

FERDINAND BOHLMANN und HORST JASTROW

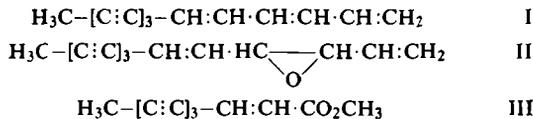
Polyacetylenverbindungen, XL¹⁾Die Polyine der Gattung *Achillea* L.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 15. Januar 1962)

Die Untersuchung einer größeren Anzahl von *Achillea*-Arten ergibt gewisse Klassifizierungsmöglichkeiten, die für die Pflanzensystematik von Bedeutung sein dürften. Die absolute Konfiguration des hier weit verbreiteten Ponticaepoxyds wird durch Abbau geklärt. In kleinen Mengen läßt sich ein neues Derivat der Dehydromatricariasäure, das *N*-Isobutylamid isolieren. Die Struktur wird durch Synthese sichergestellt.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Polyine des Tribus *Anthemideae* L.¹⁻³⁾ haben wir zahlreiche Arten der Gattung *Achillea* L. näher untersucht. Wie bereits mitgeteilt²⁾, ist bei den *Achillea*-Arten in sehr kleiner Menge das Triin-trien I neben dem in größerer Menge vorhandenen Ponticaepoxyd (II) und dem Dehydromatricariaester (III) anzutreffen. In sehr geringer Konzentration sind jedoch noch andere Acetylenverbindungen vorhanden.



Das fast immer gemeinsame Vorkommen von I und II²⁾ hat uns veranlaßt, die Frage der absoluten Konfiguration von II zu untersuchen, da so evtl. gewisse Rückschlüsse zu ziehen sind, ob II aus I entsteht. Da I ein „*all-trans*“-Trien darstellt, muß eine direkte Epoxydierung zu einem *trans*-Epoxyd führen, das darüber hinaus optisch aktiv sein sollte, wenn es sich um eine enzymatische Reaktion handelt. Beim oxydativen Abbau von II unter genau einzuhaltenden Bedingungen gelingt es, eine Äthylenoxyd-dicarbonsäure zu isolieren. Die Verbindung ist optisch aktiv und muß somit ein *trans*-Epoxyd-Derivat darstellen. Von R. KUHN und R. ZELL⁴⁾ ist bereits die absolute Konfigurationszuordnung der Äthylenoxyd-dicarbonsäuren durchgeführt worden. Wir haben daher die erhaltene Dicarbonsäure in den Dimethylester übergeführt und mit dem Ester der nach R. KUHN und R. ZELL⁴⁾ dargestellten (+)-*trans*-Äthylenoxyd-dicarbonsäure verglichen. Sowohl die IR-Spektren als auch

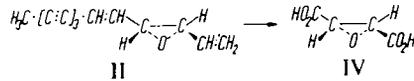
1) XXXIX. Mitteil.: F. BOHLMANN, H. BORNOWSKI und H. SCHÖNOWSKY, Chem. Ber. 95, 1733 [1962], vorstehend.

2) XXXVIII. Mitteil.: F. BOHLMANN, CH. ARNDT, H. BORNOWSKI, H. JASTROW und K.-M. KLEINE, Chem. Ber. 95, 1320 [1962].

3) XXXIV. Mitteil.: F. BOHLMANN, P. HERBST, CH. ARNDT, H. SCHÖNOWSKY und H. GLEINIG, Chem. Ber. 94, 3193 [1961].

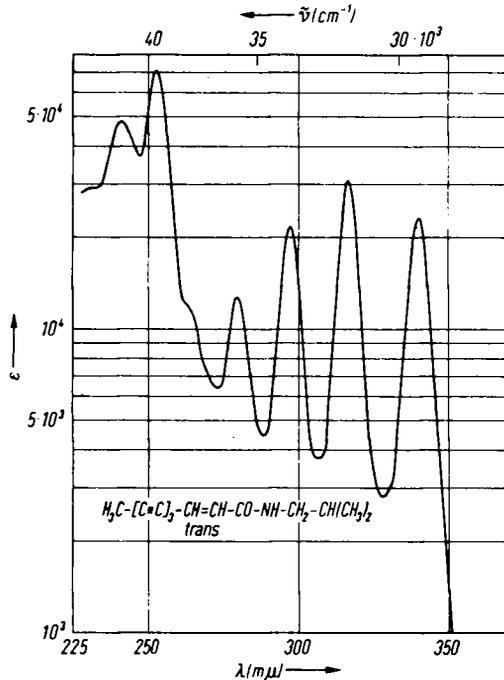
4) Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2514 [1926].

