

Ferdinand Bohlmann, Hans-Christian Hummel und Joachim Laser

Polyacetylenverbindungen, 158<sup>1)</sup>

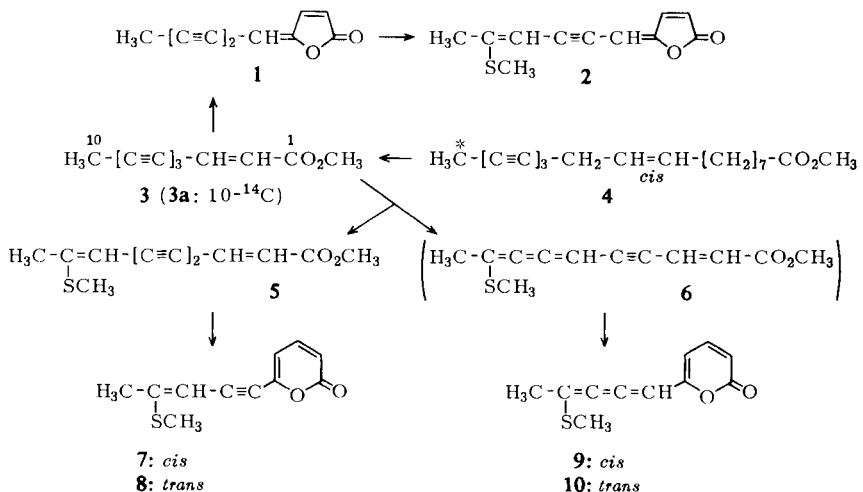
## Biogenese und Synthese der Pyrone aus *Anthemis austriaca* Jacq.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 15. Mai 1968)

Die aus *Anthemis*-Arten isolierten Pyrone **7** und **9** werden, wie durch Verfütterung markierter Vorstufen gezeigt wird, aus Dehydromatricariaester (**3**) gebildet. Durch Synthese der *cis*,*trans*-isomeren Pyrone **7** und **8** wird die Konfiguration des Naturstoffs endgültig sichergestellt.

Vor einiger Zeit haben wir aus *Anthemis austriaca* Jacq. die  $\alpha$ -Pyrone-Derivate **7**, **9** und **10** isoliert<sup>2)</sup>, während in vielen anderen *Anthemis*-Arten die entsprechenden Butenolide vom Typ **2**<sup>3)</sup> vorkommen. Es war daher von Interesse, die Frage zu prüfen, ob die Pyrone aus dem im Tribus *Anthemideae* weitverbreiteten Dehydromatricariaester (**3**) entstehen, wobei das folgende Schema die Bildung der Pyrone bzw. Butenolide erklären würde<sup>2)</sup>:



<sup>1)</sup> 157. Mittteil.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 101, 3243 (1968).

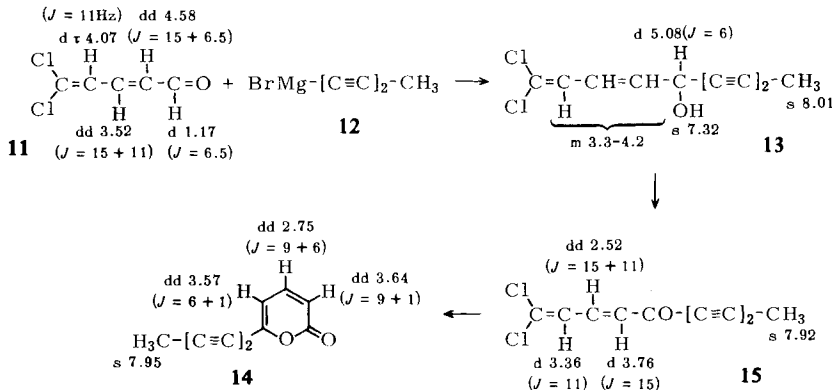
<sup>2)</sup> F. Bohlmann, K.-M. Kleine und C. Arndt, Liebigs Ann. Chem. 694, 149 (1966).

<sup>3)</sup> F. Bohlmann, K.-M. Kleine, C. Arndt und S. Köhn, Chem. Ber. 98, 1616 (1965).

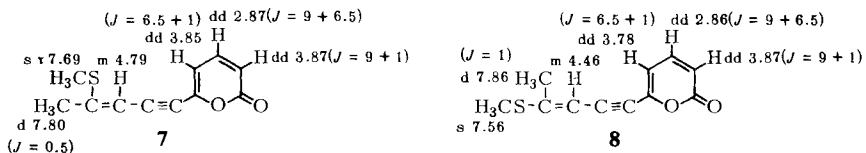
Wir haben daher sowohl **3a**<sup>4)</sup> als auch die entsprechende Vorstufe **4** (Darstellung s. Versuchsteil) an *Anthemis austriaca* Jacq. verfüttert. Es zeigt sich, daß sowohl **3a** als auch **4** mit hoher Einbaurate in die Pyrone **7** und **9** übergeführt werden. Damit ist sichergestellt, daß diese Pyrone tatsächlich aus **3** gebildet werden und nicht auf einem andersartigen Wege entstehen. Zu prüfen wäre noch, ob Verbindungen vom Typ **2** tatsächlich aus **1** und **7** aus **5** aufgebaut werden.

