

**16. Wilhelm Treibs: Über das Agropyren, einen natürlichen aromatischen *En-in*-Kohlenwasserstoff der Queckenwurzel.**

[Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium Dr. W. Treibs in Miltitz und dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 3. April 1945.)

Das ätherische Öl der Queckenwurzel besteht fast ausschließlich aus einem aromatischen *En-in*-Kohlenwasserstoff  $C_{12}H_{12}$ , dem Agropyren, dessen Konstitution mittels oxydativen Abbaus und Hydrierung ermittelt wurde. Das Agropyren ist der erste bisher festgestellte natürliche Vertreter dieser Kohlenwasserstoffklasse. Seine biologische Bildung in der Pflanze wird erörtert.

In den letzten Jahrzehnten sind eine Reihe von Säuren mit Acetylengruppen in natürlichen Ölen aufgefunden worden, und zwar in fetten als Glyceride, in ätherischen in Form von Estern niedermolekularer Fettalkohole. Eine isolierte Acetylenbindung trägt die Taririnsäure der Picramiaarten<sup>1)</sup>, konjugierte *En-in*-Dicarbonsäuren wurden aus *Lachnophyllum gossypinum*<sup>2)</sup> und aus der gemeinen Kamille (*Matricaria chamomilla*<sup>3)</sup>) isoliert. Von besonderem Interesse war die Entdeckung der Isansäure im Isanoöl<sup>4)</sup>, die wahrscheinlich zwei zueinander konjugierte dreifache Bindungen enthält. *En-in*- und *Diin*-Kohlenwasserstoffe sind bisher anscheinend als Naturprodukte noch nicht festgestellt worden.

Eine von Schimmel & Co. in Miltitz 1922 vorgenommene Destillation der Queckenwurzeln von *Agropyrum repens* (*Triticum repens*) ergab 0.052% eines ätherischen Öles von hellbrauner Farbe und von schwach aromatischem, etwas süßlichem Geruch (Konstanten siehe in der Tafel<sup>5)</sup>). Bei der 1944, also nach 22 Jahren, durchgeführten Wasserdampfdestillation und Fraktionierung des Öles aus dem Jahre 1922 wurde als Hauptanteil ein einheitlicher, innerhalb 3° übergehender Stoff in einer Ausbeute von 95% (Konstanten siehe in der Tafel) neben wenig Vorlauf und nichtflüchtigem Harzrückstand erhalten. Dieser also außerordentlich beständige Inhaltsstoff war frisch destilliert blaßgelb, wurde beim Stehen, besonders am Licht schnell tiefgelb und zeigte einen sehr charakteristischen, etwas süßlichen, äußerst anhaftenden aromatischen Geruch, der an den des Methylchavicol und Isochavibetols erinnerte. Nach der Bruttoformel  $C_nH_n$  lag ein stark ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff vor, der Agropyren genannt wurde. Als er bei Atmosphären-

<sup>1)</sup> A. Steger u. J. van Loon, Rec.Trav. chim. Pays-Bas 52, 593 [1933].

<sup>2)</sup> W. W. Williams, V. S. Smirnow, u. V. P. Goljmwow, Chem. Journ. Ser. A. Journ. allgem. Chem. (russ.) 5, 1195 [1935]; C. 1936 I, 3347.

<sup>3)</sup> N. A. Sörensen u. J. Stene, A. 549, 80 [1942].

<sup>4)</sup> A. Steger u. J. van Loon, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 59, 1156 [1940].

<sup>5)</sup> Gildemeister u. Hoffmann, Die ätherischen Öle (III. Aufl.), Bd. II, 390 [1929].

druck zum Sieden erhitzt wurde, polymerisierte er sich unter plötzlicher Reaktion und spontanem Weitersieden zu einer zähen, braunen Masse. Beim Kochen mit alkoholischer Lauge ging er schnell in ein festes, braunes Harz über. Beim Schütteln mit Salpetersäure (d 1.2) färbte er sich zunächst violett, dann tiefblau. Mit der Salpetersäure erwärmt verwandelte er sich unter plötzlicher heftiger Reaktion und Stickstoffdioxid-Entwicklung in ein aufgeblähtes, braunes, sprödes Harz. Diese Abwandlungen ließen das Vorhandensein konjugierter Doppelbindungen vermuten.

