblosen Prismen vom Schmp. 194 bis 195°. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung paßten auf die Formel $C_{22}H_{22}O_7$.

Das optisch inaktive allo-Tephrosin enthält zwei Methoxylgruppen. Trotzdem es beim Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure in Eisessig unter Wasserabspaltung Dehydrodeguelin lieferte, ist es mit dem Tephrosin oder dem iso-Tephrosin nicht identisch. Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat wurde nämlich nicht, wie von Clark (a. a. O.) angegeben, wiederum gelbes Dehydrodeguelin, sondern eine in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz, das später näher beschriebene iso-Dehydrodeguelin (Formel V) erhalten.



V. iso-Dehydrodeguelin.

Ebensowenig stimmten alle nachfolgend beschriebenen Derivate des allo-Tephrosins mit den entsprechenden des Tephrosins bzw. iso-Tephrosins überein. Seine Azetylverbindung, die (auch nach

⁷⁾ Vgl. Meyer, Lehrb. d. org. chem. Method., 4. Aufl., S. 754, 756.

⁸⁾ Lautemann, Liebigs Ann. 125, 13 (1863).

dem Trocknen im Vakuum) bei 120.5° schmolz, spaltete beim Erhitzen auf 180° unter Aufbrausen Essigsäure ab, wurde sofort wieder fest und erwies sich nun als iso-Dehydrodeguelin. Nach acht-tägigem Stehen im Exsikkator oder an der Luft war der Schmelzpunkt des azetylierten allo-Tephrosins von 120.5 auf 180° gestiegen, ohne daß an den gut ausgebildeten, farblosen Kristallen auch mikroskopisch irgendeine Veränderung festzustellen gewesen wäre. Das hochschmelzende, offenbar stabile allo-Tephrosinacetat, dessen Analysen mit dem niedrig schmelzenden übereinstimmten, wurde nach dem Schmelzen sofort wieder fest und war unter Abspaltung von Essigsäure gleichfalls in iso-Dehydrodeguelin übergegangen. Die Azetylbestimmungen und die Elementaranalysen ergaben übereinstimmend, daß das allo-Tephrosin nur eine azetylierbare Hydroxylgruppe besitzt.

Beim Umestern mit *p*-Toluolsulfosäure nach Freudenberg wurde aus dem Azetylallo-Tephrosin Dehydrodeguelin (I), beim Verseifen mit Alkali nicht das Ausgangsmaterial, sondern das später beschriebene iso-allo-Tephrosin (Schmp. 202°) erhalten.

Die Hydrierung des allo-Tephrosins verlief nicht glatt. In Eisessig mit Platin wurden rund 1.3 Mol Wasserstoff aufgenommen und man erhielt große, farblose Kristalle in einer Ausbeute, die nur 60% des Ausgangsmaterials entspricht. Während die Analysen auf eine Verdoppelung des Moleküls unter Abspaltung eines Mols Wasser hinwiesen:



ergab schon die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Benzol nur das einfache Molekül.

Bei der Azetylierung des hydrierten allo-Tephrosins in Pyridin mit Essigsäureanhydrid erhält man feine farblose Nadeln. Die nur eine Azetylgruppe enthaltende Verbindung hat die Formel $C_{23}H_{23}O_7 \cdot COCH_3$. Beim Behandeln der Azetylverbindung mit *p*-Toluolsulfosäure (Freudenberg) wurde (analog wie beim Azetylallo-Tephrosin, das hierbei Dehydrodeguelin lieferte) Dihydro-Dehydrodeguelin gebildet. Dieser Befund zeigt, daß das allo-Tephrosin wie auch das Dehydrodeguelin nur im α -Pyranring (Ring 5) hydriert wird. Es wäre sonst nicht möglich, daß bei der Hydrierung des Dehydrodeguelins einerseits und bei der Entazetylierung des azetylierten allo-Tephrosins andererseits dieselbe Substanz entsteht.

Das ganze Verhalten des hydrierten allo-Tephrosins deutet darauf hin, daß ihm mit größter Wahrscheinlichkeit die monomere Formel ($C_{23}H_{24}O_7$) zukommt.

Bei der Oxydation des allo-Tephrosins mit Kaliumpermanganat kommt man zu einer Dikarbonsäure $C_{23}H_{22}O_{11}$, die nach scharfem Trocknen bei 170° schmilzt. Der Versuch, die allo-

Tephrosindikarbonsäure in alkalischer Lösung mit Hydroperoxyd weiter zu oxydieren, verlief negativ. Allerdings trat unter dem Einfluß des Alkalis eine Isomerisierung zu der bei 211° schmelzenden iso-*allo*-Tephrosindikarbonsäure ein. Clark hat bei der Oxydation des Tephrosins mit Kaliumpermanganat nebeneinander zwei Dikarbonsäuren der Formel $C_{23}H_{22}O_{11}$ erhalten⁹⁾: eine wasserfreie, die bei 220° schmilzt, und eine mit drei Molekülen Wasser kristallisierende Säure vom Schmp. 127 bis 128°, die beim Stehen an der Luft langsam das Wasser verliert und nach dem Trocknen bei 175 bis 177° schmilzt. Bei der *allo*-Tephrosindikarbonsäure war es nicht möglich, einen bestimmten Kristallwassergehalt festzustellen.

Bei der Überführung von *allo*-Tephrosindikarbonsäure in iso-*allo*-Tephrosindikarbonsäure scheint es sich um denselben Vorgang zu handeln wie bei der Umwandlung des *allo*-Tephrosins in iso-*allo*-Tephrosin, die gleichfalls unter dem Einfluß von Alkali verläuft.

iso-*allo*-Tephrosin.

Wurde *allo*-Tephrosin in mit gasförmigem Ammoniak gesättigtem Methanol einige Tage stehengelassen, so erhielt man eine in farblosen Prismen kristallisierende stickstofffreie Substanz der Formel $C_{23}H_{22}O_7$, die man auch beim Verseifen des Azetyl-*allo*-Tephrosins mit Alkalien bekommen hatte. Sie soll als iso-*allo*-Tephrosin bezeichnet werden¹⁰⁾.

Wurde aus iso-*allo*-Tephrosin mit Schwefelsäure Wasser abgespalten, so erhielt man nicht — wie beim *allo*-Tephrosin — Dehydrodeguelin, sondern iso-Dehydrodeguelin (Formel V).

Beim Azetylieren in Pyridin mit Essigsäureanhydrid entstand ein Monoazetyl-iso-*allo*-Tephrosin, das ebenso wie das Azetyl-*allo*-Tephrosin nach dem Schmelzen unter Essigsäureabspaltung in iso-Dehydrodeguelin überging. Durch die Bildung eines Monoazetyl-derivates ist bewiesen, daß durch den Ammoniak keine Aufspaltung

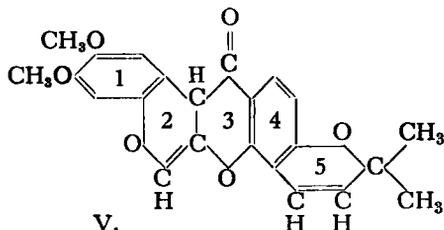
⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 55, 759 (1933).

