

Ferdinand Bohlmann, Klaus-Dieter Albrecht und Gerhard Schmidt

Polyacetylenverbindungen, CIX¹⁾

Synthesen natürlich vorkommender, aromatisch substituierter Acetylenverbindungen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 19. März 1966)

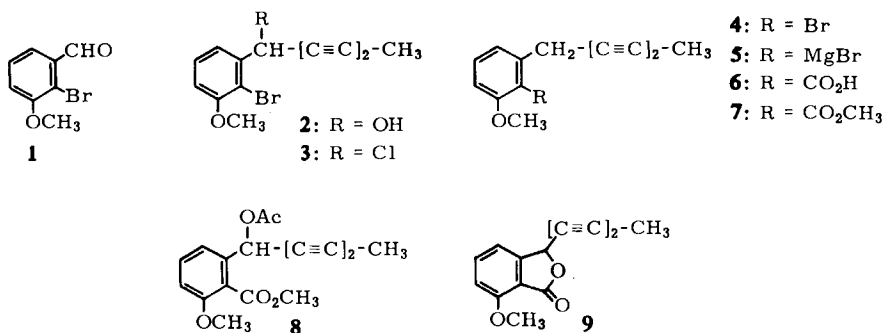
■

Die Strukturen einiger natürlich vorkommender Acetylenverbindungen (7, 13, 20, 26) werden durch Synthese endgültig gesichert.

■

Unter den natürlich vorkommenden Acetylenverbindungen sind Substanzen, die einen aromatischen Ring enthalten, relativ häufig. Besonders zahlreich findet man derartige Verbindungen in den Wurzeln von *Chrysanthemum frutescens* L.²⁾ Von den dreifach substituierten Typen konnte bisher lediglich das aus Frutescinolacetat (8) leicht erhältliche Lacton 9 synthetisiert werden³⁾.

Die leichte Bildung derartiger Phthalid-Derivate ist das eigentliche Problem bei Versuchen zur Synthese des Frutescins (7). Ein geeigneter Weg ist der folgende: Den relativ leicht zugänglichen Aldehyd 1 haben wir, ausgehend von 2-Brom-3-methoxytoluol, über das Dibromid dargestellt. Das NMR-Spektrum bestätigt die Struktur; er schmilzt aber ca. 25° höher als es für diesen auf anderem Wege dargestellten Aldehyd in der Literatur angegeben ist⁴⁾. 1 gibt mit Pentadiin-(1,3)-yl-magnesiumbromid das Carbinol 2. Zur Eliminierung der Hydroxygruppe führt man in das Chlorid 3 über, das sich mit Alanat zum Bromid 4 reduzieren läßt. Zur Einführung der Estergruppe haben wir 4 mit überschüssigem Äthylbromid und Magnesium in die Grignard-



1) CVIII. Mitteil.: F. Bohlmann und K.-M. Rode, Chem. Ber. 99, 2416 (1966).

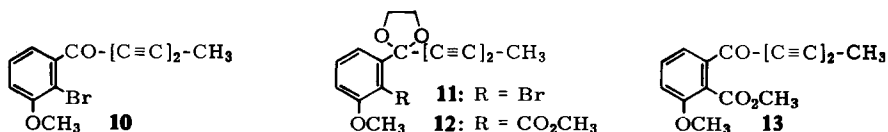
2) F. Bohlmann und K.-M. Kleine, Chem. Ber. 95, 602 (1962).

3) F. Bohlmann und K. Prezewosky, Chem. Ber. 97, 1176 (1964).

4) H. Hodgson und H. G. Beard, J. chem. Soc. [London] 1925, 875.