Durch erschöpfende katalytische Hydrierung mittels eines neutralen Nickelkatalysators bei 100° unter Druck, oder mittels eines Palladium-Bariumsulfat-Katalysators wurde das Agropyren in einen wasserklaren, gesättigten Kohlenwasserstoff  $C_{12}H_{18}$  übergeführt, der also aus dem Ausgangsstoff durch Absättigung von 3 Doppelbindungen entstanden war. Demnach kommt dem Agropyren die Formel  $C_{12}H_{12}$  zu. Permanganatoxydation in Acetonlösung führte nicht zu neutralen Oxydationsprodukten, sondern unter Verbrauch von etwa 7 bis 8 Sauerstoffatomen je Mol. sofort zu Säuren, wobei als Spaltstücke Benzoesäure und Oxalsäure festgestellt wurden. Der Queckenwurzel-Inhaltsstoff ist also ein Benzolkohlenwasserstoff der Formel  $C_6H_5 \cdot C_6H_7$ , der in der Seitenkette entweder 3 Doppelbindungen oder eine Doppelbindung und eine Acetylenbindung enthält. Er lagert 2 Bromatome je Mol., aber keinen Chlorwasserstoff an. Das Hexahydroagropyren  $C_{12}H_{18}$  entspricht in seinen Konstanten völlig dem *n*-Phenylhexan (vergl. die Tafel).

Durch Reduktion in alkoholischer Lösung mittels metallischen Natriums ließ sich das Agropyren in ein Tetrahydroagropyren  $C_{12}H_{16}$  von äußerst starkem Geruch überführen, womit bewiesen ist, daß die Doppelbindungen der Seitenkette zueinander konjugiert sind. Gegen ein Phenylhexatrien mit fortlaufender Konjugation  $C_6H_5 \cdot [CH:CH]_2 \cdot CH:CH_2$  sprechen die Konstanten des Agropyrens, insbesondere die Molrefraktion, welche keine Exaltation zeigt ( $C_{12}H_{16}$ , MR $\sqrt[3]{3}$ : Ber. 52.6, gef. 52.4). Ferner spricht dagegen die große Beständigkeit des Kohlenwasserstoffs und seine Unfähigkeit, unter milden Bedingungen Maleinsäureanhydrid als philodiene Komponente anzulagern. Die gleichen Gründe schließen, trotz Entstehung großer Mengen Benzoesäure beim Permanganatabbau, jegliche Konjugation des Phenylrestes mit dem Olefinsystem der Seitenkette aus. Das Tetrahydroagropyren  $C_{12}H_{16}$  ist auf Grund des Ozonabbaus, der einerseits zu Phenylpropionaldehyd, bzw. Phenylpropionsäure, andererseits zu Propionaldehyd führte, ein  $\gamma$ -Hexenyl-benzol mit unverzweigter Seitenkette der Formel  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CH_3$  (I). Beim Ozonabbau stets in geringer Menge festgestellter Benzaldehyd ist zweifellos nur das Ergebnis eines weitergehenden sekundären oxydativen Abbaus.

Ozonbehandlung des Agropyrens in Eisessig- oder in Chloroformlösung ergab als Spaltstücke Phenyllessigsäure und Essigsäure, niemals jedoch Formaldehyd. Eine endständige Methylengruppe ist also nicht vorhanden. Durch den Ozonabbau ist zugleich bewiesen, daß die Benzoesäure des Permanganatabbaus das Ergebnis einer sekundären, weitergehenden Oxydation ist.