Bei der Verfütterung von **4** haben wir auch den Matricariaester isoliert. Dieser ist jedoch inaktiv, woraus man folgern kann, daß offenbar eine nachträgliche Hydrierung einer Dreifachbindung jedenfalls bei dieser Pflanze nicht möglich ist.

Um die Frage der Konfiguration der Thioenoläther-Gruppierung in **7** endgültig sicherzustellen, haben wir die isomeren Pyrone **7** und **8** synthetisch aufgebaut. Ausgehend von 5,5-Dichlor-pentadien-(2.4)-al-(1) (**11**) erhält man mit Pentadiin-(1.3)-yl-magnesiumbromid (**12**) das kristallisierte Carbinol **13**, das mit Mangandioxid zum Keton **15** oxidiert wird. Dieses liefert beim Erhitzen in Dioxan mit wäßriger Salzsäure das Pyron **14**:



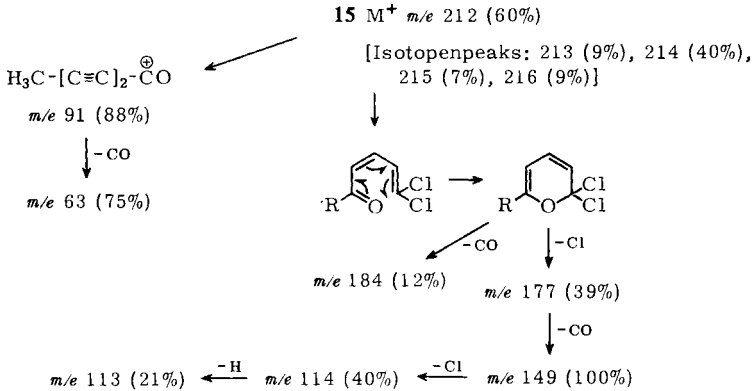
Für die Addition von Methylmercaptan ist die radikalische Reaktion vorzuziehen; mit Natriummethylmercaptid erhält man nur eine 6proz. Ausbeute. In beiden Fällen entsteht nur das *trans*-Isomere **8**, das jedoch z. T. durch UV-Bestrahlung in das *cis*-Isomere **7** umgelagert werden kann. Letzteres stimmt in allen Eigenschaften mit denen des Naturstoffs überein. Die NMR-Daten der beiden Isomeren bestätigen eindeutig die angenommene Konfiguration für den Naturstoff<sup>2)</sup>.



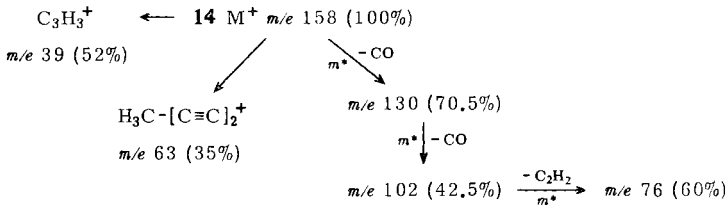
Bedingt durch die Anisotropie der Dreifachbindung wird jeweils die NMR-Resonanz der C-Methylgruppe (bei **7**) bzw. der S-Methylgruppe (bei **8**) zu niederen Feldern verschoben.

4) F. Bohlmann und J. Laser, Chem. Ber. **99**, 1834 (1966).

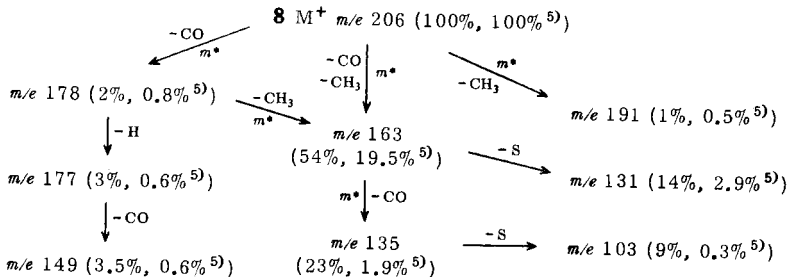
Die Massenspektren der dargestellten Pyrone und des Ketons **15** sind durch die folgenden Fragmentierungsschemata zu interpretieren:



Hier fällt die CO-Abspaltung zu *m/e* 184 und 149 auf, die evtl. aus cyclischen Zwischenprodukten erfolgt. Die CO-Abspaltung ist erwartungsgemäß auch im Spektrum von **14** stark hervortretend:



Die Massenspektren der *cis,trans*-isomeren Pyrone **7** und **8** stimmen praktisch überein. Hier fällt die gekoppelte Abspaltung von CO und CH<sub>3</sub> auf, für die ein starker metastabiler Peak zu beobachten ist. Selbst bei 10 eV tritt diese Fragmentierung deutlich in Erscheinung:



Dem ERP-Sondervermögen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der Stiftung Volkswagenwerk für den Massenspektrographen.