¹⁰⁾ Nach Abschluß dieser Arbeit teilten La Forge und Haller (Journ. Amer. chem. Soc. 56, 1620 [1934]) mit, daß sie aus Deguelin mit Wasserstoffsuperoxyd ein „Oxydeguelin C“ (also ein Isomeres der Tephrosine) erhalten haben, von dem sie weder kristallisierte Derivate noch (mit Zink und Alkali) kristalline Reduktionsprodukte fassen konnten. Mit Mineralsäuren kann daraus auch kein Wasser abgespalten werden. Trotz des fast gleichen Schmelzpunktes (203°) kann also das „Oxydeguelin C“ nicht mit dem iso-*allo*-Tephrosin (oder auch dem *allo*-Tephrosin) identisch sein. Die beiden Autoren beschreiben weiterhin sechs isomere Rotenolone, die sich durch optische und geometrische Isomerie unterscheiden und geben Hinweise auf die konfigurative Zusammengehörigkeit von vier Rotenolonen mit dem Tephrosin und iso-Tephrosin. Diese Befunde stützen unsere Ansicht über die Konstitution des *allo*-Tephrosins und des iso-*allo*-Tephrosins.

des Dihydro- γ -pyronringes (Ring 3) nach Art der Butin-Butein-Umlagerung¹¹⁾ eingetreten ist.

Die Hydrierung des iso- α -Tephrosins in Eisessig hatte ein überraschendes Ergebnis: nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff konnte eine farblose Substanz der Formel $C_{25}H_{26}O_8$ isoliert werden. Das iso- α -Tephrosin scheint demnach hydriert und gleichzeitig unter dem Einfluß des Platins verestert worden zu sein. Leider konnte aus Mangel an Material eine Azetylbestimmung nicht ausgeführt werden.

iso-Dehydrodeguelin.

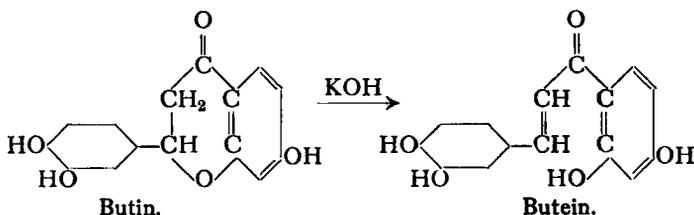


Das iso-Dehydrodeguelin (Formel V) wurde schon mehrfach erwähnt. Es entstand:

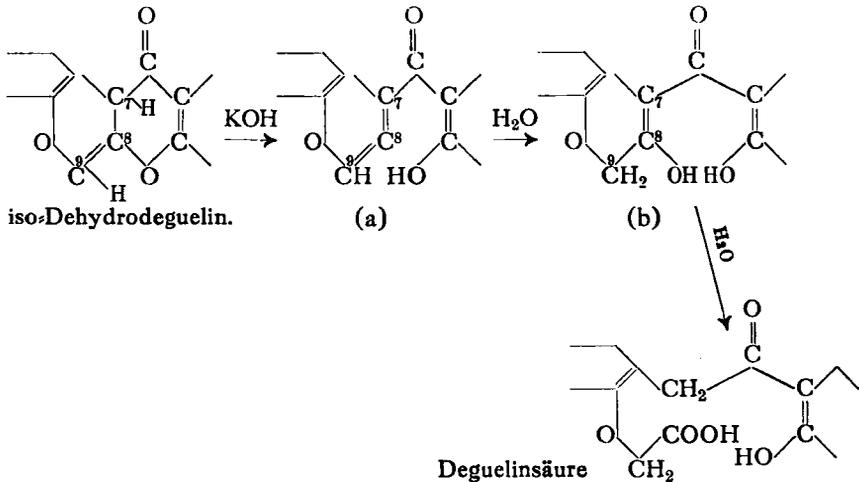
1. beim Behandeln von α -Tephrosin mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat,
2. beim Erhitzen des Azetyl- α -Tephrosins und des Azetyl-iso- α -Tephrosins über den Schmelzpunkt,
3. aus iso- α -Tephrosin bei mäßigem Erwärmen mit Schwefelsäure und Eisessig.

Wurde iso-Dehydrodeguelin (Schmp. 235 bis 236°) in alkalischer Lösung mit Zinkstaub behandelt, so resultierte Deguelinsäure (Formel III), die auf gleiche Weise aus Dehydrodeguelin erhalten worden war. Zur Erklärung dieser Reaktion kann man wohl annehmen, daß unter dem Einfluß des Alkalis zuerst eine Art Butin-Butein-Umlagerung¹¹⁾ eintritt, indem das H-Atom von C (7) unter gleichzeitiger Öffnung des Dihydro- γ -pyronringes verlagert wird. Das hypothetische Zwischenprodukt (a) würde zuerst an die Doppelbindung zwischen C (8) und C (9) unter Bildung von (b) Wasser an-

¹¹⁾ Vgl. Meyer-Jakobson, 2. Bd., 3. Teil, S. 784 (1920); Buteinandt, LIEBIGS Ann. 494, 23 (1932).

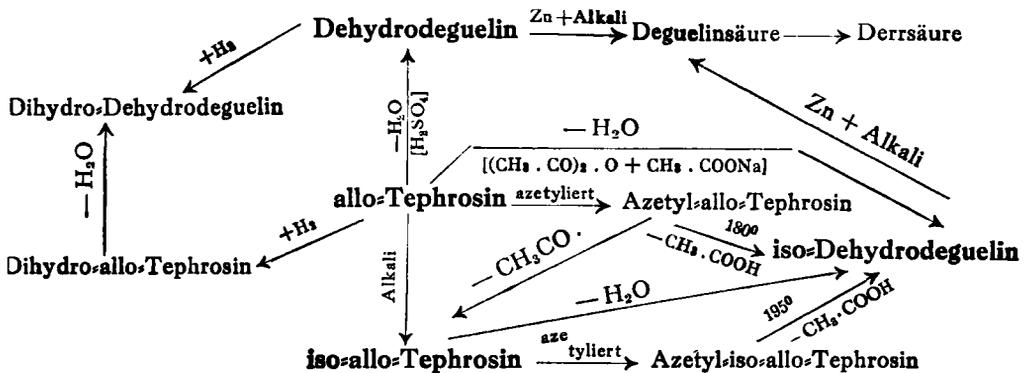


lagern. Diese gleichfalls hypothetische Verbindung ginge dann unter Sprengung der Doppelbindung zwischen C (7) und C (8) in Deguelinsäure über:



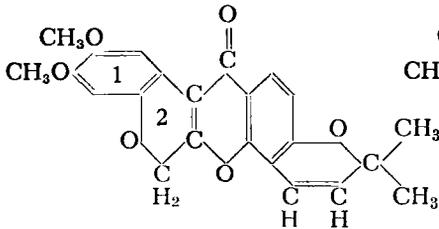
Mehrere Versuche, iso-Dehydrodeguelin mit Schwefelsäure und Eisessig in Dehydrodeguelin umzulagern, waren ohne Erfolg.

Faßt man die bisherigen Befunde kurz zusammen, so ergibt sich folgendes (vgl. die tabellarische Übersicht):

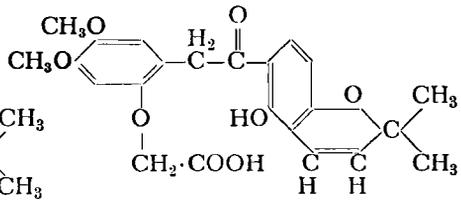


Aus iso-Dehydrodeguelin entsteht in gleicher Weise wie aus Dehydrodeguelin (I) Deguelinsäure (III). allo-Tephrosin geht durch die Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig oder mit *p*-Toluolsulfosäure unter Wasserabspaltung in Dehydrodeguelin über. Auf der andern Seite erhält man über die Azetylverbindung des allo-Tephrosins iso-Dehydrodeguelin (beim Erhitzen des allo-Tephrosins mit Natriumazetat und Essigsäureanhydrid scheint sich

intermediär die Azetylverbindung zu bilden, die aber unter sofortiger Abspaltung der Essigsäure iso-Dehydrodeguelin liefert).

