

Ruth Jente, Peter-H. Bonnet und Ferdinand Bohlmann

Polyacetylenverbindungen, 206¹⁾

Über die Inhaltsstoffe von *Anacyclus pyrethrum* DC.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 19. Januar 1972)

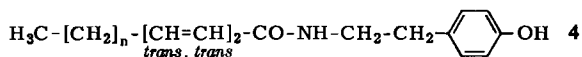
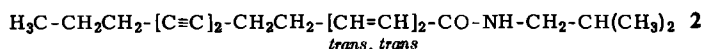
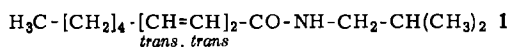
Die Untersuchung des Wurzelextraktes von *Anacyclus pyrethrum* DC. ergibt neben den bereits bekannten Inhaltsstoffen weitere Amide (10, 20–22), deren Strukturen durch ihre spektroskopischen Daten sowie z.T. durch Synthese geklärt werden.

Polyacetylenic Compounds, 206¹⁾

On the Constituents of *Anacyclus pyrethrum* DC.

The investigation of the root extract of *Anacyclus pyrethrum* DC. yields besides previously known constituents further amides (10, 20–22). Their structures are established by spectral data and in part by synthesis.

Nach Untersuchungen von *Crombie* und Mitarb.²⁾ enthalten die Wurzeln von *Anacyclus pyrethrum* DC. (Fam. *Compositae*, Tribus *Anthemideae*) die Amide 1–4:



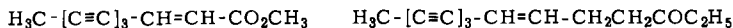
n = 4, 6 und 8

Im Zusammenhang mit biogenetischen Untersuchungen fanden wir, daß die Pflanze weitere Acetylenverbindungen enthält.

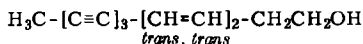
Die Untersuchung des Wurzelextraktes ergibt, daß kleine Mengen der relativ weit verbreiteten Polyine 5–8 vorhanden sind:

¹⁾ 205. Mitteil.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 105, 1245 (1972).

²⁾ L. Crombie, J. chem. Soc. [London] 1952, 4388; 1955, 999; R. S. Burden und L. Crombie, ebenda C 1969, 2477.

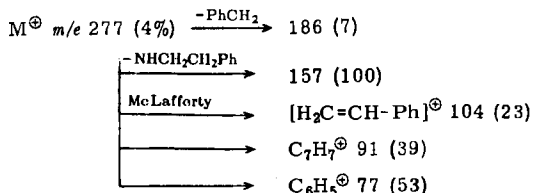
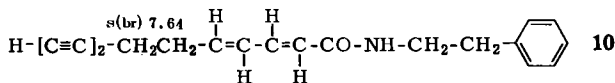
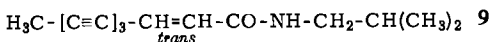
5: *trans*

7

6: *cis*

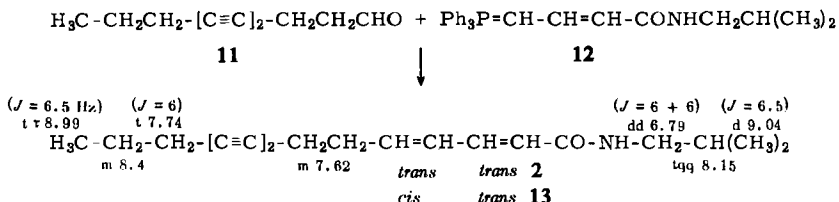
8

Die Amid-Fractionen zeigen weiterhin, daß ein recht komplexes Gemisch vorliegt, das nicht nur die Acetylenverbindungen 2 und 3 enthält. Nach sorgfältiger dünn-schichtchromatographischer Auftrennung isoliert man zusätzlich das bereits aus *Achillea*-Arten bekannte Amid 9³⁾ sowie z. T. in sehr geringer Menge weitere Amide, die offenbar noch nicht bekannt sind. Die polarsten Anteile enthalten neben 3 ein kristallisiert erhaltenes Amid, dessen Struktur geklärt werden konnte. Das IR-Spektrum gibt zu erkennen, daß es sich um eine Verbindung mit freier Acetylen-H-Gruppierung handelt (3300/cm), die außerdem eine sekundäre⁷ Amidgruppe enthält (3450, 1660, 1500/cm). Das UV-Spektrum (λ_{max} 250 m μ) sowie IR-Banden bei 1630 und 990/cm lassen vermuten, daß ein Dien-amid vorliegt. Zusammen mit dem NMR- und Massenspektrum ist daher für dieses Amid die Struktur 10 sehr wahrscheinlich:



Die Konfiguration der Dien-Gruppierung läßt sich jedoch aus dem NMR-Spektrum nicht ableiten, da die olefinischen Protonensignale nicht erster Ordnung interpretierbar sind. Lediglich die *trans*-Anordnung der 2,3-Doppelbindung ist klar erkennbar.