<sup>5)</sup> Bei 10 eV.

## Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Äther wurden im Beckman DK 1, die IR-Spektren in  $\text{CCl}_4$  im Beckman IR 9, die NMR-Spektren in  $\text{CCl}_4$  bzw.  $\text{CDCl}_3$  im Varian HA 100 mit TMS als innerem Standard und die Massenspektren im MS 9 der AEI aufgenommen. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass. Die Aktivitätsmessungen wurden im Beckman-Szintillationszähler durchgeführt.

[18- $^{14}\text{C}$ ]Octadecen-(9c)-triin-(12.14.16)-säure-methylester (**4**)<sup>6)</sup>: 1 mMol Tridecen-(9c)-in-(12)-säure-methylester<sup>7)</sup> in 10 ccm Methanol/THF (1:1) versetzte man mit 5 mg  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ , 50 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 0.6 ccm 50proz. Äthylamin-Lösung. Unter  $\text{N}_2$  tropfte man anschließend bei 0° in 30 Min. 1.1 mMol 1-Brom-[5- $^{14}\text{C}$ ]pentadiin-(1.3)<sup>8)</sup> in 5 ccm Methanol/THF (1:1) hinzu, rührte noch 2 Stdn. bei 20° und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand chromatographierte man zunächst grob an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Petroläther/Äther 30:1) und destillierte i. Vak. den unumgesetzten  $\text{C}_{13}$ -Ester weitgehend ab. Der Rückstand wurde durch Dünnschichtchromatographie ( $\text{SiO}_2$  HF 254, Äther/Petroläther 1:4 als Laufmittel) gereinigt. Ausb. 14% **4**.

IR:  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  2230;  $-\text{CO}_2\text{R}$  1750;  $-\text{CH}=\text{CH}-$  1665/cm.

NMR:  $\sigma$   $\tau$  8.04 (3),  $\delta$  7.00 (2) ( $J = 5.5$  Hz),  $m$  4.58 (2),  $m$  8.0 (2),  $m$  8.2 (10),  $t$  7.78 (2) ( $J = 7$ ),  $s$  6.40 (3) (Signale in der Reihenfolge der Gruppen, beginnend mit  $\text{CH}_3\text{C}\equiv$ ). Spez. Aktivität  $8.2 \cdot 10^9$  tpm/mMol.

Verfütterung von **3a** an *Anthemis austriaca* Jacq.: 6.1 mg **3a**<sup>4)</sup> (Akt.  $1.3 \cdot 10^8$  tpm) in 0.5 ccm Baumwollsaatöl emulgierte man unter Zusatz von Saccharosemonostearat in 200 ccm Wasser und stellte für 45 Stdn. intakte Pflanzen ein. Anschließend zerkleinerte man die Wurzeln (158 g) und extrahierte zweimal mit Äther/Petroläther (1:2). Den Extrakt chromatographierte man an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (vgl. l. c.<sup>2)</sup>) und isolierte die Pyrone **7** und **9**. **7** überführte man in das Sulfon (vgl. l. c.<sup>2)</sup>). **9** (Schmp. 109°) und das Sulfon von **7** kristallisierte man bis zur konstanten Aktivität um und erhielt schließlich 9 mg 7-Sulfon, spez. Akt.  $1.73 \cdot 10^7$  tpm/mMol und 15 mg **9**, spez. Akt.  $3.95 \cdot 10^7$  tpm/mMol.

Verfütterung von **4** an *Anthemis austriaca* Jacq.: 7.15 mg **4** (Akt.  $5.94 \cdot 10^7$  tpm) verfütterte man wie oben an intakte Pflanzen und isolierte aus dem Extrakt von 120 g Wurzeln die Pyrone **7** und **9**. Nach Kristallisation bis zur konstanten Aktivität erhielt man 7.6 mg 7-Sulfon, Schmp. 149°, spez. Akt.  $1.66 \cdot 10^6$  tpm/mMol und 10 mg **9**, Schmp. 109°, spez. Akt.  $5.8 \cdot 10^6$  tpm/mMol.

Der ebenfalls isolierte *Matricariaester* (30 mg) war inaktiv.

