

Polyacetylenverbindungen, 225¹⁾

Weitere Amide aus der Tribus *Anthemideae*

Ferdinand Bohlmann*, Christa Zdero und Albert Suwita

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 30. November 1973

Otanthus maritimus (L.) Hoffm. et Link. enthält drei neue Thiophenamide (8–10) und die neuen Amide 4, 5. Aus *Achillea millefolium* L. isoliert man ein weiteres Amid (25). Die Strukturen wurden durch spektroskopische Daten geklärt. Die wahrscheinliche Biogenese wird diskutiert.

Polyacetylenic Compounds, 225¹⁾

Further Amides from the Tribe *Anthemideae*

Otanthus maritimus (L.) Hoffm. et Link. contains three new thiophene amides (8–10) and the new amides 4, 5. From *Achillea millefolium* L. a further amide (25) has been isolated. The structures are elucidated by spectroscopic data and the probable biogenesis is discussed.

In der Tribus *Anthemideae* sind stark ungesättigte Amide, und zwar in der Regel Isobutylamide, relativ weit verbreitet^{2–9)}. Allerdings beschränkt sich das Vorkommen weitgehend auf Vertreter der botanisch nahestehenden Gattungen *Anacyclus* und *Achillea* sowie einzelne Arten der Gattungen *Anthemis* und *Chrysanthemum*. Außerhalb der Tribus findet man bei den Compositen nur in der Tribus *Heliantheae* einige Arten, die derartige Amide enthalten^{7,10)}. Die der Gattung *Achillea* nahestehenden monotypischen Gattungen *Otanthus* (= *Diotis*) und *Cladanthus* sind bisher nicht näher untersucht worden. Es war daher interessant, ob auch hier ähnliche Amide vorkommen.

Die Untersuchung einer kleinen Menge selbst gezogener *Otanthus maritimus* (L.) Hoffm. et Link. zeigte, daß hier in der Tat ebenfalls Amide vorkommen. Eine größere

1) 224. Mitteil.: F. Bohlmann und D. Vogel, Chem. Ber. 107, 654 (1974).

2) F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 106, 1328 (1973).

3) R. Jente, P. H. Bonnet und F. Bohlmann, Chem. Ber. 105, 1694 (1972).

4) L. Crombie, J. Chem. Soc. 1952, 4388; 1955, 999; R. S. Burden und L. Crombie, ebenda C 1969, 2477.

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

6) F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 100, 104 (1967).

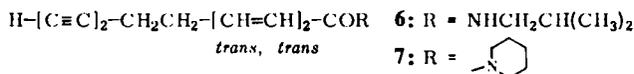
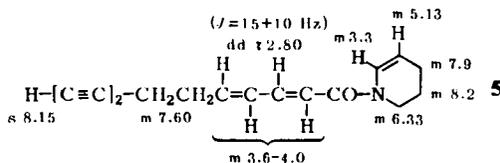
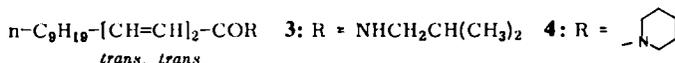
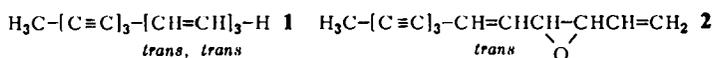
7) F. Bohlmann und M. Grenz, Chem. Ber. 99, 3197 (1966).

8) M. Jacobsen, F. Acree und H. L. Heller, J. Org. Chem. 12, 731 (1947).

9) E. Winterfeldt, Chem. Ber. 96, 3349 (1963).

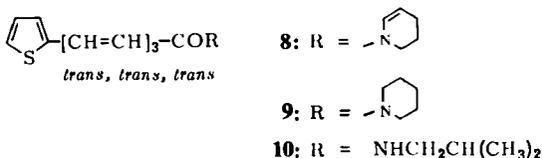
10) F. Bohlmann, T. Burkhardt und C. Zdero, Naturally Occuring Acetylenes, Academic Press, London und New York 1973.