Es war daher notwendig, diese Frage an Modellen zu studieren. Zu diesem Zwecke werden zunächst die *trans.cis*- und *trans.trans*-Isomeren 13 und 2 dargestellt. Ausgehend vom Aldehyd 11 erhält man die Isomeren glatt durch *Wittig*-Reaktion mit dem Ylen 12.



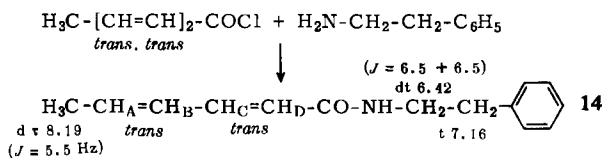
³⁾ F. Bohlmann und H. Jastrow, Chem. Ber. **95**, 1742 (1962).

Das NMR-Spektrum von **2** ist jedoch ebenfalls nicht völlig interpretierbar, während das von **13** eindeutig die *trans.cis*-Konfiguration erkennen läßt (s. Tab. 1).

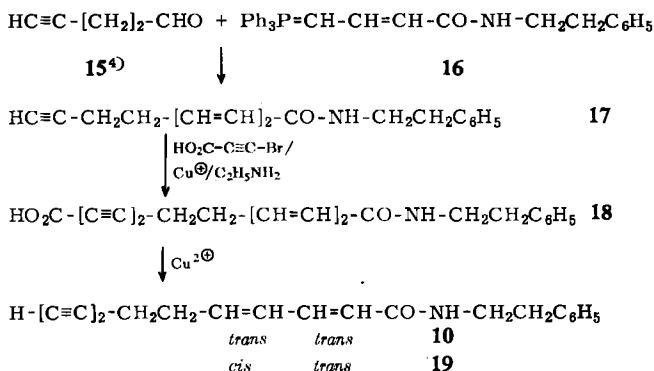
Tab. 1. NMR-Signale der Dien-amide **2**, **13**, **10** und **14** (in CDCl₃, τ-Werte, *J* in Hz)
 $-\text{CH}_A=\text{CH}_B-\text{CH}_C=\text{CH}_D-\text{CO}-$

	2	13	10	14
H _A H _B } m 3.85		dt 4.10 (<i>J</i> = 10.5 + 6) dd 3.84 (<i>J</i> = 10.5 + 10.5)	m 3.9	m 4.0
H _C dd 2.81 (<i>J</i> = 15 + 10.5)		dd 2.47 (<i>J</i> = 15 + 10.5)	m 2.7	m 2.7
H _D d 4.18 (<i>J</i> = 15)		d 4.10 (<i>J</i> = 15)	d 4.24 (<i>J</i> = 15)	d 4.32 (<i>J</i> = 15)

Obwohl damit die Konfiguration von **10** weitgehend gesichert sein dürfte, haben wir als weiteres Modell auch das entsprechende Sorbinsäure-[2-phenyl-äthylamid] (**14**) dargestellt:



Die NMR-Daten von **14** sind zwar ebenfalls nicht eindeutig interpretierbar, jedoch entsprechen die Daten völlig denen von **10** (s. Tab. 1). Auch das Massenspektrum von **14** ist analog dem von **10**, das synthetisch auf folgendem Wege darstellbar ist:

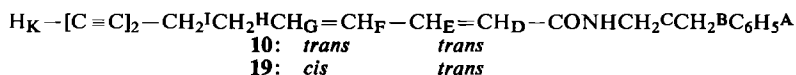
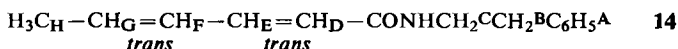


Das *trans.trans*-Isomere ist identisch mit dem Naturstoff.

Zur besseren Interpretierbarkeit der NMR-Spektren derartiger Dien-amide eignen sich „shift“-Reagenzien. Durch Zusatz des Europium-Komplexes von 1-Perfluorbutyryl-pinakolon wird der Bereich der olefinischen Protonen-Signale erheblich besser analysierbar, wie es aus den Werten in Tab. 2 zu erkennen ist.

⁴⁾ F. Bohlmann und R. Miethe, Chem. Ber. **100**, 3861 (1967).