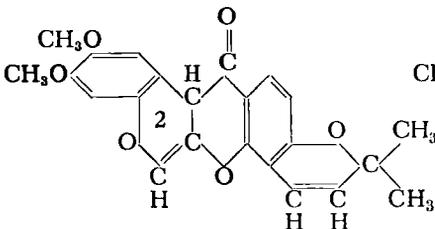


I. Dehydrodeguelin.

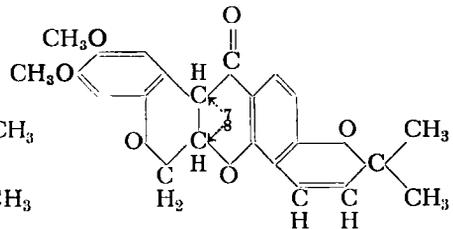


III. Deguelinsäure.

Aus diesen Gründen scheint sich das iso-Dehydrodeguelin nur durch eine andere Lage der Doppelbindung im Pyranring 2 von dem Dehydrodeguelin zu unterscheiden. Unter Berücksichtigung der für das Dehydrodeguelin aufgestellten Konstitutionsformel (I) läßt sich für das iso-Dehydrodeguelin mit ziemlicher Sicherheit die Formel V ableiten. Für diese Formulierung spricht auch die Tatsache, daß das Dehydrodeguelin, welches eine konjugierte Doppelbindung besitzt, gelb ist, während das iso-Dehydrodeguelin farblose Kristalle bildet.

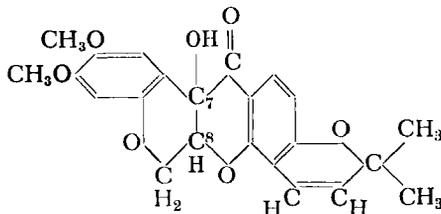


V. iso-Dehydrodeguelin.



VI. Deguelin.

Butenandt und Clark geben dem Deguelin (C₂₃H₂₂O₆) die Formel VI. Während nun Butenandt¹²⁾ in dem von Clark (a. a. O.) beschriebenen Tephrosin, das als ein Oxydeguelin betrachtet wird, der Hydroxylgruppe die Stellung am C-Atom 7 zuweist, läßt Clark diese Frage offen.

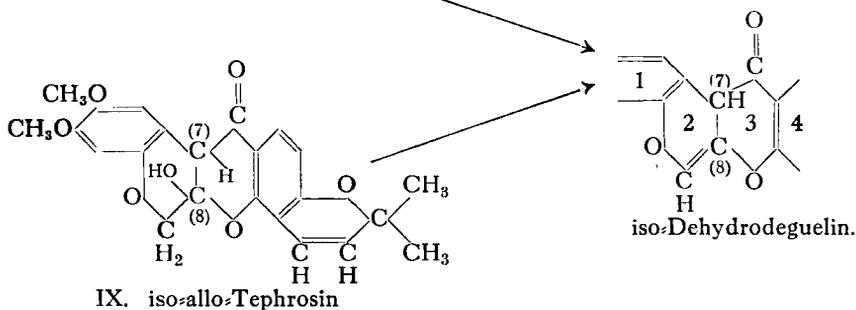
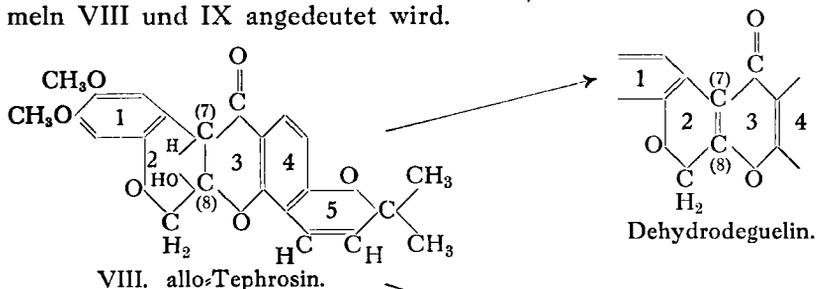


VII. Tephrosin (nach Butenandt).

¹²⁾ Butenandt, LIEBIGS Ann. 495, 176 (1932).

Da dieser in einer peruanischen Cubéwurzel ein Isomeres des Tephrosins, das er als *iso*-Tephrosin bezeichnet, gefunden hat¹³⁾, glaubt er, daß sich dieses vom Tephrosin dadurch unterscheidet, daß in ihm die Hydroxylgruppe am zweiten der in Frage kommenden C₂-Atome (C₈) sitzt. Er hat aber weder aus Tephrosin noch aus *iso*-Tephrosin *iso*-Dehydrodeguelin erhalten. Die Formel VIII, bei der die Hydroxylgruppe an dem C₂-Atom 8 sitzt, muß dem *allo*-Tephrosin zukommen; denn nur für diese Stellung der Hydroxylgruppe ist die Bildung von Dehydrodeguelin und *iso*-Dehydrodeguelin zu erklären.

Aus *iso*-*allo*-Tephrosin (IX) wurde in keinem Falle Dehydrodeguelin erhalten, sondern nur *iso*-Dehydrodeguelin. Berücksichtigt man das eigenartige Verhalten der Derivate des *allo*-Tephrosins und die Tatsache, daß dieses sich leicht in die isomere Form überführen läßt, so scheint es nicht ausgeschlossen, daß das *iso*-*allo*-Tephrosin die stabile Form ist, wofür sein ganzes Verhalten spricht. Es läge dann ein Fall von *cis*-*trans*-Isomerie vor, wie sie durch die Formeln VIII und IX angedeutet wird.



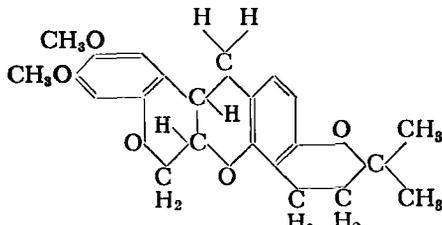
iso-Deguelin.

iso-Deguelin konnte nur in äußerst geringen Mengen aus dem Samen isoliert werden. Die Substanz kristallisierte in farblosen Nadeln oder Plättchen und schmolz bei 167 bis 169°. Sie war ebenfalls optisch inaktiv. Bei längerem Erwärmen reduzierte *iso*-Deguelin ammoniakalische Silbernitratlösung. Aus den Elementaranalysen, der Molekulargewichtsbestimmung und seinen Derivaten ergab sich seine Summenformel zu C₂₃H₂₂O₆; es ist also isomer mit Deguelin und

¹³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 54, 4454 (1932).

Rotenon. Wie später gezeigt wird, gehört es jedoch mit Sicherheit zur Deguelingruppe. Es lieferte ein schön kristallisiertes Oxim (Schmp. 233 bis 234°).

Wurde iso-Deguelin in essigsaurer Lösung mit Platinoxid als Katalysator hydriert, so erhielt man nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff eine Substanz der Formel $C_{23}H_{26}O_5$ (XII), die bei 153 bis 154° schmilzt und als Dihydro-desoxy-iso-Deguelin aufgefaßt werden muß¹⁴⁾.

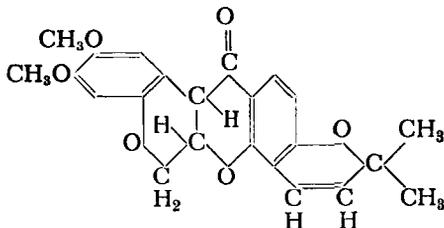


XII. Dihydro-desoxy-iso-Deguelin.

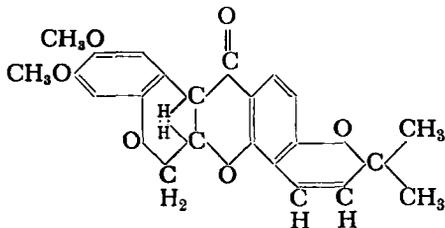
Durch milde Oxydation mit Kaliumferrizyanid in alkalischer Lösung gelang es, das iso-Deguelin in iso-Dehydrodeguelin überzuführen.