Menge in der Türkei gesammelter Pflanzen erlaubte eine eindeutige Aufklärung der Inhaltsstoffe. Die unpolaren Anteile des Wurzelextraktes enthalten die in dieser Tribus verbreiteten Polyine 1 und 2 sowie große Mengen an gesättigten Kohlenwasserstoffen, und zwar als Hauptinhaltsstoff $n\text{-C}_{29}\text{H}_{60}$ neben $n\text{-C}_{27}\text{H}_{56}$, $\text{C}_{28}\text{H}_{58}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{62}$ und $\text{C}_{31}\text{H}_{64}$. Anschließend eluiert man einen Sesquiterpenalkohol der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ mit einem NMR-Spektrum, das weitgehend dem des Farnesols entspricht. Wie die Summenformel zeigt, muß jedoch ein Cyclofarnesol vorliegen, dessen Struktur noch nicht endgültig gesichert wurde. Nur schwer vom Sesquiterpen abtrennbar erhält man anschließend das schon aus *Chrysanthemum frutescens* L. isolierte Amid 3 sowie ein weiteres Amid, dem aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur 4 zukommen muß. Als Silbersalz läßt sich weiterhin ein Piperideid abtrennen, das nach dem NMR-Spektrum dem schon früher isolierten Isobutylamid 6⁷⁾ analog ist und demnach die Struktur 5 besitzen muß. 6 und das Piperidid 7 lassen sich aus der stärker polaren Fraktion ebenfalls als Silbersalze isolieren:



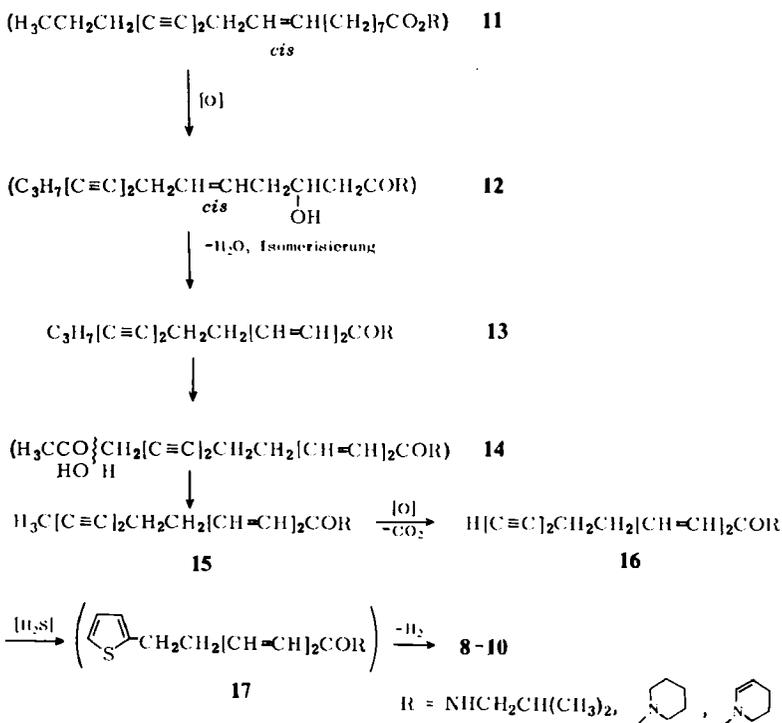
Neben diesen Amidien enthalten sowohl die Wurzeln als auch die oberirdischen Teile weitere Amide mit relativ langwelliger UV-Absorption. Es müssen also stärker konjugierte Systeme vorliegen. Die drei kristallisiert erhaltenen Amide unterscheiden sich nur durch die Art der Amidgruppierung. Die NMR- und Massenspektren zeigen, daß es sich um ein Piperideid, ein Isobutylamid und ein Piperidid handelt. Der olefinische Bereich in dem NMR-Spektrum ist jedoch nur teilweise interpretierbar, da die komplexen Multipletts auch nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ als Shiftreagenz nicht klarer werden. Klar erkennbar ist jedoch das Vorliegen eines α -substituierten Thiophens (dd τ ca. 2.8, $J = 4 + 2$ Hz, und m ca. 3.0) sowie die Signale für die Protonen einer *trans*-Doppelbindung (dd τ ca. 2.6, $J = 15 + 10$ Hz, und d 3.6 bzw. 4.1, $J = 15$ Hz), was nur vereinbar ist mit α, β -ungesättigten *trans*-konfigurierten Amidien. Zusammen mit allen übrigen Daten kommen für die drei Amide nur die Strukturen

8–10 in Betracht. Die „all-trans“-Konfigurationen sind aus dem IR-Spektrum zu entnehmen (ca. 1000 cm⁻¹). Durch Synthese wurde inzwischen die Struktur von 10 eindeutig bestätigt¹¹⁾.



