

Ferdinand Bohlmann und Peter Hänel

Polyacetylenverbindungen, 168¹⁾

Über die Polyine aus *Cicuta virosa* L.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 14. April 1969)

Die erneute Untersuchung von *Cicuta virosa* L. zeigt, daß diese Pflanze neben dem bereits bekannten Cicutol (**12**) und Cicutoxin (**14**) acht weitere Polyine enthält, von denen vier bisher noch nicht bekannt waren (**6**, **8**, **9** und **10**). Die Strukturen wurden durch ihre physikalischen Daten sowie durch einige chemische Reaktionen geklärt. Die biogenetischen Beziehungen werden diskutiert.

Schon vor längerer Zeit wurde die zur Familie *Umbellifereae* gehörende *Cicuta virosa* L. (Wasserschierling) auf ihre Inhaltsstoffe untersucht²⁾. Die Autoren konnten die Strukturen der beiden Hauptinhaltsstoffe Cicutol (**12**) und Cicutoxin (**14**) klären. Besonders das Cicutoxin erwies sich als äußerst toxisch und ist für die langbekannte Giftigkeit dieser Pflanze verantwortlich. Da diese beiden Verbindungen strukturelle Ähnlichkeiten mit den Polyinen aus *Oenanthe*-Arten aufweisen³⁾, war es wünschenswert, auch hier nach Verbindungen zu suchen, die eventuell neben den Hauptinhaltsstoffen in kleiner Menge vorliegen und für die bisher nicht geklärte Biogenese dieser Verbindungstypen von Interesse sein könnten.

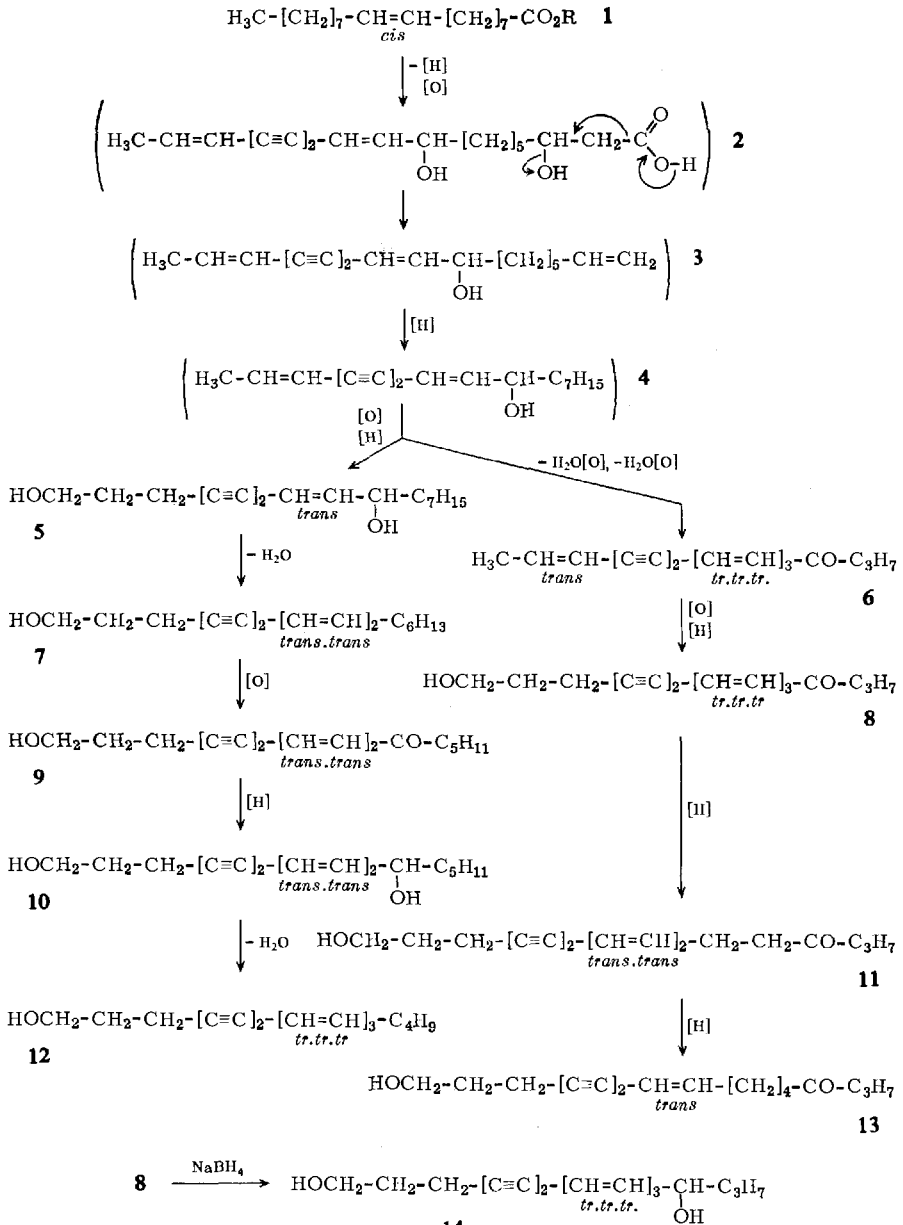
Die Auftrennung des Wurzelextraktes ergibt, daß in der Alkoholfraktion neben Cicutol das Diin-dien **7** vorliegt, das bereits aus *Oenanthe*-Arten³⁾ isoliert wurde. Im Anschluß an Cicutol eluiert man ein Gemisch von mehreren Verbindungen, das erst durch mehrfache Dünnschichtchromatographie aufgetrennt werden kann. Die IR-Spektren zeigen, daß es sich in allen Fällen um Hydroxyketone handelt. Aus den spektralen Daten ergibt sich, daß die beiden bereits bekannten Hydroxyketone **11** und **13**³⁾ sowie zwei weitere Hydroxyketone vorliegen, bei denen es sich um konjugierte Ketone handelt, da die nach Boranat-Reduktion erhaltenen Alkohole mit Mangandioxid die Naturstoffe zurückergeben. NMR- und Massenspektren dieser beiden Ketone sind nur mit den Strukturen **8** und **9** vereinbar. Das Boranat-Reduktionsprodukt von **8** ist nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit Cicutoxin (**14**), das seinerseits erwartungsgemäß mit Mangandioxid ein Hydroxyketon liefert, das mit **8** identisch ist.