die Drehwerte stimmen überein. Die durch Abbau erhaltene Verbindung besitzt also die Konfiguration IV, woraus sich auch die absolute Konfiguration von II ergibt:



Damit ist die enzymatische Bildung von II aus I wahrscheinlich, wenngleich der umgekehrte Weg nicht auszuschließen ist.

In verschiedenen Achillea-Arten der Sektion *Ptarmica* findet sich in sehr kleiner Menge ein relativ polares Polyin mit einem UV-Spektrum (s. Abbild. 1), das dem des



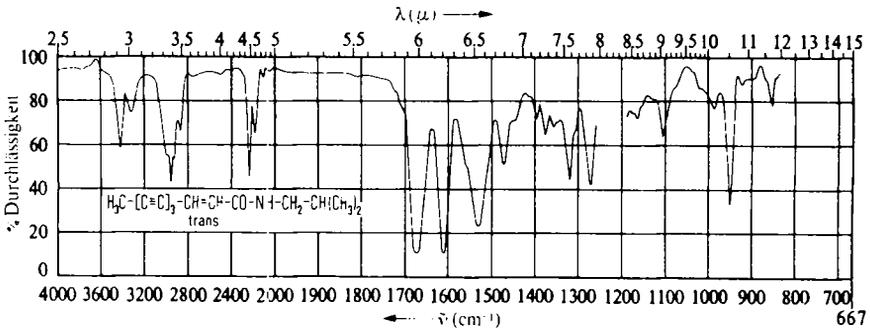
Abbild. 1. UV-Spektrum von VI in Äther

Dehydromatricariaesters (III) sehr ähnelt. Die Reindarstellung dieser Substanz aus *Achillea ptarmica fl. pl.* ist sehr schwierig. Nach mehrfacher Chromatographie an Kieselgel wird schließlich ein Öl erhalten, mit einem Gehalt von ca. 1% der gesuchten Verbindung. Nach Gegenstromverteilung im System Petroläther/55% Methanol gelingt es schließlich, die gesuchte Verbindung durch Kristallisation praktisch rein zu isolieren. Die Konzentration in dem Wurzelextrakt ist ca. 0.001%. Die Verbindung zeigt im IR-Spektrum deutlich die Anwesenheit einer sekundären Amid-Gruppe (s. Abbild. 2). Die hypsochrome Verschiebung der UV-Maxima im Vergleich zu denen des Dehydromatricariaesters wäre also gut zu deuten, wenn man V als Chromophor für den Naturstoff annimmt:



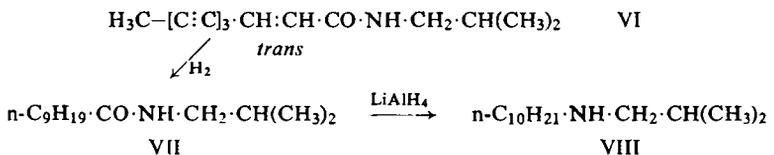
V

Nach IR- und UV-Spektrum ist dabei für die Doppelbindung *trans*-Konfiguration anzunehmen. Da insgesamt nur 3 mg reine Substanz zur Verfügung standen, war die