Sehr eigenartig verhielt sich das iso-Deguelin beim Versuch, es in Pyridinlösung mit Essigsäureanhydrid zu azetylieren: Nachdem der Ansatz längere Zeit gestanden hatte, wurde keine Azetylverbindung, sondern Dehydrodeguelin (Schmp. 232 bis 233°) erhalten.

Es scheint nicht ausgeschlossen, daß das iso-Deguelin ein cis-trans-Isomeres des Deguelins ist und daß diese Substanzen durch die Formeln (X und XI) wiedergegeben werden können.



X. iso-Deguelin.



XI. Deguelin.

¹⁴⁾ Nach Butenandt (LIEBIGS Ann. 464, 256 [1928]) wird beim Hydrieren von Rotenon in essigsaurer Lösung Dihydro-desoxy-Rotenon erhalten (Schmp. 168°).

Da sich iso-Deguelin offenbar sehr leicht oxydieren läßt, mußte es auch gelingen, diesen Körper in allo-Tephrosin oder sein Isomeres überzuführen, d. h. es mußte verhindert werden können, daß gleichzeitig mit der Aufnahme von Sauerstoff Wasser abgespalten wurde. Diese Annahme konnte voll bestätigt werden. Wurde iso-Deguelin in schwach alkalischer alkoholischer Lösung zwei Tage lang stehen gelassen, so konnte iso-allo-Tephrosin isoliert werden. Im Anschluß an diesen Versuch wurde iso-Deguelin genau so behandelt, wie bei der Darstellung aus den Samen verfahren worden war: es wurde in der gerade ausreichenden Menge Azeton gelöst, die Lösung mit Äther verdünnt, mit Natronlauge durchgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein farbloses Kristallgemisch, das durch Umkristallisieren in zwei Teile getrennt werden konnte: in einen, der bei 160 bis 163°, und einen zweiten, der bei 170 bis 175° schmolz. Eine weitere Trennung war wegen der geringen Menge Substanz nicht mehr möglich; immerhin konnte gezeigt werden, daß durch diese Behandlung das iso-Deguelin so verändert wird, daß Fraktionen entstehen, die auch beim Aufarbeiten des Rohkristallisates aus den Samen angefallen waren.

Diese letzten Versuche machen es nicht unwahrscheinlich, daß die ursprünglichen Inhaltsstoffe der Tephrosiasamen bei der Aufarbeitung unter dem Einfluß des Alkalis weitgehend verändert wurden. Es scheinen hier ganz ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie sie Takei¹⁵⁾ beim Rotenon beobachtet hat.

Man könnte annehmen, daß nicht das allo-Tephrosin ursprünglich in den Samen enthalten ist, sondern erst bei der Aufarbeitung unter dem Einfluß von Alkali und Luft entsteht. Daß durch länger dauernde Alkalieinwirkung aus iso-Deguelin iso-allo-Tephrosin entsteht, konnte ja experimentell gezeigt werden. Man könnte das allo-Tephrosin als relativ stabiles Zwischenprodukt der Oxydation von iso-Deguelin zu iso-allo-Tephrosin auffassen. Diese Ansicht erhält eine sehr gute Stütze durch die Auffassung von Takei und Mitarbeitern¹⁶⁾, nach der auch Tephrosin und iso-Tephrosin nicht ursprünglich in der Pflanze vorkommen, sondern durch Oxydation aus Deguelin entstehen. So wird auch die Angabe von Clark¹⁷⁾ verständlich, daß eine neue Sendung Cubéwurzel nur Rotenon und Deguelin, aber kein Tephrosin enthielt, welches letzteres er früher aus dieser Wurzel erhalten hatte.

¹⁵⁾ Takei und Mitarbeiter berichten, daß das dem Deguelin nahe verwandte Rotenon in schwach alkalischer Lösung aus der Luft schnell ein Atom Sauerstoff aufnimmt und in Rotenolon übergeht (Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 479 [1933]).

¹⁶⁾ Takei, Miyajima und Ono, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 1826 (1933).

¹⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 3007 (1932).

Zur pharmakologischen Prüfung wurde aus praktischen Gründen nur das ursprüngliche Kristallgemisch, das allo-Tephrosin und das Dehydrodeguelin benutzt. Abgesehen von der sehr starken Giftigkeit dieser Substanzen für Fische, die der der Blatinhaltsstoffe gleichkommt¹⁸⁾, wirken alle drei auf Regenwürmer lähmend. Die Wirkung tritt allerdings nur langsam ein. Am giftigsten für diese Tiere ist das ursprüngliche Kristallgemisch, das z. B. noch in Verdünnung 1:100 000 bis 1:110 000 nach 7 bis 8 Stunden eine starke Lähmung hervorruft, die durch wiederholtes Einbringen der Tiere in frisches Wasser nicht zu beseitigen ist. Auch mit allo-Tephrosin erhält man nicht auswaschbare Lähmungen, während der mit dem noch etwas schwächer wirkenden Dehydrodeguelin erhaltene gleichartige Effekt auswaschbar ist.

Die Wirkung aller drei Präparate auf Askariden *in vitro* ist nicht so stark wie auf Regenwürmer. Auch an der mit Askariden infizierten Katze zeigten die Präparate in Dosen von 3×0.1 g (in Abständen von je einer Stunde eingegeben) keine wurmtreibende Wirkung¹⁹⁾.

Was schließlich die Giftigkeit für Warmblüter angeht, so ergab sich, daß die tödliche Dosis des (hier allein geprüften) Kristallgemisches bei 0.01/20 g Maus, die noch erträgliche Dosis bei 0.006 bis 0.007/20 g Maus liegt.

Beschreibung der Versuche.

Aufarbeitung der Tephrosia-Samen.

1 kg grob gemahlener Samen wurde durch Ausziehen mit Petroläther im Soxhleth'schen Extraktionsapparat vollkommen vom Öl befreit. Das Samenmehl wurde anschließend in gleicher Weise mit Azeton völlig erschöpft. Der Azetonrückstand stellte einen dickflüssigen, grünschwarzen Sirup dar, der in 300 ccm Äther aufgenommen und einmal mit 15 ccm, dann noch zweimal mit je 10 ccm 15%iger Natronlauge kurz durchgeschüttelt und anschließend dreimal mit je 20 ccm Wasser gewaschen wurde. Aus der gelben ätherischen Lösung schied sich alsbald ein hellgelbes Kristallisat ab, dessen Menge bei längerem Stehen stark zunahm. Die Ausbeute betrug 0.28 bis 0.31% des Drogengewichtes.

Die Kristalle schmolzen zwischen 184 und 187°. Bei der Betrachtung unter dem Mikroskop erwiesen sie sich als nicht einheitlich: neben feinen gelben Nadeln waren farblose, derbe Prismen vorhanden.

Die Trennung der einzelnen Bestandteile des Kristallgemisches machte große Schwierigkeiten, da ihre Löslichkeitsverhältnisse sehr ähnlich sind. Sie konnten daher nur durch häufig wiederholte fraktionierte Kristallisation getrennt werden.