Eine endständige Acetylengruppe wird durch die Unfähigkeit des Agropyrens zur Salzbildung ausgeschlossen.

Auf Grund vorstehender Ergebnisse kommen für den Kohlenwasserstoff des Queckenwurzelöls nur 2 *En-in*-Formeln in Betracht, die beide bei der Natriumreduktion durch 1.4-Anlagerung von Wasserstoff in  $\gamma$ -Hexenyl-benzol übergehen würden:



Ein Kohlenwasserstoff der Formel III müßte beim Ozonabbau Acetaldehyd ergeben, der aber niemals, weder als Dimedon-Kondensationsprodukt, noch als Dinitrophenylhydrazon faßbar war, wogegen die bei der gleichen Behandlung eines Kohlenwasserstoffs der Formel II zu erwartende Essigsäure in Form des Amylesters festgestellt werden konnte. Daneben entstand stets beim Ozonabbau des Agropyrens in sehr geringer Menge ein flüchtiges Spaltstück von der Reduktionsfähigkeit eines Aldehyds und durchdringendem acetylenartigem Geruch, das bislang noch nicht identifiziert werden konnte.

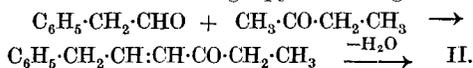
Das Agropyren des Queckenwurzelöls ist also ein aromatischer *En-in*-Kohlenwasserstoff der Konstitutionsformel II.

Im Gegensatz zur weitaus überwiegenden Mehrzahl der ätherischen Pflanzenöle ist das Queckenwurzelöl völlig einheitlicher Natur. Ein geringer, nach mehrmaligem Fraktionieren neben dem Agropyren anfallender Vorlauf von kaum 5% stammt zweifellos nicht aus den Queckenwurzeln selbst, sondern aus geringen Mengen verunreinigender Estragonwurzeln<sup>5)</sup>.

Tafel.  
Physikalische Konstanten von Queckenwurzelöl, Agropyren und Umwandlungsprodukten des Agropyrens.

		Sdp.	d <sub>20</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
Queckenwurzelöl .....	—	—	0.976	1.5537
Agropyren .....	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub>	140–143° (10 Torr.)	0.9744	1.5695
Hexahydroagropyren ...	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub>	216°	0.8607	1.4889
n-Phenylhexan <sup>6)</sup> .....	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub>	215°	0.8613	1.4900
Tetrahydroagropyren ..	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub>	222°	0.8806	1.5039

Was die biologische Bildung in der Pflanze und auch die mögliche synthetische Darstellung in vitro derartiger Verbindungen betrifft, so kann man vielleicht an die Erklärung von Sörensen und Stone<sup>3)</sup> über die physiologische Entstehung der analog gebauten, stark ungesättigten Lachnophyllum- und Matricariasäuren anknüpfen: Aus Phenylacetaldehyd und Methyl-äthylketon entsteht durch Aldolkondensation ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton, das durch Abspaltung eines Mol. Wasser in das Agropyren übergeht:



Der Firma Schimmel & Co. in Miltitz danke ich für Material und Unterstützung bei dieser Arbeit.

<sup>6)</sup> J. v. Braun u. H. Deutsch, B. 45, 2180 [1912].

## Beschreibung der Versuche.

## Agropyren.

Aus 100 g Queckenwurzelöl (Konstanten in der Tafel) wurde durch Wasserdampfdestillation und Fraktionierung bei 9 Torr ein Anteil (95 g) erhalten, der bei 140–143° überging (Konstanten in der Tafel), kein Pikrat bildete und mit Maleinsäureanhydrid in Benzol nicht reagierte.

$C_{12}H_{12}$  (156.1) Ber. C 92.25 H 7.75 Gef. C 92.21 H 7.56.