Wir möchten die den Amiden 8–10 zugrundeliegende Säure Otanthussäure nennen.

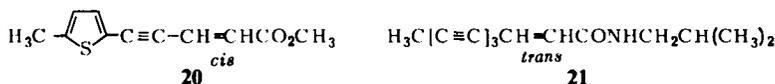
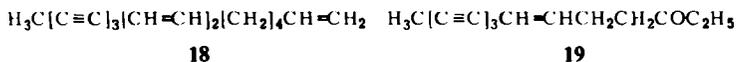
Biogenetisch ist das gemeinsame Vorkommen von 5–7 und 8–10 interessant, da damit wahrscheinlich gemacht wird, daß 8–10 nach folgendem Schema gebildet werden:



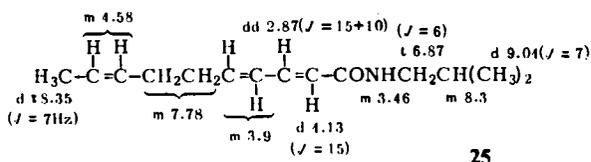
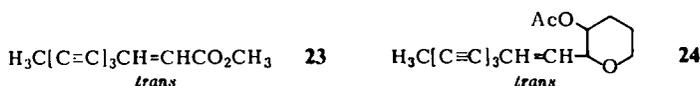
Die ersten Schritte (11–16) sind durch Fütterungsversuche mit markierten Verbindungen bereits weitgehend gesichert¹⁰⁾.

Eine Untersuchung der Inhaltsstoffe von *Cladanthus arabicus* Cass. zeigt, daß auch hier ähnliche Inhaltsstoffe zu finden sind. Aus dem Wurzelextrakt haben wir neben 2 die Polyine 18–20¹⁰⁾ sowie die ebenfalls bekannten Amide 21⁵⁾ und 22³⁾ isoliert:

¹¹⁾ Noch nicht abgeschlossene Dissertation B. Hühn, Techn. Univ. Berlin.



Aus *Anacyclus tomentosus* haben wir neben 1, 2, 6, 19, 22, 23¹⁰⁾ und 24¹⁰⁾ ebenfalls das Thiophenamid 10 isoliert. Eine erneute Untersuchung des Wurzelextraktes von *Achillea millefolium* L. ergab, daß hier keine Thiophenamide vorliegen. Jedoch isoliert man neben den bereits beschriebenen Amiden²⁾ ein C₁₀-Säureamid, das gegenüber 22 eine Doppelbindung mehr enthält. NMR- und Massenspektren zeigen klar, daß es sich um das Amid 25 handelt:



Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die nach Engler-Prantl am Ende der Subtribus *Anthemideae-Anthemidinae* stehenden Gattungen alle durch das Auftreten von Amiden enge verwandtschaftliche Beziehungen erkennen lassen (*Anthemis*, *Anacyclus*, *Achillea*, *Otanthus* (= *Diotis*) und *Cladanthus*). Bei der Gattung *Anthemis* sind jedoch nur bei zwei Arten, die zur Sektion *Ormenis* gehören, Amide gefunden worden¹⁰⁾.

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

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK1, die IR-Spektren in CCl₄ bzw. CHCl₃ mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl₄ bzw. CDCl₃ mit dem Varian HA 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) und die Massenspektren mit dem Varian-MAT 711 mit Datenverarbeitung (Direkteinlaß) aufgenommen. Für die Säulenchromatographie (SC) verwandte man Al₂O₃ (Akt.-St. II, schwach sauer) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO₂ PF 254. Als Laufmittel dienten Äther/Petroläther (Sdp. 30–60°C)-Gemische (= Ä/PÄ).