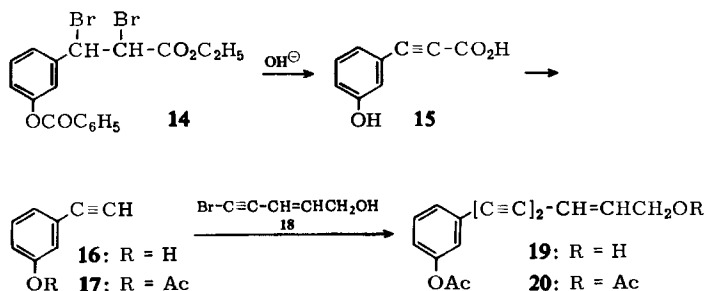
Verbindung **5** übergeführt; ohne Äthylbromid tritt keine Reaktion ein. Die Umsetzung mit festem Kohlendioxid gibt die Säure **6**, die mit Diazomethan den Ester **7** liefert, der in allen Eigenschaften mit Frutescin identisch ist.

Auf ganz ähnlichem Wege gelingt auch die Darstellung des Frutescins (**13**). Die Mangandioxid-Oxydation von **2** liefert zunächst das Keton **10**, dessen Ketogruppe durch Acetalisierung geschützt wird. Die aus dem Acetal **11** mit Butyllithium erhaltene metallorganische Verbindung liefert mit Kohlendioxid eine Säure, die nach Veresterung und Acetalspaltung Frutescin (**13**) liefert.



Damit sind die wesentlichen Inhaltsstoffe aus *Chrysanthemum frutescens* L. durch Synthese in ihrer Struktur sichergestellt.

Die Struktur der biogenetisch interessanten Phenylverbindung **20**⁵⁾ wurde auf folgendem Wege bestätigt. Das als Ausgangsmaterial benötigte *m*-Acetoxy-phenylacetylen (**17**) erhält man, ausgehend von *m*-Benzoyloxy-zimtsäure, über das Dibromid **14** und *m*-Hydroxy-phenylpropioisäure (**15**) durch deren Decarboxylierung und Acetylierung des erhaltenen Phenols **16**. Die Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung⁶⁾ mit dem Carbinol **18** liefert das Diin-en **19**, das nach Acetylierung das Diacetat **20** ergibt. **20** ist in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff identisch.



Das schon länger bekannte Capillarin (**26**), das erstmals aus *Artemisia capillaris* isoliert wurde⁷⁾, kommt in mehreren Arten des Tribus *Anthemideae* vor. Die Synthese dieses Isocumarin-Derivates bereitete zunächst ungewöhnliche Schwierigkeiten, da bei allen Versuchen stets die Acetylengruppierung der Seitenkette in Mitleidenschaft gezogen wurde.

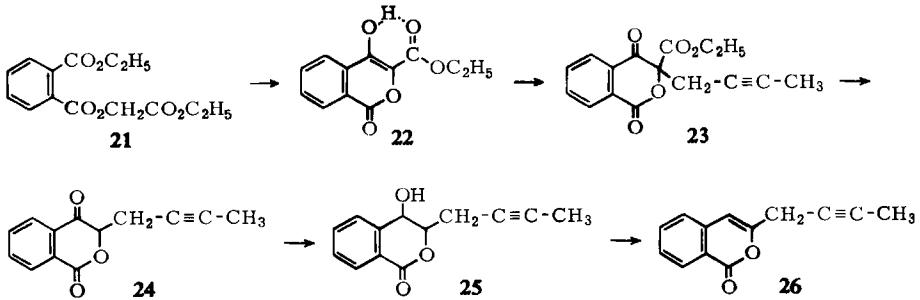
Ein geeignetes Ausgangsmaterial ist das Isocumarin-Derivat **22**. Das Natriumsalz des Phthalsäurehalbesters gibt mit Bromessigester den Triester **21**, der durch Dieckmann-Kondensation zu **22** cyclisiert werden kann. Das NMR-Spektrum von **22** zeigt, daß dieser β -Ketoester vollständig in der Enolform vorliegt, offensichtlich

⁵⁾ F. Bohlmann und H. Bornowski, Chem. Ber. **99**, 1223 (1966).

