

404. Erwin Ott und Arno Behr: Über den wirksamen Bestandteil der Bertram-Wurzel (*Radix pyrethri*).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Münster i. W.]

(Eingegangen am 11. Oktober 1927.)

In seinen Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Piperins hat R. Buchheim¹⁾ außer dem Chavicin, dem Begleiter des Piperins im schwarzen Pfeffer, auch das Spilanthol, den wirksamen Bestandteil der Parakresse (Herba spilanthis) und das Pyrethrin, den Reizstoff der Bertram-Wurzel, bearbeitet. In den Mitteilungen über das Chavicin²⁾ haben wir bereits darauf hingewiesen, daß sich das Spilanthol nach den neuen Untersuchungen von Asahina und Asano³⁾, entgegen der Annahme Buchheims, nicht als Piperidid, sondern als ein Isobutylamid erwiesen hat, während wir für das Chavicin den Befund Buchheims bestätigen konnten. Im Hinblick auf die im letzten Jahrzehnt von den verschiedensten Seiten unternommenen Arbeiten, die sich mit den Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und scharfem Geschmack beschäftigen, haben wir nun auch die Zusammensetzung des Pyrethrins festgestellt. Es erwies sich als *n*-Undecadiensäure-isobutylamid, $C_{10}H_{17}\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot CH(CH_3)_2$; auch in diesem Fall ist also die Angabe Buchheims, daß es sich um ein Piperidid handele, zu berichtigen. Das Isobutylamin spielt also neben dem Piperidin eine wichtige Rolle beim Aufbau der wenigen, bisher in der Natur aufgefundenen, substituierten Säure-amide, da es auch in der Fagara-Rinde in Form des Piperonyl-acrylsäure-isobutylamids durch H. Thoms und F. Thümen⁴⁾ nachgewiesen worden ist.

Der Name „Pyrethrin“ für den wirksamen Bestandteil der *Radix pyrethri* geht auf die erste Untersuchung der Droge durch L. V. Parisel⁵⁾ im Jahre 1834 zurück. Da er von R. Buchheim beibehalten wird, erscheint es uns nicht zweckmäßig, daß H. Staudinger und L. Ruzicka⁶⁾ denselben Namen für zwei ganz anders gebaute Bestandteile einer anderen Pflanze aus der gleichen Familie verwenden.

Im Hinblick auf die in der ersten Mitteilung vom einen von uns gemachte Feststellung, daß der scharfe Geschmack der substituierten Säure-amide vom Typus des Capsaicins mit der Aufhebung der Olefin-Doppelbindung völlig verschwindet, sofern das gesättigte Amid wirklich nicht die geringste Spur des ungesättigten mehr enthält⁷⁾, ist die Tatsache von Interesse, daß sich die Natur stets ungesättigter Verbindungen zur Hervorbringung scharfen Geschmacks und starker Reizwirkungen bedient, wie das Piperin, Chavicin, Capsaicin, Spilanthol, Pyrethrin und auch das Urushiol des Japanlacks beweisen. Beim Zingeron des Ingwers ist die Olefin-Bindung der Seitenkette durch ein Keton-Carbonyl ersetzt und die physiologische Wirkung durch eine freie Phenol-Gruppe in der *para*-Stellung zur Seitenkette verstärkt, aber aus den Untersuchungen von Leonore Kletz Pearson⁸⁾ wissen wir, daß

¹⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 5, 455 [1876].

²⁾ B. 55, 2653 [1922], 57, 214 [1924].

³⁾ C. 1922, I 1226. ⁴⁾ B. 44, 3717 [1911].

⁵⁾ Journ. Pharmacie 19, 251; Ref. A. 9, 327 [1834].

⁶⁾ Helv. chim. Acta 7, 177 ff., 377 ff. [1924].