1,1-Dichlor-decadien-(1t,3t)-diin-(6,8)-on-(5) (**15**): Zu 9.0 g 5,5-Dichlor-pentadien-(2,4)-al-(1) (**11**)<sup>9)</sup> in 20 ccm absol. THF tropfte man bei 20° unter Rühren in 70 Min. eine Grignard-Lösung (**12**) aus 5.3 g Pentadiin-(1.3) in 70 ccm absol. Äther. Nach 1stdg. kräftigen bei 20° zersetzte man mit Ammoniumchlorid-Lösung, nahm in Äther auf und kristallisierte den Rückstand aus Äther/Petroläther; farblose Kristalle, Schmp. 91°, Ausb. 53% **13**.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  248, 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 31\,000$ , 27 200).

IR:  $-\text{OH}$  3615;  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  2265;  $\text{>C=C<}$  1645, 1620, 1590/cm.

6) Dargestellt von Herrn Dipl.-Ing. R. Reinecke.

7) F. Bohlmann, R. Jente, W. Lucas, J. Laser und H. Schulz, Chem. Ber. **100**, 3183 (1967).

8) Dargestellt aus [1- $^{14}\text{C}$ ]Pentadiin-(2,4)<sup>4)</sup> mit Natriumhypobromit<sup>7)</sup>.

9) L. Zakharkin und L. Sorokina, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1960**, 1583, C. A. **55**, 9276 (1961).

550 mg **13** in 40 ccm Äther rührte man 3 Stdn. mit 5.5 g *Mangandioxid*. Nach Abfiltrieren des Mangandioxids kristallisierte man den Rückstand aus Äther/Petroläther, farblose Kristalle, Schmp. 88°, Ausb. 94% **15**.

UV:  $\lambda_{\max}$  (316), 305.5, 287.5, (225)  $m\mu$  ( $\epsilon = 22\,700, 24\,500, 20\,400, 4800$ ).

IR:  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  2250, 2170;  $\text{>C=O}$  1700;  $\text{>C=C<}$  1630, 1618, 1595  $1575/\text{cm}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$  (213.1) Ber. C 56.39 H 2.82 Gef. C 56.40 H 2.83

6-[*Pentadiin-(1.3)-yl*]- $\alpha$ -pyron (**14**): 1.0 g **15** in 100 ccm Dioxan erhitzte man mit 55 ccm 0.2 *n HCl* 20 Stdn. zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert und der Rückstand an  $\text{SiO}_2$  chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (10:1) eluierte man zunächst 625 mg unumgesetztes **15** und anschließend 237 mg **14**, farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 110°.

UV:  $\lambda_{\max}$  (370), (352), 337, 331, 258, 244.5, 231.5  $m\mu$  ( $\epsilon = 3500, 11\,400, 17\,000, 17\,000, 3600, 4300, 2700$ ).

IR:  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  2240;  $\alpha$ -Pyron 1730, 1610/ $\text{cm}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_2$  (158.1) Ber. C 75.97 H 3.80 Gef. C 75.89 H 3.89

*trans*-6-[4-Methylmercapto-penten-(3)-in-(1)-yl]- $\alpha$ -pyron (**8**)

a) 150 mg **14** in 5 ccm *Methylmercaptan* versetzte man mit 50 mg *Natriummethylmercaptid* und verdampfte nach 5 1/2 Stdn. das überschüss. Methylmercaptan. Den Rückstand chromatographierte man an  $\text{SiO}_2$  und eluierte mit Petroläther/Äther (10:1) zunächst unumgesetztes **14** und anschließend 12 mg (6%) **8**.

b) 75 mg **14** in 5 ccm *Methylmercaptan* erhitzte man mit 5 mg *Azobutyronitril* 6 Stdn. im Rohr auf 50°. Nach Chromatographie (s. o.) erhielt man 43 mg (42.5%) **8**, gelbliche Kristalle aus  $\text{CCl}_4$ , Schmp. 85°.

UV:  $\lambda_{\max}$  365, 287, 226  $m\mu$  ( $\epsilon = 19\,000, 7000, 7500$ ).

IR:  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  2200;  $\alpha$ -Pyron 1750, 1620;  $\text{R}-\text{S}-\overset{|}{\text{C}}=\text{C}<$  1530/ $\text{cm}$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$  (206.3) Ber. C 64.11 H 4.89 Gef. C 63.97 H 4.94

*Isomerisierung zu 7*: 43 mg **8** in 50 ccm Äther bestrahlte man 30 Min. mit UV-Licht. Das erhaltene Gemisch trennte man durch Chromatographie an  $\text{SiO}_2$ . Mit Petroläther/Äther (10:1) eluierte man zunächst **7** und anschließend **8**. Nach mehrfacher Kristallisation aus Petroläther erhielt man 7 mg **7**, gelbe Kristalle, Schmp. 68°. UV-, IR- und NMR-Spektrum stimmen mit denen des Naturstoffs überein.

$\text{M}^+ m/e$  206.0397 (Ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$  206.0401)

[195/68]