

Polyacetylenverbindungen, 215<sup>1)</sup>

## Neue Inhaltsstoffe aus *Achillea*-Arten

Ferdinand Bohlmann\* und Christa Zdero

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 2. Januar 1973

Eine erneute Untersuchung von *Achillea*-Arten zeigt, daß hier neben bereits bekannten Acetylenverbindungen mehrere neue Amide (**4**, **12**, **13**, **20**, **21** und **22**) vorkommen, deren Strukturen durch spektroskopische Daten geklärt werden. Durch Synthese des Piperideids **4** wird dessen Struktur gesichert. Bemerkenswert ist das Vorherrschen derartiger cyclischer Amin-Derivate in der Gattung *Achillea*.

### Polyacetylenic Compounds, 215<sup>1)</sup>

#### New Constituents of *Achillea* Species

A reinvestigation of *Achillea* species shows that besides already known acetylenic compounds several new amides (**4**, **12**, **13**, **20**, **21**, and **22**) are present, their structures being elucidated by spectroscopic data. The structure of the piperideide **4** has been established by synthesis. The predominance of these cyclic amine derivatives in the genus *Achillea* is remarkable.

Vor längerer Zeit haben wir mehrere *Achillea*-Arten auf Acetylenverbindungen untersucht<sup>2)</sup>. Da jedoch diese Untersuchung noch nicht mit modernen Methoden durchgeführt werden konnte, schien eine erneute Bearbeitung einiger Arten wünschenswert.

Die Auftrennung des Wurzelextraktes von *Achillea nabelikii* Heim. ergibt, daß hier neben den in dieser Gattung verbreiteten Acetylenverbindungen **1** und **2** verschiedene Amide vorkommen, die sehr schwer trennbar sind.

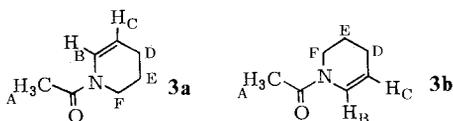


Nach mehrfacher dünnschichtchromatographischer Trennung des Amid-Gemisches erhält man die am wenigsten polare Substanz kristallisiert. Die bei 55°C schmelzenden Kristalle mit einem breiten UV-Maximum bei 302 nm besitzen die massenspektroskopisch ermittelte Summenformel C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO. Das IR-Spektrum läßt das Vorliegen eines disubstituierten Amids erkennen, sodaß nicht, wie sonst sehr häufig, ein Iso-butylamid vorliegt. Das UV-Maximum läßt vermuten, daß ein Triensäureamid als Chromophor anzunehmen ist. Das NMR-Spektrum zeigt im olefinischen Bereich relativ komplexe Signale für insgesamt 8 Protonen sowie Signale für eine neben einer Doppelbindung stehende Propylgruppe. Ein Signal bei τ 6.33 (**2**) ist zweifellos einer

<sup>1)</sup> 214. Mittell.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 106, 845 (1973).

<sup>2)</sup> F. Bohlmann und H. Jastrow, Chem. Ber. 95, 1742 (1962).

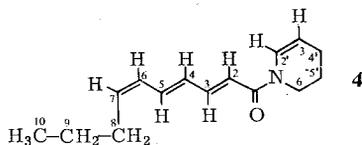
CH<sub>2</sub>-Gruppe neben dem Amid-Stickstoff zuzuordnen, während ein Multipllett bei 5.14 (1) einem zum N-Atom  $\beta$ -ständigen Proton zugeordnet werden könnte. Demnach handelt es sich wahrscheinlich um ein Derivat eines ungesättigten Amins. Das Massenspektrum zeigt ein intensives Fragment der Zusammensetzung C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O, was einer Abspaltung von C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N entspricht. Diese Beobachtung ist am besten vereinbar mit dem Vorliegen eines Piperidein-Restes, der mit einer Decatriensäure verknüpft ist. Wir haben daher als Modells substanz zur Klärung des NMR-Spektrums das schon von *Schöpf* und Mitarbb.<sup>3)</sup> dargestellte *N*-Acetylpiperidein (**3**) NMR-spektroskopisch näher untersucht. Dabei erkennt man, besonders in Deuteriobenzol, daß **3** in zwei Konformationen vorliegt, deren Zuordnung eindeutig aus der Lage der Signale für H<sub>B</sub> und H<sub>F</sub> zu entnehmen ist, wobei allerdings der geringe Unterschied für H<sub>F</sub> in CCl<sub>4</sub> überrascht:



	in C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>		in CCl <sub>4</sub>		+Eu(fod) <sub>3</sub>	
	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>
H <sub>A</sub>	s 8.25	s 8.20	s 7.90	s 8.03	s 6.53	s 6.50
H <sub>B</sub>	dt 3.88	dt 2.47	dt 3.45	dt 2.91	dt 2.68	d 0.88
H <sub>C</sub>	dt 5.42	dt 5.20		m 5.11		m 4.70
H <sub>D</sub>		m 8.30		m 7.95		m 7.67
H <sub>E</sub>		m 8.62		m 8.17		m 7.67
H <sub>F</sub>	dd 6.40	dd 7.20		m 6.40	dd 4.85	dd 5.75

$J_{BC} = 8.5$  Hz;  $J_{BD} = 1.8$ ;  $J_{CD} = 4$ ;  $J_{EF} = 6 + 5$  (virtuelle Kopplung, nicht 1. Ordnung)

Die Signale für **3a** und **b** stimmen weitgehend mit den entsprechenden Signalen im Spektrum des Naturstoffs überein, so daß das Trienamid **4** vorliegen dürfte. Die Konfiguration der Doppelbindungen ist aus den Kopplungskonstanten für die olefinischen Protonen zu entnehmen:



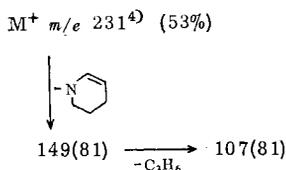
	CCl <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>		CCl <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>
2-H	d 3.69	m 3.9	9-H	tq 8.54	tq 8.74
3-H	dd 2.70	dd 2.80	10-H	t 9.03	t 9.18
4-H	dd 3.75	m 3.9	2'-H	m 3.3	m 3.5 + 2.9
5-H	dd 3.20	dd 3.34	3'-H	m 5.15	m 5.32 + 5.15
6-H	dd 3.96	m 3.9	4'-H	m 7.95	m 8.28
7-H	dt 4.44	dt 4.53	5'-H	m 8.15	m 8.6
8-H	dt 7.79	dt 8.00	6'-H	dd 6.34	m 6.28 + 6.93

$J_{2,3} = J_{4,5} = 15$  Hz;  $J_{3,4} = J_{5,6} = 11$ ;  $J_{6,7} = 10$ ;  $J_{7,8} = J_{8,9} = J_{9,10} = 7$ ;  $J_{5,6} = 6 + 5$  (virtuelle Kopplung). In C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> sind die Signale für 2-H–6-H stark verbreitert, offenbar sind sie nicht für beide Konformeren identisch.

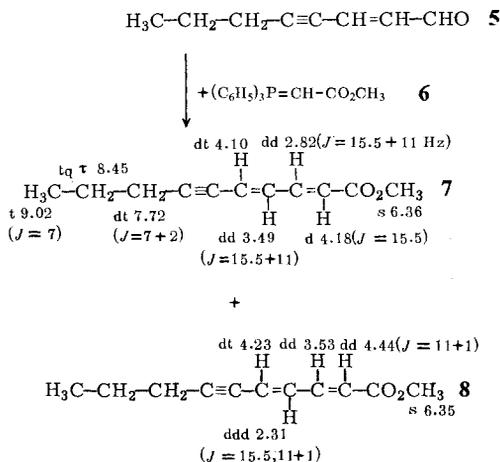
<sup>3)</sup> C. *Schöpf*, A. *Komzak*, F. *Braun* und E. *Jacobi*, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 (1948).

Wie das NMR-Spektrum in Deuteriobenzol erkennen läßt, liegen auch beim Naturstoff zwei Konformere vor, wobei das angegebene vorherrscht. Das **3b** entsprechende Konformere liegt zu etwa 30% vor. Durch das Vorliegen eines derartigen Gemisches ist das NMR-Spektrum im olefinischen Bereich besonders schwer interpretierbar, die Spektren erlauben hier keine Differenzierung zwischen den beiden Konformeren, die entsprechenden Signale sind lediglich verbreitert.