¹⁾ 167. Mitteil.: F. Bohlmann, R. Jente und R. Reinecke, Chem. Ber. **102**, 3283 (1969), vorstehend.

²⁾ E. Anet, B. Lythgoe, M. Silk und S. Trippett, J. chem. Soc. [London] **1953**, 309.

³⁾ F. Bohlmann und K.-M. Rode, Chem. Ber. **101**, 525, 1163 (1968).

Die polarsten Fraktionen enthalten den Hauptinhaltsstoff Cicutoxin (**14**). Erst nach Mangandioxid-Oxydation lassen sich dünn-schichtchromatographisch von **14** zwei weitere Hydroxyketone abtrennen. Das polarere ist identisch mit **9**, während das weniger polare mit Boranat das Diol **5** liefert, das bereits aus *Oenanthe*-Arten isoliert wurde³). Demnach enthält die Cicutoxin-Fraktion auch die beiden Diole **5** und **10**.



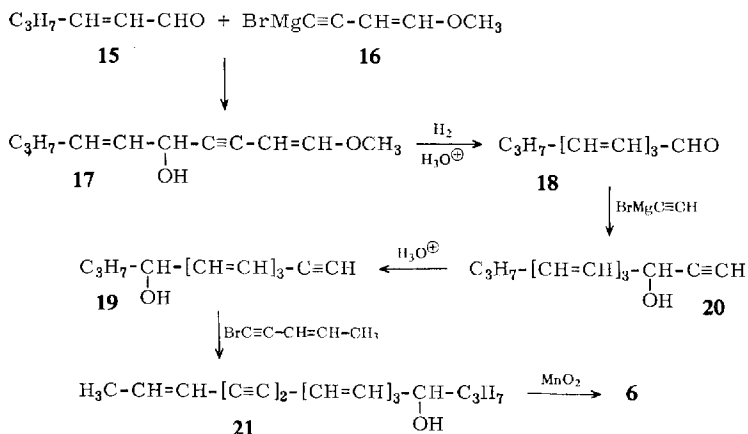
Die oberirdischen Teile von *Cicuta virosa* L. enthalten ebenfalls **7**, **8**, **9**, **12**, **13** und **14**. Aus den am wenigsten polaren Fraktionen isoliert man eine sehr geringe Menge eines Ketons, das auch nach Boranat-Reduktion und Rückoxydation zum Keton nicht rein erhalten werden kann. Nach dem UV-Spektrum des Reduktionsproduktes muß es sich um ein En-diin-trien handeln. Demnach ist die Struktur **6** für das Keton am wahrscheinlichsten. Wir haben daher **6** synthetisch dargestellt (s. u.). Dünnschichtchromatographisch ist der Naturstoff mit dem Syntheseprodukt identisch, jedoch stimmt das UV-Spektrum des unreinen Naturstoffs nicht völlig mit dem des synthetischen Ketons überein.