⁷⁾ A. 425, 320 [1921]. ⁸⁾ Pharmac. Journ. [4] 49, 78; Ref. C. 1919, III 936.

auch hier die Einführung einer Olefin-Bindung, also die Anwendung ungesättigter Ketone vom Zingeron-Typus, den scharfen Geschmack ganz außerordentlich steigert. Andererseits hat R. Majima⁹⁾ beim Urushiol beobachtet, daß die Gifigkeit mit der Hydrierung der ungesättigten Seitenkette sehr stark zurückgeht und gänzlich verschwindet, wenn außerdem auch die freien Phenol-Gruppen durch Überführung in den Dimethyläther unschädlich gemacht werden. In neuester Zeit kommen auch E. Ch. Snell Jones und Fr. Lee Pyman¹⁰⁾ bei einer vergleichenden Durcharbeitung der Untersuchungen der verschiedenen Autoren über die Ursache des scharfen Pfeffer-Geschmacks zu einer Bestätigung der zuerst von E. Ott und K. Zimmermann¹¹⁾ gemachten Feststellung, daß neben freien Phenol-Gruppen die ungesättigte Natur der Acyl-Seitenketten als Hauptursache des scharfen Geschmacks und der Reizwirkungen zu bezeichnen ist.

Beschreibung der Versuche.

Gewinnung und Reinigung des Pyrethrins.

20 kg *Radix pyrethri romana* (E. Merck) wurden fein gemahlen und portionsweise durch 10-stdg. Kochen mit Alkohol (denaturiert durch Zusatz von 1 % niedrig siedendem Petroläther, auf 1 kg des Mehles 3 l) ausgezogen. Nach dem Abdestillieren wurde der dickflüssige, braune Rückstand mehrmals mit Äther ausgezogen, wodurch der wirksame Stoff völlig in Lösung geht; der dabei bleibende Rückstand schmeckt nicht mehr scharf, sondern süß. Die ätherische Lösung wurde mehrfach mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, die sich hierbei dunkelbraun färbt, und nach dem Trocknen durch Natriumsulfat eingedampft, die letzten Äther-Reste im Vakuum entfernt, wobei eine mit der Zeit talgartig erstarrende Masse hinterblieb. Bis hierher haben wir im wesentlichen den Angaben Buchheims gefolgt.

Das auf diese Weise erhaltene Roh-Pyrethrin (162 g = 0.81 % der angewandten Droge) erwies sich aber als nicht einheitlich und ließ sich durch Behandeln mit niedrig siedendem Petroläther (Sdp. 30–50°) in 86 g = 0.43 % in Petroläther unlösliches Pyrethrin und 76 g = 0.38 % pyrethrin-haltige Fette zerlegen. Die Löslichkeit eines nicht unerheblichen Anteils des Pyrethrins in Petroläther wird (im Gegensatz zu Angaben Buchheims) durch die Anwesenheit der Fette bewirkt, von denen Buchheim sein Präparat nicht getrennt hat.

Der aus der Petroläther-Lösung durch Eindampfen gewonnene Teil gab bei der Elementaranalyse 76.77 % C, 11.12 % H und 2.37 % N, der in Petroläther unlösliche Teil 74.90 % C, 10.14 % H und 5.10 % N, während sich für $C_{15}H_{27}ON$ 75.87 % C, 11.48 % H und 5.91 % N berechnen¹²⁾.

Es wurde versucht, aus dem durch Extraktion mit Petroläther gereinigten Roh-Pyrethrin, das im Aussehen dem Pfefferharz sehr gleicht, durch Überführung in die Doppelverbindung mit Zinn-tetrabromid, in analoger Weise wie bei der Reindarstellung des Chavicins¹³⁾ aus Roh-Chavicin, reines Pyrethrin darzustellen. In Benzol-Lösung entstand auf Zusatz des Zinnbromids sofort die harzige Abscheidung der Doppelverbindung, wodurch sich das Pyrethrin sehr deutlich vom Chavicin unterscheiden läßt, da dessen Doppelverbindung mit Zinnbromid bei der gleichen Konzentration in Benzol

⁹⁾ B. 55, 211 [1922].