⁶⁾ W. Chodkiewicz, Ann. Chimie **1957**, 819.

⁷⁾ R. Harada, S. Noguchi und N. Sugiyama, J. chem. Soc. Japan **81**, 654 (1960).

bedingt durch den damit verbundenen Übergang in das resonanzstabilisierte Isocumarin-System. Die C-Alkylierung mit 1-Brom-butin-(2) gelingt jedoch relativ glatt. Das erhaltene Isochromandion **23** gibt im NMR-Spektrum die zu erwartenden Signale. Die ziemlich schwierig verlaufende Verseifung und Decarboxylierung liefert das Dion **24**, das mit Boranat das Carbinol **25** ergibt. Die nur relativ drastisch mögliche Wasserabspaltung führt schließlich zu **26**, das in allen Eigenschaften mit Capillarin identisch ist.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem ERP-Sondervermögen und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Äther im Beckman DK 1 und die IR-Spektren in CCl_4 oder CHCl_3 im Beckman IR 9 gemessen. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

2-Brom-3-methoxy-benzaldehyd (1): Zu 20.1 g **2-Brom-3-methoxy-toluol**⁸⁾ in 100 ccm CCl_4 tropfte man in der Siedehitze und unter gleichzeitiger Bestrahlung mit einer Nitrophot-Lampe 32.0 g **Brom** in 100 ccm CCl_4 . Der Eindampfrückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp._{0.3} 125–135°, Ausb. 97%. 17.9 g des erhaltenen **Benzalbromids** wurden mit 50 ccm **Morpholin** 5 Stdn. auf 60° erwärmt. Das erhaltene **Dimorpholino-Derivat** kristallisierte aus Äther, Ausb. 87%.

3.7 g der Dimorpholinoverbindung trug man in 50 ccm Eiswasser, das 3 ccm konz. **Salzsäure** enthielt und mit Äther überschichtet war, ein und schüttelte bis zur völligen Lösung. Der erhaltene **Aldehyd** wurde aus Benzol/Petroläther kristallisiert, Schmp. 69.5–70°, Ausb. 95%.

IR: —CHO 2750, 1710/cm.

NMR: —CHO s — 0.4 (1); arom. H m 2.5–3.0 (3); —OCH₃ s 6.05 (3)⁹⁾.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$ (215.1) Ber. C 44.68 H 3.28 Br 37.16 Gef. C 44.75 H 3.32 Br 37.09

Dinitrophenylhydrazon: Orangefarbene Kristalle aus Benzol, Schmp. 249.5–250°.

Oxim: Farblose Nadeln aus Wasser, Schmp. 147–148°.

1-Hydroxy-1-[2-brom-3-methoxy-phenyl]-hexadiin-(2.4) (2): Zu einer Grignard-Lösung aus 0.486 g **Magnesium** in 15 ccm absol. THF und 2.18 g **Äthylbromid** in 10 ccm THF tropfte

⁸⁾ Aus 2-Brom-*m*-kresol, E. Eliel, D. Rivard und A. W. Burgstahler, J. org. Chemistry **18**, 1679 (1953).

⁹⁾ Die NMR-Spektren wurden im Varian A 60 oder HA 100 in CDCl_3 , TMS als innerer Standard, gemessen. In Klammern sind die elektronisch integrierten Protonenzahlen und die Kopplungen in Hertz angegeben.

man unter Stickstoff 18 mMol *Pentadiin-(1.3)* in 6 ccm THF. Die so bereitete Pentadiin-Grignard-Lösung wurde unter Stickstoff bei 0° zu 2.15 g **1** in 20 ccm THF getropft. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. und 20 Min. Kochen wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und aufgearbeitet, Ausb. 86%. Nach Chromatographie an Al₂O₃ und Kristallisation aus Äther/Petroläther Schmp. 82–83°.