Das Rohprodukt wurde in der dreifachen Menge heißem Chloroform gelöst und die Lösung mit dem vierfachen Volumen heißem Methanol versetzt. Die sofort beginnende Kristallisation wurde nach einer Stunde unterbrochen, die Mutterlauge nach je einer Stunde wieder abgesaugt und schließlich eingengt. Die Trennung gelang bei einer Außentemperatur von 16 bis 19° am

¹⁸⁾ Vgl. Gersdorff, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1897 (1931).

¹⁹⁾ Für die Durchführung dieser Versuche bin ich der Firma Hoffmann-La Roche zu Dank verpflichtet.

besten, während ober- oder unterhalb dieses Temperaturbereichs kaum ein wesentlicher Erfolg zu verzeichnen war.

Schließlich wurden drei Körper erhalten:

1. Zitronengelbe Nadeln oder Prismen vom Schmp. 232 bis 233° = Dehydrodeguelin.
2. Farblose Prismen vom Schmp. 194 bis 195° = allo-Tephrosin.
3. Farblose Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 167 bis 168° = iso-Deguelin.

I. Dehydrodeguelin²⁰⁾.

Das Dehydrodeguelin kristallisierte aus Chloroform-Methanol bei schneller Abkühlung in feinen gelben Nadeln, bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels in großen, gut ausgebildeten derben Prismen vom Schmp. 232 bis 233°. Es war ziemlich leicht löslich in Chloroform und Azeton, schwerer in Eisessig; in Äther, Alkohol und Methanol war es nur recht schwer, in Petroläther, Wasser und Ligroin nicht löslich.

5.090 mg Sbst. (im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getr.²¹⁾): 13.045 mg CO₂, 2.42 mg H₂O. — 5.071 mg Sbst. (im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getr.): 13.035 mg CO₂, 2.30 mg H₂O. — 3.802 mg Sbst.: 4.460 mg AgJ. — 3.310 mg Sbst.: 3.855 mg AgJ.

C₂₁H₁₄O₄(OCH₃)₂. Ber.: C 70.37, H 5.14, (OCH₃)₂ 15.8.
Gef.: C 69.92, 70.11; H 5.3, 5.14; (OCH₃)₂ 15.5, 15.4.

Dihydro-Dehydrodeguelin.

Eine Lösung von 1 g Dehydrodeguelin in 80 ccm Eisessig wurde mit 0.1 g Platinoxid bei 67 bis 70° hydriert. Nach dem Filtrieren kristallisierten aus der Lösung feine gelbe Nadelchen vom Schmp. 255 bis 257° aus. Aus Chloroform-Äthanol wiederholt umkristallisiert, schmolz der Körper bei 266 bis 267°²²⁾.

0.1178 g Sbst.: 0.3110 g CO₂, 0.061 g H₂O. — 4.884 mg Sbst.: 12.475 mg CO₂, 2.460 mg H₂O. — 3.471 mg Sbst.: 4.095 mg AgJ.

C₂₁H₁₆O₄(OCH₃)₂. Ber.: C 70.03, H 5.63, (OCH₃)₂ 15.73.
Gef.: C 69.61, 69.66, H 5.60, 5.63; (OCH₃)₂ 15.6.

Deguelinsäure²³⁾.

Ein Gemisch von 1 g Dehydrodeguelin, 2 g Zinkstaub und 30 ccm einer 10%igen alkoholischen Kaliumhydroxydlösung wurde eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt und vom Zink dekantiert. Der Zinkrückstand wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, die vereinigten Filtrate mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt, mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene, getrocknete und auf 10 ccm eingeeengte

²⁰⁾ Vgl. Clark, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 313 bis 317 (1931).

²¹⁾ Die Mikroanalysen wurden von Dr.-Ing. Schoeller, Berlin-Schmargendorf, ausgeführt.

²²⁾ Schmelzpunkt stimmt mit Angaben von Clark überein [Journ. Amer. chem. Soc. 53, 2372 (1931)], der als Analysenwert C 69.85, H 5.79, OCH₃ 15.5 angibt.

²³⁾ Clark, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 316 (1931).

Ätherlösung schied 0.65 g farblose Kristalle vom Schmp. 186 bis 187° ab. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus 50%igem Methanol oder Azeton erhielt man farblose Nadeln und Platten vom Schmp. 188 bis 189°. Die Säure gab in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung.

0.1311 g Sbst.: 0.3107 g CO₂, 0.0661 g H₂O.

C₂₀H₁₇O₄(OCH₃)₂COOH. Ber.: C 64.47, H 5.65.
Gef.: C 64.6, H 5.64.

Oxim der Deguelinsäure.

Eine Lösung von 0.5 g Deguelinsäure in der eben hinreichenden Menge absolutem Alkohol wurde mit 0.5 g Hydroxylaminazetat unter Zusatz von 5 Tropfen Eisessig 10 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Dann wurde die Substanz mit Wasser gefällt und aus Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Es resultierten farblose Kristalle, die bei 168 bis 169° (Zersetzung) schmolzen.

3.240 mg Sbst.: 0.095 ccm N (20°, 775 mm).

C₂₀H₁₇O₃(OCH₃)₂COOH.NOH. Ber.: N 3.2. Gef.: N 3.4.

Deguelinsäuremethylester.

Zu einer Lösung von 0.3 g Deguelinsäure in 4 ccm Chloroform wurden 10 ccm einer gesättigten ätherischen Diazomethanolösung allmählich zugegeben und das Gemisch zwei Tage lang bei 5 bis 10° stehengelassen. Dann wurde das Chloroform-Äthergemisch abgedunstet und der kristalline Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 0.29 g feine gelbliche Blättchen erhalten, die bei 125 bis 126° schmolzen. Die Substanz löste sich nicht mehr in wässriger Sodalösung, wohl aber in Natronlauge bei schwachem Erwärmen. In alkoholischer Lösung gab sie eine rotviolette Eisenchloridreaktion.

3.098 mg Sbst. (bei 60° im Hochvakuum über P₂O₅ getr.): 4.990 mg AgJ. —
5.271 mg Sbst.: 12.530 mg CO₂, 2.83 mg H₂O.

C₂₀H₁₇O₄(OCH₃)₂COOCH₃. Ber.: C 65.12, H 5.93. (OCH₃)₃ 21.03.
Gef.: C 64.86, H 6.0. (OCH₃)₃ 21.27.

Derrsäure.

Eine Lösung von 2 g Deguelinsäure in 25 ccm 5%iger Kalilauge wurde bei 60° in kleinen Anteilen mit 7 ccm 30%igem Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Das überschüssige H₂O₂ wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbade zerstört, die Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Äther hinterließ 0.7 g Kristalle vom Schmp. 165 bis 166°. Aus *n*-Dibutyläther umkristallisiert, schmolzen die orangefarbenen Kristalle bei 167 bis 168°²⁴⁾.

0.1208 g Sbst. (bei 100° im Vakuum über P₂O₅ getrocknet): 0.2364 g CO₂, 0.0572 g H₂O.

C₁₀H₈O₅(OCH₃)₂. Ber.: C 53.33, H 5.18.
Gef.: C 53.39, H 5.3.

²⁴⁾ Vgl. Clark, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 2371 (1931).

II. allo-Tephrosin.

Die Substanz vom Schmp. 194 bis 195° kristallisierte in farblosen, stark lichtbrechenden Prismen. Sie war sehr leicht löslich in Chloroform, leicht in Eisessig und Azeton, schwer in absolutem Alkohol, kaum in Methanol und Äther. In Wasser, Petroläther und Ligroin war das allo-Tephrosin unlöslich; seine Chloroformlösung lenkte die Ebene des polarisierten Lichts nicht ab.

Molekulargewicht (nach Beckmann):

0.2548 g Sbst. in 22.3376 g Benzol: $\Delta = 0.141^\circ$. — 0.2630 g Sbst. in 21.4723 g Benzol: $\Delta = 0.152^\circ$.

