

Ferdinand Bohlmann und Gudrun Florentz

Polyacetylenverbindungen, XCVI¹⁾

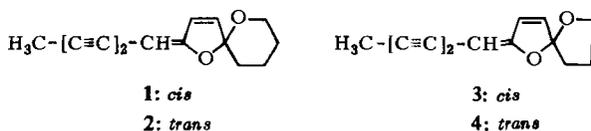
Über die Biogenese der Spiroketalenolätherpolyine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

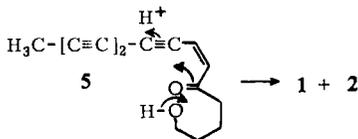
(Eingegangen am 3. September 1965)

Die Biogenese der im Tribus *Anthemideae* weit verbreiteten Spiroketalenolätherpolyine wird sowohl für die 5-Ring- als auch für die 6-Ringverbindungen durch in vitro-Synthese unter sehr milden Bedingungen wahrscheinlich gemacht. Durch Verfütterung markierter Verbindungen läßt sich diese Annahme sicherstellen.

Im Tribus *Anthemideae* sind neben Dehydromatricariaester vor allem die Spiroketalenolätherpolyine sehr weit verbreitet²⁾. Die beiden *cis,trans*-Isomerenpaare 1–4 dürften als Grundtypen zu betrachten sein, von denen sich zahlreiche sauerstoffhaltige Derivate sowie weitere Umwandlungsprodukte mit zusätzlicher Doppelbindung sowie Schwefelverbindungen ableiten.



Die bisher durchgeführten Synthesen dieser Verbindungen³⁾ dürften kaum der Biosynthese entsprechen. Wir haben daher nach einem möglichen Weg gesucht, der auch in der Pflanze ablaufen könnte. Eine geeignete Vorstufe für 1 und 2 sollte der Ketoalkohol 5 sein, wenn man die Bildung von 1 und 2 nach folgendem Schema annimmt:



Die Schwierigkeit der Synthese von 5 liegt in der Labilität der notwendigen *cis*-Konfiguration der Doppelbindung. Es war von vornherein klar, daß das *cis*-Isomere

¹⁾ XCV. Mitteil.: F. Bohlmann, M. Wotschokowsky, U. Hinz und W. Lucas, Chem. Ber. **99**, 984 (1966), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann, H. Bornowski und C. Arndt, Fortschr. chem. Forsch. **4**, 138 (1962).

³⁾ F. Bohlmann, H. Jastrow, G. Ertingshausen und D. Kramer, Chem. Ber. **97**, 801 (1964); F. Bohlmann, B. Diedrich, W. Gordon, L. Fanghänel und J. Schneider, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1385.

zu den in der Methylgruppe markierten Ketonen **10** und **16** umgesetzt. Das markierte Methylidiacetylen gewinnt man durch Methylierung von Diacetylnatrium in flüssigem Ammoniak mit $[^3\text{H}]$ Methyljodid.

Bei Verfütterung von **16** an oberirdische Teile von *Chrysanthemum flosculosum* L. wird tatsächlich **16** in **3** übergeführt. Ebenso geht in den Wurzeln von *Chrysanthemum arcticum* L. **10** in **2** über.

Zur Sicherung der Ergebnisse haben wir die aus den Fütterungsversuchen rein dargestellten Verbindungen **2** bzw. **3** definiert abgebaut. **2** bzw. **3** wurden in Methanol partiell hydriert und anschließend mit Natriumperjodat und Osmiumtetroxid gespalten. Der erhaltene Acetaldehyd wurde als Dinitrophenylhydrazon isoliert. Die gefundenen spezifischen Aktivitäten zeigen, daß die Hydroxyketone **10** bzw. **16** direkt in **2** bzw. **3** übergehen.

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

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Äther wurden im Beckman DK 1 und die IR-Spektren in CCl_4 oder CHCl_3 im Beckman IR 9 aufgenommen. Die Aktivitätsbestimmungen verdanken wir Herrn G. Bieshalski, sie wurden im Gaszählrohr mit einem Gerät der Firma Prof. Berthold ausgeführt (vgl. l. c.⁴⁾). Die C,H-Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass angefertigt.