¹⁰⁾ Jones und Pyman, Journ. chem. Soc. London 127, 2588; Ref. C. 1926, I 1534.

¹¹⁾ A. 425, 320 [1921].

¹²⁾ Einzelheiten der Analysendaten finden sich in der gleichzeitig erscheinenden Dissertation von A. Behr (Münster 1927).

¹³⁾ E. Ott und O. Lüdemann, B. 57, 215 [1924].

löslich ist und erst beim Zusatz von Äther zur Abscheidung gebracht werden konnte. Das aus der Doppelverbindung, in analoger Weise wie früher beim Chavicin beschrieben, wieder regenerierte Pyrethrin war aber nicht reiner als vorher.

Es wurde aus diesem Grunde auf eine weitere Reinigung der Hauptmenge verzichtet und die Zusammensetzung des Pyrethrins durch Verseifung ermittelt. Dabei ließ sich der stark durch Fette verunreinigte und infolgedessen petroläther-lösliche Teil durch stufenweise Verseifung sehr zweckmäßig aufarbeiten, da durch alkoholisches Natron in der Kälte fast nur die Fette verseift werden und sich infolgedessen der Stickstoff-Gehalt des dabei unverseift gebliebenen Anteils von 2.37% bis auf 4.89% erhöhte, sich also dem Stickstoff-Gehalt (5.10%) des in Petroläther unlöslichen Anteils sehr stark näherte. Bei der völligen Verseifung durch 24-stdg. Kochen mit alkoholischem Kali ergaben dann beide Fraktionen die gleichen Spaltstücke *n*-Undecadiensäure und Isobutylamin.

Verseifung der Roh-Pyrethrin-Faktionen.

25 g der in Petroläther gelöst gewesenen Fraktion wurden in 150 ccm Weingeist (95-proz.) gelöst und mit einer Lösung von 3 g Natrium in 100 ccm Weingeist 12 Stdn. bei Zimmer-Temperatur verseift, wobei sich das Natriumsalz einer Fettsäure abschied, das abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen wurde. Aus dem Natriumsalz wurde die Fettsäure durch Ansäuern der wäßrigen Lösung gewonnen. Dieselbe destillierte unter 12 mm Druck bei 220° (korrig.) und erstarrte bei etwa 40°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren ließ sich der Schmelzpunkt auf 57° erhöhen. Durch Elementaranalyse (gef. +0.05% C, -0.1% H) und Mischprobe mit käuflicher Stearinäure von de Haen, die denselben Schmelzpunkt besaß, wurde die erhaltene Säure als Stearinäure identifiziert. Es ist also in der Radix pyrethri eines der nicht gerade häufigen Pflanzenfette enthalten, die bei der Verseifung fast nur Stearinäure als saure Komponente liefern.

Die nach dem Absaugen des stearinsauren Natriums erhaltene alkoholische Lösung wurde möglichst weit eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, das dabei abgeschiedene, unverseift gebliebene Pyrethrin (15 g) in Äther aufgenommen, nach dem Abdampfen des Äthers der Analyse unterworfen (N 4.89%) und dann für sich verseift.

Die vom Pyrethrin getrennte wäßrige Lösung ergab beim Ansäuern eine zweite, ölige Fettsäure vom Sdp.₁₄ 190—195°. Ihre Analyse (gef. C 74.10%, H 11.50%) stimmt annähernd auf eine ungesättigte Säure mit 14—15 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung, es könnte sich aber auch um eine Mischung von *n*-Undecadiensäure mit Stearinäure handeln.

