

FERDINAND BOHLMANN, HORST JASTROW,
GERHARD ERTINGSHAUSEN und DIETER KRAMER

Polyacetylenverbindungen, LIII¹⁾

**Synthese natürlicher Acetylenverbindungen aus dem Tribus
Anthemideae L.**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 3. Oktober 1963)

Drei Vertreter der im Tribus *Anthemideae* L. weit verbreiteten Enolätherspiroketale werden synthetisiert. Die als Racemate erhaltenen Enoläther stimmen IR-spektroskopisch mit den Naturstoffen überein. Eine weitere Verbindung, die erstmals von N. A. SÖRENSEN isoliert worden ist, wird in ihrer Struktur durch Synthese gesichert.

Aus verschiedenen Arten des Tribus *Anthemideae* L. haben wir 13 verschiedene Enolätherspiroketale isoliert und ihre Struktur durch Abbaureaktionen und physikalische Daten aufgeklärt²⁾. Obwohl die Strukturen dieser neuartigen Verbindungstypen als gesichert angesehen werden können, ist ihre Synthese wünschenswert.

Nachdem Versuche zur Umwandlung offenkettiger Polyine in derartige Spiroketale gescheitert sind, haben wir als Modell zunächst den Enoläther III aufgebaut. Furan wird mit Butyllithium metalliert und mit Benzylchlorid zum Benzylfuran I umgesetzt, das bei der Bromierung in Methanol nach der Methode von N. CLAUSON-KAAS und Mitarbb.³⁾ die stereoisomeren Dimethoxyverbindungen II liefert. Bei der Destillation erfolgt Methanolabspaltung zu III, dessen Struktur durch das IR-, UV- und NMR-Spektrum gesichert ist.

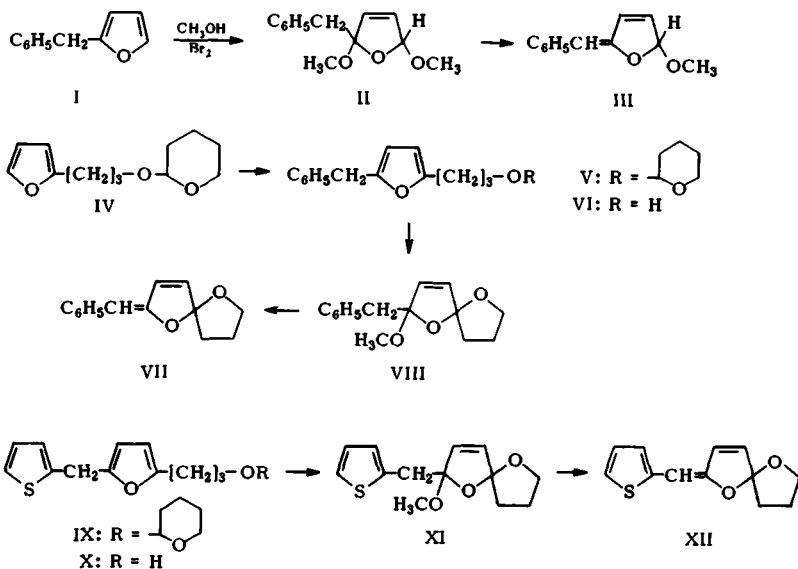
Um auf diesem Wege ein Spiroketal darzustellen, haben wir den Tetrahydropyranyläther IV des 3-[Furyl-(2)]-propylalkohols in gleicher Weise metalliert, mit Benzylchlorid zu V umgesetzt und nach Spaltung des Äthers zu VI dieses in Methanol bromiert. Hierbei erfolgt neben der Einführung einer Methoxygruppe die innermolekulare Alkoxylierung zum Spiroketal VIII. Nach thermischer Methanolabspaltung erhält man VII, dessen Struktur wieder durch UV-, IR- und NMR-Spektrum gesichert ist.

Ebenso gelang es, aus IV mit Butyllithium und α -Chlormethyl-thiophen IX und weiter über X und XI das Spiroketal XII mit einem Thiophenrest darzustellen. Sein UV-Spektrum stimmt praktisch mit dem des Naturstoffs überein.