UV: λ_{\max} 283, 278.5, 256 m μ ($\epsilon = 2700, 2650, 900$).

IR: –OH 3650; –C \equiv C– 2280; Aromat 1600, 1580/cm.

C₁₃H₁₁BrO₂ (279.1) Ber. C 55.93 H 3.97 Br 28.63 Gef. C 56.01 H 3.99 Br 28.91

1-[2-Brom-3-methoxy-phenyl]-hexadiin-(2.4) (**4**): 3 g **2** wurden in 15 ccm absol. Äther und 2 ccm *Pyridin* bei 0° mit 3 ccm *Thionylchlorid* in 10 ccm absol. Äther versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. und 15 Min. Kochen wurde auf Eiswasser gegossen, ausgeäthert, neutral gewaschen und getrocknet. Rohausb. 2.4 g **3**.

2.4 g **3** in 20 ccm absol. Äther tropfte man zu 0.5 g *LiAlH₄* in 20 ccm absol. Äther. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. und 15 Min. Kochen wurde zunächst mit Essigester und dann mit 2*n* H₂SO₄ zersetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographie an Al₂O₃ erhielt man Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 113–113.5° (16%).

UV: λ_{\max} 282, 274.5 m μ ($\epsilon = 2400, 2300$).

C₁₃H₁₁BrO (263.1) Ber. C 59.34 H 4.21 Br 30.37 Gef. C 59.71 H 4.35 Br 30.82

1-[3-Methoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl]-hexadiin-(2.4) („*Frutescin*“) (**7**): 110 mg **4** wurden in einer Mitführungsreaktion mit 1.09 g Äthylbromid und 300 mg Magnesium in 20 ccm absol. Äther in die Grignard-Verbindung übergeführt. Die Grignard-Lösung wurde auf festes *Kohlendioxid* gegossen und mit 2*n* H₂SO₄ zersetzt. Nach Aufarbeiten wurde die rohe Säure **6** mit *Diazomethan* verestert und das Produkt chromatographisch gereinigt. Ausb. 38%. Schmp. 70–70.5° (Lit. ²⁾: 67°) (aus Äther/Petroläther). UV- und IR-Spektren stimmten mit denen des Naturstoffs überein.

C₁₅H₁₄O₃ (242.3) Ber. C 74.36 H 5.82 Gef. C 74.01 H 5.90

1-[2-Brom-3-methoxy-phenyl]-hexadiin-(2.4)-on-(1) (**10**): 1.12 g **2** wurden in 20 ccm absol. Äther mit 1 g *Mangandioxid* 1.5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, filtriert und eingedampft. Ausb. 99%. Nach Chromatographie an Al₂O₃ und Kristallisation aus Äther/Petroläther Schmp. 107.5–108.5°.

UV: λ_{\max} 296, 280.5 m μ ($\epsilon = 11200, 12500$).

IR: –C \equiv C– 2250, 2160; >C=O 1670/cm.

C₁₃H₉BrO₂ (277.1) Ber. C 56.34 H 3.27 Br 28.84 Gef. C 56.41 H 3.65 Br 28.38

1-[2-Brom-3-methoxy-phenyl]-1.1-äthylendioxy-hexadiin-(2.4) (**11**): 1.0 g **10** wurde in 50 ccm Benzol mit 1.0 g *Äthylenglykol* und 50 mg *p-Toluolsulfonsäure* 20 Stdn. unter Wasserabscheidung gekocht. Nach Neutralwaschen und Eindampfen wurde an basischem Al₂O₃ chromatographiert, Ausb. 8.2%, Schmp. 113.5–114° (aus Äther/Petroläther).

UV: λ_{\max} 289, 281, 259 m μ ($\epsilon = 3300, 3200, 900$).

IR: –C \equiv C– 2260; Aromat 1600, 1580/cm.