Permanganatoxydation des Agropyrens: 10 g Agropyren wurden in 250 g Aceton, das 20 ccm Wasser enthielt, langsam unter Eiskühlung und starkem Rühren mit 25 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt. Aus dem Aceton-Rückstand wurde der neutrale Anteil mittels Wasserdampfs abgeblasen, der aus unverändertem Agropyren (5 g) bestand. Die Salzlösung schied beim Ansäuern kristallisierte Benzoesäure aus (Analyse und Misch-Schmp.). Ihre Mutterlauge enthielt viel Oxalsäure (Titration und Kalksalz).

## Hexahydroagropyren.

A) 5 g Agropyren wurden ohne Verdünnungsmittel mit 3 g neutralem Nickelkatalysator bei 100° und 80 Atm. 5 Stdn. hydriert und mittels Widmer-Spirale fraktioniert (Konstanten des Hexahydroproduktes siehe in der Tafel).

$C_{12}H_{18}$  (162.1) Ber. C 88.81 H 11.19 Gef. C 89.04 H 11.10.

B) 3 g Agropyren nahmen in 30 ccm Aceton mit 3 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator geschüttelt in 3 Stdn. 1220 ccm (je Mol. etwa 3 Mol.) Wasserstoff auf (Konstanten wie A).

## Tetrahydroagropyren (I).

10 g Agropyren wurden in 250 ccm siedendem Alkohol mit 20 g Natrium reduziert. Das Reduktionsprodukt wurde nach der Wasserdampfdestillation mittels Widmer-Spirale fraktioniert und zeigte einen äußerst intensiven, anhaftenden, süßlichen, ester- und pilzartigen Geruch (Konstanten in der Tafel).

$C_{12}H_{16}$  (160.1) Ber. C 89.93 H 10.07 Gef. C 89.85 H 9.78.

Ozonabbau des Tetrahydroagropyrens: 10 g Tetrahydroprodukt wurden in 60 ccm Eisessig bis zum Verschwinden der Gelbfärbung durch Tetranitromethan mit Ozon behandelt und mit 30 g Zinkstaub wie üblich reduziert. Die ersten Anteile des Wasserdampfdestillates von starkem Aldehydgeruch gaben ein Dimedonkondensationsprodukt vom Schmp. 154–156°, das mit dem entsprechenden Derivat des Propionaldehyds keine Schmp.-Erniedrigung zeigte.

Der später mit Wasserdampf überdestillierende Anteil, ein Öl vom Geruch nach Phenylacetaldehyd, siedete unter 7 Torr bei 102°;  $d_4^{20}$  1.0405,  $n_D^{20}$  1.5248.

Oximitration:  $C_9H_{10}O$  (134.1) Ber. Äquiv.-Gew. 134.1 Gef. Äquiv.-Gew. 135.6.

Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 146–148°.

$C_{15}H_{14}O_4N_4$  (314.0) Ber. C 57.31 H 4.46 Gef. C 57.19 H 4.52.

Der zugrunde liegende Aldehyd ist also der Phenylpropionaldehyd  $C_9H_{10}O$ .

Aus dem mit Wasserdampf nicht flüchtigen Rückstand wurde ein in Natriumcarbonatlösung völlig lösliches Öl erhalten, das unter 9 Torr bei 100–105° überging ( $d_4^{20}$  1.050;  $n_D^{20}$  1.5041); beim Ansäuern seiner alkalischen Lösung kristallisierte Phenylpropionsäure vom Schmp. 46° (Misch-Schmp. mit Hydrozimsäure) neben anscheinend etwas Phenyllessigsäure.

## Ozonabbau des Agropyrens.

A) 10 g Agropyren in 60 ccm Eisessig gaben, auch nach langer Einwirkung von Ozon, noch starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan; es ist also ein konjugiertes ungesättigtes System vorhanden. Bei der Wasserdampfdestillation des mit 30 g Zinkstaub reduzierten Reaktionsproduktes ging sehr wenig Öl über, das nach Benzaldehyd, gleichzeitig aber stark acetylenartig roch, und in dem Benzaldehyd als Semicarbazon (Schmp. 219°,

Misch-Schmp., Analyse) nachgewiesen wurde. Aus dem angesäuerten, mit Wasserdampf nicht flüchtigen Anteil wurde ein in Natriumcarbonat-Lösung völlig lösliches, braunes, zähes Öl (7 g) gewonnen, das bei der Vakuumdestillation neben viel nicht flüchtigem Harzrückstand 2.5 g Phenylessigsäure gab, die aus Petroläther umkrystallisiert bei 78° schmolz (Misch-Schmelzp.).