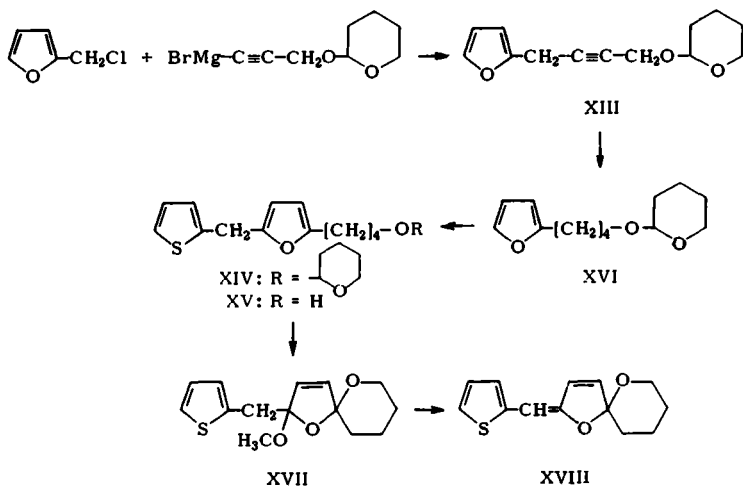
1) LII. Mitteil.: F. BOHLMANN, H. SCHÖNOWSKY, E. INHOFFEN und G. GRAU, Chem. Ber. **97**, 794 [1964], vorstehend.

2) F. BOHLMANN, P. HERBST, C. ARNDT, H. SCHÖNOWSKY und H. GLEINIG, Chem. Ber. **94**, 3193 [1961]; F. BOHLMANN, H. BORNOWSKI und H. SCHÖNOWSKY, ebenda **95**, 1733 [1962]; F. BOHLMANN, P. HERBST und I. DOHRMANN, ebenda **96**, 226 [1963]; F. BOHLMANN, H. BORNOWSKI und C. ARNDT, Liebigs Ann. Chem. **668**, 51 [1963].

3) N. CLAUSON-KAAS, N. F. LIMBORG und I. FAKSTORP, Acta chem. scand. **2**, 109 [1948].

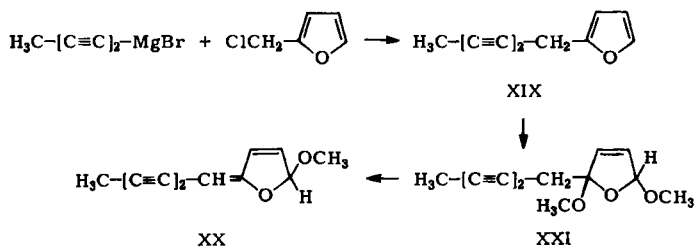


Um das natürliche Thiophenderivat XVIII nach dem gleichen Schema zu gewinnen, ist die Synthese des 4-[Furyl-(2)]-butanols bzw. seines Tetrahydropyranyläthers XVI notwendig, der durch Umsetzung von 2-Chlormethyl-furan mit der Grignard-Verbindung des Propargyl-tetrahydropyranyl-äthers zu XIII und anschließende katalytische Hydrierung erhältlich ist. Die weiteren Stufen über XIV, XV und XVII zu XVIII verlaufen wie im oben geschilderten Beispiel. Es entsteht nur ein Isomeres, dessen IR-, NMR- und UV-Spektrum nicht von dem des Naturstoffs zu unterscheiden ist.