Tetradecen-(6)-triin-(8.10.12)-on-(5)-ol-(1) (**10**): 53 mMol *Diacetylen* in 45 ccm THF versetzte man bei 0° mit 31 mMol *Butyllithium* in 20 ccm Äther, gab nach 1 stdg. Rühren bei 20° 2.5 g *2-Hydroxy-tetrahydropyran* (**6**)⁵ in 25 ccm THF zu und erwärmte 2 Stdn. zum Sieden. Nach Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung nahm man in Äther auf und chromatographierte den Eindampfrückstand an 50 g Al_2O_3 (Akt.-St. II). Äther/Methanol (10:1) eluierte das Diol **7** als farbloses Öl, Ausb. 71%.

IR: —OH 3620; —C≡CH 3310, 2070/cm.

575 mg **7** in 20 ccm THF tropfte man zu 10 mMol *Lithiumalanat* in 50 ccm Äther und erwärmte 3 Stdn. zum Sieden. Anschließend zersetzte man mit Wasser und nahm in Äther auf. Das rohe **8** wurde in 20 ccm Äther mit 2.5 ccm *Kaliumhypobromit*-Lösung (1.66 g KOH in 10 ccm Wasser mit 0.52 ccm Brom) 2 Stdn. bei 0° gerührt.

Das erhaltene Bromid **9** in 5 ccm Methanol tropfte man zu 75 mg *Methylidiacetylen* in 5 ccm Methanol und 1 ccm 50-proz. Äthylamin-Lösung unter Zusatz von 20 mg Cu_2Cl_2 und 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid, versetzte nach 2 stdg. Rühren bei 25° mit Wasser und nahm in Äther auf. Ausb. 74.6% **11**. Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 110.5°.

UV: λ_{max} = 328.5, 306.5, 288, 271, 256, 242.5, 231 m μ (ϵ = 12900, 19100, 14400, 7800, 3900, 107000, 65000).

IR: —OH 3620; —C≡C— 2240; —CH=CH— 965/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216.3) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 77.14 H 7.51

100 mg **11** in 10 ccm Äther rührte man 4 Stdn. mit 1 g *Mangandioxid*, chromatographierte dann das Reaktionsprodukt an 20 g SiO_2 und eluierte mit Äther/Petroläther (2:3) das Keton

⁴⁾ H. Simon, H. Daniel und J. F. Klebe, *Angew. Chem.* **71**, 303 (1959).

⁵⁾ G. F. Wood jr., *J. org. Chemistry* **27**, 43 (1947).

10; gelbliche Kristalle aus Äther/Petroläther, die sich ohne zu schmelzen bei ca. 100° zersetzen. Ausb. 53%.

UV: λ_{\max} = 347, 323.5, 303, 285, 260, 250 m μ (ϵ = 17 300, 21 900, 14 200, 6700, 45 500, 36 000).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230, 2180; >CO 1700; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1595, 970/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (214.3) Ber. C 78.47 H 6.59 Gef. C 78.57 H 6.61

Überführung von 10 in 1 und 2: 118 mg **10** wurden in 25 ccm Äther mit 0.1 ccm äther. Salzsäure 1 Stde. bei 20° stehengelassen. Im IR-Spektrum einer Probe zeigte sich, daß weitgehend das Halbketal **12** entstanden war ($-\text{OH}$ 3480; >CO (schwach) 1700/cm). Man verdünnte die Lösung mit 250 ccm tert.-Butylalkohol, bestrahlte unter Stickstoff mit einer Heraeus-Tauch-UV-Lampe, setzte dann portionsweise insgesamt 10 ccm Natrium-tert.-butylat-Lösung hinzu (0.5 g Natrium enthaltend) und bestrahlte insgesamt 2 Stdn. Nach Zugabe von Wasser wurde in Äther aufgenommen und das erhaltene Reaktionsgemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel HF 254) mit Petroläther/Äther (7:3) aufgetrennt. Das unpolare *cis*-Isomere **1** (Ausb. ca. 10%) konnte nicht kristallisiert erhalten werden, das IR-Spektrum stimmte mit dem des Naturstoffs überein. Das *trans*-Isomere **2** (Ausb. 40%) kristallisierte aus Petroläther, Schmp. 91.5–92°, UV- und IR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (214.3) Ber. C 78.47 H 6.59 Gef. C 78.44 H 6.72