$C_{21}H_{16}O_5(OCH_3)_2$. Ber.: 410.2. Gef.: 414, 413.

4.840 mg Sbst. (bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet): 12.025 mg CO_2 , 2.36 mg H_2O . — 3.332 mg Sbst.: 3.885 mg AgJ.

$C_{21}H_{16}O_5(OCH_3)_2$. Ber.: C 67.30, H 5.41, $(OCH_3)_2$ 15.12.
Gef.: C 67.7, H 5.4, $(OCH_3)_2$ 15.4.

Azetylverbindung.

Eine Lösung von 2 g allo-Tephrosin in 12 ccm Pyridin und 12 ccm Essigsäureanhydrid wurde nach dreitägigem Stehen bei 16 bis 20° mit 24 ccm Methanol versetzt und vorsichtig mit Wasser gefällt. Die fast weisse amorphe Fällung war leicht in Methanol, Athanol und Azeton löslich. Aus verdünntem Azeton erhielt man gut ausgebildete Kristalle vom Schmp. 119.5 bis 120.5°. Erhitzte man weiter bis 180°, so brauste die Substanz stark auf und wurde sofort wieder fest, um erneut bei 235° zu schmelzen.

Nach achttägigem Stehen im Exsikkator oder an der Luft schmolz die Azetylverbindung bei 179 bis 180°, brauste auf und wurde bei 182° wieder fest. Dieser letzte Schmelzpunkt (179 bis 180°) blieb auch nach erneutem Umkristallisieren erhalten.

4.991 mg Sbst. (Schmp. 119.5 bis 120.5°): 12.070 mg CO_2 , 2.63 mg H_2O . — 4.818 mg Sbst. (Schmp. 179 bis 180°): 11.645 mg CO_2 , 2.560 mg H_2O . — 3.161 mg Sbst. (Schmp. 179 bis 180°): 2.93 mg AgJ. — 0.2374 g Sbst.: 2.47 ccm $n/5$ KOH (nach Freudenberg).

$C_{21}H_{15}O_5(OCH_3)_2 \cdot COCH_3 + CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ (M. g. 510.2).

Ber.: C 65.85, H 5.93, $(OCH_3)_2$ 12.15, $COCH_3$ 8.43.
Gef.: C 65.9, 65.9, H 5.9, 5.9, $(OCH_3)_2$ 12.2, $COCH_3$ 9.0.

Im Reaktionskolben der Freudenberg-Bestimmung fielen beim Abkühlen gelbe Kristalle an, die nach dem Auswaschen mit Wasser aus Chloroform-Methanol umkristallisiert wurden. Die feinen gelben Nadelchen schmolzen bei 232 bis 233°. Ihr Mischschmelzpunkt mit Dehydrodeguelin, mit dem sie auch in den übrigen Eigenschaften übereinstimmten, ergab keine Depression.

Verseifung.

0.0773 g Azetyl-allo-Tephrosin wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 5 ccm $n/10$ Kalilauge eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wurde die überschüssige Lauge mit $n/10$ Salzsäure zurücktitriert (Phenolphthalein). Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde mit

Äther ausgeschüttelt, dieser nach dem Trocknen verdampft und der kristalline Rückstand aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle vom Schmp. 201 bis 202° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit dem später beschriebenen isoallo-Tephrosin gab keine Depression.

0.0773 g Sbst.: 1.55 ccm n_{D}^{20} KOH.

Ber.: Mol.-Gew. 510.2. Gef.: Mol.-Gew. 498.

iso-Dehydrodeguelin.

0.2 g Azetylallo-Tephrosin wurden im Paraffinbade auf 180° erhitzt. Die Substanz brauste stark auf und wurde alsbald wieder fest.

Mittels der Kakodylreaktion konnte nachgewiesen werden, daß Essigsäure abgespalten worden war.

Das wasserunlösliche Produkt der thermischen Zersetzung kristallisierte aus Chloroform-Methanol in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 235 bis 236°, die sich durch ihre Eigenschaften und den übereinstimmenden Mischschmelzpunkt als mit dem später auch auf anderem Wege erhaltenen iso-Dehydrodeguelin identisch erwiesen.

5.073 mg Sbst.: 13.035 mg CO₂, 2.330 mg H₂O. — 3.378 mg Sbst.: 3.840 mg AgJ.

C₂₁H₁₄O₄(OCH₃)₂. Ber.: C 70.37, H 5.14, (OCH₃)₂ 15.8.
Gef.: C 70.1, H 5.14, (OCH₃)₂ 15.0.

Hydrierung des allo-Tephrosins.

Eine Lösung von 3 g Sbst. in 80 ccm Eisessig wurde unter Zugabe von 0.1 g Platinoxid bei Zimmertemperatur und unter gewöhnlichem Druck hydriert. Es wurden insgesamt 230 ccm Wasserstoff aufgenommen. Die theoretische Menge Wasserstoff zur Hydrierung einer Doppelbindung beträgt 164 ccm. Die filtrierte Eisessiglösung wurde im Vakuum auf ein Viertel ihres Volumens eingeeengt und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Nach einiger Zeit wurden 1.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 177 bis 178° abgesaugt. Wiederholt aus verdünntem Azeton und verdünntem Alkohol umkristallisiert, schmolz die Substanz schließlich bei 181 bis 182°. Sie stellte farblose Prismen dar, die sich leicht in Alkohol, Azeton, Methanol und Eisessig lösten; in Wasser, Petroläther und Ligroin waren sie unlöslich.

Molekulargewicht (nach Beckmann): 0.2139 g Sbst. in 15.1089 g Benzol; $d = 0.190^{\circ}$.

Gef.: Mol.-Gew. 381.5.

4.980 mg Sbst. (bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ getr.): 12.470 mg CO₂, 2.71 mg H₂O. — 3.090 mg Sbst.: 3.555 mg AgJ. — 0.1221 g Sbst.: 0.3044 g CO₂, 0.0650 g H₂O. — 4.671 mg Sbst.: 11.710 mg CO₂, 2.54 mg H₂O. — 5.074 mg Sbst.: 12.720 mg CO₂, 2.76 mg H₂O. — 3.222 mg Sbst.: 3.845 mg AgJ.

C₄₆H₄₆O₁₃ (806.3).
Ber.: C 68.45, H 5.75, (OCH₃)₄ 15.38.

C₂₃H₂₄O₇ (412.2).
Ber.: C 66.98, H 5.81, (OCH₃)₂ 15.0.
Gef.: C 68.29, 68.0, 68.37, H 6.08, 5.96, 6.08, (OCH₃)₂ 15.2, 15.7.

Azetylierung.

Eine Lösung von 0.4 g des Hydrierungsproduktes in 2 ccm Pyridin und 2.5 ccm Essigsäureanhydrid wurde nach fünftägigem Stehen bei Zimmertemperatur vorsichtig mit 5 ccm Methanol versetzt, wobei starke Erwärmung eintrat. Nach dem Erkalten der Lösung kristallisierten einige Nadeln aus, deren Menge durch allmähliches Zugeben von Wasser stark zunahm. Die in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 266°. Sie war ziemlich leicht löslich in Chloroform und Eisessig, schwer in Methanol, Alkohol, Äther und Azeton.

5.196 mg Sbst.: 12.540 mg CO₂, 2.690 mg H₂O. — 0.3024 g Sbst.: 3.45 ccm n/5 KOH (nach Freudenberg).

C₂₃H₂₃O₇ · CO · CH₃. Ber.: C 66.05, H 5.77, COCH₃ 9.47.
Gef.: C 65.82, H 5.79, COCH₃ 9.81.