Der bei dieser Verseifung in der Kälte unverseift gebliebene Anteil wurde nunmehr durch 24-stdg. Kochen mit 25-proz. alkohol. Kalilauge verseift und lieferte bei der Aufarbeitung genau dieselben Spaltstücke wie eine analoge Verseifung des durch Extraktion mit Petroläther gereinigten Roh-Pyrethrins. Das bei der Verseifung in der Hitze abgespaltene Isobutylamin geht beim Abdestillieren des Alkohols in der Hauptmenge mit den ersten Vorläufen über und wurde als Chlorhydrat isoliert. Dieses zeigte bereits als Rohprodukt den Schmp. 158°, der sich durch Lösen in wenig Alkohol, Ausfällen mit Äther und Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure auf 160° erhöhen ließ. Die Analyse des Chlorhydrates, des daraus gewonnenen Goldchlorid-Doppelsalzes, der freien Base, die scharf bei 69.5—70° destillierte,

und der Vergleich mit einem nach der Gabrieleschen Synthese gewonnenen Vergleichspräparat, ferner die Überführung in das schön krystallisierende Di-isobutyl-oxamid vom Schmp. 166,5° ermöglichten eine vielseitige Charakterisierung der erhaltenen Base als Isobutylamin.

Der nach dem Abdestillieren des isobutylamin-haltigen Alkohols bleibende Rückstand wurde in Wasser gelöst und durch Ausäthern von unverseift Gebliebenem getrennt. Die wäßrige Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und die so gewonnene Fettsäure im Vakuum von $\frac{1}{2}$ mm destilliert und in 4 Fraktionen aufgefangen, die beim Kühlen auf 0° nicht erstarrten:

I. Sdp. 125—145° (Hauptmenge bei 135°) ...	3.64 g
II. „ 145—165°	2.70 g
III. „ 165—185°	1.87 g
IV. „ 185—205°	1.60 g
Verharzter Rückstand im Kolben	5.80 g.

Die erste Hauptfraktion wurde zur Analyse und Konstitutions-Ermittlung verwendet:
0.1438 g Sbst.: 0.3813 g CO₂, 0.1282 g H₂O. — 0.2363 g Sbst. in 26.26 g Eisessig¹⁴⁾: 0.210° Gefrierpunkts-Erniedrigung.

C₁₁H₁₈O₂. Ber. C 72.53, H 9.89, M.-G. 182. Gef. C 72.35, H 9.97, M.-G. 167.

Zur Feststellung der unverzweigten Struktur der Kohlenstoffkette und Kontrolle der durch die Analyse ermittelten Zahl von 2 Doppelbindungen wurde die Fettsäure als Natriumsalz in wäßriger Lösung mit Nickel-Tierkohle¹⁵⁾ als Überträger bei Zimmer-Temperatur hydriert und der Wasserstoff-Verbrauch nach vollständiger Absättigung gemessen:

1.16 g Säure nahmen beim Schütteln mit 4 g Nickel-Tierkohle (20% Nickel) in 15' 70, 30' 170, 45' 250, 60' 295, 90' 315 ccm Wasserstoff (reduz. auf 0°, 760 mm) auf. Für die Anwesenheit von 2 Doppelbindungen berechnen sich 286 ccm Wasserstoff (0°, 760 mm).

Die bei der Hydrierung entstandene *n*-Undecansäure zeigte sogleich und ohne weitere Reinigung den Schmp. 28° und ergab mit einem in entsprechender Weise durch Hydrierung von Undecylensäure dargestellten Vergleichspräparat keine Depression bei der Mischprobe.

Aus dem auch in der Hitze unverseift gebliebenen Rückstand der in Petroläther gelöst gewesenen Fraktion wurde Hydro-carotin, C₁₈H₃₀O, in reinem Zustand isoliert und durch den Schmp. 137°, Elementaranalyse und die bekannten Farbreaktionen identifiziert.

¹⁴⁾ Mol.-Gew.-Bestimmungen mit Benzol als Lösungsmittel liefern infolge von Assoziation Werte, die um 80—90% zu hoch sind.

¹⁵⁾ Dargestellt nach E. Ott und R. Schröter, B. 60, 637 [1927].