Überblickt man die Strukturen der Inhaltsstoffe von *Cicuta virosa* L., so ergibt sich das angegebene Biogeneschema.

Offen ist dabei allerdings die Reihenfolge der einzelnen Biogeneschritte. Bemerkenswert ist, daß man auch hier wiederum annehmen muß, daß diese Pflanze über Enzymsysteme verfügt, die bereits gebildete Doppelbindungen wieder hydrieren. Dieses scheint für Umbelliferen charakteristisch zu sein, da bisher keine Verbindung isoliert worden ist, die eine Vinyl-Endgruppe enthält. Kürzlich haben wir zeigen können, daß derartige C₁₇-Verbindungen tatsächlich durch biologische Hydrierung einer Vinyl-Gruppe gebildet werden⁴⁾. Die Bildung von **11** und **13** durch Hydrierung von **8** hat ihre Parallele in der inzwischen geklärten Biogenese des Artemisiaketons⁵⁾. Dieses Schema ist auch zwanglos für die Biogenese der Polyine aus *Oenanthe*-Arten³⁾ anwendbar. Untersuchungen mit markierten Verbindungen zur Bestätigung dieses Schemas sind bereits in Angriff genommen.

Synthese von Heptadecatetraen-(5.7.9.15)-diin-(11.13)-on-(4) (**6**)

Für die Darstellung dieses Ketons haben wir **19** auf folgendem Wege dargestellt. Hexen-(2)-al (**15**) liefert bei der Umsetzung mit der Grignard-Verbindung **16** das Carbinol **17**, das nach partieller Hydrierung mit Säure den Aldehyd **18** ergibt. Nach



⁴⁾ F. Bohlmann und T. Burkhardt, Chem. Ber. **102**, 1702 (1969).

⁵⁾ F. Bohlmann und W. Thefeld, Chem. Ber. **102**, 1698 (1969).

Umsetzung mit Äthynylmonomagnesiumbromid erhält man durch Allylumlagerung das gewünschte Carbinol **19**, das durch Cadiot-Kupplung in das En-diin-trien **21** übergeführt wird. Die Mangandioxid-Oxydation liefert schließlich das Keton **6**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Äther im Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 bzw. CHCl_3 im Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 oder CDCl_3 im Varian HA 100 mit TMS als innerem Standard und die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI (Direkteinlaß, Temp. 100–150°) aufgenommen. Für die Säulenchromatographie verwandte man Al_2O_3 (Akt.-St. II, schwach sauer), und für die Dünnschichtchromatographie (DC) Kieselgel PF 254. Bereits bekannte Substanzen wurden durch DC, UV-, IR- und NMR-Spektren identifiziert.

Isolierung der Inhaltsstoffe von Cicutu virosa L.: 2.8 kg frisch zerkleinerte Wurzeln und Rhizome extrahierte man zweimal mit Äther/Petroläther (1 : 2) und chromatographierte den Extrakt zunächst grob an Al_2O_3 . Die mit Äther/Petroläther (1 : 1) erhaltenen Eluate ergaben nach DC (Äther/Petroläther 3 : 2) 3 mg **7**³⁾ und 100 mg *Cicutol* (**12**)²⁾. Die mit Äther/Petroläther (3 : 2) eluierten Fraktionen wurden ebenfalls durch DC weiter aufgetrennt. Man erhielt schließlich 40 mg **8**, 4 mg **9**, 4 mg **11**³⁾ und 2 mg **13**³⁾. Die mit Äther/10% Methanol erhaltenen Fraktionen wurden in Äther mit 10 g *Mangandioxid* 2 Std. gerührt. Das Oxydationsprodukt chromatographierte man an Al_2O_3 und erhielt nach DC der am wenigsten polaren Anteile (Äther/Petroläther 1 : 1) 3 mg **9** und 1.5 mg eines Ketons, das mit *Natriumborant* in Methanol 1 mg **5**³⁾ ergab. Die stark polaren Chromatographiefraktionen enthielten das aus *Cicutoxin* (**14**)²⁾ (ca. 1 g) erhaltene Keton **8**.