Frutescinon (**13**): 64 mg **11** wurden in 15 ccm absol. Äther unter Stickstoff mit 0.3 mMol *Butyllithium* in 10 ccm Petroläther versetzt. Nach 10 Min. wurde auf festes *Kohlendioxid* gegossen, nach Ansäuern mit verd. Essigsäure ausgeäthert, die sauren Anteile wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und die erhaltene Säure mit *Diazomethan* verestert.

Der rohe Ester **12** wurde in 30 ccm Methanol mit 30 ccm 50-proz. Schwefelsäure auf 60–65° erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wurde ausgeäthert, neutral gewaschen und getrocknet. Aus Äther farblose Kristalle. Schmp. 123.5–124.5° (Lit. 2): 121°, Ausb. 32%. UV- und IR-Spektren stimmten mit denen des Naturstoffs überein.

m-Acetoxy-phenylacetylen (**17**): 30.4 g *m*-Benzoyloxy-benzaldehyd wurden in 70 ccm absol. Pyridin und 2 ccm Piperidin 2 Stdn. mit 26.7 g Malonsäure auf 100° erhitzt. Die nach Zersetzen mit Eis und Salzsäure erhaltene rohe Säure wurde mit Äthanol verestert. Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 63–65°, Ausb. 80% *m*-Benzoyloxy-zimtsäure-äthylester.

UV: λ_{\max} 268.5, 226 m μ ($\epsilon = 28700, 27700$).

IR: C₆H₅CO₂— 1760; —CO₂R 1735; *tr*-CH=CH— 980/cm.

12.1 g des Esters wurden in 75 ccm CCl₄ mit 6.55 g Brom unter Belichtung (Nitrophot-Lampe) bromiert und das erhaltene Dibromid **14** mit 50 g KOH in 250 ccm Methanol und 25 ccm Wasser 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung erhielt man farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 175–185° (Zers.), Ausb. 44% *m*-Hydroxy-phenylpropionsäure (**15**).

0.5 g **15** wurden in 40 ccm Aceton mit 1 g Kupfertetramminsulfat 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde i. Vak. destilliert, Sdp.₁₆ 105–120°, Ausb. 60% *m*-Hydroxy-phenylacetylen (**16**).

IR: —C≡CH 3300, 2120; —OH 3600/cm.

220 mg **16** wurden in 10 ccm Chloroform und 1.5 ccm Pyridin mit 200 mg Acetanhydrid 12 Stdn. bei 20° gerührt. Man erhielt in 96-proz. Ausb. das Acetat **17**. Farbloses Öl, Sdp.₁₄ 100–110°.

IR: —C≡CH 3300; —OAc 1780/cm.

7-[*m*-Acetoxy-phenyl]-heptaen-(2)-diin-(4.6)-ol-(1)-acetat (**20**): Zu 80 mg **17**, 250 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 50 mg Kupfer(I)-chlorid in 10 ccm Äthanol und 14 ccm 50-proz. Äthylamin-Lösung tropfte man unter Stickstoff 80.5 mg 5-Brom-penten-(2)-in-(4)-ol-(1) (**18**) in 5 ccm Äthanol und rührte 1 Stde. bei 20°. Das Reaktionsprodukt chromatographierte man an Al₂O₃ und rührte die mit Äther/Petroläther (1:1) erhaltene Fraktion in 2 ccm Chloroform und 0.5 ccm Pyridin 12 Stdn. bei 0° mit 50 mg Acetanhydrid in 2 ccm Chloroform. Das erhaltene Diacetat **20** kristallisierte aus Äther/Petroläther, Schmp. 90.5 bis 91° (Lit. 5): 89–90°, Ausb. 40%. UV- und IR-Spektren stimmten mit denen des Naturstoffs überein.