Bemerkenswert ist, daß im Massenspektrum von **4** praktisch nur das Acyl-Kation ( $m/e$  149) primär gebildet wird, während in Piperididen (s.u.) das entsprechende Amin-Radikal-Kation sehr stark in Erscheinung tritt.

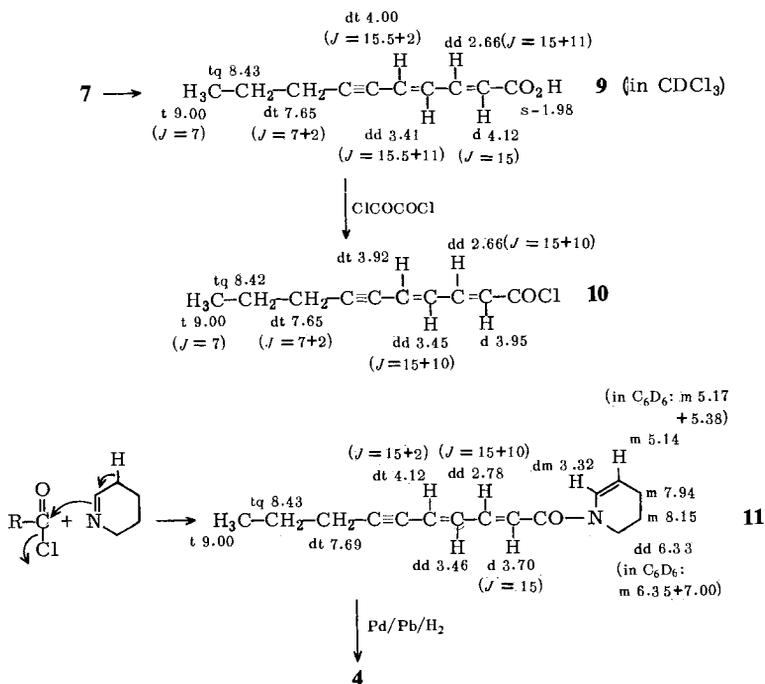


Um die Struktur und Konfiguration des Naturstoffs sicherzustellen, haben wir **4** synthetisch aufgebaut. Ausgehend vom Aldehyd **5** erhält man durch Wittig-Reaktion mit dem Ylen **6** neben dem 2-*cis*-Isomeren **8** den Dienester **7**. Die NMR-Spektren von **7** und **8** ermöglichen eine klare Zuordnung. Die Verseifung von **7** liefert die Säure **9**, die mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **10** übergeführt wird. Die Umsetzung von **10** mit Piperidein, das durch thermische Rückspaltung aus Tripiperidein in siedendem Benzol erhalten wird, gibt das Amid **11**, das nach partieller Hydrierung in Gegenwart von Lindlar-Katalysator **4** liefert. Es stimmt in allen Eigenschaften mit denen des Naturstoffs überein.

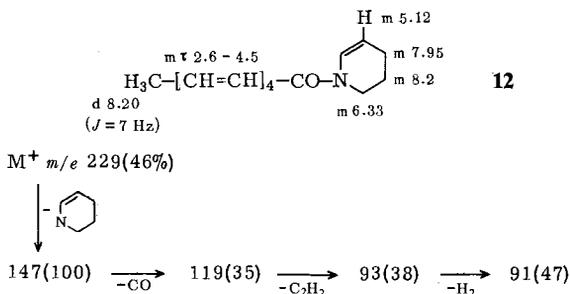


Bemerkenswert ist die Lage des UV-Maximums bei **4** im Vergleich zu dem von **7**. Offenbar ist die Ringdoppelbindung partiell an der Resonanz beteiligt.

<sup>4)</sup> Alle wichtigen Ionen sind durch Hochauflösung in ihrer Zusammensetzung gesichert.