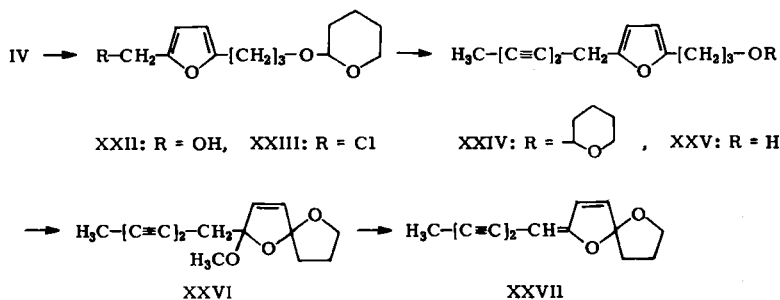


Für die Synthese eines Polyin-enolätherspiroketal ist zu prüfen, auf welchem Wege die Polyinseitenkette eingeführt werden kann. Die Umsetzung von metalliertem Furan

mit 1-Brom-hexadiin-(2.4) gelingt nicht, dagegen erhält man bei der Reaktion von 2-Chlormethyl-furan mit der Grignard-Verbindung des Pentadiins-(1.3) glatt das Di-in XIX, das in bekannter Weise über XXI in XX übergeführt wird. Hier entsteht das Endprodukt als Gemisch des *cis*- und *trans*-Isomeren, das chromatographisch getrennt wird. Die UV-Spektren der reinen Isomeren stimmen praktisch mit denen der Naturstoffe überein.



Für die Synthese von *cis*- und *trans*-XXVII haben wir das metallierte Furanderivat IV mit Formaldehyd in den Alkohol XXII übergeführt. Dieser liefert in Pyridin mit Thionylchlorid das Chlorid XXIII, das mit der Grignard-Verbindung des Pentadiins XXIV ergibt. Über die Stufen XXV und XXVI wird auch in diesem Falle ein *cis*-*trans*-Gemisch des Spiroketal XXVII gewonnen, das durch Chromatographie getrennt werden kann. Die IR- und UV-Spektren der *cis*- und *trans*-Verbindung stimmen mit denen der entsprechenden Naturstoffe überein, deren Strukturen damit endgültig sichergestellt sind.

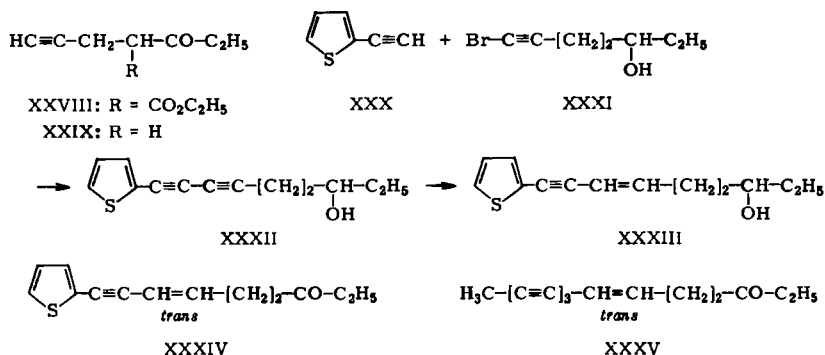


In der letzten Zeit sind besonders im Tribus *Anthemideae* L. zahlreiche schwefelhaltige Acetylenverbindungen aufgefunden worden. N. A. SÖRENSEN⁴⁾ beschreibt u. a. das biogenetisch interessante Thiophenketon XXXIV, das offensichtlich nahe mit dem sehr verbreiteten Artemisiaketone (XXXV) verwandt ist. Da wir uns für die biogenetischen Beziehungen interessieren, haben wir XXXIV synthetisiert. Ausgehend von 2-Äthynyl-thiophen erhält man nach der Methode von W. CHODKIEWICZ⁵⁾ das Carbinol XXXII durch Umsetzung mit 1-Brom-heptin-(1)-ol-(5) (XXXI), das wiederum aus dem durch Acetessigestersynthese erhältlichen Keton XXIX zugänglich ist. Die Über-

⁴⁾ Proc. chem. Soc. [London] 1961, 98.

⁵⁾ Ann. Chimie 2, 819 [1957].

führung von XXXII in XXXIII gelingt glatt durch Reduktion mit Lithiumalanat⁶⁾. Durch Oxydation mit Chromsäure in Aceton gelangt man dann zum Keton XXXIV, das in allen Eigenschaften mit dem natürlichen Material übereinstimmt.