Isolierung der Inhaltsstoffe aus Otanthus maritimus (L.) Hoffm. et Link.: 200 g zerkleinerte Wurzeln extrahierte man zweimal mit Ä/PÄ (1:2) und trennte den erhaltenen Extrakt zunächst grob durch SC. Mit Ä/PÄ (1:20) eluierte man ein Gemisch, das ca. 1 g gesättigte Kohlenwasserstoffe enthält, die durch Digerieren mit CH₃OH abgetrennt wurden. Eine Probe trennte man durch GC und erhielt (massenspektroskopisch identifiziert) n-C₂₇H₅₆, n-C₂₈H₅₈,

n-C₂₉H₆₀ (Hauptprodukt), n-C₃₀H₆₂ und n-C₃₁H₆₄. Die methanollöslichen Anteile ergaben nach DC ca. 1 mg **1** und 10 mg **2**. Mit Ä/PÄ (1:4) eluiert man ein Gemisch von einem Sesquiterpenalkohol, **3** und **4**, das nur nach MnO₂-Oxidation trennbar war. Man erhielt so neben einem Sesquiterpenaldehyd ca. 100 mg **3** und 50 mg **4**. Die mit Ä/PÄ (1:3) erhaltenen Fraktionen ergaben nach DC (Ä/PÄ 1:1) ein Gemisch von ca. 100 mg **8**, 20 mg **5** und 50 mg Sesamin. Mit Äther eluierte man ein Gemisch von 50 mg **9** und 50 mg **10**, das nur durch Kristallisation trennbar war. Die Mutterlaugen enthielten noch ca. 10 mg **6** und 10 mg **7**, die als Ag-Salze abtrennbar waren. Dazu löste man die Mutterlauge von **10** in 3 ml CH₃OH und versetzte mit 1 ml 10proz. ammoniakalischer Silbernitratlösung in CH₃OH. Nach Zugabe von 5 ml Äther versetzte man mit 5 ml Wasser, wobei das methanollösliche Ag-Salz ausfiel und abzentrifugiert werden konnte. Man zersetzte nach Waschen mit Äther mit 10proz. KCN-Lösung und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand trennte man durch DC (Ä/PÄ 1:1).

1 kg oberirdische Teile wurden wie oben aufgearbeitet und der erhaltene Extrakt analog aufgetrennt. Man erhielt ca. 8 g Kohlenwasserstoffe (s. o.), 100 mg **3**, 100 mg **4**, 10 mg **5**, 15 mg **6**, 10 mg **7**, 50 mg **8**, 70 mg **9** und 50 mg **10** sowie ca. 100 mg Sesamin.

Isolierung von 25: 6.8 kg frisch zerkleinerte Wurzeln von *Achillea millefolium* L. extrahierte man mit Ä/PÄ (1:2) und trennte den erhaltenen Extrakt zunächst durch SC. Die mit Ä/PÄ erhaltenen Fraktionen ergaben nach mehrfacher DC (Ä/PÄ 1:1) neben den bereits beschriebenen Amiden²⁾ 15 mg **25**. Das bisher nicht kristallisiert erhaltene 2,4,6,8-Decatetraensäure-2,3-dehydropiperidid²⁾ ergab farblose Kristalle vom Schmp. 88°C (Ä/PÄ).

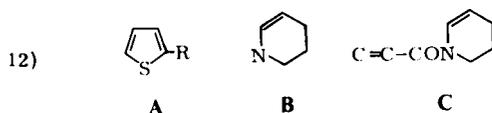
Isolierung der Inhaltsstoffe aus Cladanthus arabicus Cass.: Der Extrakt von 50 g frisch zerkleinerten Wurzeln ergab nach SC und DC 6 mg **2**, 2 mg **18**, 0.5 mg **19**, 12 mg **20**, 5 mg **21** und 10 mg **22**.

Isolierung der Inhaltsstoffe aus Anacyclus tomentosus: 2 kg frisch zerkleinerte Wurzeln wurden wie oben extrahiert und der erhaltene Extrakt durch SC getrennt. Die einzelnen Fraktionen trennte man durch DC. Mit PÄ eluierte man 30 mg **1**, mit 5% Ä-Zusatz erhielt man 2 mg **2**, 2 mg **23** und 125 mg **19**. Mit 10% Ä-Zusatz erhielt man 5 mg **24** und mit Ä/PÄ (1:1) 80 mg **22**¹⁰⁾, 35 mg **10** und 20 mg **6**.