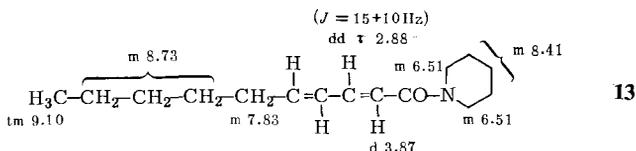


Nur wenig polarer als **4** ist ein weiteres Amid mit einem UV-Maximum bei 329 nm. Die spektroskopischen Daten dieser nicht völlig rein erhaltenen Substanz sprechen dafür, daß das Amid **12** vorliegt. Aus Substanzmangel war jedoch eine Klärung der Konfiguration nicht möglich:

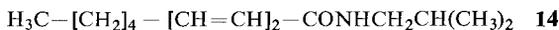
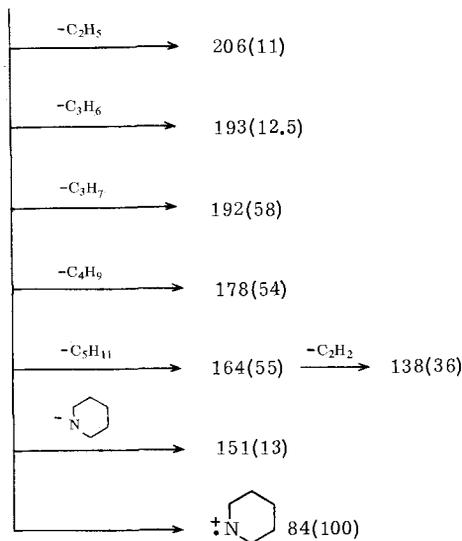


Die nächste Fraktion, die man bei der dünnschichtchromatographischen Trennung der Amide erhält, besitzt die Summenformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$  und zeigt ein UV-Maximum bei 250 nm. Es handelt sich also um ein Dienamid, das jedoch gegenüber dem bereits bekannten, ebenfalls isolierten Amid Herculin (**14**)<sup>5</sup> ein C-Atom mehr besitzt. Das NMR-Spektrum gibt sofort zu erkennen, daß hier ein Piperidid vorliegt. Beide Doppelbindungen sind *trans*-konfiguriert, wie die Kopplungen sowie die IR-Bande bei  $1000 \text{ cm}^{-1}$  erkennen lassen, so daß diesem Amid die Struktur **13** zukommen muß:

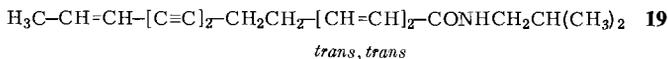
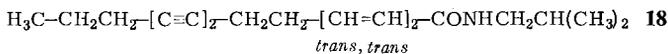
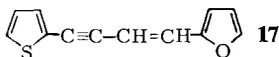
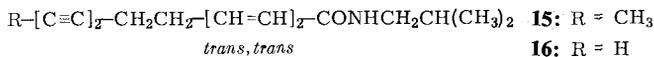
<sup>5</sup> L. Crombie, J. Chem. Soc. 1952, 2997.



$M^+$   $m/e$  235.194 (ber. für  $C_{15}H_{25}NO$  235.194) (48%)<sup>4)</sup>

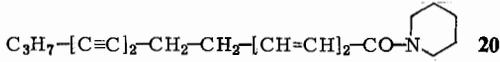
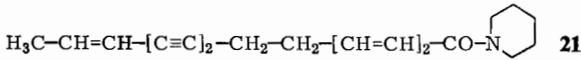
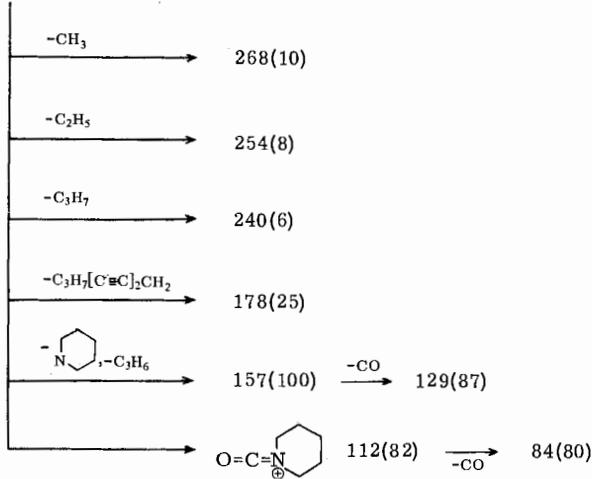
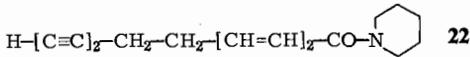
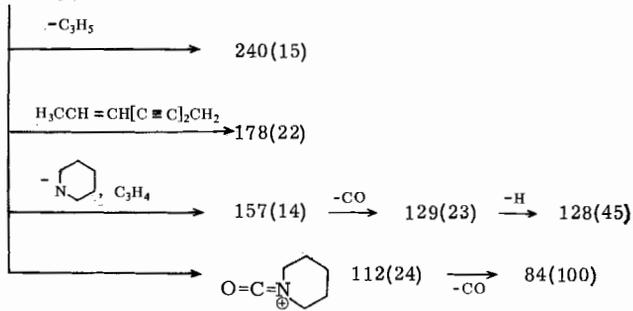
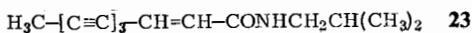
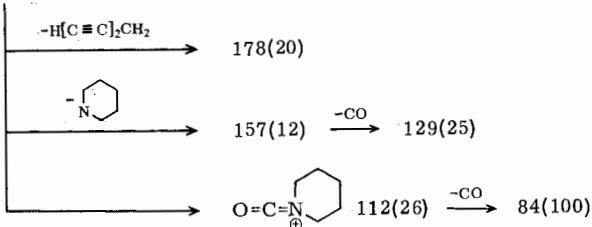