Durch Verfütterung von radioaktiv markiertem Artemisiaketon XXXV soll geprüft werden, ob dieses in der Pflanze in das Thiophenderivat XXXIV übergeführt wird.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem ERP-SONDERVERMÖGEN und dem FONDS DER CHEMIE danken wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman DK I in Äther, die IR-Spektren mit dem Beckman IR 4 in CCl_4 und die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 in CCl_4 gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt, die angegebenen Siedetemperaturen sind die des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS.

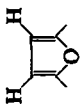



5-Methoxy-2-benzal-2.5-dihydro-furan (III): Zu 3 g *2-Benzyl-furan (I)* und 5 g wasserfreiem Kaliumacetat in 30 ccm *Methanol* gab man unter Rühren bei -10° innerhalb von einer Stde. 2.6 g *Brom* in 25 ccm *Methanol*. Nach Einengen wurde in wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung eingegossen, in Methylenechlorid aufgenommen und nach dem Trocknen und Eindampfen i. Vak. destilliert, Sdp._{0.01} 80° , Ausb. 75% d. Th. *II*. IR-Spektrum: C_6H_5 — 3030, 1620; —CH=CH— 3090, 3070, 1640; $\text{>C}-\text{OR}$ 1125, 1105/cm. 3.6 g *II* wurden bei ca. 15 Torr auf 150° erhitzt. Das erhaltene Destillat ergab nach Chromatographie an basischem Al_2O_3 (Akt.-St. II) 423 mg *III*. UV-Spektrum: λ_{max} 308, 298 μ ; IR-Spektrum: —CH=C—OR 1660; C_6H_5 — 3050, 1600/cm.

3-[2-Benzyl-furyl-(5)]-propanol (VI): 3.5 g *3-[Furyl-(2)]-propanol* wurden in 4 ccm *Dihydrofuran* mit 0.05 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach einer Stde. wurde in NaHCO_3 -Lösung eingegossen, ausgeäthert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp._{0.01} 100° , n_D^{20} 1.4815, Ausb. 95% d. Th. *IV*. IR-Spektrum: α -Furyl- 1520, 870; $\text{>C}-\text{O}-\text{R}$ 1140, 1125, 1080, 1040/cm. 15 g *IV* löste man in 30 ccm Äther und erwärmte 90 Min. mit der ber. Menge äther. *Butyllithium*-Lösung. Anschließend versetzte man mit 15 ccm *Benzylchlorid* in 30 ccm Äther und erwärmte 90 Min. zum Sieden. Man ersetzte die halbe Äthermenge durch Benzol, erwärmte weitere 30 Min. zum Sieden und zersetzte nach dem Erkalten mit Wasser. Das aufgearbeitete Reaktionsprodukt destillierte man i. Vak., Sdp._{0.01} 175° , Ausb. 64%


⁶⁾ F. BOHLMANN und W. PLETTNER, unveröffentlicht.

NMR-Spektren.

Die τ -Werte sind auf TMS (innerer Standard) bezogen. s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplett.

Verbindung				$-\text{OCH}_2-$	$-\text{CH}=\text{C}-\text{O}$	sonstige
VI	AB-q 4.2					C_6H_5- s 2.82 $\text{H}-\text{C}-\text{O}$ m 5.5 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ s 6.17
VII		d 3.75 dd 4.1	m 7.9	m 6.0	s 4.77	C_6H_5- m 2.3-2.9
XII		dd 4.15 d 3.8	m 7.9	m 6.1	4.38	
XV	AB-q 4.12		m 8.4	t 6.1		$-\text{OH}$ s 6.8 $\text{O}-\text{CH}_2$ m 7.45 CH_2- s 5.96
XVIII		dd 4.06 d 3.78	m 3.1	m 6.2	s 4.35	$-\text{[CH}_2\text{]}_3-$ m 8.15
XIX	m 3.78					 m 2.60 CH_3 t 8.17 CH_2 q 6.42

d. Th. V. IR-Spektrum: C_6H_5 — 3020, 1610; α -Furyl- 3080, 1570, 870/cm. 1.8 g V wurden mit 2 ccm 10-proz. Schwefelsäure in 3 ccm Methanol und 2 ccm Dioxan 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert, Sdp._{0.01} 140°, Ausb. 95% d. Th.