Otanthussäure-2,3-dehydropiperidid (8): Gelbgefärbte Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 116°C. — UV: λ_{max} = 357 nm (ε = 49500). — IR: [C—C]_n 3030, 1620, 1600, 1586, 1005; —CON< 1645; Thiophen 857 cm⁻¹. — NMR: A¹²⁾ dd τ 2.80 (1) (J = 4.3 + 1.8 Hz), m 3.00 (2); [CH=CH]₃ m 3.1–3.7 (4), dd (br) 2.62 (1) (J = 15 + 10), d 3.63 (1) (J = 15); Piperidid-Teil: m 3.25 (1), m 4.98 (1), m 6.26 (2), m 7.89 (2), m 8.12 (2). — MS: M⁺ m/e 271.104 (39%) (ber. für C₁₆H₁₇NOS 271.103); — B¹²⁾ 189 (100); 189 — CO 161 (91); 161 — SH 128 (61).

Otanthussäure-piperidid (9): Gelbliche Kristalle aus Ä, Schmp. 96°C. — UV: λ_{max} = 363, 348, (332), 255 nm (ε = 42600, 52000, 38200, 14800). — IR: [C=C]_n 3040, 1620, 1600, 1586, 1003; —CON< 1643; Thiophen 860 cm⁻¹. — NMR: A¹²⁾ dd τ 2.80 (1) (J = 4.3 + 1.8 Hz), m 3.01 (2); [CH=CH]₃ m 3.1–3.7 (4), dd 2.62 (1) (J = 15 + 10), d 3.62 (1) (J = 15); NCH₂ m 6.42 (4); [CH₂]₃ m 8.33 (6). — MS: M⁺ m/e 273.118 (35%) (ber. für C₁₆H₁₉NOS 273.119); — C₃H₁₀N 189 (30); 189 — CO 161 (100); 161 — SH 128 (76).

N-Isobutylotanthussäure-amid (10): Gelbliche Kristalle aus Ä, Schmp. 183°C. — UV: λ_{max} = 362, 346.5, (331), 255 nm (ε = 43600, 52700, 38000, 14600). — IR: [C—C]_n 3030,



1623, 1600, 1587; 1005; CONHR 3460, 1660, 1520; Thiophen 858 cm^{-1} . — MS: M^+ m/e 261.118 (45%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOS}$ 261.119); — NHC_4H_9 189 (38); 189 — CO 161 (100); 161 — SH 128 (74). — NMR: A^{12} dd τ 2.83 (1) ($J = 4 + 1.8$ Hz), m 3.03 (2); $[\text{CH}=\text{CH}]_3$ m 3.1–3.8 (4), dd 2.72 (1) ($J = 15 + 10$), d 4.11 (1) ($J = 15$); $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ m 4.20 (1), t 6.83 (2) ($J = 7$), m 8.4 (1), d 9.06 (6) ($J = 7$).

2t,4t-Undecadien-8,10-diinsäure-2,3-dehydropiperidid (5): Farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm ($\epsilon = 31600$). — IR: $\text{HC}\equiv\text{C}$ 3320, 2070; $\text{C}\equiv\text{C}$ 2230; C^{12} 1670, 1650, 1636, 1610; $[\text{CH}=\text{CH}]_2$ (*trans,trans*) 1001 cm^{-1} . — MS: M^+ m/e 239.130 (22%) (ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ 239.131); — H 238 (10); — B^{12} 157 (51); 157 — CO 129 (30); 129 — H 128 (70).

2t,4t-Tetradecadiensäure-piperidid (4): Farbloses Öl, Sdp. 150°C/0.1 Torr. — UV: $\lambda_{\text{max}} = 250$ nm ($\epsilon = 33100$). — IR: $\text{C}=\text{C}-\text{CON}\langle$ 1655, 1630, 1605; $[\text{CH}=\text{CH}]_2$ (*trans,trans*) 1000 cm^{-1} . — NMR: $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$ t(br) 9.07 (3) ($J = 6$ Hz), m 8.7 (14), m 7.82 (2); $[\text{CH}=\text{CH}]_2\text{CON}\langle$ dd 2.89 (1) ($J = 15 + 10$), m 3.7–4.0 (3); Piperidin m 6.49 (4), m 8.38 (6). — MS: M^+ m/e 291.256 (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}$ 291.256).

N-Isobutyl-2*t*,4*t*,8*c*-decatriensäure-amid (25): Farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\text{max}} = 251$ nm ($\epsilon = 32000$). — IR: CONH 3460, 1672, 1520; $[\text{C}=\text{C}]_2$ (*trans,trans*) 3020, 1625, 1005 cm^{-1} . — MS: m/e 221.179 (15%) (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ 221.178); — CH_3 206 (11); — $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 166 (57); — $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 149 (100); 149 — CO 121 (15).

[463/73]