Im Reaktionskolben der Freudenberg-Bestimmung kristallisierten beim Erkalten feine gelbe Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol bei 266 bis 267° schmolzen und mit Dihydro-Dehydrodeguelin identisch waren.

allo-Tephrosindikarbonsäure.

Eine Lösung von 2 g allo-Tephrosin in 120 ccm reinstem Azeton wurde bei 15 bis 17° vorsichtig und allmählich unter dauerndem Rühren in kleinen Portionen mit 4 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt. Nachdem die Lösung entfärbt war, wurde der braunsteinhaltige Niederschlag abgesaugt, einige Male mit Azeton gewaschen und mit 70 ccm Wasser ausgekocht. Die abfiltrierte wässrige Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Der aus Wasser umkristallisierte Ätherrückstand stellte schwach bräunlich gefärbte Platten dar, die bei 122 bis 124°, nach scharfem Trocknen bei 162 bis 163°, schmolzen. Aus 30%igem Methanol umkristallisiert, schmolz die Substanz bei 164 bis 170°, nach zweitägigem Trocknen über P₂O₅ im Vakuum bei 100°, schließlich bei 171°. Die entstandene Säure stellte feine Plättchen dar, die in Sodalösung unter Aufbrausen leicht löslich waren. Beim Liegen an der Luft nahm sie schnell Feuchtigkeit auf, wobei ihr Schmelzpunkt wieder sank.

4.860 mg Sbst. (bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ getr.): 0.049 mg Gewichtsverlust. — 4.811 mg Sbst.: 10.255 mg CO₂, 2.050 mg H₂O. — 2.959 mg Sbst.: 2.970 mg AgJ.

C₁₉H₁₄O₅(OCH₃)₂(COOH)₂. Ber.: C 58.21, H 4.68, (OCH₃)₂ 13.1.
Gef.: C 58.14, H 4.7, (OCH₃)₂ 13.2.

Isomerisierung der allo-Tephrosindikarbonsäure.

Eine Lösung von 1 g allo-Tephrosindikarbonsäure in 15 ccm 10%iger Kalilauge wurde bei 50 bis 60° in kleinen Anteilen mit 5 ccm 30%igem Wasserstoffsperoxyd versetzt. Gegen Ende der Reaktion wurde das Gemisch so lange auf 100° erhitzt, bis kein Sauerstoff mehr entwich. Dann wurde die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure

kongosauer gemacht, ausgeäthert und die getrocknete ätherische Lösung auf etwa 10 ccm eingeengt. Nach einiger Zeit waren 0.5 g einer farblosen Säure auskristallisiert, die bei 188 bis 190° unter Zersetzung schmolz. Aus Azeton-Äther umkristallisiert schmilzt sie schließlich bei 210 bis 211° (Zers.).

4.820 mg Sbst. (bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 getr.): 0.011 mg Gewichtsverlust. — 3.174 mg Sbst. (bei 100° im Hochvakuum über P_2O_5 getr.): 0.010 mg Gewichtsverlust. — 4.771 mg Sbst.: 10.170 mg CO_2 , 2.050 mg H_2O . — 3.164 mg Sbst.: 3.125 mg AgJ.

$C_{19}H_{14}O_5(OCH_3)_2(COOH)_2$. Ber.: C 58.21, H 4.68, $(OCH_3)_2$ 13.1.
Gef.: C 58.1, H 4.8, $(OCH_3)_2$ 13.0.

Dehydrodeguelin (aus allo-Tephrosin).

0.5 g allo-Tephrosin wurden in einer Mischung von 1.5 ccm konzentrierter Schwefelsäure mit 3 ccm Eisessig gelöst und die dunkelrote Lösung 20 Minuten bei 60 bis 65° gehalten. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit 30 ccm Wasser gefällt, abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Chloroform-Methanol wurden gut ausgebildete gelbe Nadeln erhalten, die in ihren Eigenschaften und dem Schmp. 232 bis 233° dem aus den Samen isolierten Dehydrodeguelin entsprachen. Auch der Mischschmelzpunkt mit Dehydrodeguelin ergab keine Depression.

iso-Dehydrodeguelin (aus allo-Tephrosin):

0.5 g allo-Tephrosin wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.5 g Natriumazetat zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die dunkelrote Lösung vorsichtig mit 10 ccm Methanol versetzt: es kristallisierten sofort feine blaßrötliche Nadeln aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol und Behandeln mit Tierkohle bei 235 bis 236° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit iso-Dehydrodeguelin, mit dem sie in den übrigen Eigenschaften Übereinstimmung zeigten, ergab keine Depression.

Deguelinsäure (aus iso-Dehydrodeguelin):

1 g iso-Dehydrodeguelin wurde in gleicher Weise, wie bei Dehydrodeguelin beschrieben, mit alkoholischem Kali und Zinkstaub behandelt. Es wurden 0.7 g farblose Kristalle erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Azeton bei 188 bis 189° schmolzen. Ihre Identität mit der auf anderem Wege erhaltenen Deguelinsäure wurde durch Übereinstimmung des Mischschmelzpunktes und der übrigen Eigenschaften nachgewiesen.

iso-allo-Tephrosin.

Eine Lösung von 0.5 g allo-Tephrosin in 40 ccm absolutem Alkohol wurde mit trockenem Ammoniak gesättigt. Nach einiger Zeit kristallisierte aus der dunkelrotbraunen Lösung ein farbloser, stickstofffreier Körper aus, der nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 202° schmolz.

0.1348 g Sbst.: 0.3311 g CO_2 , 0.0664 g H_2O . — 3.535 mg Sbst.: 4.070 mg AgJ.

$C_{21}H_{16}O_5(OCH_3)_2$. Ber.: C 67.3, H 5.41, $(OCH_3)_2$ 15.12.
Gef.: C 67.0, H 5.4, $(OCH_3)_2$ 15.2.

Azetylierung.

Eine Lösung von 0.3 g isoallo-Tephrosin in 2 ccm Pyridin wurde mit 2 ccm Essigsäureanhydrid drei Tage bei 18 bis 22° stehen gelassen, mit 4 ccm Methanol und hierauf mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Über Nacht kristallisierten 0.3 g einer farblosen Substanz aus. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Azeton und verdünntem Methanol schmolz sie bei 193 bis 194° unter Zersetzung, um sofort wieder fest zu werden und erneut bei 236° zu schmelzen.

4.791 mg Subst.: 11.690 mg CO₂, 2.290 mg H₂O. — 3.629 mg Subst.: 3.740 mg AgJ.

C₂₁H₁₅O₅(OCH₃)₂(CH₃CO). Ber.: C 66.34, H 5.35, (OCH₃)₂ 13.72.
Gef.: C 66.5, H 5.35, (OCH₃)₂ 13.6.

iso-Dehydrodeguelin (aus Azetyl-isoallo-Tephrosin).

20 mg der Azetylverbindung wurden, wie für das Azetylallo-Tephrosin schon beschrieben, durch Erhitzen über den Schmelzpunkt entazetyliert. Die dabei erhaltenen farblosen Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 235 bis 236°. Der Mischschmelzpunkt mit iso-Dehydrodeguelin zeigte keine Depression.

Hydrierung des isoallo-Tephrosins.

0.5 g isoallo-Tephrosin wurden in 20 ccm Eisessig mit 0.05 g Platinoxid hydriert. Es wurden 31 ccm Wasserstoff aufgenommen (= 1 Mol H₂). Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt, scharf getrocknet und aus Methanol und verdünntem Azeton umkristallisiert. Die Substanz stellte farblose Kristalle dar, die bei 193 bis 194° schmolzen.