Tridecen-(5)-triin-(7.9.11)-on-(4)-ol-(1) (**16**): 60 mMol Diacetylen in 40 ccm THF versetzte man bei 0° mit 60 mMol Butyllithium in 40 ccm THF, tropfte nach 1 stdg. Rühren bei 20° 2.64 g 2-Hydroxy-tetrahydrofuran⁶⁾ in 25 ccm THF hinzu und erwärmte 2 Stdn. zum Sieden. Nach Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung nahm man in Äther auf, chromatographierte den Eindampfrückstand an 50 g Al_2O_3 (Akt.-St. III) und eluierte mit Petroläther/Äther (3:7) 2.18 g **13** (52.7%). Das Diol **13** in 20 ccm THF tropfte man zu 14.3 mMol Lithiumalanat in 150 ccm Äther, erwärmte 2 Stdn. zum Sieden, nahm nach Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung in Äther auf und rührte das entstandene Diol **14** (940 mg) in 20 ccm Äther 2 Stdn. bei 0° mit 8 ccm Kaliumhypobromit-Lösung (s. o.). Das nach Eindampfen der Ätherphase erhaltene flüssige Bromid **15** wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

718 mg **15** in 5 ccm Methanol tropfte man zu 300 mg Methylacetylen in 5 ccm Methanol und 2 ccm 50-proz. Äthylamin-Lösung unter Zusatz von 30 mg Cu_2Cl_2 und 150 mg Hydroxylaminhydrochlorid und rührte 1 Stde. bei 25°. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf. Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 97.5° (**11**, $-\text{[CH}_2\text{]}_2-$ statt $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$) (Ausb. 79%).

UV: λ_{\max} = 330, 307.5, 288.5, 271.5, 256.5, 243, 231.5 m μ (ϵ = 13 400, 19 500, 15 000, 8000, 4100, 118 000, 74 000).

IR: $-\text{OH}$ 3350; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2220; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1635, 970, 960/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202.3) Ber. C 77.18 H 6.98 Gef. C 77.10 H 7.00

100 mg des Diols rührte man in 20 ccm Äther 3 Stdn. mit 1 g Mangandioxid. Das erhaltene Keton **16** wurde durch Chromatographie mit Äther/Petroläther (7:3) an 15 g SiO_2 gereinigt. Ausb. 56% **16**. Gelbliche Kristalle aus Äther/Petroläther, die sich bei ca. 100° zersetzen.

UV: λ_{\max} = 349, 325, 304, 286, 260, 250 m μ (ϵ = 16 700, 21 000, 13 900, 6500, 48 000, 38 000).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230, 2180; >CO 1700; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1590, 955/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (200.2) Ber. C 77.99 H 6.04 Gef. C 78.16 H 6.05

⁶⁾ Analog l. c.⁵⁾ dargestellt.

Überführung von 16 in 3 und 4: 150 mg 16 wurden in Äther mit einer Spur äther. Salzsäure in das Halbketal übergeführt (s. o.), nach Zugabe von *Natrium-tert.-butylat* 3 Stdn. bestrahlt und das Reaktionsprodukt durch Dünnschichtchromatographie (s. o.) aufgetrennt. Die erhaltenen nicht kristallisierenden Verbindungen stimmten im UV- und IR-Spektrum mit 3 bzw. 4 überein (Ausb. 8% 3 und 33% 4).