7.2 kg frisch zerkleinerte oberirdische Teile wurden wie oben extrahiert und der erhaltene Extrakt durch Grobchromatographie und DC aufgetrennt. Man erhielt 5 mg **7**³⁾, 40 mg **12**²⁾, 3 mg **13**³⁾, 10 mg **9**, 30 mg **8** und 400 mg **14**²⁾. Die am wenigsten polaren Fraktionen (Äther/Petroläther 1 : 10) ergaben nach DC 0.5 mg (nach UV-Extinktion geschätzt) unreines **6**.

1-Hydroxy-heptadecadien-(8t.10t)-diin-(4.6)-on-(12) (**9**): Farbloses nicht rein erhaltenes Öl.
UV: λ_{max} 335, 313, 300, 254, 240 m μ .

IR: $-\text{OH}$ 3650; $-\text{C}=\text{C}-$ 2230, 2140; $>\text{C}=\text{O}$ 1700, 1675; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1600, 996/cm.

MS: M^+ *m/e* 258.162 (19%) (ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 258.162), *Mac Lafferty* 202 (14.5%), $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$ 187 (23%), 187 - CO 159 (18%), 159 - H_2O 141 (13.5%), 159 - CO 131 (18%), 159 - CH_2OH 128 (31%), 141 - C_2H_2 115 (39%), 115 - C_2H_2 89 (26%), C_5H_{11} 71 (43%), C_3H_7 43 (100%).

2 mg **9** in 2 cem Methanol reduzierte man mit 10 mg *Natriumborant* und erhielt nach DC 1.5 mg **10**.

1-Hydroxy-heptadecatrien-(8t.10t.12t)-diin-(4.6)-on-(14) (**8**): Gelbe Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 79°.

UV: λ_{max} 360, 342, 215.5 m μ ($\epsilon = 44000, 52800, 16700$).

IR: $-\text{OH}$ 3650; $-\text{C}=\text{C}-$ 2230; $-\text{[CH}=\text{CH]}_3-\text{CO}-$ 1695, 1675, 1610, 1570, 1008/cm.

NMR: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ s τ 8.75 (1), t 6.27 (2) ($J = 6$ Hz), tt 8.19 (2) ($J = 6.5$ und 6), t 7.47 (2) ($J = 6.5$); $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ d 4.23 (1) ($J = 15$), dd 2.84 (1) ($J = 15$ und 11), m 3.1–3.8 (3), d 3.78 (1) ($J = 16$), t 7.50 (2) ($J = 7$), tq 8.35 (2) ($J = 7$ und 7), t 9.07 (3) ($J = 7$).

MS: $M^+ m/e$ 256.146 (69%) (ber. für $C_{17}H_{20}O_2$ 256.146), — H 255 (46%), — CHO 227 (6%), — C_3H_7 213 (10%), — CH_2CH_2OH 211 (16%), 213 — CO 185 (18%), 185 — CO 157 (13%), 185 — C_2H_4O 141 (33%), 157 — C_2H_2 131 (7%), 141 — C_2H_2 115 (55%), 131 — H_2 129 (23%), 129 — H 128 (35%), 128 — H 127 (22%), $CH_3CH_2CH_2CO^+$ 71 (55%), 71 — CO 43 (100%).

Heptadecadien-(8t.10t)-diin-(4.6)-diol-(1.12) (**10**): Nicht völlig rein erhaltenes, farbloses Öl.

UV: λ_{max} 313, 295, 235, 225 m μ .

Mit *Mangandioxid* in Äther (30 Min.) erhielt man **9**, identisch mit dem natürlichen Keton **9**.

Heptadecatetraen-(5t.7t.9t.15t)-diin-(11.13)-on-(4) (**6**): Nicht rein erhaltenes Öl.

UV: λ_{max} (363), 350, 280 m μ .

0.5 mg **6** reduzierte man mit *Natriumboratan* und erhielt nach DC ein Öl mit UV-Maxima bei 356 und 333 m μ . Das erhaltene *Carbinol* gab beim Rühren mit einer Spur *Mangandioxid* ein Öl mit dem UV-Spektrum des Ausgangsketons, das dünnschichtchromatographisch identisch war mit synthetischem **6**.