Die Schafgarbe — *Achillea millefolium* L. — enthält ebenfalls neben **1** und **2** und dem Ponticaepoxid<sup>6)</sup> die Amide **4**, **12**, **14** sowie die beiden aus *Chrysanthemum frutescens* L. isolierten Amide **15** und **16**<sup>7)</sup>.



<sup>6)</sup> F. Bohlmann, C. Arndt und H. Bornowski, Chem. Ber. **93**, 1937 (1960).

<sup>7)</sup> F. Bohlmann und M. Grenz, Chem. Ber. **99**, 3197 (1966).


 $M^+ m/e$  283 (13%)

 $M^+ m/e$  281(6)

 $M^+ m/e$  241(8)


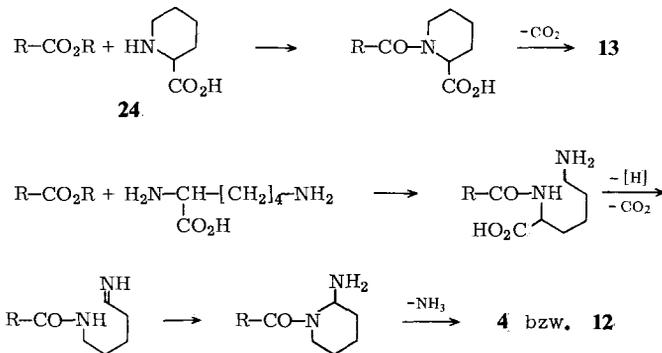
*Achillea sudetica* Opiz. enthält neben **2** wiederum das Ponticaepoxid und das Thiophenfuran **17**<sup>8)</sup>. Daneben isoliert man die Amide **13**–**16** und Anacyclin (**18**)<sup>9)</sup> sowie Dehydroanacyclin (**19**)<sup>9)</sup>.

Im Anschluß an **19** erhält man bei der Dünnschichtchromatographie in sehr kleiner Menge drei weitere Amide mit den Summenformeln  $C_{19}H_{25}NO$ ,  $C_{19}H_{23}NO$  und  $C_{16}H_{19}NO$ . Nach den Massenspektren handelt es sich wahrscheinlich um die Piperidine **20**, **21** und **22**.

Aus *Achillea ptarmica* L. und nahe verwandten Arten haben wir schon früher das Amid **23** isoliert<sup>2)</sup>.

Demnach scheinen Säureamide in der Gattung *Achillea* sehr verbreitet zu sein. Das gilt auch für die Nachbargattung *Anacyclus*<sup>9,10)</sup>, deren enge Verwandtschaft mit *Achillea* durch die Isolierung dieser Amide weiter gestützt wird. Bemerkenswert ist jedoch, daß bei Compositen in der Gattung *Achillea* erstmals Amide cyclischer Amine isoliert wurden.