[5-³H]Pentadiin-(1.3) (dargestellt von M. Wotschokowsky): 1.24 g Natrium wurden in 30 ccm flüss. Ammoniak bei -60° mit einer Spur Eisennitrat in das Amid umgewandelt und mit 2.22 g 1.4-Dichlor-butin-(2) 20 Min. gerührt. Anschließend versetzte man mit 2.32 g [³H]Methyljodid in 1 ccm Petroläther. Nach 2stdg. Rühren bei -60° extrahierte man mit Petroläther (30-35°). Der Extrakt wurde neutral gewaschen und nach Zusatz von 10 ccm Methanol der Petroläther über eine Kolonne abdestilliert. Der Gehalt an Pentadiin wurde durch Titration bestimmt, Ausb. 32%. Zur Reinigung destillierte man mit Methanol unter Zusatz von inaktivem Pentadiin i. Vak. in eine Kühlfalle. Die erhaltene Lösung enthielt 800 mg [³H]Pentadiin-(1.3), spezif. Akt. 1.60 mC/mMol.

[14-³H]Tetradecen-(6)-triin-(8.10.12)-on-(5)-ol-(1) (entspr. 10): Ausgehend von 80 mg [5-³H]Pentadiin-(1.3) und 291 mg 9 erhielt man wie bei 10 91 mg [14-³H]-10 (spezif. Akt. 1.8 · 10⁹ ipm/mMol).

[13-³H]Tridecen-(5)-triin-(7.9.11)-on-(4)-ol-(1) (entspr. 16): Analog erhielt man ausgehend von 80 mg [5-³H]Pentadiin-(1.3) und 274 mg 15 106 mg [13-³H]-16 (spezif. Akt. 1.37 · 10⁹ ipm/mMol).

Fütterung von *Chrysanthemum flosculosum* L.: 60 mg [13-³H]-16 in 2 ccm Baumwollsaatöl wurden in 2.5 l Wasser emulgiert (mit einem gemischten Saccharosefettsäureester als Emulgator). In diese Lösung stellte man 2 kg oberirdische Teile ein. Nach Aufnahme der gesamten Wassermenge (38 Stdn.) zerkleinerte man die Pflanzen und extrahierte zweimal mit Äther. Der eingedampfte Extrakt wurde chromatographiert. Nach mehrfacher Rechromatographie isolierte man 2.4 g 3; spezif. Akt. 3.28 · 10⁶ ipm/mMol.

98 mg 3 in 30 ccm Methanol hydrierte man mit 50 mg Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme von 2 Moläquiv. Wasserstoff. Nach Abfiltrieren des Katalysators versetzte man mit 50 mg Osmiumtetroxid und 642 mg Natriumperjodat in 4 ccm Wasser und destillierte den gebildeten Acetaldehyd zusammen mit dem Methanol bei einer Badtemperatur von 84° in wäbr. salzsaure Dinitrophenylhydrazin-Lösung. Das ausgefallene Hydrason schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol bei 145°, Ausb. 25 mg (24%), spezif. Akt. 3.05 · 10⁶ ipm/mMol (93%).

Fütterung von *Chrysanthemum arcticum* L.: 50 mg [14-³H]-10 in 1.5 ccm Baumwollsaatöl wurden wie oben in 600 ccm Wasser emulgiert. In diese Emulsion wurden intakte Pflanzen eingestellt, die nach 65 Stdn. 400 ccm der Emulsion aufgenommen hatten. Die Wurzeln (80 g) wurden zerkleinert und dreimal mit Äther extrahiert. Der nach Eindampfen erhaltene Extrakt ergab nach wiederholter Chromatographie 35 mg 2, das aus Petroläther mehrfach umkristallisiert wurde. Man verdünnte mit inaktivem Material (1:10); spezif. Akt. 1.17 · 10⁸ ipm/mMol (bez. auf unverdünntes Material).

110 mg 2 wurden wie oben abgebaut. Das erhaltene Acetaldehyd-dinitrophenylhydrazon zeigte nach Reinigung eine spezif. Akt. von 11.4 · 10⁷ ipm/mMol (97.6%, bez. auf unverdünntes Material).