4.480 mg Subst.: 10.870 mg CO₂, 2.35 mg H₂O. — 4.989 mg Subst.: 12.100 mg CO₂, 2.71 mg H₂O. — 5.565 mg Subst.: 5.570 mg AgJ.

C₂₅H₂₆O₈. Ber.: C 66.05, H 5.77, (OCH₃)₂ 13.65.
Gef.: C 66.1, 66.1, H 5.8, 6.1, (OCH₃)₂ 13.2.

Wasserabspaltung aus isoallo-Tephrosin.

50 mg isoallo-Tephrosin wurden mit 2 g konzentrierter Schwefelsäure und 4 g Eisessig eine Viertelstunde lang auf dem Wasserbade auf 60° erwärmt. Dann wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt, scharf abgesaugt, mehrmals mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol wurden farblose Kristalle erhalten, die bei 235 bis 236° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit iso-Dehydrodeguelin gab keine Depression.

III. iso-Deguelin.

Aus dem ursprünglichen Kristallgemisch ließ sich nur mit ziemlichen Schwierigkeiten eine in farblosen Nadeln oder Blättchen kri-

stallisierende Substanz isolieren, die schließlich einen konstanten Schmelzpunkt von 168° aufwies (iso-Deguelin). Ihre Löslichkeitsverhältnisse sind denen des allo-Tephrosins recht ähnlich; es war jedoch möglich, das iso-Deguelin aus den Mutterlaugen des allo-Tephrosins beim vorsichtigen Einengen zu erhalten.

iso-Deguelin reduzierte nach längerem Erwärmen ammoniakalische Silbernitratlösung. Es war optisch inaktiv.

Molekulargewicht (nach Beckmann). 0.2287 g Sbst. in 17.9182 g Benzol; $d = 0.176^{\circ}$.

$C_{23}H_{22}O_6$. Ber.: Mol.-Gew. 394.2. Gef.: Mol.-Gew. 371.3.

0.1238 g Sbst.: 0.3154 g CO_2 , 0.0621 g H_2O . — 0.1321 g Sbst.: 0.3362 g CO_2 , 0.0662 g H_2O . — 4.854 mg Sbst.: 12.350 mg CO_2 , 2.490 mg H_2O . — 3.243 mg Sbst.: 3.855 mg AgJ.

$C_{21}H_{16}O_4(OCH_3)_2$. Ber.: C 70.02, H 5.63, $(OCH_3)_2$ 15.73.
Gef.: C 69.5, 69.4, 69.4, H 5.61, 5.61, 5.7, $(OCH_3)_2$ 15.7.

Oxim.

Eine Lösung von 0.2 g iso-Deguelin in 12 ccm absolutem Alkohol wurde mit 0.2 g Hydroxylaminazetat unter Zusatz von drei Tropfen Eisessig zehn Stunden lang am Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde die Lösung mit wenig Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt, durch Erhitzen geklärt und langsam erkalten gelassen. Es kristallisierten farblose Nadeln und Plättchen vom Schmp. 229 bis 230° aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol schmolz das Oxim bei 233 bis 234°. Ausbeute: 0.15 g.

4.716 mg Sbst.: 11.690 mg CO_2 , 2.380 mg H_2O . — 3.120 mg Sbst.: 0.99 ccm N (23°, 745 mm). — 3.277 mg Sbst.: 3.870 mg AgJ.

$C_{21}H_{16}O_3(OCH_3)_2 \cdot NOH$. Ber.: C 67.46, H 5.66, N 3.42, $(OCH_3)_2$ 15.1.
Gef.: C 67.6, H 5.65, N 3.58, $(OCH_3)_2$ 15.6.

Dihydrodesoxyiso-Deguelin.

Eine Lösung von 0.8 g iso-Deguelin in 15 ccm Eisessig wurde mit 0.1 g Platinoxyd hydriert. Nach sechs Stunden waren 190 ccm Wasserstoff aufgenommen (19 bis 21°), was ungefähr 3 Mol Wasserstoff entspricht. Die vom Platin abfiltrierte Eisessiglösung wurde vorsichtig und allmählich mit 150 ccm Wasser versetzt. Der ausgefällte amorphe Körper wurde aus Äthanol und Methanol mehrere Male umkristallisiert und in farblosen Plättchen vom Schmp. 153 bis 154° rein erhalten.

Molekulargewicht (nach Rast). 0.232 mg Sbst. in 2.36 mg Kampfer; $d = 11.1^{\circ}$.

$C_{23}H_{26}O_5$. Ber.: Mol.-Gew. 382.2. Gef.: Mol.-Gew. 354.0.

4.962 mg Sbst.: 13.170 mg CO_2 , 3.070 mg H_2O .

$C_{21}H_{20}O_3(OCH_3)_2$. Ber.: C 72.28, H 6.86.
Gef.: C 72.39, H 6.9.

iso-Dehydrodeguelin (aus iso-Deguelin).

Zu einer noch warmen Lösung von 1 g iso-Deguelin in 50 ccm heißem Methanol wurden 8 ccm 10%ige alkoholische Kalilauge hinzugegeben, das Gemisch sofort in eine Lösung von 8 g Kaliumferrizyanid in 40 ccm Wasser gegossen und eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde es in 150 ccm Wasser eingetragen, das Reaktionsprodukt abgesaugt und scharf getrocknet. Schmp. 222°. Aus Alkohol, Chloroform-Petroläther und Chloroform-Methanol umkristallisiert, schmolz die in kleinen farblosen Nadeln kristallisierende Substanz bei 235 bis 236°. Der Mischschmelzpunkt mit iso-Dehydrodeguelin gab keine Depression. Ausbeute: 0.35 g.

Dehydrodeguelin aus iso-Deguelin.

Eine Lösung von 0.5 g iso-Deguelin in 3 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid wurde drei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach vorsichtigem Zusatz von 6 ccm Methanol wurde der Ansatz in 75 ccm Wasser gegossen. Der ausfallende amorphe Körper wurde aus Azeton und Chloroform-Methanol umkristallisiert und stellte gelbe Nadeln dar, die in ihrem Schmp. (232 bis 233°) und in ihren Eigenschaften mit dem Dehydrodeguelin übereinstimmten.

iso-allo-Tephrosin aus iso-Deguelin²⁵⁾.

0.2 g iso-Deguelin wurden in einer Lösung von 10 ccm Azeton mit 2 ccm $\frac{n}{10}$ Kalilauge zwei Tage lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde die Lösung mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt und zur Kristallisation gestellt. Es resultierte ein Kristallgemisch, das durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol in große rote und kleine farblose Prismen getrennt wurde. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 200 bis 202° und waren mit iso-allo-Tephrosin identisch. Die bei 240 bis 242° schmelzenden roten Kristalle konnten aus Mangel an Material nicht weiter untersucht werden.

0.2 g iso-Deguelin (Schmp. 168°) wurden in wenig Azeton gelöst und mit 20 ccm Äther versetzt. Die Lösung wurde einmal mit 2 ccm und noch zweimal mit je 1.5 ccm 10%iger Natronlauge durchgeschüttelt, darauf dreimal mit je 2 ccm Wasser gewaschen. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb eine farblose Kristallmasse, die durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol und Chloroform-Äther in zwei Fraktionen zerlegt wurde, welche bei 160 bis 163° bzw. 170 bis 175° schmolzen. Fraktionen dieser Art wurden auch beim Aufarbeiten des aus den Samen erhaltenen Rohkristallisates erhalten. Leider gelang es aus Materialmangel nicht, die Trennung bis zum reinen allo-Tephrosin durchzuführen.

²⁵⁾ Vgl. Butenandt, *LIEBIGS Ann.* **464**, 271 (1932).