VI. IR-Spektrum: —OH 3650; C_6H_5 — 3040, 1620;  1575/cm. NMR-Spektrum: s. Tab.

Spiroketal VII: 1.00 g VI wurde in 15 ccm Methanol mit 1.5 g Kaliumacetat verrührt und innerhalb von 15 Min. bei -20° mit 0.74 g Brom in 15 ccm Methanol versetzt. Anschließend rührte man noch 30 Min. bei 20° , versetzte mit $NaHCO_3$ -Lösung und nahm in Äther auf. Man erhielt 1.17 g VIII als farbloses Öl, das beim Destillieren i. Vak. Methanol abspaltete. Ausb. 335 mg VII, Sdp._{0.01} 140°. UV-Spektrum: λ_{max} 325, 309.5, 299, 233, 225.5, 219 m μ (ϵ 12600, 23600, 24400, 4200, 6500, 6200). IR-Spektrum: C_6H_5 — 3020, 1600; >C=C< 3080, 1660/cm. NMR-Spektrum: s. Tab.

3-[2-(α -Thienylmethyl)-furyl-(5)]-propanol (X): 5.0 g IV wurden in 30 ccm Äther mit der ber. Menge Butyllithium bis zur beendeten Butan-Entwicklung zum Sieden erhitzt. Anschließend versetzte man mit 4.0 g 2-Chlormethyl-thiophen in 5 ccm Äther und erhitzte 3 Stdn. zum Sieden. Nach Ersatz der halben Äthermenge durch Benzol wurde nochmals 1 Stde. gekocht. Das Reaktionsprodukt IX spaltete man mit 10-proz. Schwefelsäure in Methanol/Dioxan und erhielt nach Destillation i. Vak. 1.5 g X, Sdp._{0.01} 160–165°. IR-Spektrum: OH— 3650; α -Thienyl- 3080, 860/cm.

Spiroketal XII: 2.3 g X wurden wie oben in Methanol bei -30° bromiert. Nach Aufarbeitung erhielt man 2.7 g XI. IR-Spektrum: α -Thienyl- 855; >C—O—R 1160, 1100/cm. 2.7 g XI destillierte man i. Vak., bei 0.01 Torr und 140° Badtemperatur ging 1.0 g XII über. IR-Spektrum: α -Thienyl- 855; >C—OR 1185, 1130, 1100/cm. Das UV-Spektrum stimmte mit dem von XVIII überein. NMR-Spektrum: s. Tab.

4-[2-(α -Thienylmethyl)-furyl-(5)]-butanol (XV): Zur Grignard-Verbindung aus 18.8 g Propargyl-tetrahydropyranyl-äther gab man 10.0 g Furfurylchlorid in 20 ccm Tetrahydrofuran und erwärmte 1 Stde. zum Sieden. Nach Zersetzen und üblicher Aufarbeitung erhielt man 6.0 g XIII, Sdp._{0.1} 130° . 6.0 g XIII hydrierte man in 20 ccm Methanol mit 600 mg Pd/BaSO₄ (10-proz.). Man erhielt 5.1 g XVI, Sdp._{0.01} 110° . IR-Spektrum: α -Furyl- 3110, 1520, 870; >C—OR 1140, 1125/cm. 5.1 g XVI wurden wie oben mit Butyllithium metalliert und mit 2-Chlormethyl-thiophen umgesetzt. Das Rohprodukt XIV wurde mit verd. Schwefelsäure gespalten, der erhaltene Alkohol XV zunächst chromatographiert und dann destilliert, Sdp._{0.01} 175 – 180° , Ausb. 1.0 g. IR-Spektrum: OH— 3650; α -Thienyl- 3090, 855/cm. NMR-Spektrum: s. Tab.