Bei den Isobutylamiden ist die Bildung aus Valin weitgehend gesichert. Es ist daher wahrscheinlich, daß auch **4**, **12**, **13**, **20**, **21** und **22** aus Aminosäuren entstehen. Für die Biogenese von **13** darf man wohl die Aminosäure **24** als Vorläufer annehmen, während für **4** und **12** wahrscheinlich Lysin in Betracht zu ziehen ist:



Interessant ist weiterhin die Frage, ob die Säurekomponente biogenetisch mit der Bildung von  $C_{10}$ -Acetylenverbindungen verknüpft ist.

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

## Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in  $\text{CCl}_4$  mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in  $\text{CCl}_4$  im Varian HA 100 (TMS als innerer Standard,  $\tau$ -Werte) und die Massenspektren im Varian-MAT 711 mit Datenverarbeitung (Direkteinlaß) aufgenommen. Für die Säulenchromatographie (SC) verwandte man  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt.-St. II, schwach sauer), und für die Dünnschicht-

<sup>8)</sup> F. Bohlmann, C. Arndt und H. Schönowsky, Chem. Ber. **95**, 1733 (1962).

<sup>9)</sup> L. Crombie, J. Chem. Soc. **1955**, 999.

<sup>10)</sup> R. Jente, P. H. Bonnet und F. Bohlmann, Chem. Ber. **105**, 1694 (1972).

chromatographie (DC) SiO<sub>2</sub> PF 254. Als Laufmittel dienten Äther/Petroläther (Sdp. 30 bis 50°C)-Gemische (=Ä/PÄ). Die Analysen, im Hewlett-Packard-CHN-Analyser ausgeführt, verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus Achillea nabelikii Heim.:* 1 kg frisch zerkleinerte Wurzeln extrahierte man bei 23°C mit Ä/PÄ (1:2) und trennte den erhaltenen Extrakt durch SC. Mit PÄ eluierte man 6 mg **1** und mit PÄ/Ä (20:1) 5 mg **2**. Ä/PÄ (1:1) lieferte ein Gemisch von **4**, **12**, **13** und **14**, das durch mehrfache DC (Ä/PÄ 1:1) weitgehend aufgetrennt werden konnte. Man erhielt so 50 mg **4**, 20 mg nicht völlig rein erhaltenes **12**, 10 mg **13** und 10 mg **14**.

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus Achillea sudetica Opiz.:* 1.1 kg frisch zerkleinerte Wurzeln wurden wie oben extrahiert und der erhaltene Extrakt durch SC und mehrfache DC aufgetrennt. Man erhielt in der Reihenfolge der Polarität 35 mg **17**<sup>6)</sup>, 3 mg Ponticaepoxid<sup>6)</sup>, 3 mg **2**, 50 mg **14**, 10 mg **13**, 20 mg **15**, 20 mg **16**, 5 mg **18**<sup>9)</sup>, 2 mg **19**<sup>9)</sup>, 3 mg **20**, 2 mg **21** und 1 mg **22**.

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus Achillea millefolium L.:* 700 g frisch zerkleinerte Wurzeln wurden wie oben extrahiert. Der erhaltene Extrakt ergab nach SC und DC 5 mg **1**, 20 mg Ponticaepoxid<sup>6)</sup>, 5 mg **2**, 30 mg **4**, 3 mg **12**, 20 mg **14**, 10 mg **15** und 10 mg **16**.

*2t,4t,6c-Decatriensäure-(2,3-dehydropiperidid) (4):* Gelbe Kristalle, Schmp. 55°C (aus Ä/PÄ). — UV:  $\lambda_{\max}$  302 nm ( $\epsilon = 39100$ ). — IR: ungesättigtes Amid 1656, 1619, 1593 cm<sup>-1</sup>. — M<sup>+</sup> m/e 231.161 (ber. für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO 231.162).

*Synthese von 4:* 3 g **5** (durch MnO<sub>2</sub>-Oxidation aus 2t-Octen-4,6-diin-1-ol dargestellt) in 5 ml THF tropfte man unter Rühren zu 8.3 g **6** in 20 ml CH<sub>3</sub>OH. Nach 20 min versetzte man mit verd. Schwefelsäure und nahm in Äther auf. Nach SC (Ä/PÄ 1:30) erhielt man in 88proz. Ausb. ein Gemisch von **7** und **8** (nach NMR-Spektrum Verhältnis 3:1). Man löste es in 40 ml CH<sub>3</sub>OH und erwärmte 1 h mit 5 g KOH in 10 ml Wasser. Nach Zugabe von Wasser wurden die Neutralteile ausgeäthert und nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure die Säure ausgeäthert. Aus dem erhaltenen Isomerengemisch ließ sich das *trans,trans*-Isomere (**9**) durch Kristallisation aus PÄ rein isolieren. Farblose Blättchen aus PÄ, Schmp. 104°C (Ausb. 45%). — UV:  $\lambda_{\max}$  (296) 283.5 nm ( $\epsilon = 34100, 36800$ ). — IR: CO<sub>2</sub>H 3500–2600, 1692; [CH=CH]<sub>2</sub> 1610, 1000 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (166.2) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 73.41 H 7.50