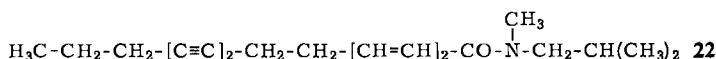
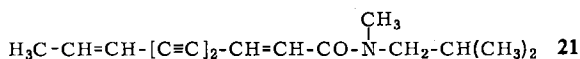
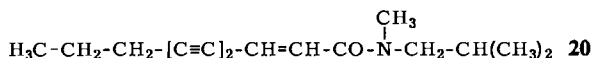
Tab. 2. NMR-Daten von **14**, **10** und **19** (in CDCl_3 unter Zusatz des Europium-Komplexes von 1-Perfluorbutyryl-pinakolon = $\text{Eu}(\text{fod})_3$; τ -Werte, J in Hz)



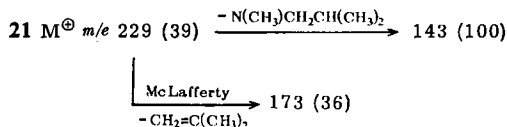
	Lösungs- mittel	H _A	H _B	H _C	H _D	H _E	H _F	H _G	H _H + H _I	H _K
14	CDCl_3 + 0.15 $\text{Eu}(\text{fod})_3$	m 2.76 m 2.60	t 7.16 t 6.73	dt 6.42 dt 5.38	d 4.32 d 3.64	m 2.7 dd 1.78	dd 3.63	m 4.0 dq 3.95	d 8.19 d 8.17	
10	CDCl_3 + 0.15 $\text{Eu}(\text{fod})_3$	m 2.70 m 2.5	t 7.12 t 6.22	dt 6.36 dt 4.34	d 4.24 d 2.98	m 2.7 dd 0.74	dd 3.36	m 3.6–4.4 dt 3.79	s (br) 7.62 m 7.58	s 8.08 s 8.09
19	CDCl_3 + 0.10 $\text{Eu}(\text{fod})_3$	m 2.77 m 2.6	t 7.15 t 6.45	dt 6.42 dt 4.73	d 4.15 d 3.37	dd 2.54 dd 1.20	dd 3.56	m 3.6–4.4 dt 4.15	s (br) 7.60 m 7.2–7.7	t 8.05 ($J = 0.9$) t 7.98 ($J = 0.9$)

$J_{\text{B,C}} = J_{\text{C,NH}} = 7$; $J_{\text{D,E}} = 15$; $J_{\text{E,F}} = 10$; $J_{\text{F,G}} = 15$ (bzw. 10 bei **19**); $J_{\text{G,H}} = 7$ Hz

Die unpolaren Teile der Amid-Fraktion aus *Anacyclus pyrethrum* DC. enthalten neben **9** in sehr geringer Menge noch weitere Amide, deren Strukturen aufgrund der spektroskopischen Daten wahrscheinlich mit **20**–**22** wiederzugeben sind:



Bei **22** würde es sich also um das *N*-Methyl-Derivat von **2** handeln, während die Desmethylverbindungen, die **20** und **21** entsprechen, noch nicht als Naturstoffe isoliert worden sind. Aus Substanzmangel war jedoch eine eindeutige Strukturklärung nicht möglich. Für das Vorliegen von tert. Amiden bei **20**–**22** sprechen jedoch recht klar die Massenspektren, z. B. das von **21**:



Durch Isolierung von mehr Material bzw. durch Synthesen sollen diese Strukturvorschläge gesichert werden.

Mit der Isolierung von **10** und **20**–**22** hat sich die Zahl der natürlichen Amide weiter erhöht. Neben den hier erwähnten Substanzen hat man bisher die Amide **23**–**27** aus *Compositen* isoliert:

danken wir Herrn Dr. *H. Bethke*. Für die Dünnschichtchromatographien (DC) verwandte man SiO_2 PF 254 und Petroläther (Sdp. 40–60°)/Äther-Gemische als Laufmittel. Die Schmp. wurden mit dem Mettler FP 1-Heiztischmikroskop bestimmt. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der UV- und IR-Spektren sowie durch DC-Vergleich mit authentischem Material. Die Mengenangaben beziehen sich auf UV-spektroskopisch ermittelte Werte. Die Analysen verdanken wir unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Frau Dr. *U. Faass*.