Spiroketal XVIII: 425 mg XV wurden wie oben in Methanol bromiert. Das Reaktionsprodukt XVII destillierte i. Vak. ohne Methanolabspaltung, Sdp._{0.3} 160° , Schmp. 40° , Ausb. 280 mg. UV-Spektrum: λ_{max} 230 m μ . IR-Spektrum: α -Thienyl- 3090, 855/cm. 280 mg XVII wurden in 80 ccm Dioxan mit 10 mg Toluolsulfonsäure 30 Min. stengelassen. Nach Neutralisieren nahm man in Äther auf und reinigte das Reaktionsprodukt durch Chromatographie und Destillation, Sdp._{0.01} 100° . Ausb. 140 mg XVIII. NMR-Spektrum: s. Tab. UV- und IR-Spektrum stimmten mit denen des Naturstoffes überein.

1-[Furyl-(2)]-hexadiin-(2.4) (XIX): Zu einer äther. Lösung der Grignard-Verbindung aus 700 mg Methylacetylen gab man unter Rühren 700 mg Furfurylchlorid in 5 ccm Tetrahydrofuran und 10 mg Kupfer(I)-chlorid. Es wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt und anschließend mit 10-proz. Ammoniumchloridlösung zersetzt. Man nahm in Äther auf und destillierte den nach Neutralwaschen verbleibenden Eindampfrückstand i. Vak., Sdp._{0.01} 50° , Ausb. 50% d. Th. XIX. IR-Spektrum: $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 2270; α -Furyl- 1500, 890/cm. NMR-Spektrum: s. Tab.

$C_{10}H_8O$ (144.2) Ber. C 83.49 H 5.59 Gef. C 83.16 H 5.44

cis- und trans-5-Methoxy-2-[hexadiin-(2.4)-yliden-(1)]-2.5-dihydro-furan (XX): 50 mg XIX in 1 ccm Methanol wurden unter Zusatz von 70 mg Kaliumacetat bei -25° mit 30 mg Brom in 1 ccm Methanol versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man XXI, das in 2 ccm Benzol mit einer Spur *p-Toluolsulfonsäure* 30 Min. zum Sieden erhitzt wurde. Die neutralgewaschene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert, Sdp._{0.01} 80° . Das Destillat wurde dünn-schichtchromatographisch in die *cis-/trans*-Isomeren aufgetrennt. UV-Spektren: *cis-XX*: λ_{\max} 317, 263, 248, 235, 225, 216 m μ ; *trans-XX*: λ_{\max} 319, 310, 268, 253, (237) m μ .

cis- und trans-Enolätherpolyine XXVII: 10.65 g IV in 30 ccm Äther wurden mit der äquival. Menge äther. Butyllithium-Lösung versetzt und anschließend 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Hierauf wurden unter Rühren 2 g gasförmiger Formaldehyd eingeleitet und abermals 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Man zersetzte mit Ammoniumchloridlösung und erhielt nach üblicher Aufarbeitung und Destillation 6.3 g XXII (51% d. Th.), Sdp._{0.01} 140° .