500 mg **9** in 5 ml absol. Benzol rührte man mit 1 ml Oxalylchlorid 1 h bei 22°C. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand (**10**) nach Überprüfung der Reinheit durch das NMR-Spektrum direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Ca. 2.8 mmol **10** in 5 ml absol. Benzol erwärmte man 30 min mit 500 mg Tripiperidein<sup>3)</sup> zum Sieden. Nach Erkalten wurden die ausgefallenen Hydrochloride abfiltriert und die Lösung direkt durch SC (Ä/PÄ 1:1) aufgetrennt. In einer Rohausb. von 60% erhielt man **11**, das aus PÄ kristallisierte, Schmp. 68.5°C. — UV:  $\lambda_{\max}$  293 nm ( $\epsilon = 32900$ ). — IR: C≡C 2215; ungesättigtes Amid 3030, 1640, 1608, 995 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO (229.3) Ber. C 78.57 H 8.35 N 6.11 Gef. C 78.59 H 8.31 N 6.26

170 mg **11** in 5 ml CH<sub>3</sub>OH gab man zu 300 mg Lindlar-Katalysator in 5 ml CH<sub>3</sub>OH, das mit H<sub>2</sub> gesättigt war. Nach 60 min Rühren unter H<sub>2</sub> war die H<sub>2</sub>-Aufnahme beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand nach SC (Ä/PÄ 1:1) aus PÄ kristallisiert, gelbe Kristalle, Schmp. 55°C. — UV-, IR- und NMR-Spektren stimmen mit denen des Naturstoffs überein.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO (231.3) Ber. C 77.89 H 9.15 Gef. C 77.68 H 9.25

*2,4,6,8-Decatetraensäure-(2,3-dehydropiperidid) (12)*: Nicht völlig rein erhaltenes gelbliches Öl. — UV:  $\lambda_{\max}$  329 nm. —  $M^+$  *m/e* 229.148 (31%) (ber. für  $C_{15}H_{19}NO$  229.147).

*2t,4t-Decadiensäure-piperidid (13)*: Farbloses Öl. — UV:  $\lambda_{\max}$  250 nm ( $\epsilon = 30400$ ). — IR: ungesättigtes Amid 1657, 1630, 1610, 1000  $cm^{-1}$ . — MS: s. S. 1332.

*2,4-Tetradecadien-8,10-diinsäure-piperidid (20)*: Nicht völlig rein erhaltenes farbloses Öl. — UV:  $\lambda_{\max}$  250 nm. — IR:  $C \equiv C$  2230; ungesättigtes Amid 1660, 1000  $cm^{-1}$ . —  $M^+$  *m/e* 283.194 (ber. für  $C_{19}H_{25}NO$  283.194).

*2,4,12-Tetradecatrien-8,10-diinsäure-piperidid (21)*: Nicht völlig rein erhaltenes farbloses Öl. — UV:  $\lambda_{\max}$  250, 265, 282 nm. — IR:  $C \equiv C$  2230; ungesättigtes Amid 1660, 1630, 1000  $cm^{-1}$ . —  $M^+$  *m/e* 281.177 (ber. für  $C_{19}H_{23}NO$  281.178).

*2,4-Undecadien-8,10-diinsäure-piperidid (22)*: Nicht rein erhaltenes farbloses Öl. — UV:  $\lambda_{\max}$  250 nm. — IR:  $C \equiv CH$  3320, 2230; ungesättigtes Amid 1660, 1630, 1000  $cm^{-1}$ . —  $M^+$  *m/e* 241.147 (ber. für  $C_{16}H_{19}NO$  241.147).

[2/73]