Isolierung der Inhaltsstoffe aus *Anacyclus pyrethrum* DC.: 90 g zerkleinerte frische Wurzeln extrahierte man dreimal mit Äther bei 20° und chromatographierte den erhaltenen Extrakt zunächst grob an Al_2O_3 (Akt.-St. III, schwach sauer). Die Fraktionen, die mit Äther/Petroläther 1 : 20 bis 1 : 6 und anschließend mit Äther eluiert wurden, trennte man weiter durch Rechromatographie und DC. Die unpolaren Anteile ergaben 0.36 mg **5**, 2.1 mg **6** und 0.23 mg **7**. Die polaren Anteile trennte man durch mehrfache DC (Äther/Petroläther 1 : 1) in drei Hauptzonen, die durch erneute DC weiter getrennt wurden. Die am wenigsten polaren Teile ergaben 0.8 mg **20** und 0.2 mg **21**. Die nächste Zone lieferte 55 mg **1** und 3 mg **9**, während die polarsten Anteile ca. 0.3 mg **22**, 25 mg **2**, 0.5 mg **8**, 0.5 mg **3** und 15 mg **10** ergaben.

Undecadien-(2t.4t)-diin-(8.10)-säure-(1)-[2-phenyl-äthylamid] (10): Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 117°. — UV: λ_{max} 250 m μ ($\epsilon = 36500$). — IR: —CONHR 3450, 1660, 1500; $\text{H}[\text{C} \equiv \text{C}]_2$ 3300; *trans.trans*-[CH=CH] $_2$ 1630, 990; Ph 1610/cm. — MS: M^{\oplus} *m/e* 277.145 (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ 277.147).

Decen-(2)-diin-(4.6)-säure-(1)-[methyl-isobutyl-amid] (20): Nicht völlig rein erhaltenes farbloses Öl. — UV: λ_{max} 299, 281, 264, 252 m μ . — MS: M^{\oplus} *m/e* 231; — $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (Mc Lafferty) 175; — $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 145.

Decadien-(2.8)-diin-(4.6)-säure-(1)-[methyl-isobutyl-amid] (21): Nicht rein erhaltenes farbloses Öl. — UV: λ_{max} 328, 306.5, 287 m μ . — MS: M^{\oplus} *m/e* 229; — $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (Mc Lafferty) 173; — $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 143.

Tetradecadien-(2.4)-diin-(8.10)-säure-(1)-[methyl-isobutyl-amid] (22): Nicht rein erhaltenes farbloses Öl. — UV: λ_{max} 251 m μ . — MS: M^{\oplus} *m/e* 285; — $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 199.

Hexadien-(2t.4t)-säure-(1)-[2-phenyl-äthylamid] (14)¹¹⁾: 15.5 g *Sorbinsäure* überführte man in Petroläther mit *Thionylchlorid* in das *Säurechlorid*, das nach Destillation (Sdp._{0.01} 70°) in absol. Äther bei 0° mit *2-Phenyl-äthylamin* in Äther umgesetzt wurde. Nach 30 Min. Rühren bei 20° wurde neutral gewaschen. Der Eindampfdruckstand ergab nach Kristallisation aus Äther/Petroläther 17 g **14** (57%), Schmp. 119.5°. — UV: λ_{max} 250 m μ ($\epsilon = 34800$). — IR: —CONHR 3440, 1655, 1500; *trans.trans*-[CH=CH] $_2$ 1625, 990; Ph 1600/cm. — MS: M^{\oplus} *m/e* 215 (43); — CH_3 200 (2); — CH_2Ph 124 (14); $\text{PhCH}=\text{CH}_2^{\oplus}$ 104 (44); — $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 95 (100); $\text{C}_7\text{H}_7^{\oplus}$ 91 (20); $\text{H}_3\text{C}[\text{CH}=\text{CH}]_2^{\oplus}$ 67 (49).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (215.3) Ber. C 78.46 H 7.96 N 6.51 Gef. C 78.59 H 8.26 N 6.59

***trans.trans*- und *trans.cis*-Undecadien-(2.4)-diin-(8.10)-säure-(1)-[2-phenyl-äthylamid] (10 und 19)¹¹⁾:** 18 g *4-Brom-crotonsäurechlorid* setzte man in absol. Äther mit 24 g *2-Phenyl-äthylamin* um und erhielt nach Kristallisation aus Äther 12.8 g *4-Brom-crotonsäure*-[2-phenyl-äthylamid] (49%), Schmp. 116.5°. — NMR: $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCO}$ dd τ 6.06 (2) ($J = 7 + 1.5$ Hz), dt 3.14 (1) ($J = 15 + 7$), dt 4.08 (1) ($J = 15 + 1.5$); $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ s (br) 4.15 (1), dt 6.44 (2) ($J = 6.5 + 6.5$), t 7.18 (2) ($J = 6.5$), m 2.78 (5). — MS: M^{\oplus} *m/e* 269 und 267 (6%), — PhCH_2 178 und 176 (4); — $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 149 und 147 (25); $\text{PhCH}=\text{CH}_2^{\oplus}$ (Mc Lafferty) 104 (100).