C₁₇H₁₄O₄ (282.3) Ber. C 72.33 H 5.00 Gef. C 72.33 H 5.23

3-Äthoxycarbonyl-isochromandion-(1.4) (**22**): Zu 10 g Natrium in 350 ccm absol. Äthanol gab man portionsweise 63.5 g Phthalsäureanhydrid und erhitzte 2 Stdn. zum Sieden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das erhaltene Salz getrocknet, gepulvert und in 150 ccm absol. Dimethylformamid mit 100 g Bromessigsäure-äthylester 4 Stdn. bei 120° gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels nahm man in Äther auf und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak., Sdp._{0.1} 160–170°. Ausb. 82% Phthalsäure-äthoxycarbonyl-methylester-äthylester (**21**).

IR: —CO₂R 1750, 1775/cm.

NMR⁹⁾: arom. H m 2.15–2.60 (4); —CH₂— s 5.30 (2), q 5.70 (2) (*J* = 7), q 5.80 (2) (*J* = 7); —CH₃ t 8.70 (3) (*J* = 7) und t 8.75 (3) (*J* = 7).

24 g einer 33-proz. Natrium-Dispersion in 350 ccm Toluol rührte man mit 96 g **21** 6 Stdn. bei 125°. Anschließend zersetzte man mit Eiswasser und Salzsäure und nahm in Äther auf. Die neutral gewaschene und getrocknete Lösung wurde eingedampft. Durch Digerieren mit Äthanol erhielt man farblose Kristalle, Ausb. 14% **22**, Schmp. 120.5° (aus Äthanol).

NMR: Enolisches $-\text{OH}$ s -0.63 (1); arom. H m $1.6 - 2.7$ (4); $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ q 5.53 (2), t 8.56 (3) ($J = 7$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (234.2) Ber. C 61.54 H 4.30 Gef. C 61.55 H 4.38

3-[Butin-(2)-yl]-isocumarin („Capillarin“) (26): 2.34 g **22** in 9 ccm absol. Dimethylformamid gab man zu 0.5 g einer 50-proz. Natriumhydrid-Suspension in 3 ccm absol. Dimethylformamid, erwärmte nach 1stdg. Rühren auf 80° und versetzte mit 2.6 g 1-Brombutin-(2). Nach weiterem Rühren bei 100° wurde mit verd. Salzsäure zersetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. $72 - 73^\circ$, 3-[Butin-(2)-yl]-3-äthoxycarbonyl-isochromandion-(1.4) (23).

NMR: Arom. H m $1.7 - 2.22$ (4); $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ q 5.75 (2), t 8.8 (3) ($J = 7$); $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ q 6.75 (2) ($J = 2.5$), t 8.43 (3) ($J = 2.5$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (286.3) Ber. C 67.12 H 4.92 Gef. C 66.75 H 4.92

2.0 g **23** in 12 ccm Eisessig erhitzte man 4 Stdn. mit 3 ccm konz. Salzsäure auf 125° , versetzte nach Eindampfen i. Vak. mit Wasser und nahm in Äther auf. Das erhaltene rohe 3-[Butin-(2)-yl]-isochromandion-(1.4) (24) wurde in Äthanol mit Natriumboranat reduziert und das erhaltene Carbinol **25** in 15 ccm Xylol mit 125 mg *p*-Toluolsulfonsäure 24 Stdn. auf 140° erhitzt. Die neutral gewaschene Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen mit Äther/Petroläther (1:10) ergaben 122 mg **26**, aus Äther/Petroläther Schmp. $123.5 - 124^\circ$ (Lit.⁷⁾: 124°), keine Schmp.-Depression mit dem Naturstoff. Auch IR- und UV-Spektren stimmten mit denen des Naturstoffs überein.

NMR: Arom. H m $1.75 - 2.65$ (4), olefin. H t 3.40 (1) ($J = 1.5$); $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ qt 6.55 (2) ($J = 2.5$ und 1.5), t 8.12 (3) ($J = 2.5$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (198.2) Ber. C 78.77 H 5.09 Gef. C 79.27 H 5.24

[119/66]