Abbild. 2. IR-Spektrum von VI in Tetrachlorkohlenstoff

endgültige Klärung der Struktur nur zu erhoffen, wenn dieses Ziel mit wenigen, glatt verlaufenden Reaktionen zu erreichen war. Die wichtigste Aufgabe liegt zunächst in der Bestimmung der Kettenlänge des Säureanteils. Das Amid haben wir zu diesem Zweck hydriert, einen Teil verseift, die erhaltene Säure verestert und den entstandenen Ester gaschromatographisch eindeutig als *n*-Decansäure-methylester identifiziert. Damit ist sichergestellt, daß wie im Dehydromatricariaester (III) ein Derivat der Deca-triin-(4.6.8)-en-(2)-säure vorliegt. Da bereits ein Polyin-amid, das Anacyclin⁵⁾ (IX), bekannt ist, das ein Isobutylamid darstellt, haben wir vermutet, daß hier der gleiche Amidrest vorliegt. Wir haben daher einen weiteren Teil des hydrierten Amids mit Lithiumalanat reduziert und gaschromatographisch mit *n*-Decyl-isobutylamin (VIII) sowie mit *n*-Decyl-isopropylamin verglichen. Es zeigte sich eindeutig, daß das Amin aus dem Naturstoff mit *n*-Decyl-isobutylamin identisch ist, was bereits nach der Identität der IR-Spektren des hydrierten Amids und des *n*-Decansäure-isobutylamids (VII) wahrscheinlich war. Demnach muß dem neuen Polyin die Struktur VI zu kommen:



Zur endgültigen Sicherung der Struktur und zur Überprüfung der physikalischen Daten des sicher wegen der kleinen Menge nicht absolut reinen Naturstoffs haben wir VI synthetisch dargestellt. *cis*-Dehydromatricariaester (III) wurde mit methanolischer Kalilauge durch kurzzeitiges Erwärmen verseift und gleichzeitig isomerisiert. Die erhaltene *trans*-Dehydromatricariasäure wurde mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid übergeführt. Durch Umsetzung mit Isobutylamin erhielt man nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation das Amid VI. Die UV- und IR-Spektren

⁵⁾ L. CROMBIE, J. chem. Soc. [London] 1952, 4338.

stimmen mit denen des Naturstoffs praktisch völlig überein. Der Schmelzpunkt liegt jedoch erwartungsgemäß etwas höher, es ist aber keine Schmp.-Depression zu beobachten. Die UV-Extinktionen des Syntheseproduktes sind ebenfalls etwas höher als beim Naturstoff. Damit dürfte die Struktur des Amids aus Achillea-Arten endgültig sichergestellt sein.

Neben dem bereits erwähnten Anacyclin (IX) ist VI das bisher einzige bekannte Polyamid aus höheren Pflanzen. Bedingt durch die erhöhte Wasserlöslichkeit ist



jedoch damit zu rechnen, daß derartige Substanzen bei den üblichen Extraktionsmethoden nicht immer erfaßt werden.

Im experimentellen Teil sind die aufgefundenen bekannten Polyine in den verschiedenen Achillea-Arten, die nach der botanischen Systematik zusammengestellt sind, wiedergegeben. Es zeigt sich, daß für die Sektion *Ptarmica* das Vorliegen von I und II sowie evtl. von VI charakteristisch ist, während bei der Sektion *Millefolium* das zusätzliche Vorkommen von *trans*-III typisch zu sein scheint. Die dritte Sektion ist von der zweiten auf Grund der Inhaltsstoffe nicht sehr verschieden, während die vierte Sektion zum Teil Vertreter ohne Polyine enthält. Bis auf wenige Ausnahmen sind die Arten der Gattung *Achillea* L. in ihren Inhaltsstoffen relativ nahe verwandt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem ERP-SONDERVERMÖGEN danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in Äther im Beckman DK 1 und die IR-Spektren im Beckman IR 4 in Tetrachlorkohlenstoff gemessen. Die Gaschromatogramme wurden im Beckman GC 2 mit Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Die Analysen wurden unter Leitung von Frau Dr. FAASS ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Drehwerte wurden im Leitz LEP gemessen.

Isolierung der Polyine aus Achillea ptarmica fl. pl.: 3.8 kg trockenes Wurzelmaterial wurde zweimal mit Petroläther/Äther (1 : 1) extrahiert und der erhaltene Extrakt (9.2 g) an 1.3 kg Al_2O_3 (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Petroläther eluierte man das *Triin-trien I* und mit Petroläther/2% Äther das *Ponticaepoxyd (II)*, Ausb. nach Kristallisation aus Petroläther 530 mg II. Mit Petroläther/5% Äther ließ sich eine kleine Menge *cis-Dehydromatricariaester (III)* isolieren und schließlich mit Petroläther/Äther (3 : 1) eine polare Fraktion mit UV-Maxima bei 339, 317 und 297 und 279 μ .