¹¹⁾ Experimentell mitbearbeitet von Herrn *H. Franke*.

9.1 g des *Bromcrotonsäure-phenyläthylamids* in 250 ccm absol. Benzol versetzte man mit 10 g *Triphenylphosphin* in 50 ccm Benzol. Nach 24stdg. Stehenlassen bei 20° erhielt man in 85proz. Ausb. das *Phosphoniumsalz*. 8.4 g davon löste man in 40 ccm Methanol, versetzte mit 7.8 ccm 2*n* *Natriummethylat*-Lösung und anschließend mit 1.3 g *Pentin-(4)-al-(1)* (**15**)⁴⁾ in 30 ccm Methanol. Nach 2½stdg. Erwärmen zum Sieden ließ man erkalten, versetzte mit Wasser und nahm in Äther auf. Die neutralgewaschene Ätherphase wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand an Al₂O₃ (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1 : 4) eluierte man **17**, das in 35 ccm Methanol nach Zusatz von 25 mg Cu₂Cl₂, 350 mg *Hydroxylaminhydrochlorid* und 3 ccm 50proz. Äthylamin-Lösung bei 30° unter Rühren mit 1.5 g *Brompropionsäure* in 20 ccm Methanol und 1.4 ccm 50proz. Äthylamin-Lösung versetzt wurde. Nach 20 Min. versetzte man mit Wasser, ätherte die Neutralteile aus und isolierte nach Ansäuern mit 2*n* HCl die Säure **18**, die, in 120 ccm Aceton gelöst, 15 Min. mit 5 g *Kupfer(II)-tetraamminsulfat* zum Sieden erhitzt wurde. Nach Zugabe von Wasser wurde die angesäuerte Lösung ausgeäthert, und nach Neutralwaschen chromatographierte man den Eindampfrückstand an Al₂O₃ (Akt.-St. III). Mit Äther/Petroläther (1 : 1) eluierte man 535 mg eines Gemisches von **10** und **19** (11 : 9) (12%, bezogen auf **15**). Die Trennung gelang durch DC (Äther/Petroläther 4 : 1, dreimaliges Entwickeln). Das *trans.trans*-Isomere **10** war nach UV-, IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem Naturstoff. Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 117°.

C₁₉H₁₉NO (277.4) Ber. C 82.28 H 6.91 N 5.05 Gef. C 82.09 H 7.26 N 5.17

19: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 78°. — UV: λ_{max} 250 mμ (ε = 37000). — IR: —CONHR 3440, 1660, 1500; HC≡C 3310; Ph 1600/cm. — MS: M[⊕] m/e 277.146 (ber. für C₁₉H₁₉NO 277.147).

trans.trans- und *trans.cis*-*Anacyclin* (**2** und **13**)¹²⁾: 4.0 g *Decadiin-(4.6)-ol-(1)* und 20 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 120 ccm absol. Äther versetzte man mit 1.5 g kristallisierter *Phosphorsäure* in 10 ccm absol. DMSO. Nach 4stdg. Erwärmen auf 80° versetzte man mit verd. Schwefelsäure, filtrierte den Niederschlag ab, nahm in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Sdp._{0,01} 70°, Ausb. 50% **11**. — IR: CHO 2730, 1735; C≡C 2260, 2140/cm. — NMR: H₃CCH₂CH₂ t τ 8.99 (3) (*J* = 6 Hz), m 8.4 (2), t 7.75 (2) (*J* = 6.5); CH₂CH₂CHO m 7.37 (4), t 0.19 (1) (*J* = 1).

1.8 g **11** in 10 ccm absol. Methanol tropfte man zu dem *Ylen* **12** in 20 ccm Methanol (aus 6 g des entsprechenden *Phosphoniumsalzes* mit NaOCH₃ hergestellt). Nach 2stdg. Erwärmen unter Rückfluß wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand an Al₂O₃ (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1 : 2) eluierte man 2.2 g **2** und **13** (1 : 1) (66%) und trennte durch DC (mehrfaches Entwickeln mit Äther/Petroläther 4 : 1). Das erhaltene **2** war identisch mit dem Naturstoff aus *Anacyclus pyrethrum*.

13: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 85.5°. — UV: λ_{max} 250 mμ (ε = 33000). — IR: —CONHR 3450, 1660, 1510/cm. — MS: M[⊕] m/e 271.193 (ber. für C₁₈H₂₅NO 271.194).

¹²⁾ Experimentell mitbearbeitet von Herrn L. Weithmann.