$C_{13}H_{20}O_4$ (240.3) Ber. C 64.97 H 8.39 Gef. C 65.13 H 8.46

1.0 g XXII in 0.6 ccm Pyridin und 0.65 ccm Äther tropfte man bei -10° zu 0.83 g Thionylchlorid in 0.5 ccm Petroläther und 0.2 ccm Äther. Man rührte 1 Stde. bei -10° , anschließend noch 30 Min. bei 20° und versetzte hierauf mit 10 ccm Petroläther. Die abdekantierte Petrolätherlösung wurde neutralgewaschen und getrocknet. Der Eindampfrückstand (XXIII) wurde ohne weitere Reinigung, in 5 ccm Tetrahydrofuran gelöst, zu einer Grignard-Lösung aus 1.25 g Methylacetylen gegeben und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man zersetzte mit Ammoniumchloridlösung und chromatographierte den nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Eindampfrückstand an basischem Al_2O_3 (Akt.-St. II). Das Petroläthereluat ergab 0.6 g XXIV. 0.6 g XXIV wurden in 2 ccm Dioxan/Methanol (2:3) mit 0.8 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt und 35 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend nahm man in Äther auf. Nach Eindampfen der neutralgewaschenen Lösung und Chromatographie an basischem Al_2O_3 erhielt man mit Petroläther/15% Äther 160 mg XXV. 140 mg XXV wurden wie oben in Methanol bromiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 110 mg XXVI, das man ohne weitere Reinigung in 2 ccm Dioxan mit 10 mg *p-Toluolsulfonsäure* 90 Min. bei Raumtemperatur stehen ließ. Nach Zugabe von $NaHCO_3$ -Lösung nahm man in Äther auf. Das nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen erhaltene Öl wurde an schwach saurem Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther/1% Äther erhielt man *trans-XXVII* und mit Petroläther/2% Äther *cis-XXVII* im Verhältnis 2:1. Die IR- und UV-Spektren stimmten völlig mit denen der Naturstoffe überein.

9-[Thienyl-(2)]-nonen-(6)-in-(8)-on-(3) (XXXIV): Propionyllessigsäure-äthylester wurde in absol. Äthanol mit Natriumäthylat metalliert und mit Propargylbromid umgesetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen erhielt man den Ester XXVIII in 83-proz. Ausb. Er wurde mit wäbr. methanol. Kalilauge 12 Stdn. gerührt und lieferte Heptin-(1)-on-(5) (XXIX) (Sdp.₁₄ 50 bis 59°) in 69-proz. Ausb. IR-Spektrum: $-C\equiv CH$ 3300, 2100; $>CO$ 1725/cm. 2.0 g XXIX reduzierte man in 30 ccm Methanol/Wasser (2:1) mit 1.5 g Natriumborhydrid und erhielt 1.9 g Heptin-(1)-ol-(5), das ohne weitere Reinigung 30 Min. mit der ber. Menge Hypobromit geschüttelt wurde. Ausb. 76% XXXI, Sdp.₁₄ $100-110^{\circ}$. 540 mg 2-Äthynyl-thiophen (XXX) in 5 ccm Methanol und 3.3 ccm 50-proz. Äthylamin versetzte man mit 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 10 mg Kupfer(I)-chlorid. Anschließend tropfte man 950 mg XXXI in 3 ccm Methanol hinzu. Nach 30 Min. wurde aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt chromatographisch gereinigt. Mit Petroläther/Äther (15:1) erhielt man 750 mg XXXII. UV-Spektrum: λ_{\max} 290, 234 m μ (ϵ 16200, 4200). IR-Spektrum: $-OH$ 3650; $-C\equiv C-$ 2200; α -Thienyl-855/cm. 315 mg XXXII wurden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 170 mg Lithiumalanat in 9 ccm Äther versetzt und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man

207 mg XXXIII. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3650; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2200; *trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$ 960; α -Thienyl 855/cm. 200 mg XXXIII in 0.3 ccm Aceton versetzte man unter Rühren bei $0-10^\circ$ mit 200 mg *Chromsäure* in 0.5 ccm 20-proz. Schwefelsäure. Nach 2 Std. extrahierte man mit Äther und chromatographierte den nach Neutralwaschen erhaltenen Eindampfrückstand an SiO_2 . Mit Petroläther/3% Äther erhielt man 116 mg XXXIV, Sdp._{0.02} $79-82^\circ$. UV-Spektrum: λ_{max} 290 $m\mu$ (ϵ 16200). IR-Spektrum: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2190; >C=O 1730; *trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$ 960; α -Thienyl- 855/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{OS}$ (218.3) Ber. C 71.55 H 6.42 Gef. C 70.91 H 6.12

Zum Vergleich isolierte man XXXIV durch Chromatographie eines Wurzelextraktes von *Matricaria inodora* L. Das erhaltene natürliche Thiophenketon war mit dem synthetischen Produkt identisch.