Oxydation von II: 200 mg II wurden in 9 ccm Pyridin gelöst, mit 2 ccm Wasser verdünnt und bei 0° während 60 Min. portionsweise mit 1.45 g feinpulverisiertem Kaliumpermanganat versetzt. Anschließend wurde 3 Stdn. bei 0° gerührt, mit Wasser verdünnt und vom Mangandioxyd abgetrennt. Das alkalische Filtrat versetzte man nach Neutralisation mit verd. Schwefelsäure mit 10-proz. Bleinitratlösung bis zur vollständigen Fällung. Der gelbliche Niederschlag ließ sich mit Methanol/Äther trockenwaschen. Die Suspension des Bleisalzes in Methanol wurde bei 0° mit Schwefelwasserstoff behandelt. Nach Filtration vom Bleisulfid konnte das Methanol in der Kälte abgezogen werden. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, mit Diazomethan verestert und an 8 g SiO_2 (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Petroläther/20% Äther eluierte man 19 mg (+)-*trans-Äthylenoxyd-dicarbon säure-dimethylester*, Schmp.

76–77°, $[\alpha]_D^{25}$: +116.9° ($c = 0.95$, in Methanol). Der Misch-Schmp. mit synthet. Verbindung war nicht erniedrigt. Die IR-Spektren waren ebenfalls identisch und völlig verschieden von *cis*-Äthylenoxyd-dicarbonsäure-dimethylester.

(+)-*trans*-Äthylenoxyd-dicarbonsäure-dimethylester ließ sich mit Diazomethan in Äther aus *D*-(-)-Weinsäure über die entsprechende (+)-*trans*-Äthylenoxyd-dicarbonsäure⁴⁾ darstellen. Schmp. 76–76.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +124° ($c = 0.87$, in Methanol).

$C_6H_8O_5$ (160.1) Ber. C 45.00 H 5.04 Gef. C 45.02 H 5.05

cis-Äthylenoxyd-dicarbonsäure-dimethylester: Die freie Säure wurde nach der Methode von E. WEITZ und Mitarbb.⁶⁾ aus Hydrochinon dargestellt und mit Diazomethan in Äther verestert, Sdp.₁₂ 140° (Kugelrohr, Luftbadtemp.).

$C_6H_8O_5$ (160.1) Ber. C 45.00 H 5.04 Gef. C 44.96 H 5.32

Reindarstellung von VI: Die mit Petroläther/Äther (3:1) erhaltene Fraktion (2.3 g Öl) wurde nach dreimaliger Rechromatographie an SiO_2 und Al_2O_3 einer Craig-Verteilung über 85 Stufen im System Petroläther/55% Methanol unterworfen. Die Trennung von einem zweiten Amid mit UV-Maximum bei 252 $m\mu$ gelang völlig. Nach Vereinigung der spektral reinen Verteilungsfractionen wurde abermals über SiO_2 chromatographiert und schließlich bei –25° aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert, Ausb. ca. 3 mg *VI*, Schmp. 133–139° (Zers.), Misch-Schmp. mit synthet. Verbindung 138–144° (Zers.). Die UV- und IR-Spektren stimmten mit der synthet. Verbindung völlig überein, ebenfalls zeigte das Dünnschichtchromatogramm an SiO_2 (Petroläther/20% Äther) gleiche R_F -Werte.

2.5 mg *VI* wurden in Äther mit 5-proz. Palladium/Bariumsulfat perhydriert. Die Hälfte des Hydrierungsproduktes wurde mit 10-proz. methanolischer Kalilauge 4 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Ausäthern der alkalischen Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Diazomethan verestert. Im Gaschromatogramm war das Abbauprodukt identisch mit *Caprinsäure-methylester*.

Die andere Hälfte des Hydrierungsproduktes wurde in absol. Tetrahydrofuran mit Lithiumalanat 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung zeigte der Vergleich des Reaktionsproduktes mit synthet. *VIII* im Gaschromatogramm Identität an, war jedoch deutlich zu unterscheiden von *n*-Decyl-isopropylamin.