Synthese von 6: Zur *Grignard-Verbindung* aus 6.4 g *1-Methoxy-buten-(1)-in-(3)* (**16**) in 50 ccm absol. THF tropfte man in 30 Min. 6.0 g *Hexen-(2)-al* (**15**) in 20 ccm absol. THF. Nach 30 Min. Rühren zersetzte man mit *Ammoniumchlorid*-Lösung. Die neutralgewaschene und getrocknete Ätherphase wurde eingedampft und destilliert (**17**). Sdp._{0.2} 105°, Ausb. 65%. 7.2 g **17** in 150 ccm Äther hydrierte man unter Zusatz von 0.7 g *Lindlar-Katalysator* bis zur Aufnahme eines Äquiv. *Wasserstoff*. Das erhaltene *Carbinol* löste man in 10 ccm Methanol und rührte unter Zusatz von 2 ccm 2proz. *Schwefelsäure* 12 Stdn. bei 20°. Den erhaltenen Aldehyd **18** destillierte man; Sdp._{0.7} 70°, Ausb. 59%.

IR: —CHO 2740, 1690; —[CH=CH]₃— 1625, 1015, 1000/cm.

Zur *Grignard-Lösung* von *Äthynylmonomagnesiumbromid* (aus 6.7 g Äthynylbromid) in 150 ccm absol. THF tropfte man 3.3 g **18** in 40 ccm absol. THF, rührte anschließend noch 30 Min. bei 40°, löste das erhaltene Reaktionsprodukt (**20**) in 10 ccm Dioxan und rührte mit 2 ccm 4n H_2SO_4 1 Stde. bei 25°. Das Rohprodukt gab bei der Chromatographie an Al_2O_3 mit Äther/Petroläther (1 : 2) 1.0 g **19** (Ausb. 26%, bezogen auf **18**).

IR: —OH 3620; —C=CH 3305, 2115; —[CH—CH]₃— 1615, 1000/cm.

533 mg **19**, 8 mg Cu_2Cl_2 , 100 mg *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 1.4 ccm 50proz. *Äthylamin*-Lösung in 5 ccm Methanol und 7 ccm THF versetzte man unter N_2 in 20 Min. bei 0° mit 850 mg *Penten-(3)-in-(1)-yl-bromid* in 6 ccm Methanol, rührte noch 90 Min. bei 25° und chromatographierte das erhaltene Reaktionsprodukt an Al_2O_3 . Mit Äther/Petroläther (1 : 2) erhielt man **21** mit Schmp. 75° (aus Petroläther), Ausb. 34%.

UV: λ_{max} 358, 337, 320, 275, 267, 259 m μ ($\epsilon = 39700, 48500, 36800, 22500, 24400, 21000$).

IR: —OH 3620; —C≡C— 2210; —[CH=CH]₃— 1605, 1000; —CH=CH— 955/cm.

250 mg **21** in 30 ccm Äther rührte man mit 2.5 g *Mangandioxid* 30 Min. bei 25°. Durch Kristallisation aus Äther/Petroläther ließen sich aus dem *cis/trans*-Isomerenmisch 30 mg **6** gewinnen. Gelbe Kristalle, Schmp. 106.5°.

UV: λ_{max} 357, 283, 270 m μ ($\epsilon = 45900, 18900, 10200$).

IR: —C≡C— 2200; —[CH=CH]₃—CO— 1700, 1680, 1610, 1008; —CH=CH— 960/cm.

NMR: $H_3C-CH=CH-C\equiv C-$ dd τ 8.17 (3) ($J = 7$ und 1.5 Hz), m 3.8 (1), dm 4.45 (1) ($J = 16$); $\equiv C-[CH=CH]₃-COCH_2CH_2CH_3$ d 4.23 (1) ($J = 15$), m 3.2–3.9 (3), dd 2.96 (1) ($J = 16$ und 11), d 3.89 (1) ($J = 15$), t 7.58 (2) ($J = 7$), tq 8.4 (2) ($J = 7$ und 7), t 9.10 (3) ($J = 7$).

MS: $M^+ m/e$ 238.136 (20%) (ber. für $C_{17}H_{18}O$ 238.136), — H 237 (29%), — C_2H_5 209 (8%), — C_3H_7 195 (13%), 195 — CO 167 (25%), $C_3H_7CO^+$ 71 (50%), 71 — CO 43 (100%).