$C_8H_8O_2$  (136.1) Ber. C 70.55 H 5.93 Gef. C 70.76 H 5.99.

B) 10 g Agropyren wurden auf die gleiche Art in 40 ccm Chloroform mit Ozon behandelt, wobei noch mehr Harzanteile als bei Versuch A entstanden. Die sauren Spaltprodukte wurden in Form der trockenen Natriumsalze mit Amylalkohol überschiehtet und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff-Gas in die Amylester übergeführt. Durch Destillation wurde ein Anteil vom Sdp. 138–140° und den Eigenschaften des Essigsäureamylesters ( $d_4^{20}$  0.8725) gewonnen.

## 17. Richard Kuhn und Helmut Beinert: Hemmstoffe der Carboxylase.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 14. Januar 1945.)

Es wurde der Einfluß verschiedener Stoffe, insbesondere von Benzo-, Naphtho- und Anthrachinonen auf die Aktivität hochgereinigter Hefecarboxylase untersucht. Am wirksamsten waren halogensubstituierte Chinone und Naphthazarine. 2-Brom-naphthazarin hemmte unter den eingehaltenen Bedingungen in einer Verdünnung von 1:2 000 000 zu 50%, „Aufgeschlitzte“ Chinone von der Art des  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylens  $H_3C \cdot CO \cdot CH: CH \cdot CO \cdot CH_3$  erwiesen sich gleichfalls als Hemmstoffe. Es waren etwa 7 Moleküle 2-Brom-naphthazarin zur Inaktivierung von 1 Mol. Carboxylase erforderlich.

*p*-Benzochinon war als wirksamer Hemmstoff mehrerer Fermentsysteme bekannt<sup>1)</sup>. In einer früheren Arbeit<sup>2)</sup> wurde die Hemmung von Hefecarboxylase durch Chinon festgestellt. Wegen der biologischen Bedeutung, die die Chinone in jüngster Zeit gewonnen haben—Benzochinone als bakteriostatische<sup>3)</sup> 4), spermicide<sup>5)</sup> und krebserregende<sup>6)</sup> Wirkstoffe, Naphthochinone als

1) L. Hellermann u. M. E. Perkins, Journ. biol. Chem. **107**, 241 [1934]; E. S. G. Barron, Journ. biol. Chem. **113**, 695 [1936]; W. Franke, A. **555**, 111 (S. 122) [1944]; Ztschr. physiol. Chem. **281**, 162 [1944]; A. V. Blagoveschensky u. T. A. Sorokina, Bull. Biol. Méd. exp. URSS **4**, 176 [1937], zit. nach C. **1938** II, 869; s. auch Ann. **13**, **14**, 15 in Fußn. 2.

2) R. Kuhn, u. H. Beinert, B **76**, 904 [1943].

3) S. Hilpert, Biochem. Ztschr. **166**, 71 [1925].

4) W. K. Anslow u. H. Raistrick, Biochem. Journ. **32**, 687 [1938]; A. E. Oxford, Chem. Industr. **61**, 189 [1942].

5) J. M. Gulland, Biochem. Journ. **26**, 32 [1932]; H. A. Lardy u. P. H. Phillips, Journ. biol. Chem. **148**, 333 u. 343 [1943].

6) N. Takizawa, Proceed. Imp. Acad. (Tokyo) **16**, 309 [1940]; Gann, Japan. Journ. Cancer Res. **34**, 158 [1940].