Synthese des trans-Dehydromatricariasäure-isobutylamids (VI): *cis*-Dehydromatricariaester wurde mit 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Min. auf 60° erhitzt und das angesäuerte Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Die trockene *trans*-Dehydromatricariasäure ließ sich mit *Oxalylchlorid* durch 1 min. Erwärmen in das Säurechlorid überführen, welches, in Benzol und etwas Pyridin gelöst, mit *Isobutylamin* umgesetzt wurde. Nach Chromatographie über Al_2O_3 (Akt.-St. III) fiel *VI* in farblosen Kristallen (aus Tetrachlorkohlenstoff) an, Schmp. 144.5–145.5° (Zers.), UV-Spektrum s. Abbild. 1, IR-Spektrum s. Abbild. 2.

Isolierung der Polyine aus verschiedenen Achillea-Arten: Während *Achillea millefolium* L. und *Achillea ptarmica* fl. pl. in größeren Mengen untersucht wurden, mußten wir uns bei den meisten Arten mit einigen Gramm an Wurzelmaterial begnügen. Die Polyine wurden chromatographisch gereinigt und durch Vergleich der Polaritäten sowie über UV- und IR-Spektren identifiziert. Neben den beschriebenen Verbindungen konnten in allen Sektionen die UV-Spektren von Triin-en-Verbindungen erhalten werden, die nach ihrer Polarität sowohl Estern und Alkoholen zugeordnet werden müssen. Unter Ausnahme der Sektion *Millefolium* zeigte sich in den hochpolaren Fraktionen vieler Arten der Chromophor eines Triin-diens.

⁶⁾ E. WEITZ, H. SCHOBERT und H. SEIBERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 1163 [1935].

Polyin-Inhaltsstoffe verschiedener Achillea-Arten

Sektion	Art	I	trans-III	cis-III	II	VI
<i>ptarmica</i>	<i>A. ageratifolia</i> Sibeth.	+	-	-	+	-
	<i>A. atrata</i> Tausch.	+	-	-	+	-
	<i>A. clavennae</i> L.	+	+	+	-	-
	<i>A. clusiana</i> Tausch.	+	-	-	+	-
	<i>A. impatiens</i> L.	+	-	+	+	+
	<i>A. ptarmica</i> L.	+	-	+	+	+
	<i>A. ptarmica fl. pl.</i>	+	-	+	+	+
	<i>A. serbica</i> Nym.	+	-	-	+	-
	<i>A. sibirica</i> Ledeb.	+	-	+	+	+
	<i>A. umbellata</i> Sibeth.	+	-	-	+	-
	<i>millefolium</i>	<i>A. asplenifolia</i> Vent.	+	+	+	-
<i>A. distans</i> W. et K.		+	+	+	-	-
<i>A. ligustica</i> All.		+	+	-	-	-
<i>A. millefolium</i> L.		+	+	+	+	-
<i>A. millefolium</i> Kelwayi		+	+	-	+	-
<i>A. millefolium</i> hybr. Schwefelbl.		+	+	+	+	-
<i>A. sudetica</i> Boiss.		+	+	-	+	-
<i>A. tanacetifolia</i> All.		+	+	+	+	-
<i>filipendulanae</i>	<i>A. ageratum</i> L.	-	+	-	-	-
	<i>A. clypeolata</i> S. Sm.	+	+	-	+	-
	<i>A. compacta</i> Willd.	+	-	+	+	-
	<i>A. filipendulina coronation gold</i>	+	+	-	-	-
	<i>A. pectinata</i> Willd.	+	-	-	+	-
	<i>A. taygetea</i> Boiss.	+	+	+	+	-
	<i>A. vandassii</i> Vel.	+	+	-	+	-
<i>santolinidae</i>	<i>A. chrysocoma</i> Friv.	-	-	-	-	-
	<i>A. santolina</i> L.	+	-	-	+	-
	<i>A. sulphurea</i> Boiss.	+	+	+	-	-
	<i>A. tomentosa</i> L.	-	-	-	-	-

Wegen der häufig geringen Menge des Pflanzenmaterials ist es nicht völlig sichergestellt, ob die nicht gefundenen Vertreter doch vorhanden sind. Die Achilleen zeichnen sich durch besonders geringen Gehalt an Polyinen in ihren Wurzeln aus, in den Blättern einiger untersuchter Astern war der Gehalt noch um $1/10$ kleiner als in den entsprechenden Wurzeln.